

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAÏD
FACULTE DE MEDECINE
DR. B. BENZERDJEB - TLEMCEN



وزارة التعليم العالي
والبحث العلمي
جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب
د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :

**Etablissement d'un protocole de validation du remplissage industriel des
gélules basé sur l'analyse des risques AMDEC**

Présenté par :

**BELLACHE Salima
MEBREK Imene**

Soutenu le
03/07/2018

Le Jury

Président :

Dr SABER ZENAGUI Nawel

Maître -assistante en Médecine Nucléaire

Membres :

Dr BOUKLI HACENE Bassim

Pharmacien Enseignant associé

Dr ELYEBDRI Nassima

Maître-assistante en Pharmacognosie

Dr MERZOUG Soumia

Maître -assistante en Chimie Thérapeutique

Dr NEHAL Chahinez

Maître -assistante en Pharmacie Galénique

Encadreur

Dr GUENDOUZ Souheyla

Maître -assistante en Pharmacie Galénique

Encadreur industriel

Dr BESTANDJI Maya

Directrice assurance qualité- MERINAL

Mr BELEDJHEM Laden

Chef de service validation- MERINAL

Remerciement

Au terme de ce travail réalisé au sein de la firme pharmaceutique MERINAL Alger, nos profonds et sincères remerciements vont :

Avant tout au bon dieu le tout puissant de nous avoir données la force et la patience afin de mener à terme notre travail.

A notre encadreur Dr Guendouz Souhila : maitre assistante en pharmacie galénique : Nous avons eu le grand plaisir de travailler sous votre direction, et avons trouvé auprès de vous le conseiller et le guide qui nous a reçues en toute circonstance avec sympathie, sourire et bienveillance. Veuillez, cher Maître, trouvé dans ce modeste travail l'expression de notre haute considération, de notre sincère reconnaissance et de notre profond respect.

A Mr Lechheb Samir : directeur technique des laboratoires MERINAL Alger, et Maya Bestandji directrice du service assurance qualité MERINAL : sans vous ce travail ne serait pas aussi riche et n'aurait pas pu avoir le jour. Nous vous sommes très reconnaissantes de nous avoir offert l'opportunité d'effectuer ce travail au sein de votre entreprise, et d'avoir mis à notre disposition tous moyens nécessaires à son bon déroulement. Merci infiniment.

A Mr Beledjhem Laden : chef de service de validation MERINAL : Votre compétence professionnelle incontestable ainsi que vos qualités humaines vous valent l'admiration et le respect de tous. Nous ne vous remercierons jamais assez pour votre soutien, vos conseils judicieux et votre aide précieuse, Vous êtes et vous serez pour nous l'exemple de rigueur et de droiture dans l'exercice de la profession. Merci infiniment.

Nous tenons à exprimer notre gratitude, notre profond respect, et nos remerciements de l'honneur que vous nous faites en siégeant dans notre jury de thèse Mme : Saber zenagui Nawel qui nous a fait honneur par sa présence en qualité : président de jury, Mr Boukli Hacen Bassim, Mme Elyebdri Nassima, Mme Merzoug Soumeya, Mme Nehal Chahinez qui ont accepté de faire partie de ce jury, d'examiner ce travail, et consacré de leurs temps pour son évaluation.

Notre gratitude s'adresse à tout le personnel des laboratoires MERINAL pour leur aide et leurs encouragements.

Nous tenons à remercier chaleureusement, tous nos proches et tous ceux qui, de près ou de loin, nous ont apporté leurs sollicitudes pour accomplir ce Travail.

Dédicace

En ce moment particulier dans ma vie, je tiens à dédier cet humble travail :

A mes très chers parents : *Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être. Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours. Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices, bien que je ne vous en acquitterai jamais assez. Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie et faire en sorte que jamais je ne vous déçoive.*

On manque trop souvent les occasions pour exprimer son attachement et ses sentiments aux êtres qu'on chérit, voilà pourquoi je m'en voudrais de ne pas profiter de ce jour spécial pour vous dire combien vous comptez pour moi :

A ma sœur Tadhla : *Mon refuge permanent dans mes moments d'angoisse devant l'adversité. Merci d'avoir su susciter et entretenir en moi la patience et l'acharnement, merci de ton amitié sur laquelle je peux compter et de ton dévouement toujours constant. Plus qu'une sœur, tu es mon amie, ma confidente, ma complice. Ce témoignage de mon affection est bien peu de choses au regard de tout ce que je te dois. Toute ma reconnaissance et ma profonde gratitude.*

A ma sœur Thinhinane : *les sœurs sont liées par leurs âmes et non par leurs corps, ton soutien moral l'approuve, malgré que tu es dans un autre continent, t'es toujours présente, tes conseils, tes remarques, me comptent énormément, merci sœur.*

A ma sœur Tassousna : *que j'ai tant embêté durant ma période de stage à Alger, tout mon stress s'éteint quand je parle avec toi, t'es mon exemple de tendresse, de générosité, et de bonté, que dieu te bénisse et fait de tes trois princesses ta fierté, ton bonheur, et ta joie, merci sœur.*

A ma sœur Tissila : *ma grande sœur, ma 2eme mère, l'exemple d'une femme réussie, t'as su diriger ta vie privée et professionnel à merveille, t'es homme et femme à la fois, que dieu te garde ta santé, et qu'il réalise tes vœux, merci sœur.*

A mes frères : *slim, ouaghli, mazigh et ferhat, un frère est un allié sur qui on peut compter et en qui on peut faire une confiance aveugle, par croyance qu'il ne peut jamais nous lâcher. Dieu merci de vous avoir dans ma vie, Puisse Dieu vous prêter une très longue vie afin que vous puissiez savourer le fruit de toutes vos bonnes actions.*

A mes chers : Nadir, Hafid et Sofiane à qui je dois beaucoup de respect.

A Chikh Mounir : Jamais je ne pourrai oublier tous les services que vous m'avez rendus. Toute ma reconnaissance. Que votre droiture, votre sens du devoir et votre désintéressement soient pour moi un exemple dans la vie. Pieux, vertueux et modèle de persévérance, vous avez toujours incarné à mes yeux, la bonté, la sagesse et l'honnêteté. Vous avez été un cinquième frère pour moi. Merci.

A mes belle-sœur : Sonia, Hanene, Sonia, et Karima.

A mes nièces et neveux : Nissa, Yasmina, Rania, Cylia, Roumaissaa, Dihia, Iyad, Sara, Kamelia, Luiz, Ziyad : Aucun mot ne pourrait exprimer l'attachement, l'amour et la tendresse que j'éprouve pour vous. Je prie le bon Dieu de me donner la force et les moyens de toujours prendre soin de vous.

A Toi : je sais que tu te reconnaitras, car sans même te parler, tu me comprends, tu es toujours là pour me consoler quand j'ai mal. Quand je me sens abattue, tu réussis à me faire sourire et à me redonner cette force que je croyais éteinte en moi, tu me pousses à aller jusqu'au bout de moi, même à l'extrême limite de mes possibilités, merci d'enseigner ma vie dans les journées les plus grises. B.M.

A mes meilleurs amis : Dihia, Fahima, Soumia(mon amour), Katia, Lilya : l'amitié est une chose rare, vraie et belle, ce sont vous mes amis qui me faites tant apprécier la vie.

A la famille CHIKH, slimane, karima, wafaa, souad : ma famille d'adoption, qui était ma deuxième famille pendant ma résidence à tlemcen. Merci infiniment.

A ma binôme Imene et toute sa famille.

A tous ceux qui me sont chers.

BELLACHE SALIMA.

Dédicace

Je dédie ce modeste travail à :

A L'homme de ma vies, mon exemple éternel ; mon soutien morale, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir. Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite. Ta patience sans fin, ta compréhension et ton encouragement sont pour moi le soutien indispensable que tu as toujours su m'apporter .Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir. Puisse Allah vous préserver et vous procurer santé et bonheur.

MON TRES CHER PERE.

De tous les pères tu es le meilleur.

A la lumière de mes jours, la flamme de mon cœur, ma vie et ma bonheur .Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi. Tu m'as comblé avec ta tendresse, ta patience ta prière et ta Bénédiction qui m'ont étaient un grand secours tout au long de ma vie. En ce jour mémorable, mon parcours pour moi ainsi que pour toi, reçoit ce travail en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estime. Puisse Allah tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur afin que je puisse te combler à mon tour.

Maman que j'adore.

A mon très cher frère SALAH EDDINE

Présent dans tous mes moments d'examens par son soutien moral et ses belles surprises sucrées. Ton encouragement et ton soutien étaient la bouffée d'oxygène qui me ressourçait dans les moments pénibles.

Je te souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de réussite et de sérénité.

A ma très chère sœur WAFAE

Une sœur comme on ne peut trouver nulle part ailleurs, en souvenir d'une enfance dont nous avons partagé les meilleurs et les plus agréables moments. Pour toute la complicité et l'entente qui nous unissent, ce travail est un témoignage de mon attachement et de mon amour. Puisse dieu vous protéger, garder et renforcer notre fraternité.

Je te souhaite tout le bonheur du monde.

A toute ma famille : mes tantes, mes oncles ainsi que mes cousins et cousines.

A Ma binôme SALIMA BELLACHE

Sans toi rien n'aurait été pareil .Merci d'avoir toujours été là ; dans les bons comme dans les mauvais moments, tu es pour moi l'amie et la sœur sur qui je peux compter.

Je prie dieu le tout puissant pour qu'il te donne bonheur et prospérité.

A mes chères amies : RADIA, SETTI,BOUCHRA, SIHAM, FATIMA, NADIA ... qui m'ont accompagnée durant mes années d'études, merci pour vos soutiens et votre joie de vivre. Merci les amis, j'espère sincèrement que nous garderons contact. Je vous souhaite tous un avenir plein de succès.

A tous l'équipe de la pharmacie BENMANSOUR

En particulier,

Dr BENMANSOUR ABDELLAH

Aux personnes dont j'ai bien aimé la présence dans ce jour

A tous ceux dont l'oubli du nom n'est pas celui du cœur.

A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.

MEBREK IMENE

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	iii
LISTE DES FIGURES	v
LISTE DES SCHEMAS.....	vi
LISTE DES TABLEAUX.....	vii
INTRODUCTION.....	1
DONNEES THEORIQUES	3
I. Le risque qualité et son management	4
I.1 Définitions de la qualité.....	4
I.2 Les bases réglementaires en termes de qualité	4
I.2.1 Les normes ISO.....	5
I.2.2 Les normes des BPF.....	5
I.2.3 Les normes ICH	6
I.3 Amélioration continue :	6
I.4 Le risque qualité	9
I.4.1 Définition du risque.....	9
I.4.2 Grille de cotation et classification des risques	9
I.5 Management risque qualité.....	11
I.5.1 Processus général de Management Risque Qualité.....	13
I.5.2 Intérêt et limites.....	15
I.6 Les outils de management du risque qualité.....	15
I.6.1 Les outils qualité permettant d’optimiser l’analyse de risque.....	16
I.6.2 Les outils d’analyse du risque Qualité- ICHQ9	18
II. Validation d'un procédé de remplissage des gélules en industrie pharmaceutique..	29
II.1 Les gélules	29
II.2 Définitions de la validation.....	30
II.3 Intérêts de la validation.....	31
II.4 Bases réglementaires en termes de validation	32
II.5 Les types de validation	34
II.5.1 La validation prospective	34
II.5.2 La validation concomitante	34
II.5.3 La validation Rétrospective.....	34

II.5.4	La revalidation.....	35
II.6	Les pré-requis	36
II.7	Les documents de validation	38
II.7.1	Le protocole.....	38
II.7.2	Le rapport	39
II.8	Les différentes approches de validation	40
II.8.1	L’approche traditionnelle de validation	40
II.8.2	L’approche Quality by Design	41
PARTIE PRATIQUE		44
III.	Matériel et méthodes	45
III.1	Objectif de l’étude.....	45
III.2	Présentation de la firme pharmaceutique	45
III.3	Constitution du groupe de travail.....	46
III.4	Etablissement d’un protocole de validation.....	46
IV.	Résultats	56
IV.1	Analyse des risques.....	56
IV.2	Canevas général de protocole de validation.....	72
IV.3	Canevas de protocole de validation du « FLUCONAZOL 50mg ».....	86
V.	Discussion	99
CONCLUSION		104
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES		105
ANNEXES		108
GLOSSAIRE DES TERMES SCIENTIFIQUES		114

LISTE DES ABREVIATIONS

5M : Matière, Matériel, Milieu, Méthode, Main D'œuvre

ΔP : Différence de pression

Add : Arbre Des Défaillances

AFNOR : Association Française De Normalisation

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AMDEC : Analyse des Modes de Défaillances, de leurs Effets et de leur Criticité

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

APR : Analyse Préliminaire Du Risque

AQ : Assurance Qualité

AQC : Attributs Qualité Critique

AQP : Assurance Qualité Pharmaceutique

BPF : Bonnes Pratiques De Fabrication.

CAPA : Actions Correctives Et Actions Préventives.

CEI : Commission Electrotechnique Internationale

CQ : Contrôle Qualité

DS : *Design Space*

EMEA/EMA : *European Medicinal Agency*

EXP : Excipient

GMP : *Good Manufacturing Practices*

FDA : *Food And Drug Administration*

H : Humidité

HACCP : *Hazard Analysis Critical Control Point*

HAZOP: *Hazard And Operability Analysis.*

HR : Humidité Résiduelle

ICH : Conférence Internationale Sur L'harmonisation

IN : Instruction

IPC : *Control In Process*

IPR : Indice De Priorité Du Risque

ISO : *International Organization For Standardisation*

LCQ : Laboratoire de Contrôle Qualité

MP : Matière Première

NOR : *Normal Operating Range*
PA : Principe Actif
PAR : *Proven Acceptable Range*
PAT : *Process Analytical Technology*
PCP : Paramètres Critiques du Procédé
PMA : *Pharmaceutical Manufactures Association.*
PR : Procédure
PV : Protocole de Validation
QBD : *Quality By Design*
QI : Qualification d'Installation
QO : Qualification Opérationnelle
QP : Qualification de Performance
R et D : Recherche et Développement
Rt : Temps de rétention
SMQ : Système De Management De La Qualité.
T : Température

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Perception de la qualité selon l'entreprise et le client	4
Figure 2 : Schéma illustrant un système de qualité pharmaceutique selon l'ICH Q10	6
Figure 3 : La roue de Deming	7
Figure 4 : Les niveau de risque	11
Figure 5 : Les grandes étapes de la méthodologie de gestion des risques qualité	13
Figure 6: Schéma d'un diagramme d'Ishikawa.....	17
Figure 7: Méthodologie générale d'une analyse de risque	18
Figure 8: Déroulement d'une analyse HAZOP	23
Figure 9: Schéma général du remplissage des gélules	30
Figure 10: Etape de mise en gélule	30
Figure 11: Détermination de la nécessité d'une revalidation	35
Figure 12: Déroulement de la qualification.....	36
Figure 13: Structure du plan directeur de validation.....	37
Figure 14: Schéma représentant la succession des différents documents utilisés dans la stratégie de validation	40
Figure 15: Quel système qualité pour un QbD effectif ? Décisions pharmaceutiques fondées sur le risque	41
Figure 16: Interaction entre l'espace de connaissance, le <i>design space</i> , et l'espace de contrôle.....	42
Figure 17: Organigramme des interactions entre la gestion du risque et la démarche QbD	43
Figure 18: Evolution de l'entreprise MERINAL au fil des années	45

LISTE DES SCHEMAS

Schéma 1 : Les actions d'amélioration	7
Schéma 2: Les étapes de l'analyse préliminaire du risque.....	19
Schéma 3 : Représentation de l'arbre de défaillance.	20
Schéma 4: Méthodologie de construction d'un arbre de défaillance.	20
Schéma 5: Les étapes d'une analyse HACCP.....	21
Schéma 6: Les différentes activités de validation	31
Schéma 7: Les pré-requis à la validation	37
Schéma 8 : Schéma récapitulatif des actions qui découlent du PVD	38
Schéma 9: Schéma général du déroulement d'une validation de procédé prospective	39
Schéma 10 : La méthodologie de l'analyse de risque (AMDEC) de procédé de remplissage de gélules.....	48
Schéma 11 : Modélisation du procédé	50

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Les outils et méthodes de la gestion de la qualité	8
Tableau II : Cotation de l'occurrence	10
Tableau III : Cotation de la sévérité	10
Tableau IV : Cotation de la détectabilité	10
Tableau V: Structure de la ligne directrice ICH Q9	12
Tableau VI: Récapitulatif des principales méthodes d'analyse de risques	16
Tableau VII : L'outil QQQCP	17
Tableau VIII : Utilisation des outils qualité	18
Tableau IX : Exemple d'un tableau AMDEC	28
Tableau X : Comparaison de l'évolution de la réglementation entre l'Europe et USA	33
Tableau XI : Les différentes missions confiées aux services lors de la validation	36
Tableau XII : Les approches du procédé de validation	43
Tableau XIII : Cotation de la sévérité.	51
Tableau XIV : Cotation de la probabilité.	51
Tableau XV : Cotation de la détectabilité.	52
Tableau XVI : Classification du risque en fonction de la sévérité et de l'occurrence.	52
Tableau XVII : Classification du risque en fonction de la sévérité, détectabilité	53
Tableau XVIII : Classification du risque en fonction de la sévérité, détectabilité et la probabilité.....	54
Tableau XIX: Résultats de l'AMDEC réalisée sur le nettoyage.....	57
Tableau XX: Résultats de l'AMDEC réalisée sur les conditions atmosphériques à l'intérieur des locaux	58
Tableau XXI: Résultats de l'AMDEC réalisée sur l'étape de pesée – vérification de la matière première.....	59
Tableau XXII: Résultats de l'AMDEC réalisée sur l'étape de pesée proprement dite	60
Tableau XXIII: Résultats de l'AMDEC réalisée sur l'étape de pesée- tamisage.....	62
Tableau XXIV: Résultats de l'AMDEC réalisée sur les étapes de granulation - aspiration / transfert.....	63
Tableau XXV: Résultats de l'AMDEC réalisée sur les étapes de granulation–mélange sec	64
Tableau XXVI : Résultats de l'AMDEC réalisée sur les étapes de granulation–mouillage	65
Tableau XXVII: Résultats de l'AMDEC réalisée sur les étapes de granulation– formation du grain.....	66
Tableau XXVIII: Résultats de l'AMDEC réalisée sur les étapes de granulation– Calibrage humide/ séchage	67
Tableau XXIX: Résultats de l'AMDEC réalisée sur les étapes de granulation – Calibrage sec.....	68
Tableau XXX: Résultats de l'AMDEC réalisée sur l'étape ajout de la phase externe/ lubrification	69
Tableau XXXI: Résultats de l'AMDEC réalisée sur les étapes transfert/ division BIN.....	70
Tableau XXXII: Résultats de l'AMDEC réalisée sur l'étape de mise en gélules.....	71
Tableau XXXIII: Les attributs qualité critiques des gélules	72

INTRODUCTION

Dans le contexte actuel de mondialisation, caractérisé par une évolution continue et une concurrence rude, les systèmes de production sont tenus de garder un niveau de performance satisfaisant pour assurer leur survie. Dans un tel environnement, la performance des systèmes de production, la fiabilité des équipements, la maîtrise des risques et des aléas de production, restent les mots clés pour assurer la survie des entreprises.

Dans le monde pharmaceutique, les titulaires d'une autorisation de fabrication sont aussi dans l'obligation de bâtir et de mettre en œuvre un système d'assurance de la qualité pharmaceutique(AQP) efficace, et ce, afin d'assurer leur conformité aux exigences des bonnes pratiques de fabrication (BPF).

Les BPF exige que la qualité soit un élément intrinsèque du produit et non une simple caractéristique révélée par des tests. Donc le produit, doit non seulement répondre aux spécifications finales, mais également être fabriqué dans les mêmes conditions et en suivant les mêmes procédures à chaque fois.

La notion essentielle de qualité découle la nécessité de la validation, cette dernière a vu le jour avec les effets secondaires de la thalidomide en 1962 (1). Elle se définit comme une démonstration assurant, avec un grand degré de certitude, qu'un procédé permettra d'atteindre les résultats escomptés, de façon uniforme et continue.

La validation pharmaceutique n'est pas seulement un exercice règlementaire, mais elle représente aussi une démarche de progrès qui, par une meilleure connaissance et une meilleure maîtrise des procédés, permet une diminution des coûts de production et de contrôle.

On peut établir la validité des procédés au moyen d'étude prospective, concomitante ou rétrospective. La validation prospective recouvre les données recueillies d'après un protocole planifié. Il s'agit de la méthode la plus sûre et c'est l'établissement du protocole de validation qui est notre objectif dans ce thème.

Le protocole de validation est un plan écrit indiquant comment la validation sera effectuée et précisant notamment les paramètres d'essai, les caractéristiques du produit, l'équipement de production. Ce document doit renfermer des précisions sur les étapes critiques du procédé de fabrication qui doivent être mesurées, les limites acceptables de variabilité et la façon dont le système devrait être mis à l'essai.

En revanche, les approches telles que le contrôle du produit ainsi que le contrôle statistique des procédés sont insuffisantes pour résoudre, prévenir et éviter les problèmes qui peuvent apparaître ultérieurement.

Alors, comment peut-on prédire puis réduire les défaillances d'un produit ou d'un processus et sur quelles étapes intervenons-nous pour exercer nos contrôles ?

L'analyse des risques constitue un outil majeur et une étape indispensable dans la mise en œuvre d'un projet de validation. Elle permettra, en effet, de savoir orienter les efforts de validation et d'optimiser tous les processus qui en découlent. Il devrait être possible de réduire tout effort injustifié autour d'un programme de validation pour des risques minimes d'échec.

Parmi les outils techniques de prévention des problèmes potentiels, la méthode AMDEC, qui apporte une aide précieuse notamment lorsque l'exigence client en termes de qualité est forte. Elle s'appuie sur une méthodologie qui détaille avec rigueur toutes les étapes. Tout risque de défaillance est ainsi repéré et des actions correctives et préventives seront mises en place.

A travers ce document, nous définirons à premier abord, la qualité et les outils d'amélioration continue. Nous expliciterons ensuite les principes généraux de la gestion du risque qualité dans l'industrie pharmaceutique pour satisfaire aux exigences réglementaires. Dans la deuxième partie nous aborderons la validation d'un procédé de fabrication en illustrant les intérêts, les types, les pré requis et les documents de la validation.

Nous développerons ensuite la démarche suivie pour la rédaction d'un protocole de validation d'un procédé de remplissage de gélules et l'analyse de risque AMDEC qui a servi de justification du plan d'échantillonnage illustré dans le protocole de validation conçu en se référant aux exigences BPF (annexe 15).

DONNEES THEORIQUES

I. Le risque qualité et son management

D'après l'ISO 9001 et l'ICH Q10, un système Qualité est un modèle de système efficace de management de la qualité pour l'industrie pharmaceutique (2).

I.1 Définitions de la qualité

La qualité est une notion très large recouvrant de nombreux aspects. C'est pourquoi un nombre important de définitions peuvent se retrouver dans la littérature et les réglementations l'encadrant (3). Le terme vient du latin *qualitas* qui signifie « manière d'être, caractéristique ».

Selon la norme ISO 9000:2000 : « la qualité représente l'aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques à satisfaire des exigences ». Pour toute entreprise, la qualité c'est :

- Satisfaire le client, par un produit répondant à ses besoins et ses attentes,
- Donner confiance au client, par son organisation, la maîtrise de sa production, son contrôle et son enregistrement : assurance qualité (4).

Pour J.M. JURAN, auteur du *Quality Control Handbook*, la qualité se définit comme étant non seulement « l'aptitude d'un produit ou d'un service à satisfaire les besoins des utilisateurs », mais aussi par « l'aptitude à l'emploi » et par « la conformité aux spécifications ».

Selon la *Pharmaceutical Manufactures Association* (P.M.A.) la qualité des médicaments est représentée par tous les facteurs influençant directement ou indirectement la sécurité, l'efficacité et l'acceptabilité du médicament.

La qualité d'un produit ou d'un service dépend de 4 visions, chacune représente une vision qualité d'un des deux acteurs (patients, entreprise).

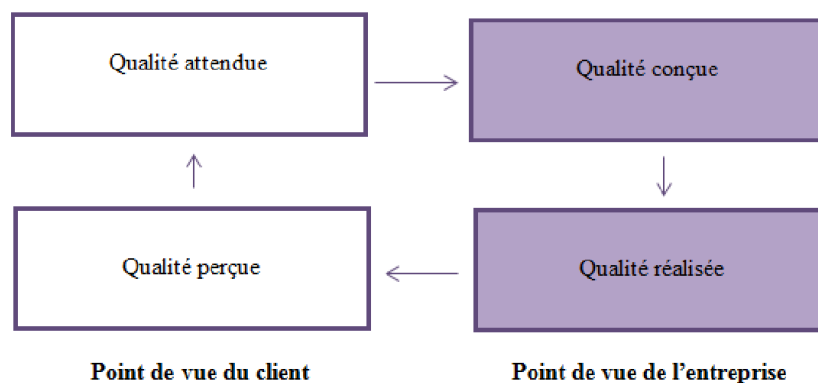


Figure 1 : Perception de la qualité selon l'entreprise et le client (3)

I.2 Les bases réglementaires en termes de qualité

L'activité pharmaceutique industrielle est gérée par deux types de référentiels, les réglementations et les recommandations.

La réglementation algérienne exige la conformité aux BPF dont la qualité apparaît dans toutes ses parties. En plus, il est recommandé aux opérateurs Algériens et étrangers exerçant en Algérie à se conformer aux guides émis par l’OMS , aux normes ISO , ainsi qu’aux recommandations de la FDA et de l’ICH.

I.2.1 Les normes ISO

L’ISO (*International Organization for Standardisation*) est une organisation non gouvernementale dont l’objectif principal est de rendre plus facile la coordination tout en unifiant les normes industrielles.

Dans le domaine de l’industrie pharmaceutique, les normes relatives aux bonnes pratiques de management de la qualité sont définies dans les normes ISO 9000, ISO 9001 et ISO 9004.

- L’ISO 9000v2015 : décrit les concepts fondamentaux et les principes essentiels des systèmes de management de la qualité et en spécifie la terminologie. La norme ISO 8402 : « Management de la qualité et assurance de la qualité – Vocabulaire ».
- L’ISO 9001v2015 : spécifie les exigences relatives à un système de management de la qualité pour démontrer l’aptitude d’un organisme à fournir des produits qui satisfont les clients et la réglementation. Cette norme fournit aussi des exigences nécessaires aux firmes pharmaceutiques visant à accroître la satisfaction de leurs clients par une application efficace du système management qualité.
- L’ISO 9004v2018 : vise à améliorer les performances de l’organisme en fournissant des lignes directrices sur l’efficacité et l’efficacité d’un SMQ. Elle fournit un outil d’auto-évaluation permettant de déterminer le niveau d’adoption par l’organisme des concepts énoncés dans cette norme.
- L’ISO 19011v2011 : fournit des conseils sur l’audit des systèmes de management de la qualité. Elle donne également des lignes directrices sur l’évaluation de la compétence des personnes impliquées dans le processus d’audit.

I.2.2 Les normes des BPF

Les bonnes pratiques de fabrication ou *Good Manufacturing Practices* (GMP) désignent un gage de qualité appliqué à la fabrication de médicaments à usage humain ou vétérinaire. La directive 2003/94/CE s’applique aux médicaments à usage humain (5-7).

Les BPF s’appliquent à la fois à la production et au contrôle de la qualité. Elles donnent des lignes directrices pour la maîtrise de la qualité afin de garantir la reproductibilité de la qualité du produit telle qu’elle est décrite dans le dossier d’AMM.

Le guide des BPF est divisé en trois parties et complété par une série d’annexes :

- Partie I : présente les principes BPF applicables à la fabrication des médicaments, comprend 9 chapitres et 20 lignes directrices particulières ;
- Partie II : s’applique aux substances actives utilisées comme matières premières, comprend 18 chapitres ;
- La Partie III : regroupe des documents relatifs aux BPF qui clarifient certaines attentes réglementaires dans le but d’harmonisation internationale. Elle reprend

les textes de l'ICH Q9, de l'ICH Q10 et donne des recommandations sur les exigences internationales pour la certification des lots.

I.2.3 Les normes ICH

Plus de 45 directives ont été publiées par l'ICH afin de préciser les conditions techniques à respecter pour des étapes spécifiques du processus d'homologation des médicaments. Chaque directive reflète un haut niveau scientifique, à l'avant garde de la technologie.

L'ICH Q10 décrit un modèle global de système qualité pharmaceutique efficace. L'ICH Q10 permet la mise en place d'un système qualité pharmaceutique, tout au long du cycle de vie du produit, basé sur les concepts qualité de l'ISO et les exigences réglementaires BPF. Son application devrait faciliter l'innovation, l'amélioration continue et renforcer le lien entre les phases du développement et de fabrication d'un médicament (8) .

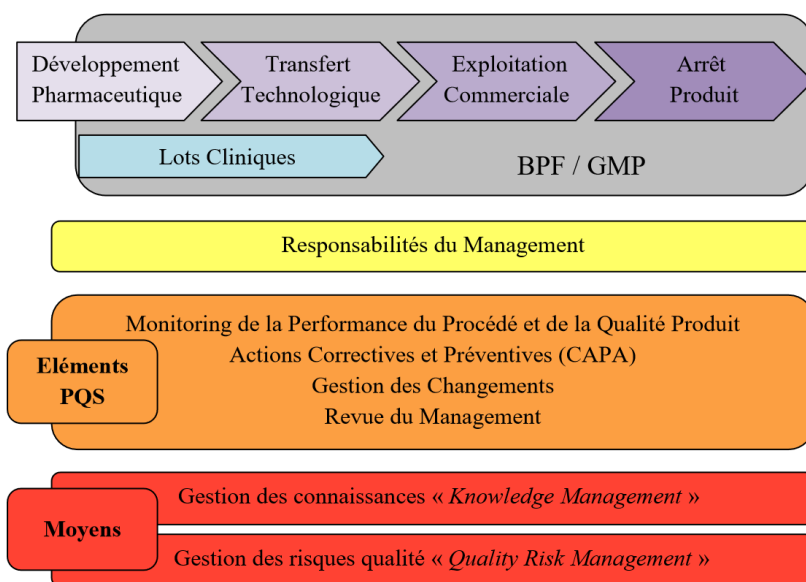


Figure 2 : Schéma illustrant un système de qualité pharmaceutique selon l'ICH Q10 (9)

Le système qualité fourni selon les directives de l'ICH Q10 facilite l'application des exigences liées aux lignes directrices ICH Q8 et ICH Q9.

La gestion des risques de la qualité (ICH Q9) est un élément important d'un système de qualité pharmaceutique. Il fournit des méthodologies, des techniques et des outils spécifiques de gestion du risque qualité tout au long du cycle de vie du médicament. Dans le but d'améliorer la qualité et l'efficacité, l'application de l'ICHQ9 constitue une démarche systématique d'analyse de la performance de l'entreprise (9, 10).

I.3 Amélioration continue :

La concurrence actuelle dans le marché du médicament impose aux firmes pharmaceutiques l'application des actions d'amélioration à toutes les parties de l'entreprise afin de mettre sur le marché des produits de qualité, moins chers et plus rapidement que leurs concurrents. L'entreprise devient ainsi plus productive, plus rentable, et plus performante face à ses clients et ses concurrents.

Le concept d'amélioration continue est issu de la culture japonaise qui mobilise le concept du Kaïsen : « chaque échec est une occasion d'apprentissage ». Il présente un caractère correctif et préventif.

Pour une amélioration continue on doit mettre en œuvre :

- des processus de mesure, d'analyses et d'amélioration qui comportent les audits internes, les surveillances et mesure des processus et du produit ;
- Un système pour la maîtrise du produit non conforme et l'instauration des actions préventives et correctives (4, 11, 12).

