

Université Aboubakr Belkaïd de Tlemcen
Faculté de Médecine Faculté de Technologie
Département de Pharmacie



Mémoire de fin d'étude en vue de l'obtention du diplôme de
Master en Pharmacie Industrielle Option Production

Intitulé du thème

Validation d'un Procédé de fabrication d'une forme sèche

Lyrica® Gélule

Présenté par

Nadia KECHEMIR

Maître de stage : **Dr Aziz Rabah BENABBAS**

Encadreur universitaire : **Dr D. BENATTA**

Président du jury

Dr H. BENAMARA

- Assistant en pharmacie galénique

Membre du jury

Dr D. CHIKH

- Maître assistant en pharmacie galénique

Dr H. BELMAHI

- Chef de service de toxicologie

2012 /2013

Remerciement

En premier lieu, je tiens à remercier sincèrement Mr A. BENABBAS, mon maître de stage, pour m'avoir accueillie au sein du département de production, pour m'avoir guidé dans mon travail, pour sa confiance et ces conseils avisés sur le métier de pharmacien industriel et ceci malgré ces innombrables responsabilités au sein de Pfizer.

Je remercie Dr D. BENATTA, pour l'encadrement universitaire de ce travail.

J'exprime également mes sincères remerciements au Dr H. BENAMARA, au Dr D. CHIKH, et au Dr H. BELMAHI, pour l'honneur que vous me faite en acceptant d'évaluer ce travail.

Je remercie également le Pr K. TAOULI, pour nous avoir assuré une formation de qualité, ainsi que tous le corps professoral, pour tous les efforts fournis durant ces deux années de master.

J'adresse un grand merci à toute l'équipe PSM, une pensée particulière à Samir, Rabah, Fethi, et Houda, merci pour vos encouragements, votre confiance et surtout votre bonne humeur qui m'a accompagné tout au long de mon stage.

Je dédie ce travail

A mes parents ;

A ceux qui m'ont accueillie, accompagnée et encouragée durant les deux années de master ;

Et enfin a mes amies qui ont marquées ce master de souvenirs inoubliables.

Sommaire

Liste des abréviations.....	5
Présentation Pfizer.....	6
Introduction.....	8
Première partie : Contexte réglementaire et définitions générales.....	9
1. Validation et qualité.....	10
1.1. Notion de qualité.....	10
1.2. Système d'assurance de la qualité.....	10
1.3. Maîtrise de la qualité.....	11
2. Validation et réglementation.....	12
2.1. Historique de la validation.....	12
2.2. Intérêt de la validation.....	12
2.3. Les bases réglementaires en vigueur.....	13
2.3.1. GMP Européenne.....	14
2.3.1.1. Chapitre 5 « Production ».....	14
2.3.1.2. Ligne directrice 15 « Qualification et Validation ».....	15
2.3.2. GMP Américaine.....	16
3. Validation des procédés de fabrication en industrie pharmaceutique.....	18
3.1. Place de la validation d'un procédé de fabrication.....	18
3.2. Les types de validation de procédé de fabrication.....	18
3.2.1. Validation prospective.....	18
3.2.2. Validation concomitante.....	19
3.2.3. Validation rétrospective.....	19
3.3. La maîtrise des changements, la revue qualité périodique et la revalidation.....	20
3.3.1. Maîtrise des changements.....	20
3.3.2. Revue qualité périodique.....	20
3.3.3. Revalidation.....	22
3.4. Autres types de validation.....	23
3.4.1. Validation des équipements : Qualification.....	23
3.4.2. Validation des méthodes analytiques.....	25
3.4.3. Validation des procédés de nettoyage.....	26
3.4.4. Validation des systèmes informatiques.....	26
Deuxième partie : Projet de transfert pharmaceutique de la technologie du procédé de fabrication de Lyrica® 50 mg.....	28
1. Description de la Pregabaline (Lyrica®).....	29
2. Projet de transfert pharmaceutique de la technologie du procédé de fabrication de Lyrica® 50mg.....	31
2.1. Définition d'un transfert de technologie dans l'industrie pharmaceutique.....	32
2.2. Les étapes de transfert technologique du process de Lyrica® 50mg.....	33

2.2.1. Définir la technologie.....	33
2.2.2. Évaluation des risques.....	35
2.2.3. Planification stratégique.....	38
2.2.4. Évaluation à long terme.....	39
2.3. Le transfert analytique.....	40
2.4. Documentation support.....	40
2.5. Structure du groupe projet.....	41
3. Étude de faisabilité.....	43
Troisième partie : Validation prospective du procédé de fabrication de Lyrica® 50mg.....	48
1. Objectifs.....	49
2. Les pré-requis à la validation.....	49
2.1. Équipement.....	49
2.2. MP/AC.....	50
2.3. Conditions environnementales.....	50
2.4. Documentation support.....	51
2.4.1. Plan maître de validation.....	51
2.4.2. Protocole de validation.....	52
2.4.3. Protocole de fabrication.....	52
2.4.4. Fiche IPC.....	52
3. Méthodologie de validation du process.....	52
3.1. Formule qualitative et quantitative de Lyrica® 50mg.....	53
3.2. Description du process.....	53
3.3. Les paramètres critiques du process.....	56
3.4. Le plan de validation.....	56
3.4.1. Validation du mélange final.....	57
3.4.2. Validation de la mise en gélule.....	58
3.4.3. Validation du conditionnement.....	59
3.5. Contrôle des variables du process.....	60
3.5.1. Contrôle du produit après chaque étape de fabrication et conditionnement.....	60
3.5.2. Contrôle des variables relatives au process.....	60
3.6. Étude de capabilité.....	60
3.7. Étude de stabilité.....	61
4. Enregistrement et interprétation des résultats.....	63
Conclusion.....	69
Liste des tableaux.....	70
Liste des figures.....	71
Annexe 1 : Le flux des matières au sein de PSM.....	72
Annexe 2 : Matrice de l'évaluation des risques.....	73
Annexe 3: Référentiel de classement.....	76
Bibliographie.....	77

Liste des abréviations

AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AFNOR	Association française de normalisation
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
BPF	Bonne Pratique de Fabrication
CFR	Code of Federal Regulations
EMA/EMA	European Medicinal Agency
FDA	Food and Drug Administration
cGMP	(current) Good Manufacturing Practice
IPC	In Process Control
MSP	Maîtrise Statistique des procédés
APR	Revue Annuel Produit
PF	Produit Fini
MP	Matière Première
AC	Article de Conditionnement
LCQ	Laboratoire de Contrôle Qualité
Prod	Département Production
AQ	Département Assurance Qualité
ENG	Département engineering
EHS	Département environnement hygiène et sécurité
MSDS	Material Safety Data Sheet
AMTE	Analytical Method Transfer Exercise
Blend	Produit intermédiaire (mélange)
Vrac	Produit semi fini
Process	Procédé de fabrication
PQS	Pfizer Quality Standard
PGM	Pfizer Global Manufacturing
PSM	Pfizer Saïdal Manufacturing
EPI	Équipement de Protection Individuel
SWOT	Strength, Weakness, Opportunities and Threats
ALU	Aluminium

Présentation de Pfizer

Pfizer est une entreprise pharmaceutique d'origine américaine, placée sous la direction d'Ian Read. Il a été nommé Directeur général de Pfizer en **2010** et a été également élu, la même année, Président du Conseil d'Administration.

Tout a débuté en **1849** : un an après son arrivée à New York en provenance d'Allemagne, le chimiste Charles Pfizer s'associe à son cousin, le confiseur Charles Erhart, pour fonder à Brooklyn la « Chas. Pfizer and Company.Inc » une entreprise spécialisée dans les produits chimiques. A Londres, en **1928**, sir Alexander Fleming avait découvert la pénicilline, mais, faute d'un procédé permettant de la synthétiser en grande quantité, elle est demeurée une simple curiosité de laboratoire. C'est en **1942**, année où Pfizer est inscrite en Bourse, que l'entreprise met à profit son expertise en fermentation pour devenir la première à réaliser la production de masse de ce médicament. En **1945**, Pfizer devient le plus grand producteur de pénicilline au monde.

En **1959**, Pfizer lance sur le marché le nouvel antibiotique Terramycine, premier médicament issu de la recherche systématique.

Au début des années **1960**, Pfizer est le principal fabricant du nouveau vaccin contre la poliomyélite.

Tout au long des années **1970** et **1980**, la société continue de mettre au point des médicaments novateurs sous le nom de « Pfizer Inc. ».

Pfizer est également connue pour ses fusions avec de nombreuses sociétés concurrentes, notamment son acquisition de Warner-Lambert en **2000**, de Pharmacia en **2003** et de Wyeth en **2009**.

Site Pfizer Saïdal Manufacturing

Le groupe Pfizer possède 89 sites de production dans le monde. Actuellement, il possède une filiale en Algérie : PPA (Pfizer Pharm Algérie).

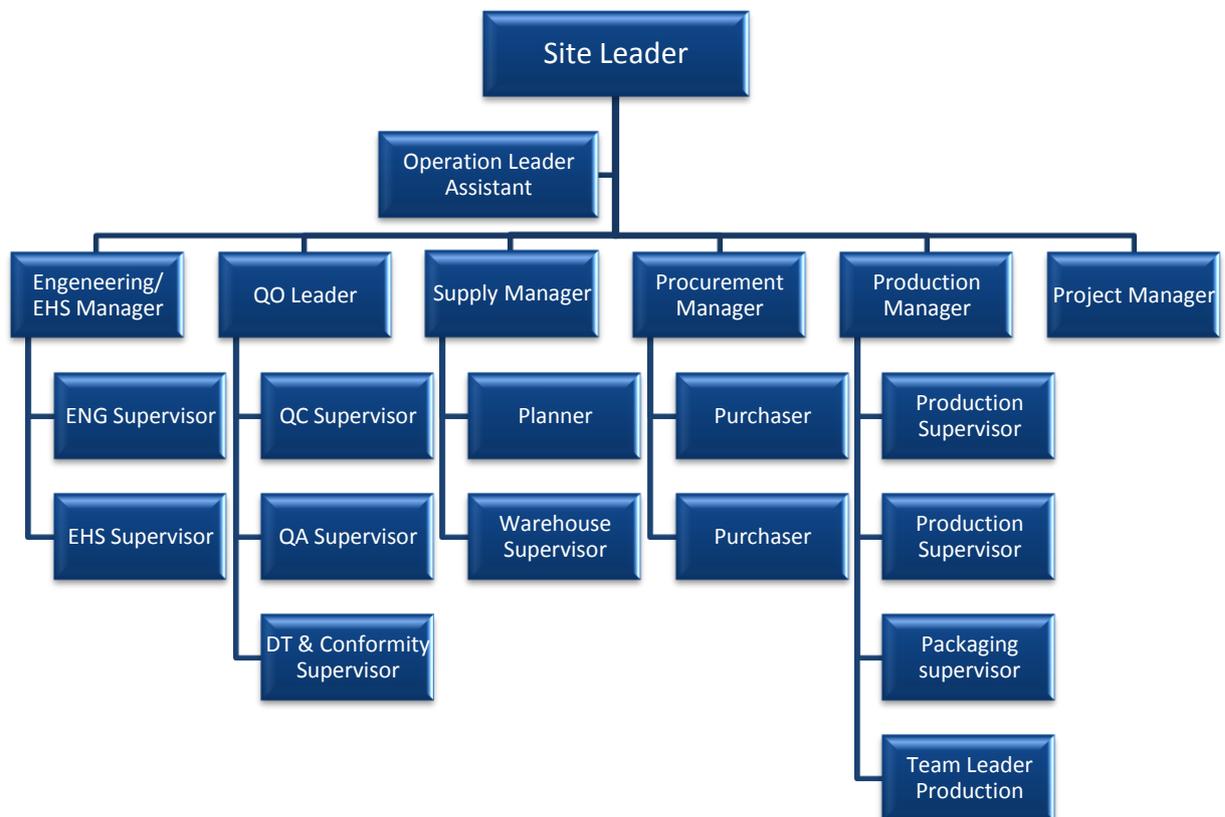
Cette dernière se compose de trois entités distinctes:

- PPA ; qui s'occupe des affaires règlementaires, du commercial, des ressources humaines, etc.
- PPA distribution ; chargée de l'importation et de la distribution des produits pharmaceutiques à travers le territoire national.
- PSM (Pfizer Saïdal Manufacturing) Créée en **1998**, c'est une joint venture entre Pfizer (70%) et Saïdal (30%), avec un investissement de 30 millions de Dollars en Algérie,

ayant pour objectif la production de médicaments, à usage humain issus de la recherche Pfizer, par le biais d'un transfert technologique complet. La production effective a commencé en **2003**, avec la fabrication de formes sèches (Comprimés et Gélules), ainsi que leur conditionnement primaire et secondaire.

PSM est composée d'une équipe pluridisciplinaire 100% Algérienne formé de 56 employés ainsi que de 30 sous-traitants.

Ci-dessous est représenté l'organigramme structurel interne de PSM Algérie



Introduction

Au sein de l'industrie pharmaceutique, le département de production assure la fabrication et le conditionnement des produits pharmaceutiques, ceci en s'accommodant aussi bien des contraintes industrielles que réglementaires et économiques.

Afin d'assurer l'efficacité et la sécurité des médicaments après leur mise sur le marché, ces derniers doivent être testés sur leur identité, pureté, qualité, dosage et stabilité. Au regard de cette réalité les producteurs pharmaceutiques sont donc dans l'obligation de démontrer qu'ils maîtrisent et contrôlent tous les aspects critiques de leurs opérations spécifiques de fabrication. Pour ce faire, les unités de fabrication procèdent à l'approche de validation.

La validation est l'expression d'une séquence d'activité ayant pour but de démontrer et documenter qu'un médicament est fabriqué par des procédés maîtrisés répondant aux spécifications préétablies. Par conséquent, la validation est garante de la qualité du produit pharmaceutique fabriqué ; elle est effectuée en se basant sur des principes scientifiques afin d'établir la capabilité et la répétabilité du procédé et d'assurer la conformité du médicament.

Au cours du projet de transfert et de validation du procédé de fabrication d'une forme sèche au sein de l'unité de production PSM, il se pose la question suivante: réussiront-ils à maîtriser le transfert pharmaceutique du procédé de fabrication et la production de trois lots de validation de manière reproductible et conforme aux spécifications ?

Après la présentation du contexte réglementaire et les principaux référentiels liés à la validation, cette thèse présente le concept de validation des procédés en industrie pharmaceutique, puis elle propose d'explorer le projet de transfert pharmaceutique du procédé de fabrication qui a été conduit, ainsi que la validation proprement dite en se basant sur les étapes suivies en les analysants une à une, ce qui permettra par la suite de conclure sur l'atteinte des objectifs de ce projet.

Première partie
Contexte Réglementaire et Définitions Générales

Le secteur pharmaceutique est un secteur à fort potentiel, raison pour laquelle il doit être bien contrôlé et régulé afin d'offrir un marché compétitif.

La formulation d'une politique pharmaceutique doit être suivie immédiatement de l'adoption d'une législation appropriée et d'une réglementation qui lui apportent un cadre juridique et en assurent l'exécution. La législation a un rôle important à jouer pour que les produits pharmaceutiques soient d'une qualité, d'une innocuité et d'une efficacité acceptables, elle doit aussi régir leur disponibilité et leur distribution.

1. Validation et Qualité

1.1. Notion de Qualité

L'AFNOR définit la qualité comme étant « l'ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou service qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire les besoins explicites ou implicites d'un client ou des utilisateurs ». Ce concept général s'applique à tous les secteurs d'activité et concourt à satisfaire le client.

Appliquée au domaine pharmaceutique, la qualité correspond à l'ensemble des facteurs qui contribuent à la sécurité, l'efficacité et l'acceptabilité des médicaments. La qualité représente également un outil d'amélioration compétitive et d'optimisation, elle permet aussi de garantir la maîtrise des systèmes et leurs progrès.

Chaque entreprise pharmaceutique se doit donc de concevoir et de mettre en œuvre une politique de qualité visant à garantir que les médicaments fabriqués présentent la qualité requise. Ce système ainsi mis en place couvre toutes les phases de développement du médicament de sa conception à sa commercialisation.

1.2. Système Assurance de la Qualité

Selon le guide des BPF, l'assurance qualité est définie comme « un large concept qui couvre tout ce qui, individuellement et collectivement, peut influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments fabriqués aient la qualité voulue selon les fins auxquelles ils sont destinés »^[1].

Elle veille au respect des règles et des procédures concernant l'ensemble des processus de l'entreprise : production, conditionnement, logistique, approvisionnement, gestion de production, systèmes d'information, formation. L'assurance qualité est donc le garant du « faire bien ».

L'assurance qualité a pour mission de garantir la qualité des produits en agissant sur les 5M. En d'autres termes, pour assurer le maintien de la qualité, l'assurance qualité peut se résumer en une

démarche qui tend vers le zéro défaut. Cette démarche prévient l'erreur ou le défaut, plutôt que d'avoir à le constater à posteriori.

Un système d'assurance de la qualité approprié à la fabrication des médicaments doit pouvoir garantir entre autre la validation des procédés de production assurant ainsi son efficacité et sa reproductibilité.

1.3. Maîtrise de la Qualité

La maîtrise de la qualité est l'ensemble des techniques et activités à caractère opérationnel utilisées pour satisfaire les exigences de qualité. Maîtriser la qualité, ce n'est autre chose que de définir et mettre en œuvre les dispositions nécessaires pour créer un produit ayant les caractéristiques voulues ; c'est maîtriser les activités qui concourent à la création du produit et leurs résultats ; c'est maîtriser le processus de création ^[2].

