

**UNIVERSITE MOHAMMED V -SOUISSI-
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-**

ANNEE: 2012

THESE N°: 68

**COMMENT ENVISAGER UNE TRANSPOSITION
INDUSTRIELLE : EXEMPLE D'UNE ADAPTATION
INDUSTRIELLE D'UN PROCEDE DE FABRICATION DE
COMPRIMES PHARMACÉUTIQUES**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. Benmoussa Abdelhakim

Né le 01/03/1985 à Casablanca

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES: Transposition, validation, Adaptation, Comprimés.

JURY

Mr. Y.BENSOUDA

Professeur de Pharmacie Galénique

PRESIDENTE

Mr. Y.CHERRAH

Professeur de Pharmacologie

RAPPORTEUR

Mr. A.BOUKLOUZE

Professeur des applications pharmaceutiques

Mr. A.LAATIRIS

Professeur de Pharmacie Galénique

JUGES

سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِمَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

(البقرة: من الآية 32)



UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

- 1962 - 1969 : Docteur Abdelmalek FARAJ
1969 - 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 - 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 - 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 - 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 - 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

- Doyen : Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLIHI Abdeslam Neurochirurgie
4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie
6. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie
7. Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie
8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
9. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie -Réanimation
10. Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

- | | | |
|-----|------------------------------|-----------------------------|
| 11. | Pr. ABROUQ Ali* | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 12. | Pr. BENOMAR M'hammed | Chirurgie-Cardio-Vasculaire |
| 13. | Pr. BENSOUA Mohamed | Anatomie |
| 14. | Pr. BENOSMAN Abdellatif | Chirurgie Thoracique |
| 15. | Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma | Physiologie |

Novembre 1983

- | | | |
|-----|-------------------------------|---------------------|
| 16. | Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir* | Pneumo-phtisiologie |
| 17. | Pr. BALAFREJ Amina | Pédiatrie |
| 18. | Pr. BELLAKHDAR Fouad | Neurochirurgie |
| 19. | Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia | Rhumatologie |
| 20. | Pr. SRAIRI Jamal-Eddine | Cardiologie |

Décembre 1984

- | | | |
|-----|----------------------------------|-------------------------|
| 21. | Pr. BOUCETTA Mohamed* | Neurochirurgie |
| 22. | Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil | Radiothérapie |
| 23. | Pr. MAAOUNI Abdelaziz | Médecine Interne |
| 24. | Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi | Anesthésie -Réanimation |
| 25. | Pr. NAJI M'Barek * | Immuno-Hématologie |
| 26. | Pr. SETTAF Abdellatif | Chirurgie |

Novembre et Décembre 1985

- | | | |
|-----|---------------------------------------|---|
| 27. | Pr. BENJELLOUN Halima | Cardiologie |
| 28. | Pr. BENSAID Younes | Pathologie Chirurgicale |
| 29. | Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa | Neurologie |
| 30. | Pr. IHRAI Hssain * | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale |
| 31. | Pr. IRAQI Ghali | Pneumo-phtisiologie |
| 32. | Pr. KZADRI Mohamed | Oto-Rhino-laryngologie |

Janvier, Février et Décembre 1987

- | | | |
|-----|---------------------------------------|------------------------------|
| 33. | Pr. AJANA Ali | Radiologie |
| 34. | Pr. AMMAR Fanid | Pathologie Chirurgicale |
| 35. | Pr. CHAHED OUAZZANI Houria ép.TAOBANE | Gastro-Entérologie |
| 36. | Pr. EL FASSY FIIHRI Mohamed Taoufiq | Pneumo-phtisiologie |
| 37. | Pr. EL HAITEM Naïma | Cardiologie |
| 38. | Pr. EL MANSOURI Abdellah* | Chimie-Toxicologie Expertise |
| 39. | Pr. EL YAACOUBI Moradh | Traumatologie Orthopédie |
| 40. | Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah | Gastro-Entérologie |
| 41. | Pr. LACHKAR Hassan | Médecine Interne |
| 42. | Pr. OHAYON Victor* | Médecine Interne |
| 43. | Pr. YAHYAOUI Mohamed | Neurologie |

Décembre 1988

- | | | |
|-----|--------------------------------|-----------------------|
| 44. | Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib | Chirurgie Pédiatrique |
| 46. | Pr. DAFIRI Rachida | Radiologie |

- | | | |
|-----|---------------------|--------------------------|
| 47. | Pr. FAIK Mohamed | Urologie |
| 48. | Pr. HERMAS Mohamed | Traumatologie Orthopédie |
| 49. | Pr. TOLOUNE Farida* | Médecine Interne |

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

- | | | |
|-----|------------------------------------|--------------------------|
| 50. | Pr. ADNAOUI Mohamed | Médecine Interne |
| 51. | Pr. AOUNI Mohamed | Médecine Interne |
| 52. | Pr. BENAMEUR Mohamed* | Radiologie |
| 53. | Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali | Cardiologie |
| 54. | Pr. CHAD Bouziane | Pathologie Chirurgicale |
| 55. | Pr. CHKOFF Rachid | Pathologie Chirurgicale |
| 56. | Pr. FARCHADO Fouzia ép.BENABDELLAH | Pédiatrique |
| 57. | Pr. HACHIM Mohammed* | Médecine-Interne |
| 58. | Pr. HACHIMI Mohamed | Urologie |
| 59. | Pr. KHARBACH Aïcha | Gynécologie -Obstétrique |
| 60. | Pr. MANSOURI Fatima | Anatomie-Pathologique |
| 61. | Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda | Neurologie |
| 62. | Pr. SEDRATI Omar* | Dermatologie |
| 63. | Pr. TAZI Saoud Anas | Anesthésie Réanimation |

Février Avril Juillet et Décembre 1991

- | | | |
|-----|-------------------------------------|--|
| 64. | Pr. AL HAMANY Zaïtounia | Anatomie-Pathologique |
| 65. | Pr. ATMANI Mohamed* | Anesthésie Réanimation |
| 66. | Pr. AZZOUZI Abderrahim | Anesthésie Réanimation |
| 67. | Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM | Néphrologie |
| 68. | Pr. BELKOUCHI Abdelkader | Chirurgie Générale |
| 69. | Pr. BENABDELLAH Chahrazad | Hématologie |
| 70. | Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif | Chirurgie Générale |
| 71. | Pr. BENSOU DA Yahia | Pharmacie galénique |
| 72. | Pr. BERRAHO Amina | Ophtalmologie |
| 73. | Pr. BEZZAD Rachid | Gynécologie Obstétrique |
| 74. | Pr. CHABRAOUI Layachi | Biochimie et Chimie |
| 75. | Pr. CHANA El Houssaine* | Ophtalmologie |
| 76. | Pr. CHERRAH Yahia | Pharmacologie |
| 77. | Pr. CHOKAIRI Omar | Histologie Embryologie |
| 78. | Pr. FAJRI Ahmed* | Psychiatrie |
| 79. | Pr. JANATI Idrissi Mohamed* | Chirurgie Générale |
| 80. | Pr. KHATTAB Mohamed | Pédiatrie |
| 81. | Pr. NEJMI Maati | Anesthésie-Réanimation |
| 82. | Pr. OUAALINE Mohammed* | Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène |
| 83. | Pr. SOULAYMANI Rachida ép.BENCHEIKH | Pharmacologie |
| 84. | Pr. TAOUFIK Jamal | Chimie thérapeutique |

Décembre 1992

- | | | |
|-----|---------------------|------------------------|
| 85. | Pr. AHALLAT Mohamed | Chirurgie Générale |
| 86. | Pr. BENOUDA Amina | Microbiologie |
| 87. | Pr. BENSOU DA Adil | Anesthésie Réanimation |

89. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
90. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
91. Pr. CHRAIBI Chafiq
92. Pr. DAOUDI Rajae
93. Pr. DEHAYNI Mohamed*
94. Pr. EL HADDOURY Mohamed
95. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
96. Pr. FELLAT Rokaya
97. Pr. GHAFIR Driss*
98. Pr. JIDDANE Mohamed
99. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
100. Pr. TAGHY Ahmed
101. Pr. ZOUHDI Mimoun

Radiologie
 Gastro-Entérologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie Réanimation
 Neurochirurgie
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Anatomie
 Gynécologie Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie

Mars 1994

102. Pr. AGNAOU Lahcen
103. Pr. AL BAROUDI Saad
104. Pr. BENCHERIFA Fatiha
105. Pr. BENJAAFAR Nouredine
106. Pr. BENJELLOUN Samir
107. Pr. BEN RAIS Nozha
108. Pr. CAOUI Malika
109. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
110. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT
111. Pr. EL AOUAD Rajae
112. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
113. Pr. EL HASSANI My Rachid
114. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur
115. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
116. Pr. ERROUGANI Abdelkader
117. Pr. ESSAKALI Malika
118. Pr. ETTAYEBI Fouad
119. Pr. HADRI Larbi*
120. Pr. HASSAM Badredine
121. Pr. IFRINE Lahssan
122. Pr. JELTHI Ahmed
123. Pr. MAHFOUD Mustapha
124. Pr. MOUDENE Ahmed*
125. Pr. OULBACHA Said
126. Pr. RHRAB Brahim
127. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR
128. Pr. SLAOUI Anas

Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Ophtalmologie
 Radiothérapie
 Chirurgie Générale
 Biophysique
 Biophysique
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Gynécologie Obstétrique
 Immunologie
 Traumato-Orthopédie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Chirurgie Cardio- Vasculaire
 Chirurgie Générale
 Immunologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Médecine Interne
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique
 Traumatologie - Orthopédie
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie -Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire

Mars 1994

129. Pr. ABBAR Mohamed*
130. Pr. ABDELHAK M'barek
131. Pr. BELAIDI Halima

Urologie
 Chirurgie - Pédiatrique
 Neurologie

132. Pr. BRAHMI Rida Slimane	Gynécologie Obstétrique
133. Pr. BENTAHILA Abdelali	Pédiatrie
134. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali	Gynécologie – Obstétrique
135. Pr. BERRADA Mohamed Saleh	Traumatologie – Orthopédie
136. Pr. CHAMI Ilham	Radiologie
137. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae	Ophtalmologie
138. Pr. EL ABBADI Najia	Neurochirurgie
139. Pr. HANINE Ahmed*	Radiologie
140. Pr. JALIL Abdelouahed	Chirurgie Générale
141. Pr. LAKHDAR Amina	Gynécologie Obstétrique
142. Pr. MOUANE Nezha	Pédiatrie

Mars 1995

143. Pr. ABOUQUAL Redouane	Réanimation Médicale
144. Pr. AMRAOUI Mohamed	Chirurgie Générale
145. Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique
146. Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique
147. Pr. BEDDOUCHE Amokrane*	Urologie
148. Pr. BENZAOUZ Mustapha	Gastro-Entérologie
149. Pr. CHAARI Jilali*	Médecine Interne
150. Pr. DIMOU M'barek*	Anesthésie Réanimation
151. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*	Anesthésie Réanimation
152. Pr. EL MESNAOUI Abbes	Chirurgie Générale
153. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila	Oto-Rhino-Laryngologie
154. Pr. FERHATI Driss	Gynécologie Obstétrique
155. Pr. HASSOUNI Fadil	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
156. Pr. HDA Abdelhamid*	Cardiologie
157. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed	Urologie
158. Pr. IBRAHIMY Wafaa	Ophtalmologie
159. Pr. MANSOURI Aziz	Radiothérapie
160. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia	Ophtalmologie
161. Pr. RZIN Abdelkader*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
162. Pr. SEFIANI Abdelaziz	Génétique
163. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali	Réanimation Médicale

Décembre 1996

164. Pr. AMIL Touriya*	Radiologie
165. Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
166. Pr. BELMAHI Amin	Chirurgie réparatrice et plastique
167. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim	Ophtalmologie
168. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
169. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*	Parasitologie
170. Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
171. Pr. MAHFOUDI M'barek*	Radiologie
172. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid	Chirurgie Générale
173. Pr. MOHAMMADI Mohamed	Médecine Interne
174. Pr. MOULINE Soumaya	Pneumo-phtisiologie

- | | |
|----------------------------|--------------------------|
| 175. Pr. OUADGHIRI Mohamed | Traumatologie-Orthopédie |
| 176. Pr. OUZEDDOUN Naima | Néphrologie |
| 177. Pr. ZBIR EL Mehdi* | Cardiologie |

Novembre 1997

- | | |
|--------------------------------|-------------------------|
| 178. Pr. ALAMI Mohamed Hassan | Gynécologie-Obstétrique |
| 179. Pr. BEN AMAR Abdesselem | Chirurgie Générale |
| 180. Pr. BEN SLIMANE Lounis | Urologie |
| 181. Pr. BIROUK Nazha | Neurologie |
| 182. Pr. BOULAICH Mohamed | O.RL. |
| 183. Pr. CHAOUIR Souad* | Radiologie |
| 184. Pr. DERRAZ Said | Neurochirurgie |
| 185. Pr. ERREIMI Naima | Pédiatrie |
| 186. Pr. FELLAT Nadia | Cardiologie |
| 187. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra | Radiologie |
| 188. Pr. HAIMEUR Charki* | Anesthésie Réanimation |
| 189. Pr. KANOUNI NAWAL | Physiologie |
| 190. Pr. KOUTANI Abdellatif | Urologie |
| 191. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid | Chirurgie Générale |
| 192. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ | Pédiatrie |
| 193. Pr. NAZI M'barek* | Cardiologie |
| 194. Pr. OUAHABI Hamid* | Neurologie |
| 195. Pr. SAFI Lahcen* | Anesthésie Réanimation |
| 196. Pr. TAOUFIQ Jallal | Psychiatrie |
| 197. Pr. YOUSFI MALKI Mounia | Gynécologie Obstétrique |

Novembre 1998

- | | |
|-----------------------------------|--------------------------|
| 198. Pr. AFIFI RAJAA | Gastro-Entérologie |
| 199. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali* | Pneumo-phtisiologie |
| 200. Pr. ALOUANE Mohammed* | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 201. Pr. BENOMAR ALI | Neurologie |
| 202. Pr. BOUGTAB Abdesslam | Chirurgie Générale |
| 203. Pr. ER RIHANI Hassan | Oncologie Médicale |
| 204. Pr. EZZAITOUNI Fatima | Néphrologie |
| 205. Pr. KABBAJ Najat | Radiologie |
| 206. Pr. LAZRAK Khalid (M) | Traumatologie Orthopédie |

Novembre 1998

- | | |
|---------------------------|-----------------------|
| 207. Pr. BENKIRANE Majid* | Hématologie |
| 208. Pr. KHATOURI ALI* | Cardiologie |
| 209. Pr. LABRAIMI Ahmed* | Anatomie Pathologique |

Janvier 2000

- | | |
|-----------------------------|--------------------|
| 210. Pr. ABID Ahmed* | Pneumophtisiologie |
| 211. Pr. AIT OUMAR Hassan | Pédiatrie |
| 212. Pr. BENCHERIF My Zahid | Ophtalmologie |

213.	Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd	Pédiatrie
214.	Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
215.	Pr. CHAOUI Zineb	Ophtalmologie
216.	Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
217.	Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
218.	Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
219.	Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
220.	Pr. EL OTMANYAzzedine	Chirurgie Générale
221.	Pr. GHANNAM Rachid	Cardiologie
222.	Pr. HAMMANI Lahcen	Radiologie
223.	Pr. ISMAILI Mohamed Hatim	Anesthésie-Réanimation
224.	Pr. ISMAILI Hassane*	Traumatologie Orthopédie
225.	Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss	Gastro-Entérologie
226.	Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*	Anesthésie-Réanimation
227.	Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
228.	Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

Novembre 2000

229.	Pr. AIDI Saadia	Neurologie
230.	Pr. AIT OURHROUI Mohamed	Dermatologie
231.	Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
232.	Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
233.	Pr. BENCHEKROUN Nabiha	Ophtalmologie
234.	Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
235.	Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
236.	Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
237.	Pr. EL IDGHIRI Hassan	Oto-Rhino-Laryngologie
238.	Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
239.	Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*	Rhumatologie
240.	Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
241.	Pr. HSSAIDA Rachid*	Anesthésie-Réanimation
242.	Pr. LACHKAR Azzouz	Urologie
243.	Pr. LAHLOU Abdou	Traumatologie Orthopédie
244.	Pr. MAFTAH Mohamed*	Neurochirurgie
245.	Pr. MAHASSINI Najat	Anatomie Pathologique
246.	Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie
247.	Pr. NASSIH Mohamed*	Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
248.	Pr. ROUIMI Abdelhadi	Neurologie

Décembre 2001

249.	Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
250.	Pr. AOUAD Aicha	Cardiologie
251.	Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
252.	Pr. BELMEKKI Mohammed	Ophtalmologie
253.	Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
254.	Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
255.	Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie

256. Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
257. Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
258. Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
259. Pr. BENYOUSSEF Khalil	Dermatologie
260. Pr. BERRADA Rachid	Gynécologie Obstétrique
261. Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
262. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
263. Pr. BOUHOUCHE Rachida	Cardiologie
264. Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
265. Pr. CHAT Latifa	Radiologie
266. Pr. CHELLAOUI Mounia	Radiologie
267. Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
268. Pr. DRISSI Sidi Mourad*	Radiologie
269. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira	Gynécologie Obstétrique
270. Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
271. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
272. Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
273. Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophthalmologie
274. Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
275. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil	Radiologie
276. Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
277. Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
278. Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
279. Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
280. Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
281. Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
282. Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
283. Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
284. Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
285. Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
286. Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
287. Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
288. Pr. NABIL Samira	Gynécologie Obstétrique
289. Pr. NOUINI Yassine	Urologie
290. Pr. OUALIM Zouhir*	Néphrologie
291. Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
292. Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
293. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie
294. Pr. TAZI MOUKHA Karim	Urologie

Décembre 2002

295. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
296. Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
297. Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
298. Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
299. Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
300. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques

301. Pr. BENBOUAZZA Karima
 302. Pr. BENZEKRI Laila
 303. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
 304. Pr. BERNOUSSI Zakiya
 305. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya
 306. Pr. CHOHO Abdelkrim *
 307. Pr. CHKIRATE Bouchra
 308. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 309. Pr. EL ALJ Haj Ahmed
 310. Pr. EL BARNOUSSI Leila
 311. Pr. EL HAOURI Mohamed *
 312. Pr. EL MANSARI Omar*
 313. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 314. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 315. Pr. HADDOUR Leila
 316. Pr. HAJJI Zakia
 317. Pr. IKEN Ali
 318. Pr. ISMAEL Farid
 319. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 320. Pr. KRIOULE Yamina
 321. Pr. LAGHMARI Mina
 322. Pr. MABROUK Hfid*
 323. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 324. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 325. Pr. MOUSTAINE My Rachid
 326. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 327. Pr. OUJILAL Abdelilah
 328. Pr. RACHID Khalid *
 329. Pr. RAISS Mohamed
 330. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 331. Pr. RHOU Hakima
 332. Pr. SIAH Samir *
 333. Pr. THIMOU Amal
 334. Pr. ZENTAR Aziz*
 335. Pr. ZRARA Ibtisam*

Rhumatologie
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Traumatologie Orthopédie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

336. Pr. ABDELLAH El Hassan
 337. Pr. AMRANI Mariam
 338. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 339. Pr. BENKIRANE Ahmed*
 340. Pr. BENRAMDANE Larbi*
 341. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 342. Pr. BOULAADAS Malik
 343. Pr. BOURAZZA Ahmed*

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Chimie Analytique
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie

344. Pr. CHAGAR Belkacem*	Traumatologie Orthopédie
345. Pr. CHERRADI Nadia	Anatomie Pathologique
346. Pr. EL FENNI Jamal*	Radiologie
347. Pr. EL HANCHI ZAKI	Gynécologie Obstétrique
348. Pr. EL KHORASSANI Mohamed	Pédiatrie
349. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*	Cardiologie
350. Pr. HACHI Hafid	Chirurgie Générale
351. Pr. JABOUIRIK Fatima	Pédiatrie
352. Pr. KARMANE Abdelouahed	Ophtalmologie
353. Pr. KHABOUZE Samira	Gynécologie Obstétrique
354. Pr. KHARMAZ Mohamed	Traumatologie Orthopédie
355. Pr. LEZREK Mohammed*	Urologie
356. Pr. MOUGHIL Said	Chirurgie Cardio-Vasculaire
357. Pr. NAOUMI Asmae*	Ophtalmologie
358. Pr. SAADI Nozha	Gynécologie Obstétrique
359. Pr. SASSENOU ISMAIL*	Gastro-Entérologie
360. Pr. TARIB Abdelilah*	Pharmacie Clinique
361. Pr. TIJAMI Fouad	Chirurgie Générale
362. Pr. ZARZUR Jamila	Cardiologie