Les actions d'amélioration suivent les étapes représentées dans le schéma suivant :

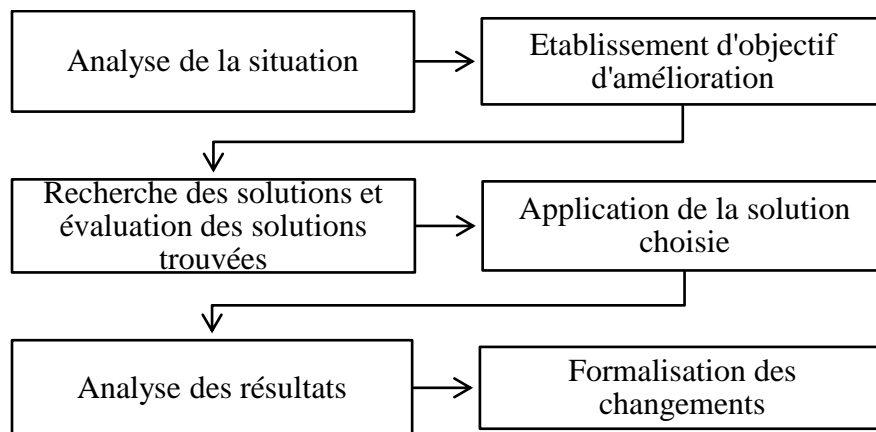


Schéma 1 : Les actions d'amélioration

Des moyens ont été développés pour apporter des améliorations à des intervalles réguliers ou à regrouper toutes les améliorations dans une action plus globale.

La roue de deming est l'outil principal de l'amélioration continue.

➤ **La roue de Deming (PDCA) :**

La désormais célèbre "roue de Deming" a été popularisée par *William Edwards Deming*, promoteur de la qualité en Japan. Grâce à son agencement logique, ce cycle permet d'assurer un processus décisionnel en boucle intégrant une politique d'amélioration continue. (13, 14).

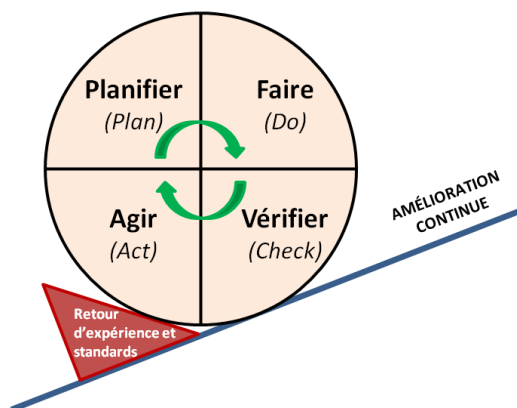


Figure 3 : La roue de Deming

DONNEES THEORIQUES

Ce cycle spécifie que chaque activité peut être améliorée en quatre étapes récurrentes:

- Plan : consiste à identifier les caractéristiques du problème, planifier des solutions et définir les tâches à exécuter ;
- Do : consiste à mettre en œuvre les solutions retenues ;
- Check : consiste à contrôler, mesurer les résultats des actions mises en œuvre et les valider ;
- Act : il s'agit d'étendre à un service ou une entreprise entière les solutions validées lors de l'étape précédente.

Le plan incliné de la roue décrit la nécessité de progresser en permanence.

La mise en place d'une démarche qualité structurée, réfléchie et cohérente est une tâche compliquée. Plusieurs outils peuvent être utilisés (tableau I).

Tableau I : Les outils et méthodes de la gestion de la qualité

Le but	Outils/ méthodes
Analyser une performance	Carte de contrôle, contrôle statistique de Processus.
Cadrer le pilotage	Roue de Deming, méthode Six Sigma, cercles de Qualité.
Analyser un fonctionnement	Logigramme, schéma fonctionnel, l'outil « PERT », stratification.
Rechercher les causes des défauts et qualifier leur impact	Diagramme de causes et effets, méthode des 5 pourquoi, diagramme de Pareto, le QQQQCP.
Choisir la solution appropriée	Matrice de compatibilité, démarche 8D ou 8 Do, arbre de décisions.
Optimiser – sécuriser un process	AMDEC, diagramme de Gantt, Kanban, Poka Yoké, 5S, Kaizen, Autodagnostic, Lean.
Gérer les premières étapes d'une analyse	Diagramme KJ, analyse de la variance, Brainstorming, matrice auto-qualité, analyse de la valeur.

I.4 Le risque qualité

L'amélioration de la qualité inclut la gestion des risques ou management des risques qui vise à évaluer, maîtriser les dangers pour rendre les risques acceptables à un moment donné et dans un contexte donné.

I.4.1 Définition du risque

Le risque peut être diversement compris, représenté, identifié, estimé et interprété. Il est défini suivant la différence d'opérations de regroupement des composantes principales qui le caractérise :

$$\text{Risque} = \underbrace{\text{probabilité}}_{\text{Aléa}} \times \underbrace{\text{intensité}}_{\text{gravité}} \times \text{vulnérabilité}$$

Selon ce produit de multiplication, le risque est défini :

- Combinaison de la probabilité d'occurrence et sa gravité ;
- Combinaison de la vulnérabilité et d'aléa (15).

On différencie entre ces deux définitions en prenant compte de la décision qui doit être prise.

Dans les dictionnaires, le risque est : « une probabilité d'un événement négatif combinée avec l'impact qu'il peut avoir » ou « possibilité d'un hasard dangereux ».

Selon les BPF et la norme NF EN 61508, le risque est défini comme « la combinaison de la probabilité d'un dommage et de sa gravité ». C'est l'association de la probabilité d'apparition (occurrence) d'un événement redouté (incident ou accident) et la gravité de ses conséquences sur une cible donnée.

N.B : ne pas confondre un danger et un risque, un danger est une situation qui comporte en elle-même un potentiel à causer un dommage (risque), sans danger, il n'y a pas de risque.

Dans tous les cas, le risque doit être identifié et traité par l'entreprise pharmaceutique pour assurer la qualité du médicament et la sécurité des patients.

I.4.2 Grille de cotation et classification des risques

Il est important de savoir faire et bien comprendre toutes les composantes qui définissent un risque pour avoir une estimation raisonnable. Un état d'esprit qualité doit être ancré dans les métiers avec une responsabilisation vis-à-vis de la sécurité du patient, ce qui signifie notamment une capacité à se remettre en cause et deux questions récurrentes :

- quel risque pour le patient ?
- comment s'améliorer ? (16)

Des grilles de cotation sont définies a priori par l'entreprise afin de mener à bien les outils de gestion du risque décrits dans l'ICH Q9.

a) Occurrence

C'est la probabilité et la fréquence de survenue d'un phénomène attendue en un laps de temps donné. Les événements sont classés donc en fonction de leur occurrence en : improbable, rare, probable et fréquent.

Tableau II : Cotation de l'occurrence (17)

1	0,01%	Improbable : « même pas en rêve », ne s'est jamais produit dans l'industrie X.	Une fois tous les dix ans
2	0,1%	Rare : s'est déjà produit dans l'industrie X.	Une fois par an
4	1%	Probable : s'est produit régulièrement dans l'industrie X.	Une fois par mois
16	10%	Fréquent : s'est produit très régulièrement dans l'industrie X.	Une fois par semaine

b) Sévérité

Appelée aussi gravité, est classée selon son impact sur le patient, la conformité aux spécifications, la sécurité du personnel, le fonctionnement des procédés...

L'échelle de gravité est définie selon la nature du système et les activités concernées, et liée à l'importance des conséquences que peut avoir l'événement, et selon la perception de l'entreprise de l'importance des conséquences.

Tableau III : Cotation de la sévérité (17)

1	Pas d'impact sur le patient	Aucun impact
4	Impact indirect sur le patient	Perte de produit
16	Impact direct réversible sur le patient	Arrêt de production
64	Impact direct irréversible sur le patient	Rejet de lot

c) DéTECTABILITÉ

On classe le risque selon les différents degrés de détectabilité assurée par les moyens de contrôles que l'entreprise possède (moyens automatiques, statiques, manuels). Il est spécifique à l'outil d'analyse de risque AMDEC.

Tableau IV : Cotation de la détectabilité (17)

1	>95%	Systematiquement détectable	Contrôle automatique à 100%
2	Entre 20 et 95%	Détection modérée	Contrôle statistique
4	<20%	Détection faible	Contrôle manuel à 100%
16	<1%	Indétectable « même pas en rêve »	Pas de contrôle

d) Classification des risques

Elle permet de déterminer le niveau de risque acceptable. Après avoir ciblé et identifier les risques et définir leur fréquence et gravité, on doit savoir les classer pour déterminer les risques les plus probables et les plus dangereux, afin de mettre en œuvre des actions correctives et préventives adéquates.

Cette classification est menée sous forme de grilles d'occurrence en fonction de la sévérité, sur lesquelles on trace le niveau d'acceptabilité de chaque domaine. Elle est basée sur l'expérience acquise de personnes qui réalisent la gestion du risque (18).

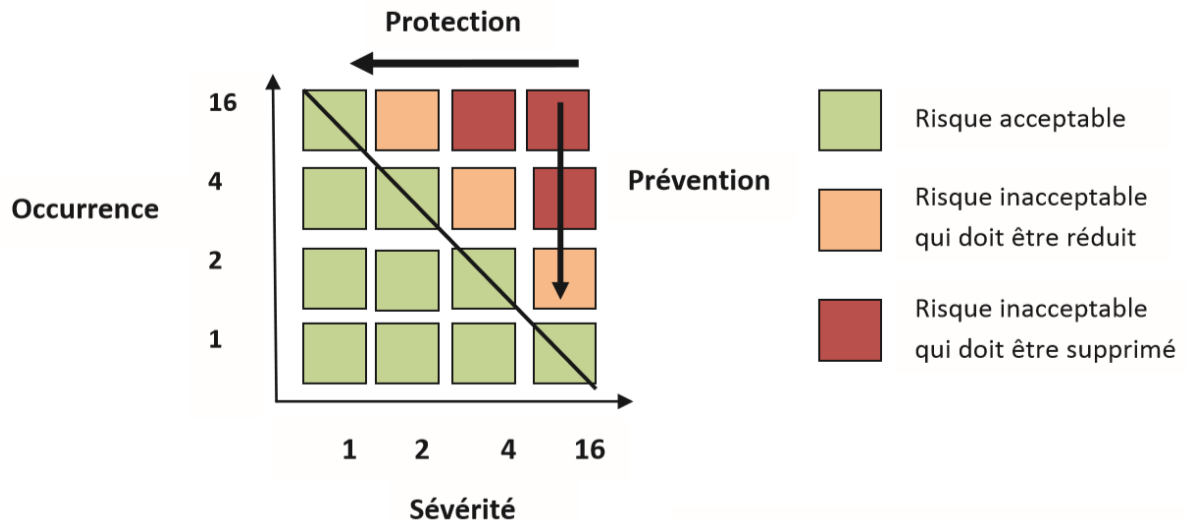


Figure 4 : Les niveaux de risque (17)

I.5 Management risque qualité

Autrefois, les entreprises pharmaceutiques suivaient les principes de la gestion du risque intégrés dans les lignes directrices des BPF mais non réellement intégrés au système de management qualité de l'entreprise. Ce n'est qu'après l'établissement de la première version de l'ICH Q9 qu'on considère, des éléments essentiels d'un système de qualité sûr et efficace : « les principes de gestion des risques ». La vision de la gestion des risques qualité de l'ICH Q9 consiste « à développer un système de qualité pharmaceutique harmonisé, applicable tout au long du cycle de vie du produit, et mettant l'accent sur une approche intégrée de la gestion du risque qualité et de la science ». Elle décrit les concepts, les principes, les méthodes et l'intégration avec d'autres activités. Elle comporte deux annexes qui délimitent les méthodes, les outils et ses applications (10, 19, 20).

Tableau V: Structure de la ligne directrice ICH Q9 (20)

Introduction	
Domaine d'application	
Principes du management des risques qualité	
Processus général du management du risqué qualité	Responsabilités
	Initiation du processus du management du risque
	Evaluation du risque
	Contrôle du risque
	Communication du risque
Revue du risque	
Méthodologies du management du risque	
Intégration du management du risque dans les opérations industrielles et réglementaires	
Définitions	
Références	
Annexe I: Outils et méthodes de management du risque	Méthodes basiques
	Analyse des modes de défaillance et de leurs effets (AMDE)
	Analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité (AMDEC)
	Arbre de défaillance
	Méthode HACCP (Hazard analysis and critical control points)
	Méthode HAZOP(Hazardoperabilityanalysis)
	Analyse préliminaire du risqué APR
	Outils de classement et de filtration du risque
	Outils statistiques
Annexe II: Applications potentielles du management du risque	La gestion du risque qualité dans le cadre de la gestion de la qualité intégrée
	La gestion du risque qualité dans le cadre des opérations réglementaires
	La gestion du risque qualité dans le cadre du développement
	La gestion des risques de qualité pour les installations, les équipements et utilités
	La gestion du risque qualité dans le cadre de la gestion des matières
	La gestion du risque qualité dans le cadre de la production
	La gestion du risque qualité dans le cadre des laboratoires de contrôles et les études de stabilité
La gestion du risque qualité dans le cadre du conditionnement	

Bien qu'aucun outil méthodologique présenté dans l'ICH Q9 ne soit obligatoire, l'application du processus du management du risque ICH Q9 en industrie pharmaceutique est fortement recommandée durant toutes les étapes du cycle de vie du médicament, de sa conception à sa commercialisation, afin d'identifier et d'apprécier tous les risques possibles en se basant sur deux principes :

- «l'évaluation du risque qualité doit être basé sur la connaissance scientifique et être liée au but final de protection du patient » ;
- «le niveau d'effort, de formalisation et de documentation du processus de management des risques doit être adapté au niveau de risque ». C'est la maîtrise de risque (20, 21) ;

I.5.1 Processus général de Management Risque Qualité

C'est un processus systématique pour l'identification, l'évaluation, la maîtrise, la communication et la révision des risques relatifs à la qualité d'un médicament (20). L'ICH Q9 défini le modèle de management du risque qualité représenté dans le schéma suivant :

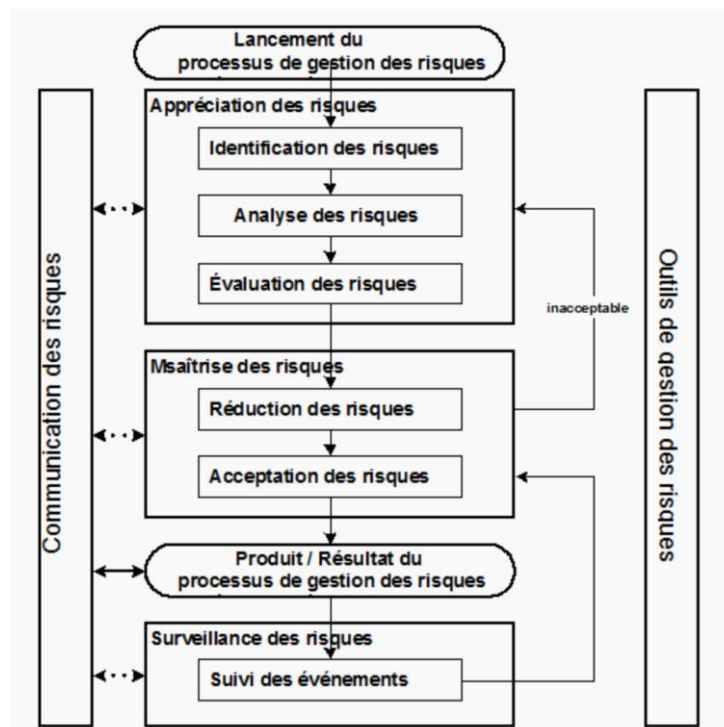


Figure 5 : Les grandes étapes de la méthodologie de gestion des risques qualité (22).

Alors que ce n'est pas nécessaire de suivre formellement ce modèle, des modifications suggérées sont acceptables.

Le processus du management comporte les étapes suivantes :

I.5.1.1 Les responsabilités

Il est important d'éclaircir les tâches et les responsabilités de chaque individu d'une équipe pluridisciplinaire (incluant des experts dans tous les services de l'entreprise en plus des compétents en gestion du risque qualité) au moment de la mise en place d'une démarche de gestion des risques (20).

I.5.1.2 Initiation d'un processus du management du risque qualité

Les étapes suivantes peuvent être nécessaires à aborder lors d'une initiation d'un processus de management du risque qualité afin de faciliter et améliorer la prise de décision factuelle concernant le risque:

- Définir le risque ;
- Collecter des informations et/ou des données sur le potentiel du dommage ;
- Identifier un responsable du projet et les ressources nécessaires ;
- Déterminer une chronologie et un niveau approprié de prise de décision (23).

I.5.1.3 Appréciation du risque qualité

L'appréciation du risque se fait en identifiant les dangers, en les analysant et enfin en évaluant les risques associés à ces dangers.

a) Identification du risque

L'identification du risque répond à la question « qu'est ce qui peut aller mal ? » en utilisant des informations qui peuvent être des données historiques, des sources, des événements, des probabilités en y incluant les possibles conséquences. Il est imaginaire et aberrant de persuader l'identification et le traitement de tous les risques, on doit identifier et traiter à priori les risques de conséquences intolérables en réduisant la fréquence et/ou la gravité (20, 24).

b) Analyse du risque

C'est un processus quantitatif et/ou qualitatif du lien entre la probabilité d'occurrence et la sévérité du danger et aussi avec la détectabilité du danger, en analysant soit les causes pour en déduire les conséquences les plus graves (méthodes inductives) ou en détaillant les effets possibles et en les reliant à de causes appropriées (méthodes déductives) (23).

c) Evaluation du risque

C'est le facteur déterminant de toutes prise de décision, en comparant le risque identifié et analysé à des critères de risque donnés, afin de déterminer et maîtriser les actions prioritaire (20, 23).

I.5.1.4 Maîtrise du risque

La maîtrise des risques consiste à prendre la décision de réduire et / ou tolérer le risque. Cette étape a pour but de supprimer ou de réduire à un niveau acceptable le risque, en utilisant des actions pour l'atténuation de la sévérité et/ou de la probabilité des dangers et même pour l'amélioration de la détectabilité des risques (23, 24).

I.5.1.5 Communication du risque

L'information sur les risques existants et leurs modes de gestion doit être documenté et fourni à toutes les parties intéressées. Communiquer c'est consolider la prise de décision, maîtriser efficacement un risque et favoriser une confiance réciproque en harmonisant les décisions entre les autorités compétentes (10, 20).

I.5.1.6 Revue du risque

Pour assurer la continuité de cette démarche, la mise en place d'une procédure pour examiner et superviser les activités est obligatoire. Le processus de gestion des risques devrait être révisé chaque fois qu'un changement se produit. Cette revue doit être périodique, sa fréquence est définie selon le niveau de risque établi. Il est essentiel de garder à l'esprit que le management du risque est beaucoup plus un comportement à adopter qu'une technique à appliquer (10, 24).

I.5.2 Intérêt et limites

a) *Avantage :*

- Un meilleur usage et maîtrise des ressources avec une interprétation commune des informations par les autorités compétentes, ce qui permet d'accélérer la prise de décision ;
- Mobilisation de l'ensemble du personnel face aux risques répertoriés ;
- Légèreté et rapidité des contrôles ce qui garanti l'aptitude de l'industrie à traiter des risques potentiels en limitant l'effet surprise ;
- La gestion du risque représente à l'entreprise une réduction des coûts non négligeables tout en réduisant les déviations, les non-conformités et les réclamations (25, 26).

b) *Limite :*

- La difficulté d'assimiler la sévérité et l'occurrence des dangers qui demande une meilleure connaissance de l'objet de l'étude.
- L'estimation subjective de la gravité et de la fréquence du risque qui aboutit à des criticité différentes (25, 26).

I.6 Les outils de management du risque qualité

Autrefois, on évalue les risques qualité par des moyens informels basés sur des observations. Actuellement, pour répondre aux critères d'évaluations du risque tels : "la méthode doit être intégrée dans le système qualité globale, convenablement décrite, documentée et reproductible", la plupart des industries, notamment les industries pharmaceutique ont adopté les outils de management du risque cités dans l'ICH Q9.

Ces méthodes sont dites inductives quand on part des causes pour en déduire les conséquences (AMDEC, HACCP, HAZOP, APR), celles qui remontent des conséquences aux causes sont dites déductives (AdD). Aucun outil n'est applicable à toutes les situations (27).

Tableau VI: Récapitulatif des principales méthodes d'analyse de risques (28)

Nom de la méthode	Objectif en termes de risque	Utilisation		
		Méthode quantitative	Identification des risques	établissement d'un scénario
APR	Identifier les scénarios d'accidents en présence de dangers	non	oui	non
HAZOP	Identifier les dangers suite à une déviation des paramètres d'un procédé	non	oui	
Hazid	Identifier les risques suite à l'occurrence d'un événement initiateur	non	oui	
AMDEC	Identifier les effets des modes de défaillances des composants sur le niveau système	oui	oui	
Arbre d'événements	Décrire les scénarios d'accident à partir d'un événement initiateur	oui		oui
Diagramme causes conséquence	Décrire les scénarios d'accident à partir d'un événement initiateur	oui		oui
Arbre des défauts	Identifier les causes combinées à partir de la définition d'un évènement redouté au niveau système	oui		

I.6.1 Les outils qualité permettant d'optimiser l'analyse de risque

Certains outils qualité sont largement utilisés pour optimiser l'analyse de risque, car ils permettent d'identifier les causes, proposer des CAPAs...

I.6.1.1 Brainstorming

Le brainstorming ou remue-méninges est une technique de résolution créative de problème. Cette technique facilite la production d'idées d'un individu ou d'un groupe. Le maximum d'idées est noté sur un tableau visible de tous.

I.6.1.2 QQQQCP

Cet outil permet d'avoir toutes les informations utiles pour déterminer avec exactitude quelle est la cause principale d'un dysfonctionnement parmi toutes les causes identifiées. Ces informations sont collectées à partir des observations et des faits déduits à partir des enquêtes.

Tableau VII : L'outil QQQQCP (2)

Q : QUI	Qui fait quoi ? Qui est concerné par le problème ? Qui est intéressé par le résultat ? Qui est concerné par la mise en œuvre ? ...
Q : QUOI	De qui s'agit-il ? Quel est l'état de la situation ? Quelles sont les caractéristiques ? Quelles sont les conséquences ? ...
O : OU	Où le problème apparaît-il ? Dans quel lieu ? Sur quel équipement ? A quelle place dans le processus ? ...
Q : QUAND	Quand le problème a-t-il été découvert ? Depuis quand y a-t-il ce problème ? Quelle est sa fréquence ?
C : COMMENT	Comment mettre en œuvre les moyens nécessaires ? De quelle manière intervient le problème ? ...
P : POURQUOI	Pourquoi réaliser telles actions ? Pourquoi respecter telles procédures ?

Ces questions sont à se poser dans l'exemple d'une détection d'un problème. Il est possible de rajouter une 7ème question qui est « Combien ? » pour « combien de fois le problème est apparu ? » ou « combien cela coûte à l'entreprise ? » (29).

I.6.1.3 Méthode 5M- Le Diagramme d'Ishikawa

Il est encore appelé Diagramme cause-effet ou "Diagramme en arêtes de poisson". Cet outil est utilisé pour rechercher les causes d'un dysfonctionnement et qualifier leurs impacts sur le système. Le dysfonctionnement est défini en termes d'effet, et les causes identifiées sont notées et classées selon les 5M. Il nous permet de mieux visualiser et lister les causes qui ont une influence sur cet effet.

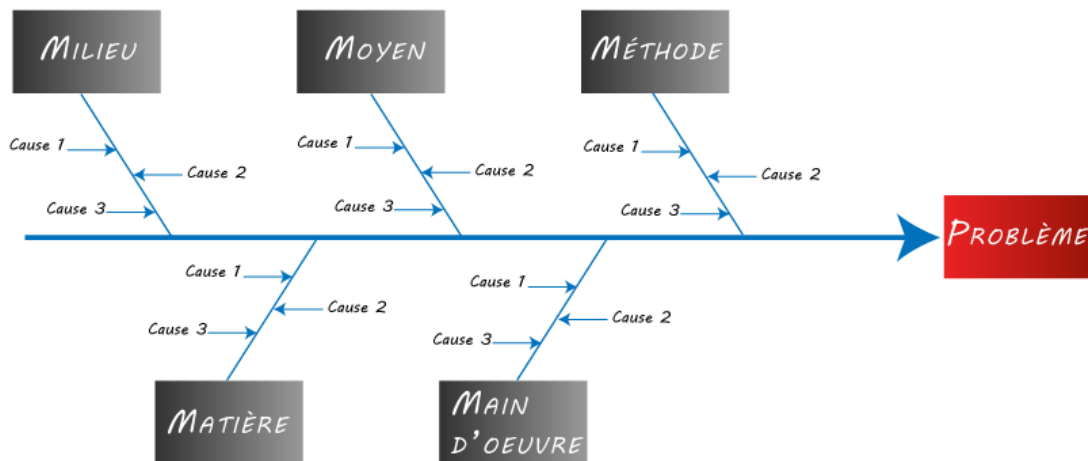


Figure 6: Schéma d'un diagramme d'Ishikawa

I.6.1.4 Le diagramme de Pareto

Il est également appelé méthode "ABC" ou règle des 80/20. Il a pour but d'hiérarchiser les problèmes en fonction du nombre d'occurrences et définir les plus prioritaires dans les traitements des problèmes. Sachant que 20% des causes sont à l'origine de 80% des problèmes.

Tableau VIII : Utilisation des outils qualité (2)

Outils	Etapes	Identifier le problème	Rechercher des causes	Rechercher des solutions	Efficacité de la solution
Brainstorming		X	X	X	
QOQCP		X			
Methode 5M-Ishikawa			X		
Diagramme de pareto		X	X		X

On étudie par la suite les outils mentionnés dans l'ICH Q9, d'une façon simple non exhaustive, pour en dégager les principales caractéristiques.

I.6.2 Les outils d'analyse du risque Qualité- ICHQ9

Aucun outil ou ensemble d'outils n'est applicable à toutes les situations.

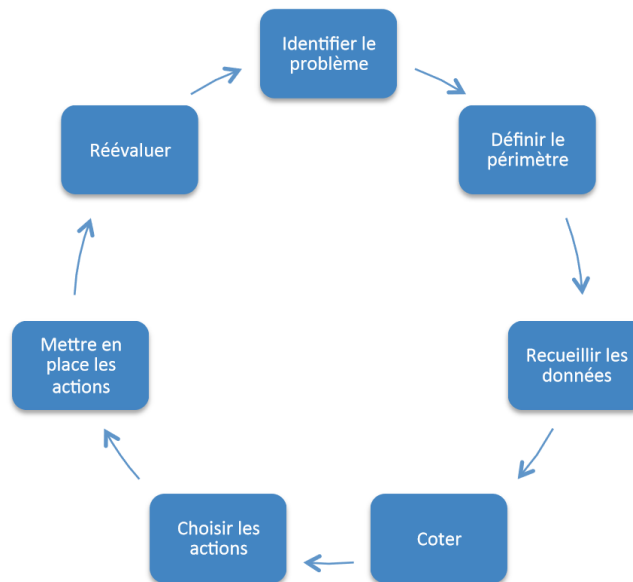


Figure 7: Méthodologie générale d'une analyse de risque (2)

I.6.2.1 Analyse préliminaire de risque

Selon la norme CEI-300-3-9 : « L'APR est une technique d'identification et d'analyse de la fréquence du danger qui peut être utilisée lors des phases amont de la conception pour identifier les dangers et évaluer leur criticité ».

C'est une méthode à visée macroscopique très structurante pour tout début de projet innovant. Elle a pour objectif d'identifier les entités dangereuses d'un système qui peuvent générer des incidents ou accidents. Elle permet aussi de définir les mesures préventives à mettre en place avant que le risque se produise (27).

a) Déroulement de l'analyse préliminaire du risque

La première étape commence par décrire tous les éléments composant le système puis, on identifie les dangers et les événements redoutés relatifs, ensuite, on analyse les dommages avant l'évaluation de la gravité du risque. La deuxième étape consiste à associer la gravité à chacun des risques identifiés et les classer selon le besoin de réduction (acceptable, à réduire, inacceptable) (25).



Schéma 2: Les étapes de l'analyse préliminaire du risque.

b) Avantages et inconvénients

Avantage :

- Un outil facile à mettre en œuvre ;
- Très utile en phase de conception.

Inconvénients :

- Ne permet pas une analyse de risque approfondie ;
- Doit être complété par les autres méthodes d'analyse de risque (AMDEC, HAZOP...).

I.6.2.2 Arbre de Défaillance

Est une méthode déductive qui part de l'effet pour remonter vers les causes, en mettant en évidence les combinaisons logiques de défaillance. Elle permet de présenter les résultats :

- Qualitativement : les conditions d'occurrence ;

- Quantitativement : la probabilité d'apparition de l'évènement sommet à partir des évènements intermédiaires ;

a) Construction d'un arbre de défaillance

L'arbre se présente de haut en bas par : l'évènement sommet en plus haut puis, chaque ligne qui suit (causes, évènements intermédiaires) présente la combinaison susceptible de produire l'évènement de la ligne précédente. Les lignes sont reliés par des connecteurs logiques (et, ou) l'arbre arrive à sa fin quand il n'ya plus d'information à tirée (30).

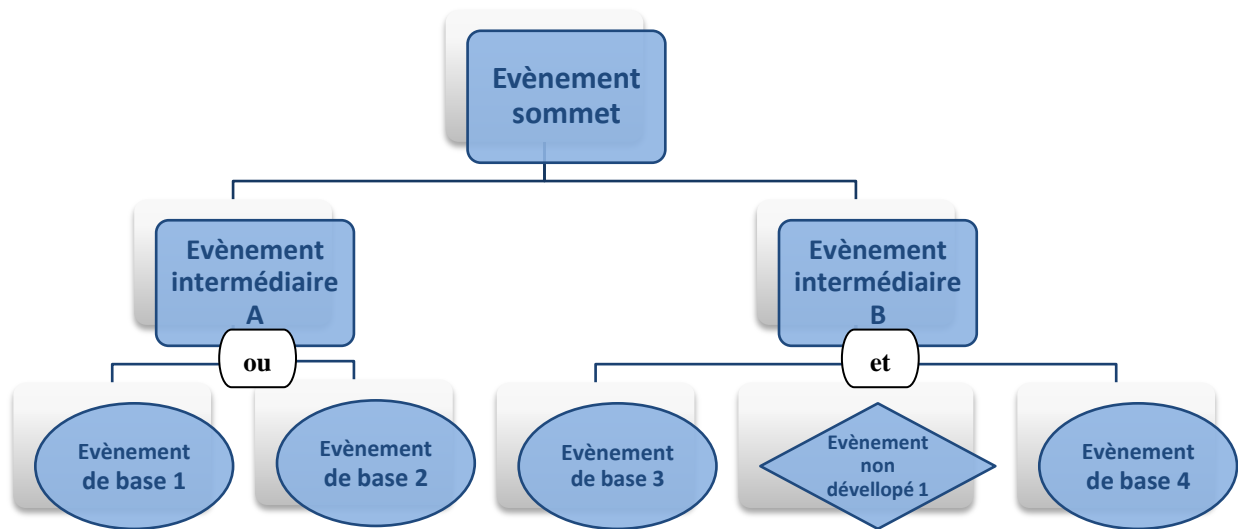


Schéma 3 : Représentation de l'arbre de défaillance.