Les 5M représentent les cinq paramètres clés visant à garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité d'un produit, et qu'il faut donc maîtriser. Définis par Ishikawa, ils sont très souvent cités et repérés comme des éléments de maîtrise d'une activité ou d'un processus.

Les 5 questions à se poser sont les suivantes ^[3]:

- Le personnel (Main-d'œuvre) est-il compétent, formé?
- Les Matériaux sont ils adaptés, entretenus?
- Les Méthodes de travail sont elles définies, validées?
- Le Milieu (environnement de travail) est il adapté?
- Les Matières premières sont-elles satisfaisantes?

On voit bien que si des actions sont mises en œuvre pour maîtriser ces paramètres et que ces actions sont efficaces, le produit sera satisfaisant et que le contrôle sera là uniquement pour le vérifier. On anticipe, on ne subit plus.

L'un des principes de base de la qualité est la prévention et l'amélioration permanente, cela signifie que la qualité est un projet sans fin dont le but est de prendre en compte les dysfonctionnements le plus en amont possible ; ainsi la qualité peut être représentée par un cycle d'actions correctives et préventives, appelé « Roue de Deming » (PDCA) qui est un concept ayant comme but la maîtrise et l'amélioration de la qualité en 4 temps :

- Plan (planifier) : définir les objectifs à atteindre
- Do (faire) : mise en œuvre des actions correctives
- Check (vérifier) : vérifier l'atteinte des objectifs fixés

- Act (agir) : prendre les mesures préventives

2. Validation et Réglementation

2.1. Historique de la validation ^[4]

Avant le début des années **1960**, la validation ne représentait pas une exigence réglementaire, les industries pharmaceutiques n'étaient pas obligées de prouver la sécurité de leurs médicaments.

Avant **1962**, les écarts aux spécifications étaient démontrés en prélevant des échantillons sur le produit fini et de les analyser.

En **1962**, aux États-Unis l'amendement Kefauver-Harris (respectivement sénateur et procureur) exige des fabricants de médicaments de démontrer l'efficacité, la sécurité de leurs produits, et de déclarer leurs effets indésirables à la FDA.

C'est en **1963** que les premiers règlements cGMP, basés sur les directives de contrôle ont été publiés et devenus effectifs.

En **1978**, l'expression « procédé de fabrication validé » a été définie dans « Drug Process Inspections Compliance Program » un programme exigeant la conduite d'un échantillonnage massif et d'essais sur les lots fabriqués.

En mai **1987**, une directive sur les principes généraux de validation de procédé a été émise pour les industries pharmaceutiques (U.S. FDA, 1987), cette directive a été récemment mise à jour (U.S. FDA, 2011).

En **1989**, première édition du guide Européen GMP: il remplace toutes les directives nationales dans l'union Européenne.

En Europe **2001**, l'annexe 15 du guide GMP intitulée « Qualification et Validation » (Commission Européenne 2001) et la « Note for Guidance on Process Validation » (EMA, 2001).

En **2010**, révision de la directive EMA 2001.

2.2. Intérêt de la validation ^[5]

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

Les autorités réglementaires exigent que le médicament soit testé afin de prouver qu'il répond aux critères de qualité, sécurité et efficacité avant sa mise sur le marché, c'est pour cela que les

fabricants de médicaments sont dans l'obligation de démontrer qu'ils contrôlent les aspects critiques de leurs opérations de fabrication.

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

- Une meilleure compréhension du procédé
- Réduction des risques de pertes financières dues aux défauts
- Réduire le risque de non conformité à la réglementation
- Fournit l'assurance que le produit fabriqué présente les spécifications prédéfinis
- Augmentation de la productivité

La validation de procédé de production pharmaceutique doit fournir la preuve écrite que le procédé est capable, avec répétabilité, d'assurer la production d'un médicament de qualité requise.

La validation de procédé est considérée comme un moyen de gestion stratégique de la qualité et d'amélioration des performances ; elle a des avantages reconnus (pour les patients aussi bien que les fabricants) et dorénavant, le défi est de trouver le juste niveau de validation rentable, sans sacrifier la sécurité des patients.

2.3. Les bases réglementaires en vigueur

Les opérations de production pharmaceutique doivent suivre des instructions et des procédures bien définies en vue d'obtenir des produits répondant aux exigences du dossier d'AMM et n'exposant les patients à aucun risque lié à des carences en matière de sécurité, de qualité ou d'efficacité. La réalisation de cet objectif de qualité passe par la validation de procédé de fabrication qui permet d'évaluer méthodiquement les facteurs qui ont une incidence sur le produit fini.

Chaque étape du procédé de fabrication doit être contrôlée pour augmenter la probabilité que le produit fini possède toutes les spécifications de qualité désirées.

Deux types de contrôles peuvent être réalisés sur les étapes de production:

- Le contrôle des paramètres relatifs au procédé de production (par exemple : lors de l'opération granulation, contrôle et suivi continu de la température).
- Le contrôle du produit après chaque étape de fabrication (par exemple : réalisation du profil granulométrique sur le mélange après l'opération mélange).

Les recommandations et les concepts exposés dans les directives décrites ci-dessous peuvent être appliqués à l'usage des fabricants de produits pharmaceutiques et fournissent une base pour la construction d'une approche complète sur la validation :

2.3.1. GMP Européenne^[1]

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

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

Le secteur pharmaceutique doit se conformer au guide des BPF publié au Bulletin Officiel n°2009/9 bis (AFSSAPS, 2009), mais les BPF ne sont pas censés freiner le développement de nouveaux concepts, à condition qu'ils aient été validés et qu'ils procurent un niveau de garantie au moins équivalent à celui prévu par le guide des BPF.

Le guide des BPF est constitué de 9 chapitres généraux et de 20 Lignes Directrices particulières.

Les concepts de la validation d'un procédé de fabrication sont décrits dans le chapitre 5

« Production » et dans la Ligne Directrice 15 « Qualification et Validation ».

2.3.1.1. Chapitre 5 « Production »

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

5.21. « Les études de validation doivent conforter les bonnes pratiques de fabrication ; elles doivent être menées conformément à des procédures définies. Les résultats et les conclusions doivent être consignés ».

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

5.23. « Il convient de valider toute modification importante du processus de fabrication, y compris au niveau du matériel ou des produits, lorsque cette modification peut affecter la qualité du produit ou la reproductibilité du processus ».

5.24. « Les procédés et les procédures doivent être périodiquement soumis à une nouvelle validation critique en vue de confirmer leur aptitude à conduire aux résultats escomptés ».

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

2.3.1.2. Ligne directrice 15 « Qualification et Validation »

La présente annexe décrit les principes de la qualification et de la validation applicables à la fabrication des médicaments : « En vertu des BPF, les fabricants sont tenus de définir le travail de validation à effectuer en vue de démontrer qu'ils contrôlent les aspects critiques de leurs opérations spécifiques. Les changements importants apportés aux installations, équipements et procédés susceptibles d'influencer la qualité du produit, doivent être validés. Une méthode axée sur une évaluation des risques doit être utilisée afin de déterminer le champ d'application et l'étendue de la validation ».

La qualification représente « une opération destinée à démontrer qu'un matériel fonctionne correctement et donne réellement les résultats attendus ».

La ligne directrice 15 décrit également la documentation à fournir pour toute planification de validation, ainsi que les documents relatifs aux processus de validation, et donne des définitions sur les différentes approches de la validation (prospective, concomitante et rétrospective).

Enfin, toute validation doit être effectuée sur des équipements qualifiés, avec des méthodes analytiques validées et un personnel formé. Une évaluation régulière de l'état de qualification et validation doit être effectuée pour vérifier leur bon fonctionnement.

20. « Les exigences et les principes exposés dans le présent chapitre sont applicables à la fabrication de formes pharmaceutiques. Ils couvrent la validation initiale des nouveaux procédés, la validation initiale des procédés modifiés et la revalidation ».

21. « La validation des procédés doit normalement s'effectuer préalablement à la distribution et à la vente du médicament (validation prospective). Lorsque cela n'est pas possible, il peut, à titre exceptionnel, s'avérer nécessaire de valider les procédés au cours de production de routine (validation simultanée, ou concomitante). Les procédés en service depuis un certain temps doivent également être validés (validation rétrospective) ».

22. « Les installations, systèmes et équipements qui seront utilisés doivent avoir été qualifiés et les méthodes d'essais analytiques doivent être validées. Le personnel participant aux activités de validation doit avoir reçu une formation appropriée ».

23. « Les installations, systèmes, équipements et procédés doivent être régulièrement évalués en vue de vérifier leur état de bon fonctionnement ».

2.3.2. GMP Américaine ^[6]

Aux États Unis, les GMP sont régies par le code of Federal Regulations, tittle 21, part 211 (FDA, 2010).

Le guide des GMP américaines est constitué de 11 chapitres généraux, semblable à ceux décrit dans le guide des GMP européennes.

Suite à la requête des industries pharmaceutiques auprès de la FDA au sujet d'une directive spécifique concernant la validation de procédé afin d'assurer la conformité des médicaments, la FDA a émis une directive intitulée « Guideline on General Principles of Process Validation, 1987 Guideline » sur les principes généraux des procédures de validation. Suite a cela, la FDA a acquis une expérience supplémentaire dans la surveillance réglementaire, ce qui lui à permis de mettre à jour les recommandations concernant la validation : cette nouvelle directive s'intitule « Process Validation : General Principles and Practices, 2011 Guideline »^[7] Cette directive mise à jour, définit la validation d'un procédé de fabrication comme étant « la collecte et l'évaluation des données, de la phase de conception du procédé jusqu'à la phase de production et qui établit la preuve scientifique que le process est capable de produire des produits de qualité »^[7].

La validation d'un procédé de fabrication contribue grandement à assurer la qualité des médicaments. Le principe de base de l'assurance de la qualité est un médicament qui doit être produit et adapté à son utilisation prévue. Ce principe doit réunir les conditions suivantes ^[7]:

- Qualité, sécurité et efficacité, des spécifications qui font parties intégrante du produit
- La qualité ne peut être assurée uniquement sur le produit fini
- Chaque étape du procédé de fabrication est contrôlée pour garantir que le produit fini est conforme à toutes les caractéristiques du produit

Dans cette optique, cette directive, se base sur une approche de « Life Cycle » pour la validation d'un procédé de production fondé scientifiquement sur des pratiques de conception, de validation et de vérification du procédé. Elle décrit les activités de validation d'un procédé de production pharmaceutique en 3 étapes englobant tout le cycle de vie du produit ^[7]:

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

La figure ci-dessous illustre la façon dont les trois étapes du processus de validation se rapportent les unes aux autres et les mesures prises pendant et à chaque étape.

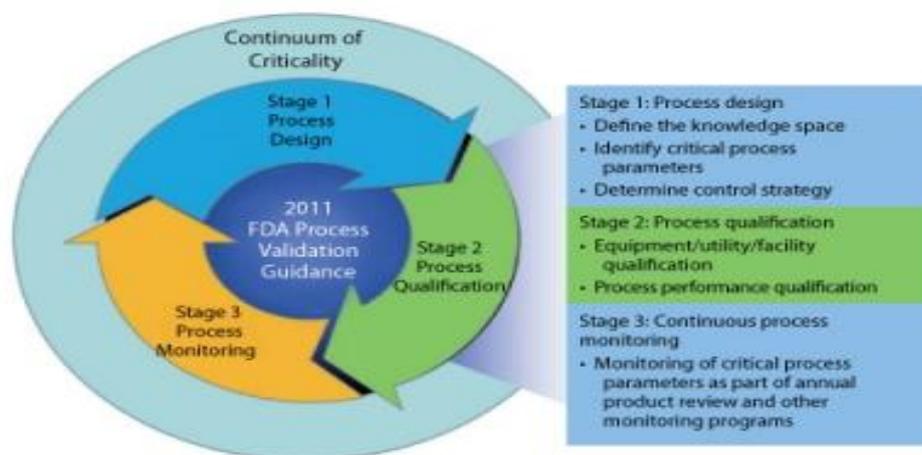


Figure 1: Les étapes du processus de validation^[8]

La politique réglementaire appliquée par Pfizer

PGM a élaboré les PQS, des normes appliquées par toutes les filiales du groupe PGM dans le monde. Les PQS représentent une harmonisation des exigences réglementaires propres au groupe PGM. L'application des standards PQS par les filiales Pfizer est une exigence réglementaire assurant ainsi leurs conformités. On retrouve des PQS pour :

- Équipements/utilités
- Laboratoire
- Production
- Qualité
- Validation

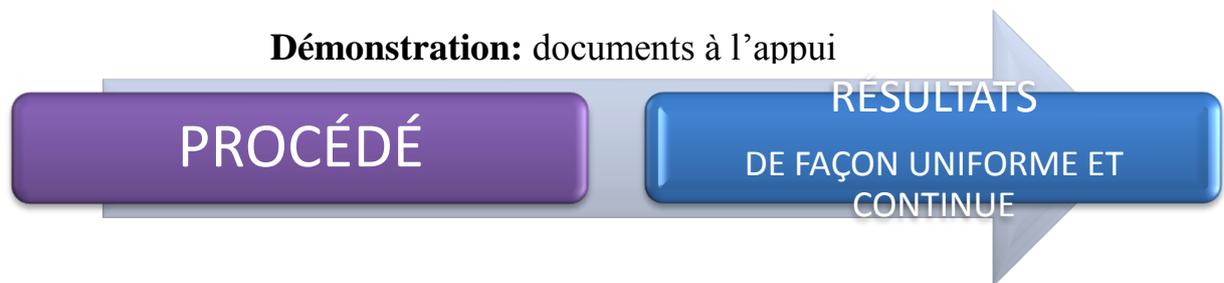
3. Validation des procédés de fabrication en industrie pharmaceutique

3.1. Place de la validation d'un procédé de fabrication

La validation fait partie intégrante de l'assurance de la qualité. Une opération validée est une démarche dont on a prouvé qu'elle permettait de fabriquer des lots uniformes répondant aux spécifications préétablies.

La validation par elle même n'améliore pas le procédé. Elle peut seulement confirmer ou éventuellement infirmer que le procédé a été mis au point selon les règles et qu'il est maîtrisé.

Pour être bien menée, la validation exige une étroite collaboration entre les différents services (production, engineering, assurance et contrôle de la qualité), cela est particulièrement important, afin de faciliter les validations ultérieures et leurs évaluations lors des audits de qualité ou des inspections par l'autorité de réglementation.



3.2. Les types de validation des procédés de fabrication

Selon le moment où elle se situe par rapport à la production, la validation peut être prospective, concomitante, ou rétrospective :

3.2.1. Validation prospective ^[10]

C'est une validation réalisée avant la production en routine de produits destinés à la vente. Elle concerne soit un nouveau produit ou un produit fabriqué selon un procédé de fabrication modifié, où les modifications sont importantes et peuvent se répercuter sur les spécifications du produit.

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

- l'élaboration des spécifications du process
- l'élaboration des méthodes d'analyse et des plans d'échantillonnage
- la constitution des dossiers de lot de fabrication, de conditionnement et des protocoles de validation
- la définition des spécifications des matières premières et du produit fini
- la mise en route de lots de validation

- Les contrôles applicables aux principaux équipements et à l'environnement
- Les lots fabriqués aux fins de la validation d'un process doivent être de taille identique aux futurs lots industriels

Une fois les essais réalisés et évalués, on procède à une évaluation globale. Si le résultat final est acceptable, le procédé est déclaré satisfaisant. Les procédés non satisfaisants doivent être modifiés et améliorés jusqu'à qu'une revalidation montre qu'ils sont devenus satisfaisants.

Cette forme de validation à l'avance est une preuve de maîtrise des étapes critiques du process et permet de réduire le risque d'erreurs au cours de la production en routine.

3.2.2. Validation concomitante ^[10]

Il s'agit de la fabrication de lot de validation simultanément à ceux destinés à la vente c'est-à-dire en cours de production.

A titre exceptionnel, on peut accepter qu'aucun programme de validation ne soit effectué avant le démarrage de la production de routine, cette décision doit être justifiée, documentée et approuvée.

3.2.3. Validation rétrospective ^[14]

Il s'agit d'une validation réalisée pour un produit déjà sur le marché et fondée sur une multitude de données recueillies sur plusieurs lots en fonction du temps. La validation rétrospective peut être utilisée pour d'anciens produits que le fabricant n'a pas validés lorsqu'ils ont été mis sur le marché, mais qui doivent maintenant être validés pour être conformes aux exigences.

Les étapes qu'elle comporte consistent à élaborer un protocole spécifique et à 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 équipements, 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.

3.3. La maîtrise des changements, la revue qualité périodique et la revalidation

3.3.1. La maîtrise des changements ^[1]

La maîtrise des changements a pour objectif la détermination des mesures pouvant s'avérer nécessaires pour garantir et démontrer que la validité du système perdure.

Un changement est défini comme étant une modification d'état, de nature, de situation, ou toute transformation faite de façon permanente.

Des procédures écrites doivent être établies en vue de décrire les mesures à mettre en œuvre en cas de modification d'une matière première, d'un composant du produit, du matériel de production, de l'environnement de fabrication, de la méthode de production ou d'essai ou de tout autre changement susceptible de modifier le statut validé des installations, systèmes, équipements ou procédés.

