

République Algérienne Démocratique et Populaire
Université Abou Bekr Belkaid – Tlemcen.
Faculté de Médecine. Faculté de technologie
Dr. B. BENZERDJEB.
DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

En vu de l'obtention du diplôme de

Master en pharmacie industrielle option production.

Le Thème :

Qualification & validation **D'une unité forme liquide.**

Présenté par :

Mme Nassima TCHENAR

Encadrée par :

Mr. et Mme CHIALI.

Président :

Pr. Aziz Bakri (Faculté de Pharmacie Université Grenoble- France).

Examineurs :

Dr. Hocine Benamara (Faculté de Médecine Université de Tlemcen)

Pr. Okacha Bensaid (Faculté de Médecine Université de Tlemcen).

Consultant :

Dr. Mourad Mouffak

Encadreur

Pr. Yahia Harek

Responsable du Master.

Dr. Katia TAOULI

Promotion 2012



NOUS FACILITONS L'ACCÈS À LA SANTÉ POUR TOUS
PAR LA PRODUCTION DE MÉDICAMENTS GÉNÉRIQUES
DE DERNIÈRE GÉNÉRATION.

Ival pharma

Constitue la première filiale du secteur pharmaceutique au niveau de l'ouest de l'Algérie, implanté dans la zone industrielle ouedTlelat.

Le laboratoire a débuté ses activités dans l'importation et la distribution de produit pharmaceutique en partenariat avec des laboratoires étrangers.

Ival pharma

Occupe aujourd'hui une position de leader du médicament générique, il possède un savoir faire industrielle, une force stratégique et une présence sur le marché, à travers une large gamme de produits conçus pour lutter contre la maladie là ou les besoins médicaux sont les plus important.

Ses principales activités sont les suivantes :

- La fabrication et le conditionnement de la forme sèche
- La fabrication des formes liquides.

Remerciements

Mes remerciements s'adressent à notre responsable du Master Dr K. Taouli, vous avez été pour nous un exemple par votre qualité intellectuelle, votre persévérance et votre détermination au bon déroulement de la formation.

Je tiens à remercier sincèrement Mr et Mme CHIALI, de m'avoir accueilli au sein de leur laboratoire, ou j'ai pu consolider mes connaissances tout en développant des compétences de qualité propre à cette profession.

Ainsi j'ai pu développer mon sens de l'écoute, ma capacité d'analyse, ainsi que le travail d'équipe. Veuillez trouver dans ce mémoire ma profonde reconnaissance pour votre disponibilité et ma sincère admiration pour votre compétence.

Je souhaite exprimer toute ma gratitude envers les membres du jury qui nous ont formé et nous ont permis de suivre des enseignements de qualité et qui ont bien voulu consacrer à mon travail une partie de leurs temps

J'adresse mes remerciements les plus respectueux à monsieur HAREK mon encadreur universitaire.

Ainsi je congratulate tout le personnel d'IVAL PHARMA qui a contribué à l'avancement de ce travail.

Cette expérience sera capitale pour mon avenir professionnel.

Je dédie ce travail à

Mon époux et mes enfants

«Valider c'est avant tout maîtriser»

Introduction

C'est une véritable restructuration que vit le secteur du médicament en Algérie, en effet l'Algérie doit se doter, dans le cadre de sa stratégie sanitaire d'une politique nationale pharmaceutique qui lui assure un approvisionnement suffisant en médicaments de bonne qualité, sans danger et efficaces. Une législation et une réglementation appropriées sont indispensables pour la mise en œuvre.

Toutefois, comme tous les pays en développement qui envisageraient d'entreprendre une production locale, l'Algérie doit tenir compte des considérations suivantes :

Une parfaite connaissance de la technologie appropriée et une maîtrise des techniques de gestion moderne sont à la fois importantes, en vue de favoriser l'obtention des conditions les plus favorables au développement de l'industrie pharmaceutique algérienne.

Le plan du travail

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

Pour bien situer mon travail, je présenterai d'abord le concept qualité dans l'industrie pharmaceutique.

J'aborderai ensuite l'intérêt et les apports de la validation pour l'industrie, j'évoquerai plus précisément la qualification des différentes utilités (le système d'eau purifiée, les systèmes de ventilations, système d'air comprimé) ensuite je développerai une démarche générale de validation d'un procédé de fabrication d'un médicament.

Et enfin, je terminerai par la démonstration de toutes les étapes de fabrication du sirop et les contrôles effectués en cours.

GLOSSAIRE

AMM :

L'autorisation de mise sur le marché est l'accord donné à un titulaire des droits d'exploitation d'un médicament fabriqué industriellement pour qu'il puisse le commercialiser. L'AMM est accordé suite à une évaluation de l'innocuité, de la sécurité et de l'efficacité.

Bonnes pratiques de fabrication :

(BPF), GMP, cGMPs : ces textes sont des guides des règles de qualité à appliquer dans le cadre de la production et distribution de produit pharmaceutique pour un pays ou ensemble de pays donné.

Si les BPF ou les GMP sont des recommandations fortes, les cGMPs sont quant à elles des textes de loi à part entière.

Calibrage :

Repositionnement de chaque repère d'un instrument de mesure à la valeur de l'étalon de référence.

Enregistrement :

Document qui fournit des preuves tangibles des activités effectuées ou des résultats obtenue. Un enregistrement peut être écrit ou conservé sur un support de données sécurisé.

Equipement critique :

Équipement important et essentiel pour la réalisation d'une opération de préparation ou de contrôle.

Etalonnage :

Ensemble des opérations qui établissent, sous certaines conditions précises, la relation entre les valeurs indiquées par un appareil ou un système de mesure et les valeurs correspondantes d'un étalon.

Faisabilité :

Appréciation, en vue de sa réalisation, de la conformité à l'état des connaissances scientifiques, médicales et techniques.

Humidité relative :

C'est le rapport entre la quantité réelle de vapeur d'eau présente dans un volume d'air donnée, et la quantité de vapeur d'eau nécessaire à saturer le même volume d'air à la même température.

Instruction (mode opératoire) :

Document qui décrit la manière dont une opération doit être effectuée ainsi que les moyens nécessaires pour la mener à bien. Les instructions se distinguent de procédures par le fait qu'elles ne concernent qu'une opération précise, une machine, un service.

Procédure :

La procédure est une méthodologie d'exploitation, c'est une manière spécifiée d'accomplir une activité.

Lorsqu'une procédure est exprimée par un document, il est préférable d'utiliser les termes procédure écrite.

Procédure documentée :

C'est une procédure établie appliquée et tenue à jour.

Processus :

Toute activité utilisant des ressources et gérée de manière à permettre la transformation d'éléments d'entrée aux éléments de sortie. L'élément de sortie d'un processus constitue souvent l'élément d'entrée du processus suivant.

Process :

Ensemble des étapes ou transformations nécessaires à la fabrication d'un produit, c'est une succession de phases d'un mode de fabrication.

Un protocole

Un protocole est un ensemble d'instructions écrites dépassant le cadre du mode opératoire normalisé.

MNO (mode opératoire normalisé) : les MNO sont des instructions écrites détaillées pour les méthodes de routine, réalisées au cours de toute activité en relation avec la fabrication de produits pharmaceutiques.

Les spécifications

C'est un ensemble explicite d'exigences à satisfaire par un produit ou service.

Liste des abréviations.

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

BPF : Bonne Pratiques de Fabrication

COT:Carbone Organique Totale

FDA: Food and Drug Administration

GMP: Good Manufacturing Practices

NEP: Nettoyage En Place

Ppm: partie par million

QC : Qualification de Conception

QI : Qualification d'installation

QO : Qualification Opérationnelle

QP : Qualification des Performances

ZAC : Zone à Atmosphère Contrôlée

Table des matières.

Présentation de laboratoire Pharmaceutique

Remerciements

<u>Introduction</u>	1
<u>Glossaire</u>	2
<u>Liste des abréviations.</u>	4
<u>Table des matières</u>	5

Chapitre 1 : La qualité dans l'industrie pharmaceutique.....8

1. La qualité totale.....	9
2. Assurance de la qualité.....	9
3. Contrôle de la qualité.....	11
4. gestion de la qualité.....	11
5. Maitrise de la qualité.....	11
6. Nouveau concept (Quality By Desing).....	12

Chapitre 2 : Validation et qualification.....13

1. Analyse de criticité AMDEC.....	13
2. Définition de la validation.....	16
3. Approche de la validation.....	16
4. Les objectifs de la validation.....	17
5. Les différentes phases de la validation.....	17
6. Le plan directeur de la validation (VMP).....	18
7. La démarche qualification/validation.....	19
8. Application.....	20
9. Organisation d'une validation : V. prospective, V. concurrente, V. rétrospective.....	20
10. Les étapes de la qualification : QC, QI, QO, QP.....	21
11. Procédure de gestion des requêtes de changement.....	23
12. Programme de maintenance préventive.....	24
13. Conservation de la documentation.....	25

<u>Chapitre 3 : Traitement de l'eau</u>	26
1. Purification de l'eau.....	26
2. Conception de la chaine de traitement.....	27
3. Approche de validation.....	35
4. Conservation et distribution de l'eau purifiée.....	36
5. Terminologie (l'eau).....	36
6. Schéma de la station de traitement.....	38
<u>Chapitre 4 : Traitement de l'air</u>	39
1. Salles propres :	40
1.1- Conception.....	40
1.2- Sources de contamination.....	41
1.3- Les éléments composant une CTA (centrale de traitement d'air).....	42
2. Aéraulique.....	42
2.1 Filtration.....	43
2.2 Cascades de la pression.....	44
2.3 Taux de brassage.....	44
2.4 Système de diffusion de l'air.....	44
2.5 La température et l'hygrométrie.....	45
3. Entretien et maintenance des salles propres.....	45
<u>Chapitre 5 : Air comprimé</u>	47
1- Définition.....	47
2- Principe.....	47
3- Degré de qualité : particules viable et non viable, teneur en huile et point de rosée.....	48
4- L'équipement nécessaire aux trainements de l'air comprimé.....	49
5- Spécification de l'air comprimé.....	50

Deuxième partie.

Chapitre 6 : Validation d'un procédé de fabrication du sirop	52
1- Définition d'un procédé.....	52
2- Définition de la validation de procédé.....	52
3- Pourquoi valider.....	52
4- Comment valider un procédé.....	53
5- Les pré-requis de la validation.....	54
6- Différents types de validation.....	57
Chapitre 7 : La production	61
1- Définition.....	61
2- Gestion de la production.....	61
3- La forme liquide.....	61
4- Le sirop.....	62
5- La fabrication du sirop.....	64
6- Les équipements de préparation.....	64
7- Environnement de production.....	65
8- Définition des responsabilités.....	65
9- Les étapes de fabrication.....	66
9.1Préparation du matériel et des locaux.....	66
9.2Réception des matières premières.....	66
9.3 La pesée.....	66
9.4 La formulation.....	66
9.5 Le conditionnement.....	67
9.6 Altération et la conservation du sirop.....	69
9.7 Contrôle de la qualité du produit fini.....	69
9.8 Magasin et expédition.....	70
9.9 Etude de stabilité.....	70
9.10 Schéma séquentiel de fabrication du sirop	71
Conclusion	72
Bibliographie	73

Chapitre 1.

La qualité

La démarche qualité n'est bien entendu pas réservée à la production, mais elle intervient également au niveau du développement du médicament.

On peut définir la qualité comme « l'ensemble des activités qui contribue à satisfaire les clients internes et externes, dans le respect de la législation et des référentiels ».

La qualité regroupe plusieurs grands pôles différents.

- La qualité totale.
- L'assurance qualité.
- Le contrôle qualité.
- Les activités supports.

On distingue quatre fonctions principales au sein des métiers de la qualité :

- Le conseil et la formation qualité.
- L'audit qualité.
- La planification et l'organisation.
- Le contrôle qualité.

En effet, une des fonctions principales dans ce domaine est de sensibiliser l'ensemble du personnel à une politique qualité, afin qu'à chaque niveau des règles de qualité soient appliqués.

La planification de la qualité est « la partie du management de la qualité qui est axée sur la définition des objectifs qualité, sur la spécification des process opérationnels et des ressources afférentes, nécessaires pour atteindre les objectifs qualité ». Enfin, il faut définir les outils de la qualité qui vont permettre d'atteindre les objectifs qualités.

1. La qualité totale.

La qualité totale a pour objectif de satisfaire le client à moindre cout. Pour cela, il faut élaborer une certaine stratégie qui mobilisera l'ensemble de l'entreprise.

- Définir la politique qualité de l'entreprise
- Engagement dans une action d'amélioration continue
- Faire le point sur les différents problèmes rencontrés
 - Être en relation avec les acteurs de la qualité extérieurs à l'entreprise, notamment avec les organismes de certification.
 - Une parfaite maîtrise de l'organisation industrielle est essentiel.

2. L'assurance de la qualité.

L'assurance de la qualité est un vaste concept qui couvre tous les aspects qui influent individuellement ou collectivement sur la qualité du médicament.

L'industrie pharmaceutique fut une des premières à intégrer dans ses fabrications les principes de l'assurance qualité, pour des raisons de fiabilité et sécurité vis-à-vis des patients.

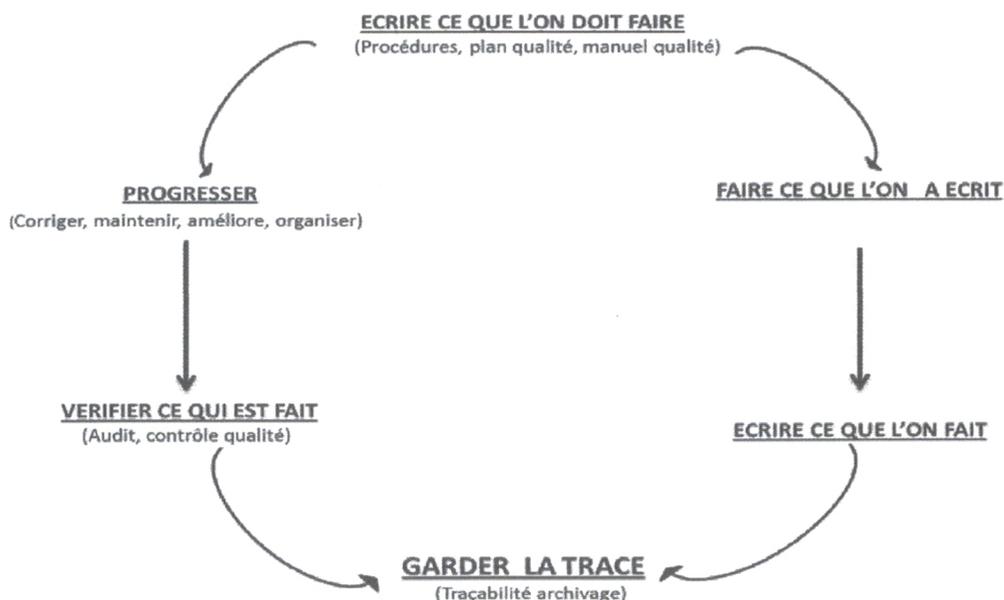
L'assurance de la qualité est un système de surveillance de l'ensemble des circuits des médicaments, depuis l'achat d'une matière première pharmaceutique jusqu'à sa transformation en produit fini mis à la disposition du consommateur.