La méthodologie de construction d'un arbre de défaillance est la suivante :

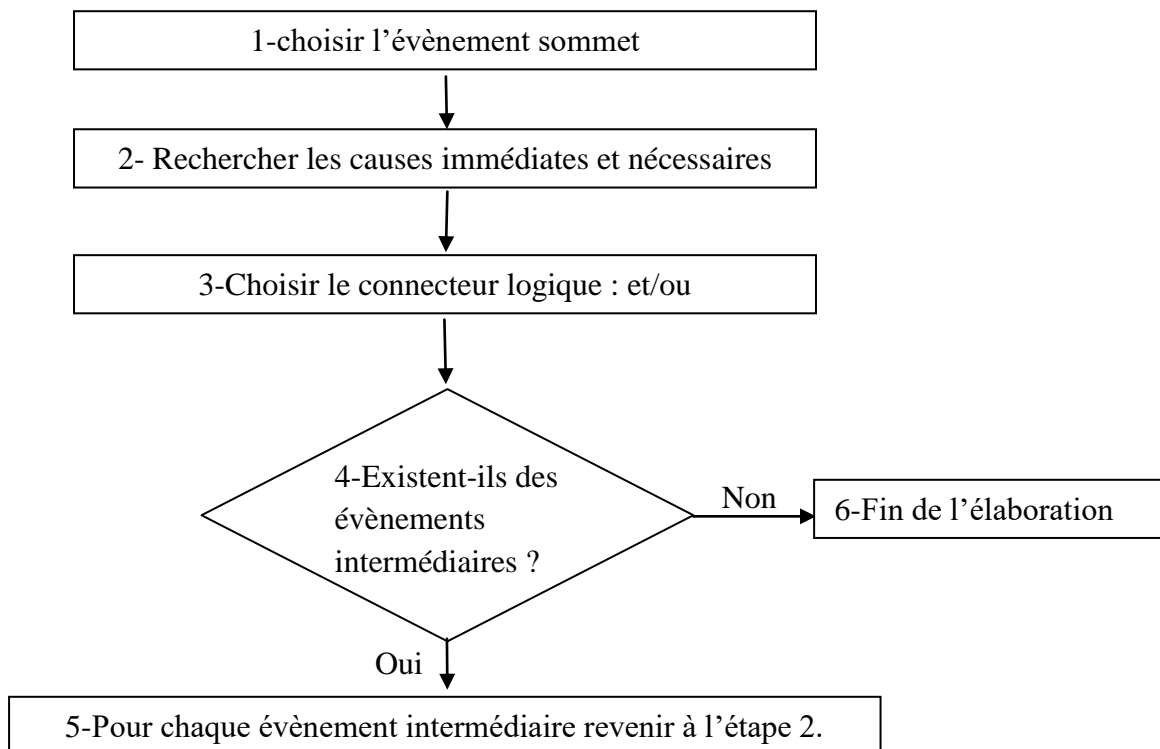


Schéma 4: Méthodologie de construction d'un arbre de défaillance.

I.6.2.3 La méthode HACCP

La méthode HACCP (*Hazard Analysis Critical Control Point*) ou analyse des risques et des point critique pour leur maîtrise, permet de prévenir le danger le plutôt possible dans la chaine industrielle en prenant compte lors de son identification et évaluation des éléments des 5M pour trouver les causes de ces dangers (27).

La mise en œuvre, de cette méthode, est réalisée en 12 étapes (Figure 12).

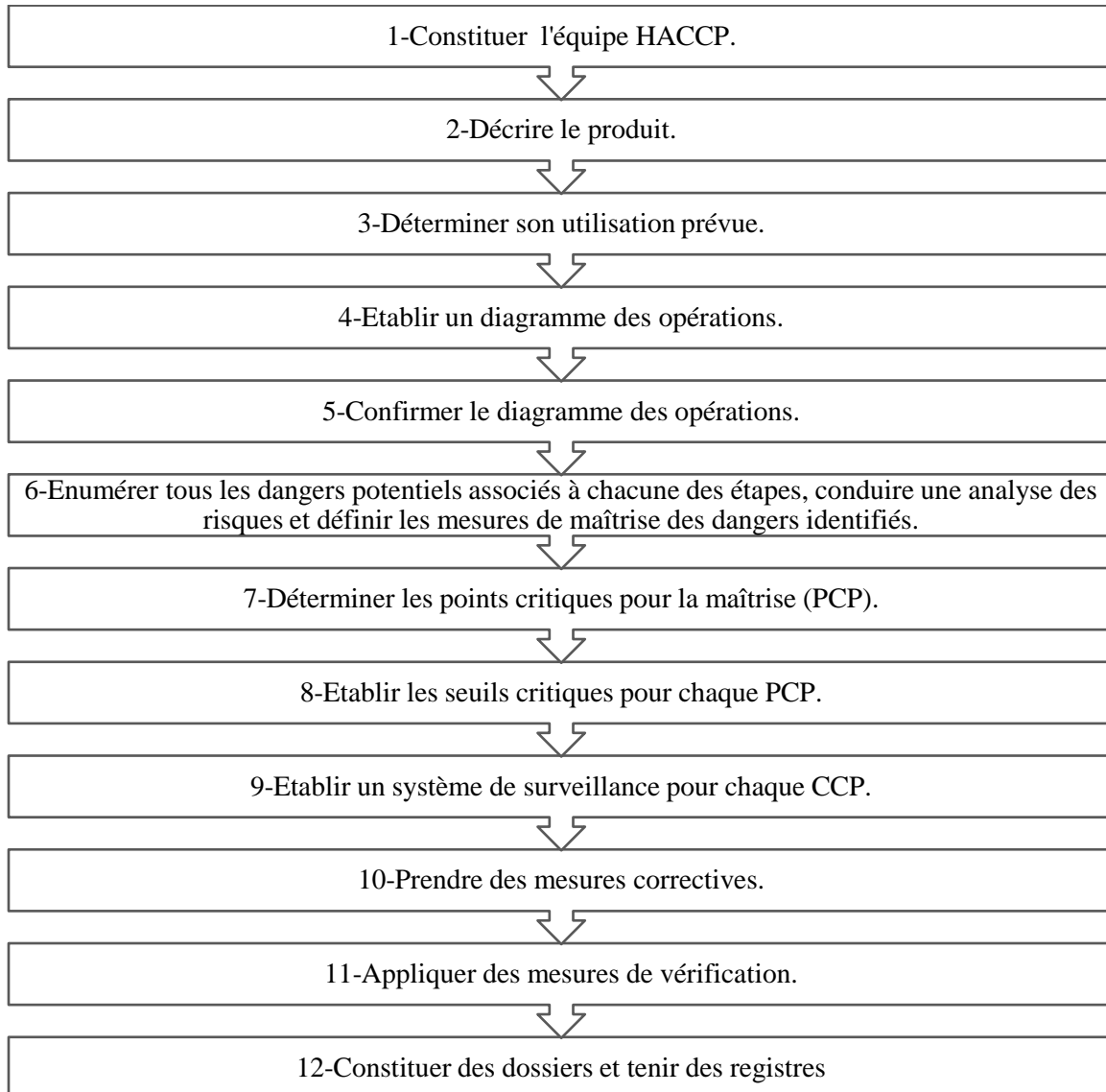


Schéma 5: Les étapes d'une analyse HACCP.

La recherche des points critiques, par cette méthode, est difficile lorsque le système est fortement automatisé.

I.6.2.4 La méthode HAZOP :

L'analyse de risque HAZOP, acronyme des termes HAZard (danger) et OPerabilité (fonctionnement) est un outil formalisé, semi quantitatif d'évaluation de risque. Cette technique analyse systématiquement les nœuds (déviations) du système par association de mots guides à des paramètres. Elle définit qualitativement comment les écarts opérationnels pourraient arriver tout en déduisant leurs conséquences et savoir si de nouvelles mesures pour réduire ou éliminer leurs effets sont nécessaires.

La caractéristique principale de l'HAZOP est qu'elle peut être définie comme une méthodologie intermédiaire entre une approche déductive et inductive, puisqu'il est possible qu'un événement final indésirable soit analysé en définissant les écarts qui pourraient mener à cet événement. Cette caractéristique permet d'exécuter un travail rapide en réduisant le temps, les ressources humaines et économiques (31, 32).

a) Constitutions des nœuds (déviations)

i. Paramètre

Se sont des grandeurs physiquement mesurables, des actions, ou des opérations à réaliser qui s'expriment par de simples mots par le groupe de travail, exemples :

- Grandeurs physiquement mesurables : température, pression, vitesse, débit, temps ;
- Opérations à réaliser : contrôle, transfert, mélange, agitation, séparation...
- Actions à réaliser : démarrer, isoler, fermer, échantillonner...

ii. Mots clés (mots guides)

Les mots guides sont des simples mots ou courtes phrases qualifiant l'intention en vue de guider et de stimuler le processus créatif et ainsi de permettre la découverte de déviations.

Exemples : plus de, moins de, pas de, autre que, inverse, en partie...

En combinant les mots guides et les paramètres, on aura une déviation, exemples :

Mot guide	+	Paramètre	=	Déviations
Plus de		température		température haute
Moins de		débit		débit faible
Pas de		contrôle		le contrôle n'est pas réalisé

iii. Déroulement d'une analyse HAZOP

Le déroulement de l'analyse HAZOP est schématisé ci-dessous (figure 8).

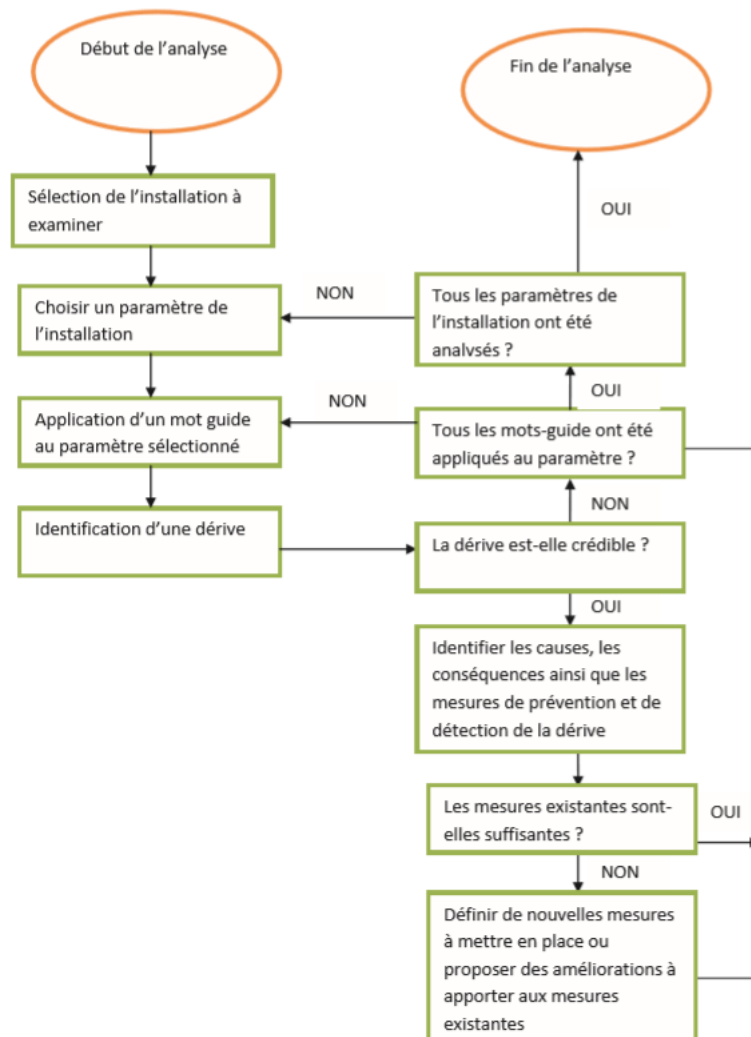


Figure 8: Déroulement d'une analyse HAZOP (33)

b) Avantages et inconvénients

➤ Avantage :

- Une méthode facile à mettre en œuvre ;
- Méthode plus ou moins exhaustive et rigoureuse.

➤ Inconvénients :

- Elle est utilisée essentiellement pour des paramètres mesurables ;
- Elle ne permet pas l'hierarchisation des risques ;
- Elle n'étudie pas simultanément deux paramètres.

I.6.2.5 L'analyse des modes de défaillances de leurs effets et de leurs criticités AMDEC

Nous attarderons plus longuement sur cet outil car il fera l'objet d'une application dans la partie pratique de notre travail.

a. Définition

AMDEC ou FMECA (*failure mode and effect and criticality analysis*) est un outil méthodologique permettant l'analyse systématique des dysfonctionnements potentiels d'un produit, d'un procédé ou d'une installation.

Selon l'AFNOR : « l'AMDEC est une méthode inductive qui permet de réaliser une analyse qualitative et quantitative de la fiabilité ou de la sécurité d'un système ». C'est une opération de contrôle, qui permet de vérifier et d'évaluer les performances d'un système avant qu'il ne soit mis en œuvre, c'est une analyse préventive exercée aux étapes de la conception et de l'industrialisation.

L'AMDEC est une méthode de gestion des risques a priori qui peut s'appliquer à un processus, dans le but d'agir le plus tôt possible sur ses défauts potentiels (34, 35)

b. L'historique d'AMDEC

Etait l'analyse des problèmes potentiels (identifier ce qui aurait pu aller mal dans toute planification), l'AMDEC s'est spécialisée pour l'analyse des produits, procédés, machines...etc.

Elle fut utilisée dans les années 1950 par l'industrie aérospatiale et militaire américaine, puis pratiquée en France (1960-1970) par les ingénieurs et les instructeurs automobile français qui exigent même à leur fournisseur l'utilisation de cet outil de prévention (36).

AMDE est une version simplifiée de l'AMDEC car elle ne fait pas intervenir l'outil de détermination de priorité (criticité), l'AMDE est employée comme une technique d'évaluation des défaillances afin de déterminer la fiabilité d'un système, tandis que l'AMDEC ajoute à cette technique un classement selon leur impact sur la qualité et la sécurité du système analysé, de ce fait, la méthode AMDEC est une analyse à la fois quantitative et qualitative :

- Analyse qualitative des défaillances par l'établissement d'une relation cause-effet ;
- Analyse quantitative par une cotation de trois paramètres qui sont : la sévérité, la probabilité, et la détectabilité et calcul de la criticité à partir de ces trois paramètres, afin de classer les défaillances du système et mesurer les résultats.

L'AMDEC est actuellement largement recommandé au niveau international et systématiquement utilisée dans toutes les industries à risque notamment les industries de santé, elle est un des outils de base de prévention et d'amélioration continue et une analyse de problèmes potentiels et non pas une analyse de problèmes avérés(35).

c. Principe de l'AMDEC

La logique AMDEC est sous tendue par ces quatre questions de base :

- Qu'est ce qui pourrait aller mal ? la réponse à cette question recherche des modes de défaillances potentielles.
- Quels pourraient être les effets entraînés par ce mode de défaillance ? à la recherche des effets possibles, conséquence des problèmes (directs, indirects, immédiats ou différés).
- Quelles pourraient être les causes à l'origine de ce mode de défaillance potentiel ? à la recherche des causes possibles indispensables à la mise en œuvre des mesures préventives.
- Comment peut-on détecter cette défaillance si elle se produit ? à la recherche des moyens de contrôle.

Des questions pour la détermination de la priorité s'ajoute à nos quatre questions de base afin d'aider le groupe à trier les préoccupations par ordre de priorité en travaillant sur trois critères :

- La cotation de sévérité (S) pour donner l'importance relative des effets, première hiérarchisation qui permet de savoir si un risque est acceptable ou, des mesures correctives et/ou préventives s'imposent, en fonction des conséquences suspectées,
- La cotation de la probabilité d'apparition (occurrence) afin d'estimer la fréquence à laquelle se produit la défaillance potentielle.
- La cotation de détection qui juge l'efficacité et la capacité des moyens de contrôle à détecter l'apparition des défaillances(35).

De ces trois critères multipliés entre eux, une cotation appelée indice de priorité IPR (criticité) ou *risque priority number* (RPN), est produite.

Ces trois cotations sont attribuées par le groupe de travail à l'aide d'échelles en fonction des préoccupations de l'entreprise utilisant AMDEC comme méthode d'analyse de risque. Ces cotations sont relatives et indépendantes les unes des autres.

Après avoir déterminé les criticités relatives aux modes de défaillances, un choix d'actions d'amélioration (correctives, ou préventives) et l'ordre dans lequel elles seront accomplies sont établi.

d. Les types d'AMDEC

Pour avoir une vue globale de la méthode nous allons présenter quelques grands types d'AMDEC, ainsi que leurs objectifs.

➤ AMDEC procédé

S'applique à des procédés de fabrication sous la responsabilité de celui qui l'a déterminé, avant que les outillages et les machines ne soient commandés.

Permet de répondre à la question : comment le procédé pourrait générer des paramètres du produit hors spécifications ? En recherchant les causes possibles et en mettant en place des actions amélioratives.

L'AMDEC procédé vise à :

- Définir les points critique du procédé et faire le lien entre ces derniers et les paramètres du procédé ;
- Elaborer des actions correctives et/ou préventives ;
- Apporter des modifications sur le procédé.

Pour que le groupe de travail puisse fixer le cadre de l'étude et rechercher des possibilités d'amélioration, il devient obligatoire de faire une synoptique de fabrication qui reprend les différentes étapes de procédé de fabrication suivant l'ordre dans lequel elles sont réalisées, en faisant apparaître les étapes de contrôle si nécessaire.

➤ **AMDEC produit**

Elle s'applique à l'étude approfondie de la phase de conception d'un produit en analysant l'impact des défaillances, leurs causes et les moyens de détections de ces défaillances.

Cette étude plus elle est démarrée tôt, plus elle est efficace.

Afin de respecter les contraintes, commencer à travailler sur les modalités de fabrication et de transport.

Ces objectifs sont les mêmes que ceux d'AMDEC procédé. Mais contrairement à l'AMDEC procédé, elle doit impérativement être précédée d'une analyse fonctionnelle.

➤ **AMDEC service**

Permet de vérifier que le processus de réalisation du service n'engendre aucune défaillance, afin de satisfaire aux attentes des clients.

➤ **AMDEC organisation**

S'applique aux différents niveaux du processus des affaires : systèmes, production, personnel, marketing, gestion et système d'information.

e. Déroulement de la méthode

L'application de l'analyse AMDEC est décomposée en 8 étapes illustrées ci-dessous :

• **Etape 1 : Initialisation**

Cette étape préparatrice définit le contexte du processus de la gestion du risque, en déterminant les objectifs de l'étude avec le plus de précision possible, et les limites du système, ceux-ci seront discutés par l'équipe du travail qui implique :

- Un demandeur de l'étude (exemple : directeur d'assurance qualité) ;
- Un décideur : la personne à qui revient la décision finale et le choix définitif, qui a au sein de cette entreprise la responsabilité de la situation étudiée ;
- Les experts dans les différents services ayant relation avec le système étudié, et pouvant apporter les informations nécessaires à l'analyse (service production, assurance qualité, maintenance, laboratoire de contrôle qualité, métrologie...etc.).

- **Etape 2 : Modélisation du système (analyse fonctionnelle)**

Pour réussir à faire une analyse de risque, un commencement de l'étude par une analyse fonctionnelle est nécessaire.

Elle sert à expliquer comment et pourquoi l'entité fonctionne, et conduit à décomposer le système en ses différentes étapes dans l'ordre de fonctionnement, afin de pouvoir tirer les défaillances relatifs à chaque étape ou unité.

- **Etape 3 : Identification des risque (étude qualitative des défaillances)**

Après avoir décomposé le système en ses différentes étapes de fonctionnement, il devient maîtrisable d'identifier ses défaillances potentielles et la manière dont un système vient à ne plus remplir sa fonction. Pour cela on peut s'appuyer sur différentes sources : écarts de fonctionnement, retours d'expérience, documentation disponible (exemple des recueils de fiabilité d'accès publics), avis d'expert dans le domaine puis relier chaque événement à sa/ses causes internes ou externes (main d'œuvre, méthode, milieu, matériel, matière première) qui sont les événements initiateurs susceptible de conduire aux défaillances du procédé, et essayer de les citer exhaustivement afin de bien maîtriser l'analyse AMDEC. Par la suite, on déduit les conséquences qu'auraient ces modes de défaillances, que ce soit sur le système, sur le produit, sur l'industrie, sur le client, ou sur le consommateur du produit.

- **Etape 4 : Evaluation des risques (étude quantitative des défaillances)**

Le but d'AMDEC est de faire ressortir les risques critiques du système afin de les éliminer ou de prévoir un mode de prévention.

Elle détermine le choix et la priorité des actions correctives à envisager.

La criticité est calculée à partir de trois paramètres : la sévérité du risque (S), sa probabilité d'occurrence (P), et sa détectabilité (D) suivant les moyens de contrôle mis en place.

Des grilles de cotation sont adaptées par l'équipe d'AMDEC selon le produit ou le procédé étudié, les seuils de criticité à partir de laquelle des actions correctives ou préventives doivent être mises en place sont aussi définis.

Le groupe du travail porte un jugement noté sur les différents paramètres de criticité, la note est acceptée quand elle fait l'unanimité entre les participants à l'étude.

- **Etape 5 : Mise en place des actions correctives et/ou préventive**

La hiérarchisation des modes de défaillances permet d'organiser leur traitement ultérieur par ordre d'importance et de priorité.

En fonction des scores obtenus, on définit le niveau de risque sur une échelle de criticité en « critique », « majeur », et « mineur ».

Les plans d'actions sont envisagés selon l'ordre décroissant de la criticité allant de corriger le risque critique vers le risque mineur qui parfois ne nécessite pas d'action corrective.

DONNEES THEORIQUES

Pour réduire l'indice de criticité, on envisage soit à réduire la probabilité d'occurrence ou à augmenter la capacité de détection des défaillances par la mise en place de moyens de contrôle adéquats.

On vise par les plans d'action à réduire l'indice de criticité à un niveau inférieur au seuil de criticité établi. Un nouvel indice de criticité sera ensuite calculé, appelé risque résiduel, il détermine l'efficacité des actions prises.

- **Etape 6 : Bilan d'analyse et résultats**

Les résultats d'analyse sont rapportés dans des tableaux conçus spécialement pour le système étudié. Ce tableau regroupe toutes les étapes du système, ses modes de défaillance, leurs causes et conséquences, leurs cotations (S, P, D) et les actions correctives et préventives, placés suivant une logique de liaison entre ces colonnes.

Le tableau suivant est un exemple des tableaux d'AMDEC.

Tableau IX : Exemple d'un tableau AMDEC

Etape	Mode de défaillance	Cause	effet	S	P	D	IPR	Mesure correctives et préventives

f. Avantages et inconvénients de l'outil AMDEC

Avantage :

- Une analyse globale de toutes les défaillances potentielles d'un système/procédé ;
- Une hiérarchisation de tous les risques y compris les risques mineurs ;
- Vise à satisfaire les clients ;
- Amélioration de la communication ;
- L'AMDEC rend plus stable, mieux maîtrisés, mieux connus, mieux compris, moins dangereux, des produits, des procédés, et des services ;
- Une réduction des coûts internes d'obtention de la qualité en éliminant les causes de défaillances et en optimisant les contrôles.

Inconvénients :

- Difficilement applicable aux systèmes/procédés complexes par la difficulté à déterminer tous leurs modes de défaillances ;
- Une mauvaise composition du groupe du travail est le premier facteur d'échec de la méthode.

II. Validation d'un procédé de remplissage des gélules en industrie pharmaceutique

La validation, une composante importante des BPF, constitue un maillon de l'assurance qualité des produits pharmaceutiques.

II.1 Les gélules

Les capsules sont des préparations solides constituées d'une enveloppe dure ou molle, de forme et de capacité variables, contenant généralement une dose unitaire de substance(s) active(s). Les capsules sont destinées à l'administration par voie orale (37).

Les capsules à enveloppe dure ou gélules comportent une enveloppe préfabriquée constituée de 2 parties cylindriques ouvertes à une extrémité et dont le fond est hémisphérique (37).

Le contenu de la gélule peut être : une poudre, des grains, des microgranulés, des microcapsules, des comprimés ou des dragées.

La nature hygroscopique du contenu de la gélule doit être déterminée : une formule hygroscopique peut attirer l'eau de l'enveloppe de la gélule, ce qui peut impacter le PA (dégradation, polymorphisme), la formule (diminution du taux de dissolution) et la gélule (fragilité augmentée) (38).

➤ Procédé de fabrication

Le procédé de fabrication du contenu de la gélule requiert soit une étape de mélange (tel que pour la compression directe) soit plusieurs étapes unitaires (tel que pour la granulation humide). Dans les deux cas, les matières sont ensuite mises en gélule.

La mise en gélule est une étape critique dans la production de gélules. Chaque opération de remplissage manuel, semi-automatique ou entièrement automatique se compose des cinq phases suivantes:

- Orientation des gélules vides ;
- Ouverture des gélules vides ;
- Remplissage des corps des gélules ;
- Fermeture des gélules pleines ;
- Éjection (39).

Le mélange (dans le cas d'un mélange direct) ou les grains (dans le cas d'une granulation humide) devront posséder des propriétés d'écoulement et des masses volumiques satisfaisantes. Elles doivent également être compressibles et adaptées pour la mise en gélule. Cependant elles doivent aussi être facilement désagglomérées pour ne pas affecter la dissolution.

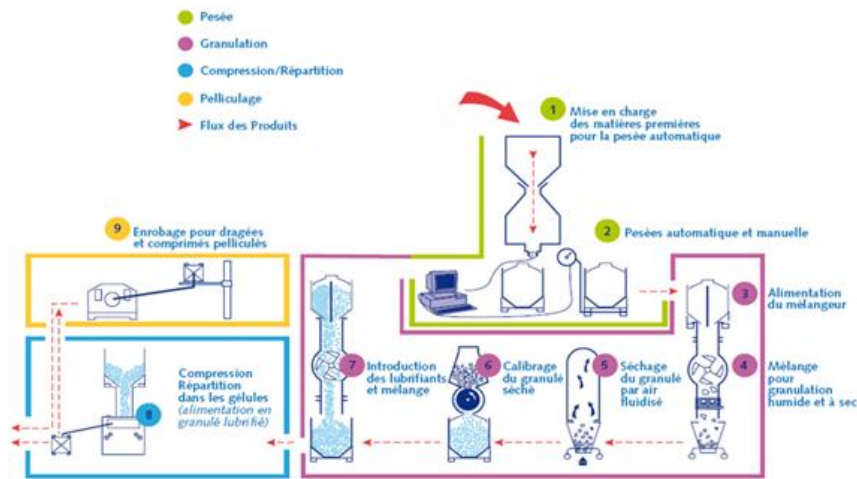
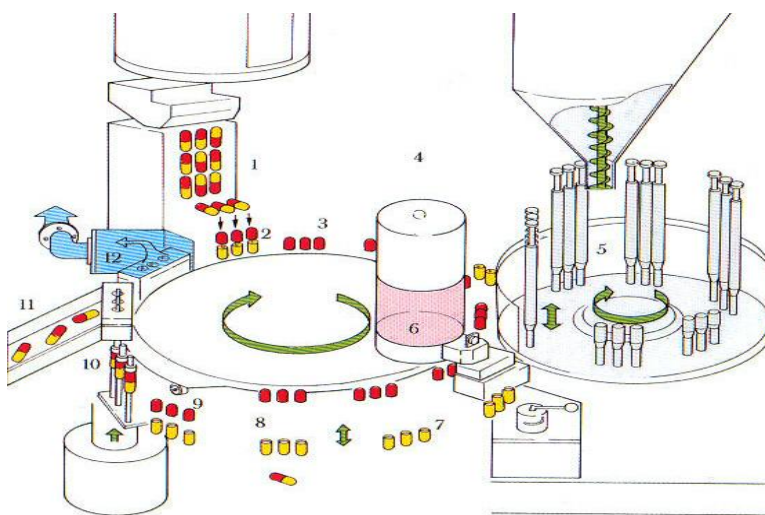


Figure 9: Schéma général du remplissage des gélules

Les facteurs à considérer pendant la mise en gélule sont :

- Type de mise en gélule : la technique à déterminer et à justifier. Le produit de remplissage, dosé selon différentes techniques en fonction de la nature et les propriétés du produit (cohésion et écoulement). Il existe le remplissage par arasage, par vibration, par compresse-doseur et enfin par bourrage et disques doseurs.
- Vitesse de mise en gélule : Les formules devraient être mise en gélule selon plusieurs cadences, pour déterminer l'intervalle opératoire adéquat et l'impact de la cadence sur des résultats IPC et analytiques. En déterminant la masse des capsules, l'adéquation de l'écoulement du mélange sera déterminée.



1. Alimentation des gélules vides ;
2. Séparation ;
3. Ouverture et éjection des gélules défectueuses ;
4. Orientation ;
5. Transfert de la poudre ;
6. Remplissage du corps de la gélule ;
7. Orientation ;
8. Orientation des gélules ;
9. Rapprochement du corps et la tête des gélules ;
10. Fermeture des gélules ;
11. Ejection

Figure 10: Etape de mise en gélule

II.2 Définitions de la validation

Le terme de validation, utilisé pour les procédés de fabrication, de nettoyage, les systèmes informatisés et les méthodes analytiques, présente plusieurs définitions.

Selon les BPF- Partie I : « Établissement de la preuve, en conformité avec les principes de BPF, que la mise en œuvre ou l'utilisation de tout processus, procédure, matériel, matière

première, article de conditionnement ou produit, activité ou système permet réellement d’atteindre les résultats escomptés»

La norme ISO 8402 (paragraphe 2.18) définit la validation comme étant « la confirmation par examen et apport de preuves tangibles que les exigences particulières pour un usage spécifique prévu sont satisfaites » (40).

La FDA avait précédemment défini la validation comme suit : « La validation établit la preuve documentée avec un haut degré d’assurance qu’un procédé scientifique produira régulièrement les résultats escomptés en terme de qualité et de spécifications. ». Le point de vue actuel de la FDA exige du fabricant une compréhension approfondie des procédés (41).

La validation des procédés est la collecte et l’évaluation de données, de l’étape de conception du procédé à la production commerciale, qui établissent la preuve scientifique qu’un procédé est capable de produire successivement un produit fini de qualité prédéterminée. Le but est de s’assurer que le fabricant maîtrise de façon compréhensible tous les procédés d’assurance qualité, qu’il connaisse les risques inhérents et qu’il s’efforce de maintenir cet état (validé). Bien que la validation soit exigée par les BPF, il n’est pas expliqué en détail comment elle doit se dérouler et sur quoi elle doit se porter.

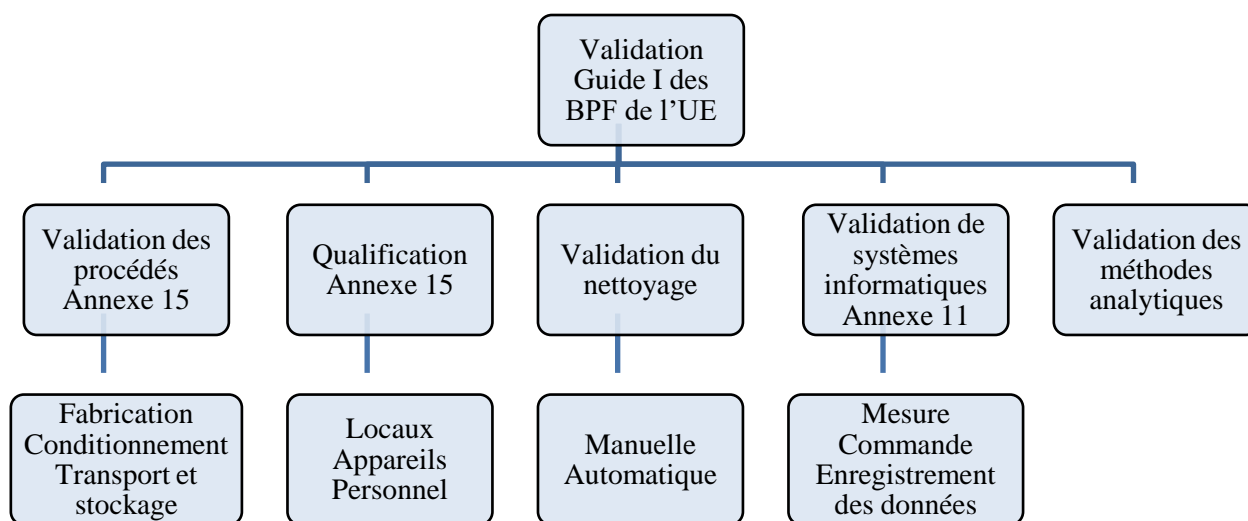


Schéma 6: Les différentes activités de validation (41).