Les procédures de maîtrise des changements doivent garantir la production de données suffisantes en vue de démontrer que les modifications apportées aboutissent à un produit de la qualité souhaitée et conforme aux spécifications approuvées.

Il convient également d'évaluer l'impact probable du changement sur le procédé validé, en réalisant une analyse de risque et avoir l'approbation des départements concernés.

3.3.2. La revue annuelle des produits ^[11]

La revue annuelle des produits (APR) représente le bilan de tous les événements survenus pour un produit fini ayant une autorisation de mise sur le marché, tout au long des différentes étapes de fabrication et au cours d'une période déterminée.

Cette revue doit être conduite avec l'objectif de :

- Vérifier la conformité et la robustesse des procédés de production
- Contrôle des spécifications des matières premières et du produit fini
- Mettre en évidence les dérives
- Identifier les mesures correctives ou préventives à mettre en œuvre, ainsi que les éventuelles variations réglementaires ou qualité à introduire en vue d'améliorer la qualité du produit

A chaque début d'année, un programme d'APR est établi par l'assurance qualité en tenant compte des résultats de la revue précédente. Les produits, les lots impactés par la revue et la date d'établissement seront fixés dans le programme.

En fonction de ce programme, des données sont collectées, des tendances sont établies et interprétées par les différents départements et transmises à l'assurance qualité pour compilation.

Ces données concernent les paramètres suivants :

- Les résultats d'analyse du produit fini et une évaluation de la conformité de ces résultats par rapport aux spécifications établies
- Les déviations, les investigations analytiques et les actions correctives associées
- Les changements
- Les réclamations
- Les rappels de lots et arrêt de commercialisation
- Les données de stabilité : résultats des tests de stabilité et conclusion
- Les données de validation : résumé des validations effectuées sur le produit fini
- Les évolutions des rendements de fabrication
- Nombre de lots produits dans l'année
- Statut des lots : nombre de lots retraités et rejetés
- Tendance des résultats IPC
- Tendance annuelle des rejets de produits finis
- Données concernant l'échantillothèque
- Tendance des conditions de stockage
- Bilan des pannes des équipements

Les documents retraçant les étapes critiques de la production et du contrôle du produit fini permettent de collecter les informations nécessaires à l'établissement des APR :

- Les protocoles de fabrication et de conditionnement
- Les cahiers d'analyses du LCQ
- Les documents et rapports générés au sein des différents départements
- Les fiches de suivi des déviations, des réclamations, des changements et des investigations

Tout process validé doit faire l'objet d'une évaluation périodique, qui doit être documentée, elle permet de vérifier que le process reste conforme à la validation initiale et qu'aucun changement majeur ne remet en cause sa validation. Cette évaluation s'effectue lors de la revue annuelle produit qui est réalisée à une fréquence déterminée basée sur le volume des lots de produits finis fabriqués.

3.3.3. La revalidation [12]

La revalidation est le renouvellement de la validation du process en vue de démontrer que les changements introduits dans le process et/ou équipement conformément aux procédures de maîtrise des changements ne comportent aucun risque pour les caractéristiques du process et la qualité du produit.

Il existe deux catégories principales de revalidation :

- La revalidation lorsqu'il ya eu un changement du process
- La revalidation périodique à intervalles réguliers

Les procédures d'assurance de la qualité doivent établir les conditions sous lesquelles une revalidation est nécessaire. Celles-ci peuvent être basées sur les données obtenues durant la validation initiale, concernant les performances de l'équipement et du process.

L'étendue de la revalidation dépendra de la nature des changements et de son impact sur les divers aspects de la production ayant été validés antérieurement.

Les changements pouvant justifiés une nouvelle validation sont les suivants :

- ❖ Changement qualitatif ou quantitatif de la formule
- ❖ Changement d'origine ou de qualité de la MP
- ❖ Changement de la taille de lot
- ❖ Changement d'équipement de fabrication
- ❖ Changement des paramètres du process

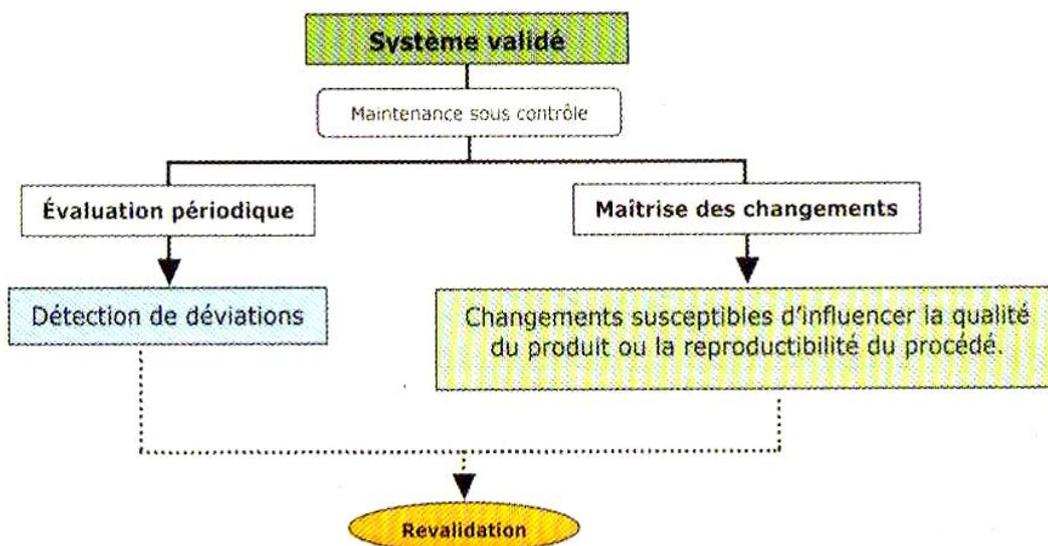


Figure 2: Détermination de la nécessité d'une revalidation ^[12]

3.4. Autres types de validation

3.4.1. Validation des équipements : Qualification

La qualification est « l'action de fournir et documenter que l'équipement ou les matériels annexes sont correctement installés, fonctionnent correctement et fournissent en réalité les résultats attendus. La qualification fait partie intégrante de la validation mais les étapes de qualification seules ne constituent pas la validation d'un procédé de production » ^[13]

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

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

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

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

La qualification suit un ordre logique d'opérations successives^[14] :

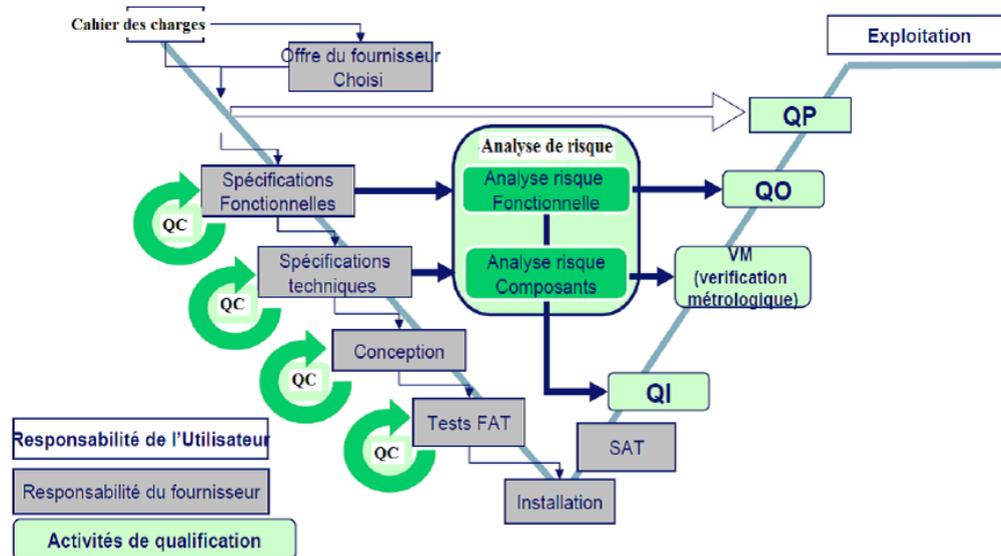


Figure 3: Les étapes de qualification des équipements^[18]

La qualification à la conception (QC)

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

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

La qualification à l'installation (QI)

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

La vérification métrologique (VM)

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

La qualification opérationnelle (QO)

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

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

La qualification de performance (QP)

Il s'agit de la dernière étape de qualification, c'est la vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été agencés, permettent d'obtenir de façon reproductible un produit conforme aux spécifications prévues.

Elle va simuler les conditions réelles de production, en utilisant le produit et non le placebo.

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

Requalification périodique (QR)

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

3.4.2. Validation des méthodes analytiques ^[15]

Le contrôle analytique d'un médicament est indispensable pour garantir que le médicament en question restera sûr et efficace pendant toute sa durée de validité.

La validation des méthodes analytiques correspond à l'ensemble des opérations nécessaires pour prouver que le protocole est suffisamment exact et fiable pour avoir confiance dans les résultats fournis et ceci pour un usage déterminé.

Des critères analytiques doivent être validés avant le commencement de tout programme de validation (Spécificité, Linéarité, Exactitude, Fidélité, Intervalle de validité, Limite de détection, Limite de quantification, Robustesse).

3.4.3. Validation des procédés de nettoyage^[14]

Valider un procédé de nettoyage, c'est démontrer de manière scientifique et documentée, que les différentes étapes de ce procédé permettent d'obtenir dans des conditions préétablies une surface ne comportant pas de contamination résiduelle supérieure à une limite préalablement fixée, ceci de manière reproductible.

Le nettoyage est une opération pharmaceutique importante car elle garantit la qualité du produit fabriqué. Cette opération intervient tout au long de la chaîne de production du médicament.

La validation de nettoyage fait partie intégrante des systèmes d'assurance de la qualité et s'inscrit dans la démarche de maîtrise des procédés et des systèmes, selon les BPF, « la validation de nettoyage consiste à établir la preuve documentée qu'une procédure de nettoyage approuvée fournira des équipements adaptés à la fabrication des médicaments »^[1].

Le principe d'une validation de nettoyage est de rechercher une fraction représentative de la contamination résiduelle d'un équipement par prélèvement suivi d'une analyse et de vérifier que le résultat est en dessous des limites d'acceptation.

Les agents de nettoyage utilisés doivent être évalués à la fois pour leur compatibilité et leur efficacité. Afin d'évaluer la compatibilité, des études sont menées pour démontrer que la méthode de nettoyage ne réagit pas avec les surfaces en contact. Pour évaluer l'efficacité, la méthode de nettoyage doit être mise à l'épreuve avec des types d'organismes variés (par exemple : gram positif, gram négatif, levure....) en vue de démontrer son objectivité.

En pratique, une procédure de nettoyage appliquée à trois reprises consécutives et donnant des résultats satisfaisants permet de valider la méthode.

3.4.4. Validation des systèmes informatiques

La validation des systèmes informatisés est une étape incontournable à l'ensemble des systèmes intervenant dans le processus de recherche, de production et de distribution ayant un impact direct ou indirect sur la qualité des produits de l'industrie pharmaceutique.

Les BPF définissent un système informatisé comme étant « Un système comprenant la saisie de données, le traitement électronique et la sortie d'informations destinées à être utilisées à des fins soit de rapport soit de contrôle automatique »^[1]

Les BPF indiquent également que « Le degré de validation nécessaire dépend d'un certain nombre de facteurs et notamment de l'usage auquel le système va être destiné, de sa nature prospective ou rétrospective et de l'introduction ou non de nouveaux éléments. La validation doit

être considérée comme une partie intégrante de l'ensemble du cycle de vie d'un système informatique »^[1]

La documentation doit être générée, revue et approuvée. Elle doit refléter avec précision toute la vie du système et son état de validation.

Deuxième partie

Projet de Transfert Pharmaceutique de la Technologie du Procédé de Fabrication de Lyrica® 50 mg

Le gouvernement algérien a adopté une nouvelle politique pharmaceutique qui se traduit par l'encouragement de la production locale, la promotion et la prescription du générique, ainsi que l'approvisionnement du marché à moindre coût par des techniques d'importation basées sur le principe de la concurrence pour orienter l'activité économique.

Le produit pharmaceutique Lyrica®, connu sous la dénomination commune internationale « Pregabaline », importé par le groupe PSM, a basculé dans le domaine public; ce qui a permis à la concurrence d'exploiter cette opportunité, et exercé une pression sur le groupe, vu qu'il se retrouve dans l'obligation de passer à la production locale de ce produit selon l'arrêté du « 2 Dhou El Hidja 1429 correspondant au 30 novembre 2008, relatif à l'interdiction d'importation des produits pharmaceutiques et dispositifs médicaux destinés à la médecine humaine fabriqués en Algérie »

Article 1^{er}. Le présent arrêté a pour objectif d'interdire l'importation des produits pharmaceutiques et dispositifs médicaux destinés à la médecine humaine, dont les besoins sont couverts par la production nationale ^[16]

1. Description de la Pregabaline (Lyrica®) ^[17]

Développée par le laboratoire pharmaceutique Pfizer, la Pregabaline, commercialisée sous le nom de marque Lyrica®, est un analogue structurel de l'acide gamma-aminobutylique (GABA). Il est considéré comme le successeur de la Gabapentine, un antiépileptique de Pfizer (Neurontin®).

Forme pharmaceutique

Lyrica® se présente sous forme de gélule avec : tête marquée à l'encre noire la mention « Pfizer » et corps marqué à l'encre noire la mention « PGN dosage » et d'une bande noire.

Composition qualitative

Composants	Fonction
Pregabaline	Principe actif
Lactose Monohydrate	Diluant
Amidon de Maïs	Désintégrant
Talc	Lubrifiant

Tableau 1: Composition qualitative de la formule de Lyrica® 50 mg

Indications

En juillet **2004**, Lyrica® a été reconnu par l'EMA pour les indications suivantes :

- Douleurs neuropathiques: il peut être utilisé dans le cas de douleurs neuropathiques périphériques, comme la douleur qui touche les patients diabétiques ou les patients atteints de zona, ainsi que dans le cas de douleurs neuropathiques centrales, comme la douleur qui touche les patients atteints d'une lésion de la moelle épinière.

- Épilepsie : il est utilisé en tant que complément à un traitement existant chez des patients touchés par des crises qu'il est impossible de contrôler uniquement avec leur traitement en cours.

- Trouble d'anxiété généralisé (anxiété à long terme ou nervosité).

En Juin **2007**, Lyrica® est devenu le premier médicament à être approuvé par la FDA pour le traitement de la fibromyalgie.

Mécanisme d'action

Le principe actif de Lyrica®, la Pregabaline, présente une structure similaire au « neurotransmetteur GABA » présent dans le corps, ses effets biologiques sont néanmoins très différents.

Les neurotransmetteurs sont des substances chimiques qui permettent aux cellules nerveuses de communiquer entre elles. La Pregabaline joue un rôle sur la manière dont le calcium pénètre dans les cellules nerveuses, réduisant ainsi l'activité de certaines cellules nerveuses du cerveau et de la moelle épinière, ainsi que sur la libération d'autres neurotransmetteurs impliqués dans la douleur, l'épilepsie et l'anxiété.

Les études cliniques^[18]

Lyrica® a été comparé à un placebo dans le cadre de 22 études :

S'agissant des douleurs neuropathiques périphériques (dus à un diabète ou à un zona), 10 études ont été menées sur plus de 3000 patients pendant près de 12 semaines. L'efficacité de Lyrica a été mesurée à l'aide d'un questionnaire standard d'évaluation de la douleur ; 35% des patients sous Lyrica présentaient une diminution des scores de la douleur d'au moins 50%, contre 18% pour les patients sous placebo.

Dans une étude de moindre envergure incluant 137 patients atteints de douleurs neuropathiques centrales, 22% des patients sous Lyrica présentaient une diminution des scores de la douleur d'au moins 50%, contre 8% pour les patients sous placebo.

En ce qui concerne l'épilepsie, 3 études ont été menées sur plus de 1000 patients, dont le principal critère d'évaluation de l'efficacité était l'évolution du nombre de crises après 11 à 12 semaines de traitement. Chez environ 45% des patients sous Lyrica 600mg/jour et chez environ 35% des patients sous Lyrica 300 mg/jour, une réduction d'au moins 50% a été observée. En comparaison, la réduction des crises observée chez les patients sous placebo était d'environ 10%. Dans le cas du trouble anxieux généralisé, Lyrica s'est avéré plus efficace que le placebo : dans 8 études incluant plus de 3000 patients, dans lesquelles l'anxiété a été mesurée à l'aide d'un questionnaire standard d'évaluation de l'anxiété, 52% des patients sous Lyrica ont présenté une amélioration d'au moins 50%, contre 38% pour les patients sous placebo.

MSDS de Lyrica®

MSDS représente une fiche de données de sécurité contenant des informations relatives aux propriétés des substances chimiques, établie par le département EHS dès l'introduction d'une nouvelle substance chimique sur site.

Ces fiches sont un élément important de la santé et de la sécurité sur le lieu de travail pour les utilisateurs des produits et pour ceux qui traitent leurs résidus ou déchets.

Ces fiches sont très utilisées pour cataloguer l'information sur les produits chimiques, on doit pouvoir les trouver partout où une substance est utilisée.