Elle a pour objet d'assurer à l'utilisateur un produit qui répond à l'ensemble des spécifications et des normes établies.

Le système d'approvisionnement en produits pharmaceutiques doit garantir la qualité de tous les produits pharmaceutiques, ce qui se traduit par une série d'opérations complexes comportant à tous les niveaux de vérifications, des tests et des inspections.

Règles importantes de l'assurance qualité :

- Remettre en question les moyens pour accomplir les tâches avec des garanties de qualité optimales.
- Décrire le mode d'exécution des tâches avec des documents formalisés
- Être en mesure de prouver à tout moment qu'on exécute les tâches conformément aux documents.
- Rechercher des solutions à toutes les défaillances techniques rencontrées au cours de la production du produit.



Les règles de l'assurance qualité

Les éléments d'un système d'assurance de la qualité des produits pharmaceutiques.

Tout système d'assurance de la qualité comprend trois facteurs fondamentaux : juridique, réglementaire et technique.

*la base juridique :

La législation doit conférer l'autorité nécessaire pour établir des règlements spécifiques concernant l'assurance et l'évaluation de la qualité aux stades de la fabrication, de l'importation et de la distribution des substances et produits pharmaceutiques d'où les bonnes pratiques de fabrication et de distribution.

*les éléments réglementaires :

Ces éléments doivent comprendre un organe administratif central, qui contrôle les activités suivantes : homologation des nouveaux médicaments, la délivrance de licences aux fabricants, les inspections, et les procédures de rappel des médicaments (y compris le retrait d'urgence).

*les éléments techniques :

Les éléments techniques d'un système d'assurance de la qualité devraient englober des normes de qualité (pharmacopée), des tests simplifiés et des règles de bonne pratique de fabrication (BPF).

3- Contrôle de la qualité

Le contrôle de la qualité est une partie des BPF qui concerne les procédures relatives à l'échantillonnage, aux spécifications, aux analyses, à la documentation et à la mise en circulation.

Pour un bon fonctionnement du contrôle qualité des exigences de base sont requises, des installations appropriées, du personnel compétent et des méthodes approuvées doivent être disponibles pour effectuer l'échantillonnage, l'inspection et l'analyse des matières premières, du matériel d'emballage, des produits intermédiaires, en vrac ou finis et pour contrôler au besoin, les conditions environnementales pour se conformer aux BPF.

4- Gestion de la qualité.

Les cadres supérieurs sont responsable de l'atteinte de cet objectif qualité, qui exige la participation et l'engagement du personnel des différents services à tous les échelons de l'établissement ainsi que de ses fournisseurs.

Afin d'assurer la conformité, un système de gestion de la qualité complet, faisant appel aux BPF et au contrôle de la qualité, doit être conçu et mis en œuvre.

Ce système doit être entièrement documenté et on doit en contrôler l'efficacité. Toutes les composantes des systèmes de gestion de la qualité doivent être appuyées par un personnel qualifié ainsi que par des locaux, du matériel et des installations adéquats.

Interdépendance des éléments liés à la qualité.

L'assurance de la qualité, les BPF et le contrôle de la qualité sont interdépendants. La description de ces concepts de base vise à en souligner l'importance fondamentale pour la production et le contrôle des médicaments, ainsi que les liens avec ces activités.

5- Maitrise de la qualité.

La maîtrise de la qualité passe par l'observance de la règle dite des 5M qui vise à garantir la qualité, la sécurité, l'efficacité, du produit :

- **Milieu** (maîtrise de l'environnement)
- **Main d'œuvre** (qualification, motivation, formation du personnels).

- **Méthodes** (importance de la documentation écrite) assurance qualité + contrôle qualité = Zéro défaut.
- **Matériel** (importance de la maintenance et du nettoyage de tous les appareils).
- **Matières** (approvisionnement).

6- Quality by design (QbD):

Une petite révolution culturelle est en cours dans le développement pharmaceutique, encouragées par les autorités réglementaires, les entreprises mettent en place, de plus en plus systématiquement, quality by design, concept nouveau, à la fois logique et complexe.

le QbD se définit comme une approche systématique du développement d'un médicament, qui vise à mieux explorer une approche des caractéristiques des molécules, à mieux connaître le procédé de fabrication en l'explorant aux limites et en identifiant les paramètres critiques.

Avec une finalité que la qualité ne soit plus assurée par l'atteinte d'une valeur cible, mais par une plage de valeur, dénommée DesignSpace, espace de conception dans lequel les paramètres de production peuvent varier sans altérer la qualité du produit final.

Ainsi, la démonstration d'une meilleure compréhension des sciences pharmaceutiques et de production peut créer la base d'une approche flexible de la réglementation. Ce degré de flexibilité est lié au niveau de connaissance scientifique fourni, c'est la preuve d'une bonne connaissance du produit et du process

En somme, tout changement de paramètre de procédé à l'intérieur de cet espace de design ne nécessitera pas de nouveau dossier réglementaire, « cette nouvelle approche sous-entend une meilleure compréhension du procédé pour mieux le piloter plutôt que de le subir ».

Chapitre 2

Validation et qualification

Pourquoi le concept de la validation occupe une place primordiale dans les BPF ?

Les contrôles sur échantillons sont entachés d'une incertitude statistique, ce qui fait que certaines déviations peuvent conduire soit à une nécessité de retraitement ou de récupération, et par conséquent un retard de production et une perte de produits, soit même à des effets néfastes sur l'efficacité, la tolérance ou la stabilité du médicament.

La validation des procédés est un concept préventif, la vérification des conditions opératoires conduit à réduire la probabilité d'une production hors normes, elle contribue à l'assurance de la qualité du produit et à l'amélioration de la productivité.

Un nouveau programme lancé en 2002 par le FDA : qui propose l'utilisation d'une approche basée sur l'évaluation du risque pendant les phases de validation, alors que l'approche classique était basée sur l'application d'une méthode de validation uniforme et sur l'évaluation de l'éventuel impact sur la qualité.

Introduction.

La nouvelle méthode propose d'effectuer une évaluation préalable des risques qui permet de déterminer quelles sont les étapes du processus présentant le plus grand risque d'incidence sur la qualité du produit fini. Cette approche complique encore davantage le processus de validation en introduisant une étape supplémentaire préalablement à l'évaluation des risques, ce qui pourrait générer une certaine complexité.

Néanmoins, cet investissement initial en temps et en ressources, est compensé par la suite par la concentration des ressources pour la validation de ces processus, face à l'approche classique qui donne un traitement équivalent à chaque étape, si cette évaluation initial des risques est correctement menée, elle aura des retombées sur une optimisation des ressources et du temps.

1- Analyse de la criticité. La démarche (HACCP).

Une analyse de criticité permet d'évaluer la criticité des équipements, systèmes et procédés à valider et ainsi de limiter le champ d'action des activités de qualification, ces méthodes sont des outils important dans la détermination des limites de contrôle.

Les méthodes d'analyse du risque ont été développées et adoptées par les règlements et les standards internationaux. ICH Q8/Q9/Q10 à formaliser l'utilisation des analyses de risque dans le management de la qualité dans les étapes de développement du produit mais aussi dans tous les secteurs et activités de l'entreprise.

Q8 développement pharmaceutique

Q9 gestion du risque qualité

Q10 système qualité pharmaceutique

Chaque méthode vise un objectif pour réaliser un résultat donné :

- il y'a celle qui analyse la probabilité d'apparition d'un danger
- d'autre cherchent les racines ou les causes immédiates d'un accident ou démontrent les défauts d'un système.

L'objectif de ces méthodes consiste à déterminer les éléments critiques sur lesquels il faudra faire porter les tests de qualification.

Classification des méthodes d'analyse du risque :

- Les analyses de risque qualitative —————> identification du risque
- Les analyses de risque semi-quantitatives —————> donner un ordre de grandeur au risque
- Les analyses de risque quantitative —————> une quantification du risque.

1.1 Analyse préliminaire de risque (APR) :

Méthode utilisé au stade de la conception, lorsque les détails de l'installation ne sont pas encore connue, elle permet de prendre compte des facteurs de sécurité.

1.2 analyse des modes de défaillances et de leurs effets (AMDE) :

Cette méthode permet une analyse systématique, composant par composant, de tous les modes de défaillances possible et déterminera leurs effets sur le système global. Le but est

d'analyser les conséquences des défaillances et d'identifier les pannes dont les répercussions sur la sécurité peuvent être importantes.

Les limites de cette méthode se résument dans l'impossibilité de traiter les défaillances multiple. D'ou l'évolution vers AMDEC qui introduit un élément quantitatif qui permet d'évaluer la probabilité d'occurrence et la gravité des modes de défaillance.

C'est sur cette base, que des tableaux de statuts de validation doivent être élaborés : l'évaluation du besoin de protocoles de QI, QO, QP.

1.3 AMDEC analyse des modes de défaillance, de leurs effets et leur criticité.

L'analyse des modes de défaillance, leurs effets et leur criticité (AMDEC) est un outil de sécurité de fonctionnement et de gestion de la qualité. Le but est de hiérarchiser les actions d'amélioration à conduire sur un produit, un système en travaillant par ordre de criticité décroissant.

La démarche :

Pour garantir un résultat acceptable, la réalisation d'une AMDEC doit avant tout s'inscrire dans une démarche d'analyse système. En effet, celle-ci aura permis d'identifier les fonctions, paramètre critiques à mettre sous contrôle et sur lesquels les analyses type AMDEC porteront.

Ainsi le périmètre sur lequel l'AMDEC doit être réalisée sera identifié.une fois ce périmètre établi, on identifie (de manière systématique) les modes de défaillance potentiels.

On peut se baser sur l'expérience acquise ou, selon les domaines, sur des référentiels définissant la défaillance « type » à prendre en compte.

Ensuite on identifie pour chaque mode de défaillance :

- Sa (ses) cause(s) en termes de probabilité d'apparition.
- Ses effets pondérés en termes de gravité.
- Ainsi que les mesures en place pour neutraliser ou limiter la défaillance.

On évalue la criticité par le produit : $C = F * G * D$. plus C est grand, plus le problème est critique.

C : la criticité

F : la probabilité d'apparition

G : gravité

D : probabilité de non détection

Seront traités en priorité les causes des modes de défaillance présentant les plus fortes criticités dans l'objectif :

- Améliorer la conception du processus ou du produit.
- Orienter les mesures de prévention.

Limites de l'AMDEC.

L'AMDEC est un outil intéressant pour la sûreté de fonctionnement, cependant elle ne permet pas d'avoir une vision croisée des pannes possibles et de leurs conséquences.

2- Définition de la validation.

La validation est définie comme un système d'essais techniques réalisés selon des protocoles appropriés écrits ayant pour objectif de fournir la preuve scientifique et documentée que la procédure, l'équipement, le système, méthode fonctionne en permanence tel que prévu et selon les spécifications prédéterminées.

Le but :

- Obtenir de façon uniforme et continue les résultats escomptés.

Vérifier les systèmes dans les conditions extrêmes auxquelles on peut s'attendre au cours du processus de façon à prouver que la situation reste sous contrôle.

Les concepts clés en matière de validation sont les suivants :

- Le procédé dans son ensemble est compris.
- Les spécifications et la conception de l'équipement sont adéquates.
- L'équipement est correctement installé et entretenu et fonctionne manifestement selon ses spécifications et sa conception.

- Le procédé est validé pour faire en sorte qu'il donne le résultat souhaité et prévu.

3- Approche de la validation.

L'approche de la validation dit être évaluée et développée de manière à améliorer l'efficacité, l'avancement et l'organisation des activités de validation.

La démarche varie avec les situations, mais elle est toujours précédée d'un inventaire des facteurs qui peuvent intervenir sur les caractéristiques du produit à fabriquer on peut se servir pour cela du classement des causes selon les 5M, et de là, fixer les pré-requis à la validation :

Qualification du personnel, qualité des matières premières, qualification des matériels et des équipements, conditions d'environnement.

4- Les objectifs de validation.

La validation a pour but de « prouver que quelque chose fait ce qu'il est supposé faire ». Il s'agit du meilleur moyen de :

- Réduire le nombre des tests de routine.
- Assurer la qualité du produit.
- Diminuer le nombre de rejets.
- Diminuer les temps de démarrage ce qui implique une économie de matériel et d'énergie.
- Réduire le temps de gestion des dysfonctionnements.

5- Les différentes phases de la validation : vision FDA

Phase 1 : pré- validation ou qualification phase de conception et de définition du procédé, correspond aux pré-requis indispensables pour une validation de procédé. Cette étape permet, notamment, de formaliser les connaissances Produit/Procès dans l'optique d'identifier les paramètres process et les conditions opératoires qui seront à valider .cette phase couvre toutes les activités liées à la recherche et au développement du produit, à la formulation à la qualification de l'équipement, à la qualification de l'installation, aux documents types de production.

Phase 2 : la phase de validation de procédé (phase de qualification de procédé) consiste, d'abord, à qualifier les équipements, les utilités et les locaux et ensuite, à qualifier

initialement la performance du procédé, elle vise à vérifier que toutes les limites établies des paramètres critiques du procédé sont valides.

Phase 3 : la phase de maintien de la validation nécessite un examen fréquent de tous les documents liés au procédé à cette étape. Elle est à considérer comme une vérification continue de la robustesse du procédé de fabrication durant toute la phase de commercialisation du produit. L'équipe de validation s'assure, en outre, qu'il n'y pas eu de modification, ni d'écart, qui aurait entraîné une requalification et une revalidation.

Pour la validation de procédé, il s'agit d'avoir un référentiel continu basé sur la compréhension Produit/Process sur lequel sera vérifiée la maîtrise du procédé.

Cette nouvelle démarche sera associée à QbD qui permet en effet de justifier les moyens de contrôles et les cibles attendues.

6- Le plan directeur de validation (VMP)

« Planifie ton travail et travaille sur ton plan »

Le plan directeur de validation est un document bref, clair et concis, dans lequel les éléments clés d'un programme de validation doivent être définis et documentés. Il couvre l'établissement dans son ensemble et décrivant le matériel, les systèmes, les méthodes et les procédés à valider, ainsi que le moment de ces validations.

Il doit fournir les modèles requis pour chaque document de validation (QI, QO, QP), pour le matériel et les systèmes (validation des procédés ; validation des essais analytiques) et indiquer les renseignements à fournir dans chacun d'eux.