II.3 Intérêts de la validation

La validation est une exigence réglementaire que les industriels sont tenus d’appliquer (dossier d’AMM, BPF...). Elle s’applique à tous les systèmes intervenant dans le processus de production et touchant d’une manière directe ou indirecte la qualité du produit fabriqué, tels que : les locaux, les équipements, les fluides, les procédés (fabrication, analytique, ...) et la conception.

Le but de la validation est d’apporter les preuves de la faisabilité, de la fiabilité et de la reproductibilité du procédé, c’est à dire que le produit fabriqué sera de qualité constante et conforme aux spécifications requises. C’est un élément du système d’assurance qualité (42).

Au cours de la validation, chaque étape du procédé est contrôlée afin de prouver que le produit fini présente toutes les spécifications prédéfinies ; l'efficacité ; la qualité, et la sécurité du patient en suivant rigoureusement les méthodes décrites, dans les mêmes conditions opératoires. De ce fait elle est considérée comme un moyen de gestion stratégique de la qualité et d'amélioration des performances ; donc elle a des avantages reconnus pour les patients aussi bien que les fabricants. De plus, la maîtrise du processus est un moyen pour réagir vite aux nouvelles exigences des clients (43, 44).

En effet, pour les fabricants, la validation est un moyen économique important; elle permet d'une part une diminution du cout par :

- Une meilleure compréhension du procédé,
- Une réduction du risque de non conformité à la réglementation,
- La fourniture d'une assurance que le produit fabriqué présente les spécifications prédéfinies,
- Une anticipation des problèmes, ce qui permet d'intervenir au plus tôt sur un Processus,
- Le non maintien de tout paramètre coûteux qui n'a pas d'influence sur la qualité du produit,
- Un allègement des contrôles et de l'échantillonnage,
- Une diminution des rejets, des retraitements et des re-analyse,
- Une augmentation de la productivité

Elle permet également un gain de temps par :

- Une amélioration de flux produit,
- Une réduction des temps d'arrêt de production en diminuant les risques d'incidents lors de la production; les délais de mise sur le marché... (43, 44).

II.4 Bases réglementaires en termes de validation

Les opérations de production pharmaceutique doivent suivre des instructions et des procédures bien définies en vue d'obtenir des produits répondant aux exigences du dossier d'AMM. Les recommandations exposés dans les directives suivantes peuvent être appliquées et fournissent une base pour la construction d'une approche complète sur la validation.

➤ GMP européenne

Les concepts de la validation d'un procédé de fabrication sont décrits dans le chapitre 5 « Production » et dans les lignes directrices 15 et 20.

Selon les exigences citées dans le chapitre 5, la validation du procédé de fabrication doit être effectuée pour :

- une nouvelle formulation,
- une nouvelle méthode de préparation
- toute modification, ayant un impact sur la qualité du produit ou la reproductibilité du procédé, apportée aux procédés de fabrication, matériaux, équipements ;
- les procédés valides, après une période prédéterminée (45).

L'annexe 15 : « Qualification et validation » fournit toutes les explications et les définitions essentielles sur le déroulement de la validation et ses types. Une analyse des risques est exigée afin de déterminer l'étendue et le degré d'approfondissement de la validation (41).

L'annexe 20 : Gestion du risque qualité fournit des informations plus détaillées à ce sujet et correspond en substance à la directive ICH Q9 (41).

➤ **GMP Américaine**

Le guide 21CFR part 210 « *Current good manufacturing practices in manufacturing processes, packing or holding of drugs: general* » et 211 « *Current good manufacturing practices for finished pharmaceuticals* » applicables à l'industrie pharmaceutique ne décrivent pas de manière spécifique la validation de procédé.

La directive « *Pharmaceutical cGMPS for the 21st Century – A Risk-Based Approach* » fournit des recommandations, particulièrement en ce qui concerne l'utilisation de nouvelles technologies dans la fabrication pharmaceutique, aussi bien que la mise en œuvre de la gestion des risques et des outils et concepts du système qualité (46). Cette directive est en adéquation avec les guides fournis par l'ICH.

Tableau X : Comparaison de l'évolution de la réglementation entre l'Europe et USA (38)

ETATS-UNIS		EUROPE
1er guide cGMP	1963	
	1971	1ère édition du Guide Orange – GMP par le PIC
	1977	2ème édition du Guide Orange – GMP par le PIC
<i>Drug process inspections compliance programme, révision des cGMP</i>	1978	
	1983	3ème édition du Guide Orange – GMP par le PIC
Directive <i>General Principles on Process Validation</i>	1987	
	1989	Guide européen des GMP par la Communauté Européenne
Proposition d'amendements cGMP, incluant les règles de la validation	1996	
	2001	Directive EMEA : <i>Note for guidance on process validation</i> Guide GMP : annexe 15 Qualification et Validation
Nouvelle directive <i>Process Validation: General Principles and Practices</i>	2011	

➤ **ICH**

Les directives Q8A « développement pharmaceutique », Q9A « gestion risque qualité », Q10A « système qualité pharmaceutique » sont considérées comme des fondements pour la compréhension des procédés.

II.5 Les types de validation

Il existe plusieurs types de validation dont chaque type est caractérisé par le moment où il se situe par rapport à la fabrication des lots de routine :

- la validation prospective qui commence avant le démarrage de la production proprement dite,
- la validation simultanée est une validation concomitante à la production de routine,
- la validation rétrospective pour une unité de production existante et utilise les données des lots déjà fabriqués,
- et la revalidation (41) .

II.5.1 La validation prospective

Cette validation est définie par les BPF comme étant « une validation effectuée avant la production de routine de produits destinés à la vente »

Elle concerne soit un nouveau produit ou un produit fabriqué selon un procédé de fabrication modifié, où les modifications sont importantes et peuvent se répercuter sur les spécifications du produit. Elle est réalisée sur 3 lots consécutifs de taille identique aux futurs lots industriels (38, 47).

II.5.2 La validation concomitante

Les BPF la définit comme « une validation effectuée durant la production de routine de produits destinés à la vente ».

Elle est applicable à titre exceptionnel et elle doit être justifiée, documentée et approuvée par l'assurance qualité (38, 47).

La FDA a cité les cas dans lesquels est autorisée :

- un nombre limité de lots a été produit pour une étude clinique ou un médicament orphelin ;
- les lots sont rarement produits à cause d'une demande du marché limitée
- ou bien quand le principe actif est produit à partir d'un procédé validé mais modifié (38, 48).

Cette validation requiert les mêmes exigences réglementaires que la validation prospective.

II.5.3 La validation Rétrospective

Elle est définie dans les BPF comme « une validation d'un procédé ou un produit qui a été commercialisé, sur la base des données relatives à la fabrication, aux essais et aux contrôles du lot. »

Elle est fondée sur les données relatives à la fabrication, aux essais et au contrôle des lots de routine : dossiers de lots, cartes de contrôles des procédés, cahier de route, études de capacité du procédé, les résultats de stabilité et les résultats sur le produit fini. Un nombre de 10 à 30 lots est exigé (38, 47, 48).

Cette validation est rarement utilisée pour fournir des données supplémentaires afin de compléter la validation prospective(38).

II.5.4 La revalidation

La revalidation est un outil de perfection et de vérification que les changements introduits dans le procédé ne nuisent pas aux caractéristiques ni à la qualité du produit fini.

On distingue deux situations :

- La revalidation périodique à des intervalles de temps déterminés. Selon la Ligne Directrice 15 des BPF, « Lorsqu'aucun changement important n'est intervenu au niveau du statut validé, un examen attestant que les installations, systèmes, équipements et procédés satisfont aux exigences prescrites tient lieu de revalidation ».
- La revalidation à la suite d'un changement en vue de démontrer que les changements introduits dans le procédé ou l'équipement n'ont aucun impact sur les caractéristiques du procédé et la qualité du médicament(1, 38).

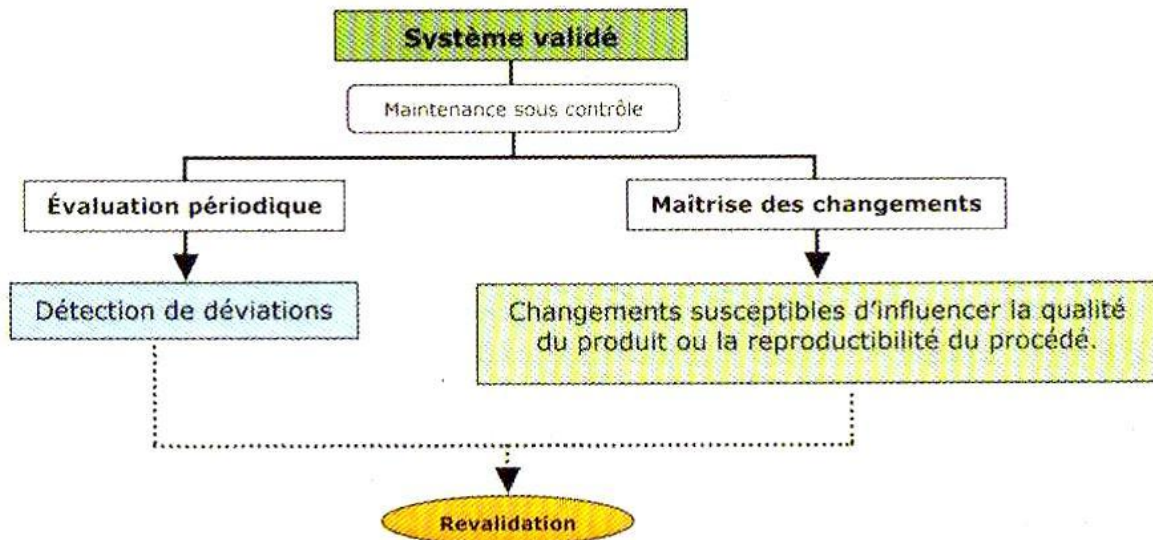


Figure 11: Détermination de la nécessité d'une revalidation(49)

Lorsque les changements n'exigent pas de réaliser tous les tests de la validation originale, la revalidation est beaucoup moins étendue que la validation initiale.

II.6 Les pré-requis

Avant de lancer une validation, il est nécessaire de collecter les informations détaillées sur le médicament.

Le personnel conduisant la validation doit être convenablement formé, motivé, qualifié et compétent pour exécuter leur tâche. Une étroite collaboration entre tous les services est importante pour réussir l'opération.

Tableau XI : Les différentes missions confiées aux services lors de la validation (50)

Département	Missions
Service Technique	Installation, qualification et certification des locaux, des équipements, des installations et des systèmes support.
Développement	Conception et optimisation des procédés de fabrication
Production	Utilisation, gestion et maintien des locaux, des équipements, des installations, des systèmes support et des procédés de fabrication, dans les limites et spécifications déterminées.
Assurances qualité	Etablissement des documents de validation et de gestion de la validation des procédés par réalisation de prélèvements, de contrôle, etc.

Toutes les installations, les équipements et les instruments utilisés lors de la fabrication ou le contrôle doivent être qualifiés.

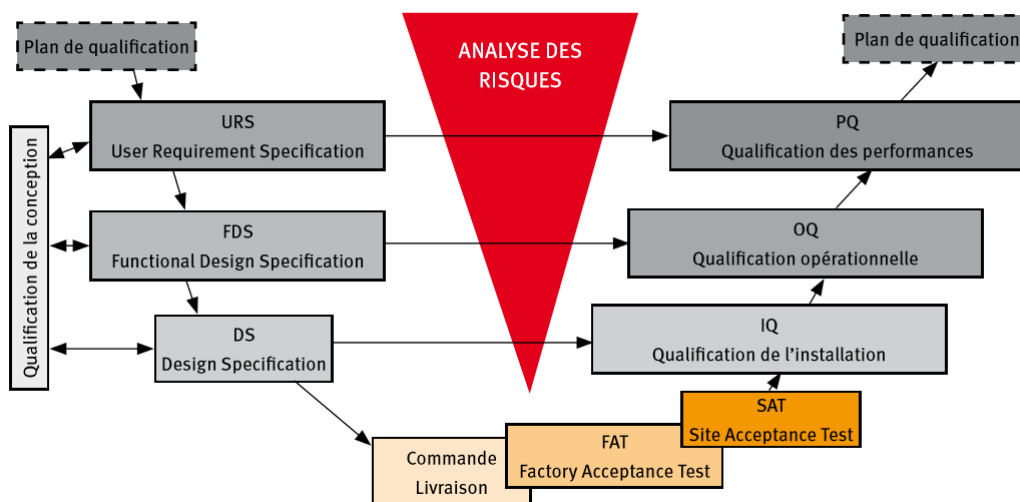


Figure 12: Déroulement de la qualification(41)

Les méthodes analytiques utilisées pour réaliser les tests et les contrôles doivent être convenablement validées.

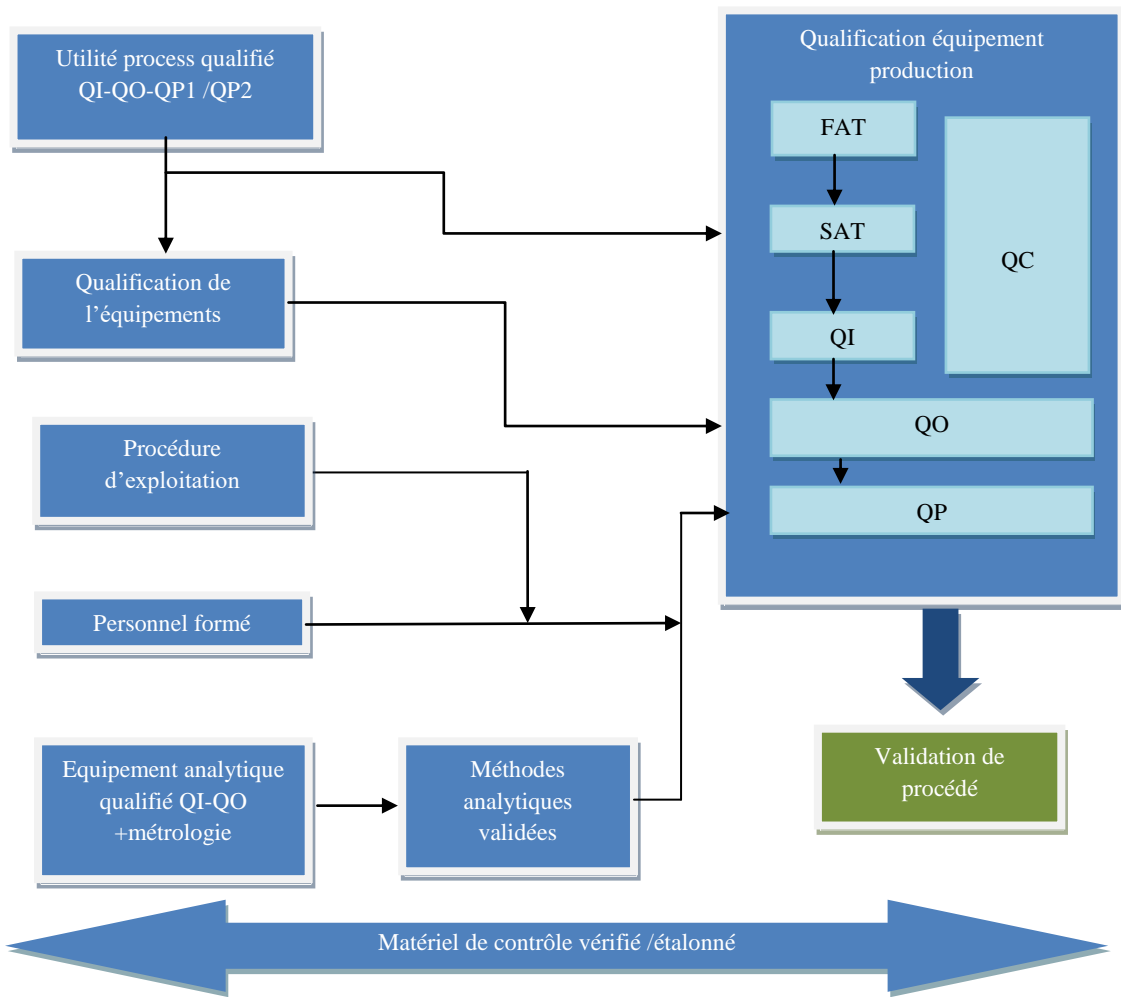


Schéma 7: Les pré-requis à la validation (47)

Toute activité de validation est précédée du Validation Master Plan (VMP). Ce document explique la démarche de l'entreprise. Il décrit le projet, les approches utilisées et désigne les personnes responsables.

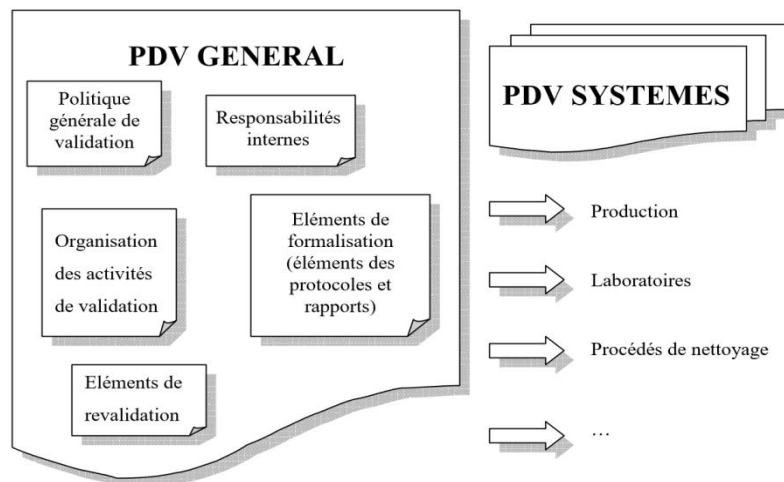


Figure 13: Structure du plan directeur de validation

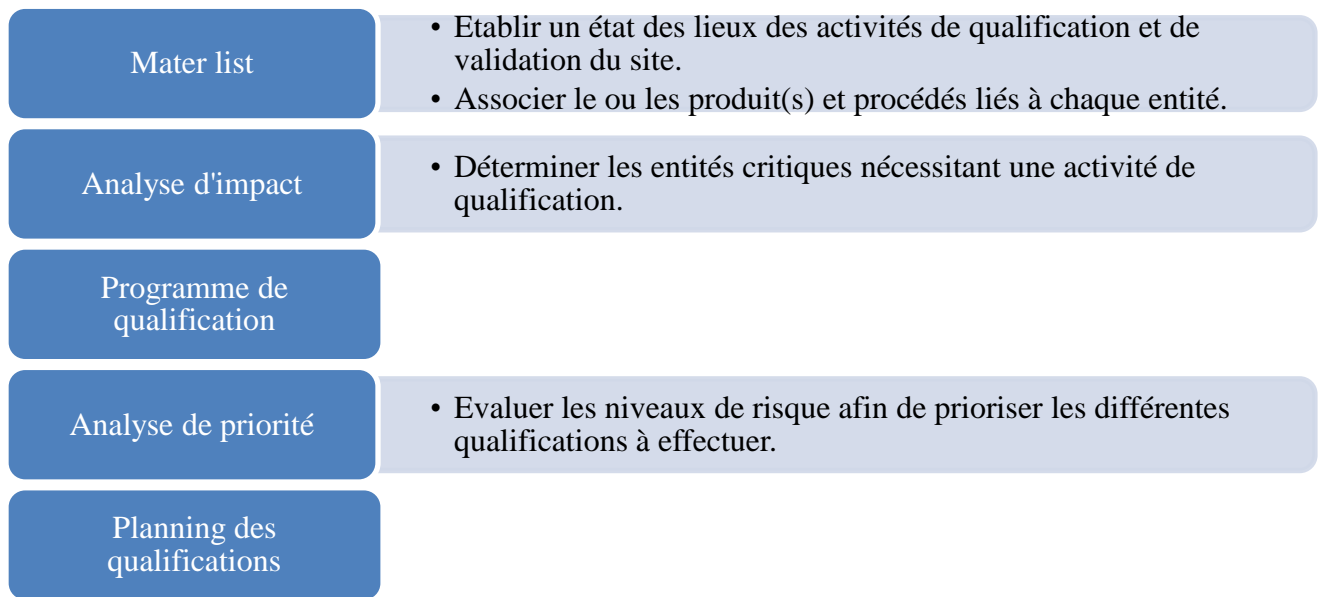


Schéma 8 : Schéma récapitulatif des actions qui découlent du PVD (47)

II.7 Les documents de validation

La documentation de la validation est une preuve du bon déroulement de celle-ci.

II.7.1 Le protocole

Le protocole de la validation est un sommaire de ce que l'on souhaite réaliser, son objectif est de contrôler le déroulement de l'étude et de fournir une ligne directrice à cette étude.

Il doit définir les paramètres critiques du procédé (PCP), les attributs qualité produit critiques (AQC) et les critères d'acceptation connexes. Il comporte au minimum :

- l'objectif et une brève description du procédé,
- les références,
- fonctions et responsabilités,
- l'identification des équipements et des installations utilisées et leur statut d'étalonnage,
- l'identification des matières premières utilisées,
- résumé des AQC à examiner. des PCP et leurs limites, ainsi d'autres caractéristiques et paramètres non critiques,
- les méthodes analytiques utilisées,
- les contrôles en cours de fabrication proposés,
- les tests supplémentaires à effectuer avec leurs critères d'acceptation,
- le plan d'échantillonnage et sa justification,
- les méthodes d'enregistrement et d'évaluation des résultats (51).

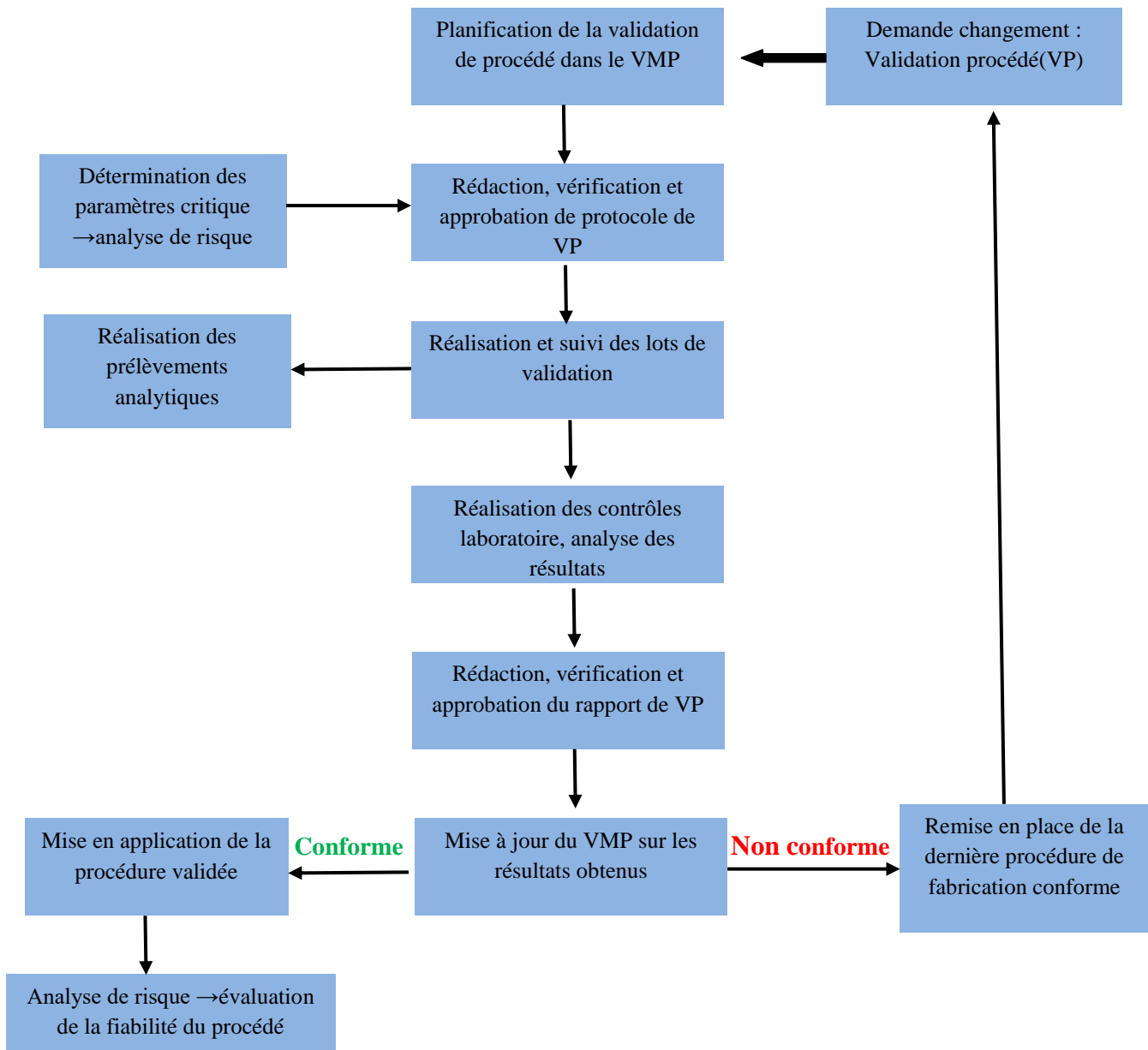


Schéma 9: Schéma général du déroulement d’une validation de procédé prospective (47)

II.7.2 Le rapport

Les résultats de validation sont résumés sous formes de tableaux et de graphiques dans le rapport. Ce rapport comporte, en plus des résultats, les explications de toutes les déviations. Il permet d'analyser les données afin de prendre une décision et une conclusion sur le procédé de fabrication. Les premières données concernant les études de stabilité peuvent être intégrées aussi dans le rapport (38, 43).

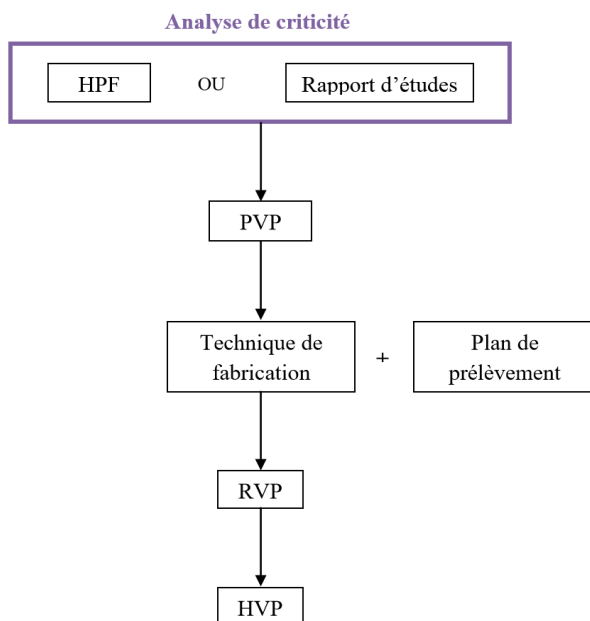


Figure 14: Schéma représentant la succession des différents documents utilisés dans la stratégie de validation (52)

HPF : Historique du Procédé de Fabrication ; PVP : Protocole de Validation du Procédé ; RVP : Rapport de Validation du Procédé ; HVP : Historique de Validation de Procédé.

II.8 Les différentes approches de validation

Différentes approches de validation optimisant la qualité, la sécurité et même le coût des médicaments sont proposées.

II.8.1 L'approche traditionnelle de validation

L'approche traditionnelle de validation de procédé décrit les étapes de vie d'un médicament en 4 parties : la phase du développement, transposition d'échelle, validation et production de routine.

La phase de validation rassemble tous les éléments pré établis (paramètres, contrôles,..) et les appliques en rajoutant les équipements prévus afin de réaliser les lots à l'échelle finale qui sont en nombre de 3 lots consécutifs et de taille équivalente aux futurs lots commerciaux (53). Elle peut se dérouler en plusieurs étapes décrites ci-dessous :

- a. Etablissement de l'analyse de criticité des paramètres de contrôles des paramètres de procédé et des IPC : Comme tous les paramètres n'ont pas la même influence sur le procédé, et qu'il n'est pas possible de les suivre et de les contrôler tous lors de la validation et de la production de routine, une analyse de criticité est réalisée afin de les classer selon leur importance.
- b. Définition du plan de validation du procédé et des critères d'acceptation, en y intégrant les paramètres issus de l'analyse de criticité.

- c. Définition et justification des plans d'échantillonnage. La détermination de la fréquence, le nombre et les différents points de prélèvements est basée sur les propriétés du produit et les points critiques des équipements.
- d. Définition des différents types de traitement des données recueillies lors de la validation.
- e. Rédaction du protocole de validation, réalisation des lots de validation et rédaction du rapport de validation.

II.8.2 L'approche Quality by Design

L'approche *Quality by Design* QbD définit la qualité comme devant être « embarquée » dans le médicament dès la conception, et maîtrisée tout au long du cycle de vie. Cette méthode décrite dans l'ICH Q8, permet une approche modulaire tout en respectant les exigences réglementaires (16, 54).

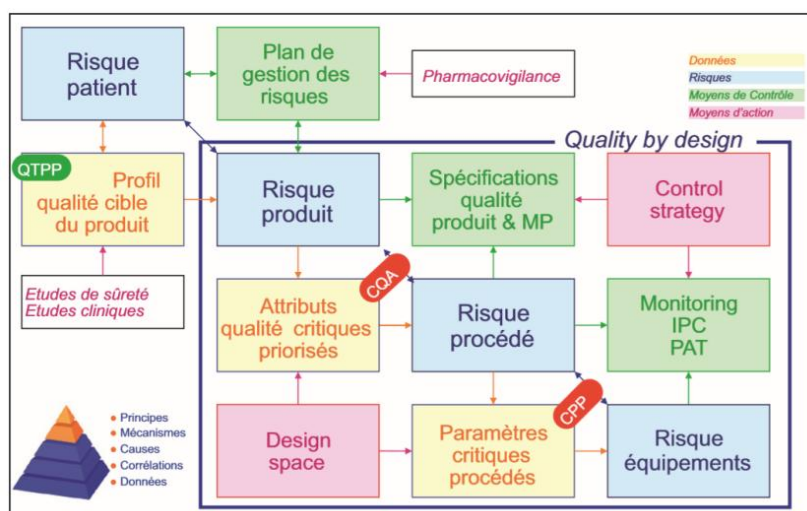


Figure 15: Quel système qualité pour un QbD effectif ? Décisions pharmaceutiques fondées sur le risque (16).

L'ICH Q8 définit cette méthode comme « une approche systématique du développement qui débute par la définition d'objectifs, met l'accent sur la connaissance du produit et des procédés et base le contrôle qualité sur les connaissances scientifiques et une évaluation qualité du risque ».

Les différentes étapes du QbD sont :

- La première étape : fixer *quality target product profile* (QTPP) qui intègre les caractéristiques du produit et sert de cahier de charges pour l'élaboration des procédés de fabrication, de conditionnement, de stockage et de transport.
- On définit ensuite quels sont les attributs qualité (*quality attributes*) du produit. Les attributs qualité tels que définis dans ICH Q8 sont des caractéristiques physicochimiques ou microbiologiques qui doivent être situées dans certaines limites pour garantir la qualité du produit. Les attributs qualité sont généralement associés au PA, à l'excipient, aux produits intermédiaires et au produit fini.