Le but des fiches MSDS

- Identifier et caractériser les substances chimiques
- Déterminer l'EPI adéquat à chaque produit
- Modalité de stockage des substances chimiques
- Précautions à prendre en cas d'incident ou d'accident
- Représente une base pour l'évaluation des risques
- Sensibilisation du personnel aux risques engendrés par les substances chimiques

2. Le projet de transfert pharmaceutique de la technologie du procédé de fabrication de Lyrica® 50 mg ^[19]

Le transfert de technologie, qui correspond à un système d'échange et de partage entre deux entités, existe de tout temps et impacte des domaines divers.

Ces échanges de technologie permettent de répondre à leurs besoins, et ceci grâce à l'apport de connaissances, de savoir-faire et de techniques leur permettant d'acquérir des compétences en la

matière et ainsi devenir compétitives. Cependant, des limites existent : le partenaire d'aujourd'hui peut devenir à long terme un concurrent potentiel.

2.1. Définition d'un transfert de technologie dans l'industrie pharmaceutique

Dans l'industrie pharmaceutique, "le transfert de technologie", représente le processus par lequel un développeur de technologie met sa technologie à la disposition de partenaire qui va l'exploiter.

Un transfert de technologie peut avoir lieu entre deux entreprises de même taille ou non, appartenant à un même pays ou non, entre mêmes filiales ou non.

Les enjeux et stratégies des transferts de technologie pharmaceutique sont donc multiples et complexes. L'entité qui reçoit le transfert se développe et acquiert le savoir-faire, d'un autre côté, l'entité transférante trouve de nombreux bénéfices à ces pratiques. Finalement, chaque partie trouve un intérêt et peut ressortir gagnante de ces transferts.

Pour qu'un transfert de technologie se fasse dans les règles, il est tout d'abord nécessaire de détenir une activité, un savoir-faire ou une technologie avancée pouvant présenter un intérêt pour une industrie, et il doit satisfaire aux exigences suivantes :

- Le projet doit être basé sur les principes de gestion des risques par la qualité
- Les capacités du site donneur et du site receveur devraient être similaires, mais pas nécessairement identiques
- Étudier certains critères assurant le succès du transfert, c'est-à-dire la reproductibilité, la répétabilité et la robustesse du process
- Une analyse des écarts techniques entre le site donneur et le site receveur y compris l'évaluation des risques potentiels
- Un personnel dûment formé devrait être disponible ou doit être formé au niveau du site receveur

Le transfert pharmaceutique peut être considéré comme réussi, s'il ya des preuves documentées que le site receveur peut reproduire systématiquement le produit transféré, procédé ou méthode, comme convenu dans les spécifications prédéfinis avec le site donneur. Par conséquent, il est primordial de savoir si le site recevant la technologie est capable d'assurer techniquement le maintien de cette technologie : ce sont des conditions requises pour un bon transfert.

2.2. Les étapes du transfert technologique du process de Lyrica® 50 mg ^[20]

2.2.1 Définir la technologie

Dans le cas de notre projet, il s'agit d'un transfert pharmaceutique du procédé de fabrication du produit pharmaceutique Lyrica® gélule 50 mg entre deux filiales de la même compagnie pharmaceutique « Pfizer ».

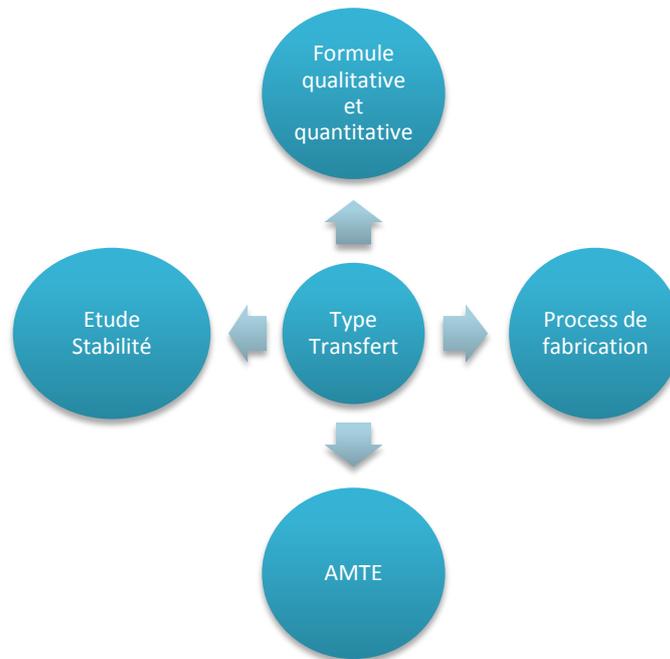


Figure 4: Les types de transfert

Le transfert pharmaceutique entre ces deux filiales se fait sur la base d'un document intitulé « Technology Transfer Project Plan ».

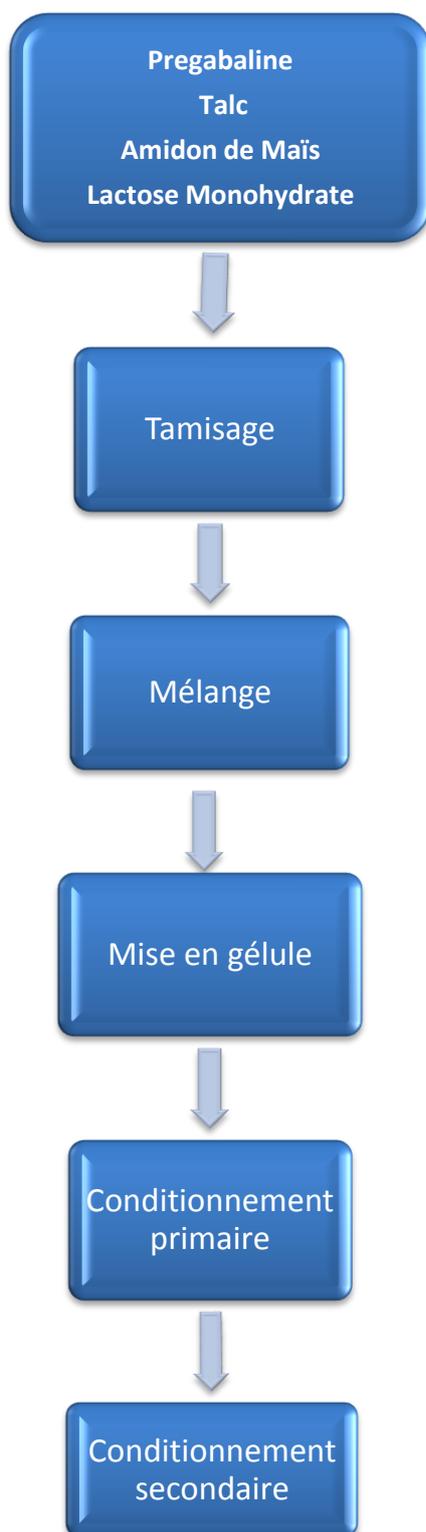


Figure 5: Logigramme de fabrication et conditionnement de Lyrica®

2.2.2. Évaluation des risques

Définition d'un risque

Le risque peut être défini comme étant un événement plus ou moins prévisible susceptible d'avoir des effets positifs ou négatifs sur les objectifs d'un projet.

Définition de l'évaluation des risques

L'évaluation du risque constitue un moyen de recenser les risques auxquels l'entreprise est exposée, ainsi qu'à établir et à mettre en place les mesures préventives appropriées au moment de la mise en œuvre d'un projet.

Le but d'une évaluation des risques

La démarche d'évaluation des risques est très importante puisqu'elle fait partie intégrante d'un bon plan de gestion de la santé et de la sécurité au travail.

Elle contribue à:

- Sensibiliser les personnes aux dangers et aux risques
- Déterminer qui est exposé à des risques (employés, personnel d'entretien, visiteurs)
- Déterminer si les mesures de maîtrise des risques mises en place sont appropriées ou s'il faut en instaurer d'autres
- Hiérarchiser les risques
- Contribuer à la performance de l'entreprise

Le site PSM effectue à son niveau une évaluation des risques suite à l'introduction d'un nouveau produit sur site, sur la base des informations fournies par le site donneur sur les dangers et les étapes critiques associés au produit et au procédé et qui sera menée par le département EHS en suivant les étapes suivantes :

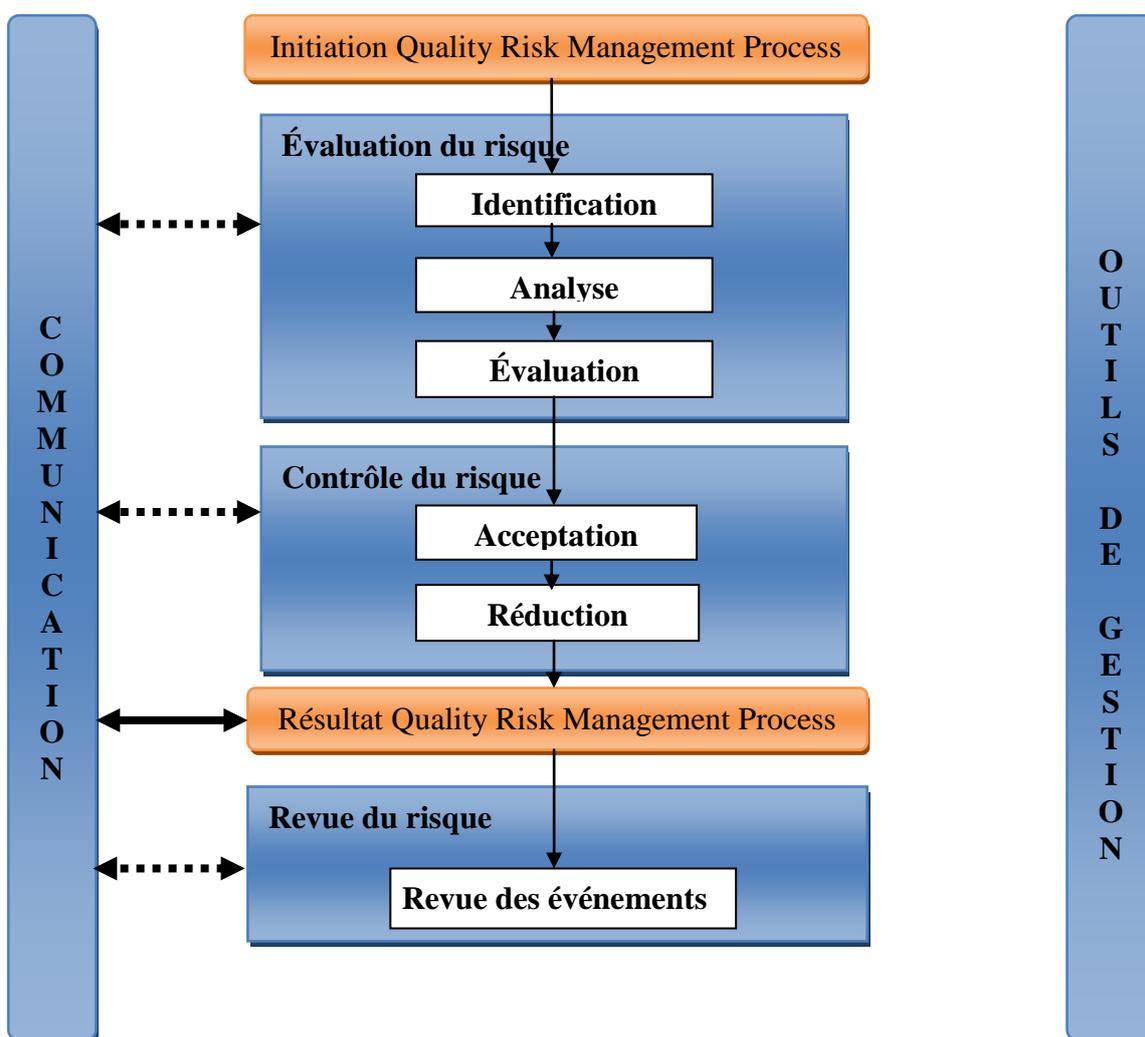


Figure 6: Aperçu d'un processus de gestion du risque par la qualité [22]

➤ **Initiation**

Le processus de gestion des risques est initié suite à la détection d'une non-conformité, processus de maîtrise des changements ou dans le cadre de l'introduction d'un nouveau produit sur site. Par la suite, le département EHS est averti, afin d'entamer le processus de gestion des risques.

Dans le cas de notre projet, il s'agira d'une évaluation des risques liée au procédé de fabrication d'un nouveau produit sur site.

➤ **Évaluation du risque**

Au cours de cette étape, un comité d'étude pluridisciplinaire sera formé, et aura pour objectif d'identifier les risques relatifs au procédé de fabrication de Lyrica®, de les analyser en utilisant un outil d'analyse formalisé.

- **Identification du risque**

Il s'agit de collecter et utiliser des informations pour identifier la survenue de danger se référant à un risque possible. L'information peut se présenter sous forme de données historiques, analyse théorique, opinion éclairée, ou des préoccupations des parties prenantes.

L'identification répond à la question « Qu'est-ce qui peut aller mal ? » en y incluant les possibles conséquences.

- **Analyse du risque**

L'analyse a pour but d'estimer l'impact du risque en rapport avec les dangers identifiés. L'outil d'analyse du risque utilisé par le site PSM est **AMDEC (Analyse des Modes de Défaillances de leurs Effets et de leur Criticité)**. Selon cette méthode, le risque d'un paramètre pour le procédé est défini comme la combinaison de :

- La gravité de l'impact négatif sur la qualité du produit
- La probabilité d'occurrence
- La détectabilité

Afin de faciliter le déroulement de l'analyse, chaque risque identifié, sera classé selon les 5M. (Voir Annexe n° 2 et 3)

Suivant le résultat obtenu, trois niveaux d'acceptabilité du risque sont définis:

- Niveau 1: risque acceptable (niveau bas de sévérité, niveau bas d'occurrence, niveau élevé de détection)
- Niveau 2: risque indésirable (niveau moyen)
- Niveau 3: risque inacceptable (niveau élevé de sévérité, niveau élevé d'occurrence, niveau bas de détection)

- **Maîtrise du risque**

A ce stade de l'évaluation, un plan d'action est établi contenant les actions à mettre en place ainsi que le département responsable.

Dans le cadre de l'évaluation des risques faite par l'équipe EHS, ils ont conclu que l'introduction de Lyrica® dans la gamme des produits de PSM, présente des risques maîtrisables, en notant que les différentes opérations du process sont similaires à certains produits fabriqués sur site ; néanmoins les actions correctives et préventives doivent être faites en temps et en heures dans le respect du planning établi sur le tableau de la matrice de l'évaluation des risques.

➤ **Communication**

Il s'agit d'un paramètre indispensable pour partager les données à propos du risque, de la gestion du risque et de ses résultats au sein du site.

➤ **Revue des risques**

Il s'agit d'une composante proactive d'un système de management de la santé, sécurité et de l'environnement. Les résultats du processus de gestion des risques doivent être revus périodiquement.

➤ **Clôture**

Le responsable EHS procède à la clôture du processus initié par l'archivage des documents formalisant l'analyse des risques.

2.2.3 Planification stratégique

Le site donneur procure la documentation de validation nécessaire pour le process et ses fonctions, qui sera par la suite convertie dans le format interne du site PSM.

Il fournit également une caractérisation détaillée du produit, y compris ;

- Sa composition qualitative et quantitative
- Sa description physique
- Son procédé de fabrication
- Les spécifications du produit fini
- La méthode de contrôle analytique
- Des données sur le conditionnement
- Les considérations de sécurité et de manutention

Ainsi que des données au cours du process et de l'analyse :

- Description détaillée des équipements
- MSDS et les conditions de stockage des matières premières, articles de conditionnement et du produit fini
- Description des étapes du process
- Description des méthodes d'analyse du LCQ
- Information sur les étapes de validation
- Les données sur la stabilité
- Les conditions environnementales en cours de production, d'analyse et de stockage

Les spécifications et les caractéristiques fonctionnelles pertinentes des matières premières utilisées par le site receveur doivent être compatibles à celles utilisées par le site donneur.

Toutes les propriétés qui sont susceptibles d'influencer le process ou le produit doivent être identifiées et caractérisées.

Basé sur les informations reçues de l'entité transférante, le site PSM doit envisager sa propre capacité à fabriquer et conditionner le produit aux normes requises et élaborer des procédures et la documentation avant le début de la validation. Le site PSM a pour tâche :

- Comparaison et évaluation de la qualification des équipements
- Description du process de fabrication
- Détermination des étapes critiques du process
- Rédaction et approbation des protocoles pour toutes les opérations de fabrication, conditionnement, et analyse
- La conformité aux exigences réglementaires pour toutes les modifications apportées

Tous les changements et adaptations qui se font au cours du transfert de technologie doivent être pleinement justifiés et documentés.

Durant le transfert de technologie, le site PSM identifie les différences en ce qui concerne les utilités, les systèmes et les communique au site donneur afin de déterminer leur éventuels impact sur le process et donc sur la qualité du produit.

Activités	Oui	Non
Transfert d'équipement		x
Acquisition équipement/utilité	x	
Lot d'essais	x	
Étude de stabilité	x	
Dossier réglementaire	x	
Stratégie de validation	x	

Tableau 2: La stratégie du transfert pharmaceutique

2.2.4 Évaluation à long terme ^[20]

Enfin, une évaluation à long terme devra être faite, répondant aux questions : le transfert a-t-il réussi ? Le site receveur arrive t-il à gérer la technologie? Que nous a apporté ce transfert de technologie ?