Certains matériels ou appareils ne requièrent que la qualification des installations et la qualification opérationnelle et l'on peut parfois se contenter de quelque paramètre pour les tests analytiques.

Tout ceci doit être expliqué dans le protocole principal, à côté des principes permettant de déterminer les qualifications requises pour chaque type de matériel et de la désignation des personnes qui décideront des validations à réaliser.

Le plan directeur des validations doit indiquer les raisons et le moment auquel il faut effectuer des revalidations, qu'il s'agisse de modifications ou de déplacements du matériel ou des systèmes, de changements apportés aux procédés ou du matériel utilisé pour les tests.

Le plan directeur des validations doit aussi prévoir l'ordre dans lequel chaque élément de l'établissement est validé. Par exemple, il convient de valider les circuits d'alimentation en eau, avant le matériel ou appareil alimenté.

7- la démarche qualification/validation.

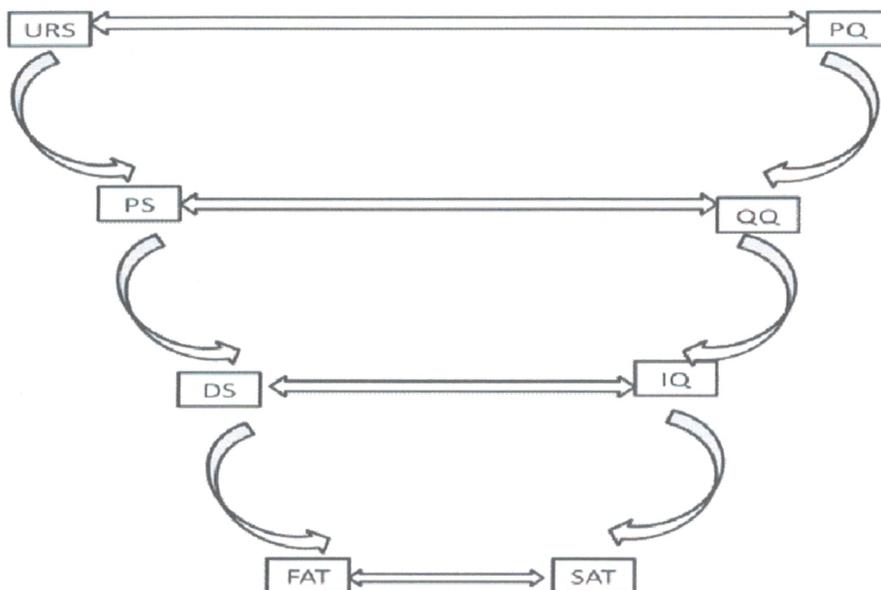
Dans le domaine pharmaceutique, le vocabulaire employé à une signification précise : on valide une démarche, un procédé, une méthode, une manière de faire.

On qualifie un équipement, une installation, une ligne de production, un outil de production.

Les deux démarches sont complémentaires et visent à garantir que les opérations de production dans leur ensemble ne permettent pas de libérer un produit ne répondant pas aux critères de qualité, efficacité et d'innocuité déposés dans l'AMM.

La démarche de validation s'inspire du cycle en V de gestion de projet. Dans ce cycle on va remplacer la notion de test par celle de qualification.

Cycle en V : c'est un modèle conceptuel de gestion de projet. Il permet, en cas d'anomalie, de limiter un retour aux étapes précédentes. Les phases de la partie montante doivent renvoyer de l'information sur les phases en vis-à-vis lorsque les défauts sont détectés, afin d'améliorer le logiciel.



Cycle en V

URS :Spécification des besoins de l'utilisateur : définit les critères de qualité requis pour rencontrer les besoins des usagers. Il sert à définir les tests et les critères d'acceptation de la QP.

DS :Design spécification : décrit les détails des composants, et sert à définir les vérifications et spécification de la QI.

FS :Spécification des besoins fonctionnels : il décrit la façon dont les équipements atteindront les exigences d'URS et sert aussi à définir les tests et critères d'acceptation de la QO.

Revue de la documentation critique:

-test d'acceptation en l'usine (FAT) : essai réalisé chez le fabricant afin de s'assurer que le système fonctionne bien selon les spécifications avant d'être livré.

-test d'acceptation sur site (SAT) : réalisé chez le client afin de s'assurer que le système livré fonctionne bien et selon les spécifications.

-Mise en service (commissioning) : le système sera en service selon les procédures des fournisseurs ou selon la pratique établie dans l'industrie. Le commissioning permet aussi de vérifier que les branchements sont adéquats.

8- Application.

Les procédés, équipement, systèmes, utilités, méthodes relatifs aux produits doivent être revus afin d'évaluer la validation requise pour chacun d'eux.

La validation devra être exécutée de façon continue démarrant avec les procédés, équipement, systèmes utilités tel que déterminé par les plannings préétablis de mise en route du site de production.

9- Organisation d'une validation.

Toute validation est le travail d'une équipe à laquelle participent la production le contrôle et l'assurance qualité, l'animation est assurée par un coordinateur.

L'approche de validation doit être évaluée et développée de manière à améliorer l'efficacité, l'avancement et l'organisation des activités de validation.

Les activités de validation seront effectuées selon la liste des priorités mentionnées dans les plannings préétablis. Les priorités doivent être évaluées afin d'assurer la qualité du produit fini et la conformité aux normes BPF en vigueur.

Les étapes de validation.

- **la validation prospective :**

Utilisé pour les nouveaux procédés, équipement systèmes et méthodes. Elle est préalable à la fabrication du produit et de sa mise sur le marché. Les produits sont libérés lorsque la validation est complétée.

- **la validation concourante simultanée :**

La validation concomitante repose sur les données recueillies au cours de l'exécution réelle d'un procédé déjà en place dans une unité de production.

Dans cette situation, les données de la validation sont recueillies au cours de plusieurs exécutions de procédé et évaluées pour valider celui-ci. Cette méthode peut convenir aux fabricants établis depuis longtemps et qui ont une bonne maîtrise de leurs procédés de fabrication.

Les produits sont libérés au fur et à mesure sans attendre que la validation soit complétée.

- **Validation rétrospective :**

elle concerne un produit fabriqué depuis longtemps, et qui est déjà sur le marché et dont on peut démontrer que les procédés sont stables. Cette validation est fondée sur une multitude de données recueillies sur plusieurs lots en fonction du temps.

10- Les étapes de la qualification.

Définition de la qualification :

Opération destinée à démontrer qu'un matériel fonctionne correctement et donne réellement les résultats attendus. (BPF).

Qualification de la conception : (QC ; aussi nommée design qualification-DQ-).

Pré-requis : cahier des charges rédigé en termes de spécification fonctionnelles.

C'est une vérification documentée que la conception proposée des installations, système et équipements convient aux usagers auxquels ils sont destinés.

Qualification de l'installation (QI) pré-requis : Système à qualifié installé :

Traduire les spécifications fonctionnelles en spécifications technique. C'est une vérification documentée que les installations, système et équipements tel qu'ils ont été installés ou modifiés, sont conformes à la conception approuvée et aux recommandations des fabricants.

Qualification opérationnelle (QO) pré-requis : qualification d'installation conforme :

C'est une vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tel qu'ils ont été installés ou modifiés, fonctionnent comme prévu sur toute la gamme d'exploitation.

Qualification des performances (QP) pré-requis : qualification opérationnelle conforme :

C'est une vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été agencés, sont en mesure de fonctionner de manière efficace et reproductible, sur la base de la méthode opérationnelle approuvée et de la spécification du produit.

Pour chaque étape, la démarche de traçabilité est la suivante :

- Protocole
- Tests
- Rapport

Cette démarche se traduit aussi par l'expression « Ecrire ce que l'on doit faire ; faire ce que l'on a écrit ; Ecrire ce que l'on a fait ».

- **Protocoles.**

Un protocole est un ensemble d'instructions écrites dépassant le cadre du mode opératoire normalisé (MON). Les MON sont les instructions écrites détaillées pour les méthodes de routine, réalisées au cours de toute activité en relation avec la fabrication de produit pharmaceutique.

Un protocole décrit en détail une étude globale et planifiée pour examiner l'uniformité du fonctionnement d'un nouveau système ou équipement, une nouvelle méthode ou l'acceptabilité d'un nouveau procédé avant sa mise en œuvre.

Les protocoles comprennent des informations générales développées, expliquent les raisons et les objectifs de l'étude, donnent une description complète des méthodes à suivre, fixent les paramètres à mesurer, décrivent la manière d'analyser les résultats et fournissent des critères d'acceptation déterminés au préalable pour tirer des conclusions.

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

- **Test :**

Un nombre d'essais suffisant pour déterminer la reproductibilité et fournir une variabilité entre les essais successifs. Ces tests réalisés aux moyens d'instruments étalonnés le jour de l'exécution ceci est justifié par le certificat d'étalonnage.

- **Rapport :**

Des rapports écrits présentant sommairement les résultats. Les conclusions doivent être préparées, évalués, approuvés et conservés.

- **Critères d'acceptation :**

Les critères d'acceptation de la validation sont à la base de l'acceptation ou du rejet du statut de validation. Ils doivent être recherchés et écrits afin de définir la fréquence, les limites des tests et les résultats acceptables. Ils doivent être quantitatifs, de façon à prévenir toute erreur d'interprétation. Ils sont définis d'après une liste de référence :

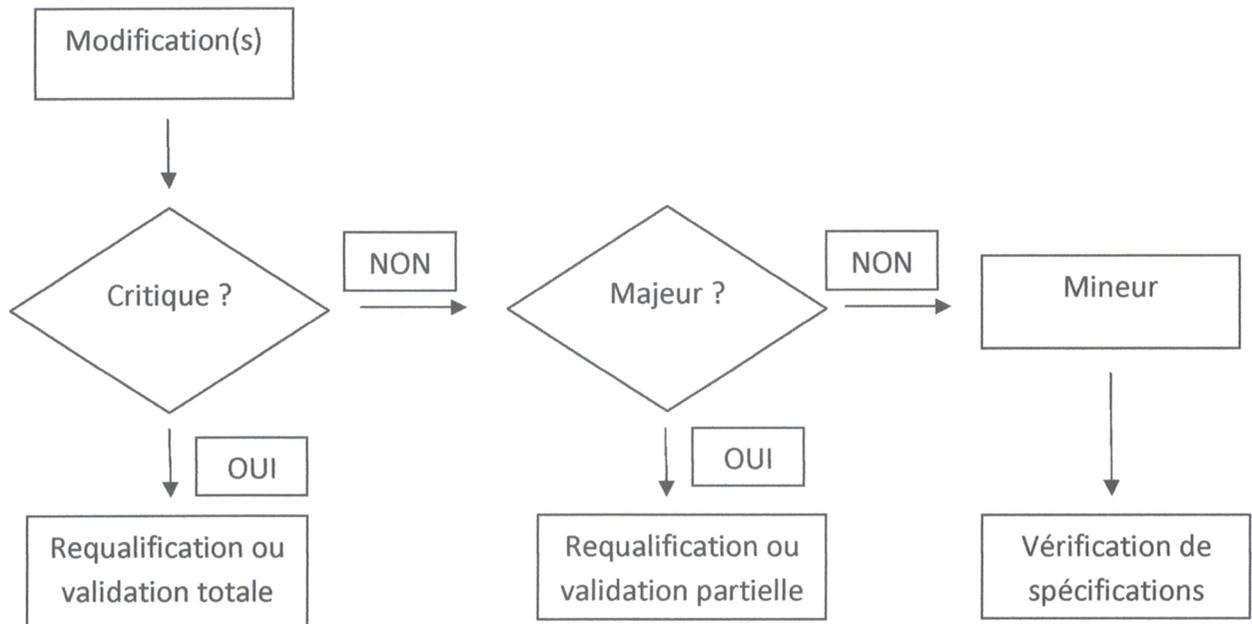
- Monographies de la pharmacopée européenne ou autres.
- BPF dernière édition, norme ISO, dossier technique.

11- Procédure de gestion des requêtes de changement :

Une procédure de gestion des requêtes de changement suite à la validation « change control » devra être mise en place afin d'évaluer toute modification apportée à un procédé, Équipement, système, utilité et ou méthode qui pourrait avoir un impact sur le statut de la validation.

De façon générale, en cas de requalification ou validation, un protocole de recontrôle, complet ou ciblé uniquement sur la modification et ses éventuelles conséquences est rédigé et mis en œuvre. Ce dossier suivra le même circuit d'approbation que les documents initiaux.

Le matériel et les processus critiques feront l'objet d'une revalidation systématique à intervalle réguliers pour établir que le procédé reste bien maîtrisé.



12- Programme de maintenance préventive.

Il consiste en un système de procédures assurant que l'entretien et la vérification des équipements ou systèmes critiques sont faites de façon adéquate.

C'est une façon de maintenir l'état de validation, ceci implique l'intervention de personnel technique et d'entretien qui devrait posséder la formation et la compétence nécessaires pour faire fonctionner et entretenir les machines, l'équipement et les systèmes de régulation d'air employés.

Bien que les techniques automatisées modernes et les mesures de protection puissent diminuer le risque de défaillance, on ne saurait exagérer l'importance du « facteur humain » dans tous les procédés.

13- Conservation de la documentation :

Les documents de validation sont conservés au niveau du service assurance qualité.une liste à jour de validation est maintenue, ils seront conservés au moins 6 ans après l'arrêt de l'utilisation d'un équipement, système et après l'abondons de la même étape de procédé

Chapitre 3.

Traitement de l'eau

1. Eau pour usage Pharmaceutique.

Est-ce que l'eau fera partie du produit fini ? Dans ce cas, les concepteurs de procédé du produit, et les responsables de la qualité doivent définir les spécifications de l'ingrédient « eau ».

Introduction.

L'eau est l'utilité la plus utilisée dans l'industrie pharmaceutique c'est une matière première universelle, un élément présent au cœur de nombreux procédés. On doit définir l'origine de cette eau (eau de surface, eau de forage, eau de ville), ses caractères organoleptiques (couleur, saveur, odeur).

L'eau est utilisée en tant qu'excipient, pour reconstituer un médicament, lors des étapes de synthèses de PA ou de la formulation du produit fini ou comme élément principal de nettoyage des cuves, des équipements. Elle est soumise à de fortes contraintes réglementaires.

2. La purification de l'eau

Elle regroupe l'ensemble des techniques et méthodes permettant d'obtenir de l'eau de process à partir **d'eau potable**.

L'objectif consiste à produire une eau pure aux caractéristiques qualitatives et quantitatives constantes.

2.1 Définition.

L'eau purifiée est une eau destinée la préparation de médicaments autres que ceux qui doivent être stériles et exempt de pyrogène sauf exception justifiée et autorisé (pharmacopée européenne).