Janvier 2005

363. Pr. ABBASSI Abdellah	Chirurgie Réparatrice et Plastique
364. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*	Chirurgie Générale
365. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid	Microbiologie
366. Pr. ALLALI Fadoua	Rhumatologie
367. Pr. AMAR Yamama	Néphrologie
368. Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
369. Pr. AZIZ Nouredine*	Radiologie
370. Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
371. Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
372. Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
373. Pr. BENHARBIT Mohamed	Ophtalmologie
374. Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
375. Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie
376. Pr. BOUKLATA Salwa	Radiologie
377. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
378. Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
379. Pr. EL HAMZAOUI Sakina	Microbiologie
380. Pr. HAJJI Leila	Cardiologie
381. Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
382. Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
383. Pr. KARIM Abdelouahed	Ophtalmologie
384. Pr. KENDOUCI Mohamed*	Cardiologie
385. Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
386. Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
387. Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
388. Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique

389. Pr. SBIHI Souad
 390. Pr. TNACHERI OUZZANI Btissam
 391. Pr. ZERAIDI Najia

Histo-Embryologie Cytogénétique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 424. Pr. AFIFI Yasser
 425. Pr. AKJOUJ Said*
 426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra
 427. Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 428. Pr. BENCHEIKH Razika
 429. Pr. BIYI Abdelhamid*
 430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 432. Pr. CHEIKHAOUI Younes
 433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 434. Pr. DOGHMI Nawal
 435. Pr. ESSAMRI Wafaa
 436. Pr. FELLAT Ibtissam
 437. Pr. FAROUDY Mamoun
 438. Pr. GHADOUANE Mohammed*
 439. Pr. HARMOUCHE Hicham
 440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
 442. Pr. JROUNDI Laila
 443. Pr. KARMOUNI Tariq
 444. Pr. KILI Amina
 445. Pr. KISRA Hassan
 446. Pr. KISRA Mounir
 447. Pr. KHARCHAFI Aziz*
 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 450. Pr. MANSOURI Hamid*
 451. Pr. NAZIH Naoual
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak
 453. Pr. SAFI Soumaya*
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 455. Pr. SEFIANI Sana
 456. Pr. SOUALHI Mouna
 457. Pr. TELLAL Saida*
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
 Dermatologie
 Radiologie
 Dermatologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio - Vasculaire
 Chirurgie Cardio - Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Gastro-entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie - Pédiatrique
 Médecine Interne
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo - Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo - Phtisiologie

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila
 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid

Anatomie pathologique
 Anesthésie réanimation
 Anesthésier réanimation

461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *	Anesthésie réanimation
462. Pr. BAITE Abdelouahed *	Anesthésie réanimation
463. Pr. TOUATI Zakia	Cardiologie
464. Pr. OUZZIF Ez zohra *	Biochimie
465. Pr. BALOUCH Lhousaine *	Biochimie
466. Pr. SELKANE Chakir *	Chirurgie cardio vasculaire
467. Pr. EL BEKKALI Youssef *	Chirurgie cardio vasculaire
468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *	Chirurgie cardio vasculaire
469. Pr. EL ABSI Mohamed	Chirurgie générale
470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *	Chirurgie générale
471. Pr. ACHOUR Abdessamad *	Chirurgie générale
472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq *	Chirurgie générale
473. Pr. GHARIB Nouredine	Chirurgie plastique
474. Pr. TABERKANET Mustafa *	Chirurgie vasculaire périphérique
475. Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
476. Pr. MASRAR Azlarab	Hématologie biologique
477. Pr. RABHI Monsef *	Médecine interne
478. Pr. MRABET Mustapha *	Médecine préventive santé publique et hygiène
479. Pr. SEKHSOKH Yessine *	Microbiologie
480. Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
481. Pr. LOUZI Lhoussain *	Microbiologie
482. Pr. MRANI Saad *	Virologie
483. Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie
484. Pr. ICHOU Mohamed *	Oncologie médicale
485. Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
487. Pr. MELLAL Zakaria	Ophtalmologie
488. Pr. AMMAR Haddou *	ORL
489. Pr. AOUI Sarra	Parasitologie
490. Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
491. Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
492. Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
493. Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
494. Pr. BENZIANE Hamid *	Pharmacie clinique
495. Pr. CHERKAOUI Naoual *	Pharmacie galénique
496. Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
497. Pr. MAHI Mohamed *	Radiologie
498. Pr. RADOUANE Bouchaib *	Radiologie
499. Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
500. Pr. SIFAT Hassan *	Radiothérapie
501. Pr. HADADI Khalid *	Radiothérapie
502. Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
503. Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
504. Pr. TANANE Mansour *	Traumatologie orthopédie
505. Pr. AMHAJJI Larbi *	Traumatologie orthopédie

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
Pr. AZENDOUR Hicham *	Anesthésie Réanimation
Pr. BELYAMANI Lahcen *	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUHSAIN Sanae *	Biochimie
Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
Pr. LAMSAOURI Jamal *	Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADE Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AMAHZOUNE Brahim *	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *	Chirurgie Générale
Pr. BOUNAIM Ahmed *	Chirurgie Générale
Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
Pr. CHTATA Hassan Toufik *	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. BOUI Mohammed *	Dermatologie
Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
Pr. CHAKOUR Mohammed *	Hématologie biologique
Pr. DOGHMI Kamal *	Hématologie clinique
Pr. ABOUZAHIR Ali *	Médecine interne
Pr. ENNIBI Khalid *	Médecine interne
Pr. EL OUENNASS Mostapha	Microbiologie
Pr. ZOUHAIR Said*	Microbiologie
Pr. L'kassimi Hachemi*	Microbiologie
Pr. AKHADDAR Ali *	Neuro-chirurgie
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia	Neurologie
Pr. AGADR Aomar *	Pédiatrie
Pr. KARBOUBI Lamya	Pédiatrie
Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *	Pneumo-phtisiologie
Pr. BASSOU Driss *	Radiologie
Pr. ALLALI Nazik	Radiologie
Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
Pr. HASSIKOU Hasna *	Rhumatologie
Pr. AMINE Bouchra	Rhumatologie
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *	Traumatologie orthopédique
Pr. KADI Said *	Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine interne
Pr. ERRABIH Ikram	Gastro entérologie
Pr. CHERRADI Ghizlan	Cardiologie
Pr. MOSADIK Ahlam	Anesthésie Réanimation
Pr. ALILOU Mustapha	Anesthésie réanimation
Pr. KANOUNI Lamya	Radiothérapie

Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. BOUSSIF Mohamed*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. RAISSOUNI Zakaria*
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. LEZREK Mounir
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. ZOUAIDIA Fouad
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. CHADLI Mariama*

Radiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Médecine aérologique
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Chirurgie pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 ORL
 Ophtalmologie
 Hématologie
 Anatomie pathologique
 Anatomie pathologique
 Physiologie
 Biochimie chimie
 Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES PROFESSEURS

1. Pr. ABOUDRAR Saadia
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima
3. Pr. ALAOUI KATIM
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
5. Pr. ANSAR M'hammed
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed
9. Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia
10. Pr. DAKKA Taoufiq
11. Pr. DRAOUI Mustapha
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen
13. Pr. ETTAIB Abdelkader
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine
17. Pr. KABBAJ Ouafae
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine
19. Pr. REDHA Ahlam
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
21. Pr. TOUATI Driss
22. Pr. ZAHIDI Ahmed
23. Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
 Biochimie
 Pharmacologie
 Histologie-Embryologie
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique
 Applications Pharmaceutiques
 Génétique Humaine
 Microbiologie
 Biochimie
 Physiologie
 Chimie Analytique
 Pharmacognosie
 Zootechnie
 Pharmacologie
 Chimie Organique

 Biochimie
 Biologie
 Biochimie
 Chimie Organique
 Pharmacognosie
 Pharmacologie
 Chimie Organique

* *Enseignants Militaires*

Dédicaces

A mes chers parents

En témoignage de ma profonde affection et ma gratitude pour votre et vos sacrifices.

Votre amour, vos encouragements et vos prières m'ont été d'un grand soutien au cours de ce long parcours. Vous m'avez toujours incité à aller de l'avant.

Aucune dédicace ne saurait exprimer à sa juste valeur, l'ampleur de l'affection et de l'admiration que j'éprouve pour vous.

Que ce travail puisse être le fruit de vos efforts et le début de mes récompenses envers vous.

Que dieu puisse vous procure santé' bonheur et longue vie.

A mes chers frère et sœurs

Qui ont toujours été près de moi, à travers ce travail je tiens à vous remercier pour vos conseils, vos instructions lors de mon cursus étudiantin, je vous souhaite une vie pleine de sucé et bonheur.

A mes amis

Pour tous les souvenirs qu'on a passés je vous remercie pour votre soutien.

Remerciement

**A notre Maître et président de thèse,
Monsieur le Professeur Y.BENSOUDA
Professeur de pharmacie Galénique**

Vous nous avez fait le très grand honneur de bien vouloir accepter la présidence de ce jury de thèse.

Tout au long de nos études, lors de notre formation théorique et pratique, nous avons eu la chance de bénéficier de vos grandes connaissances et de votre grande expérience.

Nous vous en remercions et vous assurons de notre très sincère gratitude et de notre plus profond respect.

A notre Maître et Rapporteur de thèse,
Monsieur le Professeur Y. CHERRAH
Professeur de Pharmacologie

Nous sommes très heureux de l'honneur que vous avez fait en nous confiant ce travail.

Vos compétences professionnelles, vos conseils, votre sérieux, votre rigueur de travail et votre paternalisme ont bien marqué mon parcours d'études.

Nous vous présentons à travers ce travail mes vives reconnaissances et tout le respect qu'on vous doit.

A notre Maître et juge de thèse,

Monsieur le professeur A. BOUKLOUZE

Professeur des Applications Pharmaceutiques

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de juger ce travail.

Nous vous remercions pour la patience dont vous avez toujours su témoigner à l'égard de mon travail, et dont vous avez su encore faire preuve à l'égard de ce dernier.

Nous vous prions de trouver ici l'expression de nos sincères et profonds remerciements.

Notre maître et juge de thèse,
Monsieur le Professeur A. LAATIRIS
Professeur de Pharmacie Galénique

Je vous remercie d'avoir accepté de siéger dans ce jury.

Je vous remercie aussi de votre enseignement durant mes études.

Veillez trouver ici l'expression de toute ma reconnaissance.

À NOTRE MAITRE

LE PROFESSEUR B.MEDDAH

Professeur assistante en Pharmacologie

Veillez trouver dans ici le témoignage de mes sincères remerciement, Pour, l'intérêt que vous avez porté à mon travail, votre sérieux, vos précieux conseils, votre disponibilité, le partage de vos connaissances, votre encouragement, votre gentillesse et votre modestie que j'ai pu apprécier.

Nous vous prions de bien vouloir, accepter mon plus profond respect et ma plus vive reconnaissance.

Je tien à remercier particulièrement, **Mr. HEJJAM**, Directeur technique du laboratoire « cooper pharma », de m'avoir accueilli en tant que stagiaire au sein de sa direction et mon encadrant de stage **Mr M. EL GUZZAR**, chef senior manager laboratoire développement méthode responsable de la transposition industrielle ; Veuillez agréer ma sincère admiration de votre sympathie et votre sérieux.

À Mr N.JAMOSSI qui je dois beaucoup d'estime et de respect pour sa sympathie et son aide précieuse tout au long de ce stage.

Sommaire

Introduction	1
Partie théorique	5
Partie I : Aspect réglementaire	6
1-Le CTD : Common technical document	7
A-présentation	
B-contenu	
2-Approche européenne des variations.....	9
A-Une ligne directrice sur les exigences pour le dossier-de type IA et IB de notification.	
B-Note d'orientation n ° 576/96 sur la stabilité pour une variation de type 2 d'une autorisation de mise sur le marché	
C-Lignes directrices sur la catégorisation d'une nouvelle application (NA) par rapport à la demande de modification (V)	
3-Approche américaine des variations	11
A-Supac (scale up and post approval change) guidance	
4-Comparaison textes américains et européens	13
Partie II : Quand et comment réaliser la transposition industrielle ?	14
1-Mise au point d'un procédé.....	15
A-La validation d'un procédé	15
B-L'enchaînement des différentes étapes	16
C-Les différents types de lots.....	18
C-1 Les lots de laboratoire.	
C-2 Les lots pilotes	
C-3 Les lots de transposition	
C-4 Les lots de transfert	
2. La constitution du groupe projet	20
A-Les missions du groupe projet... ..	20
B- Composition du groupe projet.....	21
C- Chef de projet	22
3. La réalisation d'une transposition industrielle.	22
Les étapes préliminaires	22
A-1 Les bases et le plan de transposition industrielle	
Les responsabilités	
Le planning	
Les problèmes douaniers	
A.2 L'analyse et les spécificités des composants	
Le procédé de fabrication	

Les contraintes de sécurité	
Les méthodes analytiques et le contrôle microbiologique	
Les études de stabilité	
A.3 Analyse du ou des sites de production	
Les équipements	
Les compétences	
La définition des investissements et des études nécessaires	
Le protocole de transposition industrielle.	
Le dossier de lot	
B- La réalisation des lots de transposition industrielle	29
C-La validation et la constitution du dossier	31
Partie pratique	32
Partie III : Adaptation industrielle d'un procédé de fabrication de comprimés	33
Introduction	34
Démarche du travail effectuée	35
3- Matériels et méthodes	36
A-Matériels	36
Caractéristiques des différents composants	36
Matières premières	
Ramipril (principe actif)	
Renseignement pharmaceutique	
Propriétés physicochimiques	
Mode d'action	
Indications et usage cliniques	
Excipients	
Les excipients décrits dans la pharmacopée européenne	
Les excipients non décrits dans la pharmacopée européenne	
Réactifs	
Réactifs utilisés pour les essais de dissolution	
Réactifs utilisés pour le dosage de principe actif	
Réactifs utilisés pour le test d'uniformité des préparations unidosées par HPLC.	
Données du développement galénique	45
Formule	
Equipements	46
Matériel de granulation	
Matériel de mélange	
Matériel de compression	
Matériels d'essais de dissolution	
Matériels de dosage de principe actif	
Matériels du test d'uniformité des préparations unidosées par HPLC	
B- Méthodes	46
Fabrication.....	46

Procède de fabrication de comprimés	
Contrôles	48
Contrôles en cours	48
Analyse granulométrique	
La masse	
Dureté	
Désagrégation (délitement)	
Contrôles de produit fini	
Essai de dissolution	
Méthodes	
Procédure	
Dosage du principe actif	
Méthodes	
Procédure	
Uniformité des préparations unidoses par HPLC	
Méthodes	
Procédure	
4-Résultats	
A - contrôles en cours	
Analyse granulométrique	
Masse	
Dureté (résistance mécanique, friabilité)	
Désagrégation (délitement)	
Contrôle de produit fini	
Essai de dissolution	
Dosage de principe actif par HPLC	
Uniformité des préparations unidoses par HPLC	
5 -Discussion	81
6 -Conclusion	83
Conclusion.....	85

Liste des abréviations :

- **OTC : over the counter**
- **CTD : Common technical document**
- **AMM : Autorisation de mise sur le marché.**
- **ICH : international conférence on harmonisation**
- **CPMP : committee for proprietary medicinal products**
- **QOS : *Quality Overall Summary***
- **USA : *United States of America***
- **EMA : European Medicine Evaluation Agency**
- **FDA : Food and drug administration**
- **CFR : code of federal regulation**
- **SOP's : *Standard Operating Procedure***
- **SUPAC : scale up and post approval change**
- **IR : immediate release,**
- **MR : modified Release**
- **SS : semi-solide**
- **TDS : TransDermal System**
- **CVMP : committee for medicinal products for veterinary use**
- **QWP : quality working party**
- **HPMC : Hydroxypropyle méthyle cellulose**
- **HPLC : *High-performance liquid chromatography***
- **STD : standard**
- **RSD : relative *standard deviation***
- **UV : ultraviolet**
- **BPF : bonnes pratiques de fabrication**
- **ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé**
- **ECA : l'enzyme de conversion de l'angiotensine**

Liste des figures

Figure 1 : Représentation d'organisation de CTD

Figure 2 : Les étapes du développement d'un procédé de fabrication

Figure 3 : Taille des différents types de lots

Figure 4: Points à considérer lors de la rédaction du plan de transposition industrielle.

Figure 5 : La formule qualitative du médicament

Figure 6: Histogramme de répartition granulométrique du Ramipril 10 mg

Figure 7 : Diagramme des refus cumulés en coordonnées linéaires du Ramipril 10 mg

Figure 8 : Histogramme de répartition granulométrique du Ramipril 10 mg

Figure 9 : Diagramme des refus cumulés en coordonnées linéaires du Ramipril 10 mg

Figure 10 : Histogramme de répartition granulométrique du Ramipril 5 mg

Figure 11: Diagramme des refus cumulés en coordonnées linéaires du Ramipril 5 mg

Figure 12 : Histogramme de répartition granulométrique du Ramipril 5 mg

Figure 13 : Diagramme des refus cumulés en coordonnées linéaires du Ramipril 5 mg

Figure14 : Histogramme de répartition granulométrique du Ramipril 2.5 mg

Figure 15 : Diagramme des refus cumulés en coordonnées linéaires du Ramipril 2.5 mg

Figure 16 : Histogramme de répartition granulométrique du Ramipril 2.5 mg

Figure 17: Diagramme des refus cumulés en coordonnées linéaires du Ramipril 2.5 mg

Liste des tableaux

Tableau 1 : Tableau récapitulatif des contrôles effectués

Tableau 2 : Les résultats de contrôles de masse pour les 2 lots pilotes « Ramipril 10 mg »

Tableau 3 : Les résultats de contrôles de masse pour les 2 lots pilotes « Ramipril 5 mg »

Tableau 4 : Les résultats de contrôles de masse pour les 2 lots pilotes « Ramipril 2.5 mg »

Tableau 5 : Les résultats de contrôles de dureté « Ramipril 10 mg »

Tableau 6 : Les résultats de contrôles de dureté « Ramipril 5 mg »

Tableau 7 : Les résultats de contrôles de dureté « Ramipril 2.5 mg »

Tableau 8 : Les résultats de contrôles de désagréations « Ramipril 10 mg »

Tableau 9 : Les résultats de contrôles de désagréations « Ramipril 5 mg »

Tableau 10 : Les résultats de contrôles de désagréations « Ramipril 2,5 mg »

Tableau 11 : Les résultats des essais de dissolution pour

« Ramipril 2.5 mg, 5 mg, 10 mg (lot 1) »

Tableau 12 : Les résultats des essais de dissolution

« Ramipril 2.5 mg, 5 mg, 10 mg (lot 2) »

Tableau 13 : Les résultats des dosages de principe actif par HPLC

« Ramipril 2.5 mg, 5 mg, 10 mg (lot 1) »

Tableau 14 : Les résultats des dosages de principe actif par HPLC

« Ramipril 2.5 mg, 5 mg, 10 mg (lot 2) »

Tableau 15 : Les résultats des valeurs d'acceptations

« Ramipril 2.5 mg, 5 mg, 10 mg (lot 1) »

Tableau 16 : Les résultats des valeurs d'acceptations

« Ramipril 2.5 mg, 5 mg, 10 mg (lot 2) »

°

Introduction

La mutation des industries pharmaceutique s'inscrit dans un contexte de mondialisation d'économie et de recherche d'un meilleur investissement pour une meilleure rentabilité.

[1] [2].

D'une part, Le contexte économique actuel de rationalisation industrielle entraîne la recherche d'une meilleure rentabilité, d'une saturation des capacités et d'une maîtrise accrue des activités de fabrication.

D'autre part, les regroupements de laboratoires ont pour conséquence de multiplier le nombre de sites de production ce qui nécessite une adaptation de l'outil industriel.

Le but de la rationalisation industrielle est de concentrer des processus de fabrication sur un ou plusieurs sites où le savoir-faire existe déjà afin de réaliser des économies d'échelle et des gains de productivité. L'évolution actuelle va vers la création de « centres d'excellence ».

Le choix des sites est principalement étudié en fonction des critères suivants :

- ***Critères économiques*** tels que la productivité, les coûts de production, les coûts d'investissement à réaliser sur le site considéré.
- ***Critères techniques*** : étude de l'adéquation entre la taille de l'unité de production et le marché à approvisionner, la compétence pour un produit ou une forme pharmaceutique donnée, les capacités d'évolutions du site, ...
- ***Critères géographiques*** : la facilité des échanges commerciaux, le maintien d'un marché,...
- ***Critères politico-économiques.***

Afin de parvenir aux économies espérées par la rationalisation, différentes stratégies peuvent être envisagées. Les regroupements peuvent être organisés :

- Par produit
- Par forme galénique.

- Par opération (la mise en vrac, conditionnement).

