

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE CONSTANTINE 3



FACULTÉ DE GÉNIE DES PROCÉDÉS
DÉPARTEMENT GÉNIE PHARMACEUTIQUE

N° d'ordre :.....

Série :.....

Mémoire de Master

Filière : Génie des procédés

Spécialité : Génie Pharmaceutique

**Validation d'un procédé de fabrication de
comprimés pelliculés : application de l'analyse des
risques et des cartes de contrôle**

Présenté par :

BOUDEMAGH Ikram

MAKHELFI Imane

Dirigé par :

Pr. BOUSHABA Rihab

Année Universitaire 2019/2020

Session : juin

Table des matières :

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction..... 1

PARTIE I : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

I.1.Généralités sur la validation des procédés	3
I .1.1. Définition de la validation pharmaceutique	3
I .1.2. Evolution du concept de « validation »	3
I .1.3. Exigences réglementaires actuelles en matière de validation de procédés pharmaceutiques	5
I .1.3.1. BPF.....	5
I .1.3.2. International Conférence Harmonisation (ICH)	6
I .1.3.3.1.ICH Q8.....	7
I .1.3.3.2. ICH Q9 « Gestion du risque qualité »	8
I .1.3.3.3. ICHQ10 « Système qualité pharmaceutique »	9
I .1.4. Validation de procédé tout au long du cycle de vie du médicament)	10
I .1.4.1. Phase « Conception du procédé » (Process design)	12
I .1.4.2. Phase « Process qualification »	13
I .1.4.3. Phase « Vérification continue du procédé »	14
I.1.5. Définitions des concepts clés liés à la vérification continue de procédés pharmaceutiques)	15
I .1.5.1. Qualité.....	15
I .1.5.2. Profil qualité cible du produit (Quality Target Product Profil, QTPP)	15
I .1.5.3. Attributs qualité critiques (Critical Quality Attributes, CQA)	18
I .1.5.3. « Attributs matières » (Materials Attributes, MA) et « Paramètres du procédé » (Process Parameters, PP)	18
I .1.5.3.1 Attributs qualité critiques (Critical Quality Attributes, CQA)	19
I .1.5.3.2. Non – Critical Process Parameters	19
I .1.5.4. Espace de conception (Design Space, DS)	20
I .1.5.5. Limite acceptable prouvée (Proven Acceptable Range, PAR)	21
I .1.5.6. Limite normale d’opération (Normal Operating Range, NOR)	21
I .1.6. Exemple d’outil de vérification continue de procédé : la maîtrise statistique des procédés (MSP)	
.....	22
I .2. Maîtrise statistique des procédés	24

I. 2.1. Rappel	24
I. 2.2. Avantages de la mise en œuvre de la MSP	24
I. 2.3. Etapes de mise en œuvre de la MSP	24
I. 2.4. Principaux outils et concepts de la MSP	25
I. 2.4.1. Sources de variabilité	25
I. 2.4.2. Analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité (AMDEC)	26
I. 2.4.3. Rappel de quelques concepts statistiques à l'usage de la MSP	29
I. 2.4.3.2. Echantillon.....	29
I. 2.4.3.3. Statistiques descriptives	30
I. 2.4.3.4. Distribution normale.....	30
I. 2.4.4. Etudes de capabilité.....	32
I. 2.4.5. Cartes de contrôle	34
I. 2.4.5.1. Types de cartes de contrôle	35
I. 2.4.5.1. Règles d'interprétation des cartes de contrôle	37
I. 3. Procédés de fabrication des comprimés	43
I. 3.1. Types de formes solides destinées à la voie orale.....	43
I. 3.1.1. Poudres.....	43
I. 3.1.2. Granulés	44
I. 3.1.3. Comprimés conventionnels	44
(i) <i>Comprimés nus</i>	44
(ii) <i>Comprimés enrobés</i>	44
I. 3.1.4. Comprimés à libération modifiée ou contrôlée.....	45
(i) <i>Comprimés à libération prolongée</i>	45
(ii) <i>Comprimés à libération accélérée</i>	46
(iii) <i>Comprimés à libération retardée (ralentie ou différée)</i>	47
I. 3.1.5. Capsules	47
(i) Cachets.....	48
(ii) Capsules à enveloppe dure ou Gélules	48
(iii) Capsules molles.....	48
I. 3.1.6. Pastilles	49
I. 3.2. Procédés de fabrication des comprimés	49
I. 3.2.1. Granulation.....	49
I. 3.2.2. Compression.....	50
I. 3.2.3. Enrobage	52