2.2 La Production.

L'eau purifié en vrac est préparée par distillation, par échange d'ions, par osmose inverse ou par toute autre procédé approprié à partir d'une eau destinée à la consommation humaine comme établi par l'autorité compétente.

Au cours de la production et de la conservation, des mesures appropriées sont prises pour garantir que le nombre de germes aérobies viables totaux est convenablement contrôlé et maîtrisé.

2.3 Les Contaminants communs :

Les inorganiques dissous ; sels minéraux dissous, dureté (Ca et Mg), dioxyde de carbone (CO₂), chlore Cl₂.

Les organiques dissous : organochlorés, résidus de microorganismes, plantes et autres matières.

Bactéries : microorganismes totaux, E. coli, pseudomonas, endotoxines/pyrogènes.

Particules : sable, colloïdes, matières en suspension.

Les colloïdes : ce sont des particules de très faible diamètre responsable de la couleur et de la turbidité.

Les essais effectués sur cette eau purifiée sont les suivants :

- Dénombrement des germes aérobies viables totaux : déterminés par filtration sur membrane.
- Essai du carbone organique total.
- Essai de conductivité.
- Essai des nitrates, aluminium, métaux lourds, endotoxines bactériennes.

3. Conception de la chaîne de traitement

A chaque besoin son eau de process, il est essentiel d'analyser les besoins et proposer des solutions adaptées à chacun d'eux. Les contraintes environnementales sont prises en compte.

Différents types de traitements sont utilisés : physique, chimique, physicochimique et biologique.

Un procédé de traitement de l'eau brute comprendra généralement :

- 3.1 Un prétraitement.
- 3.2 Un traitement principal.
- 3.3 La finition.

3.1 Prétraitement :

Le prétraitement vise à ajuster les paramètres physico-chimiques de l'eau afin d'en faciliter la purification. Plus le prétraitement est efficace plus le traitement en aval est facilité et économique. Il en résulte un allègement de la maintenance donc des coûts d'exploitation, moins de charges polluantes à traiter et une qualité constante de l'eau de process quelle que soit la qualité de l'eau en entrée.

La clarification : la clarification de l'eau est un procédé de filtration par décantation qui permet de séparer les éléments liquide et des solides. Elle est également utilisée pour réduire la turbidité, les matières en suspension (algues), réduit la teneur en fer, élimine l'odeur la couleur et le goût.

Le bénéfice de la clarification des eaux brutes : éliminer la matière organique et par conséquent éviter le colmatage des membranes d'osmose inverse ainsi que des pollutions sur des résines d'échange d'ions.

La chloration : c'est une méthode de désinfection chimique qui utilise divers types de chlore ou substances contenant du chlore. Le processus de chloration est peu coûteux, facile à mettre en œuvre, en effet à l'étape de pré-chloration le chlore est ajouté directement à l'eau non traité. Cette méthode a démontré une grande efficacité contre les virus et bactéries, surtout dans les situations d'urgence car il permet d'éliminer une surcharge de microbes en peu de temps.

La chloration de l'eau vise deux buts : elle sert d'abord à rendre inactif les organismes pathogènes présents dans l'eau. Elle a aussi pour but de faire en sorte que le chlore résiduel libre subsiste jusqu'au robinet d'utilisation de sorte que l'ensemble de la chaîne soit désinfectée.

La filtration :

Filtres à sable : il existe trois types : filtres à sable rapide, semi rapide et lent (ce dernier n'exige pas de produits chimiques ni même d'électricité pour fonctionner).

Les deux premiers exigent l'utilisation de produits chimiques (principe de floculation) utilise un flocculant qui va par un principe chimique emprisonner les matières colloïdales et former de gros flocons qui vont se déposer par sédimentation.

Les filtres de sable sont nettoyés par lissage qui implique de renverser la direction de l'eau.

Filtre à charbon actif :le charbon actif enlève des contaminants de l'eau par adsorption, et par réduction catalytique ,un processus impliquant l'attraction des ions négatif des contaminants par les ions chargés positivement du charbon actif.des composés organiques sont enlevés par adsorption ,et les désinfectants résiduels tel que le chlore et chlora mines sont enlevés par réduction catalytique.

Adoucissement.

Définition :

L'adoucissement est un traitement physico-chimique dont l'objectif est de limiter l'entartrage des canalisations et des équipements de distribution de l'eau (dépôt de carbonate de calcium et de magnésium). Il constitue le plus souvent un prétraitement dans la filière des traitements nécessaires à l'obtention d'eau purifiée, d'eau déminéralisée.

Les ions de sodium remplacent les ions calcium et magnésium.la conductivité d'une eau adoucie n'est donc pas ou peu modifiée par rapport à la conductivité de l'eau arrivant à l'entrée de l'établissement.

Appareillage.

L'eau est traitée par un adoucisseur : résine échangeuse de cations divalents (calcium et magnésium).

Les résines constituent un support favorable à la prolifération bactérienne surtout si elles fonctionnent par intermittence. On peut également constater une perte d'efficacité des résines et une usure qui conduit à la libération de particules de résines.

Les adoucisseurs doivent être entretenus soigneusement et régulièrement en fonction du volume et de la dureté initiale de l'eau traitée par cet appareil : régénération chimique, désinfection, détassage et changement de résines.

Les opérations d'entretien et de vérification des appareils de traitement d'eau doivent être réalisées conformément aux indications et recommandations des fournisseurs des appareils.

Qualification du prétraitement :

Filtre au sable : validé par comparaison de la concertation de solides en suspension avant et après le filtre (compte de particules).

Adoucissement : la validation confirme l'absence d'ions de dureté (ca et Mg).

Dé chloration : mesure de taux de chlore libre (cl₂) entre l'amont et l'aval.

Réduction du COT : mesure du taux de COT entre l'amont et l'aval

3.2 Traitement principal.

Déminéralisation.

Définition :

La déminéralisation est une étape du traitement physicochimique d'une filière de production d'eau purifiée.

Cette eau est traitée par des résines échangeuses d'anions et de cations : les ions de l'eau traitée sont échangés avec des ions H⁺ et OH⁻. L'eau obtenue a une conductivité qui peut être extrêmement faible (jusqu'à 0.60µS /cm) et une corrosivité importante.

Appareillage.

Les déminéralisateurs peuvent être en lits séparés quand les résines échangeuses d'anions et de cations sont individualisées, ou en lits mélangés quand les deux résines sont contenues dans un dispositif unique.

Les résines constituent un support favorable à la prolifération bactérienne surtout si elles fonctionnent par intermittence. Les déminéralisateurs doivent être entretenus soigneusement et régulièrement en fonction du volume et de la charge minérale de l'eau traitée par les résines : régénération chimique, désinfection, dé-tassage et changement de résines.

Les opérations d'entretien et de vérification des appareils de traitement d'eau doivent être réalisées conformément aux indications et recommandations des fournisseurs des appareils

Osmose.

Définition.

L'osmose inverse est un traitement physico-chimique et antimicrobien. Il est le plus souvent mis en œuvre après un adoucissement et une ou plusieurs filtration(s) et peut constituer le dernier traitement d'une filière de traitement d'eau purifiée.

L'osmose inverse est réalisée par passage de l'eau à traiter sur une membrane semi-perméable qui assure la rétention de la majorité des composés présents dans l'eau (particules, colloïdes, ions contaminants organiques y compris endotoxines bactériennes et micro-organismes).

L'osmose vise à extraire les substances inorganiques et organiques de l'eau. La conductivité d'une eau osmosée est plus faible que celle de l'eau initiale et sa corrosivité importante.

Les traitements par membranes d'osmose ne doivent pas être considérés comme des traitements stérilisants car malgré leur grande efficacité de filtration, il peut se produire des fuites minimales de micro-organismes, en particulier de virus, et des bio films peuvent coloniser les canalisations et les réservoirs aval du traitement.

Appareillage.

Les osmoseurs doivent être entretenus soigneusement et régulièrement en fonction du volume et de la charge minérale et particulaire de l'eau traitée : désinfection et changement de membranes.

Les opérations d'entretien et de vérification des appareils de traitement d'eau doivent être réalisées conformément aux indications et recommandations des fournisseurs des appareils.

Electrodéionisation (EDI) :

Définition :

c'est une nouvelle technologie considérée comme révolutionnaire permettant de produire une eau hautement déminéralisée sans ajout de produits chimiques.

Appareillage :

c'est une combinaison de résines échangeuses d'ions, des membranes à sélectivité ionique et d'un courant électrique continu.

Le Principe le processus d'échange d'ions élimine efficacement de l'eau les espèces ionisées en les remplaçant par des ions H⁺ et OH⁻.

L'eau circule à travers au moins une chambre remplie avec des résines échangeuses d'ions, qui sont maintenues entre elle par des membranes à sélectivité cationique ou anionique. Les ions capturés par les résines migrent dans une chambre séparée, et seront par la suite rejetés sous l'influence d'un courant électrique extérieur. Ce procédé produit également des ions H⁺ et OH⁻ nécessaire au maintien des résines à l'état régénéré.

Avantage : élimine les ions dissous

Régénération des résines sans produits chimiques.

Les limites : nécessite de l'eau traitée par osmose inverse.

3.3 Finition

Filtration.

Définition.

La filtration est une méthode classique de séparation des particules physiques (et donc des micro-organismes de taille et comportement identique) par passage sur un support dont le seuil de rétention permet de distinguer par ordre croissant : microfiltration, ultrafiltration et nano filtration.

La filtration permet, selon le seuil de rétention moyen du filtre utilisé, d'éliminer divers types de particules et microorganismes à plusieurs endroits d'une filière de production ou de distribution d'eau : pré filtration (en général de 1 à 5 µm), filtration en ligne, filtration terminale.

Appareillage et matériel.

Deux principes sont utilisés en filtration : le piégeage au sein de médias filtrants de type fibreux sur la profondeur du filtre (filtration en profondeur).

Le diamètre des pores est irrégulier et supérieur à celui des particules à retenir et différents phénomènes électriques et physique sont utilisés dans ce piégeage.

La rétention par tamisage à la surface d'un média de type polymérique dont les pores sont parfaitement calibrés (filtration en surface).

Ce procédé n'utilise que le principe physique de rétention de particules d'un diamètre supérieur à celui des pores dans le cas d'un flux de filtration perpendiculaire au filtre, voire inférieur dans le cas d'un flux tangentiel puisque s'ajoute l'effet de force de cisaillement.

Il existe deux types de filtres : des filtres réutilisables un certain nombre de fois (après désinfection ou stérilisation). Au-delà d'un certain nombre d'utilisations et en fonction de l'usage de l'équipement, des microorganismes peuvent traverser le filtre.

L'établissement doit s'assurer du maintien de la qualité des filtres dans le temps, en tenant compte des indications du fabricant, par la mise en œuvre de tests d'intégrité comme le point bulle ou les test de diffusion des filtres à usage unique qui doivent être renouvelés (souvent au bout de quelques jours).

Attention à la concentration de la pollution microbienne qu'ils peuvent relarguer à n'importe quel moment accidentellement.

Une attention toute particulière aux opérations d'entretien, de maintenance et de contrôles analytiques.

Ces dispositifs entraînent une perte de charge parfois importante. Toute variation anormale de celle-ci doit attirer l'attention sur un dysfonctionnement.

Traitement par l'ozone : ozonation est un traitement chimique par oxydation.

Définition : ozone est un gaz très instable car constitué de trois atomes oxygeneO₃, cette instabilité lui confère une capacité oxydante très importante.

Ozone permet d'améliorer le gout et l'odeur, il détruit les composés toxiques, il attaque les colorants organique naturels.

Avantage de l'utilisation de l'ozone :

- Absence de produits dérivés nocifs
- Sécurité accrue puisqu'il est produit sur place et non stocké
- c'est un désinfectant puissant.

Traitement par rayonnement ultraviolet.

Définition :

Ce traitement consiste en une irradiation de l'eau par un rayonnement ultraviolet. Il appartient à la catégorie des traitements biocides de transformation, à l'opposé des traitements physiques de rétention, et il a pour objectif de transformer des micro-organismes vivants en micro-organismes non viables mais certains d'entre eux peuvent, s'ils ne sont pas suffisamment inactivés, retrouver ultérieurement leurs propriétés initiales.

Le site d'action de ces rayonnements au sein des micro-organismes est l'ADN. Les longueurs d'onde les plus efficaces sont celles comprises entre 250 et 260 nm. Les phénomènes d'auto-réparation des micro-organismes peuvent être activés par des rayonnements supérieurs à 320 nm. Toute garantie de désinfection par des rayonnements ultraviolets impose donc une dose, de l'ordre de 70 pour les bactéries les plus fragiles à 200-400 pour les parasites

La passivation :

Après l'installation de la boucle d'eau, un nettoyage en profondeur est recommandé pour éliminer efficacement les résidus de fabrication et d'installation. Elle permet également de maintenir les surfaces dans un état défini.

Ce traitement se déroule en deux phases :

Décapage : préparation des surfaces avec un solvant (la soude caustique diluée dans de l'eau), qui circulera dans l'installation pendant un temps donné et sera ensuite rincée à l'eau jusqu'à obtention d'une eau au PH neutre.

Passivation : consiste à former une couche d'oxyde qui aura un rôle protecteur de l'alliage. Elle est effectuée avec une solution d'acide nitrique, qui circulera aussi dans l'installation et sera ensuite rincée à l'eau purifié jusqu'à ce que l'eau ait un PH neutre.

4. L'approche de validation pour un système d'eau purifiée :

- vérification de l'installation du système d'eau purifiée (QI)
- suivi physique et mécanique de l'unité de traitement d'eau (QO)
- vérification opérationnelles (fonctionnalités, alarmes) (QO)
- suivi chimique et microbiologique de l'unité de traitement d'eau (QP)
- suivi chimique et microbiologique de l'eau délivrée aux points d'utilisation(QP)
- suivi des paramètres critiques opérationnels (QP).

Les paramètres à contrôler pour chaque traitement sont :

- Osmose inversée : mesure des particules en suspension
mesure des organiques dissous COT.
mesure des inorganiques dissous (conductivité).
micro-organismes totaux.
- Ozonation : mesure de la concentration d'ozones et mesures d'efficacités par essai microbiologique.
- Stérilisateur UV : validé par comparaison des taux de micro-organique entre l'amont et l'aval, et mesure de l'intensité de l'émission à 250nm.
- Filtre à cartouches : mesures des taux de micro-organiques et des solides totaux entre l'amont et l'aval.
- Deionisation : mesure de la conductivité entre l'amont et l'aval.
- Filtration final 0.22um : mesure des microorganismes viable après la filtration

Les qualifications d'installation (QI) et opérationnelle(QO) seront effectuées de façon prospective et la qualification de performance sera effectuée de façon concurrente.