On peut faire appel à la sous traitance notamment dans le cas de petites fabrications, de particularités de procédé ou d'équipement.

Les efforts de rationalisation, la mutation d'industrie mais aussi le développement de nouveaux produits induisent des étapes de transposition industrielle et de transfert industriel [3].

Trois types de transposition industrielle peuvent être différenciés :

La transposition latérale :

Qui concerne les changements de site de production donc de contexte, la taille des lots ainsi que le procédé de fabrication restant identiques .c'est ce que nous appellerons les transferts de production.

La transposition d'échelle ascendante :

Ou « scale up » qui correspond à l'augmentation de la taille des lots lors de la mise au point d'un nouveau procédé ou lors de l'augmentation de la capacité de production. Elle s'inscrit dans le cadre de la validation des procédés industriels. C'est le cas le plus classique, et le plus fréquent.

La transposition d'échelle descendante :

Ou « scale down » qui se traduit par diminution de la taille des lots. Elle se rencontre, par exemple, lors de la décroissance du volume des ventes, de problèmes de stabilité ou de faisabilité industrielle.

La transposition industriels concernent le transfert d'une fabrication du site cedeure, c'est-à-dire exploitant, a un ou plusieurs sites receveurs qui seront chargés par la suite de réaliser la production. Ce sont des opérations complexes car elles sont influencées par de nombreuses variables.

Les transpositions industrielles sont des étapes critiques dans la mise au point d'un procédé car les spécifications définies lors du développement du médicament doivent être

conservées. D'autre part, elles induisent dans la majorité des cas un changement d'équipements, de personnel, d'habitudes de travail, de site de fabrication ce qui représente autant de difficultés pour reproduire un procédé. Mais elles dépendent aussi de la particularité de la formulation et du procédé et de la disponibilité d'équipements. La complexité de ces projets entraîne donc la nécessité d'une organisation rigoureuse.

Cette complexité est la raison pour laquelle les autorités réglementaires se préoccupent de vérifier que le dossier d'enregistrement fournit suffisamment d'information ainsi que les données démontrant la maîtrise du procédé pour les productions particulières. Ce contexte réglementaire sera étudié de façon plus approfondie dans la première partie.

En fin, et dans le cadre de notre travail au sein de industrie pharmaceutique « cooper pharma », nous abordons la transposition industrielle dans les différents aspects à chaque étape de la fabrication des comprimés « Ramipril » dans le site de production receveur.

Partie théorique

Partie I : Aspect réglementaire

1- Le CTD : Common technical document

A- Présentation

Ce document décrit le plan et les informations à fournir dans le cadre d'une demande d'Autorisation de mise sur le marché (AMM).

Ce format est applicable, en principe, depuis novembre 2003 pour tout dossier d'enregistrement d'une nouvelle entité chimique, d'un générique ou d'une mise à jour de dossier. Il concerne les procédures nationales ou centralisées ainsi que les procédures de reconnaissances mutuelles.

C'est un format commun de dossier à soumettre pour enregistrer un médicament dans les trois zones géographiques d'ICH : international conférence on harmonisation regroupant l'Europe, les Etats Unis et le Japon.

Il a été adopté dans le cadre de la conférence d'harmonisation internationale de novembre 2000. Les documents de références sont :

- la note ICH M4Q : « common technical document for the registration of pharmaceutical for human use : organisation of the Common technical document » retranscrite en droit européen sous la notice to applicant :

CPMP/ICH/2887/99 révision 1 de février 2003.

- « CTD question and answers » reprenait, en 2003, les principales interrogations concernant le CTD.

B- Le contenu

Le CTD définit le format à adopter pour rédiger un dossier d'enregistrement. Il ne donne aucune information sur les études à fournir.

Il est constitué des cinq modules qui sont représentés dans la figure 1.

- Module 1 : propre à chaque région, il donne les informations administratives.
- Module 2: QOS: Quality Overall Summary.

- Module 3 : c'est la partie qui a pour objectif de démontrer la qualité pharmaceutique du médicament
- Module 4 et 5 : Ils donnent respectivement les informations précliniques et cliniques.

Globalement, au niveau européen, les chapitres sont les mêmes que dans l'avis aux demandeurs mais dans un ordre différent avec deux grandes parties : Drug substance et Drug Product. Le plan change considérablement mais peu d'informations supplémentaires sont demandées pour la partie qualité.

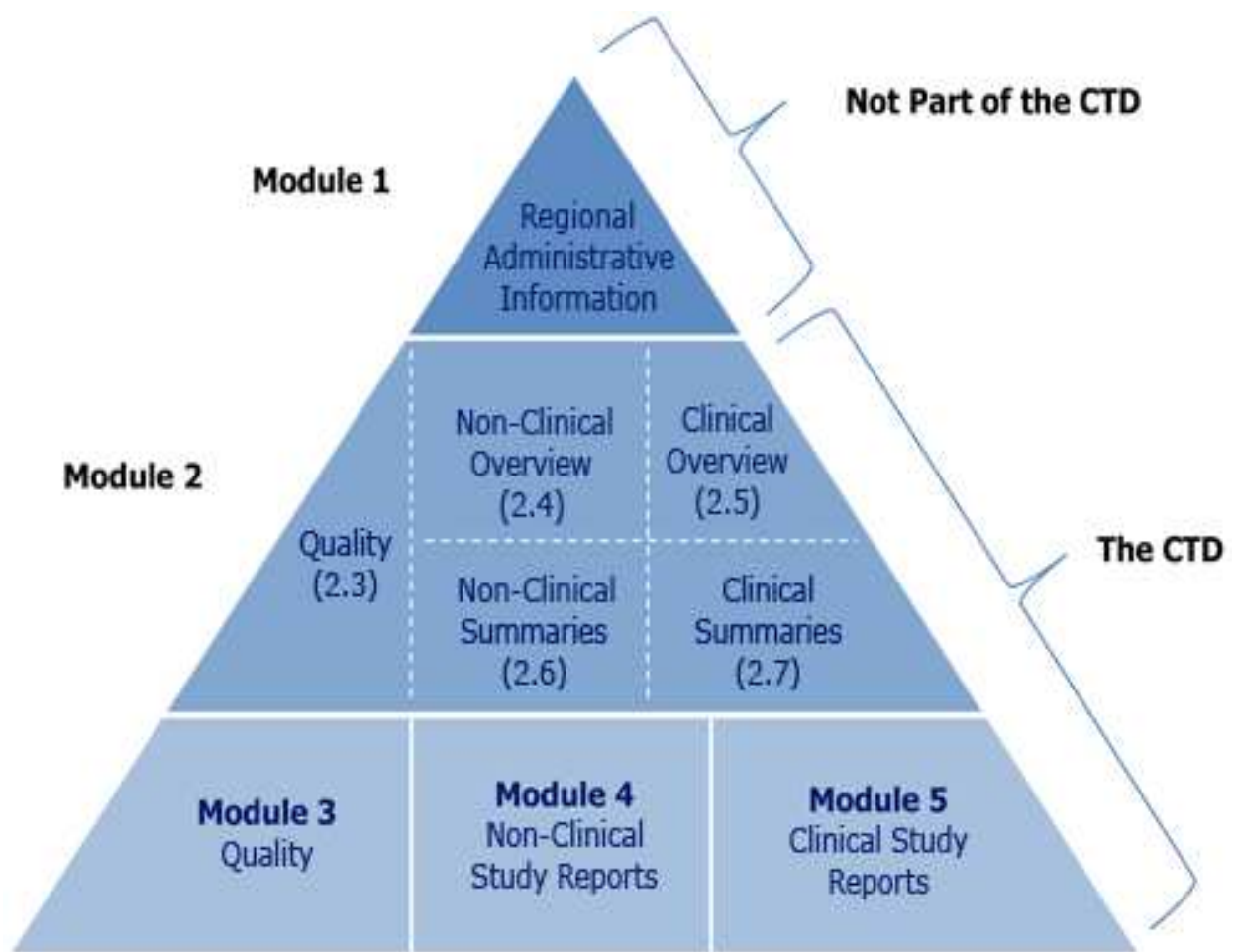


Figure 1 : Représentation d'organisation de CTD

Ce nouveau format est une harmonisation principalement de la forme mais peu du fond car certaines spécificités régionales sont conservées.

Par exemple :

- Pour les USA, une copie du dossier de lot est à fournir.
- L'Europe exige le protocole de validation du procédé industriel, des engagements sur les matières premières d'origine animale, les certificats de conformité pharmacopée européenne.

D'autre part, certaines parties restent différentes comme les références aux pharmacopées puisque celle-ci ne sont pas entièrement harmonisées.

Le CTD n'est que le début de l'harmonisation des dossiers d'enregistrement au niveau international. Des harmonisations restent encors à réaliser pour pouvoir déposer les mêmes informations dans les trois zones géographiques ICH, voire dans les pays hors zone ICH. Une évolution de la réglementation et des textes de références est donc à envisager dans les prochaines années

2 - Approche européenne des variations : [5]

C'est l'approche adoptée par le Maroc, elle est guidée par les différents textes établis par l'EMA (Agence européenne d'évaluation du médicament) et détaillés ci-après.

Une nouvelle classification des variations applicables depuis octobre 2003 distingue trois catégories : les variations de type 1 ou mineures, les variations de type 2 ou majeures et les extensions de gamme.

A- Une ligne directrice sur les exigences pour le dossier-de type IA et IB de notification:

Cette nouvelle ligne directrice est applicable depuis le 18 juillet 2003.

Contrairement à la précédente version : guideline on dossier requirements for type 1 variation (III/5783/93), les variations de type I ou mineures sont classées en deux sous-groupes : **IA** et **IB**.

Cette nouvelle procédure a pour but de rendre le traitement des demandes plus efficace et plus rapide. Ces deux types de variation sont, en fait, des notifications de variations qui suivent chacune des calendriers de validation et d'acceptation distincts.

Les variations de type IA « tell and do » sont des notifications auxquelles l'autorité compétente reconnaît la validité, après validation scientifique, dans les 14 jours suivant sa réception et en informe les autres autorités compétentes ainsi que le titulaire du produit

Dans le cas d'une variation de type IB : « tell, do and wait », l'autorité compétente accuse réception de la notification valide et engage la procédure nécessaire. Si aucun avis contraire n'est adressé au titulaire dans les 30 jours, la modification notifiée est acceptée. Lorsque l'autorité compétente estime que la notification ne peut être acceptée, elle en informe le titulaire qui peut alors modifier la notification et la resoumettre selon le même processus.

Les différents cas envisagés sont au nombre de 46.

Par exemple,

La variation 7 : Remplacement ou l'ajout d'un site de fabrication pour une partie ou la totalité du procédé de fabrication du produit fini est de type IB pour les formes pharmaceutiques semi-solides ou liquides et de type IA pour les formes pharmaceutiques solides.

La variation 18 : Remplacement d'un excipient par un excipient comparable est de type IB.

B- Note d'orientation n ° 576/96 sur la stabilité pour une variation de type 2 d'une autorisation de mise sur le marché.

Ce texte a pour objectif de définir les données d'études de stabilité à fournir aux autorités compétentes dans le cas d'une variation de type 2 ou majeur.

Seules trois modifications sont envisagées même si d'autres cas sont concernés par ce type de variation et donc ces études de stabilité :

- Modification relatives au principe actif.
- Nouveau dosage
- Nouvelle forme pharmaceutique

- Nouvelle voie d'administration.

Les documents et études à fournir lors de ce type de demande dépendent du changement envisagé, l'évaluation envisagée. L'évaluation complète est réalisée en 201 jours.

C- Lignes directrices sur la catégorisation d'une nouvelle application (NA) par rapport à la demande de modification (V)

Etabli en janvier 2002, ce document donne des exemples de modifications pouvant survenir lors de la vie d'un médicament et leurs conséquences : une variation ou une nouvelle application.

Par exemple, dans le cas d'un aérosol, un changement de propulseur est considéré comme une variation de type 2 si le même principe actif, les mêmes excipients autre ce processeur et la même forme pharmaceutique sont conservés.

Cependant, la modification de gaz est une nouvelle application s'il y a un changement quantitatif en principe actif, de forme pharmaceutique, de système de délivrance de la dose, de la dose délivrés ou encore une variation de la bioéquivalence.

3- Approche américaine des variations [6]

L'autorité compétente en matière de médication aux Etats Unis est la FDA : Food and drug administration. Les variations sont régies par les « supac guidance » et les CFR 21. Les CFR (code of fédéral régulation) sont beaucoup plus générales, par conséquent, seules les supac seront détaillées.

Trois niveaux de variations sont décrits :

Niveau 1 : Minor change

Changement mineur car considéré comme n'ayant aucun impact potentiel sur l'efficacité, la qualité et la sécurité. Il ne nécessite qu'en validation interne et une notification dans le rapport annuel ou « annual report ».

Dans le cas d'une transposition industrielle, il s'agit de la modification de la taille d'un lot d'un facteur maximum de 10 pour lequel équipements utilisé est comparable et la formule et le procédé de fabrication restent identiques.

Niveau 2 : *Moderate change*

Changement modéré. Ce sont les changements pouvant avoir un impact significatif sur l'efficacité, la qualité et la sécurité du produit. Les informations à fournir et les tests à réaliser dépendent de trois facteurs clefs pour la biodisponibilité d'un médicament : la marge thérapeutique (étroite ou non), la solubilité à PH physiologique et la perméabilité de la molécule dans le tractus digestif.

C'est le cas de transposition industrielle dont le facteur de l'accroissement est supérieure à 10. L'équipement restant comparable et les SOP's (procédures opératoires standards), le procédé de fabrication et la formule restent identiques.

Niveau 3 : *Major change*

Ce niveau concerne les variations modifiant fondamentalement les termes du dossier d'enregistrement .il nécessite une procédure d'évaluation complète soumise à l'approbation de la FDA avant changement : ***Prior approva supplement***.

Ce niveau ne s'applique pas aux transpositions industrielles. cependant dans le cas de transferts industriels , ce sont des transferts sur des sites différents , l'ensemble des caractères reste identique à l'exception de l'adresse du site , des information administratives , parfois de langue utilisée.

A- Supac (scale up and post approval change) guidance:[7]

Il existe différentes SUPAC en fonction de la forme pharmaceutique considérée:

- IR pour les formes orales solides à libération immédiate (immédiate release),
- MR pour les formes orales solides à libération modifiée (modifie de Release),
- IR /MR (supplément sur l'équipement),
- SS pour les formes semi-solides et liquides (semi-solide)
- TDS pour les systèmes transdermiques (TransDermal System).

Les différentes modifications envisagées par les SUPAC sont :

- Les changements de composition qualitative et quantitative,
- Les changements de site de production
- Les changements d'échelle de fabrication

- Les changements de procédé de fabrication et /ou d'équipements,

Pour chaque changement sont définis les niveaux de changement, les données à fournir (stabilité, dissolution, bio équivalence, test de dissolution, ...) et enfin le type de documentation à soumettre : *annual report ou prior approval supplement*.

4 – Comparaison textes américains et européens :

Dans les deux cas, les conditions à remplir auprès des autorités compétentes par le fabricant pour justifier les changements sont précisées.

Cependant, aucune indication ne donne la méthode à adopter pour réunir les différentes pièces et information nécessaires, seul l'obligation de résultats est donnée : le produit doit en effet conserver les spécifications et la qualité qu'il possédait avant les ou les modifications.

Malgré l'introduction de la nouvelle guideline européenne qui permet trois niveaux de variations, il n'existe pas de corrélation entre les différents niveaux européens et américains. De même, les modalités de dépôts et d'examen restent différentes.

*Partie II : quand et comment
réaliser la transposition industrielle ?*

Les transpositions industrielles s'inscrivent dans le cadre de la validation des procédés qui est une démarche logique et raisonnée du développement galénique à la production de routine.

Elles requièrent une organisation rigoureuse débutant par la constitution d'un groupe projet et la nomination du chef de projet.

Il convient ensuite de réunir toutes les données indispensables aux transpositions industrielles et de documenter les différentes opérations.

1- Mise au point du procédé.

A- La validation du procédé :

Selon la « note for guidance on process validation : EMEA/CVMP/598/99 » de l'EMA, la validation consiste à démontrer et à documenter que le procédé permet d'obtenir un produit de la qualité désirée et de façon reproductible.

Valider un procédé signifie s'assurer et procurer la documentation démontrant que le procédé ainsi que ses spécifications sont capables de fournir un produit fini de la qualité désirée. Elle doit couvrir toutes les étapes de la fabrication, depuis le développement du procédé jusqu'à la production de routine à l'échelle industrielle.

Cette note for guidance précise que l'enchaînement pré formulation –formulation-fabrication pilote-production industrielle est continu, logique et raisonnée.

Quatre types de variation sont décrits dans le livre des bonnes pratiques de fabrication :

➤ la validation prospective qui est réalisée lors du développement d'un nouveau médicament afin d'apporter la preuve lors de la demande d'AMM de la maîtrise des étapes critiques.

➤ La validation rétrospective qui est basée sur l'expérience acquise. Elle s'effectue à partir des données expérimentales accumulées lors de la production, d'une

analyse des données et des spécifications. Elle est mise en œuvre pour un procédé non validé et n'ayant subi aucune modification de formule, de procédé, de locaux ou d'équipement lors de sa production.

- La validation concourante qui est mise en vue de leur commercialisation.
- La revalidation concernant les modifications de procédés, d'équipement ou d'installation.

B - L'enchaînement des différentes étapes. [2][9][8]

Au cours du développement d'un médicament se pose toujours le problème de la transposition d'échelle qui permet le passage des essais réalisés en développement galénique aux lots de taille industrielle. Il s'agit dans ce cas d'une validation prospective.

Le schéma du développement le plus classique d'un médicament est le suivant :

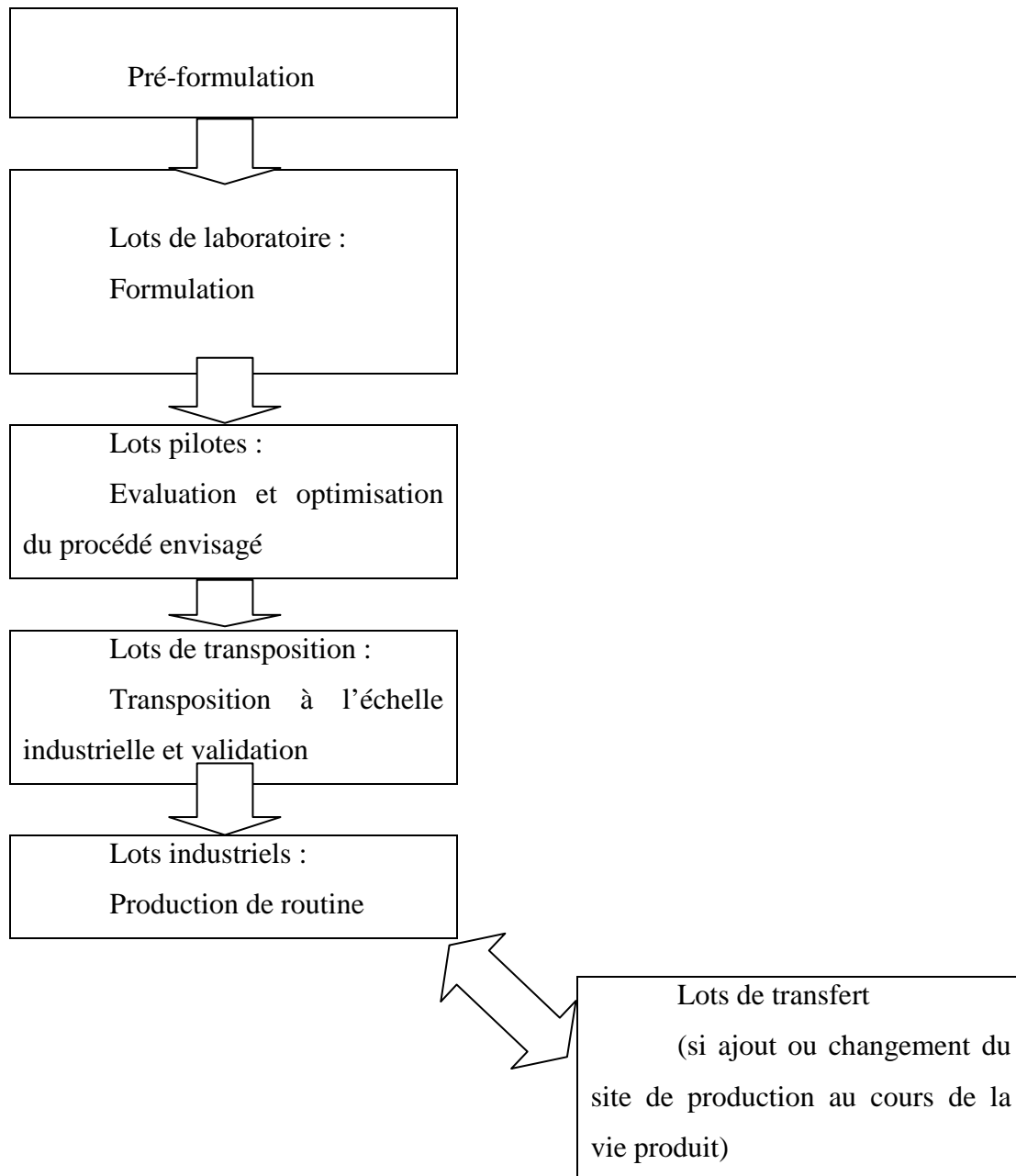


Figure 2 : Les étapes du développement du procédé de fabrication

La taille approximative des différents types de lots détaillée dans la note for guidance on process validation est renseignée dans le tableau suivant.