2.3. Le transfert analytique

Le transfert analytique se fait sur la base de l'AMTE entre le LCQ receveur et le LCQ donneur. L'AMTE est un document contenant les méthodes analytiques du LCQ donneur nécessaire au LCQ PSM, pour la conduite des essais analytiques sur les gélules de Lyrica® 50 mg.

Les tests inclus dans l'AMTE sont listés dans le tableau suivant :

Méthodes analytiques contenues dans le plan de transfert analytique
Identification par HPLC
Dosage Pregabaline
Produits de dégradations et impuretés
Dissolution

Tableau 3: Les méthodes analytiques contenues dans l'AMTE

Une fois les résultats évalués et les critères d'acceptation spécifiés par le plan de transfert analytique, le LCQ PSM pourra être considéré comme étant qualifié pour effectuer les méthodes analytiques listées dans le tableau n°3.

Méthodologie du transfert analytique

Le LCQ donneur fournit 2 lots de Lyrica® gélule au LCQ PSM pour la réalisation des essais analytiques.

Par la suite les données des résultats de ces essais seront évaluées par rapport aux données historiques générées par le LCQ donneur, ce qui lui permettra de déterminer la faisabilité du LCQ PSM à conduire les tests analytiques sur les gélules de Lyrica® 50 mg.

Si l'un des critères d'acceptation n'est pas rempli, une investigation sera menée ; l'entité transférante évaluera l'impact et déterminera, le cas échéant, les essais alternatifs à effectuer. Lors de l'achèvement du plan de transfert analytique, un statut d'approbation sera accordé au LCQ PSM ainsi qu'un rapport de qualification et toute la documentation requise à la réalisation du plan de transfert analytique.

2.4. Documentation support

Le transfert pharmaceutique entre les 2 filiales se fait sur la base du « Technology Transfer Project Plan », un document rédigé par le site receveur PSM et devra être approuvé par l'unité transférante. Il devra inclure:

- Résumé
- Objectif

- Description du produit
- Équipe de transfert et sa responsabilité
- Type de transfert
- Techniques d'évaluation des risques
- Stratégie de transfert du process
- Plan du projet
- Les équipements
- Comparatif des matériels et équipements entre le site donneur et le site receveur
- La production – formule et process
- Formule qualitative et quantitative - actuel/proposé
- Étape du procédé de fabrication –actuel/proposé
- Logigramme du procédé de fabrication - actuel/proposé
- Stratégie de transfert
- Stratégie de fabrication de lot proposée
- Lot de validation
- Changement sur les déviations rencontrées
- Étude de stabilité
- Sécurité et exigences environnementales

2.5 Structure du groupe projet

Tout projet de transfert technologique devra être géré par une équipe composée de membres pluridisciplinaires avec des responsabilités clés clairement définies.

Les membres de l'équipe doivent avoir les qualifications et l'expérience nécessaires pour mener et gérer les aspects particuliers du transfert technologique.

Il existe plusieurs façons d'organiser la validation, celle adoptée dans le cadre de notre projet consiste à créer un groupe « équipe dédiée », dirigée par le Project manager et constituée de représentants des principaux services : Production, Engineering, EHS, Assurance et Contrôle de la Qualité et le Réglementaire. La composition du groupe n'est pas statique, elle est amenée à être modifiée de temps à autre de façon à donner l'occasion à d'autres personnes d'y participer et de présenter de nouvelles idées.

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

Validation d'un Procédé de fabrication d'une forme sèche



Figure 7: Groupe projet et leur responsabilité

3. Étude de faisabilité

Est-ce opportun ? Est-ce faisable ?

L'étude de faisabilité menée sur le projet de transfert pharmaceutique de Lyrica® nous permettra de répondre à ces interrogations.

Cette étude aura pour objectif de vérifier que le projet est techniquement faisable et viable et de le justifier en termes d'objectifs chiffrés, réalistes, mesurables, atteignables et temporellement définis (SMART).

Plan d'action pour le lancement de Lyrica® 50 mg

L'équipe dédiée à la validation de Lyrica® établit tout d'abord un plan d'action pour le lancement du produit qui permettra d'évaluer les besoins relatifs au projet, de mettre en évidence les contraintes et de les solutionner.

L'équipe se réunit à une fréquence d'une fois par semaine, afin de suivre l'état d'avancement des tâches et de mettre à jour ce plan.

Département	Thème	Actions
Achat	Principe actif	Commande Pregabaline
	Excipients	Commande gélule
		Commande talc, lactose monohydrate, amidon de maïs
	AC I	Commande ALU, PVC
	AC II	Commande étuis
	AC II	Commande notice
	AC III	Commande de caisse de regroupement
	Document	Mise à jour de la liste des fournisseurs des MP
Format	Commande format encartonneuse 50 mg B/56	
Réglementaire	Réglementaire	Obtention des documents réglementaires nécessaires
CQ	Analytique	Commande Standard de référence, réactifs et consommables pour LCQ
	Document	Préparation des bulletins d'analyse MP/AC

		Préparation des bulletins d'analyse SF/PF/Stabilité
		Établir les techniques d'analyse du PF
		Plans d'échantillonnage pour les lots de validation et mise en stabilité
AQ	Document	Vérifier qualification fournisseur
		Mise à jour de la Liste des codes des produits en interne
		Spécifications MP/AC
		Spécifications SF/PF/stabilité
		Vérification et approbation de tous documents générés par le département Prod/CQ
Production	Centrale de Pesée	Établir la formule de Lyrica® 50mg
	Format	Tester format géluleuse Bosch 700
		Achat tamis 1,5mm
	Document	Établir protocole de validation / protocole fabrication et conditionnement / fiche IPC
		Rédaction d'un document comparatif entre les 2 sites (Technology Transfer Project Plan)
Project manager	Formation	Prévoir la présence des collègues Prod & CQ du site donneur sur site PSM durant les lots de validation
ENG	Condition Environnementale	Confirmation des conditions environnementales à respecter: T°= 23 ± 2°C et HR < 40%
EHS	Document	Formulaire à renseigner suite à l'introduction de nouvelles matières sur site / MSDS
		Évaluation des risques liée au process de Lyrica®

Tableau 4: Plan d'action pour le lancement de Lyrica® 50 mg

Au cours de cette étape, des contraintes apparaissent notamment :

- Technologie de la géluleuse différente entre les 2 sites
- Indisponibilité sur site PSM de tamis à ouverture de maille adéquate (1,4 mm)
- Indisponibilité de tamis à ouverture de maille adéquate chez fournisseur, obligation d'acquisition d'un tamis de taille différente
- La langue ; les documents émis par le site donneur sont en arabe et en anglais ce qui pose problème dans la compréhension du sens des mots
- Retard occasionné par les fournisseurs, ce qui impact le délai de fabrication des 3 lots de validation
- Quantité de Pregabaline envoyée pour essais sur machine Bosch 700 insuffisante
- Retard occasionné suite aux procédures administratives lentes ainsi que la lourdeur des dossiers

Suite à plusieurs séances de travail, entre l'équipe responsable de la validation au sein de PSM ainsi que les supports techniques Prod/CQ du site donneur, ou les différentes contraintes citées plus haut ont été abordées et étudiées, les décisions suivantes sont prises:

- Acquisition d'un tamis à ouverture de maille 1,5mm
- Présence de support technique du site donneur lors de la fabrication des lots de validation

L'étude de faisabilité est menée sur la base des volets suivants :

- o **La faisabilité technique**

- Moyen production**

-L'accès aux matières premières : nous garderons les mêmes fournisseurs pour les matières premières que ceux de l'unité transférante.

-Les équipements : qui sont nécessaires à la fabrication de Lyrica® sur le site PSM auront une technologie différente de ceux de l'unité transférante.

Site donneur	Site receveur	Commentaire
Équipement	Équipement	
Quadro co-mill tamis 1,4mm	Granulateur Frewitt tamis 1.5mm	différence d'ouverture de maille
Mélangeur	Mélangeur	même mécanisme
IMA (système de remplissage par compresseo- doseurs)	Bosch (système de remplissage par bourrage)	différence dans le principe de remplissage

Tableau 5: Comparatif des équipements entre site donneur et site receveur

○ **L'étude d'impact** ^[21]

A cette étape, l'intégration de l'environnement est essentielle (environnement interne et externe) afin de mesurer son impact sur le projet, ceci en établissant une matrice **SWOT** qui représente un outil d'analyse stratégique qui combine l'étude des forces et des faiblesses d'une organisation avec celle des opportunités et des menaces de son environnement définissant ainsi les axes stratégiques et leur pertinences.

Environnement Interne		Environnement Externe	
Force	Faiblesse	Opportunité	Menace
-Maîtrise de la production en ligne sèche (comprimés et gélules). -Motivation et implication du personnel. -Appui de la direction dans ce projet. -Trésorerie du groupe. - Ressources. -Transfert pharmaceutique entre deux entités de la même compagnie.	-Acquisition de certains équipements et utilités donc impact délais. -Technologie des équipements différente. -Taille de lot différente.	-Acquérir une nouvelle technologie. -Support technique du site donneur. -Accessibilité des parts du marché.	-Concurrence sur le produit Lyrica®. -Contexte légal ; pression de l'État, interdiction d'importation et obligation du passage à la production locale. -Administration ; lourdeur des dossiers et lenteur des procédures. -Retard occasionné par les fournisseurs.

Tableau 6: Analyse SWOT

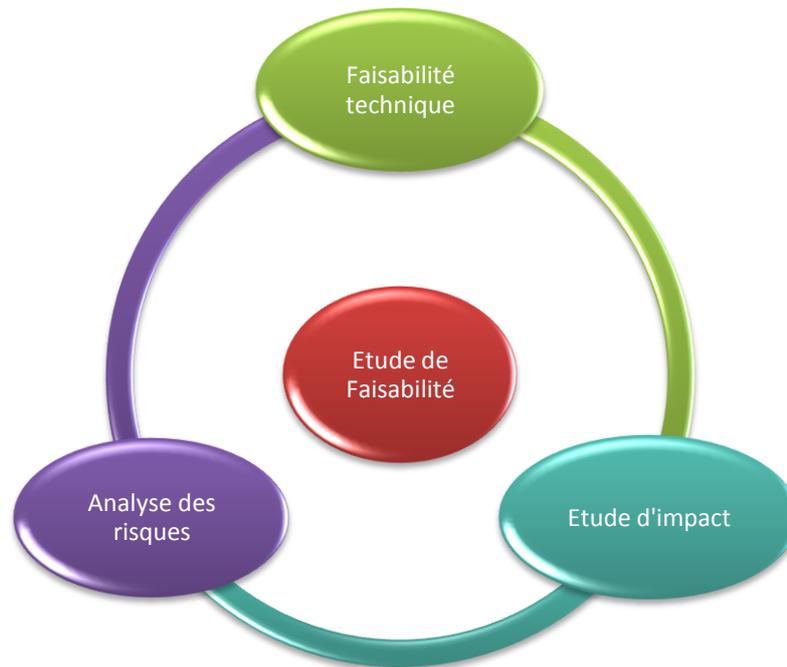


Figure 8: Les éléments impliqués dans une étude de faisabilité

Au terme de cette étude de faisabilité, l'équipe chargée du projet de transfert et de validation du procédé de fabrication de Lyrica® sur le site PSM est en mesure de passer à l'étape de validation proprement dite.

Troisième partie
Validation Prospective du Procédé de Fabrication de
Lyrica® 50 mg

La validation d'un process peut être définie comme étant le résultat de la mise à l'épreuve du process, déterminant ainsi les variables à contrôler afin d'assurer la production constante et reproductible d'un produit.

1. Objectif

L'objectif de la validation est d'apporter la preuve documentée que le procédé mis en œuvre dans des conditions opératoires définies, est capable de conduire de manière efficace et reproductible à un produit conforme aux spécifications préétablies.

La démarche de validation d'un process va permettre de démontrer que :

- Le protocole de fabrication, établi et approuvé pour fabriquer un produit donné est maîtrisé. Il permet d'obtenir un produit ayant les caractéristiques et la qualité requise.
- la reproductibilité de ces caractéristiques et de cette qualité est réalisable et assurée.

Chaque étape de validation sera documentée et soumise pour approbation.

Le process de Lyrica® 50mg sera considéré comme validé lorsque des résultats reproductibles et conformes aux spécifications seront obtenus sur 3 lots de taille industrielle.

2. Les pré-requis à la validation

Avant qu'un procédé ne puisse être validé, le matériel de fabrication et le matériel de contrôle doivent être qualifiés. D'autres aspects de la fabrication doivent être validés, notamment la fourniture des services critiques (eau, air, alimentation électrique, etc.) et les opérations auxiliaires, comme le nettoyage du matériel et la désinfection des locaux.

Le succès de la validation repose également sur le personnel conduisant la validation qui doit être convenablement formé, motivé, qualifié et compétent pour exécuter leur tâche.

Une documentation complète devrait être disponible pour définir un support et enregistrer la validation complète du procédé.

2.1. Équipement

Tous les équipements utilisés dans le process de Lyrica® sont au préalable qualifiés et calibrés.

Le tamis acheté à cet effet, subira un contrôle microbiologique avant d'être opérationnel.

Équipement	Fonction
Centrale de pesée	Opération de pesée
Granulateur FRWITT, tamis	Opération de tamisage
Mélangeur CMS	Opération de mélange
Géluleuse Bosch 700	Mise en gélule

Blistereuse Uhlmann	Conditionnement primaire
Encartonneuse Uhlmann	Conditionnement secondaire

Tableau 7: Équipements utilisés pour la fabrication de Lyrica® 50 mg

2.2. MP/AC

Nous garderons les mêmes fournisseurs que ceux du site donneur, en s'assurant au préalable de leurs qualifications.

Une fois sur site, les matières premières ainsi que les articles de conditionnement doivent être identifiés et mis en quarantaine jusqu'à l'analyse du CQ pour libération.

Composants	Fonction	Unité
Matière Première		
Pregabaline	Principe actif	KG
Lactose Monohydrate	Diluant	KG
Amidon de Maïs	Désintégrant	KG
Talc	Lubrifiant	KG
Article de Conditionnement		
Gélule n°3	Contenant	U
PVC	AC I	KG
ALU	AC I	KG
Étuis	AC II	U
Notices	AC II	U
Vignettes blanches	AC III	U
Caisse de regroupement	AC III	U

Tableau 8: La formule qualitative et quantitative des MP/AC

2.3. Conditions environnementales

La température ainsi que l'humidité relative sont des paramètres qui devront être prélevés dans tout local où s'effectuera une opération de production ou de prélèvement au cours du processus de validation de Lyrica®.

Les locaux concernés sont:

- La centrale de pesée
- Le local de granulation sèche
- Le local gélulage
- Le local conditionnement primaire
- Le local conditionnement secondaire

- Le local de stockage du vrac

Modalités du contrôle

La porte du local où s'effectue le contrôle doit être obligatoirement fermée.

L'appareil utilisé pour le contrôle est l'hygro-thermomètre qui permet de mesurer simultanément la température et l'humidité relative.

Vérifier la validité de la date de calibration de l'instrument avant toute utilisation.

Les normes

- $T^{\circ} = 23 \pm 2^{\circ}C$
- $HR < 40\%$

Aucun démarrage de production ou de prélèvement de contrôle qualité n'est autorisé si les valeurs de T°/HR ne sont pas situées dans les normes fixées pour la fabrication de Lyrica®.

Dans le cas où les valeurs sont hors normes, avertir immédiatement le superviseur de production ou conditionnement et le département engineering.

2.4. Documentation support^[10]

Un système d'assurance de la qualité ne peut se concevoir sans le support d'une documentation rigoureusement générée.

Des écrits clairs évitent des erreurs inhérentes aux communications verbales et permettent de retracer l'historique des lots de produit, de plus ils facilitent le dialogue entre cadres et exécutants et constituent une base pour la formation du personnel.

Les documents doivent être soigneusement préparés, revus, signés et datés par des personnes compétentes autorisées. Les documents relatifs à un lot de médicament doivent être conservés au moins un an après la date de péremption du lot concerné et au moins cinq ans après la libération du lot.

Pendant la phase de validation, les documents cités en dessous serviront de référence :

2.4.1. Plan maître de validation

Le plan maître de validation est un document couvrant l'ensemble de l'établissement pharmaceutique et décrivant le matériel, les systèmes et les procédés à valider ainsi que le moment des validations.

En pratique le PMV contient :

- La politique de validation de l'entreprise
- La structure organisationnelle des activités de validation

- Le relevé des systèmes, équipements et procédés à valider
- La planification et programmation de la validation
- Définit le rôle et les responsabilités de tous les intervenants

Le plan maître de validation décrit le politique de validation d'un site et la stratégie de validation d'un projet.

2.4.2. Protocole de validation

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

Le protocole de validation est établi afin d'identifier les étapes critiques, les paramètres à suivre, le plan d'échantillonnage choisi et les critères d'acceptation. Il doit comporter également une description du process, ainsi que la liste des MP et des équipements entrant dans le procédé de fabrication.

C'est un document émis par la production qui est revue et approuvé par la qualité avant de démarrer la validation.

2.4.3 Protocole de fabrication

En cours de process, le protocole de fabrication est rempli par les opérateurs de production, il renseigne sur le suivi des étapes du process et des paramètres de validation.

Ce protocole fait parti du dossier de lot de chaque lot de validation, il est émis par la production et puis revue et approuvé par la qualité.