La qualification de performance du système d'eau sera conduite selon deux phases distinctes :

Phase 1 :

Phase initiale intensive d'échantillonnage de l'eau potable, de l'eau adoucie (en amont de l'osmoseur) et de l'eau purifiée après l'unité d'osmose inverse et à chaque point d'utilisation de la boucle pendant une période de 21 jours.

Un plan d'échantillonnage sera préparé de façon à échantillonner les différents points d'utilisation du système. si un point d'échantillonnage est utilisé quotidiennement, celui-ci sera contrôler tous les jours sinon, deux fois par semaine.

Phase2 :

Une autre phase d'échantillonnage sur une base régulière (moins intensive) suivra pendant 11mois.ansi le système sera qualifié sur une période de 12mois de façon à couvrir toutes les saisons.

5. Conservation et distribution de l'eau purifiée

Pour être conservée, dans un état de conformité physico-chimique et microbiologique, l'eau purifié ne doit pas être stagnante, mais en constante circulation.

La boucle est un élément obligatoire d'une centrale d'eau purifiée.son point de départ est la cuve de stockage qui alimente les différents points d'utilisation.

Disposer d'une pompe de circulation, de sondes de température, de résistivité.

Les contrôles s'effectuent aux points d'utilisation et sont définis par la pharmacopée.

L'importance de la vapeur d'eau :

La vapeur d'eau est de l'eau à l'état gazeux, dans les procédés industriels la vapeur d'eau est un fluide énergétique très utilisé dès qu'il s'agit de chauffer. On la retrouve dans la préparation des formes liquides. Ce fluide a des propriétés physiques particulièrement adapté au transfert de chaleur.

6. Terminologie :

COT : le dosage du carbone organique totale est une méthode de mesure indirecte des substances organique présente dans l'eau pour usage pharmaceutique.

Conductivité et résistivité : la conductivité est une mesure de la capacité de l'eau de laisser passer un courant électrique (unité us/cm micro siemens/cm).elle varie avec la température, et selon la source (eau de surface, puits).la résistivité est l'inverse de la conductivité.

Microorganismes totaux : mesuré par échantillonnage, filtration, incubation et énumération (méthode USP).

Le bio film : un des problèmes majeurs de contamination microbienne est la formation d'un bio film sur les surfaces solides ou les membranes filtrantes.

Un bio film est un agrégat de microorganismes qui adhèrent fortement aux surfaces, et sont protégés par une matrice de composés organiques (polymères) résultants de la croissance et la mort des bactéries.

La turbidité : est la mesure de l'aspect plus ou moins trouble de l'eau.

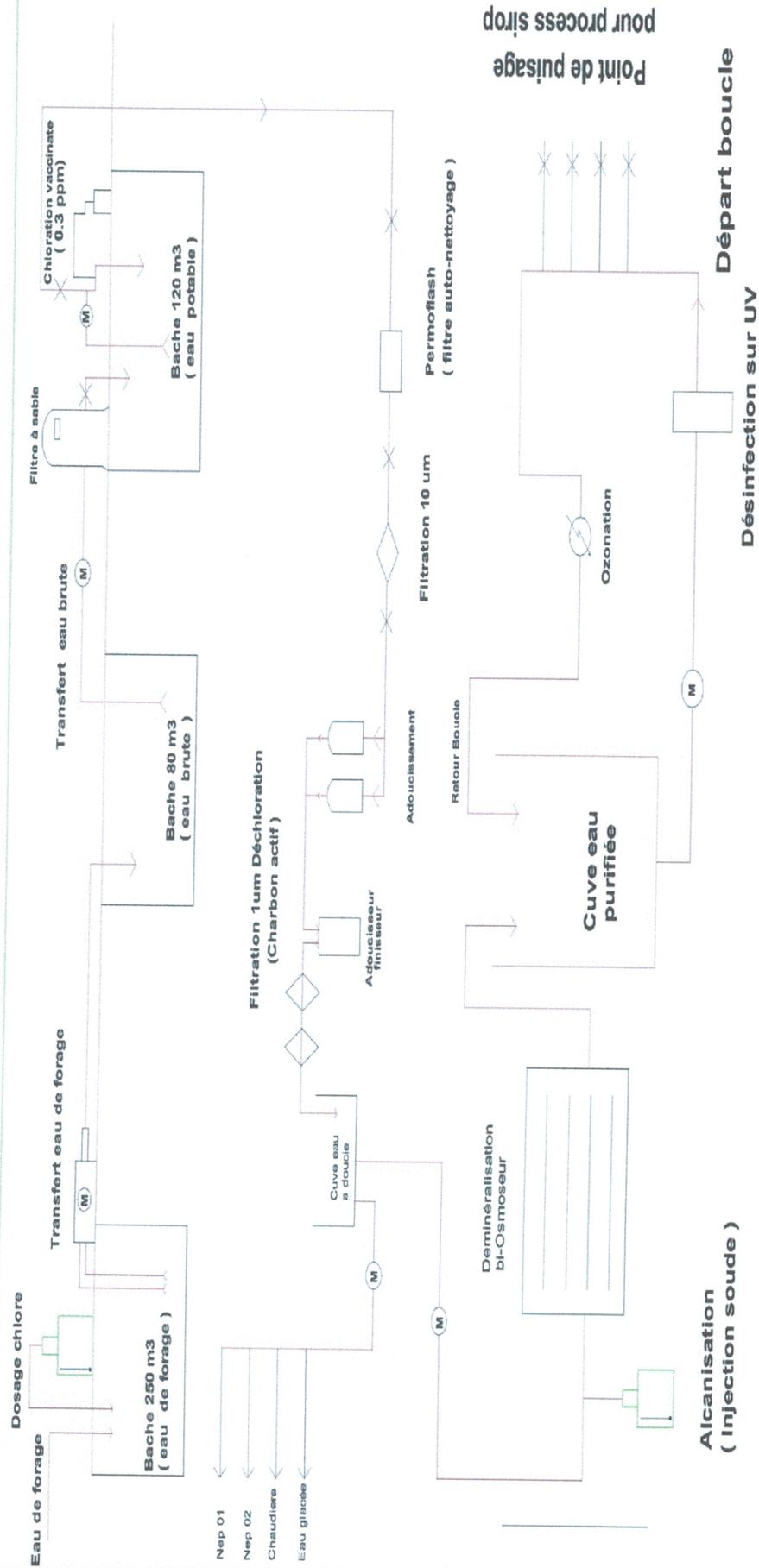
QI : qualification d'installation.

QO : qualification opérationnelle.

QP : qualification de performance.

Chez IVAL PHARMA la boucle d'eau est conçue selon le schéma suivant :

SCHÉMA DU SYSTÈME D'EAU PURIFIÉ



Chapitre 4

Traitement de l'air.

L'une des principales techniques pour protéger une activité est la mise en place d'une ZAC Décrite dans les BPF comme «une zone dont le contrôle de la contamination particulaire et microbienne dans l'environnement est définie et qui est construite et utilisée de façon à réduire l'introduction, la multiplication ou la persistance de substances contaminantes ».

Ce type d'installation est obligatoire notamment dans le cas de la fabrication des médicaments stériles.

Concernant la forme liquide il s'agit d'un environnement d'un niveau de propreté connue et maîtrisé en termes de type et nombres de contaminants.

Pour les salles propres, les recommandations des BPF mentionnent l'existence de 4 classes d'empoussièrement, de A à d.

Les classes d'empoussièrement doivent être atteintes suivant deux états d'occupation ; au repos et en activité, pour 2 tailles de particules (0.5 et 5 μ m).

Tableau 1 : Caractéristiques particulières des différentes zones d'atmosphère contrôlée.

Classe	Au repos		En activité	
	Nombre maximal autorisé de particules par m ³ , de taille égale ou supérieure à			
	0,5 μ m	5 μ m	0,5 μ m	5 μ m
A	3520	20	3520	20
B	3520	29	352 000	2900
C	352 000	2900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	Non défini	Non défini

« La classification de la propreté de l'air » est aussi utilisée pour la classification des salles propres. elle définit 9 classes d'empoussièrement selon les normes ISO .

- ISO5 : classe A et b.
- ISO7 : classe C.
- ISO8 : classe D.

Classe A : les points où sont réalisés des opérations à haut risque, tel que le point de remplissage, les postes de travail sous flux laminaire.

Classe B : les opérations de préparation et de remplissage aseptiques (environnement immédiat d'une salle de travail classe A).

Classe C et D : Zones à atmosphère contrôlées destinées aux étapes moins critiques de la fabrication des médicaments.

Historique des salles propres.

Dans les années 50, à la veille de la conquête spatiale un ennemi invisible apparaît et bloque les gyroscopes. La situation devient critique l'armée américaine mobilise ses forces et un mot d'ordre est lancé « il faut éliminer la poussière », d'où l'apparition d'une nouvelle méthode de production hors poussière.

1- Salles propres : salle blanche « clean room ».

Définition :

Une salle propre est un outil de production qui permet de limiter les risques de contamination et donc produire mieux.

Les résultats liés à l'utilisation d'une salle propre et leur maintien dans le temps dépendent de la rigueur avec laquelle celle-ci aura été définie et sera exploitée : conception, intégration dans l'usine, réalisation, exploitation, entretien, maintenance.

1.1 La Conception.

Pour concevoir une salle propre, il est impératif de déterminer et d'analyser chaque paramètre de la contamination et d'évaluer sa contribution à la contamination générale pour appliquer les mesures préventives appropriées.

La température à maintenir se situe à une moyenne de 20° avec une humidité relative de 40+ou- 5%, cette humidité peut être plus basse pour certains produits par exemple elle est de 20 à 25% pour les poudres.

1.2 Les sources de contamination peuvent être :

- **L'air ambiant** : dont l'origine peut être soit des contaminants particuliers ou chimiques.

Les mesures préventives : ventilation, filtration de l'air et la différence de pression.

- **Le personnel** : la présence humaine constitue l'une des sources de contamination les plus importantes :

Desquamation cutanée.

Les gouttelettes émises lors de la toux et la parole.

Cils, poils et les cheveux.

Le nombre d'individus travaillant dans une salle propre ainsi que le type d'activité auront une importance capitale pour sa conception.

Les mesures préventives seront : une bonne hygiène, les tenus vestimentaires et le comportement gestuel.

- **Les fluides** : il faut prévoir la qualité des fluides techniques et leurs traitements (exemple de l'eau pure) et celle des humidificateurs.

- **Les équipements** : la conception des matériels, le choix des matériaux et des lubrifiants ainsi qu'un bon entretien et une maintenance contribuent à cette prévention.

- **Les structures** : les locaux : les BPF préconisent l'utilisation des locaux conçues pour diminuer les risques d'erreurs, pour éviter les confusions et les contaminations croisées et permettent un nettoyage et un entretien efficace. Seront privilégiés des surfaces de sols cloisons et plafonds lisse non poreuse et présentant le moins d'aspérités.

- **les méthodes** : une organisation du travail, une gestion des entrées et sorties des personnes, et des produits.

- **le produit lui-même** : le flux de matières doit suivre le principe de la marche en avant, qui concerne les articles de conditionnement et les matières premières, il consiste à séparer le flux entrant et sortant du lieu du stockage.

1.3 Les éléments composant une centrale de traitement d'air.

Une centrale de traitement d'air comporte les éléments suivant :

- . Les caissons d'aspirations.
- . Le caisson de filtration.
- . Le caisson d'humidification : un humidificateur par atomisation d'eau (avec air comprimé, haute pression) ou par injection de vapeur.
- . Les batteries de chauffage : préchauffage, chauffage, réchauffage.
- . Les batteries de refroidissement.
- . Les caissons ventilateur.
- . Les pièges à sons : placés en amont des filtres finisseurs.

Le choix de l'ordre des caissons dans chaque centrale sera déterminé en fonction du mode de fonctionnement et des résultats recherchés.

Les réseaux seront étanches tant au soufflage qu'à la reprise d'air. Le tracé des gaines sera accessible et muni de trappes d'accès pour le nettoyage.

2- Aéraulique :

Les systèmes aéraulique ont pour but de s'opposer à la contamination des zones de production par les agents contaminants :

- Contamination de l'extérieur vers l'intérieur de la salle.
- Contamination liée à l'activité à l'intérieur de la salle.

Les fonctions essentielles à assurer pour la maîtrise de la contamination sont les suivants :

2.1 La filtration

2.2 La cascade des pressions.

2.3 Le taux de brassage.

2.4 Le taux de renouvellement.

2.5 Le système de diffusion de l'air.

2.6 La température et l'hygrométrie relative.

2.1 La filtration :

Elle consiste à séparer, au moyen d'un filtre, des particules solides ou liquides des fluides (gaz ou liquides) dans lequel elles sont suspension.

Le filtre est l'appareil qui permet de séparer ces particules.

La filtration est régie par quatre phénomènes :

- Effet de tamisage.
- Effet d'inertie.
- Effet d'interception.
- Effet de diffusion.

Les trois grandes familles de filtres :

Filtres moyenne efficacité ME (pré filtre) : ce sont des filtres gravimétriques qui ont pour rôle la séparation des particules supérieures à $5\mu\text{m}$ (micromètre).

De nos jours les filtres gravimétriques doivent être proscrits. Ils ne sont plus considérés que comme des pré filtres (pour arrêter des particules de taille supérieure à 5μ comme les pollens).

Filtres haute efficacité HE : filtre opacimétrique utilisé dès le premier rang d'une centrale d'air.

Filtres très haut efficacité THE : filtres absolu HEPA (High EfficiencyParticulate Air).

Les méthodes d'essais utilisés pour tester l'efficacité des filtres :

- Test ASHRAE : gravimétrique applicable aux filtres ME, il utilise une poussière d'essai normalisée.
- Test ASHRAE : opacimétrique applicable aux filtres HE, utilise l'aérosol atmosphérique.
- Test DOP : applicable aux filtres de très haute efficacité, utilise un générateur thermique de particules de dioctylphtalate.

2.2 La cascade de pression.

Pour se prémunir d'une contamination venant de l'extérieur, une surpression est appliquée dans la salle à contrôle, qui sera compté par rapport à la pression de référence (pression atmosphérique).

La mise en surpression d'une enceinte s'effectue au moyen d'un débit de soufflage d'air supérieur au débit d'air extrait.

La cascade de pression est croissante des zones les moins propres vers les zones les plus propres.

Une valeur moyenne de 15pa entre les locaux est communément admise.

De la même façon ; une zone qui présente un risque de contamination vis-à-vis du produit ou du personnel devra être en dépression par rapport à un environnement direct extérieur préalablement mis en surpression.

Pour éviter les pertes de surpression au cour de la production il faudra :

- Limiter les flux de personnel, matériels.
- Créer des sas de personnel et de matériels.
- Interdire les ouvertures des portes simultanées.

2.3 Le taux de brassage.

Le rapport entre le volume d'air soufflé dans le locale par le système de ventilation par heure (m³/h) (v/h) sur le volume du local considéré (m³).