Echelle en % de la taille du lot industriel	Etapes
0.1 à 1%	lots de laboratoire : pré-formulation-formulation
10 à 100%	lots pilotes : transposition d'échelle jusqu'à la taille industrielle
≥ 100 %	Production en routine

Fig. 3 : Taille des différents types de lots

Il est indispensable de réaliser le transfert des méthodes analytiques, parallèlement au développement du procédé.

C- Les différents types de lots

C-1 Les lots de laboratoire

Le développement galénique et analytique doit être réalisé en se basant sur la « note for guidance on développement pharmaceutiques : CPMP/QWP/155/96 » de l'EMEA.

Les lots de laboratoire sont mis en œuvre lors du développement galénique, ils correspondent aux étapes de pré-formulation et formulation. Ce sont des lots de petite taille destinés à mettre au point la formule qualitative et quantitative, à définir le conditionnement ainsi qu'à initier les étapes de stabilité. ces lots sont effectués à l'échelle du laboratoire avec un appareillage de petite taille .ils servent notamment à déterminer les points critiques.

C-2 Les lots pilotes

Ils sont réalisés sur un équipement homothétique et de taille supérieure à celui utilisé pour les lots de laboratoires mais bien souvent de taille inférieure à celui utilisé en routine .c'est l'étape charnière entre le développement galénique et la production. Leur rôle est de faciliter le passage d'un lot d'essai en un lot industriel.

Le but des études pilotes est d'analyser et de mettre à l'épreuve la technique de fabrication utilisée pour les lots d'essai .Ainsi, ils doivent mettre en évidence les opérations difficilement applicables ou inapplicables en routine, établir les contrôles à effectuer, rechercher le cas échéant les appareils et les techniques plus adaptés à la production à grande échelle.

D'autre part, ils permettent de déterminer les facteurs les plus influents et d'identifier les conditions dans lesquelles le procédé fournit le meilleur résultat. Le procédé est « stressé » : les valeurs limites entre lesquelles les paramètres déterminés comme critiques peuvent varier sont déterminées. Ces essais permettent donc de définir la valeur optimale ainsi qu'une certaine marge de manœuvre pour les différents paramètres.

La robustesse du procédé est aussi évaluée à ces essais.

Enfin, ils servent pour les études cliniques et les études de bioéquivalence des médicaments génériques.

Selon la réglementation européenne, la taille du lot pilote pour les formes orales solides doit au minimum correspondre au dixième du future lot industriel ou à 100000 unités. En effet, un facteur multiplicatif pour la transposition d'échelle supérieure à 10 semble peu fiable.

C-3 Les lots de transposition

Ces lots industriels sont réalisés pour établir le mode opératoire qui sera utilisé lors des productions de routine, c'est à dire lors de la phase de commercialisation du produit.

Une des difficultés majeures est d'en prévoir la taille car elle est fonction de nombreux paramètres : le type et la capacité des appareillages, le succès commercial envisagé et envisageable.

Les lots de transposition constituent les premiers lots de taille industrielle .ils s'inscrivent dans la démarche raisonnée et logique adoptée lors de la validation prospective

d'un procédé. Leur réalisation a lieu après les lots pilotes mais avant la production de routine. Ils permettent de déterminer le procédé industriel.

Ces lots de transposition peuvent aussi servir comme premier lot de validation et par conséquent permettent de s'assurer que la dernière phase d'accroissement d'échelle ne pose problème.

C-4 Les lots de transfert

Un transfert industriel est réalisé au cours de l'exploitation commerciale du produit, c'est-à-dire après l'obtention de l'AMM. Ceci s'observe lors d'une restructuration de l'organisation de la production, de l'augmentation des capacités de production, de l'implantation des sites de production secondaire afin par d'assurer la sécurité d'approvisionnement, de couvrir des marchés étrangers ...

Les transferts sont réalisés lorsqu'un ou plusieurs sites de production sont ajoutés ou remplacent le site donneur. Un lot est donc réalisé sur chaque site receveur afin de mettre en évidence les différences entre ce site et le site donneur. Le site donneur est celui sur lequel le produit est exploité. Il sert de « référence ». Le site receveur est celui sur lequel le produit va être transféré. Ce sont des lots de taille industrielle.

2. La constitution du groupe projet [10]

La mise en place d'une équipe de transposition industrielle devient de plus en plus fréquente au sein des laboratoires pharmaceutiques. En effet, cette structure a pour but de suivre les produits issus du développement galénique de la réalisation des lots pilotes à la production industrielle, elle représente le véritable lien entre le développement galénique et la production et assure l'évolution logique du projet.

Cette équipe est garante d'une transposition industrielle réussie.

A- Les missions du groupe projet

Afin d'assurer le bon déroulement de la transposition industrielle, il est nécessaire d'identifier les différents intervenants, de définir clairement la mission de chacun et préciser les enjeux, les délais, les risques et les coûts d'un projet.

Pour pouvoir répondre à toutes les questions posées par une transposition industrielle, une équipe pluridisciplinaires doit piloter ce projet ce qui est garant de sa réussite et permet de maîtriser au mieux les facteurs de faisabilité, de cout et de délais.

Un des principaux facteurs de réussite du projet est une bonne communication.

B- Composition du groupe projet

Il est nécessaire de créer un groupe projet comprenant des intervenants :

➤ **Du développement galénique et analytique** qui ont établi la formule mais aussi le procédé de fabrication, les contrôles in process, le contrôle des produits finis et les monographies de contrôles.

➤ **De l'équipe de transposition industrielle** qui suit les différentes étapes de développement du produit jusqu'à la validation du procédé industriel et, selon organisation du laboratoire, réalise les lots cliniques et les lots pilotes.

➤ **Du développement industriel** pour établir l'investissement en nouveaux équipements, afin de mettre en place les processus de qualification/validation si besoin, évaluer les changements de format et les réglages.

➤ **Du site de production industrielle** qui renseignent tant sur ses capacités matérielles (planning, niveau de saturation) qu'humaines (compétences, disponibilité, technicité).

➤ **De la sécurité** réalisant les études de faisabilité pour l'aspect sécurité et la diffusion des fiches de risques et de sécurité.

➤ **De la logistique et de l'ordonnancement** pour effectuer l'approvisionnement, planifier la fabrication, lancer les ordres de fabrication.

➤ **Des achats.**

➤ **Des contrôles et de l'assurance qualité** afin de valider l'ensemble des documents relatifs au produit, de décrire les méthodes de prélèvement et d'analyse des

échantillons .Le contrôle qualité assure également le transfert des méthodes mises au point par le développement analytique.

➤ **Des affaires réglementaires** pour s'assurer du bon respect des exigences réglementaires, pour l'établissement ou la relecture des dossiers d'enregistrement et la présentation aux autorités compétentes.

C- Le chef de projet

Afin de coordonner les différents intervenants, il est indispensable de nommer un chef de projet qui est généralement un membre de l'équipe de la transposition industrielle. Il est le véritable meneur du groupe projet.

Son rôle est :

- De nommer les différentes personnes constituant le groupe projet.
- D'assurer l'organisation de la transposition industrielle.
- De définir les enjeux, les délais, les coûts et les risques.
- De déterminer les rôles de chaque interlocuteur.
- D'assurer le suivi du projet, de planifier les opérations par un plan/protocole de la transposition industrielle et d'assurer un suivi documentaire complet.
- Définir les ressources nécessaires : formation, recrutement, investissement.
- De réunir et de synthétiser les informations dans les domaines techniques, réglementaires, économiques et juridiques.
- D'assurer l'information de toute l'équipe, d'expliquer l'objectif et le contexte de la transposition industrielle.

3. La réalisation d'une transposition industrielle [11][12]

Différentes organisations dans le déroulement d'une transposition industrielle peuvent être utilisées. Mais d'une façon générale, elles reprennent les étapes suivantes :

A- Les étapes préliminaires

A-1 Les bases et le plan de la transposition industrielle.

La première mission pour le chef de projet est de reprendre les conclusions des études déjà réalisées sur le procédé qui sont par exemple constituées des données du développement galénique ou des lots cliniques et pilotes. Cette étape préalable permet de cerner les contraintes de la faisabilité.

Le chef de projet doit ensuite constituer le groupe projet en y faisant participer toutes les personnes impliquées par la transposition. Le rôle et la mission de chaque intervenant doit être défini. Enfin, un plan directeur du projet ou plan de transposition industrielle doit être établi.

Le plan permet de reprendre toutes les informations disponibles, de réfléchir à l'organisation des lots et de vérifier que tout est mis en place ou le sera pour la réalisation des lots.

Ce plan fait partie du suivi documentaire exigé pour une transposition industrielle. Il peut par exemple reprendre les grandes lignes du projet comme celle décrites dans la figure 4 page suivante. Il s'appuie sur les acquis tout en s'adaptant aux contraintes inhérentes aux différents sites de fabrication.

Un plan de transposition industrielle doit donc être réalisé pour chaque site de production en tenant compte de leurs spécificités (type d'appareillage par exemple).

Par ce document, les différents interlocuteurs donnent leur accord avec le déroulement envisagé de la transposition industrielle.

Points à considérer lors de la rédaction d'un plan de transposition industrielle	Détails
La stratégie et les buts de la transposition industrielle	Les lots peuvent servir aux essais de stabilité, à l'utilisation pour les essais cliniques, à la détermination des paramètres qui seront utilisés lors de la validation, ...
Les documents sources	Les rapports de validation pilote, des études précédentes, le dossier de développement et les rapports issus du développement galénique, les dossiers de lots cliniques, ...
Les responsabilités	Définir clairement qui doit faire quoi et qui en est responsable.
la description du produit	Elle comprend la formule unitaire et la formule de fabrication ainsi qu'une description du produit fini.
La description du procédé de fabrication	Il détaille les différentes étapes de transformation, les étapes critiques
Le déroulement de la transposition industrielle	Il décrit l'évaluation du lot : les contrôles en cours , l'analyse du produit fini.
Le planning	Il donne les dates de réalisation du ou des lots et les dates de mise à disposition du protocole et du rapport de transposition industrielle.

Figure 4: Points à considérer lors de la rédaction du plan de transposition industrielle.

➤ **A.1.1 Les responsabilités**

Il est indispensable de définir clairement les responsabilités de chacun et prévoir qui fait quoi. Pour chaque opération doit être déterminée la personne qui l'exécute et la personne qui en est responsable.

➤ **A .1.2 Le planning**

Des délais et des dates butoirs doivent être établis pour chaque étape comme la date de mise à disposition du plan, du protocole et enfin du rapport, la date de réalisation des lots, la date de fin des analyses, ...

➤ **A.1.3 Les problèmes douaniers**

En cas de fabrication dans un pays étranger, une demande d'importation de produit à usage pharmaceutique concernant les matières première et les produits finis doit dans certains cas être demandée à d'ANSM. (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé).

Une demande d'importation n'étant valable que 3 mois après la date de création, il convient de faire attention aux dates de transports prévues.

Les modalités varient selon les pays concernés et dans tous les cas il est préférable de s'informer sur les conditions auprès d'ANSM. (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé)

A.2 L'analyse et les spécificités des composants

Ces données sont issues du développement galénique et sont renseignées dans le dossier de développement .la formule comprend la dénomination et la quantité des composants ainsi que les tolérances inférieures et supérieures.

Les matières premières doivent répondre aux spécifications définies lors de la phase de développement. Pour cela, des bulletins d'analyses doivent être fournis à chaque réception de matière première ou article de conditionnement.

Les fournisseurs sont décrits et qualifiés. Il est souhaitable d'avoir au moins deux fournisseurs différents pour chaque composant afin d'assurer la sécurité d'approvisionnement. D'autre part, les fournisseurs doivent pouvoir approvisionner de manière fiable le ou les sites de production.

Une attention particulière doit être apportée afin de s'assurer de la bonne mise à disposition et à la date souhaitée des différents composants sur le site de production.

➤ **A.2.1 Le procédé de fabrication**

Il est décrit dans le schéma de fabrication avec les différents paramètres utilisés, les spécifications retenues et les contrôles en cours. Il donne les étapes de transformation du produit et les paramètres critiques décrits dans le dossier de développement.

Il faut s'assurer qu'il existe sur le site de production les procédures et les documents qualité encadrant les différentes étapes du procédé ; d'utilisation des équipements et des locaux.

Le procédé est étudié en fonction des capacités du site de production, ceci permet de décrire un mode opératoire en adéquation avec ce qui sera réellement réalisé sur le site.

➤ **A.2.2 Les contraintes de sécurité**

Il est indispensable de connaître la nature des produits mis en œuvre, leurs risques et les mesures de sécurité à adopter lors de leur manipulation.

Les mesures de sécurité concernent particulièrement les produits irritants, toxiques, inflammables, explosifs ou corrosifs. Les précautions particulières à prendre peuvent concerner les installations ou le port d'un tenu spécifique et l'utilisation de matériel de protection.

Par conséquent, les fiches de données de sécurité des différents composants mis en œuvre doivent être fournies.

➤ **A.2.3 Les méthodes analytiques et le contrôle microbiologique**

Le développement de ces méthodes se fait parallèlement au développement galénique du produit. Elles concernent l'analyse des matières premières et les articles de conditionnement, les contrôles en cours ainsi que les contrôles sur le produit fini.

Ces différentes méthodes doivent être reproductibles et transférées du site de développement au site où les contrôles seront effectués en routine. Il s'agit du transfert analytique qui est réalisé conjointement à la transposition industrielle. Tout comme la transposition du procédé, il suit une démarche chronologique initiée dès le développement analytique.

D'autre part, il est nécessaire d'adapter à la taille de lot le plan d'échantillonnage mis en place pour les lots industriels et pilotes concernant les prélèvements et contrôles à effectuer car ils doivent être représentatifs du lot pour en tirer des conclusions.

➤ **A.2.4 Les études de stabilité**

Elles doivent être renseignées lors du dossier d'enregistrement. Elles permettent d'établir les conditions de conservation et une durée de péremption pour les matières premières, les articles de conditionnement et les produits finis.

Ces études sont réalisées conjointement aux étapes de développement du procédé. Les premiers lots de transposition industrielle peuvent par conséquent servir à ces études

A.3 Analyse du ou des sites de production :

➤ **A.3.1 Les équipements :**

Il est préférable d'adapter les équipements au produit plutôt que le produit aux équipements.

Avant de commencer, il est indispensable de se renseigner sur l'état de qualification mais aussi de saturation de l'appareillage.

Les caractéristiques des différents équipements doivent être étudiées.

Si de nouveaux équipements sont utilisés, le groupe projet doit suivre les étapes de qualification et validation.

D'autre part, dans le cas d'une nouvelle installation, il est judicieux de réalisation des lots placebos afin de s'assurer de l'adéquation du procédé avec le matériel et de suivre concrètement le déroulement d'une fabrication.

➤ **A.3.2 Les compétences :**

Il est impératif de savoir si le personnel est compétent et a l'habitude de travailler sur l'équipement, de connaître ses habitudes de travail.

Il peut parfois s'avérer nécessaire d'aménager le dossier de lot en prenant en compte les habitudes de travail du personnel ainsi que les caractéristiques du protocole.

En outre, le groupe projet peut être confronté à la barrière de la langue. Dans ce cas les différents éléments documentaires comme le dossier de fabrication doivent être rédigés dans la langue maternelle du pays et traduits dans une langue compréhensible par tous les interlocuteurs.

➤ **A.3.3 La définition des investissements et des études nécessaires :**

Pour le bon déroulement des lots de transposition industrielle, certains investissements peuvent être réalisés pour le renouvellement d'une installation ou pour permettre la bonne réalisation des contrôles en cours par exemple. Si nécessaire, il faut conduire le processus d'investissement des équipements, les installer et les qualifier.

Le recrutement de personnel supplémentaire est parfois à envisager.

A.4 Le protocole de transposition industrielle.

Pour garantir la traçabilité des études en vue du dossier d'AMM, certains documents dont le protocole de transposition industrielle sont à établir après avis des différents intervenants constituant le groupe projet.

Le protocole est rédigé après que tous les points cités précédemment aient été étudiés. Ce document, comme nous l'avons vu, définit le déroulement d'un lot de transposition industrielle. Les rubriques sont en général celles du plan de transposition industrielle mais de façon plus détaillée. Le protocole peut par exemple reprendre les points suivants :

- Le déroulement envisage du transfert et le planning fixant les opérations à réaliser et leurs dates d'exécution.
- Les documents sources
- Les responsabilités.
- La formule unitaire et la formule de fabrication.
- Une description détaillée du procédé de fabrication incluant les critères d'évaluation : plan d'échantillonnage et spécifications pour les différents tests et analyses.
- La description du matériel qui sera utilisé sur le site de production.

- Les points à vérifier avant la fabrication tels que la formation du personnel, l'acceptation des matières premières et articles de conditionnement, état de qualification/validation du matériel,...
- Les méthodes de gestion des déviations et observations.

A.5 Le dossier de lot

La réalisation des dossiers de lot se fait à partir du protocole de transposition car ils sont établis en fonction du déroulement prévu dans le protocole. Ils sont sous la responsabilité du site de production et de l'assurance qualité. Le membre de la transposition industrielle donne son accord pour utilisation.

B- La réalisation des lots de transposition industrielle

Lorsque le développement a été correctement mené, un minimum de lot de taille industrielle doit être réalisé. Il s'agit de l'adaptation des paramètres à échelle industrielle et ce n'est en aucun cas une phase de détermination. C'est une phase d'ajustement.

Ces lots suivent le déroulement envisagé par le plan et le protocole de transposition industrielle. Certaines points sont particulièrement importants de ces méthodes doivent être indiquées dans le protocole.

- La validation des méthodes d'analyses qui est effectuée lors du développement et du transfert analytique. La référence de ces méthodes doit être indiquée dans le protocole.
- La vérification du statut des matières premières et des articles de conditionnement : seules les matières premières conformes aux spécifications définies lors du développement peuvent être utilisées. Ceci peut être contrôlé, par exemple, par la mise en annexe des bulletins d'analyse.
 - La vérification du matériel utilisé pour la production et l'analyse du lot
 - Une vérification du statut du matériel utilisé doit être effectuée avant la fabrication : état de qualification/validation et de vérification pour tout appareil ainsi que l'état de calibration des balances.

➤ La formation du personnel : l'état de formation au poste de travail mais aussi au nouveau procédé et au protocole doit être vérifié. Si nécessaire, une formation doit être réalisée avant la transposition industrielle.

Lors qu'il ne s'agit pas d'une production particulière, il n'y a pas des contrôles ou de prélèvements supplémentaires. En effet, un plan d'échantillonnage a été réalisé et doit être suivi. Il fixe le nombre, le volume, les lieux et les moments de prélèvement. C'est une étape fondamentale car seuls des échantillons représentatifs des lots pourront permettre d'établir les conditions concernant les lots de transposition industrielle.

Le personnel participant à la transposition industrielle doit être formé à son poste mais aussi au nouveau produit et donc au protocole de transposition. En effet, il est aussi nécessaire de préciser au personnel comment se déroulent les contrôles en cours, les prélèvements divers, le retrait des fractions non conformes. Une formation du personnel au nouveau produit et à ses particularités est donc nécessaire avant de commencer le lot.

De plus, la présence d'un membre de la transposition est recommandée afin de répondre aux différentes interrogations pouvant survenir tout au long de la transposition industrielle mais aussi afin de réagir en cas de déviation ou de tout événement survenant lors de la production. Il est aussi le seul à pouvoir décider d'un aménagement du protocole, portant par exemple sur le mode de prélèvement ou la réalisation des contrôles en cours,

Les résultats obtenus sont à analyser de façon approfondie. Toute déviation au protocole doit être étudiée et des mesures pour y remédier doivent être appliquées si nécessaire.

Les conclusions tirées de ces lots sont reportées dans un rapport et permettent de valider le déroulement envisagé des lots de validation et des futurs lots industriels.