2.4.4 Fiche IPC

Les fiches IPC sont émises par la production et mises à la disposition des opérateurs pour suivre en cours de gélulage, de conditionnement primaire et secondaire, les caractéristiques des gélules et des blisters et leur évolution au cours du temps.

Les paramètres suivis sont : l'aspect, la masse moyenne, la variation de masse, la désintégration, l'étanchéité, et le marquage.

3. Méthodologie de validation du process

Au sein de l'unité de production, des exigences et des normes doivent être prise en considération et appliquées, notamment :

- Le respect des procédures d'habillement.
- Toute manipulation de poudre requiert le port de protection individuelle.
- Vérification des conditions environnementales.

Si l'on veut être assuré d'une grande régularité de fabrication, il est absolument nécessaire de respecter les conditions environnementales préétablis :

- Humidité relative du local: < 40%
- Température du local: 23 ± 2 °C

3.1. Formule qualitative et quantitative de Lyrica® 50 mg

Composants	Fonction	Mg/ Comprimé	Taille de lot 78,4 Kg
Pregabaline	Principe actif	X Mg	Kg
Lactose Monohydrate	Diluant	Y Mg	Kg
Amidon de Maïs	Désintégrant	Z Mg	Kg
Talc	Lubrifiant	W Mg	Kg
Poids total		200 Mg	78,4 Kg

Tableau 9: Formule qualitative et quantitative de Lyrica® 50 mg

3.2. Description du process

Les 3 lots de validation de Lyrica® doivent être fabriqués consécutivement et dans les mêmes conditions. Le procédé de fabrication de Lyrica® passe par 3 étapes essentielles :

○ Préparation du mélange

Le mélange est préparé au sein d'un local de granulation sèche, ceci en chargeant et tamisant les MP dans un premier temps. Par la suite vient l'étape du mélange.

○ Répartition du mélange (mise en gélule)

La mise en gélule de Lyrica® se fait sur la géluleuse Bosch 700, qui réalise successivement les opérations suivantes :

- Alimentation de la machine en préparation médicamenteuse.
- Alimentation de la machine en gélules vides.
- Ouverture des gélules : les gélules arrivent convenablement orientées devant des alvéoles ou elles vont s'y positionnées, le corps en bas et la tête vers le haut et être séparées par aspiration. Par la suite, vient l'étape de remplissage qui est volumétrique.
- Remplissage par bourrage : les demi-cupules inférieures réparties sur des plateaux à alvéoles passent sous un sabot distributeur, l'ajustement du dosage se fait par réglage de la marche des pistons.

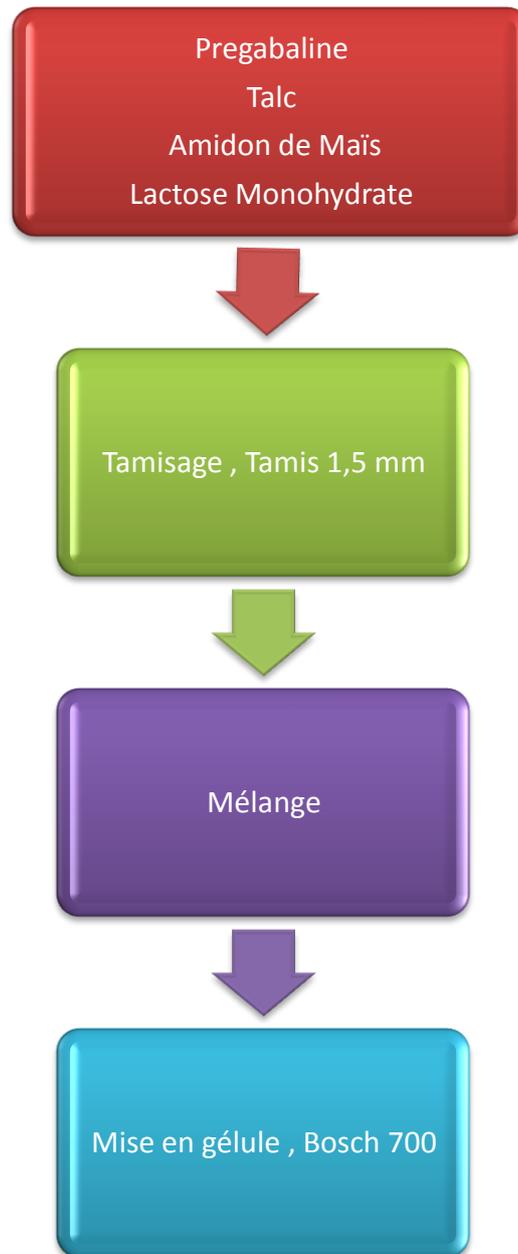


Figure 9: Logigramme du process de fabrication de Lyrica®

○ **Conditionnement**

Le conditionnement pour Lyrica® se fait sur la ligne Uhlmann.

- Le conditionnement primaire se fera sur la blistereuse Uhlmann.
- Le conditionnement secondaire se fera sur l'encartonneuse Uhlmann.
- Le conditionnement tertiaire se fera comme suit :
 - ❖ Pose vignette (étiqueteuse Pago) installé sur l'encartonneuse Uhlmann.
 - ❖ Mise en caisse et mise en palette (manuelle).

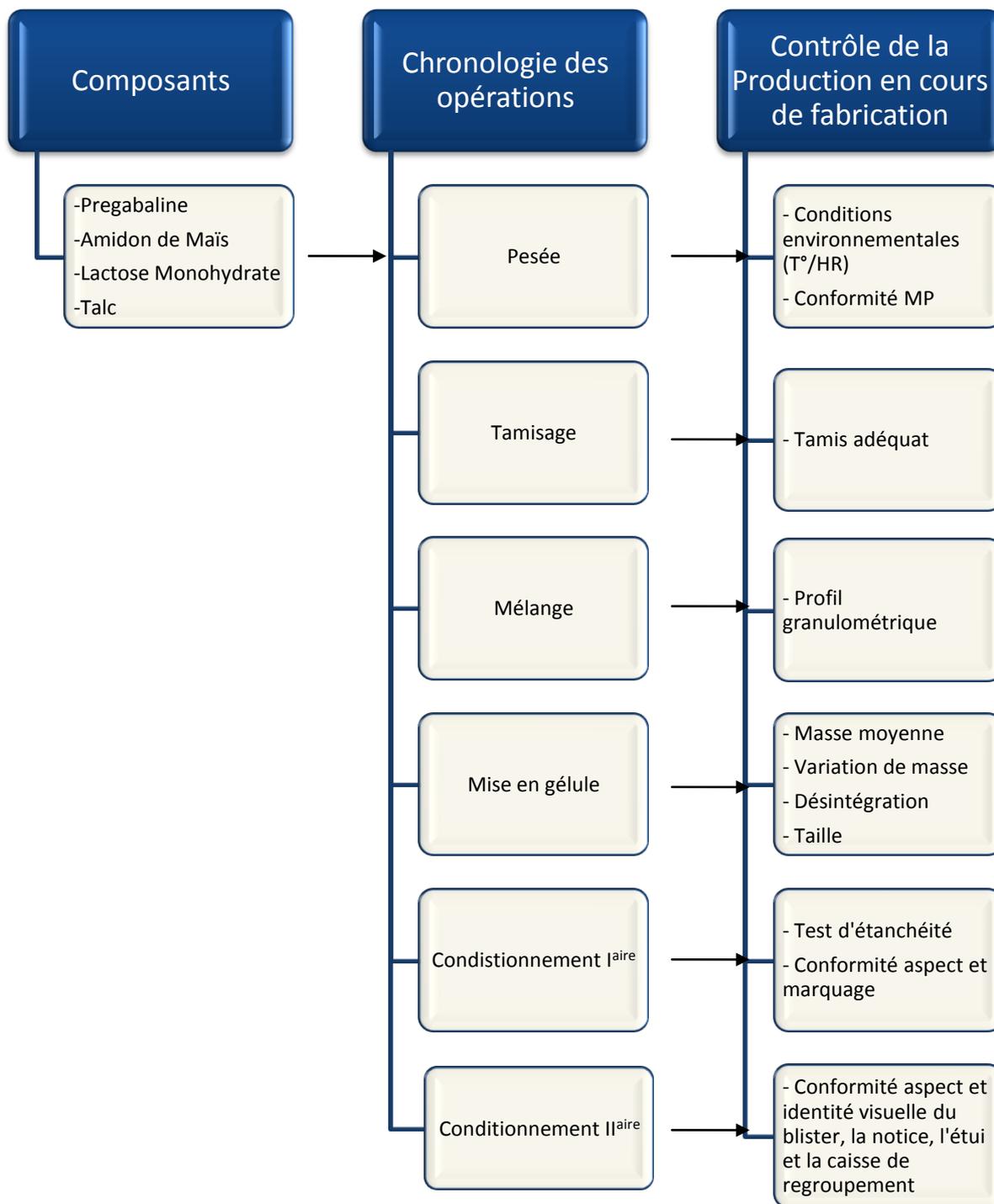


Figure 10: Représentation de l'organigramme de fabrication de Lyrica® gélule 50 mg

3.3 Paramètres critiques du process

La caractérisation du process permet :

- L'identification des paramètres critiques du process pouvant influencer sur les attributs qualité du produit
- L'établissement des conditions opératoires pour chaque étape du process
- La détermination des paramètres à valider garantissant un rendement satisfaisant

Étape procédé	Paramètres de contrôle	Attribut qualité du produit	Paramètres à valider
Tamissage	-Vitesse granulateur -Ouverture des mailles du tamis	- La distribution granulométrique	- vitesse granulateur - Ouverture des mailles du tamis
Mélange	- Vitesse mélange - Temps mélange	- Homogénéité	- Vitesse mélange - Temps mélange
Mise en gélule	- Masse moyenne cible de remplissage - Vitesse géluleuse - Fermeture de la gélule	- Masse moyenne - Aspect visuel - Variation masse - Désintégration	- Masse moyenne cible de remplissage - Vitesse géluleuse - Fermeture de la gélule
Conditionnement primaire	- Vitesse blistereuse - Température de scellage - Température de formage	- Identité visuelle - Étanchéité	- Vitesse blistereuse - Température de scellage - Température de formage
Conditionnement secondaire	- Vitesse encartonneuse	- Identité visuelle	- Vitesse encartonneuse

Tableau 10: Variable de contrôle et attribut qualité, exemple appliqué au process de fabrication de Lyrica® 50 mg

3.4. Le plan de validation

Le plan de la validation du produit pharmaceutique Lyrica® 50 mg sera présenté en termes d'opération pharmaceutique unitaire.

3.4.1 La validation du mélange final

	Test Analytique LCQ	Test IPC Production
3 lots de validation	Apparence , observation à l'œil nu Uniformité blend , sur 10 pts de prélèvement avec une prise d'essai de 200 mg Teneur en Pregabaline , par HPLC sur 10 pts de prélèvement Test microbiologique , sur 10 pts de prélèvement	Profil granulométrique Rendement , 98 – 100 %

Tableau 11: Test analytique et IPC a effectué durant la validation du mélange final

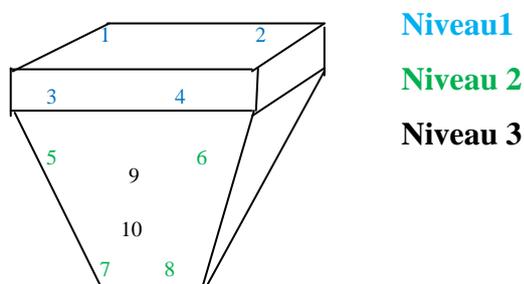


Figure 11: Répartition des 10 points de prélèvements dans le mélangeur CMS

Une fois les résultats du LCQ libéré et conforme aux spécifications préétablis, la production entame l'opération de remplissage des gélules.

3.4.2 La validation de la mise en gélule

	Test Analytique LCQ	Test IPC Production
3 lots de validation	<p>Apparence, observation à l'œil nu</p> <p>Teneur en Pregabaline, par HPLC sur 50 gélules</p> <p>Produits de dégradations, par HPLC sur 50 gélules</p> <p>Désintégration, sur 6 gélules max 15min</p> <p>Dissolution, dispositif à palette</p> <p>Masse moyenne, sur 20 gélules Début/Milieu/Fin, 192 - 208 mg (200 mg +/- 4%)</p> <p>Variation de masse, sur 20 gélules</p> <p>-Max 2 gélules à +/- 10% de la masse moyenne</p> <p>-0 gélule à +/- 20% de la masse moyenne</p> <p>Tests microbiologiques</p>	<p>Aspect, sur 20 gélules</p> <p>Masse moyenne, sur 10 gélules, 192 - 208 mg (200 mg +/- 4%)</p> <p>Variation de masse, sur 20 gélules</p> <p>- T1 : 5% : soit 2 gélules au max avec poids de 200 +/- 10 mg</p> <p>- T2 : 7% : soit 0 gélule avec poids de 200 +/- 14 mg</p> <p>Ces tests ce font au démarrage, après chaque réglage machine et chaque 20 minutes de gélulage.</p> <p>Désintégration, sur 6 gélules au début de chaque journée de gélulage, max 15 min dans une eau purifiée à 37°C</p> <p>Fermeture de la gélule, Vérifier la taille 3 de la gélule fermée à l'aide du gabarit et ce à chaque démarrage journalier</p> <p>Rendement, 97 – 100 %</p>

Tableau 12: Test analytique et IPC a effectué durant la validation de la mise en gélule

Une fois les résultats du LCQ libéré et conforme aux spécifications préétablis, la production entame l'opération de conditionnement.

3.4.3 Validation du conditionnement

Test Analytique LCQ		Test IPC Production	
3 lots de validation	Identité visuelle , observation à l'œil nu (date fabrication, date péremption et numéro de lot) Teneur en Pregabaline , par HPLC sur 50 gélules Produits de dégradations , par HPLC sur 50 gélules Désintégration , sur 6 gélules max 15min Dissolution , dispositif à palette Masse moyenne , sur 20 gélules Début/Milieu/Fin, 192 - 208 mg (200 mg +/- 4%) Variation de masse , sur 20 gélules -Max 2 gélules à +/- 10% de la masse moyenne -0 gélule à +/- 20% de la masse moyenne Tests microbiologiques	conditionnement I^{aire}	conditionnement II^{aire}
		Contrôle de l'aspect, le marquage et l'étanchéité sur 6 blisters : -Au démarrage -Après changement de bobine PVC ou ALU	Aspect et l'identité du blister, de la notice, de l'étui et des caisses de regroupement sur 10 boites par caisse Rendement, 97 – 100 %

Tableau 13: Test analytique et IPC a effectué durant la validation du conditionnement



Figure 12 : Logigramme montrant les étapes bloquantes du LCQ

3.5. Contrôle des variables du process ^[23]

Au cours de la validation du procédé de fabrication de Lyrica®, 2 types de contrôles sont effectués par le département production:

3.5.1. Contrôle du produit après chaque étape de fabrication et conditionnement

Apparence : les gélules doivent être contrôlées visuellement pour détecter tout incident de fermeture, de casse ou d'inhomogénéité de couleur.

Masse moyenne : elle est déterminée tout au long de l'étape de remplissage des gélules afin de s'assurer que le mélange s'écoule correctement et que l'équipement fonctionne convenablement.

Variation de masse : le principe est de peser individuellement 20 gélules et de déterminer la masse moyenne. La masse individuelle de deux au plus peut s'écarter de la masse moyenne de 5% mais la masse d'aucune gélule ne peut s'écarter de la limite de 7%.

Désintégration : cet essai est destiné à déterminer l'aptitude des gélules à se désagréger dans un temps précis, en milieu liquide et dans des conditions expérimentales bien définies.

Test d'étanchéité : contrôle qui se fait au bleu de méthylène dans une cloche sous vide au stade de conditionnement primaire, il permet d'assurer la conformité du couple ALU/PVC, ce qui garantit l'intégrité du produit fini.

3.5.2. Contrôle des variables relatives au process

Certaines variables du process devront être contrôlées pendant la fabrication, notamment :

- Temps et vitesse du mélangeur
- Vitesse du granulateur
- Taille d'ouverture du tamis
- Vitesse et volume de remplissage des gélules
- Vitesse blistereuse et encartonneuse

3.6. Étude de capabilité ^[24]

La maîtrise statistique des procédés (MSP) est le contrôle statistique des processus. Au travers de représentations graphiques montrant les écarts à une valeur donnée de référence, il sert à anticiper sur les mesures à prendre pour améliorer un processus de fabrication industrielle.

La MSP a pour objectif une qualité accrue par l'utilisation d'outils statistiques, dans notre cas il s'agira de la capabilité, visant à une production centrée et la moins dispersée possible.

La capabilité

- Mesure la robustesse du procédé
- Compare la résultante des contrôles en cours de procédés aux limites de spécification en utilisant des indices de capabilité

2 types d'indicateurs de capabilité

Pp – performance du procédé : indicateurs long terme

Cp – capabilité du procédé : indicateurs court terme qui traduisent la dispersion sur un temps très court

	Capabilité intrinsèque
Court terme capabilité	Cp
Long terme performance	Pp

Tableau 14: Les différents calculs de capabilité^[24]

Interprétation

Un processus est capable si son $C_p > 1,33$

Cas pratique d'une étude de capabilité du process de Lyrica®

La capabilité du process compare la résultante des contrôles en cours de procédé aux limites de spécification en utilisant l'indice de capabilité (C_p).