- Ensuite on répertorie de manière exhaustive toutes les variables : les paramètres du procédé et les caractéristiques des matières premières, qui peuvent impacter les attributs qualité.
- Il convient ensuite d'effectuer une analyse de risque qui consiste à identifier ce qui peut arriver (risque), estimer la probabilité d'apparition de ce risque et évaluer l'impact sur la qualité du produit.
- Dans la partie expérimentale on utilise souvent des plans d'expérience. On étudie chaque variable identifiée dans une gamme assez large. L'influence des paramètres sur les attributs qualité est mesuré expérimentalement. Après interprétation des résultats dans l'espace multidimensionnel, les AQC (*critical quality attributes*) et les CPP (*critical process parameters*) sont définis. Il s'ensuit la possibilité d'en déduire un *design space* (DS).
- Il s'ensuit la possibilité d'en déduire un DS. Le design space est défini comme une combinaison des différentes variables qui permettent d'obtenir la qualité attendue. De plus, à l'intérieur de ce DS, on définit les conditions usuelles de travail, qui s'appellent « *normal operating range* » (NOR).
- Enfin, une stratégie de contrôle (PAT) est définie. Le PAT est considéré comme un système de conception, d'analyse et de contrôle de la fabrication à travers des mesures chronologiques (par exemple, lors du traitement des AQC et de CMA et en cours de fabrication). Un des avantages principaux du QbD est qu'il donne à l'industriel l'opportunité d'effectuer les contrôles de qualité plus en amont et d'alléger le contrôle qualité sur le produit fini (54-57).

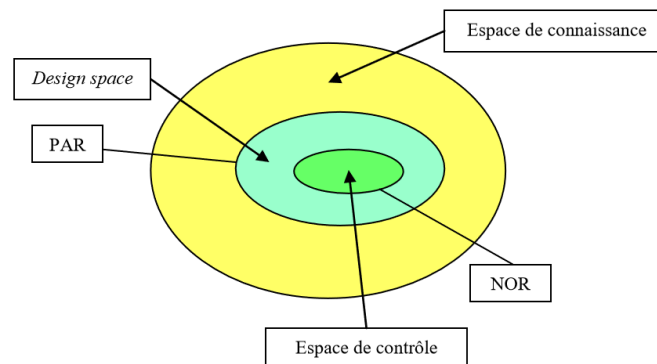


Figure 16: Interaction entre l'espace de connaissance, le *design space*, et l'espace de contrôle(21)

Dans cette démarche, la gestion du risque qualité est présente à chaque étape du cycle de vie du produit. Celle-ci passe par l'identification, l'analyse et l'évaluation du risque avant de pouvoir le réduire.

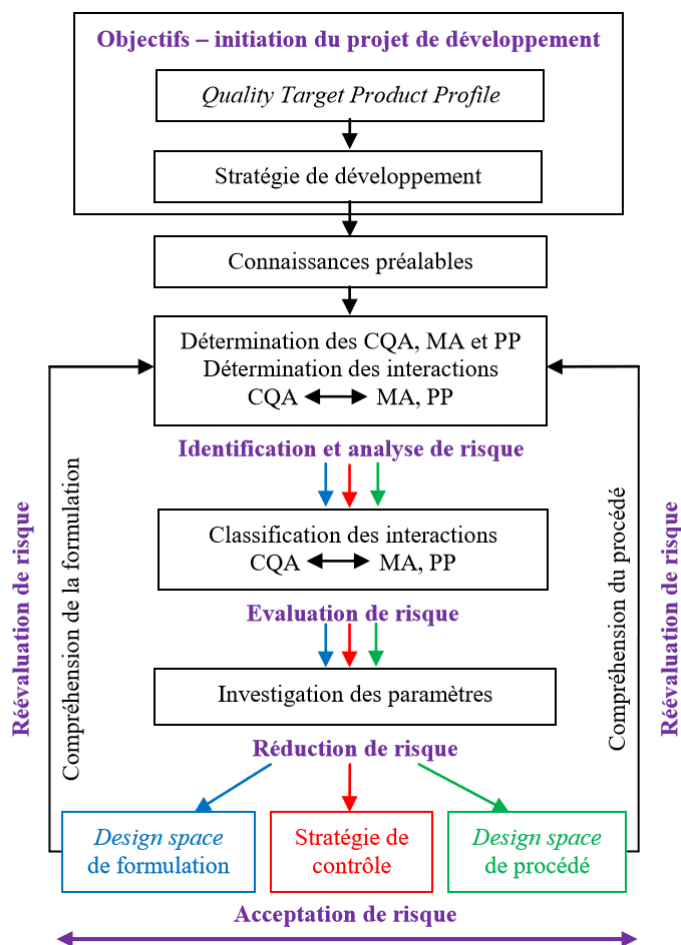


Figure 17: Organigramme des interactions entre la gestion du risque et la démarche QbD (21)

Validation du procédé obtenu par méthode QbD

Lors de la transposition industrielle une analyse de défaillance de procédé de fabrication est envisagée lors de la première étude de robustesse du procédé de fabrication et les limites NOR et PAR (*Proven Acceptable Range*) sont fixées.

La validation du procédé de fabrication nécessite dans un premier temps la justification du procédé en question. Cela passe par la confirmation des limites NOR et PAR, ainsi que la stratégie de contrôle (PAT). Une deuxième étude de robustesse est menée sur la ligne de production afin de démontrer la faisabilité du procédé de fabrication à l'échelle industrielle. Les CPP sont classés suivant leur niveau de criticité selon la matrice d'évaluation finale, et les DS de formulation et de procédés sont validés (54).

Tableau XII : Les approches du procédé de validation (21)

Activité	Approche minimale	Approche selon le quality by design
Procédé de production	Validation basée principalement sur les lots produit à l'échelle commerciale	Validation basée sur le cycle de vie du produit et, idéalement, la vérification continue du procédé

PARTIE PRATIQUE

III. Matériel et méthodes

Notre travail a été réalisé au niveau des Laboratoires Pharmaceutiques MERINAL durant la période qui s'étale du 4 Mars 2018 au 20 Juin 2018.

III.1 Objectif de l'étude

Notre étude avait pour objectif principal :

- Etablir un protocole de validation de remplissage industriel des gélules au sein des laboratoires MERINAL.
- Justifier le plan d'échantillonnage par une approche d'analyse de risque basée sur l'outil AMDEC.

Notre étude avait pour objectifs secondaires :

- Suivre toutes les étapes de fabrication des gélules ;
- Fournir l'assurance que toute la ligne de production est sous contrôle ;
- Proposer des actions correctives et préventives des défaillances pouvant être survenu durant chaque étape.

III.2 Présentation de la firme pharmaceutique

A l'instar de plusieurs laboratoires pharmaceutiques dans le monde, le Laboratoire MERINAL été né en 1997 après le fondement d'une officine en 1969 .Et c'est en 2002 que l'unité de production a démarré ses activités, puis a opté pour une stratégie de développement axée sur le générique et sur la constitution d'une gamme de produits appartenant à MERINAL. En effet l'objectif souhaité est non seulement d'être en mesure de maîtriser ses activités et son développement, mais aussi de se projeter au-delà du marché algérien et d'élargir sa présence à l'international. Ainsi, MERINAL met sur le marché annuellement plus de 50 millions d'unités.

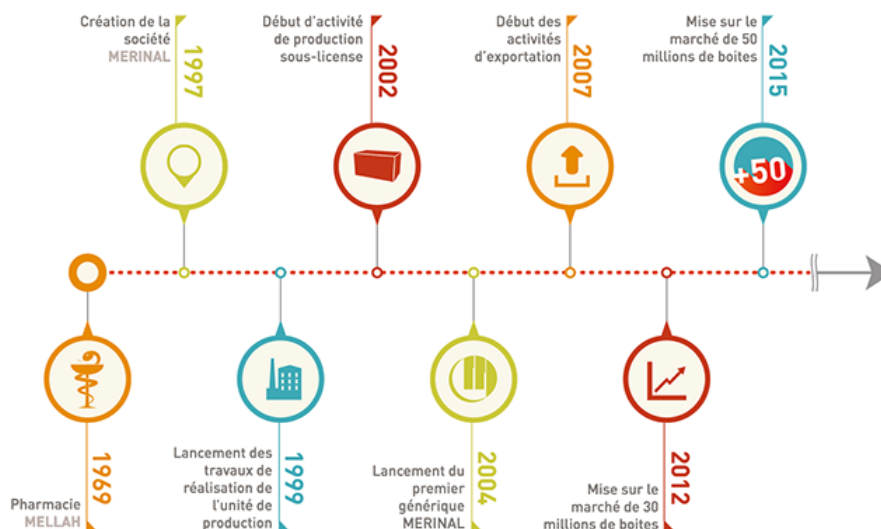


Figure 18: Evolution de l'entreprise MERINAL au fil des années (58)

MERINAL a placé la qualité au sommet de ses priorités, en appliquant les Bonnes Pratiques de Fabrication et de la législation en vigueur, tout en répondant aux exigences des dossiers d'autorisation de mise sur le marché. En effet, MERINAL s'engage à ce que les patients ne soient exposés à aucun risque lié à des carences en matière de sécurité, de qualité ou d'efficacité. Cette tâche exige l'engagement de l'ensemble du personnel de MERINAL, à tous les niveaux de responsabilités.

C'est pourquoi l'entreprise s'est dotée d'une Direction Assurance Qualité composée de 25 collaborateurs, ainsi que d'un Laboratoire de contrôle qualité de 60 collaborateurs, pourvu de l'ensemble des équipements nécessaires à l'évaluation de la qualité des produits, conformément aux spécifications établies. Au total, ce sont 85 personnes entièrement dédiées à la qualité qui veillent non seulement au respect des procédures, mais qui effectuent également des contrôles systématiques des intrants, des produits finis mais aussi de l'environnement des zones de production.

III.3 Constitution du groupe de travail

L'équipe chargée de cette analyse est une équipe pluridisciplinaire constituée de :

- chef de service validation,
- chef de service de fabrication,
- les opérateurs de chaque étapes de procédé de remplissage des gélules (pesée, mélange, granulation, mise en gélule et tri pondéral),
- et nous (Bellache et Mebrek).

Ces différents acteurs sont réunis afin d'expliquer le sujet qui consiste en l'application d'une analyse de risque sur le procédé de remplissage des gélules afin d'élaborer un plan d'échantillonnage qui sera par la suite inclus dans le protocole de validation réalisé. La réunion est conclue avec la détermination d'une méthodologie de travail.

III.4 Etablissement d'un protocole de validation

La réalisation de ce travail est basée sur les références ci-dessous :

- Bonnes pratiques de fabrication 2015 ;
- ICH Q9 ;
- Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition ;
- Documents assurance qualité MERINAL ;
- Procédures « contrôle de la qualité » ;
- Qualification des équipements ;
- Qualification des locaux ;
- Validation de nettoyage.

La démarche adoptée est divisée en sept étapes :

Etape 1 : Pré requis à la validation

Etape 2 : Détermination des CQA

Etape 3: Détermination du CPP

Etape 4 : Analyse du risque qualité AMDEC

- a. Modélisation du procédé
- b. Etude qualitative des défaillances

- c. Evaluation des risques :
- d. Classification des risques
- e. Mise en place des actions correctives et/ou préventives

Etape 5 : Plan d'échantillonnage

Etape 6 : Contrôle

Etape 7 : Approbation

Etape 1 : Pré requis à la validation

La validation d'un procédé de fabrication requiert d'analyser au préalable les éléments suivants:

a. Matières premières

La validation des matières premières (PA, excipients) et la qualification de leur fournisseur est fondamentale car tout changement dans ces composantes va importer des variations majeures sur le produit.

b. Equipements

Chaque équipement utilisé dans le processus doit être qualifié au préalable, ce qui implique que son installation est conforme aux exigences (QI), qu'il est opérationnel conformément aux recommandations du fournisseur (QO), et qu'il fonctionne selon la performance attendue par l'utilisateur (QP).

c. Champ d'application

La validation demande une étroite collaboration entre les différents services : production, LCQ, assurance qualité, direction technique.

d. Fonctions et Responsabilités

Le travail est structuré par une équipe bien formée, motivée et ayant l'expérience appropriée.

e. Conditions environnementales

Toute opération de production, prélèvement, ou contrôle ne peut être démarrée que si les valeurs de T°/H/ Δ P ne soient contrôlées et qu'ils sont conformes aux spécifications.

Les consignes de travail :

- Fermer les portes des box de travail ;
- Vérifier la propreté de chaque équipement avant son utilisation ;
- Vérifier la validité de la date de calibration de l'instrument avant toute utilisation ;
- Qualifier régulièrement l'instrument de mesure la température et l'humidité.

Etape 2 : Détermination des AQC

On définit ensuite les AQC (Attributs qualité critiques) qui sont selon l'ICH Q8 « toute propriété physique, chimique, biologique ou microbiologique, ou caractéristique qui devrait être dans une limite appropriée, une gamme, ou une distribution pour assurer la qualité désirée du produit »

Etape 3: Détermination du PCP

Nous répertorions de manière exhaustive les paramètres critiques du procédé (PCP) pouvant influencer sur les attributs qualité critiques.

Les paramètres critiques du procédé « *Critical Process Parameter – CPP* » sont des paramètres dont la variabilité a un impact direct sur un attribut qualité et qui de ce fait nécessitent d'être contrôlés pour s'assurer que le procédé conduit bien au niveau de la qualité attendue.

Le protocole renseigne également sur les paramètres non critiques qui ont un impact sur la qualité du produit.

Etape 4 : Analyse du risque qualité

Il convient ensuite d'effectuer une analyse de risque. Cette étape consiste à identifier les risques, estimer la probabilité d'apparition de ces risques et évaluer l'impact sur la qualité du produit.

Nous avons utilisé la méthode d'analyse des risques AMDEC, en procédant comme suit :

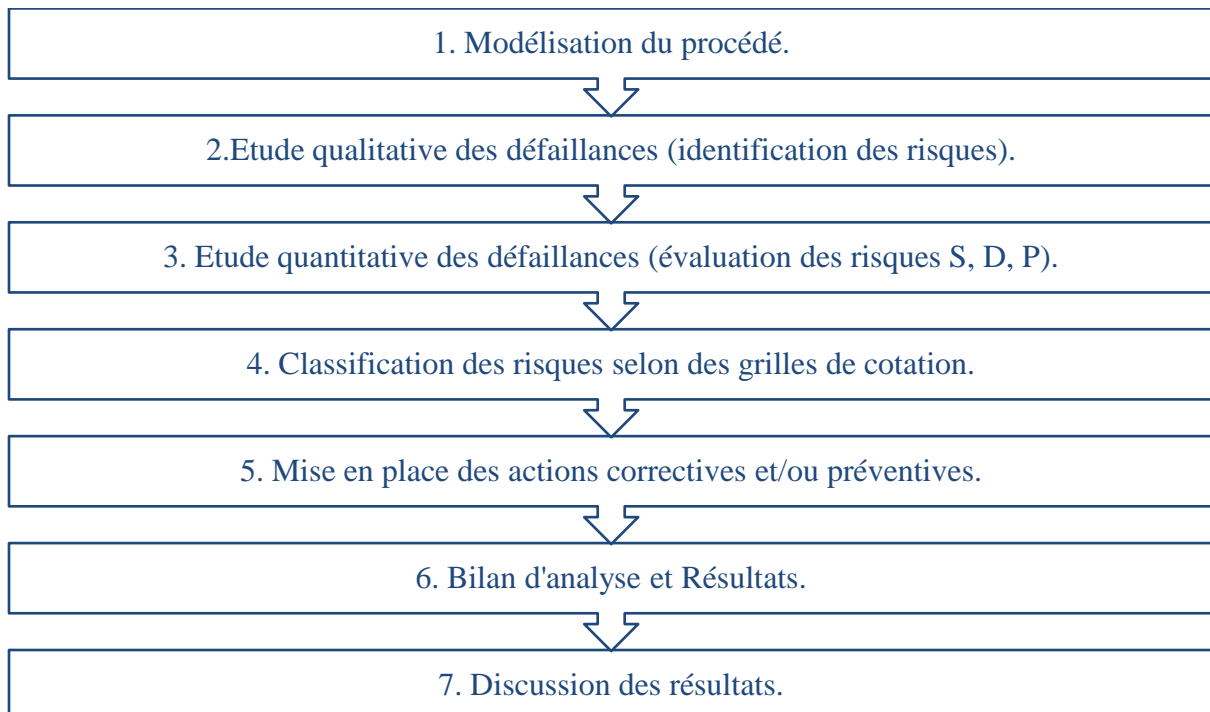


Schéma 10 : La méthodologie de l'analyse de risque (AMDEC) de procédé de remplissage de gélules.

4.1. Modélisation du procédé

Cette étape consiste en la décomposition de toutes les étapes du procédé afin de pouvoir identifier les défaillances liées à chaque étape. Pour cela, nous avons suivi des procédés de fabrication de formes sèche depuis l'entrée de la matière première dans la salle de pesée jusqu'à la sortie d'un produit semi fini en vrac (gélules remplies et triées prêtes pour le conditionnement).

Le schéma suivant illustre toutes les étapes de fabrication des gélules à partir de granulés.

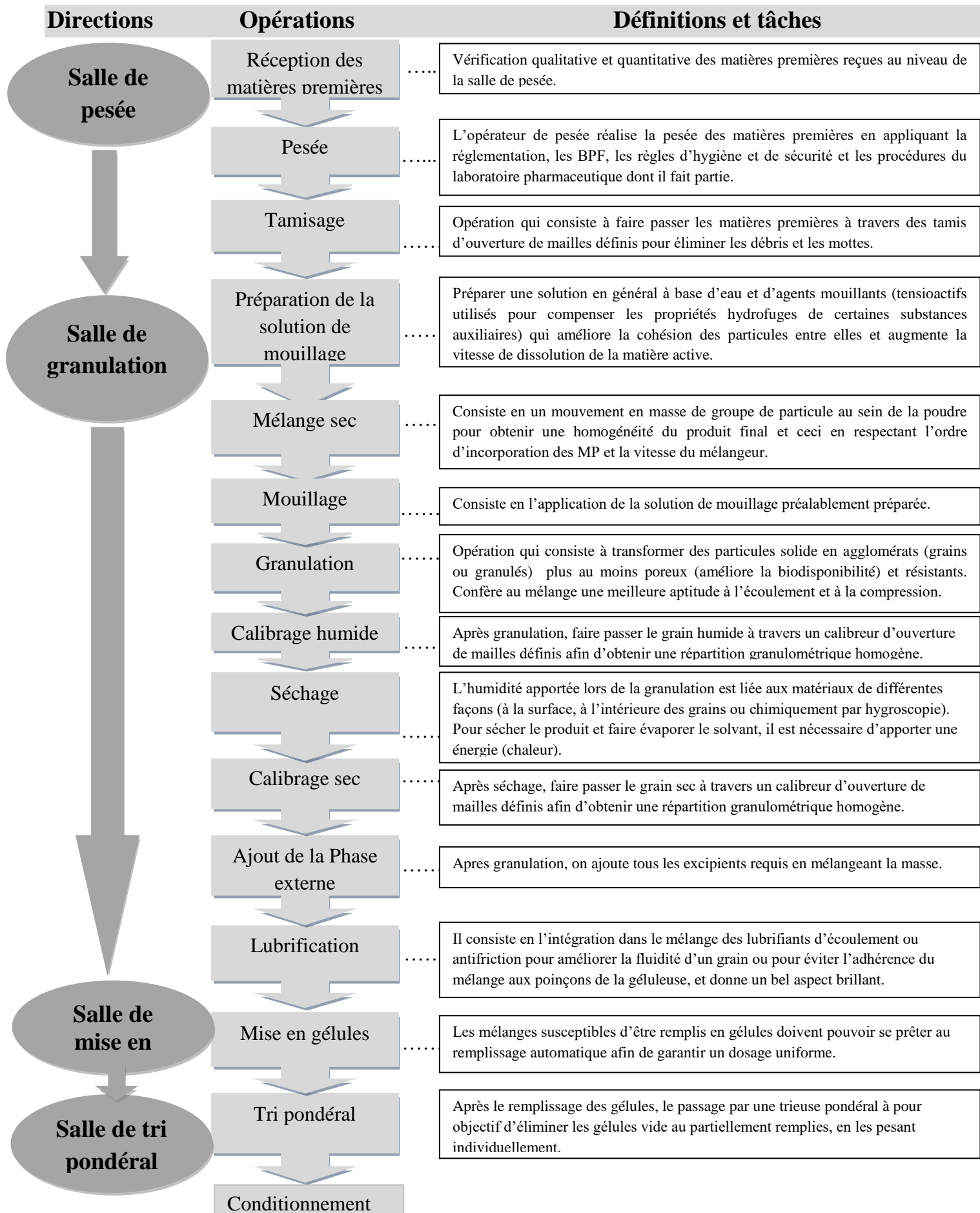


Schéma 11 : Modélisation du procédé

4.2. Etude qualitative des défaillances

Après avoir schématisé toutes les étapes du procédé, nous avons entrepris à identifier les risques redoutés pouvant survenir durant chaque étape, à chercher les causes liées à chaque défaillance et déduire les conséquences les plus probables touchant à la fois la qualité et/ou la sécurité du produit.

4.3. Evaluation des risques :

Dans l'optique d'hierarchiser les risques identifiés dans l'étape précédente, on a attribué un facteur de criticité (IPR) à chaque défaillance, qui résulte du produit de multiplication d'estimation de trois critères qui sont :

- La probabilité d'apparition du mode de défaillance (P).
- La détectabilité du mode de défaillance (D).
- La sévérité de ses conséquences sur le produit ou sur le patient (S).

Les échelles de cotation suivantes sont celles utilisées par l'équipe Merinal et avec lesquelles on a évalué les défaillances identifiées :

Tableau XIII : Cotation de la sévérité.

Coefficient	Sévérité (S)
1	Très faible : Aucun effet indésirable sur le patient ou sur le produit.
2	Faible : Inconfort mineur sur le patient sans impact sur la qualité du produit (retard d'exécution).
3	Elevée : Aucun effet néfaste sur le patient mais impact sur la qualité du produit.
4	Grave : Effet néfaste sur le patient mais temporaire, réversible.
5	Vitale : Haut risque pour le patient pouvant entraîner la mort.

Tableau XIV : Cotation de la probabilité.

Coefficient	Probabilité (P)
1	Improbable/ rare : Au plus une fois par an.
2	Possible/ parfois : Quelques fois par an (entre 2 et 10 fois).
3	Probable/ fréquent : Une fois par mois.
4	Presque certain : Une fois par semaine.
5	Certain/ systématique : Une fois par jour, ça arrive dans les conditions normales de travail.

Tableau XV : Cotation de la détectabilité.

Coefficient	Détectabilité (D)
1	Très élevée : Défaut visible, certitude absolue que la défaillance va être détectée (contrôle 100% automatisé validé).
2	Elevée : Défaillance détectable, prévisible, la cause est connue (contrôle 100% manuel).
3	Modérée : Défaillance détectable mais pas prévisible, contrôle statistique.
4	Faible : Défaillance difficilement détectable et non prévisible, point non contrôlé, détecté par hasard.
5	Très faible : Défaut invisible, défaillance non détectable, aucun moyen de détection, le point est incontrôlable.

On calcule ensuite la criticité ou l'indice de priorité de risque (IPR) selon la formule :

$$IPR = (S * D) * P$$

S : sévérité

D : détectabilité

P : probabilité

Cette formule répond à la question : Quelle est la priorité de correction des défaillances listées ?

4.4. Classification des risques

Une fois la criticité de chaque défaillance est calculée, il faut les classer selon un ordre bien défini. Notre équipe a défini une échelle de priorité en se basant sur la classification prioritaire du risque en fonction de la sévérité et la détectabilité qui nous donne le tableau suivant :

Tableau XVI : Classification du risque en fonction de la sévérité et de l'occurrence.

		Sévérité				
		1	2	3	4	5
Détectabilité	1	1	2	3	4	5
	2	2	4	6	8	10
	3	3	6	9	12	15
	4	4	8	12	16	20
	5	5	10	15	20	25

Selon cette classification on a un score de risque produit de la sévérité et de la détectabilité (S*D) allant de 1 à 25 mais la série des scores est : (1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 12, 15, 16, 20, 25). En divisant cette série de score statistiquement en quartiles, on obtient :

- Le premier quartile Q1= 4,25 ;
- Le deuxième quartile Q2= 8,5 ;
- Le troisième quartile Q3= 14,25 ;
- Le quatrième quartile Q4= 25.

L'équipe a décidé de considérer :

- La première classe de la série allant de 1 au premier quartile [1-4] : la classe du risque mineur ;
- La série allant du premier quartile Q1 jusqu'au troisième quartile Q3 [4-14] : la classe du risque majeur ;
- enfin la série allant du troisième quartile Q3 jusqu'au quatrième quartile Q4 [14- 25] : la classe du risque critique.

Nous avons obtenu donc le tableau suivant :

Tableau XVII : Classification du risque en fonction de la sévérité, détectabilité

		Sévérité (S)					
		1	2	3	4	5	
Détectabilité (D)	1	1	2	3	4	5	S*D
	2	2	4	6	8	10	
	3	3	6	9	12	15	
	4	4	8	12	16	20	
	5	5	10	15	20	25	

Risque mineur.

Risque majeur.

Risque critique.

Nous avons posé ensuite la question : à partir de quel score (S*D) un risque mineur ≤ 4 devient majeur ?

La réponse était : lorsque ce risque se produit une fois par mois, cette expression correspond au coefficient 3 de probabilité (voir tableau XIV), donc on aura un $IPR=(S*D)*P=4*3=12$.

A partir de là tout score $IPR > 12$ sera considéré comme majeur et se place en zone orange.

De la même façon un risque majeur ≤ 14 devient critique lorsqu'il se produit une fois par mois, cette expression correspond au coefficient 3 de probabilité (voir tableau XIV), donc on aura un $IPR=(S*D)*P=14*3=42$.

A partir de là tout score $IPR \geq 42$ sera considéré comme critique et se place en zone rouge.

Tableau XVIII : Classification du risque en fonction de la sévérité, détectabilité et la probabilité.

		Probabilité (P)					
		1	2	3	4	5	
S*D	25	25	50	75	100	125	Score IPR= (S*D)*P
	20	20	40	60	80	100	
	16	16	32	48	64	80	
	15	15	30	45	60	75	
	12	12	24	36	48	60	
	10	10	20	30	40	50	
	9	9	18	27	36	45	
	8	8	16	24	32	40	
	6	6	12	18	24	30	
	5	5	10	15	20	25	
	4	4	8	12	16	20	
	3	3	6	9	12	15	
	2	2	4	6	8	10	
	1	1	2	3	4	5	

1 < score ≤ 12 : risque mineur.

12 < score ≤ 42 : risque majeur.

42 < score ≤ 125 : risque critique.

4.5. Mise en place des actions correctives et/ou préventives

On vise dans cette étape à réduire la criticité (IPR) des causes identifiées en mettant en place des actions correctives, ceci soit pour diminuer l'occurrence (probabilité) et/ou pour augmenter la détectabilité des causes. La sévérité qui est une composante intrinsèque de la cause ne peut être envisagée pour en avoir une action corrective.

Les actions correctives et préventives identifiées sont discutées par toute l'équipe et approuvées par le responsable de validation.

Etape 5 : Plan d'échantillonnage

Le plan d'échantillonnage va inclure les fréquences, le nombre et les différents points de prélèvements à effectuer.

Notre plan d'échantillonnage sera justifié par une approche basée sur l'évaluation du risque en utilisant l'outil AMDEC afin de démontrer que le procédé est sous contrôle à toutes phases.

Étape 6 : Contrôle

Pour chaque étape de fabrication, deux types de contrôles peuvent être réalisés afin de garantir la conformité de produit finis avec les spécifications et les AQC :

- Le contrôle des paramètres du procédé de fabrication ;
- Le contrôle du produit en cours des opérations de fabrication et du produit fini.

Une fois les résultats (LCQ / IPC) de chaque opération sont libérés et sont conformes aux spécifications préétablis, la production entame l'étape de fabrication suivante.

Étape 7 : Approbation

L'approbation est assurée par un comité de validation formé du directeur assurance qualité, directeur de production, directeur LCQ et le directeur technique.

IV. Résultats

Le résultat de notre travail est « le canevas du protocole de validation » qu'on a rédigé pour Merinal .

Pour mieux illustrer et analyser ce canevas nous avons injecté les paramètres d'un produit spécifique « Fluconazol 50 mg » dans le protocole général déjà établis. Les données sur « Fluconazol 50 mg » ont été extraites à partir du dossier technique du produit.

Pour des raisons de confidentialité de l'entreprise certain paramètres ne seront pas affichés dans le PV remplis.

Le plan d'échantillonnage, figuré dans le canevas général, est justifié par une analyse des risques AMDEC.

IV.1 Analyse des risques

Le tableau AMDEC ci-après présente les résultats de l'analyse des risques. Il est l'aboutissement des étapes décrites précédemment.

Dans les tableaux des analyses des risques la criticité ou l'indice de priorité de risque (IPR), apparaît selon un code couleur permettant de l'apprécier visuellement.

À partir des modes de défaillance, plusieurs actions de réduction des risques ont été proposées.

Pour les modes de défaillance critiques, un plan d'échantillonnage est établi afin de proposer un protocole de validation.