C- La validation et la constitution du dossier [8][9]

L'étape suivante est la mise en œuvre de la validation, selon les conditions déterminées suite aux lots de transposition industrielle.

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

D'autre part, c'est une exigence réglementaire, le fabricant doit fournir les données de validation dans son dossier d'AMM.

Partie pratique

***Partie III : Adaptation industrielle
d'un procédé de fabrication de
comprimes***

1– introduction :

Il s'agit d'une transposition industrielle d'un site étranger en « Inde » vers un site de production marocaine, d'un procédé de fabrication de comprimés à base de « Ramipril ».

Ce nouveau médicament sous forme comprimés sera introduit dans la gamme des produits du laboratoire pharmaceutique « Cooper pharma », répondant à la réglementation nationale de la mise sur le marché d'un médicament à fabrication locale sous licence.

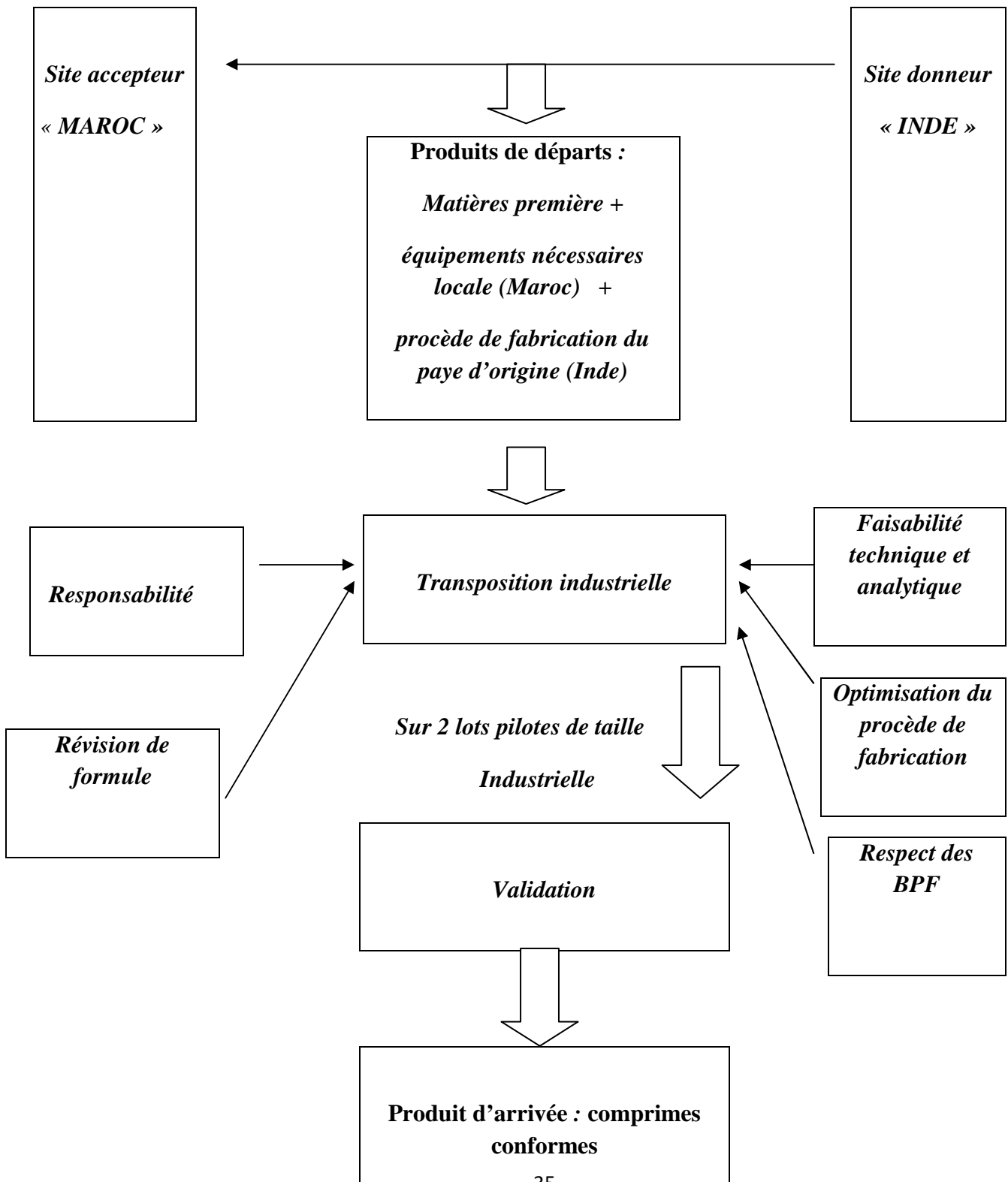
Les prérequis à l'étude sont :

- Qualité des équipements
- Validation des méthodes analytiques
- Groupe de projet de transposition industrielle

Dans notre cas le rapport de faisabilité technique et analytique avait un degré élevé d'importance, ce qui nous a permis de commencer la production en toute sécurité.

Cette étude a pour but de décrire les différentes étapes nécessaires pour réaliser une transposition industrielle dont l'étape ultime est la validation du procédé de fabrication.

2- Démarche du travail effectuée



3- Matériels et méthodes

A-Matériels

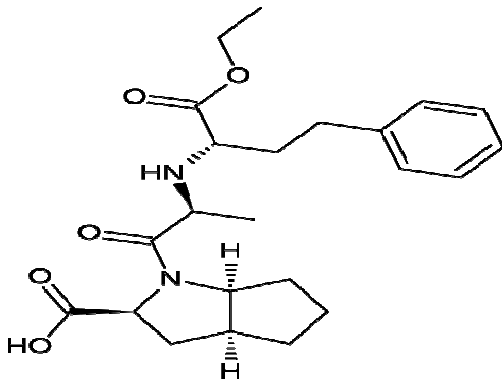
- **Caractéristiques des différents composants**
- ✓ **Matières premières**
- **Ramipril (principe active) : [13]**

Nom chimique :

2-[N-[(S)-1-éthoxycarbonyl-3-phénylpropyl]-L-alanyl]-
(1S, 3S, 5S)-2-azabicyclo[3.3.0]octane-3-acide carboxylique

Formule moléculaire: C₂₃H₃₂N₂O₅

Formule développée



Masse moléculaire : 416,52

- **Propriétés physicochimiques**

Poudre cristalline, blanche ou blanc cassé, dont le point de fusion se situe entre 105 °C et 112 °C. Légèrement soluble dans l'eau, et franchement soluble dans l'éthanol et le méthanol.

- **Mode d'action**

RAMIPRIL est un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) utilisé dans le traitement de l'hypertension essentielle, à la suite d'un infarctus aigu du myocarde chez les Patients stabilisés et présentant une insuffisance cardiaque avérée sur le plan clinique, ainsi que pour la prise en charge des patients présentant un risque élevé d'événements cardiovasculaires.

Après administration orale, RAMIPRIL est rapidement hydrolysé en ramiprilate, son principal métabolite actif.

L'enzyme de conversion de l'angiotensine catalyse la conversion de l'angiotensine I en une substance vasoconstrictrice, l'angiotensine II. Cette dernière stimule la sécrétion d'aldostérone par le cortex surrénalien.

L'inhibition de l'activité de l'ECA entraîne une baisse de la concentration d'angiotensine

II, ce qui provoque une diminution de la vasoconstriction et de la sécrétion d'aldostérone. Cette diminution de la concentration d'aldostérone peut se traduire par une légère augmentation du potassium sérique.

La diminution de la concentration d'angiotensine II se traduit par l'absence de rétroaction inhibitrice sur la sécrétion de rénine par les reins, ce qui entraîne une augmentation de l'activité rénine plasmatique.

L'ECA est également appelée «kininase II». On comprend donc que le RAMIPRIL peut également inhiber la dégradation de la bradykinine, un peptide vasodilatateur, ce qui peut contribuer à son effet thérapeutique

- **Indications et usage cliniques**

L'emploi (ramipril) est indiqué dans les cas suivants :

• ***Traitement de l'hypertension essentielle***

RAMIPRIL est indiqué pour le traitement de l'hypertension essentielle. Il peut être utilisé seul ou en association avec un diurétique thiazidique.

RAMIPRIL peut également être essayé comme agent de premier recours chez les patients chez lesquels l'utilisation de diurétiques ou de bêtabloquants est contre-indiquée, ou chez les patients qui souffrent d'affections en présence desquelles ces médicaments provoquent fréquemment des effets indésirables graves.

L'innocuité et l'efficacité de RAMIPRIL dans le traitement de l'hypertension rénovasculaire n'ont pas été établies; son utilisation n'est donc pas recommandée pour traiter cette affection.

L'innocuité et l'efficacité de l'utilisation concomitante de RAMIPRIL et d'antihypertenseurs autres que les diurétiques thiazidiques ou la fêlodipine, un bloqueur des canaux calciques, n'ont pas été établies.

• ***Traitement à la suite d'un infarctus aigu du myocarde***

L'administration de RAMIPRIL est indiquée à la suite d'un infarctus aigu du myocarde, chez les patients dont l'état clinique est stabilisé mais qui présentent des signes de dysfonction

Ventriculaire gauche, dans le but d'améliorer les chances de survie et de diminuer les hospitalisations pour insuffisance cardiaque.

- ***Prise en charge des patients présentant un risque élevé d'événements cardiovasculaires***

RAMIPRIL peut être utilisé pour réduire le risque d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral ou de décès d'origine cardiovasculaire chez les patients âgés de plus de 55 ans qui présentent un risque élevé d'événements cardiovasculaires en raison d'antécédents de coronaropathie, d'accident vasculaire cérébral, de maladie vasculaire périphérique ou de diabète accompagné d'au moins 1 autre facteur de risque cardiovasculaire comme l'hypertension, un taux élevé de cholestérol total, un faible taux de cholestérol HDL, le tabagisme ou une micro albuminurie documentée.

- **Excipients [16] :**

- ✓ **Excipients décrite dans la pharmacopée:**

- **Amidon de maïs**

Amidon de maïs est obtenu à partir de la plante *Zea mays* L. Matt, blanche à légèrement jaunâtre, poudre très fine qui grince quand pressée entre les doigts. Pratiquement insoluble dans l'eau froide et dans l'éthanol (96 %) La présence de grains présentant des fissures ou des irrégularités sur le bord est exceptionnelle.

- **Amidon prégélatinisé**

Poudre blanche ou blanc jaunâtre, Il gonfle dans l'eau froide. L'amidon prégélatinisé est préparée à partir d'amidon de maïs, l'amidon de pomme de terre ou de l'amidon de riz par un traitement mécanique en présence d'eau, avec ou sans

chauffage, pour rompre la totalité ou une partie des granules d'amidon, le séchage subséquent est le mieux utilisé pour avoir les résultats attendus.

il ne contient pas des substances ajoutées, mais il peut être modifié pour le rendre compressible et d'améliorer ses caractéristiques d'écoulement.

➤ **La cellulose microcristalline**

Purifiée, de la cellulose partiellement dépolymérisée, préparée par traitement de l'alpha-cellulose, obtenue à partir de pulpe de matériel végétal fibreux, avec des acides minéraux. poudre Blanche ou presque blanche, fine poudre ou en granulés.

Pratiquement insoluble dans l'eau, dans de l'acétone, l'éthanol, le toluène, le Acides dilués et dans une 50 g / l de solution d'hydroxyde de sodium.

➤ **Stéarylfumarate de sodium**

Octadécyle sodium (E)-butènedioate, contient 99% à 101,5 % de substance anhydre. Poudre blanche ou presque blanche, fine poudre avec des agglomérats de particules plates, circulaires. Pratiquement insoluble dans l'eau, légèrement soluble dans le méthanol et pratiquement insoluble dans l'acétone et l'éthanol.

➤ **Hypromellose**

Hypromellose (hydroxypropylméthylcellulose) est partiellement O-méthyle et O-(2-hydroxypropyle) de cellulose. Poudre blanche ou blanc jaunâtre grisâtre-blanc ou en granulés, après séchage hygroscopique. Pratiquement insoluble dans l'eau chaude, dans de l'acétone, l'éthanol et dans le toluène. Il se dissout dans l'eau froide pour obtenir une solution colloïdale.

➤ **Silice colloïdale anhydre**

Silice colloïdale anhydre contient pas moins de 99,0% et pas plus de l'équivalent de 100,5% de SiO₂, déterminée sur la substance calcinée.

Une lumière, fine, blanche, de la poudre amorphe, présentant une taille de particule d'environ 15 nm, pratiquement insolubles dans l'eau et dans l'acide minérale exception de l'acide fluorhydrique. Il se dissout dans des solutions chaudes d'hydroxydes alcalins.

✓ **Excipients non décrits dans la pharmacopée européenne :**

➤ **Oxyde de fer jaune :**

Essais	limites
Description	poudre jaune
Identification	<p>A/ la solution échantillon donne précipité bleu foncé avec TS ferrocyanure de potassium. Ce précipité bleu foncé donne un précipité brun rougeâtre avec un excès d'hydroxyde de sodium 1N.</p> <p>B / la solution échantillon donne une couleur rouge profond avec de l'ammonium thiocynat TS, qui n'est pas détruit par l'acide chlorhydrique dilué.</p>
La taille des particules	Pas plus de 1,0% de particules est retenu sur le tamis de 200 µm
Perte au feu	Pas moins de 10,0% p / p et pas plus de 13,00% p / p.
Arsenic	Pas plus de 0,001%
Test	Pas moins de 85,0% p / p et pas plus de 100,5% p / p de Fe ₂ O ₃ calculé sur base calcinée

➤ **Oxyde de fer rouge :**

Essais	Limits
Description	Modérément rougeâtres poudre brune
Identification	<p>a / la solution échantillon sur plus de TS ferrocyanure de potassium donne précipité bleu foncé. Ce précipité bleu foncé donne précipité brun avec excès d'hydroxyde de sodium 1N.</p> <p>b / la solution échantillon sur plus de TS thiocyanate d'ammonium, donne une couleur rouge profond qui n'est pas détruit par l'acide chlorhydrique dilué.</p>
La taille des particules	Pas plus de 1,0% p / p de particules est retenue sur le tamis de 200 µm
Perte au feu	Pas plus de 15,00% p / p
Arsenic	Pas plus de 0,001%
Test	Pas moins de 85,0% p / p et pas plus de 100,5% p / p de Fe ₂ O ₃ calculé sur base calcinée.

➤ ***Les Réactifs :***

✓ **Réactifs d'essais de dissolution :**

- Acide chlorhydrique concentré
- Acetonitrile
- Méthanol
- Sodium perchlorate
- Eau purifiée (qualité HPLC)
- Acide ortho phosphorique
- Triméthylamine
- Ramipril substance de référence

✓ **Réactifs utilise pour le test de dosage de principe actif et le test Uniformité des préparations unidoses par HPLC :**

- Acetonitrile
- Méthanol
- Sodium perchlorate
- Eau purifiée (milli-Q) qualité HPLC
- Acide ortho phosphorique
- Triméthylamine
- Ramipril substance de référence

➤ **Données du développement galénique [18][19] :**

➤ **Formule :**

Composants	Référence	Fonction
Ramipril	Pharmacopée européenne	Principe actif : antihypertenseur
Amidon pregelatinisé	Pharmacopée européenne	Désintégrant
Amidon de maïs	Pharmacopée européenne	Diluant
Cellulose microcristalline (avicel PH 102)	Pharmacopée européenne	Diluant
Silice colloïdal anhydre (aerosil 200)	Pharmacopée européenne	Agent d'écoulement
Sodium stéaryle fumarate	Pharmacopée européenne	Lubrifiant
Hydroxypropyle méthyle cellulose (HPMC)	Pharmacopée européenne	Liant
Oxyde de fer jaune (2.5mg)	Interne	Colorant
Oxyde de fer rouge (5 mg)	Interne	Colorant

Figure 5 : La formule qualitative du médicament

La concentration finale en principe actif est la masse moyenne d'un comprimé +ou – 3%.La formule unitaire sera multipliée par le nombre de comprimés à produire pour obtenir la formule de fabrication.

➤ **Equipements [14]**

✓ **Matériel de granulation :**

Le tamis « Russell » (voir photo annexe 1)

✓ **Matériel de mélange**

Le mélangeur à contraintes « bohle MCG 600 » (voir annexe 2)

✓ **Matériel de compression**

La presse à comprimer COURTOY (voir annexe 3)

✓ **Matériels nécessaire pour l'essai de dissolution**

- Balance
- Appareil de dissolution des formes solides
- Chaine HPLC avec détecteur UV
- PH mètre

✓ **Matériels nécessaire pour le dosage de principe actif (Ramipril) :**

- Balance
- Chaine HPLC avec détecteur UV
- PH mètre

✓ **Matériels nécessaire pou le test d'uniformite des préparations unidoses**

- Balance
- Chaine HPLC avec détecteur UV
- PH mètre.

B- Méthodes

➤ **Fabrications**

✓ **Procède de fabrication de comprimés**

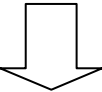
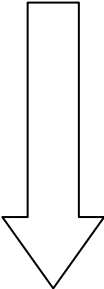
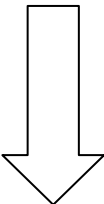
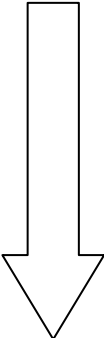
Operations	contrôles
<p style="text-align: center;">POUDRE</p> <p><i>tamissage « Russell »</i></p> 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Ouverture de maille ✓ Intégrité des grilles
<p style="text-align: center;">GRAINS</p> <p><i>Introduction et mélange à sec dans une cuve de fabrication en inox « bohle »</i></p> 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Vitesse de mélange ✓ Durée de mélange
<p style="text-align: center;">MELANGE DE GRAINS</p> <p><i>Homogénéisation finale Est de 20 minutes « lubrification »</i></p> 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Vitesse de mélange ✓ Durée de mélange
<p style="text-align: center;">MELANGE DE GRAINS PRES A LA COMPRESSION</p> <p><i>Stockage : on place le granule final dans des futs munis de sacs en plastiques identifiés au nom de produit, n° de lot, date de fabrication.</i></p> <p style="text-align: center;">+</p> <p><i>Compression : « courtoy »</i></p>  <p style="text-align: center;">COMPRIMES</p>	<p>Stockage :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ nom de produit ✓ n° de lot ✓ date de fabrication <p>compression :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ masse moyenne, friabilité, dureté, délitement, uniformité de masse

Figure 10: Schéma de fabrication de comprimés

➤ **Contrôles [23][24][25] .**

Lors du développement galénique les contrôles en cours et l'analyse de produits finis. Ils sont repris et détaillés ici.

	Critères
Contrôles en cours	<ul style="list-style-type: none">- Analyse granulométrique (en fin de mélange)- La Masse- Dureté (résistance mécanique, friabilité)- Désagrégation
Analyse de produit fini	<ul style="list-style-type: none">- Essai de dissolution- Dosage du principe actif par HPLC- uniformité des préparations unidoses par HPLC.

Tableau 1 : Tableau récapitulatif des contrôles effectués

➤ **les contrôles en cours [17][18][19][24]:**

- **Analyse granulométrique :**

La taille des particules et particulièrement la granulométrie sont importantes pour la compression du granulé.

Selon LACHMAN (1986), certains facteurs tels que l'écoulement, la compressibilité, l'uniformité de masse, de teneurs en principe actif, de couleur du comprimé et la dureté, peuvent être affectés par une mauvaise distribution granulométrique.

Lors de la transposition d'échelle d'une granulation par voie sèche le tamisage est une étape ultime, il faut contrôler l'ouverture des mailles et intégrité des grilles afin d'éviter l'obtention d'un granulé de granulométrie variable.

Pour un granulé destiné à la fabrication de comprimés, il est habituellement admis que le diamètre des grains doit être égale environ au dixième de la taille des poinçons qui seront utilisés pour la compression.

✓ **Etude réalisée :**

Essais et procédures :

Pour un contrôle granulométrique, la maille doit être régulière et aussi peu déformable que possible. Les tamis de contrôle sont en fils de métal fixés à un bord rigide cylindrique.

Chaque tamis est désigné par un numéro qui correspond au côté, exprimé en micromètres (μm) du carré formé par le vide intérieur de chaque maille.

Pour notre cas, on superpose les tamis de contrôles dont les dimensions des mailles vont en décroissant du tamis supérieur au tamis inférieur (710 μm , 500 μm , 355 μm , 250 μm , 125 μm , 80 μm , 63 μm) pour les trois dosages.

On recouvre le tamis supérieur d'un couvercle après y avoir placé l'échantillon de poudre à étudier.