I. 3.2.3.1. Dragéification.....	53
I. 3.2.3.2. Enrobage à sec.....	55
I. 3.2.3.3. Pelliculage par film.....	55
I. 3.3. Paramètres de contrôle de qualité des comprimés	58
I. 3.3.1. Résistance à la rupture des comprimés.....	59
I. 3.3.2. Friabilité des comprimés non enrobés	59
I. 3.3.3. Test de désagrégation des formes orales solides.....	59
I. 3.3.4. Test de dissolution des formes solides	60

PARTIE II : MATERIELS ET METHODES

II. 1. Flowsheet du procédé analysé	61
II. 2. Analyse des risques	69
II. 3. Validation du procédé de fabrication	72
II. 3.1. Elaboration et interprétation des cartes de contrôle	75
II.3.2. Calcul de la capabilité process	75
II.3.3.vérification de la normalité des donnés	76

PARTIE III : RESULTATS ET DISCUSSION

III. 1. Analyse des risques	77
III. 1.1. Risques relatifs au produit	77
III.1.2.Analyse des causes possibles des quelques risques par la méthode des 5M.	80
III. 1.3. Analyse de risques relatifs au procédé de fabrication	81
III. 2. Résultats des in-process control de différents lots	85
III. 2.1. Etape de granulation	85
III. 2.2. Etape de compression	86
III. 2.3. Etape de pelliculage	89
III. 3. Cartes de contrôle du procédé.....	91
III.4. Vérification de la normalité des données analysées	93

PARTIE IV : CONCLUSION

Références bibliographiques

Annexes

Résumés

Abstract :

The purpose of validation is to provide documented proof that a process has been developed according to the rules and that it is under control. The objective of our work is to analyze data from the initial validation and continuous verification of an industrial process for manufacturing film-coated tablets. For this, we used several tools such as risk analysis via the FMECA method and the Ishikawa or 5M diagram, the development of control charts and the process capability study. We applied these analysis techniques on data from 3 consecutive validation batches, as stipulated by GMP. For the analysis of the risks relating to the process, we took into account the steps of wet granulation, compression and film coating. The analysis of the risks relating to the product was limited to the compression and film-coating stages. The control cards concerned the following quality attributes: average mass, hardness, thickness.

The analysis of the risks relating to the process and the product made it possible to identify the critical, major and minor risks and to design the measures to be taken to minimize or control them. The data collected from the 3 consecutive batches show that the process operated according to the validated parameters systematically provides a compliant product. We therefore conclude that the validation is successful. Analysis of the in-process control data accumulated for the 3 batches revealed that the control charts relating to the quality attributes "average mass" and "thickness" show that the process is stable and all points are statistically under control. On the other hand, the control chart relating to the "hardness" attribute indicates that the process is not stable at this level since the points are not under statistical control. This indicates the presence of special causes of variation and calls for the implementation of corrective or preventive actions such as checking the condition of the various punches of the tablet press, the operation of the hardness tester or the adjustment of the speed of the tablet press, in particular towards the end of the batch. Capability, our results show that our process is capable ($C_p = 1$).

Keywords :

Validation; Continuous verification; Pharmaceutical process; MSP; Risk analysis ; Control card, 5M, FMEA, Capability, Solid oral form; Coated tablets.