Tableau XIX: Résultats de l'AMDEC réalisée sur le nettoyage

Identification du risque		Analyse du risque								Commentaire	Actions correctives	Actions préventives	PE
Étape	Sous étape	Mode de défaillance	Effets	S	Causes	P	Contrôle en place	D	IPR				
Locaux	1/Nettoyage	Vide de ligne non conforme	Contamination croisée documentaire produit A dans A	5	Non respect de la procédure de vide de ligne	2	Vérification visuelle de vide de ligne avant le démarrage de chaque fabrication	2	20	* Le nettoyage/vide de ligne est effectué par le préparateur et aide préparateur, vérifié par le chef de ligne et validé par l'AQ avant chaque démarrage * Chaque préparateur /aide préparateur /opérateur est formé sur les procédures de nettoyage/vide de ligne/ hygiène et habillement * Les procédures de nettoyage sont validées.	Si résultats non conforme ; refaire le vide de ligne	Formation / sensibilisation des opérateurs sur la procédure de nettoyage	N/A
		Vide de ligne non conforme	Contamination documentaire produit A dans B	5	Non respect de la procédure de vide de ligne	1	Vérification visuelle de vide de ligne avant le démarrage de chaque fabrication	2	10				
		Nettoyage du locale /équipement non conforme	Contamination croisée particulaire/ microbienne	5	* Non respect de la procédure du nettoyage * Non respect de la procédure d'hygiène et habillement	1	Vérification visuelle de nettoyage avant le démarrage de chaque fabrication	3	15		Si nettoyage non conforme ; refaire le nettoyage	Formation / sensibilisation des opérateurs sur la procédure de nettoyage	

N/A : Non applicable

PE : Plan d'échantillonnage

Tableau XX: Résultats de l'AMDEC réalisée sur les conditions atmosphériques à l'intérieur des locaux

Identification du risque		Analyse du risque								Commentaire	Actions correctives	Actions préventives	PE
Etape	Sous étape	Mode de défaillance	Effets	S	Causes	P	Contrôle en place	D	IPR				
Locaux	2/Conditions atmosphériques	Température hors norme	Effet sur stockage /Pesée des matières premières surtout pour les matières premières thermosensibles	5	Dysfonction -nement utilité	2	Contrôle de température chaque heure en cours de fabrication	3	30	Contrôle régulier de la température/ humidité sont opérés chaque heure par l'opérateur/ préparateur en cours de fabrication selon la procédure en vigueur	Si paramètre hors norme arrêter les opérations, sécuriser la matière, émettre un avis d'anomalie et contacter la maintenance	Formation / sensibilisation des opérateurs sur la procédure en vigueur	N/A
		Humidité hors norme	Effet sur les matières premières hygroscopiques	3	Dysfonction -nement utilité	2	Contrôle de l'humidité chaque heure	3	18				
		ΔP hors normes	Contamination croisée par le milieu environnemental	4	Colmatage du filtre de reprise d'air	2	*Contrôle régulier de ΔP : chaque jour par les opérateurs (début, milieu et fin) *Vérification mensuelle par le technicien chargé du traitement d'air	3	24	Des contrôles de ΔP à des fréquences régulières sont effectués par les opérateurs			
		ΔP hors normes	Contamination croisée par le milieu environnemental	4	Non respect de la fermeture des portes des ateliers	3	Contrôle visuel	1	12	Il s'agit d'une déviation par rapport au BPF et à la procédure 5S mais la déviation reste facilement détectable (contrôle visuel)			

N/A : Non applicable

PE : Plan d'échantillonnage

Procédure 5S : Procédure interne MERINAL

Tableau XXI: Résultats de l'AMDEC réalisée sur l'étape de pesée – vérification de la matière première

Identification du risque		Analyse du risque								Commentaire	Actions correctives	Actions préventives	PE
Etape	Sous étape	Mode de défaillance	Effets	S	Causes	P	Contrôle en place	D	IPR				
Pesée	1/ Vérification qualitative à la réception des matières premières	Contenant non identifié	La matière première ne peut être utilisée pour la pesée ; risque de contamination croisée	5	Erreur humaine ; étiquette mal colée lors du stockage	3	Vérification visuelle de présence d'étiquette sur les sacs	2	30	*Vérification qualitative de la matière première à la réception au niveau du SAS par le magasinier et chargé de logistique * Une troisième vérification, qualitative et quantitative, à l'arrivée des matières premières au niveau de la salle de pesée par le préparateur de pesée	* Ecarter le contenant incriminé * Emettre un avis d'anomalie * Demander le remplacement du contenant incriminé	Formation/ sensibilisation des opérateurs et chargé logistique	N/A
		Contenant abimé	La matière première ne peut être utilisée pour la pesée ; risque de contamination croisée risque de contamination microbienne	5	Erreur humaine ; contenant abimé lors de la manutention	2	Vérification visuelle de l'intégrité des sacs	2	20				
		Contenant de la matière première différente de celle ordonnancée	Contamination croisée	5	Erreur humaine	1	Vérification visuelle de la correspondance des informations entre l'étiquette et la feuille de route	2	10				

N/A : Non applicable

PE : Plan d'échantillonnage

Tableau XXII: Résultats de l'AMDEC réalisée sur l'étape de pesée proprement dite

Identification du risque		Analyse du risque								Commentaire	Actions correctives	Actions préventives	PE
Etape	Sous étape	Mode de défaillance	Effets	S	Causes	P	Contrôle en place	D	IPR				
Pesée	2/pesée proprement dite	Pesé de quantité erronée	Dosage du mélange hors normes (quantité du PA erronée)	5	Equipement: défaillance (utilisation de la balance de pesée hors période de sa qualification)	1	* Ticket de pesée et double contrôle * Pesée de réconciliation	2	10	*Etalonnage quotidien des balances par le préparateur (le système de traitement d'air est allumé avant 30min au minimum du début de la pesée pour que les balances s'adaptent au vibration ;un étalonnage avec des masse définit (10kg) est effectué au 4 coins et au centre de la balance *Selon la procédure /instructions : vérification du statut de qualification des balances avant chaque pesée par le préparateur, *Suivi des programmes de qualification par le service de métrologie selon la procédure (planning annuel).	En cas d'écart de double contrôle de pesée ou défaillance équipement émettre un avis d'anomalie et contacter le service métrologie	*Formation/sensibilisation des opérateurs *Instruction de pesée sur le dossier de lot	N/A
					Humaine: 1/erreur d'inattention 2/non respect des procédure (double vérification) 3/non respect des instruction de pesée	1				*Selon la procédure / instructions : une première pesée par l'aide préparateur suivie d'une deuxième pesée par le préparateur, *Pour chaque matière pesée un ticket est imprimé, vérifié, signé, et collé sur le dossier de lot par le préparateur * Une pesée lors de la réconciliation permet la détection des écarts *Qualification annuelle des balances	En cas d'écart de double contrôle de pesée, refaire la pesée		N/A

	pesée de quantité erronée	impact sur les propriétés du mélange (écoulement dissolution, aspect...) dans le cas d'une quantité erronée de l'excipient	5	Equipement: défaillance (utilisation de la balance de pesée hors période de sa qualification)	1	2	10	Les équipements de pesée sont qualifiés annuellement et calibrés quotidiennement avant le démarrage des opérations de pesée	En cas d'écart émettre un avis d'anomalie et contacter la métrologie	Formation/sensibilisation des opérateurs calibrage quotidien des balances selon les procédures en vigueur	N/A
			5	Humaine: 1/erreur d'inattention 2/non respect des procédure (double vérification) 3/non respect des instruction du pesée	1	2	10	*Selon la procédure /instructions : une première pesée par l'aide préparateur suivi d'une deuxième pesée par le préparateur, *Pour chaque matière pesée un ticket est imprimé, vérifié, signé, et collé sur le dossier de lot par le préparateur une pesée lors de la réconciliation permet la détection des écarts *Qualification annuelle des balances	En cas d'écart de double contrôle de pesée refaire la pesée	Formation/sensibilisation des opérateurs	N/A

N/A : Non applicable

PE : Plan d'échantillonnage

Tableau XXIII: Résultats de l'AMDEC réalisée sur l'étape de pesée- tamisage

Identification du risque		Analyse du risque								Commentaire	Actions correctives	Actions préventives	PE
Etape	Sous étape	Mode de défaillance	Effets	S	Causes	P	Contrôle en place	D	IPR				
Pesée	3/ Tamisage	Perte de la matière première	Dosage du mélange hors normes	5	Non récupération des matières restées en bordure des tamis	1	Vérification visuelle du tamis : passage complet de la matière à tamiser	2	10	Une vérification visuelle du tamis après tamisage est effectuée par le préparateur	En cas de résidus qui ne passent pas à travers le tamis, racler les surfaces du tamis	Formation / sensibilisation des préparateurs	N/A
		Utilisation d'une ouverture de tamis inadéquate	Impacte sur l'homogénéité du mélange ainsi que sur les propriétés physique du mélange (écoulement, lubrification, compressibilité, désagrégation...)	5	Erreur humaine confusion entre les tamis	2	vérification du marquage des tamis	2	20	*Les diamètres des tamis sont marqué sur chaque tamis *la taille du tamis est mentionnée sur le dossier de lot	N/A	N/A	N/A

N/A : Non applicable

PE : Plan d'échantillonnage

Tableau XXIV: Résultats de l'AMDEC réalisée sur les étapes de granulation - aspiration / transfert

Identification du risque		Analyse du risque								Commentaire	Actions correctives	Actions préventives	PE
Etape	Sous étape	Mode de défaillance	Effets	S	Causes	P	Contrôle en place	D	IPR				
Granulation	1/Aspiration / transfert	Perte en poids des matières premières lors du chargement de la cuve de granulation	Impact sur le dosage du mélange (mélange sous dosé)	5	Adsorption du PA sur les parois du flexible lors du transfert	3	Non détectable dans l'immédiat, nécessite un contrôle du dosage du mélange	4	60	Lors du chargement par aspiration, on note un collage de la matière première sur les parois du flexible cela constitue un risque de perte en PA surtout dans le cas où le PA est en faible proportion dans le mélange (en général $\leq 5\%$)	*Aucune action correctrice, *Impact avec effet irréversible sur mélange	*Etablir un seuil de pourcentage du PA dans le mélange pour choisir le mode de chargement de la cuve de granulation entre un chargement manuel ou par aspiration *Préciser le mode de chargement sur le protocole de validation *Formation du personnel *Prévoir un contrôle du dosage du mélange avant de passer à l'étape de mouillage	N/A
			Impact sur le dosage du mélange (mélange sous dosé)	5	Propriétés physique du PA : Forces électrostatique Granulométrie (poudre fine)	3	Non détectable dans l'immédiat, nécessite un contrôle du dosage du mélange	4	60	Lors du chargement par aspiration, on note un collage de la matière première sur les parois du flexible cela constitue un risque de perte en PA par adhésion électrostatique au parois ou colmatage du filtre du système d'aspiration dans le cas d'une poudre fine	*Aucune action correctrice, *Impact avec effet irréversible sur mélange	Prévoir un contrôle du dosage du mélange avant de passer à l'étape de mouillage	N/A

N/A : Non applicable

PE : Plan d'échantillonnage

Tableau XXV: Résultats de l'AMDEC réalisée sur les étapes de granulation–mélange sec

Identification du risque		Analyse du risque								Commentaire	Actions correctives	Actions préventives	PE
Etape	Sous étape	Mode de défaillance	effets	S	Causes	P	Contrôle en place	D	IPR				
Granulation	2/ Mélange sec	Mélange hétérogène	Dosage du mélange hors normes	5	Temps / vitesse de mélange insuffisant	3	Non détectable dans l'immédiat, nécessite un contrôle du dosage du mélange	4	60	L'unité pharmaceutique ne dispose pas d'un laboratoire R et D, les lots de validation sont fabriqués en adaptant le procédé et ces paramètres (décrit dans le dossier technique) sur les équipements de production	Ajouter un temps de mélange Effectuer un contrôle du dosage du PA	*Lancer des lots pilotes avant la fabrication des lots de validation *Appliquer le temps total pour le deuxième et troisième lot de validation *Contrôle du dosage du PA avant l'étape de mouillage	Point de contrôle: *Identification du PA *Dosage du PA dans le mélange
			Dosage du mélange hors normes	5	Erreur humaine : non respect de la consigne /erreur lors de l'introduction de la consigne du mélange (temps/vitesse de mélange erronée)	1	Non détectable dans l'immédiat, nécessite un contrôle du dosage du mélange	4	20	*Il s'agit d'une étape critique, la cause du risque repose en premier lieu sur la vigilance de l'opérateur (absence d'un rapport imprimé et vérifié après la fin de l'opération) *La cause du risque sera détectée lors d'une investigation en cas de résultats hors normes par vérification des enregistrements sur système,	Si résultats hors normes arrêter les opérations, émettre un avis d'anomalie, l'action correctrice dépendra du résultat d'investigation et de la conduite à tenir dictée par l'AQ	*Formation/ sensibilisation des opérateurs *Mise en place d'une double vérification tracée sur le dossier de lot *Contrôle du dosage du PA avant l'étape de mouillage	

PE : Plan d'échantillonnage

Tableau XXVI : Résultats de l'AMDEC réalisée sur les étapes de granulation–mouillage

Identification du risque		Analyse du risque								Commentaire	Actions correctives	Actions préventives	PE
Etape	Sous étape	Mode de défaillance	Effets	S	causes	P	Contrôle en place	D	IPR				
Granulation	3/Mouillage	Débit de pulvérisation et temps de mouillage inadéquats: - Débit de pulvérisation élevé - Débit de pulvérisation lent	Mauvaise répartition de la solution de mouillage avec impact direct sur la formation du grain influençant les paramètres spécifiés du mélange (formation du grain, formation des ponts, écoulement, compressibilité, homogénéité du mélange lors du séchage)	3	Incompatibilité des paramètres de pulvérisation lors de la transposition du procédé	3	non détectable dans l'immédiat, impacte détectable à l'étape de calibrage	4	36	*La firme ne dispose pas d'un laboratoire R et D, les lots de validation sont fabriqués en adaptant le procédé et ces paramètres (décrit dans le dossier technique) sur les équipements de production *Il s'agit d'une étape critique du procédé car elle impacte directement la formation du grain	Aucune action correctrice, impact avec effet irréversible sur mélange	*Réalisation du mouillage en plusieurs étapes afin de suivre l'évolution du grain et de maîtriser le débit de pulvérisation *Prévoir un contrôle de dosage du mélange après calibrage sec du grain	N/A
		Pulvérisation d'une quantité insuffisante de la solution liante	*Cas d'une solution à base d'eau uniquement: Mauvaise répartition de la solution de mouillage avec impact direct sur la formation du grain influençant les paramètres spécifiés du mélange *Cas d'une solution à base d'eau et excipient: - Mauvaise répartition de la solution de mouillage avec impact direct sur la formation du grain influençant les paramètres spécifiés du mélange. - Impact sur la quantité de l'agent liant dans le mélange	3	Erreur humaine : *Non respect de la consigne / *Erreur lors de l'introduction de la consigne du mouillage	1	*Vérification de la quantité restante de la solution de mouillage *Vérification des valeurs sur l'écran de commande de la ligne de granulation	2	6	*Après mouillage, l'opérateur procède à la vérification de la quantité restante dans la cuve de préparation de la solution (contrôle visuel) *Le débit réel de pulvérisation ainsi que la quantité pulvérisé est affichée sur l'écran de commande	Aucune action correctrice, impact avec effet irréversible sur mélange	*Formation/sensibilisation des opérateurs *Mise en place d'une double vérification tracée sur le dossier de lot	N/A

Tableau XXVII: Résultats de l'AMDEC réalisée sur les étapes de granulation– formation du grain

Identification du risque		Analyse du risque								Commentaire	Actions correctives	Actions préventives	PE
Etape	Sous étape	Mode de défaillance	Effets	S	Causes	P	Contrôle en place	D	IPR				
Granulation	4/ Formation du grain granulation	Non formation des granulés	Impact sur les propriétés d'écoulement du mélange	3	Vitesse et durée du mélangeur inadéquates	3	Non détectable dans l'immédiat, impact détectable à l'étape de calibrage	4	36	*La croissance des grains est proportionnelle à l'agitation mécanique *L'arrondissement des grains est permis par 3 éléments: plasticité (texture du produit), agitation mécanique, choc (percussion des grains par l'émotteur),	Ajouter un temps du mélange	Appliquer le temps total pour le deuxième et troisième lot de validation	N/A
		Formation des mottes	Impact sur l'écoulement du mélange	3	Non utilisation d'émotteur (émotteurs en position off)	3		4	36		Mettre l'émotteur en position on	Effectuer des prélèvements afin de contrôler l'aptitude au tassement, l'écoulement, et faire le test granulométrique,	N/A

N/A : Non applicable

PE : Plan d'échantillonnage

Tableau XXVIII: Résultats de l'AMDEC réalisée sur les étapes de granulation– Calibrage humide/ séchage

Identification du risque		Analyse du risque								Commentaire	Actions correctives	Actions préventives	PE
Etape	Sous étape	Mode de défaillance	Effets	S	Causes	P	Contrôle en place	D	IPR				
Granulation	5/calibrage humide	Perte en MP suite à un bourrage et colmatage du calibre humide	Dosage du mélange hors normes	5	Colmatage et bourrage au niveau du calibreur due: - A un tamis inadéquat - Vitesse de calibrage inadéquate	3	Le système se met en arrêt en cas de colmatage	1	15	Les grands amas de poudre sont broyé par l'émotteur lors de la formulation du grain L'équipement est muni d'un système d'arrêt automatique lors des bourrages donnant le temps à l'opérateur d'intervenir	Changement de tamis Régulation de la vitesse de calibrage	Commencer l'aspiration vers le sécheur avec un tamis de 6mm. Si présence de mottes, utiliser un tamis de 12,7mm	N/A
	6/Séchage	Dépassement de la consigne de séchage	Grain sec avec impact sur les propriétés physique du mélange influençant la mise en forme galénique du produit	3	Cinétique de séchage inconnue (non définie)	3	Effectuer des contrôles ponctuels de l'humidité tout le long du séchage	3	27	La cinétique de séchage du mélange n'est pas mentionnée sur le dossier technique l'opérateur procède à une vérification de l'humidité résiduelle à des intervalles réguliers en cours de séchage	Aucune action correctrice, impact avec effet irréversible sur mélange	*Procéder à des contrôles de l'HR à des intervalles réguliers en cours de séchage *Utiliser le temps de séchage du premier lot comme repère lors de la fabrication du deuxième et troisième lot	N/A

N/A : Non applicable

PE : Plan d'échantillonnage

Tableau XXIX: Résultats de l'AMDEC réalisée sur les étapes de granulation – Calibrage sec

Identification du risque		Analyse du risque								Commentaire	Actions correctives	Actions préventives	PE
Etape	Sous étape	Mode de défaillance	effets	S	Causes	P	Contrôle en place	D	IPR				
Granulation	6/calibrage sec	Mauvais calibrage du grain	Granulométrie hétérogène ; différence de densité (sédimentation) impact sur la désagrégation (l'écoulement et porosité)	4	Procédé de granulation non maîtrisé	3	Le paramètre de distribution granulométrique n'est pas contrôlé	5	60	Paramètre rhéologique du grain non contrôlé	Paramètre rhéologique du grain non contrôlé	Commander les équipements nécessaires au contrôle des paramètres rhéologique du grain	Point de contrôle: *Répartition granulométrique *Ecoulement *Compressibilité *Identification du PA *Dosage du PA dans le mélange
			Impact sur l'homogénéité du mélange	5	Tamis défectueux	1	Contrôle visuel de l'intégrité du tamis	2	10	Un contrôle de l'intégrité du tamis est opéré avant chaque opération	Si le tamis est défectueux, ne pas l'utiliser et changer de tamis	*Préciser l'instruction sur le dossier de lot prévoir un contrôle de l'homogénéité du mélange *Commander des équipements pour le contrôle rhéologique	N/A

N/A : Non applicable

PE : Plan d'échantillonnage

Tableau XXX: Résultats de l'AMDEC réalisée sur l'étape ajout de la phase externe/ lubrification

Identification du risque		Analyse du risque								Commentaire	Actions correctives	Actions préventives	PE
Etape	Sous étape	Mode de défaillance	Effets	S	Causes	P	Contrôle en place	D	IPR				
Ajout de la phase externe	Phase externe	Ajout de quantité erronée d'excipients	Dosage du mélange hors normes	5	Erreur humaine: erreur d'inattention	3	Non détectable dans l'immédiat, nécessite un contrôle du dosage du mélange	4	60	Point critique, prévoir un prélèvement pour contrôle du dosage avant passage à l'étape suivante	Aucune action correctrice, impact avec effet irréversible sur mélange	*Formation/ sensibilisation des opérateurs *Mise en place d'une double vérification tracée sur le dossier de lot	Point de contrôle: *Identification du PA *Dosage du PA dans le mélange
		Mélange hétérogène	Dosage du mélange hors normes	4	Vitesse (temps / nombre de tours) de mélange insuffisante	3	Rapport de mélangeurs (temps et vitesse)	2	24		Ajouter un temps de mélange	Appliquer le temps total au 2e et 3e lot	
Lubrification	Ajout du lubrifiant avant le remplissage	Temps de mélange insuffisant	Impact sur l'écoulement de la poudre lors du remplissage impact sur l'homogénéité du mélange	4	Vitesse (temps / nombre de tours) de mélange insuffisante	3	Non détectable dans l'immédiat, nécessite un contrôle du dosage du mélange	4	48	Les paramètres physiques de la poudre non contrôlés: risque de démélange de la poudre	Instaurer un point de contrôle du dosage paramètre physique de la poudre non contrôlé	Effectuer un contrôle du dosage PA commandé les équipements nécessaire au contrôle des paramètres physiques de la poudre	Point de contrôle: *Identification du PA *Dosage du PA dans le mélange *Répartition granulométrique *Ecoulement *Compressibilité
		Mauvaise lubrification du mélange	Impact sur l'écoulement de la poudre lors du remplissage	3	Vitesse (temps / nombre de tours) d'agitation insuffisante	3	Non détectable dans l'immédiat	5	45	Les paramètres physiques de la poudre non contrôlés	Les paramètres physiques de la poudre non contrôlés	Commander les équipements nécessaires au contrôle des paramètres physiques de la poudre	

PE : Plan d'échantillonnage

Tableau XXXI: Résultats de l'AMDEC réalisée sur les étapes transfert/ division BIN

Identification du risque		Analyse du risque								Commentaire	Actions correctives	Actions préventives	PE
Etape	Sous étape	Mode de défaillance	Effets	S	Causes	P	Contrôle en place	D	IPR				
transfert/ division en BIN	division du mélange sur n BIN destiné au remplissage	Division par gravité	Impact sur l'homogénéité du mélange par BIN	5	Démélange due à la granulométrie de la poudre	3	Non détectable dans l'immédiat, nécessite un contrôle du dosage du mélange	5	60	La division du mélange se fait par gravité sur des BIN de 300 ou 150 litres seuls les BIN de 300 ou 150 sont utilisables pour le remplissage (remplissage par gravité)	Si résultats hors normes arrêter les opérations, émettre un avis d'anomalie, l'action correctrice dépendra du résultat d'investigation et de la conduite à tenir dictée par l'AQ	Effectuer un contrôle du dosage PA par nombre BIN	Point de contrôle: *Identification du PA *Dosage du PA dans le mélange

PE : Plan d'échantillonnage

Tableau XXXII: Résultats de l'AMDEC réalisée sur l'étape de mise en gélules

Identification du risque		Analyse du risque								Commentaire	Actions correctives	Actions préventives	PE
Etape	Sous étape	Mode de défaillance	Effets	S	Causes	P	Contrôle en place	D	IPR				
Mise en gélule	Remplissage des gélules	*Gélule écrasée ou défoncée *Ejection des têtes des gélules	Impact sur l'aspect des gélules	3	Non ajustement des machines: mauvais réglage des poussoirs verticaux	3	Contrôle ponctuel en cours de remplissage	3	27	*Le réglage de la masse du produit se fait par modification de la force de bourrage ou de la hauteur du disque de dosage, *On contrôle régulièrement chaque 30min l'aspect des gélules (la couleur l'ouverture la fermeture et leur état général) *On contrôle avec un gabarit La longueur des gélules *Contrôle de la masse moyenne lors du démarrage de la machine en milieu de l'opération et a la fin pour la détermination du rendement de la masse *Contrôle de désintégration ; de dissolution	En cas de résultats hors normes arrêter l'équipement, isoler la quantité impacté, émettre un avis d'anomalie pour investigation réglage des paramètres	*Contrôle ponctuel des paramètres pharmaco-technique *Tri pondéral des 100% des unités fabriquées avant conditionnement	Point de contrôle: *Contrôle de la masse moyenne *Contrôle de la masse individuelle *Contrôle de la désagrégation *Contrôle de la dissolution *Contrôle du dosage unitaire
		Mauvais remplissage des gélules voir gélule vide	Impact sur la masse moyenne	5	Non ajustement des machines: mauvais réglage des poussoirs verticaux	2		3	30				
				5	Photocellule défectueuse excès de la poudre injectée	3		4	60				
		Problème d'ouverture et de fermeture des gélules	Impact sur la masse individuelle	5	Enveloppe des gélules de mauvaise qualité	3		3	4				
				Gélule poussière	- Impact sur le scellage - Impact sur le conditionnement	3	Poudre très fine ou absence de carottage	5	Contrôle visuel				

PE : Plan d'échantillonnage

IV.2 Canevas général de protocole de validation

Les résultats d'analyse de risque AMDEC ont été utilisés afin d'avoir une approche logique de validation. Nous avons défini les AQC (tableau XXXIII) et les PCP (Schémas globale de procédé de fabrication page 75)

Tableau XXXIII: Les attributs qualité critiques des gélules

Attributs qualité		Cibles	Justification
Caractéristiques physiques	Apparence	Pas de défaut observé	L'aptitude à l'écoulement, le tassement et la distribution granulométrique ont un impact sur la granulométrie et la compressibilité des grains.
	Écoulement	Aspect rhéologique du mélange	
	tassement		
	Distribution granulométrique		
Quantité du PA libéré et identification		Dossier technique du produit	La teneur moyenne en PA a un impact sur la sécurité et l'efficacité du médicament.
Uniformité de teneur		Ph.Eu 2.9.40	L'homogénéité des PA affecte la dose délivrée aux patients et donc la sécurité et l'efficacité.
Uniformité de masse		Ph .Eu 2.9.40	L'uniformité de masse a un impact sur la dose absorbée et donc sur la sécurité et l'efficacité du PA, mais cela est évalué avec l'uniformité de teneur
Dissolution		Dossier technique du produit	La dissolution a un impact sur la dose absorbée, par conséquent sur la sécurité et l'efficacité du produit.
Désagrégation		Ph .Eu 2.9.1	
Produits de dégradation		Dossier technique du produit	La dégradation des produits peut avoir un impact sur la sécurité et l'efficacité du médicament.
Solvants résiduels		Dossier technique du produit	Les solvants résiduels et les impuretés élémentaires peuvent impacter la sécurité du produit.
Les impuretés élémentaires		Dossier technique du produit	Les solvants résiduels et les impuretés élémentaires peuvent impacter la sécurité du produit.
La teneur en eau		Dossier technique du produit	L'humidité résiduelle peut induire l'apparition de produits de dégradation, favorise la croissance microbologique. Ce paramètre sera pris en compte dans l'étude des produits de dégradation, de l'apparence et de la qualité microbologique
Qualité microbologique		Dossier technique du produit	Le niveau de contamination microbologique a un impact sur la sécurité et l'efficacité du produit

VALIDATION DU PROCEDE DE
FABRICATION

Motif de la validation

EXEMPLE [®] Gélule xx mg

TABLE DES MATIÈRES

I.	Objectif de la validation	2
II.	Référentiels	2
III.	Principe de la validation.....	2
IV.	Procédure générale.....	2
A.	Partie production.....	2
1)	Matières premières	2
2)	Equipements, champ d'application.....	3
3)	fonctions et responsabilités	3
4)	Conditions environnementales.....	4
5)	Schéma global du procédé de fabrication.....	4
5.1.	Phase de pesée /mélange.....	5
5.2.	Phase de granulation.....	6
5.3.	Phase externe.....	7
5.4.	Phase de lubrification.....	7
5.5.	Phase de remplissage	7
B.	Partie LCQ :	8
•	Plan d'échantillonnage et les contrôles effectués au laboratoire	
V.	Approbation du protocole de validation.....	12

N° AAAA/Ordre Séquentiel/Version

I. Objet de la validation :

Prouver que le procédé de fabrication de la spécialité **nom produit**, gélule, sur le site de MERINAL Industrie, Oued Smar peut générer de manière reproductible cette spécialité conformément aux bonnes pratiques de fabrication.

II. Référentiels :

- Dossier d'AMM du produit.
- Bonnes pratiques de fabrication.
- Procédure opératoire production
- Instructions d'utilisation d'équipements de production.
- Instructions d'utilisation d'équipements de contrôle
- Procédure opératoire contrôle qualité.
- Techniques de contrôle.

III. Principe de la validation :

Fabrication de 03 lots successifs des gélules **nom produit** conformes aux spécifications et dans les mêmes conditions de travail en utilisant le principe actif **nom principe actif**.

Le procédé de fabrication des lots de validation comprend les phases de pesée, granulation, remplissage et tri pondéral des gélules.

La libération des lots de validation pour commercialisation se fera consécutivement à l'approbation par les autorités réglementaires.

IV. Procédure générale :**A – Partie production :**

- Le produit est fabriqué conformément aux exigences des bonnes pratiques de fabrication en vigueur.
- Avant toute opération, il est nécessaire de contrôler la propreté des locaux et du matériel utilisé afin d'éviter toute contamination.
- Toutes les opérations sont effectuées en appliquant les procédures en vigueur.
- Toute la documentation relative à chaque étape est renseignée en temps réel et vérifiée par les personnes qualifiées.

1) Matières premières :

Le tableau ci-dessous représente les différentes matières premières entrantes dans la fabrication du produit **nom produit** :

Code article	Composant	Aspect	Fonction	Formule théorique	
				Unitaire	Pour un lot

N° AAAA/Ordre Séquentiel/Version

2) Equipements, champs d'application :

Le tableau ci-dessous résume les informations sur les équipements utilisés lors de la fabrication et du contrôle du produit **nom produit**.

Emplacement	Equipement	Utilisation	Portée	Protocole de qualification et certificat d'étalonnage
Equipement de production				
Equipement de contrôle				

3) Fonction et Responsabilité :

Le tableau ci-dessous représente la fonction et responsabilité de chaque direction lors de la fabrication du produit **nom produit**.

Direction	Etape	Opérateur	Fonction
Production			
Conditionnement			
LCQ			
AQ			

N° AAAA/Ordre Séquentiel/Version

4) Conditions environnementales :

La fabrication se fait en respectant les conditions précises de température, humidité et différence pression. Le tableau ci-dessous expose les différentes normes.

Paramètres	Normes	Fréquence de contrôle
Température	$15^{\circ}\text{C} \leq T^{\circ} \leq 25^{\circ}\text{C}$	Chaque heure
Humidité	$\text{HR} \leq 65\%$	Chaque heure
ΔP	$> 1 \text{ mm H}_2\text{O}$	Début, Milieu et Fin

5) Schémas globale de procédé de fabrication

Etapes	• Parametres du procédé PCP
Pesée	<ul style="list-style-type: none"> • Quantité de la matière première • Ordre de pesée
Tamissage	<ul style="list-style-type: none"> • Ouverture des mailles du tamis
Préparation de la solution de mouillage	<ul style="list-style-type: none"> • Quantité d'eau/liant • Température • Temp d'agitation et itesse d'agitation
Mélange sec	<ul style="list-style-type: none"> • Temps de mélange et la vitesse du mélange
Mouillage	<ul style="list-style-type: none"> • Débit de pulvérisation • Temp d'agitation et vitesse d'agitation
Formulation du grain	<ul style="list-style-type: none"> • Durée de mélange et vitesse du mélange • L'émoteur
Calibrage humide	<ul style="list-style-type: none"> • Ouverture des mailles du calibreur • Vitesse du calibreur
Séchage	<ul style="list-style-type: none"> • Débit et température d'entrée et de sortie d'air • Durée de séchage • L'humidité résiduelle
Calibrage sec	<ul style="list-style-type: none"> • Ouverture des mailles du calibreur • Vitesse et type de calibrage • Taux d'alimentation
Phase externe	<ul style="list-style-type: none"> • Quantité des matières premières • Temps de mélange et vitesse du mélange
Lubrification	<ul style="list-style-type: none"> • Quantité du lubrifiant • Vitesse d'agitation
Mise en gélule	<ul style="list-style-type: none"> • Vitesse de la géluleuse • Masse moyenne /masse individuelle/uniformité de masse • Aspect (ouverture/fermeture des gélules/longueur)
Tri pondéral	<ul style="list-style-type: none"> • Aspect visuel • Rendement • Masse individuelle

N° AAAA/Ordre Séquentiel/Version

5.1.Phase de pesée / mélange

- **Pesée des matières**

Procéder à la pesée des matières premières suivantes :

Matières	Code article	Quantité
PA		
EXP		
EXP		
EXP		

- **Tamissage des matières**

Procéder au tamissage des matières premières suivantes :

Matières	Quantité	Tamis (diamètre d'ouverture des mailles)
PA		
EXP		
EXP		
EXP		

- **Préparation de la solution de mouillage :**

Remplir la cuve de préparation avec :

Matières	quantité	Vitesse (tours /min) d'agitation	Durée d'agitation	Température
L'eau	L	-- tours /min	--min	--°C
liant	kg			

- **Mélange sec**

Introduire dans la cuve du granulateur les matières suivantes :

Désignation	Quantité introduite dans le BIN	Vitesse (tours /min) du mélange	Durée du mélange
PA		-- tours /min	--min
EXP			
EXP			
EXP			

N° AAAA/Ordre Séquentiel/Version

5.2.Phase de granulation

- **Mouillage :**

Procéder au mouillage du mélange par la solution liante préalablement préparée:

Paramètres	Valeurs théoriques
Quantité de la solution	--L
Débit de la pompe	--L/ min
Vitesse	--Tours /min
Emoteur	Marche/arrêt
Durée	--min

- **Formulation du grain :**

Paramètres	Valeurs théoriques
Vitesse du mélangeur	--tours/min
Emoteur	Marche/arrêt
Durée	--mm

- **Calibrage humide :**

Paramètres	Valeurs théoriques
Ouverture de maille	--mm
vitesse	--tours/min

- **Séchage :**

Procéder au séchage du mélange calibré dans un lit d'air fluidisé.

Paramètres	Valeurs théoriques
Température entrée d'air	--°C ± -°C
Température sortie d'air (réellement en fin de séchage)	--°C ± -°C
Humidité résiduelle	%

Paramètres de contrôle d'humidité résiduelle :

Paramètres	Consignes
Quantité à contrôler	--g
Température de contrôle	--°C
Durée du test	--minutes
Spécification Humidité résiduelle	--%

N° AAAA/Ordre Séquentiel/Version

- **Calibrage sec :**

Effectuer le calibrage dans un BIN de -- litres.