L'ensemble est agité pendant 10 min au bout duquel les particules se répartissent sur les différents tamis selon leur ténuité, les plus grosses restant sur les tamis supérieurs, les autres traversant d'autant plus de tamis qu'elles sont plus fines.

- **La masse :**

Les comprimés non enrobés doivent répondre à un essai d'uniformité de masse qui est décrit dans la pharmacopée européenne.

Cet essai impose le prélèvement de 20 comprimés représentatifs du lot de fabrication, d'en déterminer la masse moyenne et de vérifier que la masse individuelle de chacun d'eux aux deux exigences suivantes :

- D'une part, « la masse individuelle de 2 au plus des 20 unités ne peut s'écarter de la masse moyenne d'un pourcentage « plus élevé » que 10 % pour les comprimés dont la masse moyenne est inférieure ou égale à 80 mg, 7,5 % pour les comprimés dont la masse moyenne est comprise entre 80 mg et 210 mg, 5 % pour les comprimés dont la masse est supérieure ou égale 210 mg.

- D'autre part, « la masse d'aucune unité ne peut s'écarter de plus du double de ce pourcentage ».

Cette qualité « d'uniformité de masse dépend essentiellement d'un écoulement régulier du mélange des poudres ou de granulés à comprimer ; elle est primordiale pour l'efficacité thérapeutique du médicament.

La régularité de masse est vérifiée tout au long de la fabrication de chaque lot par établissement d'une « carte de contrôle ».

- **Durété :**

Cette qualité s'avère importante puisqu'après la compression, les comprimés sont soumis à diverses forces d'écrasement dans les récipients de stockage, lors du conditionnement, et enfin au cours du circuit commercial.

La dureté des comprimés est évaluée de deux façons :

- La détermination de la résistance mécanique ; cela consiste à exercer une charge connue en des points précis de la surface des comprimés, la charge appliquée provoquant la rupture du comprimé.
- La détermination de la friabilité ; elle consiste à évaluer la perte de masse enregistrée par un échantillon de comprimés soumis à des rotations pendant un temps déterminé dans un appareil de type « cage à écureuil ». La friabilité est exprimée par un pourcentage de perte par rapport à la masse.

- **Désagrégation (délitement)**

Cet essai est pratiqué sur six comprimés. Il sert à vérifier que, mis en contact avec de l'eau potable (ou un liquide gastrique), portée à une certaine température (36 °C à 38°C), le comprimé éclate ou bien se dissout, de façon à permettre une mise à disposition de l'organisme » ultérieure du principe actif, en un temps limite variable avec la nature des comprimés soumis à l'essai.

Les conditions et les modalités de cet essai sont décrites à la pharmacopée européenne.

Pour les comprimés non enrobés qui intéressent cette étude, la nature du liquide utilisé est l'eau purifiée et le temps limite de désagrégation est de 15 minutes.

- **Contrôle de produits finis [20][23]**

- **Essai de dissolution**

Cet essai s'applique aux comprimés à libération modifiée. Il permet d'évaluer la quantité de principe actif solubilisé dans un milieu gastro-intestinal artificiel en fonction du temps.

✓ **Méthodes**

Conditions opératoires de dissolution

- Agitateur à palette
- Milieu de dissolution : 500 ml d'acides chloridrique 0,1 N
- Temperature : 37°C +ou – 0,5 °C
- Vitesse d'agitation : 50 tr/min
- Temps de dissolution : 45 minutes

Conditions chromatographique

- Colonne : 15 cm*4.6mm, 5 µmC18
- Longueur d'onde de détection : 210 nm
- Débit : 1.5ml/min
- Volume d'injection : 50 µl
- Température de la colonne : 45°C

Préparation de l'acide chloridrique 0.1N

- Diluer de l'acide chloridrique concentre avec l'eau purifiée.

Préparation de la phase mobile

Préparer un mélange filtre et dégaze d'acéonitril, et de solution tampon avec les proportions 50 :50 V/V.

Préparation de la solution tampon

Dissoudre de perchlorate de sodium dans d'eau purifiée contenant de triméthylamine. Ajuster le PH à 2.6+ou -0.05 avec l'acide ortho phosphorique.

Préparation de la solution standard (en double)

Peser et transférer exactement environ 50 mg de ramipril substance de référence dans une fiole jaugée. Ajouter suffisamment de méthanol .sonifier jusqu'à dissolution .refroidir à température ambiante et diluer au volume avec du méthanol. Diluer cette solution avec le milieu de dissolution.

Préparation de la solution échantillon

Transférer un comprimé dans chaque récipient contenant le volume spécifié du milieu de dissolution. Après 45minutes, prélever 10 ml de chaque récipient de dissolution, et filtrer sur filtre à seringue 0.45 µm, éliminer environ les 2 premier ml du filtrat. Injecter le filtrat.

➤ Procédure

Injecter séparément 50 µl des solutions selon la séquence suivante :

Séquence I

1) blanc, 2) solution standard A, 3) solution standard B.

Condition I de conformité du système

Dans le chromatogramme obtenu avec les solutions standard A et B.

Le facteur de similitude obtenu avec la solution A et la solution B doit être comprise entre 0.98 et 1.02.

le facteur de similitude =aire de pic de ramipril dans std A*mass std B (mg) /air de pic de ramipril dans std B*mass std A (mg)

Dans le chromatogramme obtenu avec la solution std A

1-le nombre de plateaux théorique du pic du ramipril doit être ≥ 1000 .

2- le facteur de symétrie du pic de ramipril doit être ≤ 2.0 .

Séquences des injections II

1) solution standard 1) B1.... B5, 2) blanc, 3) solution échantillon 1à 6, 4) solution standard B

Conditions II de conformité du système :

Dans le chromatogramme obtenu avec la solution standard B

1-les RSD des aires des pics et de temps de rétention de ramipril des 5 injections sont respectivement inférieur à 2.0% et 1.0%.

Formule de calcul

Ramipril dissous en mg en 45 min :

Ramipril 2.5mg :

$$\text{Ramipril dissous en mg} = \frac{\text{aire de pic ramipril dans la solution ech} \cdot \text{mass std (mg)} \cdot 2 \cdot 470 \cdot A}{\text{air de pic ramipril dans la solution std B} \cdot 100 \cdot 200 \cdot 1 \cdot 100}$$

Ramipril 5 mg :

$$\text{Ramipril dissous en mg} = \frac{\text{aire de pic ramipril dans la solution ech} \cdot \text{mass std (mg)} \cdot 2 \cdot 470 \cdot A}{\text{air de pic ramipril dans la solution std B} \cdot 100 \cdot 100 \cdot 1 \cdot 100}$$

Ramipril 10 mg :

$$\text{Ramipril dissous en mg} = \frac{\text{aire de pic ramipril dans la solution ech} \cdot \text{mass std (mg)} \cdot 2 \cdot 470 \cdot A}{\text{air de pic ramipril dans la solution std B} \cdot 100 \cdot 50 \cdot 1 \cdot 100}$$

$$= \left(\frac{10 \cdot \text{mg dissous dans 10 min}}{500} + \frac{10 \cdot \text{mg dissous dans 15 min}}{490} + \frac{10 \cdot \text{mg dissous dans 30 min}}{480} \right)$$

$$\text{Le pourcentage de Ramipril dissous} = \frac{\text{mg dissous} \cdot 100}{LA}$$

LA : teneur théorique.

A : pureté de la substance de référence

Reporter les valeurs individuelles.

✓ **Normes**

Les 6 valeurs individuelles sont $\geq 80\%$ après 45 min. Sinon répéter le test sur 6 autres comprimés.

Le test est conforme si la moyenne des 12 unités est $\geq 74\%$ et aucune unité n'est $< 60\%$.

Si le test est non-conforme, répéter l'opération sur les 12 autres comprimés, le test est conforme si la moyenne des 24 valeurs est $\geq 75\%$, au maximum 2 unités sont $\leq 60\%$ et aucune unités n'est $< 50\%$.

• **Dosage du principe actif**

✓ **Méthodes**

Conditions chromatographiques

- colonne : 15cm*4.6mm, 5 μ Mc18
- longueur d'onde de détection : 210 nm
- débits : 15 ml /min
- volume d'injection : 20 μ l
- température de la colonne : 45 °C

Préparation de la phase mobile

Préparer un mélange filtré et dégazé d'acetonitril, et de solution tampon avec les proportions 50 :50 V/V.

Préparation de la phase tampon

Dissoudre 4,0 g de perchlorate de sodium dans 600 ml d'eau purifiée contenant 1.0 ml de triméthylamine. Ajuster le PH à 2.6 +ou - 0.05 avec l'acide ortho phosphorique.

Blanc : diluer 15ml du méthanol à 15 ml avec la phase mobile.

Solution standard : (préparation en double)

Peser exactement 40mg de ramipril substance de référence, transférer dans une fiole jaugée.

Ajouter suffisamment de méthanol, sonifier jusqu'à dissolution, refroidir et diluer au volume avec le méthanol. Diluer cette solution avec la phase mobile.

Solution échantillon (préparation en double)

Peser exactement 20 comprimés et transférer dans une fiole jaugée, Ajouter environ 5 d'eau purifiée. sonifier jusqu'à dispersion complète et ajouter environ du méthanol puis sonifier. refroidir à température ambiante, diluer au volume avec le méthanol. filtrer sur filtre à seringue 0.45µm, éliminer les 5 premiers ml du filtrat.

Diluer cette solution avec la phase mobile.

✓ **Procédure**

Injecter séparément 20 µl de blanc, solution standard et la solution échantillon selon la séquence suivante :

Séquence des injections

- 1) blanc, 2) solution standard A ,3) solution standard B

Conditions I de conformité de système

Dans le chromatogramme obtenu avec les solutions standards A et B

➤ le facteur de similitude entre la solution A et la solution B doit être compris entre 0.98 et 1.02.

Facteur de similitude = aire de pic de ramipril dans le std A *mass std (mg)/aire du pic de ramipril dans le std B *masse std A (mg)

Dans le chromatogramme obtenu avec la solution standard A

1- le nombre de plateaux théorique du pic de ramipril doit être ≥ 1000 .

➤ le facteur de symétrie du pic de ramipril doit être ≤ 2.0

Séquences des injections II

1- solution standard B1...B5), 2) Blanc, 3) solution échantillon A. 4) solution échantillon B, 5) solution standard B

Conditions II de conformité du système

Dans le chromatogramme obtenu avec la solution standard B

- les RSD des aires des pics et de temps de retentions de ramipril des 5 injections sont respectivement inférieurs à 2.0% et 1.0%

CALCUL :

Teneur en ramipril en mg air comprimé

Ramipril 10 mg :

$$Y = \frac{\text{Aire du pic de ramipril dans la solution ech} * \text{mass std (mg)} * 5 * 1000 * 50 * \text{masse moyenne (g)} * A}{\text{aire moyenne du pic de ramipril dans la solution std B} * 200 * 50 * \text{mass ech (g)} * 5 * 100}$$

Ramipril 5 mg :

$$Y = \frac{\text{Air du pic de ramipril dans la solution ech} \cdot \text{mass std (mg)} \cdot 5 \cdot 1000 \cdot 25 \cdot \text{masse moyenne (g)} \cdot A}{\text{aire moyenne du pic de ramipril dans la solution std } B \cdot 200 \cdot 50 \cdot \text{mass ech (g)} \cdot 5 \cdot 100}$$

Ramipril 2.5 mg :

$$Y = \frac{\text{Air du pic de ramipril dans la solution ech} \cdot \text{mass std (mg)} \cdot 5 \cdot 500 \cdot 50 \cdot \text{masse moyenne (g)} \cdot A}{\text{aire moyenne du pic de ramipril dans la solution std } B \cdot 200 \cdot 50 \cdot \text{mass ech (g)} \cdot 10 \cdot 100}$$

Teneur en ramipril en % = Y*100/ LA

A : pureté de la substance de référence.

LA : teneur théorique.

Norme

La teneur en ramipril en pourcentage doit être comprise entre 95.0 à 105.0 % /comprime.

- **Uniformité des préparations unidoses par HPLC**

- ✓ **Méthodes**

Solution standard : (préparation en double) :

Peser exactement 40mg de ramipril substance de référence, transférer dans une fiole jaugée.

Ajouter suffisamment de méthanol, sonifier jusqu'à dissolution, refroidir et diluer au volume avec le méthanol. Diluer cette solution avec la phase mobile.

Solution échantillon

Transférer un comprimé dans une fiole jaugée. Ajouter d'eau purifiée, sonifier jusqu'à dispersion complète, puis ajouter du méthanol, sonifier, refroidir à température ambiante. Diluer au volume avec le méthanol. filtrer sur filtre à seringue 0.45µm. éliminé les 5 premiers ml du filtrat. Diluer du filtrat avec la phase mobile (répéter la même préparation pour 9 autres comprimés).

✓ **Procédure**

Injecter séparément 20 µl des solutions selon la séquence suivante :

Séquence des injections I : 1) blanc 2) solution standard A 3) solution standard B

Conditions I de conformité du système

Dans le chromatogramme obtenu avec les solutions standards A et B.

1-le facteur de similitude entre la solution standard A et la solution standard B doit être compris entre 0.98 et 1.02.

Facteur de similitude = aire du pic de ramipril dans le standard A*masse std (mg)/aire du pic de ramipril dans le standard B* masse std A (mg)

Dans le chromatogramme obtenu avec la solution standard B

- 1- Le nombre de plateaux théoriques du pic de ramipril est ≥ 1000 .
- 2- Le facteur de symétrie du pic de ramipril est ≥ 2.0 .

Séquence des injections II

1) solution standard B1... B5, 2) blanc, 3) comprimé (1 à 5), 4) solution standard B, 5) comprimé (6 à 10), 6) solution standard B.

Conditions II de conformité du système :

Dans le chromatogramme obtenu avec la solution standard B

1- les RSD des aires des pics et de temps de rétention de ramipril des 5 injections sont respectivement inférieurs à 2,0 % et 1,0 %.

Calcul

Calcul du critère d'acceptation

$$VA = (M - M') + Ks$$

Soient

M' : la moyenne des teneurs individuelles (x_1, x_2, \dots, x_n)

x_1, x_2, \dots, x_n : teneur individuelle des unités testées, exprimés en %.

Soient :

n : nombre d'unités par échantillon

k : constante d'acceptabilité ($k = 2.4$ si $n = 0$ $k = 2.0$ si $n = 30$)

Calcul de la teneur en ramipril en %

Ramipril 10mg :

$$\% \text{ RAMIPRIL} = \frac{\text{aire du pic de ramipril ech} \cdot \text{masse std} \cdot 5 \cdot 100 \cdot 50 \cdot A \cdot 100}{\text{aire moyenne du pic de ramipril std} \cdot 200 \cdot 50 \cdot 1 \cdot 10 \cdot 100 \cdot LA}$$

Ramipril 2.5 mg :

$$\% \text{ RAMIPRIL} = \frac{\text{aire du pic de ramipril ech} \cdot \text{masse std} \cdot 5 \cdot 25 \cdot 25 \cdot A \cdot 100}{\text{aire moyenne du pic de ramipril std} \cdot 200 \cdot 50 \cdot 1 \cdot 5 \cdot 100 \cdot LA}$$

Ramipril 5 mg :

$$\% \text{ RAMIPRIL} = \frac{\text{aire du pic de ramipril ech} \cdot \text{masse std} \cdot 5 \cdot 100 \cdot 25 \cdot A \cdot 100}{\text{aire moyenne du pic de ramipril std} \cdot 200 \cdot 50 \cdot 1 \cdot 10 \cdot 100 \cdot LA}$$

LA : teneur théorique

A : la pureté de la substance se référence.

RSD : déviation relative standard

M : valeur de référence.

Si $98.5 \leq M' \leq 101.5$ % alors $M = M'$ et $VA = ks$

Si $M' < 98.5$ % alors $M = 98.5$ % $VA = (98.5 - M' + ks)$

Si $M' > 101.5$ % alors $M = 101.5$ % et $VA = (M' - 101.5 + ks)$

Norme :

Le test est conforme si la valeur d'acceptation des 10 comprimés est ≤ 15.0 . Si la valeur d'acceptation est > 15.0 , répéter l'essai sur 20 autres unités et calculer la valeur d'acceptation. Le test est conforme si la valeur d'acceptation des 30 unités est ≤ 15.0 et aucune des teneurs individuelle n'est $< 0.75 M$ ni $> 1.25 M$ comme décrit dans la pharmacopée européenne.

4- Résultats

A- résultats de développement galénique

➤ Analyse granulométrique :

Afin de mieux visualiser les résultats de l'analyse granulométrique réalisée, nous représentons d'une part, des histogrammes de répartition des 3 dosages chacun est représenté par 2 lots pilotes et d'autre part des diagrammes des refus cumulés des différents tamis en coordonnées linéaires.