La mesure de la capabilité permet d'estimer la performance du procédé à fabriquer un produit en respectant les spécifications déterminées. Un procédé de mise en gélule capable fournit toujours des gélules dans les limites des spécifications.

La capabilité du process est mesurée sur les tests en cours de procédé et sur chaque lot de validation. La figure n°13 montre les résultats obtenus sur trois lots de validation, concernant la mesure de la masse moyenne.

3.7. Étude de stabilité^[25]

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

-Les propriétés chimiques d'un médicament concernent :

- La teneur en PA, en produit de dégradations et impuretés

-Les propriétés physiques concernent:

- Absence de signe organoleptique d'altération : goût, odeur, couleur

- Maintien des propriétés pharmaco-techniques du médicament
- L'intégrité du conditionnement

-Les propriétés microbiologiques d'un médicament concernent la maintenance du taux de microorganismes en dessous de la limite de propreté.

-Les propriétés biopharmaceutiques concernent la mise à disposition de l'organisme du principe actif à partir de la forme galénique. Ces propriétés relèvent directement de l'efficacité du médicament.

Objectif des essais de stabilité

- Sur le PA :
 - Définir la stabilité intrinsèque de la molécule (sa réactivité et altérabilité)
 - Orienter le choix des méthodes d'analyses sur le PF
 - Déterminer la période des contre-essais et définir les conditions de stockage du PA
- Sur le PF :
 - Identifier les produits de dégradation
 - Mettre en place des techniques analytiques permettant d'identifier et de quantifier ses produits de dégradation ;
 - Détermination de la durée de validité du médicament
 - Définir les conditions de conservation jusqu'à péremption ainsi qu'après ouverture du contenant pendant le stockage et en cours d'utilisation

La reproductibilité est l'une des qualités essentielles exigées d'un médicament ; afin de l'apprécier dans le domaine de la stabilité, il est nécessaire d'établir des essais sur 3 lots de taille industrielle.

Réalisation des essais de stabilité

Les trois lots de validation de Lyrica® 50 mg seront soumis à une étude de stabilité pendant la durée de validité (03 ans) sur des échantillons de produit fini selon un plan d'échantillonnage, une fréquence de contrôle et des conditions de stockage définis.

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

Tableau 15: Étude de stabilité^[21]

4. Enregistrement des résultats et interprétation

La validation du produit pharmaceutique Lyrica® est réalisée sur 3 lots de validation de taille industrielle.

Paramètre process validé	Lot 1	Lot 2	Lot 3
Étape tamisage			
Ouverture des mailles du tamis	1,5 mm	1,5 mm	1,5 mm
Vitesse granulateur	500 Rpm	500 Rpm	500 Rpm
Étape mélange			
Temps de mélange	15 min	15 min	15 min
Vitesse mélangeur	20 tr/min	20 tr/min	20 tr/min
Étape mise en gélule			
Vitesse géluleuse	700 gel/min	700 gel/min	700 gel/min
Masse cible	200 mg	200 mg	200 mg
Taille gélule	3	3	3
Étape conditionnement primaire			
Vitesse blistereuse	45 pas/min	45 pas/min	45 pas/min
Température scellage	170°C	170°C	170°C
Température formage	120°C	120°C	120°C
Étape conditionnement secondaire			
Vitesse encartonneuse	60 bts/min	60 bts/min	60 bts/min

Tableau 16: La validation des paramètres du process de Lyrica® 50 mg pour les 3 lots de validation

Les 3 lots de validation font l'objet de tests IPC de type et de fréquence identiques à ceux qui seront pratiqués en fabrication de routine (apparence, désintégration, masse moyenne et variation

de masse). La comparaison et la conformité aux spécifications des résultats IPC et analytique entre chaque lot permet de s'assurer de la maîtrise du procédé.

Étant rattaché au département de production, dans le cadre de mon travail je prendrai en compte que les résultats IPC, listés dans les tableaux ci-dessous :

Temps de désintégration

Critère d'acceptation	Taille	Température °C	LOT 1	LOT 2	LOT 3
			Temps	Temps	Temps
Max 15 min	3	37	3'45	4'28	3'18
	3	37	4'50	3'98	2'99
	3	37	2'51	3'65	4'27

Tableau 17: Résultat du temps de désintégration sur les 3 lots de validation

Uniformité de masse

LOT 1					
n° caisse	Masse moyenne cible	Limites			
		+T1	-T1	+T2	-T2
1	250,35	260,35	240,35	264,35	236,35
2	251,33	261,33	241,33	265,33	237,33
3	249,71	259,71	239,71	263,71	235,71
4	249,6	259,6	239,6	263,6	235,6
5	252,67	262,67	242,67	266,67	238,67
6	242,31	252,31	232,31	256,31	228,31

LOT 2					
n° caisse	Masse moyenne cible	Limites			
		+T1	-T1	+T2	-T2
1	247,28	257,28	237,28	261,28	233,28
2	247,86	257,86	237,86	261,86	233,86
3	246,74	256,74	236,74	260,74	232,74
4	251,43	261,43	241,43	265,43	237,43
5	250,23	260,23	240,23	264,23	236,23
6	246,58	256,58	236,58	260,58	232,58

LOT 3					
n° caisse	Masse moyenne cible	Limites			
		+T1	-T1	+T2	-T2
1	250,35	260,35	240,35	264,35	236,35
2	251,33	261,33	241,33	265,33	237,33
3	249,71	259,71	239,71	263,71	235,71
4	248,6	258,6	238,6	262,6	234,6
5	246,67	256,67	236,67	260,67	232,67
6	247,31	257,31	237,31	261,31	233,31

Tableau 18: Résultat de l'variation de masse sur les 3 lots de validation

Masse moyenne cible = masse moyenne gélules pré ouvertes (48 mg +/- 3mg) + 200 mg

+T1= masse moyenne cible + 10 mg / +T2 = masse moyenne cible + 14 mg

-T1= masse moyenne cible – 10 mg / -T2 = masse moyenne cible – 14 mg

Masse moyenne

Critère d'acceptation	Nbr test	LOT 1	LOT 2	LOT 3
		Masse moyenne	Masse moyenne	Masse moyenne
200 mg +/- 4% (192 – 208 mg)	1	202,3	201,2	200,7
	2	201,1	201,9	202,6
	3	196,7	202,6	203,9
	4	198,6	198,1	203,4
	5	201,5	200,1	201,2
	6	200,1	199,6	200,9
	7	202,9	200,3	201,3
	8	203,4	200,5	202,5
	9	200,7	201,3	200,3
	10	201,4	200,4	199,4
	11	200,9	202,7	196,2
	12	203,4	199,8	196,7
	13	201,3	202,2	197,5
	14	198,5	200,4	201,8
	15	196,3	201,3	199,4
	16	197,8	200,2	200,1
	17	202,5	197,4	201,9
	18	197,6	200,2	200,6
	19	196,3	201	202,3
	20	198,5	198,1	203,9
	21	196,9	201,5	199,6
	22	197,8	200,1	201,7
	23	196,2	200,8	202,5
	24	201,9	201,1	198,9
	25	202,6	197,3	197,6
	26	200,9	199,4	201,4
	27	202,8	200,2	200,2
	28	201,3	197,7	202,5
	29	203,7	198,9	198,7
	30	201,1	197,3	200,8

Tableau 19: Résultat de la masse moyenne sur les 3 lots de validation

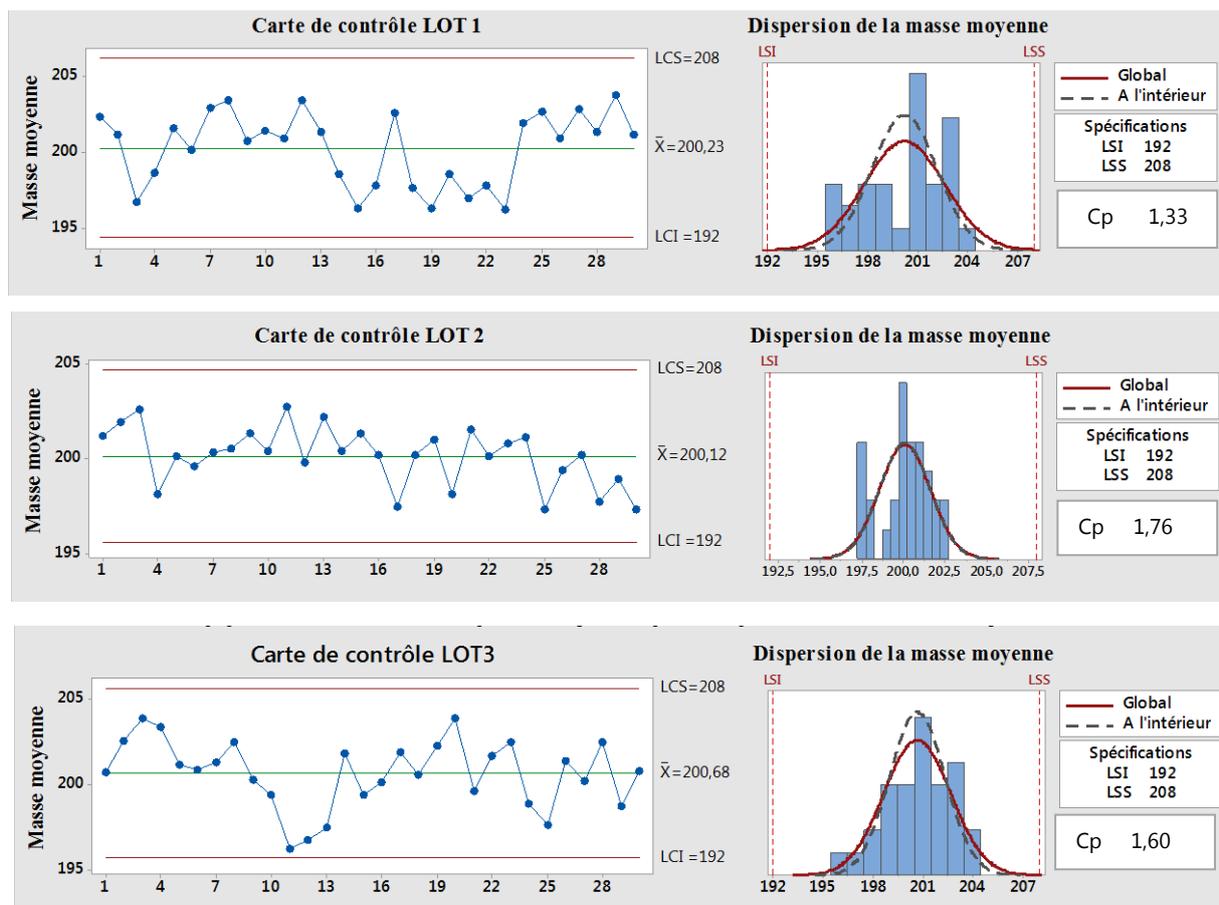


Figure 13 : Dispersion de la masse moyenne des 3 lots de validation sur minitab

Les figures çï dessus montrent que les distributions de la masse moyenne sont dans les limites des spécification, le Cp entre 1,33 et 1,76.

L'analyse réalisée sur ce test permet de conclure sur la capacité du procédé de mise en gélule à fournir des gélules conformes en masse moyenne.

D'une façon générale, les résultats IPC obtenus sur les 3 lots de validation sont probants et reste dans les limites des critères d'acceptation. Ces résultats ainsi que les résultats analytiques servent de base à la confirmation de la capacité du process et font ressortir une très bonne reproductibilité du process.

Un rapport validation est rédigé à la fin de la validation. Il permet de regrouper l'ensemble des données relatives à la validation et à son déroulement. Son objectif est de retranscrire les résultats de la validation et de les confronter aux critères d'acceptation définis dans la stratégie.

Validation d'un Procédé de fabrication d'une forme sèche

Il permet de conclure sur la validité du procédé de fabrication, mais également de noter et justifier toutes déviations observées. La conclusion de ce rapport doit statuer sur la maîtrise du procédé à valider, ou bien proposer des modifications ou des améliorations.

Conclusion

La validation de procédé est aujourd'hui un acte pharmaceutique important car elle garantit la qualité du produit fabriqué, elle intervient tout au long de la chaîne de production du médicament.

Pour réussir cette validation, il faut définir une stratégie globale, dans un deuxième temps, il faut établir les prés requis, La dernière étape consiste en la validation proprement dite qui doit être fondée et bien documentée.

Le cas de la validation du procédé de fabrication de Lyrica® de l'entreprise Pfizer, illustre la mise en place de cette méthodologie de validation de procédé. Cette expérience de stage a permis de se rendre compte que l'essentiel des efforts pour mener à bien une validation de process doit être axé sur la réalisation de procédures simples et compréhensibles et sur la formation et l'encadrement du personnel intervenant sur le terrain pour les essais de validation de procédé ainsi qu'une bonne collaboration des différents services impliqués.

Tout au long de cette thèse, l'objectif a été de montrer que la mise en place d'une validation de procédé repose essentiellement sur le respect d'une méthode et allié contraintes de réalisation et participation du personnel afin de réaliser 3 lots de validation répondant aux spécifications et assurant ainsi la reproductibilité à long terme du procédé.

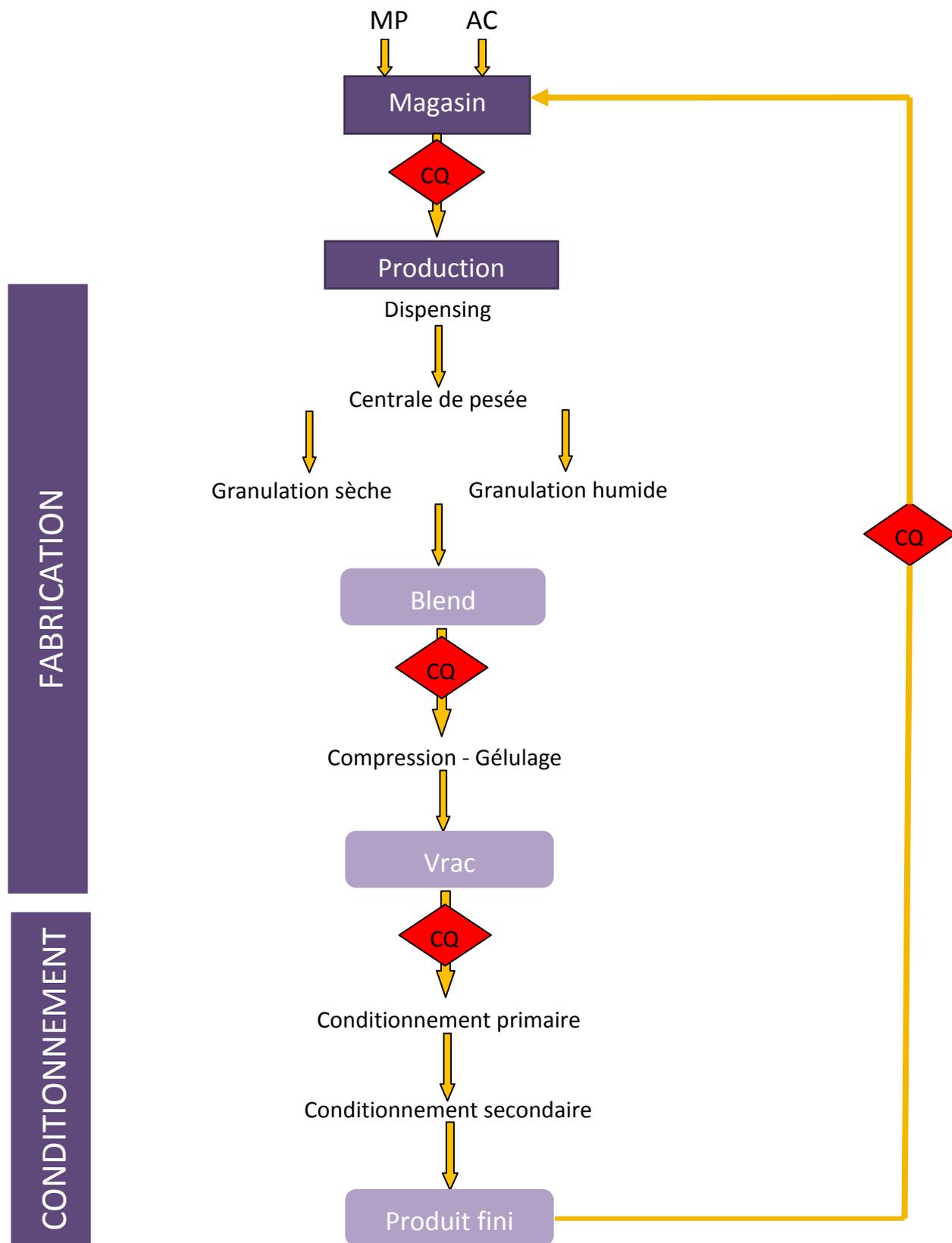
Liste des tableaux

Tableau 1: Composition qualitative de la formule de Lyrica® 50 mg.....	29
Tableau 2: La stratégie du transfert pharmaceutique	39
Tableau 3: Les méthodes analytiques contenues dans l'AMTE	40
Tableau 4: Plan d'action pour le lancement de Lyrica® 50 mg	44
Tableau 5: Comparatif des équipements entre site donneur et site receveur	46
Tableau 6: Analyse SWOT	46
Tableau 7: Équipements utilisés pour la fabrication de Lyrica® 50 mg.....	49
Tableau 8: La formule qualitative et quantitative des MP/AC.....	50
Tableau 9: Formule qualitative et quantitative de Lyrica® 50 mg	53
Tableau 10: Variable de contrôle et attribut qualité, exemple appliqué au process de fabrication de Lyrica® 50 mg.....	56
Tableau 11: Test analytique et IPC a effectué durant la validation du mélange final.....	57
Tableau 12: Test analytique et IPC a effectué durant la validation de la mise en gélule.....	58
Tableau 13: Test analytique et IPC a effectué durant la validation du conditionnement.....	59
Tableau 14: Les différents calculs de capabilité	61
Tableau 15: Étude de stabilité	63
Tableau 16: La validation des paramètres du process de Lyrica® 50 mg pour les 3 lots de validation.....	63
Tableau 17: Résultat du temps de désintégration sur les 3 lots de validation	64
Tableau 18: Résultat de la variation de masse sur les 3 lots de validation	65
Tableau 19: Résultat de la masse moyenne sur les 3 lots de validation.....	66