Il est calculé en fonction de la classe d'empoussièrement souhaitée et l'activité effectuée dans le local.

Le taux de renouvellement : le rapport entre le débit d'air neuf m³ /h et le volume de la zone

2.4 La diffusion de l'air :

Il existe deux grands modes de diffusion de l'air :

- Le flux turbulent : c'est un mouvement d'air multidirectionnel introduit dans le volume à traiter.

- Le flux laminaire : c'est un flux d'air provoqué, unidirectionnel et continu, les vecteurs dynamiques de l'air sont parallèles

En règle générale : le flux laminaire (horizontal ou vertical) est utilisé dans les zones de classe 1 à 100 (ISO 1 à ISO 5 et classe A).

Le flux turbulent est réservé aux zones de classes 1000 à 100 000.

Remarque : existence de « **Salles Composites** » Combinaison des flux

2.5 Température et hygrométrie.

Une des fonctions des systèmes de traitement d'air est de produire de l'air « contrôlé » chauffage ou refroidissement sont obtenus en faisant appel à des batteries. L'humidité est maîtrisée en utilisant des déshumidificateurs.

La température et humidité ambiante sont établies en fonction :

- Du confort du personnel et de la réglementation du travail.
- Des exigences requises par le cahier des charges du produit à fabriquer.
- Des exigences requises pour les appareils

Le dimensionnement des installations.

Il fait appel au génie climatique et tient compte des apports internes (personnel, éclairage, sources de chaleur,...) et des déperditions (fuites, infiltrations, renouvellement d'air, isolation,...).

Une différence de température entre le soufflage et l'ambiance comprise entre 5 et 7°C permet d'assurer des conditions satisfaisantes pour le confort de travail.

Dans tous les cas, les conditions ambiantes à maintenir pour le procédé priment sur les conditions de confort du personnel.

2 Entretien et maintenance des salles propre.

L'entretien doit être préventif, les travaux de plusieurs ordres :

- * Entretien des équipements internes à la salle propre : dans le cas où l'intervention est réalisée dans la salle elle-même, les techniciens d'entretien devront se conformer

aux procédures d'accès et revêtir la tenue vestimentaire compatible avec la classe d'empoussièrement.

- * Entretien de l'installation de traitement d'air, et vérification des points suivants :
- * Postes à écoulement laminaires
- * Etat des filtres.
- * Perte de charge des filtres.
- * Equilibrage du système aéraulique.
- * Débits d'air et des taux de brassage et renouvellement.
- * Classe d'empoussièrement.

Les filtres colmatés devront être changé, en effet un changement en temps utile pourra garder l'efficacité des filtres du deuxième rang, ce qui permet de garantir la durée de vie et l'efficacité des filtres finisseurs.

Chapitre 5.

Air comprimé

L'air comprimé est indispensable dans de nombreuses applications de l'industrie pharmaceutique, notamment pour faire fonctionner les équipements, les systèmes de nettoyage par le vide, les systèmes de pulvérisation, les équipements respiratoire, soufflage des flacons pour chasser les particules (unité forme liquide).

En effet deux sortes d'air comprimé sont utilisées :

- L'air comprimé pharmaceutique.
- L'air comprimé technique

1- Définition :

L'air comprimé est l'air ambiant, mis sous pression avec un compresseur. C'est la deuxième source d'énergie industrielle, après l'électricité, l'air comprimé doit bénéficier d'étude particulières pour optimiser sa production et son utilisation.

La production d'air comprimé peut se faire soit par :

- Compression dynamique (transformation de la vitesse de l'air en pression) : compresseurs centrifuges.
- Compression volumétrique (réduction de volume à l'aide d'un élément comprimant) : compresseurs alternatives.

2- Le principe :

Un volume d'air atmosphérique constant est aspiré dans les chambres du compresseur dont le volume diminue. Cette diminution de volume engendre l'augmentation de la pression et de la température de l'air absorbé.

En raison de cet échauffement, l'eau contenue dans l'air y demeure sous forme de vapeur malgré la réduction de volume, à sa sortie du compresseur, l'air comprimé est chaud, sale, humide et généralement à une pression supérieure à celle que l'équipement en aval exige.

Les différents contaminants de l'air comprimé. L'air comprimé contient des impuretés comme :

- Des poussières
- Des vapeurs
- De l'huile

- Des micro- organismes
- Des gaz caustiques tels que les oxydes de soufre, d'azote et les composés de chlore

Ces impuretés sont aspirées avec l'air ambiant par le compresseur.

Le type et la qualité des impuretés dépendent du lieu géographique, de la saison, et de la température.

Cet air comprimé de qualité inconnue ne peut être utilisé que dans de rares applications.

3- Degrés de qualité.

Les degrés de qualité à usage général se basent sur :

- les particules viables et non viable,
- la teneur en huile
- le point de rosée.

L'un des facteurs influençant l'efficacité et la pureté des systèmes d'air comprimé est la température.

Les particules viable et non viable :

Maitrise globale de l'aérobiocontamination consiste en une élimination des particules. Les micro-organismes sont des particules (viables) dont la taille est supérieure ou égale à 0.5 µm.

En effet ces impuretés peuvent détruire un système d'air comprimé : une minuscule tempête de poussière à 7 bar, les particules sont pratiquement invisibles éparpillées dans l'air ambiant, ils deviennent une force concentrée capable d'endommager et de détruire les outils, instruments et équipements fonctionnant à l'air comprimé .d'ou l'utilité d'un bon élément filtrant adapté à chaque application.

Toute qualité d'air recherché doit être obtenue avec le moins de perte de charge possible et avec la meilleure efficacité.

La teneur en huile :

Le compresseur est la source principale de contamination de l'air comprimé par l'huile. Cette dernière est utilisée pour la lubrification du compresseur, mais lorsqu'elle s'échappe avec l'air comprimé dans la canalisation principale, elle est alors totalement dénaturée.

Après avoir été soumise à des températures élevées au cours de la compression, elle s'est oxydée et est devenue acide. Elle doit donc être considérée comme agent contaminant agressif et non pas comme un lubrifiant et doit être éliminée.

L'air exempt d'huile contribue à une meilleure maîtrise de risques, en effet toute contamination même par des quantités infimes d'huile peut avoir des conséquences dommageables sur la production : détérioration des produits, augmentation des nombres de rejets et de retours, accroissements des coûts liés aux immobilisations et aux procédures de nettoyage.

Le point de rosée :

La capacité d'absorption de vapeur d'eau par l'air est limitée. Lorsque cette limite est atteinte on a de l'air saturé ou une humidité de 100%. La vapeur d'eau excédentaire se condense une fois la limite de saturation atteinte et se dépose sous forme de brouillard ou de rosée. ISO classe un point de rosée sous pression pour une température spécifique de l'air ambiant (25°C).

La limite de saturation est le point de rosée pour l'air atmosphérique. Lorsque la température augmente, l'air absorbe une plus grande quantité de vapeur d'eau et la restitue sous forme de condensat lorsque la température diminue.

Humidité relative de l'air comprimé est importante, en effet elle engendre les effets suivants : rouille et corrosion des canalisations du système d'air comprimé, imperfections dans l'étiquetage, le conditionnement et la finition des produits.

4- Les équipements nécessaires au traitement de l'air comprimé :

Avant que cet air ne soit utilisable, il est nécessaire de le traiter pour éliminer les agents de contamination, de réduire sa pression à la valeur souhaitée.

Les combinaisons possibles pour un traitement efficace dépendent du niveau de propreté recherché.

- **Le refroidisseur postérieur** : permet un refroidissement de l'air comprimé sortant du compresseur.
- **Le réservoir tampon sous pression** : son volume est déterminé, il permet de maintenir une pression quasi constante dans le circuit, et de refroidir l'air comprimé.

- **Le sécheur** : son rôle est de diminuer la teneur en vapeur d'eau contenue dans l'air comprimé.

Dans le cas où le degré de sécheresse de l'air comprimé doit être supérieur, le séchage se fait soit par absorption ou par de petits sécheurs à absorption auto-régénérant qui sont installés juste avant ces appareils, comme un appareil de maintenance.

- **Les filtres** : les filtres limitent la concentration des particules, de l'huile et de l'eau qui sont véhiculées par l'air comprimé dans le réseau, d'où l'utilité d'un bon élément filtrant adapté à chaque application.
- **Les purges de condensat** (eau condensée mélangée avec de l'huile) :

La condensation de la vapeur d'eau se poursuit dans tous les endroits où la température est inférieure à la limite de saturation. Ces conditions peuvent être réalisées à des points précis d'une installation pour provoquer la condensation de l'eau, la collecter et l'évacuer par un purgeur.

- **Le séparateur** :

Le séparateur reçoit les condensats en provenance des purges. Sa fonction est de séparer l'huile de l'eau, évitant ainsi le risque de rejet polluant.

- **Les réseaux d'air comprimés** :

Ils sont destinés à distribuer l'air comprimé au différent point d'utilisation. Cet air doit être de quantité, de qualité et de pression suffisante pour faire fonctionner les composants utilisés.

Pour optimiser le réseau d'air, l'installation doit être effectuée en respectant certaines règles et recommandations indispensables à observer pour obtenir les performances, la fiabilité et la sécurité.

5- Les spécifications de l'air comprimé

Les spécifications de l'air comprimé utilisé dans les industries de santé sont définies par la norme ISO 8573-1 et par la monographie de la pharmacopée européenne.

Les derniers travaux de la commission centrale proposent des solutions techniques concernant la conception et les bonnes pratiques d'entretiens des installations d'air comprimé technique et impliquées dans les procédés pharmaceutiques.

Dans le cadre de la mise en place d'une centrale de production d'air comprimé, il faut envisager une étude des risques de pollution, les méthodes de traitement et les moyens de contrôle associés.

Approche de validation du système d'air comprimé.

Elle sera axée sur les éléments suivants :

Vérification de l'installation du système d'air comprimé(QI).

Vérification de l'opération du système d'air comprimé et des caractéristiques suivantes aux points d'utilisation (QO) :

- Niveau d'hydrocarbure.
- Le niveau d'humidité point de rosée (test réalisé avec des sondes).
- Le comptage de particules viable et non viable : test réalisé avec un compteur des particules, échantillonneur d'air, boîte de pétrie à base de soja pour les micro-organismes.

Chapitre 6.

Validation d'un procédé de fabrication du sirop

1. Définition d'un procédé

Un procédé est une série de fonction et activités interdépendantes mettant en œuvre diverses actions spécifique et des équipements ou matériels pour produire un résultat défini. Le process peut être manuel, semi automatique voire complètement automatisé, généralement spécifique à chaque entreprise et couvert par le secret de fabrication.

2. Définition de la validation de procédé.

La validation du procédé de fabrication correspond à la preuve documentée qu'un procédé est capable de produire de manière reproductible un produit fini de qualité requise.

3. Pourquoi valider.

La validation est une exigence réglementaire. Les industriels se doivent donc d'appliquer la réglementation en vigueur (dossier AMM, BPF).

La validation est un concept en interaction avec toutes les actions d'amélioration de la qualité.

Elle permet en effet :

- L'identification des éléments critiques ayant une influence sur la qualité finale du produit.
- Instaurer la confiance en la qualité du produit en montrant qu'un procédé est sous contrôle.
- Permet grâce à la maîtrise du processus de réagir vite aux nouvelles exigences des clients.

Enfin la validation est un moyen économique important. En effet elle permet d'une part :

- une diminution des couts au niveau de l'échantillonnage et du contrôle.
- au niveau des rejets et des retraitements.

En évitant le maintien d'un paramètre couteux qui n'a pas d'influence sur la qualité du produit.

En anticipant les problèmes, on peut intervenir au plus tôt sur un processus.

D'autre part. Elle permet un gain de temps :

- En améliorant le flux produit
- En diminuant les accidents de production pour permettre une réduction des temps d'arrêt de production.

4. Comment valider un procédé.

Pour valider la reproductibilité et l'uniformité d'un procédé, il faut exécuter celui-ci au moins trois fois dans son ensemble, avec tout le matériel validé et les modalités établies.

Il doit répondre constamment et uniformément aux critères d'acceptation à chaque fois pour pouvoir être validé. Dans de nombreux cas, on utilise la « situation la plus défavorable » pour s'assurer que le procédé reste valable même dans des conditions extrêmes.

La validation doit également évaluer l'efficacité et l'efficience de chaque étape dans la production du résultat requis.

4.1 Les Données de validation.

Il est utile de définir et justifier une méthode particulière de fabrication qui sera adapté à une installation prenant en compte les propriétés physico-chimiques du principe actif, la composition du produit fini, les éléments clé des excipients, le choix de la formulation ainsi que les paramètres critique du produit.

Ces informations seront alors utiles pour l'évaluation des paramètres critiques du procédé à contrôler pour évaluer l'impact du procédé sur la qualité et la stabilité du produit fini et l'assurance d'une reproductibilité inter-lots.

Néanmoins, il est reconnu que toutes les données de validation ne sont pas toujours disponibles lors du dépôt du dossier. Pour décrire de manière complète le procédé de fabrication, il est essentiel d'inclure les contrôles en cours de procédé et les résultats à atteindre.

L'objectif principal est toujours de montrer qu'un procédé de fabrication est capable de fournir un médicament avec ses attributs qualité et ses spécifications.

Ainsi une progression logique, raisonnée et continue des étapes de production doit être démontrée. Pour cela, il est aussi intéressant de mener des études de robustesse de procédé.

Définition de la robustesse : *la robustesse d'un procédé.*

La robustesse a de nombreux bénéfices :

- La performance du produit est proche de la performance idéale dans des conditions d'utilisation variées.
- Réduction des coûts car on a atténué la sensibilité aux variations dans les conditions en cours de fabrication, on a donc besoin de moins de précision.
- Les contrôles sont allégés.

5. Les pré-requis de la validation.

Avant le démarrage de la validation de procédé, les informations sur le médicament devraient être étudiées en détail et qualifiées à l'étape de développement, c'est-à-dire, avant qu'une demande d'autorisation de mise sur marché n'ait été soumise.

Cela implique des études de compatibilité entre principes actifs et excipients, entre le produit fini et les matériaux de conditionnement, des études de stabilité.

D'autres aspects de fabrication, non relatifs strictement au procédé de fabrication, doivent être validés incluant des utilités critiques (l'eau, l'air, l'azote, l'alimentation électrique...) et supportant des opérations telles que le nettoyage des équipements et l'assainissement des locaux.

- Toute l'étude doit être conduite conformément à un protocole détaillé, préétabli ou à une série de protocoles, qui est à son tour soumise à des procédures de maîtrise des changements.
- Le personnel conduisant les études ainsi que les opérateurs doivent être convenablement formés, motivés, qualifiés et compétents pour exécuter leur tâche, toutes les données générées pendant les études antérieures doivent être revues et approuvées et évaluées contre des critères prédéterminés.
- Des installations appropriées, un équipement, des instruments doivent être qualifiés
- Une documentation complète devrait être disponible pour définir un support et enregistrer la validation complète du procédé.