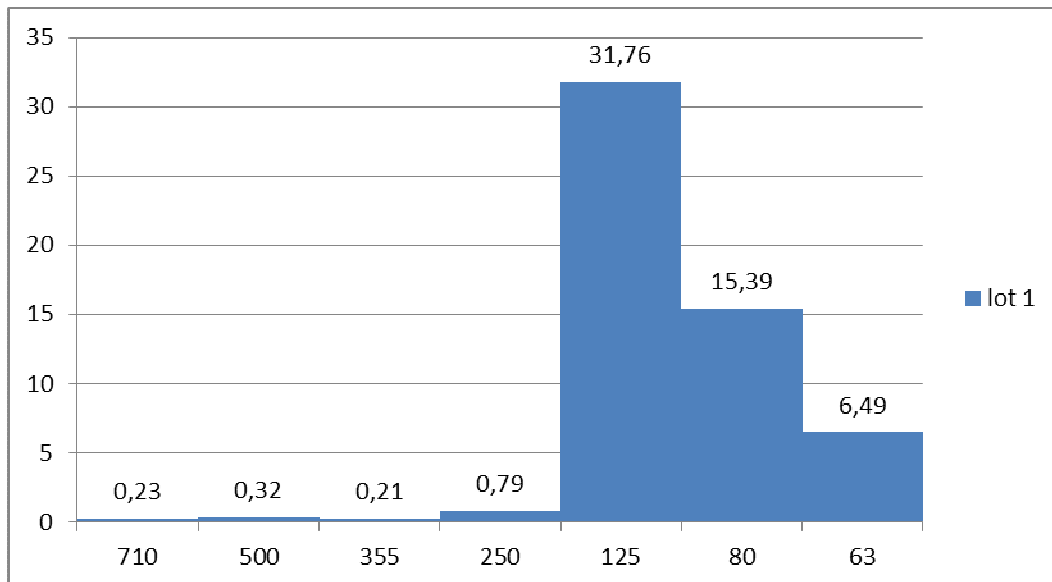


Figure 6: Histogramme de répartition granulométrique du Ramipril 10 mg

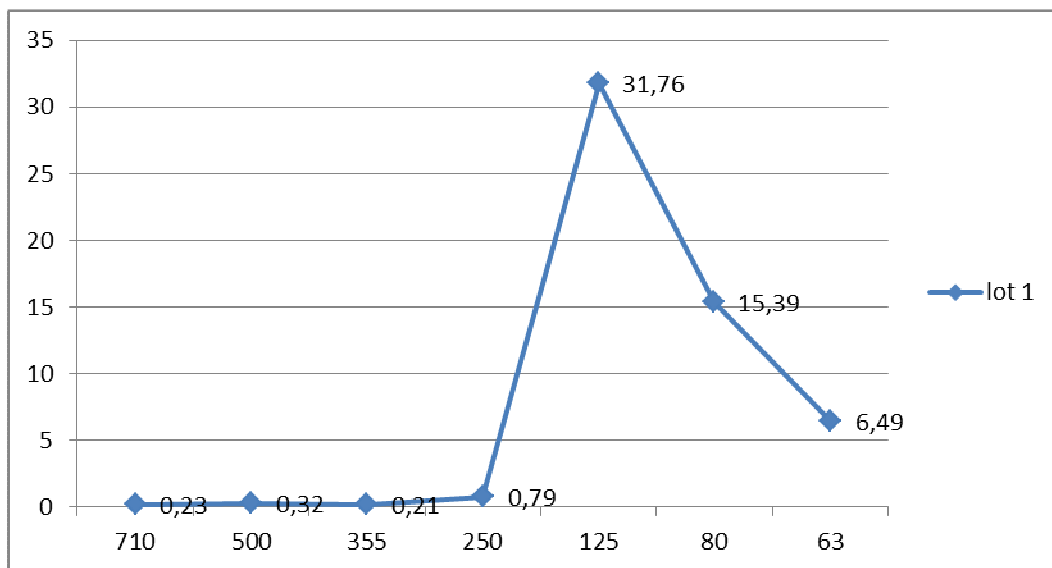


Figure 7: Diagramme des refus cumules en coordonnées linéaires du Ramipril 10 mg

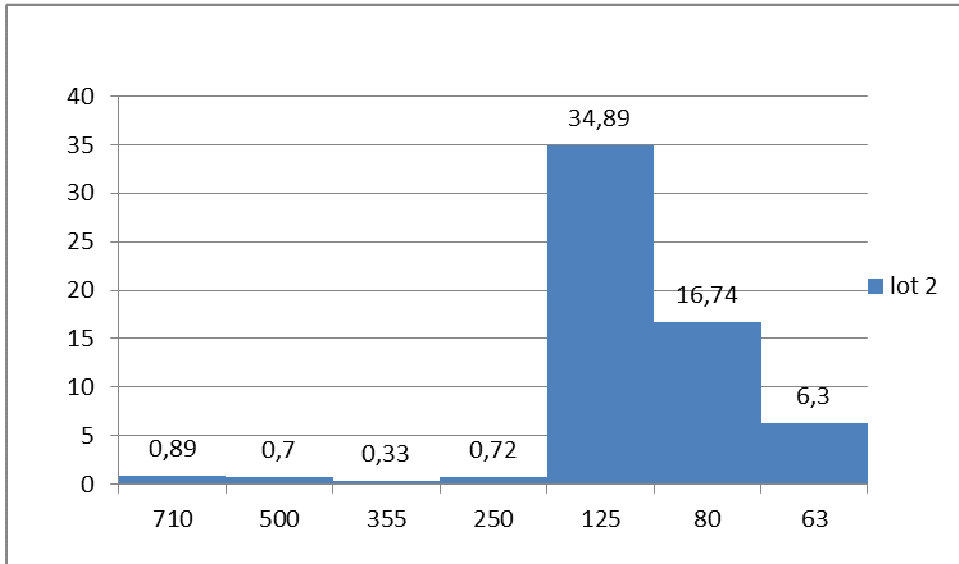


Figure 8: Histogramme de répartition granulométrique du Ramipril 10 mg

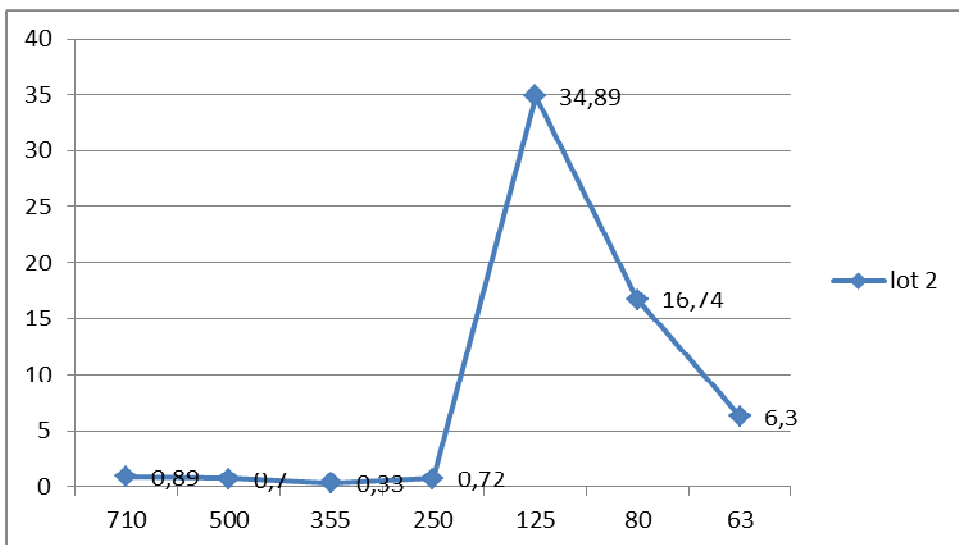


Figure 9 : Diagramme des refus cumules en coordonnées linéaires du Ramipril 10 mg

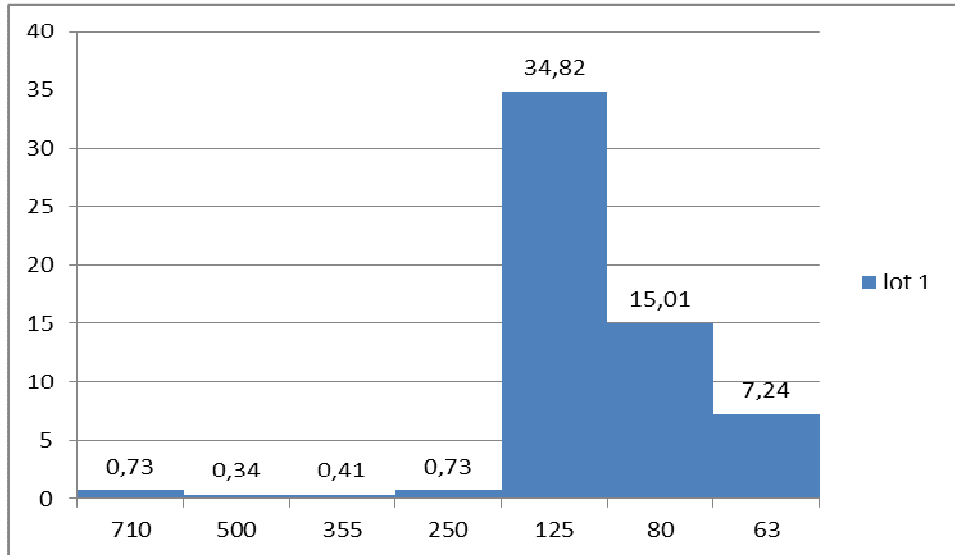


Figure 10: Histogramme de répartition granulométrique du Ramipril 5 mg

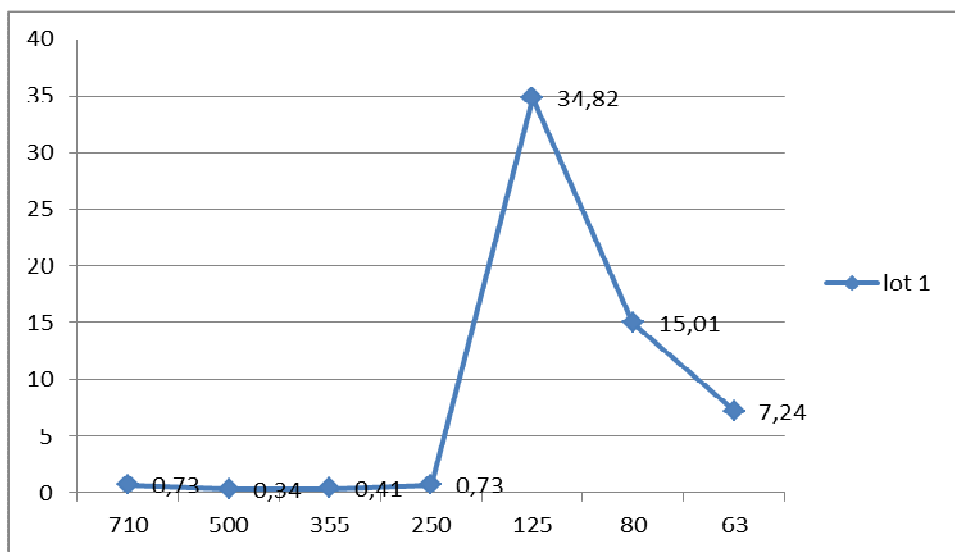


Figure 11: Diagramme des refus cumules en coordonnées linéaires du Ramipril 5 mg

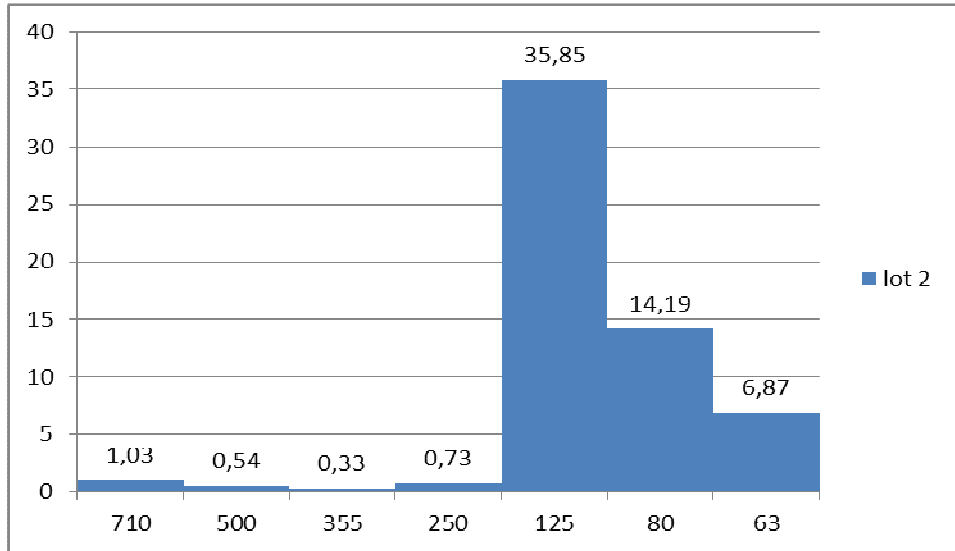


Figure 12 : Histogramme de répartition granulométrique du Ramipril 5 mg

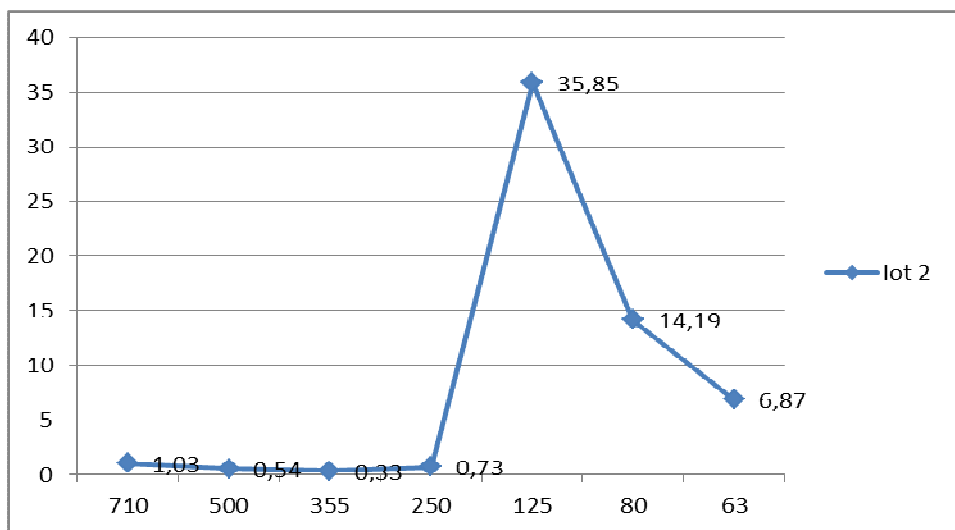


Figure 13: Diagramme des refus cumules en coordonnées linéaires du Ramipril 5 mg

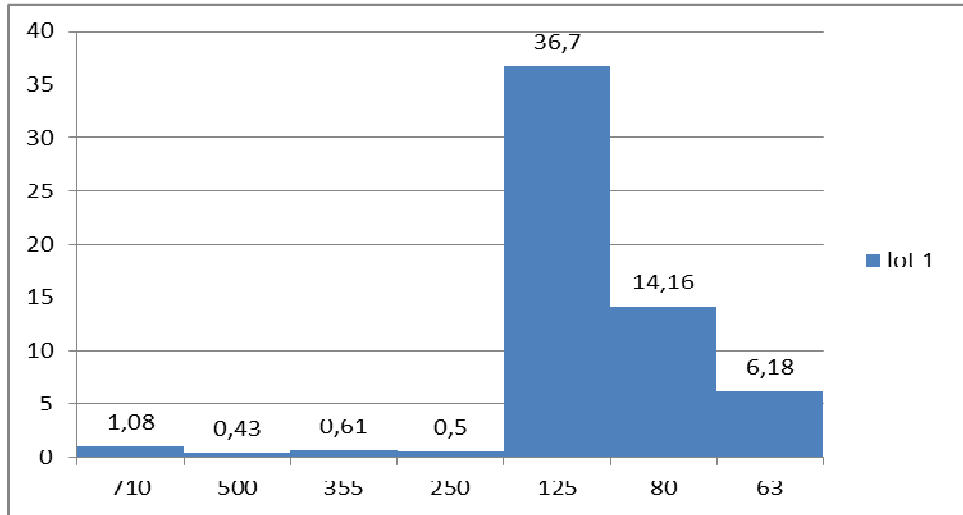


Figure 14: Histogramme de répartition granulométrique du Ramipril 2.5 mg

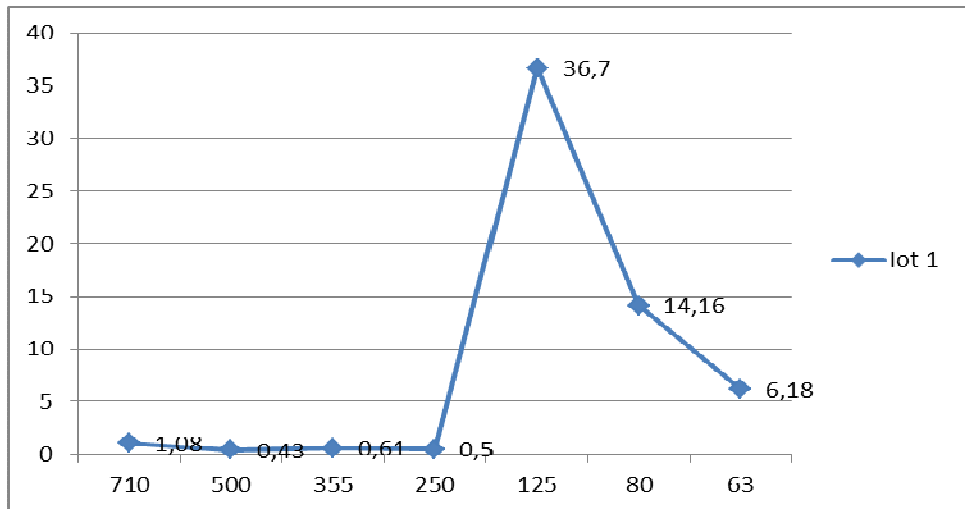


Figure 15: Diagramme des refus cumules en coordonnées linéaires du Ramipril 2.5 mg

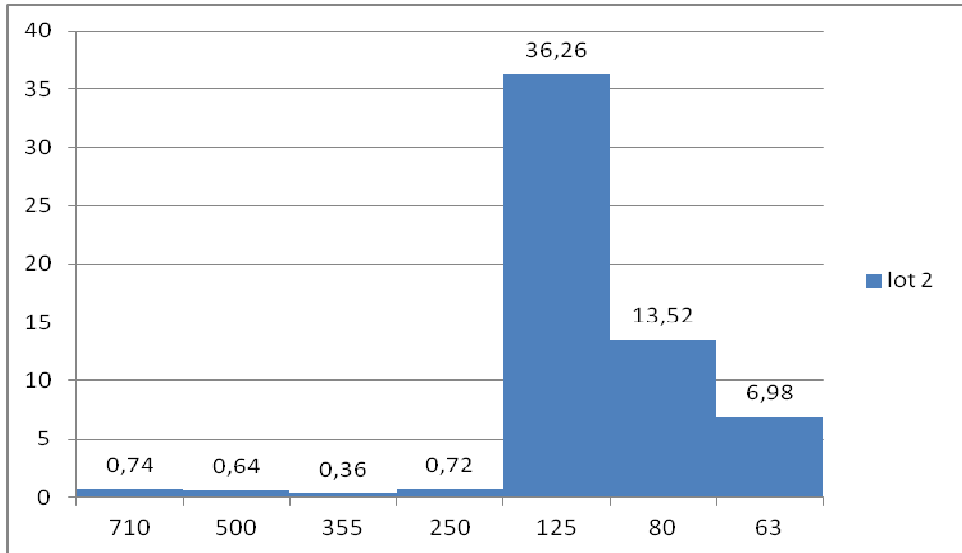


Figure 16 : Histogramme de répartition granulométrique du Ramipril 2.5 mg

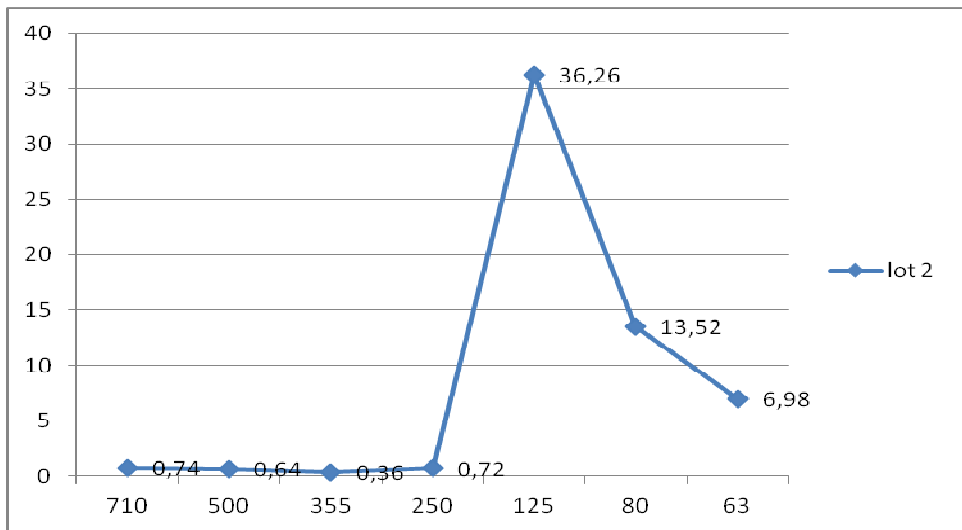


Figure 17: Diagramme des refus cumules en coordonnées linéaires du Ramipril 2.5 mg

➤ ***La masse :***

Uniformité de masse et la masse moyenne sont vérifiées en cours de la compression
(début-milieu-fin)

CONTROLES						
Ramipril 10 mg 20 comprimés	<i>Masse moyenne + uniformité de masse</i>					
	NORMES :					
	masse moyenne : 210 mg + ou - 3%					
	Uniformité de masse :					
	- Au plus 2 unités s'écartent de la masse moyenne +ou - 5%			- Aucune unité ne s'écartent de la masse moyenne +ou -10%		
	Lot n°1			Lot n°2		
	Début	Milieu	Fin	Début	milieu	Fin
1	0.214	0.205	0.214	0.211	0.208	0.211
2	0.208	0.208	0.208	0.210	0.205	0.210
3	0.209	0.212	0.209	0.209	0.206	0.209
4	0.213	0.211	0.213	0.208	0.205	0.208
5	0.212	0.206	0.212	0.212	0.208	0.212
6	0.213	0.207	0.213	0.204	0.212	0.204
7	0.212	0.211	0.212	0.210	0.210	0.210
8	0.209	0.207	0.209	0.209	0.210	0.209
9	0.209	0.211	0.209	0.209	0.209	0.209
10	0.210	0.205	0.210	0.208	0.207	0.208
11	0.210	0.204	0.210	0.211	0.209	0.211
12	0.207	0.210	0.206	0.208	0.204	0.208
13	0.207	0.207	0.207	0.206	0.209	0.206
14	0.214	0.211	0.214	0.210	0.207	0.210
15	0.209	0.205	0.212	0.212	0.209	0.212
16	0.209	0.207	0.209	0.208	0.204	0.208
17	0.209	0.206	0.209	0.209	0.211	0.209
18	0.212	0.210	0.212	0.210	0.209	0.210
19	0.212	0.210	0.212	0.207	0.209	0.207
20	0.208	0.209	0.208	0.209	0.207	0.209
Moyenne	100.16%	99.05%	100.16%	99.52%	98.92%	99.52%
	Min : 0.207	Min : 0.204	Min : 0.206	Min : 0.204	Min : 0.204	Min : 0.204
	Max : 0.214	Max :	Max :	Max :	Max : 0.212	Max :
		0.212	0.214	0.212		0.212

Tableau 2 : les résultats des contrôles de masse pour les 2 lots pilotes « Ramipril 10 mg »