Paramètres	Valeurs théoriques
ouverture de maille de la grille	--mm
Vitesse de rotation du calibre	--Tours /min

5.3.Mélange final (phase externe)

Après calibrage, introduire les matières suivantes:

Désignation	Quantité introduite dans le BIN	Vitesse (tours /min) du mélange	Durée du mélange
Granulat (grain obtenu)		--tours /min	--min
EXP			
EXP			
EXP			

5.4.Phase de lubrification

Procéder à la lubrification du mélange :

Désignation	Quantité introduite dans le bin	Vitesse (tours /min)	Durée
Mélange		--tours /min	--min
lubrifiant			

Transfert :

Procéder au transfert du grain du BIN de Litres N° Vers (nombre de BIN) de Litres.

5.5.Phase de remplissage

- **Informations générales :**

Aspect	Caractéristique de l'aspect
Durée de vie	--ans

- **Format :**

Vérification du montage :

Accessoires station gélules (format T...)
Accessoires station poudre (format T...)

N° AAAA/Ordre Séquentiel/Version

- **Mise en marche de la machine :**

Vitesse machine (Géluleuse GKF 2500) : 900 – 2500 gélules/min

Vitesse machine (Géluleuse GKF 3005) : 1050 – 2940 gélules /min

Des contrôles seront effectués en cours du remplissage par l'opérateur pour vérifier :

Paramètres	Normes	Fréquence de contrôle
Masse moyenne des gélules	--mg ± 3% -----mg ----- mg	Toutes les 30 minutes/ DC/ DF/ AP/ IM/ N
Ouvertures des gélules	0 gélule sur 20 présentant un défaut	Toutes les 30 minutes/ DC/ DF/ AP/ IM/ N
Longueur des gélules	--- mm ≤ L ≤ --- mm	Toutes les 30 minutes/ DC/ DF/ AP/ IM/ N
Fermeture des gélules	0 gélule sur 20 présentant un défaut	Toutes les 30 minutes/ DC/ DF/ AP/ IM/ N
Etat général des gélules	1 gélule sur 20 présentant un défaut	Toutes les 30 minutes/ DC/ DF/ AP/ IM/ N

Début de chaque campagne (**DC**)

Démarrage de fraction de lot (**DF**)

Après un arrêt prolongé (**AP**)

Après intervention de la maintenance (**IM**)

Après nettoyage complet (**N**)

B – Partie LCQ :

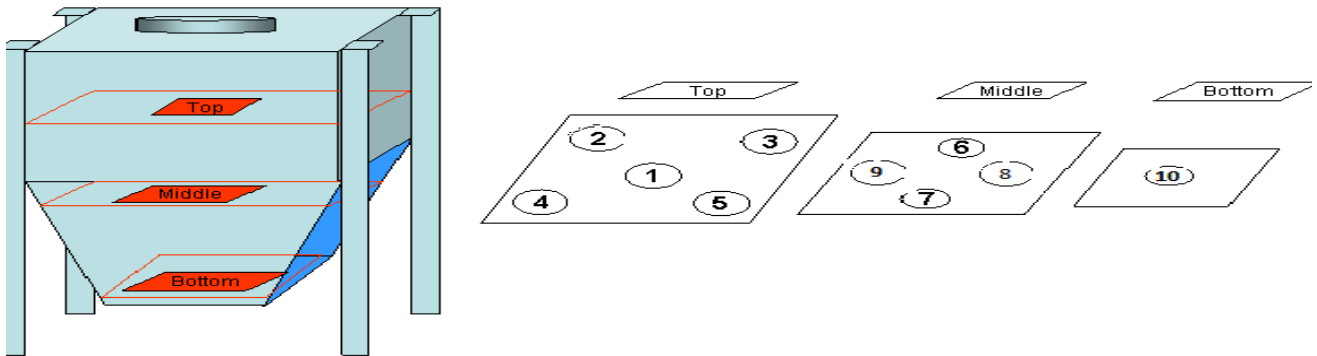
- **Plan d'échantillonnage et les contrôles effectués au laboratoire.**

1) Phase de pesée / Mélange / granulation :

Des prélèvements seront effectués par le personnel du laboratoire de contrôle qualité pour le contrôle de l'aspect du mélange et du dosage du principe actif.

Effectuer un prélèvement sur 10 points, 03 prélèvements par point aux stades :

- après mélange sec
- après calibrage
- phase externe
- après lubrification
- après transfert



Contrôles	Normes
Aspect	-----
Identification	
Dosage	---mg \pm 5%
	----- %

Après calibrage sec et après lubrification, des prélèvements seront effectués par le personnel du laboratoire de contrôle qualité à fin de contrôler, en plus de dosage du PA et son identification, les paramètres suivants:

Paramètres	Normes
Aptitude au tassement	
Test d'écoulement	
Test granulométrique	
Humidité résiduelle	

Aptitude au tassement: $V_{10}-V_{500}$

Indice de Carr : $\rho_{\text{tassée}} - \rho_0 / \rho_{\text{tassée}}$

Indice D'Hausner : $\rho_{\text{tassée}} / \rho$

L'indice de Carr caractérise la compressibilité d'une poudre et son aptitude à l'écoulement. L'indice de Hausner donne une indication sur l'état d'arrangement de la poudre.

Indice de Carr(%)	Indice de Hausner correspondant	Coulabilité	Etat de la poudre
5-15	$1 < HR < 1.25$	Excellente	Granuleuse, peu compressible
15-18	$1.25 < HR < 1.4$	bonne	Fusante, compressible intermédiaire
18-22		Médiocre	
22-35	$HR > 1.4$	Mauvaise	Compressible, cohésive
> 35		Très mauvaise	

N° AAAA/Ordre Séquentiel/Version

2) Phase de remplissage/conditionnement

- **En cours de remplissage**

Des prélèvements seront effectués par le personnel du laboratoire de contrôle qualité en début, milieu et fin du remplissage :

Contrôles	Normes
Aspect	
Masse moyenne des gélules mg \pm 3% mg – mg
Uniformité de masse des gélules	La masse individuelle de 2 au plus des 20 unités peut s'écarter de ...% de la masse moyenne trouvée. La masse d'aucune unité ne peut s'écarter de plus de ...% de la masse moyenne trouvée.
Uniformité de teneur	L1 \leq --
Désagrégation	\leq --min
Dissolution	Q \geq --% après -- min
Identification : HPLC UV/VIS	Spectre de l'essai est identique à celui du témoin.
Dosage PA	----mg \pm 5% (-) mg

- **Tri pondéral**

Contrôles	Normes
Masse moyenne des gélules mg \pm 3% mg – mg
Masse individuelle	

N° AAAA/Ordre Séquentiel/Version

- **Contrôle produit fini :**

Des prélèvements seront effectués par le personnel du laboratoire de contrôle qualité après conditionnement pour la réalisation des contrôles sur le produit fini selon la technique de contrôle en vigueur :

Contrôles	Normes
Aspect	
Masse moyenne mg± 5% (.....) mg
Uniformité de masse	La masse individuelle de 2 au plus des 20 unités peut s'écarter de 10 % de la masse moyenne trouvée. La masse d'aucune unité ne peut s'écarter de plus de 20 % de la masse moyenne trouvée
Désagrégation	≤-- min.
Dissolution	≥ -- % (Q) après -- min
Identification du PA Par HPLC Par UV/VIS	Spectre de l'essai est identique à celui du témoin
Substance apparentées :	
- Impuretés	≤--%
- Autres impuretés individuelles	≤--%
- Total des impuretés	≤--%
Uniformité de teneur	L1 ≤ --
Dosage moyen par HPLC	-- mg±-% (-) mg
Contrôle microbiologique :	
-----	≤ -- UFC/g
-----	≤ -- UFC/g
-----	≤ -- UFC/g
Recherche des micro-organismes spécifiés :	Selon dossier AMM
-----	Absence dans 1g

V. APPROBATION DU COMITE DE VALIDATION :

Protocole validé : Oui Non

Nom et prénom du responsable et équipe validation	Fonction occupée	Fonction additionnelle attribuée	Date et visa

Protocole approuvé : Oui Non

Directeur Assurance Qualité	Directeur Production	Directeur Laboratoire Contrôle Qualité	Directeur Technique
Nom :.....	Nom :.....	Nom :.....	Nom :.....
Prénom :.....	Prénom :.....	Prénom :.....	Prénom :.....
Approuvé : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	Approuvé : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	Approuvé : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	Approuvé : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Date :.....	Date :.....	Date :.....	Date :.....
Visa :.....	Visa :.....	Visa :.....	Visa :.....

Observation :

.....

IV.3 Canevas de protocole de validation du « FLUCONAZOL 50mg »

Nous avons introduit les données concernant le FLUCONAZOL 50mg dans le canevas général afin de bien illustrer ses différentes composantes.

VALIDATION DU PROCEDE DE
FABRICATION

Validation d'un nouveau produit

Fluconazol[®] Gélule 50 mg

TABLE DES MATIÈRES

I.	Objectif de la validation	2
II.	Référentiels	2
III.	Principe de la validation.....	2
IV.	Procédure générale.....	2
A.	Partie production.....	2
1)	Matières premières	2
2)	Equipements, champ d'application.....	3
3)	fonctions et responsabilités	4
4)	Conditions environnementales.....	4
5)	Schéma global du procédé de fabrication.....	5
5.1.	Phase de pesée /mélange.....	5
5.2.	Phase de remplissage	7
B.	Partie LCQ :	8
Plan d'échantillonnage et les contrôles effectués au laboratoire		
V.	Approbation du protocole de validation.....	11

N° AAAA/Ordre Séquentiel/Version

I. Objet de la validation

Prouver que le procédé de fabrication du **Fluconazol 50 mg** gélule, sur le site de MERINAL Industrie, Oued Smar peut générer de manière reproductible cette spécialité conformément aux bonnes pratiques de fabrication.

II. Référentiels

- Dossier d'AMM du produit **FLUCONAZOL**.
- Instruction d'utilisation du tamiseur **IN400-2**.
- Instruction d'utilisation de la balance SARTORIUS SIG1 **IN400-23**.
- Instruction d'utilisation de la balance SARTORIUS QA60 **IN400-1**.
- Instruction d'utilisation du Mélangeur Charmix à plateaux **IN400-3**.
- Instruction d'utilisation de la Balance Floor BILANCIAI **IN400-25**.
- Instruction d'utilisation de la Géluleuse BOSCH **GFK 3005**.

III. Principe de la validation

Fabrication de 03 lots successifs des gélules **FLUCONAZOL 50 mg** conformes aux spécifications du produit et dans les mêmes conditions de travail en utilisant le principe actif **Fluconazol**.

Le procédé de fabrication des lots de validation comprend les phases de pesée, mélange, et remplissage des gélules.

La libération des lots de validation pour commercialisation se fera consécutivement à l'approbation par les autorités réglementaires.

IV. Procédure générale**A – Partie production**

- Le produit est fabriqué conformément aux exigences des bonnes pratiques de fabrication en vigueur.
- Avant toute opération, il est nécessaire de contrôler la propreté des locaux et du matériel utilisé afin d'éviter toute contamination.
 - **PR400 – 5** : Nettoyage des box de fabrication et de conditionnement.
 - **PR400 – 8** : Nettoyage des bin et des fûts.
 - **IN400 – 2** : Instruction d'utilisation du tamiseur.
 - **IN400 – 3** : Instruction d'utilisation du Mélangeur BIN
 - **IN400 – 25** : Instruction d'utilisation de la Balance 1000 kg.
- Toutes les opérations sont effectuées en appliquant les procédures en vigueur.
- Toute la documentation relative à chaque étape est renseignée en temps réel et vérifiée par les personnes qualifiée.

1) Matières premières

Le tableau ci-dessous représente les différentes matières premières entrantes dans la fabrication du produit **Fluconazol 50 mg**.

code article	Composant	fonction	Formule théorique	
			Unitaire	Pour un lot
PA60	Fluconazol	Principe actif	xxxx g	xxxx kg
EX56	Lactose monohydrate	excipient	xxxx g	xxxx kg
EX107	Silice colloïdale hydratée	excipient	xxxx g	xxxx kg
EX108	Sodium sulfate	excipient	xxxx g	xxxx kg
EX05	Stéarate de magnésium	lubrifiant	xxxx g	xxxx kg

2) Equipements, champs d'application

Le tableau ci-dessous représente les équipements utilisés lors de la fabrication du produit **Fluconazol 50 mg**

Emplacement	Equipement	Utilisation	Portée	Protocole de qualification et certificat d'étalonnage
Equipement de production				
Salle de pesée	Tamiseur vibrant	Tamisage des matières premières		
	Balance SARTORIUS SIGNUM 1	Pesée des matières premières		
	Balance SARTORIUS QA60FEG-S			
Mélange	Mélangeur Charmix à plateaux N°1	Mélange		
	Mélangeur Charmix à plateaux N°2			
	Balance Floor BILANCI AI			
Mise en gélule	Géluleuse BOSCH GFK 3005	Remplissage des gélules		
Equipement de contrôle				
LCQ	Balance Sartorius	Pesée		
	Balance analytique	Pesée		
	Dissolutest	Contrôle de dissolution		
	Désagrégateur	Mesurer l'aptitude de désagrégation		
	HPLC	Dosage du PA et des impuretés		
	Etuve sous vide	Contrôle microbiologique		
	Bain mari			
	Etuve bactériologique			

3) Fonction et responsabilité

Le tableau ci-dessous représente la fonction et responsabilité de chaque direction lors de la fabrication du produit **Fluconazole 50 mg**.

Direction	Etape	Opérateur	fonction
Production	Pesée		
	Mélange		
	Mise en gélule		
	Tri pondéral		
Conditionnement	Primaire		
	Secondaire		
LCQ	IPC		
	Physicochimique		
	Microbiologique		
AQ	N/A		

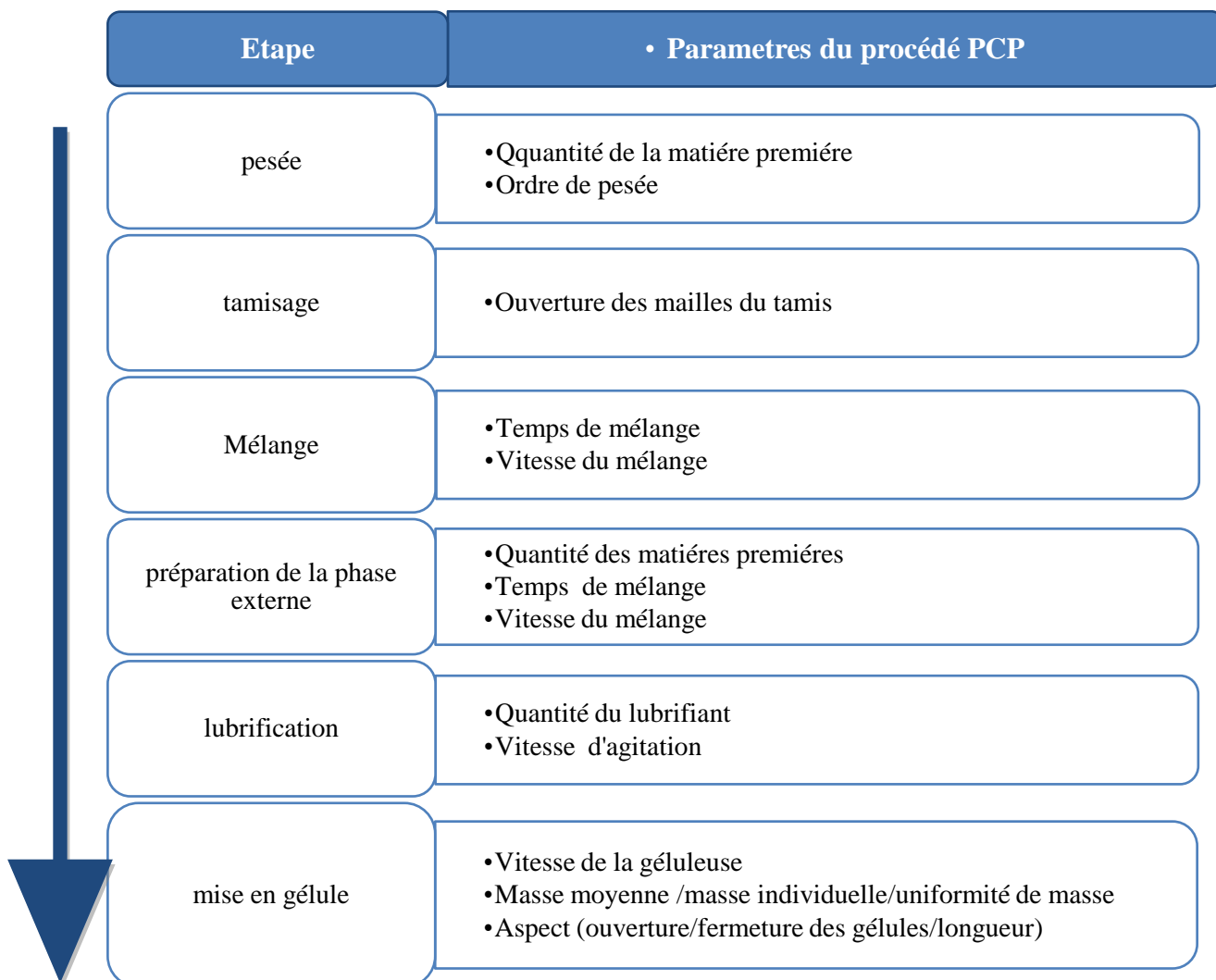
4) Conditions environnementales

La fabrication se fait en respectant les conditions précises de température, humidité et pression .le tableau ci-dessous expose les différentes normes.

Paramètres	Normes	Fréquence de contrôle
T°	$15^{\circ}\text{C} \leq T^{\circ} \leq 25^{\circ}\text{C}$	Chaque heure
Humidité	$\text{HR} \leq 65\%$	Chaque heure
ΔP	$> 1 \text{ mm H}_2\text{O}$	Début, Milieu et Fin

N° AAAA/Ordre Séquentiel/Version

5) Schémas globale de procédé de fabrication :



5.1.Phase de pesée / mélange :

• Pesée des matières :

Procéder à la pesée des matières premières suivantes :

Matières	Code article	Quantité
Fluconazol	PA60	xxxx kg
Lactose monohydrate	EX56	xxxx kg
Silice colloïdale hydratée	EX107	xxxx kg
Sodium sulfate	EX108	xxxx kg
Stéarate de magnésium	EX05	xxxx kg

N° AAAA/Ordre Séquentiel/Version

- **Tamissage des matières :**

Procéder au tamissage des matières premières suivantes :

Matières	Quantité	Tamis (diamètre d'ouverture des mailles)
Fluconazol	xxxx kg	0.3mm
Lactose monohydrate	xxxx kg	
Stéarate de magnésium	xxxx kg	
Silice colloïdale hydratée	xxxx kg	0.9mm
Sodium sulfate	xxxx kg	
Stéarate de magnésium	xxxx kg	

- **Préparation du pré-mélange:**

Introduire dans un BIN de 600 litres les matières suivantes :

Désignation	Quantité introduite dans le BIN	Vitesse (tours /min) du mélange	Durée du mélange
Fluconazol	xxxxkg	15 tours /min	10min
Lactose monohydrate	xxxxkg		

- **Préparation de la phase externe:**

Introduire dans le BIN du pré-mélange les matières suivantes préalablement tamisées :

Désignation	Quantité introduite dans le BIN	Vitesse (tours /min) du mélange	Durée du mélange
Silice colloïdale hydratée	xxxxkg	09 tours /min	05min
Sodium sulfate	xxxxkg		

- **Préparation mélange final (Phase de lubrification) :**

Introduire dans le BIN du pré-mélange la matière suivante préalablement tamisée :

Désignation	Quantité introduite dans le bine	Vitesse (tours /min)	Durée
Stéarate de magnésium	Xxx kg	25tours /min	20min

N° AAAA/Ordre Séquentiel/Version

5.2.Phase de remplissage :**• Informations générales :**

Aspect	Gélule de taille 4, la couleur du corps et celle de la tête est jaune, contenant une poudre cristalline blanche
Durée de vie	02ans

• Format :

Vérification du montage :

Accessoires station gélules T4
Accessoires station poudre T4

• Mise en marche de la machine :

Vitesse de remplissage (Géluleuse GKF 3005) : 900-1900 gélules /min
--

• Echantillonnage :

Des contrôles seront effectués en cours du remplissage par l'opérateur pour vérifier :

Paramètres	Normes	Fréquence de contrôle
Masse moyenne des gélules	200mg ± 3%	Toutes les 30 minutes/ DC/ DF/ AP/ IM/ N
Ouvertures des gélules	0 gélule sur 20 présentant un défaut	Toutes les 30 minutes/ DC/ DF/ AP/ IM/ N
Longueur des gélules	15 mm ≤ L ≤ 16 mm	Toutes les 30 minutes/ DC/ DF/ AP/ IM/ N
Fermeture des gélules	0 gélule sur 20 présentant un défaut	Toutes les 30 minutes/ DC/ DF/ AP/ IM/ N
Etat général des gélules	1 gélule sur 20 présentant un défaut	Toutes les 30 minutes/ DC/ DF/ AP/ IM/ N
Couleur des gélules	La couleur du corps et celle de la tête est jaune	Toutes les 30 minutes/ DC/ DF/ AP/ IM/ N

Début de chaque campagne (**DC**)Démarrage de fraction de lot (**DF**)Après un arrêt prolongé (**AP**)Après intervention de la maintenance (**IM**)Après nettoyage complet (**N**)

B – Partie LCQ :

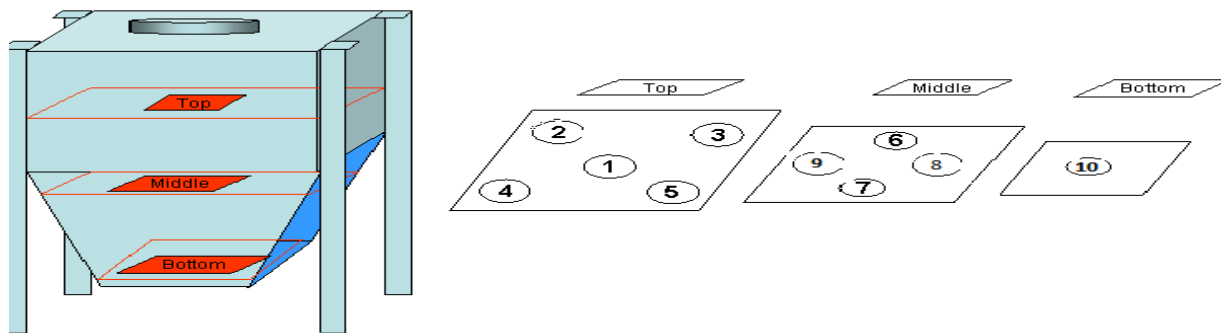
- **Plan d'échantillonnage et les contrôles effectués au laboratoire.**

1) Phase de pesée / Mélange/ Phase externe :

Des prélèvements seront effectués par le personnel du laboratoire de contrôle qualité pour le contrôle de l'aspect du mélange et du dosage du principe actif.

Effectuer un prélèvement sur 10 points, 03 prélèvements par point aux stades :

- Phase de prés mélange
- Phase externe (mélange final)



Contrôles	Normes
Aspect	Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche
Dosage et identification du PA	100,00 % \pm 10 % (90,00 – 110,00) %

A la fin de phase de lubrification effectuer les contrôles suivants :

- Identification et dosage du PA sur 10 points;
- Ecoulement ;
- Compressibilité.

N° AAAA/Ordre Séquentiel/Version

2) Phase de remplissage/conditionnement:

• En cours de remplissage :

Des prélèvements seront effectués par le personnel du laboratoire de contrôle qualité en début, milieu et fin du remplissage :

Contrôles	Normes
Aspect	Gélule de taille 4 la couleur du corps et celle de la tête est jaune. contenant une poudre cristalline blanche
Masse moyenne	200mg \pm 3%
Uniformité de masse	La masse individuelle de 2 au plus des 20 unités peut s'écarter de 10% de la masse moyenne trouvée. La masse d'aucune unité ne peut s'écarter de plus de 20% de la masse moyenne trouvée.
Désagrégation	\leq 15min
Dissolution	\geq 75,00% après 45 minutes
Uniformité de teneur	L1 \leq 15
Dosage moyen	100,00% \pm 5% (95,00 – 105,00)%

N° AAAA/Ordre Séquentiel/Version

- **Contrôle produit fini :**

Des prélèvements seront effectués par le personnel du LCQ après conditionnement pour la réalisation des contrôles sur le produit fini selon la technique de contrôle en vigueur :

Contrôles	Normes
Aspect	Gélule de taille 4 référence 9, la couleur du corps et celle de la tête est jaune. contenant une poudre cristalline
Masse moyenne	200,0mg \pm 5%
Uniformité de masse	La masse individuelle de 2 au plus des 20 unités peut s'écarter de 10% de la masse moyenne trouvée. La masse d'aucune unité ne peut s'écarter de plus de 20% de la masse moyenne trouvée.
Perte à la dessiccation	< 3%
Désagrégation	\leq 15min
Dissolution du Fluconazol (HPLC)	\geq 75% après 45 minutes
Identification du Fluconazol par HPLC	Rt de l'essai est identique à celui du standard
Dosage des impuretés par HPLC	
- Impuretés individuelles (inconnues)	\leq 1%
- Total des impuretés	\leq 0,3%
Dosage moyen du Fluconazol par HPLC	100,00% \pm 5% (95,00 – 105,00)%
Contrôle microbiologique :	
- Dénombrement des germes aérobies totaux (DGAT)	\leq 10 ³ UFC/g
- Dénombrement des moisissures / levures totales (DMLT)	\leq 10 ² UFC/g
Recherche des microorganismes spécifiés :	
- <i>Escherichia coli</i>	Absence dans 1g

N° AAAA/Ordre Séquentiel/Version

V. APPROBATION DU COMITE DE VALIDATION :

Protocole validé : Oui Non

Nom et prénom du responsable et équipe validation	Fonction occupée	Fonction additionnelle attribuée	Date et visa

Protocole approuvé : Oui Non

Directeur Assurance Qualité	Directeur Production	Directeur Laboratoire Contrôle Qualité	Directeur Technique
Nom :.....	Nom :.....	Nom :.....	Nom :.....
Prénom :.....	Prénom :.....	Prénom :.....	Prénom :.....
Approuvé : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	Approuvé : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	Approuvé : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	Approuvé : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Date :.....	Date :.....	Date :.....	Date :.....
Visa :.....	Visa :.....	Visa :.....	Visa :.....

Observation :

.....

.....

V. Discussion

Les tendances réglementaires ont évolué autant en quantité qu'en qualité en définissant les mesures nécessaires d'élaboration d'une méthode de validation complète, efficace et efficiente. En 1987, il s'agit d'une approche minimaliste qui consiste à contrôler la qualité commerciale des lots. En novembre 2008, la FDA a publié une nouvelle démarche QbD basée sur les contrôles continus tout au long du cycle de vie du produit, en tenant compte des recommandations inculquées dans les guidelines ICH Q8, Q9 et Q10. Chaque étape du procédé de fabrication est contrôlée afin de s'assurer que tous les attributs qualités du produit fini sont respectés.

L'usine MERINAL Oued Smar dispose d'un système assurance qualité performant répondant aux exigences internationales, ce qui nous a permis de rédiger un protocole de validation basé sur la connaissance et la maîtrise du procédé de fabrication tout en déterminant les AQC et PCP. Une analyse de risque de toutes les étapes de remplissage des gélules a été réalisée pour déterminer les sous étapes les plus critiques à fin de sélectionner de manière rationnelle et justifier les étapes pour lesquelles il faut instaurer ou multiplier les tests lors de la validation.

Enfin, concernant la rédaction du protocole de validation, les éléments du PV ne doivent pas s'y limiter aux recommandations des BPF ; on peut citer le tous comme on peut se limité juste au certains éléments.

De même on a la possibilité de reformuler ou de désigner les termes utilisés par les BPF par d'autres significations similaires. Prenant l'exemple des AQC ; ce terme n'est pas mentionné dans notre protocole mais leur désignation est toujours présente. En fait, se sont les spécifications du produit à savoir les tests granulométriques, l'homogénéité ...

Aucune méthode d'analyse de risque ne pouvant épouser parfaitement les contraintes et les spécificités de chaque projet. L'AMDEC-processus est la déclinaison la plus adaptée à notre besoin, en raison de :

- son application sur tout le cycle de vie du développement d'un processus, de la conception, la validation aux tests finals.
- son aspect méthodique qui consiste à l'examen de tous les modes de défaillances d'un système, qu'ils produisent des dommages ou seulement des dysfonctionnements.
- Il permet aussi l'analyse des effets des événements redoutés, et enfin la recherche de leurs causes et l'évaluation de leur criticité pour proposer des actions correctives et/ou préventives.
- Son hiérarchisation des risques permet de prioriser une action correctrices par rapport à d'autres

A la différence du tableau AMDEC déjà approuvé par l'équipe MERINAL (annexe 2), qui commence d'abord par une analyse de risque regroupant a la fois les risques et les dommages associés ainsi que les 3 cotations S , P, D et l' IPR , puis une colonne pour les commentaires avant de passé aux actions préventives , nous avons développé un autre ordre d'organisation

de celui ci selon une démarche logique visant à visualiser une corrélation relatif dans la succession des colonnes .

Notre nouvelle structuration AMDEC nous a permis de rechercher de manière systématique:

- Le mode de défaillance ou encore l'événement qui pourrait être apparu durant chaque étape .
- Les effets associés ; qui représentent la conséquence des événements apparus, et a titre relatif la sévérité qui seras pondérée en fonction des conséquences sur le produit et le patient ; pour bien comprendre si c'est acceptable ou pas en terme de qualité et d'efficacité.
- Les causes qui sont à l'origine de cette défaillance et leur probabilité d'apparition ou encore l'occurrence des défaillances, afin d'estimer si le mode de défaillance risque de se produire, et à quelle fréquence.
- Les moyens de contrôle utilisés pour détecter les risques, qui se font soit par une simple vérification visuelle ou bien par des moyens automatisés... dont l'estimation de l'efficacité du contrôle se fera par la détectabilité.

L'appréciation du risque se clôture par le calcul de l'IPR, en fonction du score obtenue on vise à corriger ou à prévenir un risque ou une défaillance. Les actions correctives et préventives sont toutes illustrées à coté d'une colonne de commentaire, qui consolide ce qui est cité et explique brièvement la démarche suivi ou les recommandations règlementaires de chaque étape et sous étape.

L'Analyse de risque AMDEC nous a permis par son caractère hiérarchisant de prioriser une action correctives vis-à-vis d'autres, cela en fonction de la criticité calculé pour chaque risque.

Les valeurs de criticité obtenue suggèrent de s'attarder sur les risques critiques en priorité ceux dont $l'IPR > 42$ puis sur les risques majeurs dont $12 < l'IPR \leq 42$.

Les risques ayant un score de criticité > 42 (les risques critiques), en essayant de les corriger, nous avons réussi à établir un plan d'échantillonnage touchant toutes les phases critiques du procédé de remplissage de gélules, de ce fait : lors de la fabrication des gélules, on contrôle nos produits aux phases suivantes :

- En phase de mélange sec : mettre en place un point de contrôle pour identifier le PA et le doser dans le mélange, afin d'éviter le risque d'obtention d'un mélange de dosage hors normes ultérieurement.
- En phase de calibrage sec : des contrôles de la répartition granulométrique, écoulement et compressibilité doivent être mis en place.
- Lors de l'étape de l'ajout de la phase externe, pour remédier au risque d'avoir un dosage du mélange hors normes, on instaure un point de contrôle afin d'identifier et de doser le PA dans le mélange.
- Lors d'ajout du lubrifiant avant le remplissage des gélules, un impact sur l'écoulement et l'homogénéité du mélange est noté, donc un contrôle d'identification et dosage du PA, ainsi que des contrôles de répartition granulométrique, écoulement et compressibilité sont recommandés.