Liste des figures

Figure 1: Les étapes du processus de validation	17
Figure 2: Détermination de la nécessité d'une revalidation	23
Figure 3: Les étapes de qualification des équipements	24
Figure 4: Les types de transfert	33
Figure 5: Logigramme de fabrication et conditionnement de Lyrica®.....	34
Figure 6: Aperçu d'un processus de gestion du risque par la qualité	36
Figure 7: Groupe projet et leur responsabilité.....	42
Figure 8: Les éléments impliqués dans une étude de faisabilité	47
Figure 9: Logigramme du process de fabrication de Lyrica®	54
Figure 10: Représentation de l'organigramme de fabrication de Lyrica® gélule 50 mg	55
Figure 11: Répartition des 10 points de prélèvements dans le mélangeur CMS.....	57
Figure 12: Logigramme montrant les étapes bloquantes du LCQ	59
Figure 13: Dispersion de la masse moyenne des 3 lots de validation sur minitab.....	64

Annexe 1 : Le flux des matières au sein de PSM



Annexe 2 : Matrice de l'évaluation des risques ^[21]

Paramètre	Risque initial					Mesure maîtrise du risque			Risque résiduel				
	Conséquence	Cause	P	G	D	C	Action préventive	Responsable	Délai	P	G	D	C
Matière													
Pregabaline	effet néfaste pour enfant	contact avec produit	3	4	2	24	Respect port d'EPI	Opérateur/analyste	Quotidiennement	2	4	2	16
	trouble respiratoire	inhalation longue exposition	2	3	3	18	Respect port d'EPI	Opérateur/analyste	Quotidiennement	1	3	3	9
	irritation yeux	contact oculaire	2	3	3	18	Respect port d'EPI	Opérateur/analyste	Quotidiennement	1	3	3	9
	troubles gastro-intestinaux	ingestion	2	3	2	12	Respect port d'EPI	Opérateur/analyste	Quotidiennement	1	3	2	6
	perturbation action neuro-transmetteur GABA		2	3	2	12	Respect port d'EPI	Opérateur/analyste	Quotidiennement	1	3	2	6
	explosion/ inflammabilité	accumulation particule dans l'air	2	4	4	32	Éviter source d'étincelle	Opérateur	Quotidiennement	1	4	4	16
	Irritation	contact cutanée	2	3	2	12	Respect port d'EPI	Opérateur/analyste	Quotidiennement	1	3	2	6
Lactose Monohydrate	troubles gastro-intestinaux	ingestion	2	3	2	12	Respect port d'EPI	Opérateur/analyste	Quotidiennement	1	3	2	6
	irritation yeux	contact oculaire	2	3	3	18	Respect port d'EPI	Opérateur/analyste	Quotidiennement	1	3	3	9
	Inflammabilité	accumulation particule dans l'air	2	4	3	24	Éviter source d'étincelle	Opérateur	Quotidiennement	1	4	3	12
Amidon de Maïs	Combustible	accumulation particule dans l'air	2	4	3	24	Éviter source d'étincelle	Opérateur	Quotidiennement	1	4	3	12
	décomposition matière	fort échauffement	2	4	3	24	Respect règles stockage	Supply	Quotidiennement	1	4	3	12
Talc	irritation	contact cutanée	2	3	2	12	Respect port d'EPI	Opérateur	Quotidiennement	1	3	2	6
	trouble respiratoire	inhalation	2	3	3	18	Respect port d'EPI	Opérateur	Quotidiennement	1	3	3	9
	irritation	contact oculaire	2	3	2	12	Respect port d'EPI	Opérateur	Quotidiennement	1	3	2	6
Déchets	Pollution	déversement dans la nature	2	4	3	24	Respect règles stockage	Supply	Quotidiennement	1	4	3	12
Réactifs de laboratoire	impact santé	contact direct avec produit	2	3	3	18	Respect port d'EPI	Analyste	Quotidiennement	1	3	3	9
	impact environnement	forte exposition	2	3	3	18	Ne pas déverser nature	EHS	Quotidiennement	1	3	3	9
	Inflammabilité	source d'énergie	2	4	3	24	éviter source d'étincelle	Analyste/EHS	Quotidiennement	1	4	3	12
		stockage inapproprié	2	4	3	24	Respect règles stockage	Analyste/supply	Quotidiennement	1	4	3	12
	dégage gaz toxique	incendie	2	3	2	12	éviter source d'étincelle	EHS	Quotidiennement	1	3	2	6

Validation d'un Procédé de fabrication d'une forme sèche

Réactifs de nettoyage	impact sur l'environnement	déversement dans la nature	2	4	3	24	Ne pas déverser nature	EHS	Quotidiennement	1	4	3	12
	nocif pour la santé	ingestion	2	3	2	12	Respect port d'EPI	Opérateur/analyste	Quotidiennement	1	3	2	6
	Brulure	longue exposition cutanée	2	3	2	12	Respect port d'EPI	Opérateur/analyste	Quotidiennement	1	3	2	6
	dégage gaz toxique	incendie	2	3	2	12	Éviter source d'étincelle	EHS/opérateur	Quotidiennement	1	3	2	6
Milieu													
En cours de production	impact qualité MP/ PF	non respect des conditions environnementales T°/HR/ΔP	3	4	2	24	Contrôle des conditions environnementales	Opérateur	Quotidiennement	2	4	2	16
			3	4	2	24	Maintenance préventive	ENG	Quotidiennement	2	4	2	16
En cours de contrôle LCQ	impact résultat d'analyse	non respect des conditions environnementales	3	4	2	24	Contrôle des conditions environnementales	Analyste	Quotidiennement	2	4	2	16
Stockage PF	impact qualité PF	non respect des conditions environnementales; T°/HR/ΔP	3	4	2	24	Maintenance préventive	ENG	Quotidiennement	2	4	2	16
			3	4	2	24	Contrôle des conditions environnementales	Supply	Quotidiennement	2	4	2	16
Matériel													
Centrale de pesée	impact qualité produit	perturbation flux laminaire	2	3	3	18	Maintenance préventive	ENG	Quotidiennement	1	3	3	9
	impact santé opérateur	déperdition poudre	2	3	3	18	Respect périmètre pesée	Opérateur	Quotidiennement	1	3	3	9
		impact flux par le mauvais positionnement opérateur	3	3	2	18	Formation geste et posture/respect port d'EPI	Production/ opérateur	Quotidiennement	2	3	2	12
Granulateur	irritation/inhalation	empoussièremment	2	3	3	18	Respect port d'EPI	Opérateur	Quotidiennement	1	3	3	9
	chute opérateur	manutention en hauteur sans protection	3	4	1	12	Acquisition engins de manutention appropriée	EHS	Quotidiennement	2	4	1	8
	Incendie	présence énergie électrostatique	2	4	4	32	Mise à la terre équipement	ENG	Quotidiennement	1	4	4	16
Mélangeur	mélangeur ne tourne pas	non détection du conteneur	2	2	2	8	vérifier les réglages	Opérateur	Quotidiennement	1	2	2	4
	Non soulèvement conteneur	enceinte mal fermé	2	3	2	12	Vérifier les réglages	Opérateur	Quotidiennement	1	3	2	6
Bosch	risque de blessure grave	non respect des BPF	3	4	2	24	formation aux BPF	Production	Quotidiennement	2	4	2	16
	accident/brulure	démontage et nettoyage des pièces chaudes	2	4	2	16	Formation	Production	Quotidiennement	1	4	2	8

Validation d'un Procédé de fabrication d'une forme sèche

Uhlmann	blessure opérateur	danger par accrochage	2	4	2	16	Respect port d'EPI	Opérateur	Quotidiennement	1	4	2	8
Main d'œuvre													
Gestuel	impact santé	contact avec produit	2	3	2	12	Respect port d'EPI	Opérateur	Quotidiennement	1	3	2	6
		manutention manuelle	4	4	2	32	Formation opérateur sur gestes et postures	EHS	Quotidiennement	2	4	2	16
Formation	mauvaise utilisation équipement/impact process	opérateur mal formé	2	3	2	12	Formation	Production	Quotidiennement	1	3	2	6
Méthode													
Nettoyage	contamination croisée	mauvais nettoyage	2	3	3	18	Vérification nettoyage par vide de ligne	AQ	Quotidiennement	1	3	3	9
	endommagement équipement	nettoyage avec outil non approprié	2	2	2	8	Respect procédure nettoyage	Production	Quotidiennement	1	2	2	4
Pesée	impact process	perturbation flux laminaire	2	4	3	24	Contrôle conditions environnementales	Production	Quotidiennement	1	4	3	12
	perte de poudre	non respect périmètre pesée	3	3	2	18	Formation personnel	Production	Quotidiennement	2	3	2	12
	problème santé opérateur	manutention de fut de 50 kg	3	4	1	12	Prévoir des futs de 25 kg	Procurment	Quotidiennement	2	4	1	8
Tamissage	inhalation	empoussièrement	3	4	2	24	Respect port d'EPI	Opérateur	Quotidiennement	2	4	2	16
Mélange	non homogénéité du mélange	non respect paramètre vitesse/temps	2	3	2	12	Formation opérateur vis-à-vis périmètre machine	Production	Quotidiennement	1	3	2	6
Conditionnement	problèmes auditifs	bruit machine	4	3	1	12	respect port d'EPI	Opérateur	Quotidiennement	3	3	1	9
Analyse LCQ	impact santé préleveur	non respect procédure d'habillage	2	3	1	6	Respect port d'EPI	Analyste	Quotidiennement	1	3	1	3
	impacte résultat d'analyse	conditions environnementales	2	3	2	12	Contrôle conditions environnementales	Analyste	Quotidiennement	1	3	2	6
Maintenance	électrocution/danger de mort	non coupure du courant avant l'intervention	2	4	2	16	Intervention personne qualifier et certifier	ENG	Quotidiennement	1	4	2	8

Annexe 3 : Référentiel de classement ^[21]

Probabilité d'occurrence		
Note	Ratio	Description
1	rare	Événement improbable <1/ans
2	Occasionnel	Événement peu probable <1/trimestre
3	Probable	Événement probable <1/mois
4	Fréquent	Événement très probable >1/semaine

Gravité de l'impact		
Note	Ration	Description
1	Négligeable	Pas de dommage notable
2	Moyenne	Dommage gênant sans conséquence
3	Majeure	Dommage nécessitant une intervention
4	Catastrophique	Dommage irréversible

DéTECTABILITÉ		
Note	Ratio	Description
1	Évident	Risque visible
2	DéTECTABLE	Risque facile à détecter
3	Pas évident	Risque difficile à détecter
4	IndéTECTABLE	Risque impossible à détecter

C : criticité

Criticité = Probabilité d'occurrence x Gravité x DéTECTABILITÉ

Couleur	Signification
Vert	Acceptable
Orange	Indésirable
Rouge	Inacceptable

Bibliographie

- [¹] **Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits De Santé 2009**. *Bonnes Pratiques de Fabrication*. Paris : Bulletin Officiel, 2009. Vol. 2009/0bis.
- [²] **CNUCED/OMC**. Application des systèmes de gestion de la qualité ISO 9000. Genève, 1996.
- [³] **Margerand J, Gillet-Goinard F.2006**. Manager la qualité pour la première fois : Conseils Pratiques. Groupe Eyrolles.2006.
- [⁴] **Pharmtech essential insights for pharma manufacturing**. FDA's new process validation guidance; industry reaction, question and challenges 2011. [En ligne]. Disponible sur «<http://www.pharmtech.com>».
- [⁵] **Organisation Mondiale de la Santé.1996**. Annexe 1et 6 Bonnes Pratiques de Fabrication des Produits Pharmaceutiques : Lignes Directrices Concernant la Validation des Procédés de Fabrication. Séries de Rapports Techniques n°863, 1996.
- [⁶] **Code of Federal Regulations.2010**. 21CFR211.180 Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals.2010.vol 4.
- [⁷] **U.S. Food and Drug Administration.2011**. Guidance for Industry, Process Validation: General Principles and Practices. Rockville: 2011.
- [⁸] **Biopharminternational**. Determining criticality, part two: Doe and data-driven criticality.2014. [En ligne]. Disponible sur « <http://www.processdevelopmentforum.com> ».
- [⁹] **Nikzad N, Botet J, Taghavian V**. Good manufacturing practice: a new approach for the 21st century. *Gestion, l'économie et l'assurance qualité en pharmacie*, n°3 (23) 2012.
- [¹⁰] **Santé Canada, Inspectorat de la Direction Générale des Produits de Santé et des Aliments.2009**. Directives sur la Validation des Formes Posologiques Pharmaceutiques. GUI-0029.
- [¹¹] **Pleinard J.F.2007**. Fondements de la Revue Qualité Produits. Biarritz : 2007, congrès A3P n°21.
- [¹²] **Botet J.2005**. Guide Pratique pour les Projets d'installations Pharmaceutiques. STE Compliance Services.2005.
- [¹³] **ICH Harmonised Tripartite Guideline.2000**. Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical: Q7.2009.

- [14] **Dandjinou M.2012.** Validation de Nettoyage : Enjeux et Mise en place. Lille 2012. Diplôme d'État de docteur en pharmacie. Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques.
- [15] **ICH Harmonised Tripartite Guideline.2005.** Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology: Q2 (R1).2005.
- [16] **Journal Officiel de la République Algérienne n°70.** 14 décembre 2008
- [17] **Jacqy J, Lossignol D, Sternon J.2006.** La pregabaline et les douleurs neuropathiques. Rev Med Brux 2006, 27:445-50.
- [18] **European Medicines Agency.** Lyrica.EMA/229012/2010.
- [19] **World Health Organization.2011.** Annex 7 WHO Guidelines on Transfer of Technology in Pharmaceutical Manufacturing. WHO technical Report Series, n°961, 2011.
- [20] **Pharmatutor pharmacy infopedia.** Technology transfer process in pharmaceutical industry an overview [en ligne]. Disponible sur « <http://www.pharmatutor.org>».
- [21] **Laboratoire Pfizer.** Pfizer Quality Standard (PQS).
- [22] **ICH Harmonised Tripartite Guideline.2005.** Quality Risk Management: Q9.2005.
- [23] **Nash R.A, Wachter A.H.2003.** Pharmaceutical Process Validation: an international third edition revised and expanded.2003. Vol.129.
- [24] **Pillet M.2005.** Appliquer la maîtrise statistique des processus (MSP/SPC). 4^{ème} édition.2005. Université de Savoie.
- [25] **Pr Rachid DENINE.** Cours de pharmacie galénique. Office des publications universitaires.

Résumé

Le développement d'un médicament est un long processus multi-étapes, impliquant de nombreuses ressources, tant matérielles qu'humaines. Après conception et caractérisation du procédé de fabrication, ce dernier doit être validé : c'est la validation prospective, effectuée avant la commercialisation du produit. Son but est de démontrer que le procédé est capable de fournir avec reproductibilité des produits de qualité exigée, qu'il a été correctement développé et qu'il est sous contrôle pour la production de routine.

La démarche de ce travail est d'établir un protocole de fabrication permettant d'obtenir un produit ayant les caractéristiques et la qualité requise. Le process de Lyrica® 50mg sera considéré comme validé lorsque des résultats reproductibles et conformes aux spécifications seront obtenus sur 3 lots de taille industrielle.

Mots-clés : validation de procédé de fabrication, validation prospective, revue annuelle du produit, étude de capabilité, analyse de risque.

Summary

The drug development is a long process multi steps involving many resources, both material and human. After design and characterization of the manufacturing process, it must be validated: the prospective validation, place prior to marketing the product. Its purpose is to demonstrate that the process is capable of providing reproducible products with required quality, it has been properly developed and is under control for the routine production.

The approach of this work is to establish a manufacturing protocol to obtain a product with the features and quality required. The process of Lyrica 50mg is considered validated when reproducible and conform results are obtained with the specifications on 3 lots of industrial size.

ملخص:

عملية تطوير العقاقير هي متعددة الخطوات الطويلة، التي تنطوي على العديد من الموارد، سواء المادية و البشرية، بعد تصميم وتوصيف عملية التصنيع، لا بد من التحقق: التحقيق من صحة المحتملين أداء مسبق لتسويق المنتج، و الغرض منه هو إثبات أن هذه الطريقة قادرة على تقديم منتجات ذات جودة عالية استتساخ المطلوبة، فقد تم وضعها بشكل صحيح و تحت السيطرة للإنتاج الروتيني.

اقترب هذا العمل وضع بروتوكولا لتصنيع الحصول على المنتج مع الملامح و الجودة المطلوبة.