5.1 Validation des matières premières.

Le processus de validation commence par une validation des matières premières, tant le principe actif que les excipients.

La variation des matières premières est une des causes majeures de variation du produit ou de résultat hors-spécifications.

Il est donc important de contrôler la qualité des matières premières en qualifiant ces matériaux et leurs fournisseurs au préalable. Le principe actif peut représenter le composant le plus variable dans le plan de validation du procédé complet.

Donc, le fabricant doit s'engager par écrit vis-à-vis du demandeur à garantir la constance de fabrication d'un lot à l'autre et à s'abstenir de modifier le procédé de fabrication ou les spécifications sans le tenir informé.

5.2 Qualification des équipements.

La qualification d'un équipement de production permet de démontrer que son installation est conforme aux exigences (QI), qu'il est opérationnel (QO) conformément aux recommandations du fournisseur, et qu'il fonctionne selon la performance attendue par l'utilisateur (QP).

La validation du procédé de fabrication ne peut être réalisée que sur des équipements qualifiés.

La qualification est essentielle pour une mesure précise et juste assurant que les résultats indiqués sont dignes de confiance.

Ces études ont pour but de déterminer que les équipements peuvent fonctionner avec constance dans les limites et tolérances établies. Elle devrait simuler les conditions de production réelles incluant le cas de la « pire éventualité » et du fonctionnement sous contrainte.

5.3 Qualification des personnes qui effectuent la validation.

La réalisation de la validation elle-même nécessite des connaissances hautement spécialisées dans plusieurs domaines, en particulier la connaissance du produit et son utilisation, l'expérience du développement, l'expérience de la production, ainsi que la maîtrise

des processus, dans les méthodes applicables pour l'assurance de la qualité, mais également si nécessaire, dans les méthodes statistiques.

En conséquence, il peut être utile de structurer une équipe qui réunira les qualifications et l'expérience appropriées.

5.4 Validation du nettoyage

Le nettoyage doit être considéré comme partie intégrante du procédé de fabrication puisqu'il s'agit d'une étape indispensable qui se trouve à la fin de la fabrication d'un lot et au début de celle du lot suivant.

De plus, la conception des équipements de production doit permettre un nettoyage et une inspection visuelle facile, Afin que la qualité des produits fabriqués sur un équipement soit conforme aux spécifications il sera donc couvert par l'AQ qui devra s'assurer de son efficacité et sa reproductibilité à travers sa validation.

L'efficacité des procédés de nettoyage doit être démontrée scientifiquement et de manière documentée à l'aide de méthodes analytiques validées, la sensibilité de la méthode utilisée doit permettre la détection des résidus, et sa limite de détection doit être suffisamment basse pour permettre de détecter le niveau de résidu acceptable établi.

La validation des procédés de nettoyage des équipements dédiés n'est généralement pas nécessaire pour la recherche des résidus de principes actifs.

La même approche peut être utilisée pour le nettoyage des équipements que pour le nettoyage des zones de productions (sol, mur...).

Les agents de nettoyage doivent être évalués à la fois pour leur compatibilité entre eux et leur efficacité. Pour évaluer la compatibilité, les études doivent être menées pour démontrer que la méthode de nettoyage ne réagit pas avec les surfaces en contact.

Pour évaluer l'efficacité du nettoyage, la contamination résiduelle doit satisfaire aux limites résiduelles acceptables établies, d'une part pour les résidus de principe actifs et de détergents, et d'autre part pour la contamination microbienne. Ces limites doivent pouvoir être atteintes et vérifiées.

Il existe trois types de nettoyage :

- Nettoyage manuel.
- Nettoyage automatique (NEP nettoyage en place).
- Nettoyage semi automatique.

En général, la procédure de nettoyage appliquée à trois reprises consécutives et donnant des résultats permettent de valider la méthode.

6. Les différents types de validation des procédés.

La validation des procédés doit normalement s'effectuer préalablement à la distribution et à la vente du médicament (validation prospective).

Lorsque cela n'est pas possible, il peut, à titre exceptionnel, s'avérer nécessaire de valider les procédés au cours de la production de routine (validation simultanée, ou concomitante).

Les procédés en service depuis un certain temps doivent également être validés (validation rétrospective).

- **Validation prospective**

La validation prospective c'est une validation effectuée avant la production de routine de produit destinés à la vente ou sur un produit fabriqué selon un procédé modifié, comportant des modifications importantes pouvant se répercuter sur les caractéristiques du produit.

C'est une approche scientifique, planifiée à l'avance, qui englobe les éléments suivant :

- Une brève description du procédé.
- Un résumé des étapes critiques de la fabrication à étudier.
- Une liste des équipements, installations destinés à être utilisés (y compris les équipements de mesure, contrôle, supervision et enregistrement) assortie de leur statut d'étalonnage.
- La définition des spécifications des matières premières.
- Les spécifications du produit fini en vue de la libération.
- La liste des méthodes analytiques.
- Les contrôles en cours de fabrication et l'énumération des contrôles applicables aux principaux équipements et à l'environnement assortis des critères d'acceptation.
- Les essais supplémentaires à pratiquer, assortis des critères d'acceptations et de la validation analytique.

- Un plan d'échantillonnage.
- Les méthodes d'enregistrements et d'évaluation des résultats.
- Les fonctions et responsabilité.
- Une proposition de calendrier.
- Le transfert de la technologie des lots de mise à l'échelle à des lots à l'échelle commerciale.
- Les lots fabriqués aux fins de la validation du procédé doivent être de taille identique aux futurs lots industriels.

Lorsque les lots de validations sont destinés à être vendus ou distribués, leurs conditions de production doivent être parfaitement conformes aux BPF, ainsi qu'à L'AMM.

- **Validation concomitante.**

La validation concomitante ne doit être utilisée qu'à titre exceptionnel et doit être justifié afin de ne pas distribuer pendant une période prolongée des lots fabriqués avant l'achèvement de la validation.

- **Validation rétrospective.**

Pour des produits plus anciens, la validation prospective n'était pas encore applicable. Par conséquent, ces produits doivent être à présent validés par une validation rétrospective.

La validation rétrospective est réalisée produisant un médicament déjà commercialisé selon des procédés bien établis et est définie comme l'établissement de la preuve documentée qu'un système fait ce qu'il prétend faire »sur la base des données relatives à la fabrication, aux essais et au contrôle du lot » (la revue annuelle).

Cette revue de toute la fabrication antérieure évalue les données dans le but de prouver que le processus est toujours sous contrôle.

Cette validation doit être utilisée seulement lorsqu'il existe un historique suffisant du produit, des lots fabriqués, pour démontrer que le procédé produit de manière constante et reproductible, un produit de qualité exigée.

En effet elle n'est acceptable que pour les procédés bien établis. Ce type de validation ne s'applique pas dans les cas où de récents changements majeurs sont intervenus dans la composition du produit, dans les procédures d'exploitation ou les équipements qui peuvent affecter les attributs qualité critiques.

La validation de tels procédés doit se fonder sur des données historiques. Les étapes qu'elle comporte consistent à élaborer un protocole spécifique et rendre compte des résultats de l'examen des données en vue d'en tirer une conclusion et une recommandation.

La source des données destinées à cette validation doit comporter au minimum les dossiers de lot de fabrication et de conditionnement, des cartes de contrôle des procédés, des cahiers de route concernant l'entretien,

Des registres des changements de personnel, des études de capacité du procédé, des données concernant le produit fini, y compris des analyses de tendances et les résultats de stabilité durant le stockage.

Les lots sélectionnés aux fins de la validation rétrospective doivent être représentatifs de tous les lots fabriqués au cours de la période d'étude, y compris les lots ne satisfaisant pas aux spécifications, et doivent être en nombre suffisant pour démontrer la cohérence du procédé.

Il peut être nécessaire de soumettre des produits conservés en échantillothèque à des tests supplémentaires en vue d'obtenir la qualité et le type de données nécessaires pour valider le procédé à titre rétrospectif.

En ce qui concerne la validation rétrospective, il convient généralement d'examiner les données provenant de dix à trente lots consécutifs pour évaluer la cohérence du procédé.

Toutefois, l'examen peut porter sur un nombre de lots moins importants si cela est justifié.

Etudes de faisabilité (capabilité)

La faisabilité c'est ce qui est faisable, réalisable, dans des conditions techniques, financières et de délais définis.

Une étude de faisabilité est un outil qui permet d'évaluer un changement proposé, tel que l'élaboration d'un nouveau produit, l'amélioration d'un produit existant, la modification d'une stratégie.

L'étude donnera des résultats qui permettront de déterminer si l'on va de l'avant avec le projet ou si l'on met fin au projet.

L'étude de faisabilité doit justifier le projet en termes d'objectifs chiffrés, réalistes, mesurables et atteignables (méthode S.M.A.R.T) dans un contexte donné tout en préservant les moyens pour les réaliser, et cela consiste à prendre des décisions tout au long du processus.

S.M.A.R.T.

- Spécifique à chaque action
- Mesurable : critères d'acceptation
- Ambitieux : optimisation.
- Réaliste : progression logique des étapes.
- Temporelle : durées planifiés et validés.

Chapitre 7.

La production

1) Définition.

La production est le processus conduisant à la création de produits par l'utilisation et la transformation des ressources.

La production est l'activité économique qui apporte de la valeur ajoutée par la création de biens et de service.

2) Gestion de la production.

Gérer est : planifier, exécuter, contrôler, des activités bien définies.

La gestion de la production a pour but : la synchronisation de l'ensemble des actions de production agissant sur le flux de matière qui traverse l'entreprise, en tenant compte des contraintes et des critères de performance, à partir de ressources physiques, humaines et financières.

Les flux : matières premières, articles des conditionnements, matériels de production, produits finis.

Les ressources : humaines, financières.

La planification décrit l'utilisation projetée du système productif dans l'objectif de satisfaire la demande. En d'autres termes, elle a pour objectif de coordonner la capacité disponible avec la demande.

3) La forme liquide.

Définition du médicament :

toute substance ou composition présente comme possédant des propriétés curative à l'égard des maladies humaines ou animales ,ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisé chez l'homme ou l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologique en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.

La composition du médicament :

- Le médicament est constitué de :
- principes actifs substances ayant un pouvoir thérapeutique.
- Des excipients constituants inertes incorporés à des substances médicamenteuses dans une présentation pharmaceutique. les excipients peuvent influencer sur la vitesse d'absorption, la dissolution, la libération, le métabolisme et la distribution chez l'humain ou chez l'animal.

Les différentes formes liquides.

- Formes multi doses :

- a) Le sirop
- b) Liquides pour admission orale : solution ou suspension contenant un ou plusieurs principes actifs dans un solvant approprié : eau, alcool et les huiles.

Les émulsions peuvent présenter des signes de séparation des phases, mais doivent être facilement reconstituées par agitation.

Les suspensions peuvent présenter un sédiment mais celui-ci doit être facilement dispersé par agitation de façon à obtenir une suspension suffisamment stable pour permettre l'administration de la dose voulue.

- Formes unitaires.

Ampoules buvable : répartition d'un soluté buvable dans des ampoules.

4) Le sirop (produit non obligatoirement stérile).

Définition :

C'est une préparation aqueuse de saveur sucrée de consistance visqueuse, généralement préparée avec du saccharose qui, à une concentration voisine de 65% lui assure, en prenant un minimum de précaution, une protection antimicrobienne.

Par convention, ce n'est qu'à partir de la concentration de 45% qu'une solution de saccharose est appelé sirop. De même il a été admis que le saccharose pouvait être remplacé

par le glucose, du fructose, du sucre inverti ou d'autres sucres tel que les polyols de saveur sucrée (glycérol, sorbitol, xylitol).

4.1 La composition du sirop.

Les sirops peuvent contenir un ou plusieurs principes actifs et des substances auxiliaires (colorant, aromatisants, agents antimicrobiens).

Le nom et la concentration des édulcorants et des agents antimicrobiens doivent être indiqués sur l'étiquette.

Des additifs divers entrent dans la composition des médicaments, leurs introductions dans sa composition doit être :

- Justifiée quant à leur utilité et leur efficacité.
- Etre contrôlable dans le produit fini.
- Etre indiquée sur l'étiquetage.
- Etre d'une innocuité démontrée.

Les antioxydants : il faut prouver que le recours aux antioxydants ne peut être évité, même en améliorant les conditions de fabrication exemple : en opérant sous gaz inerte, en concevant le produit à l'abri de la lumière.

Il est important de contrôler que l'antioxydant ajouté remplit son rôle protecteur pendant la durée de vie prévue pour le médicament.

Conservateurs antimicrobien : les conservateurs sont ajoutés dans le cas des préparations qui n'ont pas elle-même des propriétés antimicrobiennes suffisantes pour se protéger de la prolifération de microorganismes.

Les colorants : un certain nombre de colorants utilisables font l'objet d'une monographie dans la pharmacopée.

Aromatisants : les aromes sont, dans le domaine pharmaceutique des substances destinés à être introduites dans certains médicaments pour en masquer ou améliorer la saveur ou l'odeur.

5) La fabrication du sirop.

Le sirop de sucre ou sirop simple : la dissolution du sucre peut être réalisée à froid ou plus rapidement, à chaud.

Les proportions utilisées sont les suivants :

- A froid : 108 g de sucre pour 100g d'eau, densité du sirop : 1,32
- A chaud : 165g de sucre pour 100g d'eau de véhicule lorsqu'on opère en vase clos.
- Ebullition à +105°C et densité à ébullition : 1,26 après refroidissement la densité est de 1,32.

Il existe plusieurs façons pour préparer un sirop :

- Sirop obtenus par addition du principe actif au sirop de sucre
- Sirop préparés par dissolution du sucre directement dans une solution de principe actif ou de principes aromatiques.
- Sirop composés : contiennent plusieurs principes actifs.

6) Les Equipements de préparations.

La fabrication du sirop peut être réalisée selon un mode automatique ou semi automatique et manuel.

Le mode automatique est composé d'une partie opérative (équipements) et une partie commande (écran tactile).

Les sirops sont fabriqués dans des cuves à double parois le chauffage à la vapeur d'eau sous pression ou refroidissement par la circulation d'eau glacé. Un système d'agitation à palette ou à hélice facilite la dissolution ainsi qu'un homogénéisateur de fond relargant les particules pour éviter la sédimentation du sucre.

Un aspirateur sous vide pour le transfert du sucre de la trémie vers la cuve de préparation.

Une cuve premix avec un agitateur pour le mélange (excipient).

Un filtre : après préparation du sirop, on doit procéder à son transfert de la cuve de préparation vers la cuve de stockage au travers d'un filtre clarifiant qui retiendra les impuretés.