- La division du mélange sur (nombre) BIN destinés au remplissage des gélules engendre un risque de démixage due à la granulométrie de la poudre, un contrôle de dosage du PA dans le mélange doit être entrepris.
- Enfin, à l'étape du remplissage de gélule, afin de faire face aux problèmes d'ouverture et de fermeture des gélules, au mauvais remplissage des gélules et aux gélules poussiérées, des contrôles de la masse individuelle, masse moyenne, désagrégation, dissolution sont recommandés en suivant une fréquence de prélèvement déterminée lors de la validation et conformes aux spécifications.

Les cotations de probabilité sont attribuées suivant l'expérience et les connaissances acquises du groupe du travail formé, les significations des chiffres choisis sont expliqués dans les grilles de cotation.

Les cotations de détectabilité se réfèrent à ce que le paramètre ou le risque mentionné soit contrôlé ou pas, détectable, difficilement détectable ou n'est même pas détectable, et s'il est contrôlé : est-ce que sa détectabilité est manuelle, automatique ou statistique ? on répondant à ces questions on peut relier chaque paramètre à un coefficient de détectabilité en se référant à la grille de cotation.

On s'attarde par la suite sur l'explication de l'attribution des coefficients de sévérité des effets des risques mentionnés en tableau AMDEC ...

- Un dosage du mélange hors normes (qu'il soit due à : la pesée de quantités erronées de PA, perte en matières premières lors du tamisage, perte en poids lors du transfert des MP dans la cuve de granulation, mélange hétérogène, perte en matières lors du calibrage humide et lors d'ajout de la phase externe, lors de la division du mélange sur plusieurs BIN ou lors du mauvais remplissage de gélule) est un risque vital (coefficient 5) touchant à la fois la qualité du produit et la sécurité du patient surtout lorsqu'il s'agit de quantité de PA dans un médicament à marge thérapeutique étroite.
- Nettoyage :
 - Lors d'une contamination croisée documentaire produit A dans B c'est-à-dire que les documents du même produit mais des lots ou sous lots différents sont confondus que ce soit une feuille de route, un imprimé de pesée...etc. c'est un effet grave (coefficient 5 de sévérité).
 - Une contamination documentaire produit A dans B est tellement grave qu'elle peut entraîner la mort du patient en confondant surtout les PA ou leurs dosages, exemple de confusion de deux médicaments : irbesartan et irbesartan/hydrochlorthiazide ou entre irbesartan 150mg et 300mg.
 - En cas d'utilisation d'un local ou un équipement non ou mal nettoyé, on aura une contamination soit particulière (les débris des matières antérieurement utilisées) ou microbienne, de sévérité vitale parce qu'elle touche et l'innocuité du produit et la sécurité du patient, et ce n'est pas une étape réversible car un lot contaminé est à jeter.

- Conditions atmosphériques :
 - Une température hors normes (selon la température atteinte et la durée passée sous cette température) conduit à une dénaturation ou décomposition des MP notamment le PA et les enveloppes des gélules. La formulation d'un médicament avec des produits de décomposition du PA au lieu du PA lui-même, est un effet de haut risque pour le patient, de sévérité de degré 5.
 - Une humidité hors normes (humidité élevée) conduit à une adhérence des molécules d'eau sur les matières premières notamment celles qui sont hygroscopiques, cela ne dénature pas la matière mais conduit à un impact sur les propriétés physiques du mélange lors de la phase de mouillage, séchage, écoulement, dissolution...etc. de ce fait nous lui avons attribué un coefficient de sévérité 3.
- L'étape de pesée :
 - L'utilisation des contenant non identifié par confiance en l'agent de réception des MP par exemple conduit à une utilisation probable d'une matière première (notamment le PA) différente de celle ordonnancée et donc une erreur à haut risque pour le patient de sévérité très élevée (coefficient 5 de sévérité).
 - Un risque de contamination microbienne (par l'environnement) ou croisée est peut être produit lors d'utilisation des contenants abimés (par dégradation des MP en conditions de stockage hors normes), cette contamination peut avoir un impact sur le patient qui peut être vitale (coefficient 5 de sévérité).
- L'étape de granulation :
 - L'impact d'un débit et temps de pulvérisation inadéquat ou pulvérisation d'une quantité insuffisante de la solution liante est moyennement sévère (coefficient 3) du fait qu'il touche seulement la qualité du produit et non la sécurité du patient.
 - Une mauvaise granulométrie et un mauvais écoulement du mélange du à la non formation des granulés ou au regroupement des grains en mottes est un risque à impact sur la qualité du produit, le patient ne sera pas affecté par ces troubles, de ce fait, l'équipe du travail s'est mise d'accord sur l'attribution du coefficient de sévérité 3 à cet effet.
 - Un dépassement de la consigne de séchage à un impact sur les propriétés physiques du mélange et non sur la quantité ou la qualité du PA qui affecte le patient, donc un degré de sévérité de l'ordre de 3 selon la grille de cotation de sévérité est attribué.
- Etape de mise en gélule :

Il se peut que des gélules écrasées, poussiérées, défoncées, ou non ouvertes soient rencontrés, ceux-ci ont un impact d'ordre qualité du produit, donc du coefficient 3 selon la grille de cotation de sévérité.

L'évaluation quantitative des défaillances par la sévérité était un obstacle majeur devant notre appréciation du risque, puisque la grille de cotation de sévérité utilisée par l'équipe MERINAL est constituée de cinq degrés de sévérité, mais le 4^{eme} et 5^{eme} grades citent l'impact du risque sur le patient, par conséquent, on a du parfois se limiter à donner à un

risque de sévérité plus au moins élevée, un chiffre de « 3 » pars que son seul impact était sur le produit et non sur le patient.

Aussi entre deux effets qui ont des sévérités plus au moins différentes, citons l'exemple : « Contamination croisée documentaire produit A dans A » dans ce cas un impact léger puisqu'il s'agit du même produit donc la confusion sera juste en numéro de lot ou date de péremption des produit ...et « contamination documentaire produit A dans B » qui a un impact très sévère par possibilité que les deux PA soient confondus. Néanmoins, nous devons se référer en tout cas aux grilles de cotation utilisées, par conséquent nous leurs avons établi le même coefficient de sévérité suite à l'absence dans la grille d'un critère qui les différencie.

Malheureusement, la firme pharmaceutique ne produit pas des gélules qui passent par toutes les étapes de fabrication traitées et aucune des gélules produites ne passent par la phase de granulation (contenu soit sous forme de mélange de poudre préparé et remplis au sein du Merinal soit sous forme de granulés ou des pellettes importés « PREMIX » prêtent pour le remplissage direct) donc ne regroupent pas tous les points de prélèvements déjà abordés.

Recommandations et perspectives

L'AMDEC présente l'avantage de permettre une évaluation avant/après. À la fin du programme d'actions, il conviendra d'apprécier la réduction des risques apportée par les différentes mesures en réévaluant les paramètres de fréquence et détectabilité et ainsi vérifier la baisse de la criticité globale du processus et préciser les risques résiduels à traiter.

L'utilisation d'une nouvelle grille de cotation de sévérité pour l'étape validation est recommandée.

Coefficient	Sévérité (S)
1	Très faible, aucun effet indésirable sur le produit.
2	Faible : impact réversible sur les paramètres physiques du produit.
3	Moyennement élevé : impact réversible sur les paramètres chimiques du produit.
4	Elevé : impact à la fois sur les propriétés chimiques et physiques du produit difficilement réversible.
5	Grave : impact à la fois sur les propriétés physiques, chimiques et microbiologiques du produit irréversible.

Mettre en place un labo de recherche et développement équipé par des appareils nécessaires au contrôle des paramètres physique de la poudre : appareil de tassement, entonnoir standardisé.

Utiliser la démarche QbD pour gagner en rapidité de mise sur le marché, accélérer et fiabiliser les décisions en routine.

CONCLUSION

Après les effets tragiques de la thalidomide en 1962, il est devenu désormais indispensable pour les industries pharmaceutiques de valider la totalité du procédé de fabrication. Le but de la validation est d'apporter les preuves de la faisabilité, de la fiabilité et de la reproductibilité du procédé, c'est à dire que le produit fabriqué sera de qualité constante et conforme aux spécifications requises. Dans la majorité des cas l'étape de validation est terminée avant la fin de la production du médicament : validation prospective.

En revanche, les approches telles que le contrôle du produit ainsi que le contrôle statistique des procédés sont insuffisantes pour résoudre, prévenir et éviter les problèmes qui peuvent apparaître ultérieurement. Les dispositions de gestion du risque qualité (ICH Q9) définies en partie III des BPF, permettent d'anticiper les dangers potentiels qui menacent l'entreprise. L'application correcte de ses dispositions permet d'assurer la protection des patients et la pérennité de l'entreprise.

Dans ce travail, nous avons mis l'accent sur les procédures relatives à l'échantillonnage, aux spécifications et à la documentation d'un procédé de validation et ceci par l'application de la méthode AMDEC-process. Cette étude a permis l'identification de 27 modes de défaillances dont 5 suscitent actuellement des actions concrètes et font l'obligation d'instaurer des points de contrôle.

Sachant que Notre AMDEC constitue une première expérience appliquée à la validation des procédés au niveau des laboratoires MERINAL. L'analyse de la criticité nous a montré d'une part un gain de temps car lors de la validation, il ne sera plus nécessaire de passer l'ensemble des paramètres procédés en revue mais uniquement les paramètres influents. Le protocole de validation était donc d'autant plus facile et rapide à rédiger. Et d'un point de vue général elle nous a affirmé que la qualité ne doit pas être testée sur le produit fini, elle doit être construite ou projetée au préalable et durant tous le procès.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Uakass MY. Les approches de validation de procedes de fabrication et leurs applications sur les formes seches orales: Mohamed V-Rabat; 2016.
2. Daubé M. D'ICH Q8 à Q10: la maîtrise des changements dans un système de gestion de la qualité. 2014.
3. Thenoz C. Amélioration continue en industrie pharmaceutique: le processus de gestion des actions correctives et préventives soutenu par les systèmes informatisés Université Grenoble Alpes; 2017.
4. Joly L. La gestion des risques en pratique : Application d'une méthode AMDEC sur le circuit des dispositifs médicaux en dépôt et à l'essai au CHU de Nantes: Université de Nantes; 2011.
5. ANSM. Guide des bonnes pratiques de fabrication 2016.
6. Boudendouna A. Assurance qualite pharmaceutique & BPF Département de Pharmacie, Faculté de Médecine, université d'Alger1 2016.
7. Comité OMS d'experts des spécifications relatives aux bonnes pratiques de fabrication des produits pharmaceutiques. . OMS, Série de rapports techniques; 1992.
8. Système Qualité Pharmaceutique (ICH Q10). 2008.
9. Labille C, Bohrer G, Grout O, Guidot J-P, Krief M-C, Lenotte C, et al. Un itinéraire fléché vers l'ICH Q10 Comment mettre en place le Système Qualité Pharmaceutique? STP PHARMA PRATIQUE. 2012;22(3):111-34.
10. Yahyaoui A. Revue du découpage processus d'une entreprise pharmaceutique avec l'intégration du management des risques dans le système qualité pharmaceutique: Université Virtuelle de Tunis; 2016.
11. Clément B. Management de la qualité et amélioration continue : application à l'augmentation de la robustesse des nettoyages manuels: ANGERS; 2014.
12. Deguil R. Mapping entre un référentiel d'exigences et un modèle de maturité: application à l'industrie pharmaceutique: INPT; 2008.
13. Piloter. Qu'est-ce que la Roue de Deming PDCA ? <https://www.piloter.org/qualite/roue-de-deming-PDCA.htm> Consulte le 25/06/2018.
14. Hanane MS. Amélioration du processus d'exploitation des Revues Qualité Produits.
15. Methodes d'analyses des risques générés par une instalation industrielle. Ineris DRA. 2006.
16. Meunier C. Vers une nouvelle culture qualité avec le QbD. STP PHARMA PRATIQUE. 2012;22(4):6.
17. Labille C. Gestion des risques qualité dans les industries de santé. STP PHARMA PRATIQUE. 2009;19(5):369-97.
18. Alioua A. La revue annuelle qualité du produit: Université Mohammed V-Rabbat; 2012.
19. Sykesi. How is ICH Q9 implemented in industry? STP PHARMA PRATIQUE. 2008;18:5.
20. Quality risk management ICH Q9. 2005.

21. Caire M. Application du " Quality by design" dans un centre de développement industriel 2011.
22. L'adoption pour L'international Conference on Harmonisation of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human use (L'ICH) Ligne Directrice <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/international-conference-harmonisation/qualite/adoption-international-conference-harmonisation-technical-requirements-registrations-pharmaceuticals-human-use-2.html>Consulte le 26/06/2018.
23. Rabaud L. Application de l'ICH Q9 « Quality Risk Management » au risque de contamination croisée des articles de conditionnement imprimés sur un site de façonnage pharmaceutique : conception et mise en place d'un système de réconciliation des articles de conditionnement imprimés: NANTES; 2008.
24. Chaghaf R. Gestion du risque en industrie pharmaceutique: Université Mohammed V- Rabat; 2016.
25. Tréhel C. Gestion du risque de contamination croisée en industrie pharmaceutique: Université de Bordeaux; 2015.
26. Duquesne A. Gestion des risques en industrie pharmaceutique (initiation à la gestion de crise) 2011.
27. Mazouni M-H. Pour une Meilleure Approche du Management des Risques : De la Modélisation Ontologique du Processus Accidentel au Système Interactif d'Aide à la Décision Nancy INPL; 2008.
28. Negrichi K. Approche intégrée pour l'analyse de risques et l'évaluation des performances: application aux services de stérilisation hospitalière: Université Grenoble Alpes; 2015.
29. PREVINFORM. Le QQQQCP: <http://www.previnform.net/sections.php?op=viewarticle&artid=52>; Consulte le 20/06/2018.
30. Méthodes d'analyse des risques: Sécurité et gestion des risques. Technique de l'ingénieur.
31. Herrera MADLO, Luna AS, Costa ACAD, Lemes EMB. A structural approach to the HAZOP e Hazard and operability technique in the biopharmaceutical industry. Loss Prevention in the Process Industries. 2015:11.
32. La Pratique des Analyses de Risques : La méthode HAZOP. Chilworth Dekra company.
33. Boillin F. Mise en place de la methode HAZOP au sein d'un atelier de fabrication: universite de Pharmacie de Grenoble; 2014.
34. Faucher J. Pratique de l'AMDEC. 2e ed2009.
35. Landy G. AMDEC: guide pratique: AFNOR; 2011.
36. Hurtrel F, Beretz L, Renard V, Hutt A. Analyse des risques liés au circuit de gestion et de dispensation des produits en expérimentation clinique par «AMDEC». Risques & qualité. 2012;1:22-30.
37. Pharmacopée Européenne 9eme édition.
38. Raynaud M. Validation du procede de fabrication dans l'industrie pharmaceutique, appliquee aux formes solides orales: Universite de Limoges; 2011.
39. Procédés formes sèches: remplissage des geules. In: sante Idmedtdpd, editor.

40. F.Laban MC, V. Champault, P.R. Dampfhoffer, E. Delestre, S. Detoc et al. Glossaire de la validation. STP Pharma pratique , 7 (5). 1997:398 - 400.
41. Katz P. Validation et qualification dans un environnement régulé Livre blanc BINDER 2016.
42. BENMOUSSA A. Comment envisager une transposition industrielle: exemple d'une adaptation Industrielle d'un procédé de fabrication de comprimés 2012.
43. Conte L. Validation des procedes de nettoyage: application a un cas concret dans l'industrie pharmaceutique: Nancy 2003.
44. Kuevidjin KA, Corine O. Analyse des risques qualite en industrie pharmaceutique: Application a la validation du nettoyage d'un equipement: Universite Mohammed V - Rabat; 2017.
45. Bonnes Pratiques de Fabrication Bulletin Officiel,. Paris: Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits De Santé 2009.
46. Code of Federal Regulations.2010. 21CFR211.180 Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals. 2010;4.
47. Levacher E, al. e. Cahier technique Qualification & Validation dans l'industrie pharmaceutique. 1ere ed2014.
48. Laftine L. Validation de nettoyage des equipements de production dans l'industrie pharmaceutique: Mohamed V Rabat; 2010.
49. Botet J. Guide Pratique pour les Projets d'installations Pharmaceutiques. STE Compliance Services. 2005.
50. Tinsson C. Validation des procédés de fabrication : nouvelles réglementations FDA-EMA et application industrielle de la vérification en continu des procédés: Nantes; 2014.
51. Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments Directives sur la validation des formes posologiques pharmaceutiques GUI-0029. 2009.
52. Procedure generale de validation de procede In: SANOFI, editor.2013.
53. SCHVARTZ L. La reglementation pharmaceutique et les dossiers de mise sur le marche dans les pays de la zone Asean: Universite Henri Poincaré, NANCY 1 2011.
54. Marlène M. La demarche Quality by design: Université Paul Sabatier Toulouse III; 2017.
55. Philippoz F, Dennett R. Le "quality by design": un guide pour débuter. STP pharma pratiques. 2012;22(4):147-53.
56. Amer G. Integrating Quality by Design in Process Validation. Premier Compliance Services, Inc.
57. Sharma S. Integrate Quality by Design (QbD) into Process Validation. Lupin, Growth and beyond.
58. <http://www.merinal.com/>. Consulte le 21 juin 2018.

ANNEXES

ANNEXE 1 :

QUALIFICATION ET VALIDATION (ANNEXE 15 des BPF)

Validation traditionnelle

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

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

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

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

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

- i. Brève description du procédé et référence au Dossier Maître du lot correspondant ;
- ii. Fonctions et responsabilités ;
- iii. Résumé des AQC à examiner ;
- iv. Résumé des PCP et leurs limites ;
- v. Résumé d'autres caractéristiques et paramètres (non critiques) qui feront l'objet d'un examen ou d'une surveillance pendant la validation, et les motifs de leur inclusion ;
- vi. Liste des équipements/des installations à utiliser (y compris les équipements de mesure/de surveillance/d'enregistrement) et statut d'étalonnage ;
- vii. Liste des méthodes analytiques et validation de la méthode, le cas échéant.
- viii. Contrôles en cours de fabrication proposés avec leurs critères d'acceptation et le(s) motif(s) expliquant la sélection de chacun des contrôles proposés ;
- ix. Tests supplémentaires à effectuer avec leurs critères d'acceptation ;
- x. Plan d'échantillonnage et sa justification ;
- xi. Méthodes d'enregistrement et d'évaluation des résultats ;
- xii. Processus de libération et certification des lots (le cas échéant).

ANNEXE 2 :

Tableau AMDEC MERINAL



Tableau de suivi d'étude de risque

EN xxxxxxxx

N°

Date :

Objet de l'étude :

Etape du process	Analyse du risque						Commentaire	Plan d'action	Risque résiduel	Évaluation du risque résiduel				Commentaire
	Mode de défaillance (risque)	Effets de la défaillance (dommage)	Sévérité (S)	Probabilité (P)	DéTECTABILITÉ (D)	Criticité (S) x (P) x (D)				Sévérité (S)	Probabilité (P)	DéTECTABILITÉ (D)	Criticité (S) x (P) x (D)	
														RAS

ANNEXE 3 :

Spécification techniques de la géluleuse BOSCH GFK 3005

Technical specifications GKF 705/1505/3005

Machine cycles

- ▶ 140 cycles/min

Maximum series fuse

- ▶ 25A

Vacuum requirement

- ▶ 19–50 m³/h at 0.2 to 0.5 bar

Connections

- ▶ Compressed air supply Ø 13mm
- ▶ Vacuum connection Ø 30mm
- ▶ socket for vacuum pump
- ▶ socket for dust extractor
- ▶ Main electrical connection

Feeds

- ▶ powder feed triclamp Ø 100 mm
- ▶ Empty capsule feed Ø 85 mm
- ▶ (all feeds optional with Triclamp DN100) ¹

Standard equipment

- ▶ Basic machine with integrated control cabinet and built-in control panel
- ▶ Machine control: Industrial PC
- ▶ Filling level sensor
- ▶ Capsule closing station with concave closing pins
- ▶ Identified segment cleaning station

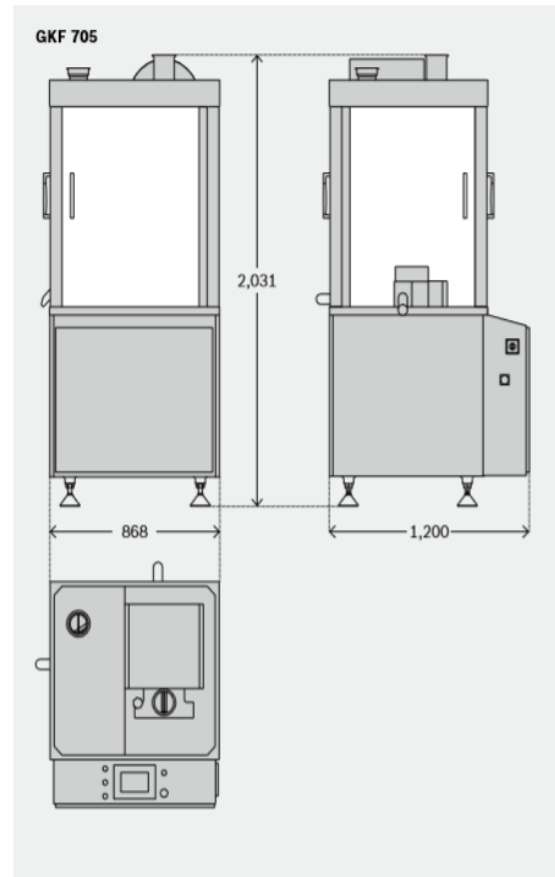
Format sizes

- ▶ Capsule size set optionally for all capsule sizes 00 bis 5, DB
- ▶ optionally fixed or height-adjustable dosing disk

Accessories

- ▶ vacuum pump
- ▶ vacuum cleaner

¹ only for GKF 705
Right reserved to effect technical modifications



ANNEXE 4 : Spécification techniques du mélangeur Charmix à plateaux

10, rue du Pont Libert – ZI St Cosme
37520 LA RICHE TOURS – France
Contact : alain.robert@bsitours.com
Tél +33 (0)2.47.77.47.03 – Fax +33 (0)2.47.38.23.26



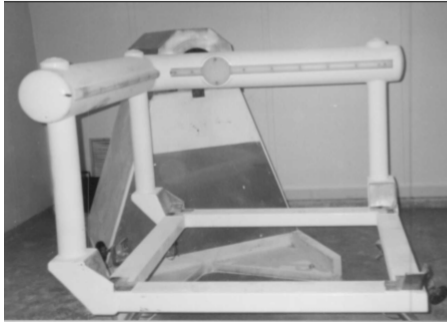
Mélangeurs
 finition
 industrielle

*Construction en tôle et tubes d'acier doux peint
Equipements destinés à la mise en rotation de conteneurs afin de
mélanger ou d'homogénéiser les poudres ou granulés se trouvant à
l'intérieur grâce à la combinaison de 3 facteurs :*

- *la géométrie du conteneur*
- *la mise en place du conteneur sur le plateau selon un angle particulier par rapport à l'axe de rotation*
- *la mise en rotation du conteneur à une vitesse précise*

Chargement longitudinal/transversal

<i>Energie</i>	<i>400V triphasé 50 Hz sans neutre</i>
<i>Protection électrique</i>	<i>IP54 classe F</i>
<i>Vitesse de rotation</i>	<i>mini 2 tr/mn – maxi 15 tr/mn (arrêt automatique en fin de cycle en position horizontale)</i>



CHARMIX MÉLANGEUR à PLATEAU **Chargement par chariot à fourches ou gerbeur**

Equipement comprenant :

- *1 bâti intégrant la motorisation de mise en rotation et la platine de puissance commande*
- *1 plateau de préhension conteneur avec 4 centreurs de positionnement et 4 serrages manuels*
- *1 coffret de commande implanté à l'extérieur de la zone de mélange*

<i>Puissance installée</i>	<i>5 kW</i>
<i>Charge maxi admissible</i>	<i>1000 kg (conteneur + produit)</i>
<i>Conteneurs de</i>	<i>150 à 1200 L</i>

ANNEXE 5 :
Structure et équipements de l'usine Oued Smar - MERINAL



Atelier des formes sèches



Salle de pelliculage



Salle de pesée



Salle de compression



Salle de granulation



Salle de mise en gélule

GLOSSAIRE DES TERMES SCIENTIFIQUES

Action corrective : Action visant à éliminer la cause d'une non-conformité ou d'une autre situation indésirable détectée. Il peut y avoir plusieurs causes à une non-conformité.

Action préventive : Action visant à éliminer la cause d'une non-conformité potentielle ou d'une autre situation potentielle indésirable. Il peut y avoir plusieurs causes à une non-conformité potentielle. Une action préventive est entreprise pour empêcher l'occurrence, alors qu'une action corrective est entreprise pour empêcher la réapparition.

Amélioration continue: Activité récurrente menée pour améliorer les performances

Analyse des risques : Méthode visant à évaluer et à caractériser les paramètres critiques de la fonctionnalité d'un équipement ou procédé.

Assurance qualité (AQ): L'ensemble de toutes les dispositions prises avec les objectifs de s'assurer que toutes les substances actives sont de la qualité requise pour leur usage prévu, et que des systèmes qualité sont maintenus.

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

Bonne pratiques de fabrication (BPF) : Sont "l'élément d'assurance de la qualité qui garantit que les médicaments sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente selon les normes de qualité adaptées à leur emploi".

Contamination croisée : C'est la contamination d'un produit par un autre soit directement, soit par l'intermédiaire d'un équipement de production par exemple. Elle peut se produire lors de la fabrication simultanée de 2 produits dans des zones voisines ou lors de la fabrication successive de deux produits sur les mêmes équipements.

Contrôle de la qualité (CQ): Vérification ou contrôle de la conformité aux spécifications.

Contrôle du procédé: 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.

Ecart: Déviation par rapport à une instruction approuvée ou à un standard établi.

Quartile : Le premier quartile d'une série statistique est la plus petite valeur Q1 telle qu'au moins 25 % des valeurs sont inférieures ou égales à Q1. Le troisième quartile d'une série statistique est la plus petite valeur Q3 telle qu'au moins 75 % des valeurs sont inférieures ou égales à Q3

Lot : Quantité définie d'une matière première, d'un article de conditionnement ou d'un produit fabriqué en une opération ou en une série d'opérations, telle qu'elle puisse être considérée comme homogène.

Maîtrise de la qualité : Partie du management de la qualité axée sur la satisfaction des exigences pour la qualité.

Management des risques qualité : Un processus systématique pour l'évaluation, le contrôle, la communication et la révision des risques relatifs à la qualité d'un médicament, tout au long de son cycle de vie. (ICH Q9)

Organisation Internationale pour la Normalisation ISO : Est une organisation non gouvernementale éditrice de normes internationales. Les lignes directrices des normes ISO couvrent la quasi-totalité des aspects techniques et économiques.

Paramètre procédé critique (PCP) : Est Un paramètre de processus dont la variabilité a un impact sur un AQC et qui doit donc être surveillé et contrôlé pour s'assurer que le processus produit la qualité désirée.

Procédé : Ensemble de moyens et d'activités liés qui transforment des éléments entrants en éléments sortants.

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

Processus: Ensemble d'activités corrélées ou en interaction qui utilise des éléments d'entrée pour produire un résultat escompté

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

Spécification: Liste de contrôles, de références à des méthodes analytiques et de critères d'acceptation appropriés, qui sont des limites numériques, des fourchettes, ou d'autres critères pour le contrôle décrit. Elle établit un ensemble de critères auxquels une matière doit se conformer pour être considérée comme acceptable pour son utilisation prévue. "La conformité aux spécifications" signifie que la matière, lorsqu'elle est contrôlée conformément aux méthodes analytiques répertoriées est conforme aux critères d'acceptation répertoriés

Validation du procédé : Preuve documentée que le procédé, exploité dans le cadre de paramètres établis, est en mesure de fonctionner de manière efficace et reproductible en vue de produire un médicament conforme à ses spécifications et à ses attributs qualitatifs prédéfinis.

Résumé

Dans l'industrie contemporaine, la qualité se doit d'être une préoccupation majeure, commune à tous les intervenants d'un projet. Les fabricants de médicaments sont donc dans l'obligation de démontrer qu'ils contrôlent les aspects critiques de leurs opérations spécifiques. Pour cette raison, la validation pharmaceutique et les contrôles de procédé sont importants.

L'analyse des risques constitue un outil majeur et une étape indispensable dans la mise en œuvre d'un projet de validation. Elle permettra, en effet, de savoir orienter les efforts de validation et d'optimiser tous les processus qui en découlent. Il devrait être possible de réduire tout effort injustifié autour d'un programme de validation pour des risques minimales d'échec.

Une démarche d'analyse des risques a priori par la méthode de l' « AMDEC » a été entreprise sur les étapes de remplissage des gélules au niveau du site Oued Smar- MERINAL. Nous avons analysé le processus et identifié 27 modes de défaillance. Cinq modes de défaillances de criticité importante ont été mis en évidence. Ils ont suscité la mise en place des actions préventives et correctives.

L'analyse de la criticité nous a permis de détecter les paramètres procédés critiques et d'établir un plan d'échantillonnage léger et efficace pour la validation prospective du remplissage des gélules.

Mots-clés : AMDEC - Protocole de validation – Qualité.

Abstract

In contemporary industry, quality must be a major concern, common to all project stakeholders. Drug manufacturers are therefore obliged to demonstrate that they control the critical aspects of their specific operations. For this reason, pharmaceutical validation and process controls are important.

Risk analysis is a major tool and an essential step in the implementation of a validation project. It will make it possible to direct validation efforts and optimize all the resulting processes. It should be possible to reduce any unwarranted effort around a validation program for minimal risks of failure.

An a priori risk analysis approach by the "FMEA" method was undertaken on the capsule filling stages at the MERINAL Oued Smar site.

We analyzed the process and identified 27 failure modes. Five significant criticality failure modes were identified. They have prompted the implementation of preventive and corrective actions.

Criticality analysis allowed us to detect critical process parameters and establish a light and efficient sampling plan for the prospective validation of capsule filling.

Key-word : FMEA –Validation protocol – Quality.

ملخص

في الصناعة المعاصرة، يجب أن تكون الجودة مصدر قلق رئيسي ومشارك لجميع أصحاب المصلحة في المشروع. كما يتعين على شركات تصنيع الأدوية إثبات تحكمها في الجوانب الحرجة لعملياتها المحددة لهذا السبب، فإن التحقق من صحة الأدوية ومراقبة العمليات هما عنصران مهمان.

تحليل المخاطر هو أداة رئيسية وخطوة لا غنى عنها في تنفيذ مشروع التحقق من الصحة. في الواقع، يسمح من معرفة كيفية توجيه جهود التحقق من الصحة وتحسين جميع العمليات التي تنتج عنها. فلا بد أن يكون من الممكن تقليل أي جهد غير مبرر حول برنامج التحقق من الصحة للحد الأدنى من خطر الفشل.

انتهجنا تحليل المخاطر عن طريق الاداة "AMDEC" بتطبيقها على مراحل تعبئة الكبسولات على مستوى ميرينال واد السمار. قمنا بتحليل العملية وحددنا 27 طريقة فشل. وقد تم تسليط الضوء على خمسة أنماط من الإخفاقات النقدية الحرجة، دفعت بتنفيذ إجراءات وقائية وتصحيحية.

لقد أتاح لنا تحليل الحرجية الكشف عن العلامات الحرجة للعمليات ووضع خطة لأخذ عينات خفيفة وفعالة من أجل التحقق المرتقب لهلاء الكبسولات.

الكلمات الرئيسية: AMDEC - بروتوكول التحقق من الصحة - الجودة.