Une cuve de stockage muni d'un agitateur, le sirop est sous agitation pendant toute la durée du stockage.

Une cuve tampon installé dans l'atelier de conditionnement, elle est alimentée à partir de la cuve de stockage elle est équipé d'un indicateur de niveau (clapet) et sert à remplir les flacons. Toutes les cuves sont en acier inoxydable.

La cuve de préparation est installée sur une plate-forme de pesage qui a été au préalable étalonnée et qualifié.

7) Environnement de production.

Les sirops n'ont pas besoin de stérilisation. Ils nécessitent juste des salles propres, le souci principal dans ce type de fabrication est celui de la contamination croisée : la contamination d'un produit par un autre est à éviter.

La hauteur des locaux est variable et dépend essentiellement des équipements qui s'y trouvent c'est-à-dire les cuves.

- La température est de 22°C +ou- 2°C.
- Humidité relative 70% maximum.
- Le remplissage des sirops se fait en classe C.
- La formulation du sirop et son conditionnement secondaire se font en classe D.

8) Définition des responsabilités.

Les étapes centrales du processus de production sont menées sous surveillance d'opérateurs et de conducteurs de machines, formés à la gestuelle aseptique. En effet, dans la zones à atmosphère contrôlée leurs mouvements sont limités au strict minimum, mesurés et méthodiques, pour éviter la dissémination des contaminants.

La production du sirop est supervisée par un responsable de production.

9) Les étapes de fabrication.

Les étapes qui mènent de la matière première au produit fini sont effectuées dans un ordre strict, défini par un document unique, nommé « ticket de fabrication ». Ce dernier donne non seulement la recette de fabrication mais il est également la source d'information sur qui a effectué quelle opération à quel moment, permettant ainsi une traçabilité approfondie.

Produire le médicament consiste à coordonner en amont et en aval plusieurs opérations distinctes qui encadrent au centre, l'étape de la formulation.

9.1 Préparation du matériel et des locaux : tout le matériels destinés à la production, ainsi que les contenants du médicament doivent être aparticulaires, c'est-à-dire exempts de fibres ou de particules. Ceci doit être réalisé grâce au nettoyage des équipements et des locaux.

9.2 Réception des matières premières : ainsi que les articles de conditionnements sont identifiés, enregistrés et prélevés dans un environnement propre (salle de prélèvement).

Les prélèvements sont transmis au laboratoire de contrôle qui analyse la qualité des produits avant utilisation.

9.3 La pesée : étape critique de la fabrication, d'où l'exigence d'un double contrôle.

- Objectif de la cabine de pesée : l'objectif du poste de pesée est d'assurer pendant les phases de manipulations, la protection collective des opérateurs et de l'environnement ainsi que celle du produit tout en conservant une ergonomie optimale du poste de travail.
- Le principe : soufflage de l'air qui passe à travers un filtre absolu et s'écoule de manière uni directionnelle verticalement vers la manipulation. Cet air est repris en partie basse de la gaine arrière et est recyclé pour 80% et extrait pour 20% à travers un filtre absolu. Cet air extrait est compensé par un flux d'air entrant rasant. En face avant, le flux unidirectionnel sera guidé pour être mis en dépression par rapport à l'environnement évitant ainsi tout risque de contamination croisées lors des pesées.

9.4 La formulation : avant la formulation on doit :

- Définir les caractéristiques physico-chimiques des matières premières
- Définir les consignes de sécurités à prendre lors de la manipulation des produits.

a- Préparation du mélange :

- Remplissage des cuves à l'eau purifié suivant la quantité indiquée dans la formule et affiché sur le tableau de commande (quantités sont exprimées en kg). Le remplissage s'accompagne d'un chauffage et d'une agitation nécessaire à la dissolution du sucre.
- Le chargement du sucre dans la cuve de préparation se fait par aspiration sous vide
- Maintenir l'agitation jusqu'à dissolution complète du sucre
- La dissolution du sucre peut se faire à froid ou plus rapidement à chaud
- Effectuer des prélèvements du sirop du sucre afin d'évaluer visuellement sa limpidité

Dans un deuxième temps le principe actif et les excipients seront incorporé soit à partir d'une cuve premix ou à travers le trou d'homme.

Maintenir l'agitation pendant un moment jusqu'à homogénéisation.

b- Filtration du mélange final :

Le mélange final est transféré de la cuve de préparation vers la cuve de stockage en le filtrant sur une chambre filtrante de porosité déterminé.

c- Stockage du mélange final :

Le sirop est stocké sous agitation dans la cuve de stockage. A cette étape des prélèvements d'échantillon seront analysés par le laboratoire de contrôle de la qualité. En attente d'une approbation, la cuve de stockage sera en quarantaine.

9.5 Le conditionnement :

Le conditionnement est une succession d'opérations effectuées par des machines, c'est une opération pharmaceutique à part entière : par son emballage, le produit semi-fini est transformé en médicament utilisable par le patient.

En fonction d'un ordre de conditionnement qui documente le travail effectué, le médicament est identifié, étiqueté, emballé, muni d'une notice, présentant la date de péremption et le numéro de lot, il est ensuite prêt à être acheminé vers le patient, avec toutes les garanties de qualité et de sécurité.

- **Conditionnement primaire :**

La répartition en flacons : le verre est le matériau de conditionnement le plus utilisé du fait de ses propriétés particulières (dureté, transparence, stabilité, inertie chimique, propreté facile à contrôler).

Ce sont des flacons qui répondent aux exigences pharmaceutiques et sont certifié ISO9001. Des contrôles physico-chimiques réalisés par le fabricant valident la composition du mélange vitreux ainsi que des essais de résistance hydrolytique qui ont pour but d'évaluer la stabilité du verre.

Les flacons sont emballés sous pack dans une salle à atmosphère contrôlée. Le fabricant de flacons fournit au client la documentation nécessaire à l'homologation de leur produit auprès des agences.

Le conditionnement assure la conservation du médicament jusqu'au moment de l'utilisation. Les flacons utilisés sont en verre brun, pour les produits sensible à la lumière.

Le soufflage des flacons vide se fait avec de l'air comprimé pharmaceutique pour l'élimination des impuretés.

Dé package —————> soufflage —————> remplissage

Remplissage des flacons à l'aide de becs doseurs

Sertissage des flacons avec des bouchons

Conditionnement secondaire.

Etiquetage des flacons : il permet l'identification du produit, il comporte (la composition, le numéro de lot, la date de péremption).

La mise en étui des flacons et l'ajout des notices.

L'impression du numéro de lot et la date limite d'utilisation.

-Vignettage

Remarque : le conditionnement primaire est séparé du secondaire soit par un corridor ou carrément un autre atelier dédié au conditionnement secondaire et tertiaire, qui communique avec le primaire à travers une ouverture de passage des flacons remplis et sertis.

- **Conditionnement tertiaire.**

Le regroupement en cartons puis en palettes pour le stockage au magasin.

9.6 Altération et conservation du sirop.

L'altération d'un sirop peut être due à un trop faible ou à une trop forte concentration en sucre :

S'il est trop concentré (trop cuit), le saccharose cristallise. Il suffit d'ajouter la quantité d'eau nécessaire pour ajuster la densité.

S'il est trop dilué : la teneur en sucre est insuffisante d'où la prolifération des microorganismes, levure, moisissures, interversion du sucre et fermentation alcoolique.

Si le sirop supporte l'action de la chaleur, il pourra être ramené à la densité voulue par maintien un moment à ébullition.

Pour la conservation il est conseillé de mettre les sirops en flacons bien bouchés dans des endroits frais.

La présence d'un peu d'alcool dans certains sirops facilite leur conservation mais cette addition est à éviter pour les enfants.

Pour certaines formules il est nécessaire d'ajouter des conservateurs antimicrobiens.

9.7 contrôle de la qualité du produit fini

Pour la vérification des teneurs, la stabilité, les propriétés physico-chimiques des médicaments de nombreuses techniques d'analyse sont disponibles à chaque étape pour assurer un procédé de production garantissant la qualité des produits finis et une libération rapide des lots.

- contrôle de la densité du sirop
- Contrôle visuel des contenants a pour but d'éliminer des défauts soit esthétiques (rayures sur le verre) soit des défauts liés au remplissage du produit (particules ou fibres dans le produit).

Ce contrôle visuel est une opération pharmaceutique qui fait partie du processus de qualité, au même titre que tous les autres contrôles faits sur les produits

- Pesé des flacons après remplissage.
- Torque mètre : c'est un appareil qui sert à contrôler la pression d'ouverture du bouchon.

9.8 Magasin et expédition.

L'ensemble du lot est bloqué dans un magasin ou des prélèvements d'échantillons sont effectués par le laboratoire de contrôle : une partie est destinée au contrôle du produit fini et une partie est conservée en échantillothèque.

Après examen du dossier de lot, la libération du lot pour l'expédition est effectuée selon une procédure précise.

La traçabilité des produits pharmaceutiques et de l'ensemble des articles entrant dans la production constitue une obligation réglementaire, elle ne s'applique pas uniquement à la production, mais aussi au stockage, durant lequel le produit reste sous la responsabilité du fabricant.

Egalement il incombe au fabricant de connaître la localisation et donc les destinataires de chaque lot, afin de pouvoir procéder à un éventuel retrait d'un produit en cas de problème.

9.9 Etude de stabilité.

Contrôle de l'évolution qualitative et quantitative du produit fini établi par le fabricant dans le but de valider la DLUO date d'utilisation optimal avant la commercialisation du produit. Les études de stabilité peuvent être sous traitées.

Déroulement de l'étude : les échantillons de produits sont stockés dans des enceintes climatiques, dans lesquelles la température et l'hygrométrie sont défini.

Tableau d'étude de stabilité.

étude	Conditions d'étuvage	Durée préconisées
En temps réel	25° 60% HR	1, 2, 3, 6, 12, 18,22 mois
intermédiaire	30° 65%HR	1, 2, 3, 6, 9, 18, 24,36 mois
accélérée	40° 75%HR	1, 2,3 et 6 mois

PRODUIT	OPERATIONS	CONTROLES	validation
1-formulation	<pre> graph TD A[EAU PURIFIEE] --> B[MELANGE I CHAUFFAGE] C[SACCHAROSE] --> B B --> D[Refroidissement de la solution de saccharose] E[EXIPIENT1] --> F[MELANGE FINAL CP] G[PRINCIPE ACTIF] --> F D --> F H[EXIPIENT2] --> F F --> I[FILTRATION] I --> J[STOCKAGE MELANGE FINAL] J --> K[] </pre>	<p>Contrôle matériels, Conformité MP, Atmosphère, Contrôle des pesées, Mesure, conformité</p> <p>Contrôle visuel de la dissolution du sucre</p> <p>Contrôle visuel de la dissolution</p> <p>Homogénéité du mélange final, densité, PH</p> <p>Filtration, efficacité, limpidité, clarté</p> <p>Contrôle du PH, densité, dosage du Principe actif</p>	<p>Temps de chauffage La température Vitesse d'agitation</p> <p>Le temps de stockage</p>
<p>II. CONDITIONNEMENT PRIMAIRE (Flacon)</p>	<pre> graph TD A[REPARTITION FLACONS] --> B[SERTISSAGE] B --> C[] </pre>	<p>Contrôle de la répartition et du volume.</p> <p>Contrôle du sertissage Etanchéité des flacons</p>	<p>La cadence du remplissage</p>
<p>II. CONDITIONNEMENT SECONDAIRE (Etiquette, Etui, Notice, Vignette, Carton groupage)</p>	<pre> graph TD A[ETIQUETAGE] --> B[MISE EN ETUI] B --> C[] </pre>	<p>Contrôle étiquetage, vignetage, étui, Contrôle du produit fini.</p>	

Conclusion.

Les industries pharmaceutiques doivent s'adapter à différentes évolutions:

EVOLUTION DES BESOINS :

Le niveau d'exigence de la qualité requise pour les produits de santé continue de Croître au fur et à mesure de l'évolution des connaissances scientifiques, et cherche à garantir L'absence de risque lié au produit.

Le principe de précaution s'applique aussi au médicament, et seul un système d'assurance de la qualité intégrant l'analyse des risques et une traçabilité totale des opérations, peut aujourd'hui autoriser la libération d'un produit sur le marché.

L'industrie pharmaceutique doit adopter une politique pour définir un planning de validation, les moyens possibles à mettre en place et les gains à obtenir. de plus, elle doit définir une stratégie de validation réfléchie et élaborée afin de minimiser les couts, le temps, les moyens humains et matériels nécessaire et d'augmenter la fiabilité du raisonnement et donc des résultats.

Enfin, elle doit élaborer une méthodologie définissant les étapes à mettre en œuvre au niveau du site pour effectuer la validation.

Avant de se lancer dans les essais, l'entreprise vérifiera que tous les pré requis à la validation sont satisfait, ainsi elle commence sa validation dans de bonnes conditions.

Les références bibliographiques :

- BPF 2011 : les bonnes pratiques de fabrication.
 - La pharmacopée européenne.
 - Directive sur la validation des formes posologiques pharmaceutique (GUI-0029) santé canada.
 - Les salles blanches dans l'industrie réalisent par louis ERRAUD.
 - Les acteurs métier de l'industrie pharmaceutique département génie biologique richard christen.
 - Validation des systèmes d'eau purifiée dans l'industrie pharmaceutique.
 - Systèmes d'eau aspect et validation par Patrick Bronsard
 - thèse baillygerome stratégie de validation du nettoyage dans l'industrie chimique et pharmaceutique.

 - dossier technique jean- François TECHNIP.
 - Thèse validation de nettoyage dans l'industrie pharmaceutique par claire Bolzan.
 - Cour de 2^{ème} année Master Pharmacie (l'eau pour usage pharmaceutique).
 - ELGA les spécialistes de l'eau des laboratoires.
 - Le guide de l'industrie.
 - Process validation (général principles and practices).
 - Cahier des procédures de ival pharma.
 - Guide de la qualité de l'air.
 - Le guide NORGREN pour une préparation d'air efficace (air comprimé propre).
 - Air comprimé dans l'industrie François Poyet.
 - Abrégés de la Pharmacie Galénique (BPF) par A. le HIR.
- validation des procédés de nettoyage Laurence CONTE
- arrêté du 10 out 2004 relatif aux bonnes pratiques de fabrication

- version final de l'annexe 15 du guide communautaire des BPF.
- Guide OMS des normes relatives aux bonnes pratiques de fabrication pour la validation d'un procédé
- ligne directrice de l'agence française de la sécurité sanitaire des produits de santé, 2009.
- La production pharmaceutique des médicaments injectable Lilly
- la forme liquide (cours de pharmacologie)
- Thèse validation du procédé de fabrication appliquée aux formes solides orales présentées par Marianne Raynaud.