CONTROLES						
Ramipril 5mg 20 comprimés	Masse moyenne + uniformité de masse					
	NORMES :					
	masse moyenne : 105mg + ou - 3%					
	Uniformité de masse :					
	- Au plus 2 unités s'écartent de la masse moyenne +ou - 7.5%			- Aucune unité ne s'écartent de la masse moyenne +ou -15%		
	Lot n°1			Lot n°2		
	Début	Milieu	Fin	Début	milieu	Fin
1	0.1023	0.1036	0.1055	0.1071	0.1041	0.1055
2	0.1024	0.1053	0.1020	0.1051	0.1058	0.1038
3	0.1040	0.1051	0.1047	0.1043	0.1063	0.1062
4	0.1015	0.1054	0.1044	0.1058	0.1053	0.1058
5	0.1046	0.1052	0.1058	0.1033	0.1054	0.1019
6	0.1030	0.1047	0.1041	0.1032	0.1061	0.1050
7	0.1022	0.1035	0.1056	0.1043	0.1042	0.1039
8	0.1046	0.1066	0.1052	0.1057	0.1054	0.1048
9	0.1016	0.1033	0.1042	0.1038	0.1057	0.1038
10	0.1047	0.1050	0.1048	0.1054	0.1054	0.1036
11	0.1043	0.1051	0.1068	0.1046	0.1054	0.1055
12	0.1025	0.1058	0.1054	0.1053	0.1072	0.1032
13	0.1029	0.1041	0.1060	0.1047	0.1044	0.1033
14	0.1024	0.1060	0.1036	0.1044	0.1046	0.1044
15	0.1030	0.1043	0.1036	0.1052	0.1029	0.1060
16	0.1040	0.1057	0.1045	0.1041	0.1060	0.1047
17	0.1029	0.1048	0.1066	0.1048	0.1056	0.1047
18	0.1017	0.1038	0.1062	0.1043	0.1073	0.1035
19	0.1037	0.1046	0.1029	0.1042	0.1046	0.1045
20	0.1047	0.1059	0.1039	0.1051	0.1046	0.1037
Moyenne	98.24%	99.90%	99.80%	99.75%	100.30%	99.42%
	Min : 98.40	Min : 98.48	Min : 97.34	Min : 98.53	Min : 97.70	Min : 97.61
	Max : 101.50	Max : 101.63	Max : 101.92	Max : 102.26	Max : 101.86	Max : 101.73

Tableau 3 : les résultats des contrôles de masse pour les 2 lots pilotes « Ramipril 5 mg

CONTROLES						
Ramipril 2.5 mg 20 comprimés	<i>Masse moyenne + uniformité de masse</i>					
	NORMES :					
	<i>masse moyenne : 105 mg + ou - 3%</i>					
<i>Uniformité de masse (g) :</i>						
<ul style="list-style-type: none"> - <i>Au plus 2 unités s'écartent de la masse moyenne +ou 7.5 %</i> - <i>Aucune unité ne s'écartent de la masse moyenne +ou 15 %</i> 						
Lot n°1			Lot n°2			
	Début	Milieu	Fin	Début	Milieu	Fin
1	0.1045	0.1055	0.1059	0.1047	0.1050	0.1047
2	0.1048	0.1052	0.1044	0.1038	0.1056	0.1075
3	0.1025	0.1055	0.1060	0.1035	0.1049	0.1020
4	0.1035	0.1061	0.1050	0.1028	0.1063	0.1055
5	0.1040	0.1058	0.1042	0.1008	0.1058	0.1044
6	0.1051	0.1069	0.1060	0.1042	0.1066	0.1021
7	0.1026	0.1048	0.1061	0.1032	0.1059	0.1057
8	0.1023	0.1054	0.1069	0.1009	0.1054	0.1036
9	0.1037	0.1036	0.1059	0.1033	0.1045	0.1075
10	0.1043	0.1065	0.1057	0.1030	0.1061	0.1066
11	0.1040	0.1045	0.1063	0.1048	0.1044	0.1072
12	0.1032	0.1061	0.1039	0.1034	0.1054	0.1061
13	0.1053	0.1060	0.1054	0.1042	0.1039	0.1035
14	0.1032	0.1065	0.1052	0.1024	0.1075	0.1043
15	0.1042	0.1050	0.1075	0.1025	0.1066	0.1040
16	0.1027	0.1058	0.1064	0.1032	0.1050	0.1069
17	0.1044	0.1062	0.1055	0.1042	0.1059	0.1034
18	0.1028	0.1060	0.1058	0.1049	0.1051	0.1059
19	0.1036	0.1055	0.1040	0.1031	0.1045	0.1046
20	0.1083	0.1041	0.1053	0.1051	0.1062	0.1052
Moyenne	99.00%	100.52%	100.45%	98,50%	100.50	100.03
	Min : 98.41%	Min : 98.15	Min : 98.42	Min : 97.47	Min : 98.46	Min : 97.11
	Max : 104.18%	Max : 101.28	Max : 101.83	Max : 101.62	Max : 101.87	Max : 102

Tableau 4 : les résultats des contrôles de masse pour les 2 lots pilotes « Ramipril 2.5 mg »

➤ ***Dureté (résistance mécanique, friabilité) :***

La dureté des comprimés est contrôlée tout en cours de la compression (début – milieu – fin)

Ramipril 10 mg 20 comprimes	La résistance mécanique (N)					
	Normes : 100 N à 300 N					
	Lot n° 2			Lot n°1		
	Début	Milieu	Fin	Début	milieu	Fin
1	182	179	172	200	185	186
2	191	198	188	193	182	199
3	186	186	168	186	176	195
4	180	180	172	192	177	162
5	193	183	184	193	187	174
6	194	187	171	180	182	185
7	200	182	180	183	177	184
8	203	185	177	198	186	182
9	197	190	188	204	180	188
10	200	189	188	194	205	179
11	185	183	187	181	183	178
12	187	182	185	187	194	183
13	195	193	193	189	176	189
14	193	188	186	193	188	188
15	190	185	188	198	170	184
16	196	183	179	189	188	182
17	200	180	201	199	180	192
18	186	182	191	197	186	195
19	188	186	188	191	185	189
20	198	190	191	191	186	177
Moyenne (N)	191.86 Min : 181 N Max : 203 N	185.36 Min : 179 Max : 198	183.66 Min : 168 Max : 201	191.71 Min : 180 Max : 204	184.16 Min : 176 Max : 205	183.91 Min : 162 Max : 195

	Lot 1			Lot 2		
	début	Milieu	Fin	début	Milieu	Fin
FRIABILITE : Norme : ≤ 1 %	0,0641 %	0.0313 %	0.0549 %	0.023%	0.0242%	0.0096%

Tableau 5 : les résultats des contrôles de dureté « Ramipril 10 mg »

Ramipril 5 mg 20 comprimés	La résistance mécanique (N)					
	Normes : 100 N à 200 N					
	Lot n° 2			Lot n°1		
	Début	Milieu	Fin	Début	milieu	Fin
1	173	182	181	155	169	177
2	170	173	177	159	170	183
3	164	175	174	156	166	163
4	177	174	165	151	166	183
5	172	172	171	163	155	178
6	174	174	187	145	170	182
7	172	179	177	160	164	177
8	170	171	187	155	161	173
9	160	174	185	170	169	168
10	170	171	186	160	172	184
11	162	177	175	167	179	175
12	172	178	189	159	163	171
13	168	166	180	154	172	181
14	176	178	177	162	166	165
15	170	177	178	159	162	185
16	171	174	171	154	158	179
17	169	185	188	147	156	174
18	172	182	172	152	160	187
19	169	172	174	159	166	172
20	159	182	169	138	161	173
Moyenne (N)	169.31 Min : 159 Max : 177	175.61 Min : 166 Max : 185	177.96 Min : 165 Max : 189	156.06 Min : 138 Max : 170	164.175 Min : 155 Max : 175	176.31 Min : 136 Max : 176,31

	lot 1			Lot 2		
	début	Milieu	FIN	Début	Milieu	Fin
FRIABILITE : Norme : ≤ 1 %	0.046 %	0.038 %	0.079 %	0.0575 %	0.0855 %	0.0622 %

Tableau 6 : les résultats des contrôles de dureté « Ramipril 5 mg »

RAMIPRIL 2.5 mg 20 cp	<i>La résistance mécanique (N)</i>					
	Normes : 100 N à 200 N					
	Lot n°1			Lot n°2		
	Début	Milieu	Fin	Début	milieu	Fin
1	180	170	180	165	178	176
2	174	159	180	161	172	165
3	175	170	179	162	169	172
4	176	158	183	160	176	173
5	169	165	185	162	170	181
6	171	165	181	164	165	179
7	172	157	180	158	179	185
8	177	161	177	156	169	178
9	189	159	186	162	172	168
10	169	163	186	157	170	175
11	177	162	175	161	172	165
12	183	162	182	157	176	176
13	175	162	177	160	177	168
14	164	167	176	163	177	179
15	174	156	187	159	180	166
16	178	153	176	163	169	183
17	174	165	177	168	175	155
18	177	155	175	161	172	169
19	173	171	186	162	178	172
20	175	172	176	161	173	176
Moyenne	162.41	174.91	180.01	160.91	173.26	173.01
	Min : 153	Min : 164	Min : 175	Min : 156	Min : 165	Min : 155
	Max : 172	Max : 189	Max : 187	Max : 165	Max : 180	Max : 185

	Lot 1			Lot 2		
	Début	Milieu	Fin	Début	Milieu	Fin
FRIABILITE : Norme : ≤ 1 %	0.144%	0.1377%	0.1384%	0.1162 %	0.1142 %	0.1476 %

Tableau 7 : les résultats des contrôles de dureté « Ramipril 2.5 mg »

➤ *Désagrégation (délitement)*

La désagrégation est contrôlée en cours de la compression (début – milieu – fin)

	Lot 1			Lot 2		
Ramipril 10 mg	début	Milieu	Fin	début	Milieu	Fin
DELITEMENT (s) Norme : ≤ 15 min	10	6	7	10	15	11

Tableau 8 : les résultats des contrôles de désagrégations « Ramipril 10 mg »

	lot 1			Lot 2		
Ramipril 5mg	début	Milieu	FIN	Début	Milieu	Fin
DELITEMENT (s) Norme : ≤ 15 min	5	6	6	5	6	5

Tableau 9 : les résultats des contrôles de désagrégations « Ramipril 5 mg »

	Lot 1			Lot 2		
Ramipril 2,5 mg	Début	Milieu	Fin	Début	Milieu	Fin
DELITEMENT (s) Norme : ≤ 15 min	10	15	11	7	8	10

Tableau 10 : les résultats des contrôles de désagrégations « Ramipril 2,5 mg »

B- Analyse de produit fini :

➤ Essai de dissolution :

Comprime	% de ramipril dissous après 45 min (2.5mg)			% de ramipril dissous après 45 min (5mg)			% de ramipril dissous après 45 min (10mg)		
	Début	Milieu	Fin	Début	Milieu	Fin	Début	Milieu	Fin
1	98.22	95.66	86.99	99.12	89.33	97.66	88.00	99.65	96.25
2	99.00	97.66	87.95	96.33	90.45	97.36	89.69	98.32	96.23
3	98.86	98.00	88.12	98.66	91.66	96.69	90.45	98.12	97.22
4	96.12	97.89	89.69	97.22	92.90	98.78	90.23	99.00	98.47
5	97.88	99.00	89.00	97.64	91.12	99.33	92.65	97.23	97.61
6	96.00	98.45	89.12	97.12	90.45	98.45	92.89	97.00	99.23

Tableau 11 : les résultats des essais de dissolution pour

« Ramipril 2.5 mg, 5 mg, 10 mg (lot 1) »

Comprime	% de ramipril dissous après 45 min (2.5mg)			% de ramipril dissous après 45 min (5mg)			% de ramipril dissous après 45 min (10mg)		
	Début	Milieu	Fin	Début	Milieu	Fin	Début	Milieu	Fin
1	92.22	99.64	96.90	96.10	86.83	94.65	89.02	92.25	92.15
2	93.00	98.62	97.95	95.30	91.95	95.11	82.60	93.42	90.26
3	94.96	98.06	98.19	92.60	94.16	93.56	90.44	90.62	93.52
4	96.45	99.87	99.65	95.25	96.20	92.78	96.26	94.12	94.44
5	98.00	97.03	99.08	95.60	95.62	94.99	95.62	95.29	92.41
6	96.23	98.49	99.19	91.14	92.05	96.56	94.83	96.23	90.21

Tableau 12: les résultats des essais de dissolution

« Ramipril 2.5 mg, 5 mg, 10 mg (lot 2) »

➤ *Dosage de principe actif par HPLC :*

	Ramipril 2.5 mg			Ramipril 5 mg			Ramipril 10 mg		
	Début	Milieu	Fin	Debut	Milieu	Fin	Début	Milieu	Fin
Teneur de ramipril en mg / comprimé	2.60	2.55	2.40	4.90	5.06	5.20	9.77	10.22	10.45
Teneur de ramipril en % /comprimé	104	102	96	98	101.2	104	97.7	102.2	104.5

Tableau 13 : les résultats des dosages de principe actif par HPLC

« Ramipril 2.5 mg, 5 mg, 10 mg (lot 1) »

	Ramipril 2.5 mg			Ramipril 5 mg			Ramipril 10 mg		
	Début	Milieu	Fin	Début	Milieu	Fin	Début	Milieu	Fin
Teneur de ramipril en mg / comprimé	2.42	2.50	2.55	4.80	5.20	5.10	9.41	10.00	10.06
Teneur de ramipril en % /comprimé	96.8	100	102	96	104	102	94.1	100	100.6

Tableau 14 : les résultats des dosages de principe actif par HPLC

« Ramipril 2.5 mg, 5 mg, 10 mg (lot 2) »

➤ *Uniformité des préparations unidoses par HPLC :*

Comprimés	Valeur d'acceptation Ramipril 2.5 mg			Valeur d'acceptation Ramipril 5 mg			Valeur d'acceptation Ramipril 10 mg		
	Début	milieu	Fin	Début	Milieu	Fin	Début	Milieu	Fin
1	12.22	11.23	9.00	10.00	9.12	10.00	11.12	11.12	11.12
2	11.55	12.45	8.12	12.12	14.45	10.45	12.00	12.45	11.16
3	10.12	11.11	9.80	11.45	12.66	11.23	11.16	11.76	12.45
4	9.55	11.44	9.23	12.89	15.23	12.56	11.08	10.23	12.56
5	11.88	11.89	8.88	11.75	11.89	10.00	10.99	11.98	10.89
6	14.12	13.77	7.90	10.23	10.23	15.55	9.85	11.45	10.99
7	12.56	14.43	9.9	12.56	11.88	10.06	8.02	10.12	9.89
8	8.88	11.25	10.96	11.50	11.96	10.23	12.26	9.06	8.12
9	14.01	12.15	9.89	10.89	12.46	11.12	11.45	10.23	11.56
10	12.00	13.43	8.00	10.66	11.78	12.89	10.88	11.89	12.32

Tableau 15: les résultats des valeurs d'acceptations

« Ramipril 2.5 mg, 5 mg, 10 mg (lot 1) »

Comprimés	Valeur d'acceptation Ramipril 2.5 mg			Valeur d'acceptation Ramipril 5 mg			Valeur d'acceptation Ramipril 10 mg		
	Début	milieu	Fin	Début	Milieu	Fin	Début	Milieu	Fin
1	11.02	14.12	12.12	8.12	4.99	9.02	8.12	9.12	7.12
2	12.33	13.33	12.45	6.13	6.68	8.03	9.36	7.63	8.36
3	11.15	14.56	11.68	7.15	6.56	7.02	4.56	6.45	7.98
4	12.6	13.12	10.95	6.16	5.89	9.56	8.98	6.89	9.99
5	11.12	13.89	11.78	9.14	6.98	8.23	9.69	6.78	6.56
6	10.89	14.45	12.23	8.18	3.85	7.56	7.88	5.65	5.45
7	11.26	12.69	12.56	7.19	8.64	8.99	11.23	4.45	4.66
8	11.12	13.85	13.89	6.17	6.23	8.86	10.99	7.12	5.32
9	11.36	12.45	12.45	6.16	5.89	8.65	9.78	9.32	8.12
10	12.54	13.96	13.96	8.23	7.99	9.45	8.66	8.88	9.87

Tableau 16 : les résultats des valeurs d'acceptations

« Ramipril 2.5 mg, 5 mg, 10 mg (lot 2) »

1- Discussion :

Le stade pilote pourrait correspondre à la fabrication des 2 premiers lots de chacun des dosages (2.5 mg, 5 mg, 10mg), ces lots sont déjà des lots de taille industrielles mais ils peuvent être considérés comme « pilotes » dans les mesures ou ils permettent :

- Le choix du matériel utilise au stade industriel,
- La mise au point d'un procédé standard de fabrication
- La sélection des paramètres à étudier

On remarque que les courbes représentant les résultats granulométriques obtenus ont une forme de cloche étroite, ce qui montre que la taille des particules est homogène dans la poudre et donc une bonne distribution des particules de poudre.

La taille des granules n'a pas été étudiée même si son rôle primordial dans la compression, pour un granule destiné à la fabrication de comprimés, est habituellement admis que le diamètre des grains doit être égal environ au dixième de la taille des poinçons qui seront utilisés pour la compression (8 mm pour comprimés « 5 mg, 2,5 mg », 11 mm pour comprimés « 10mg »).

La détermination graphique du diamètre moyen des particules reste la méthode la plus simple dont on utilise le diagramme des refus cumulés, à 50 % on lit l'ouverture de maille correspondante, qui est en fait le diamètre moyen des particules de la poudre considérée.

Les résultats obtenus pour les autres contrôles de développement galéniques (masse, dureté, désagrégation) répondent tous aux exigences fixées par la pharmacopée européenne (voir tableaux (2 – 10)).

Essais de dissolution : Les résultats obtenus témoignent que la vitesse de dissolution de principe actif (Ramipril) permet une libération adéquate de ce dernier de sa forme galénique (comprimé) dans le tractus digestif (voir tableaux 11, 12).

Dosage de principe actif par HPLC : _Les dosages effectués en début, milieu et fin de fabrication montrent que la concentration en principe actif est constante tout au long de la compression et témoigne donc d'une repartitions correcte de principe actif au cours du mélange (voir tableaux 13, 14).

Uniformité des préparations unidoses pas HPLC : Le test est conforme pour les 2 lots pilotes de chaque dosage ce qui prouve que la teneur de principe actif est uniforme (voir tableaux 15, 16).

Etant donné que la compression constitue l'étape ultime de la fabrication, cela nous a conduit à traiter l'analyse fonctionnelle de la machine à comprimer « courtoy » par établissement d'un diagramme de pieuvre qui nous permet d'identifier les milieux extérieurs en relation avec la presse à comprimer puis de déterminer les fonctions qui les relient (fonctions principales, fonctions contraintes). (Annexes 4)

Caractérisations des fonctions de services : Il est nécessaire de définir les critères d'appréciation de chaque fonction, le niveau de chaque critère, ainsi que sa flexibilité.

Critères d'appréciation : caractère retenu pour apprécier la manière dont une fonction est remplie ou une contrainte respectée

Niveau d'un critère : grandeur repérée dans une échelle adoptée pour un critère d'appréciation d'une fonction.

Flexibilité : ensemble d'indications exprimées par le demandeur sur les possibilités de moduler le niveau recherché pour un critère d'appréciation. (Annexe 6)

6 –Conclusion :

Le lot de transposition industrielle réalise pour le site concerne donne un produit de la qualité pharmaceutique désirée. Le procédé industriel et les équipements répondent aux besoins. Les critères d'évaluation établis à issue de la validation pilote et du développement galénique permettent donc d'atteindre les objectifs attendus.

Il faut noter a égard que certains contrôles n'ont pas été accomplis jusqu'à ce jour a raison notamment du temps qu'ils nécessitent, je cite en l'occurrence :

- Les études de stabilités
- Recherche des substances apparentes.

Les conclusions de chaque lot sont chacune renseignées dans un rapport de transposition industrielle qui comprend :

- les paramètres de fabrication ainsi que toutes déviations ayant pu être rencontrées.
- Les résultats des contrôles en cours.
- Les résultats des contrôles analytiques en cours de production et sur le produit fini.
- Une conclusion sur le déroulement de la transposition industrielle et les perspectives envisagées en validation.

La rédaction de ce rapport est indispensable car elle assure la traçabilité documentaire mais aussi elle aide à l'élaboration des documents pour le dossier d'AMM.

En effet, les résultats obtenus lors du lot de transposition sont vérifiés par les différentes personnes composant le groupe de projet et enfin transmise aux affaires réglementaires.

Ce document comprend :

- Le schéma de fabrication qui donne les différentes étapes du procédé et les contrôles à réaliser.

- La formule de fabrication.
- Le procédé de fabrication qui détaille les étapes et donne les modalités de réalisation des contrôles en cours.
- Le plan de validation du procédé qui spécifie les différents paramètres de fabrication et les spécifications des contrôles.

Les bonnes pratiques de fabrication donnent la définition suivante de la validation :

« Établissement de la preuve, en conformité avec les principes des BPF, que la mise en œuvre ou l'utilisation de tout processus, procédure, matériel, matière première, article de conditionnement ou produit, activité ou système permet réellement d'atteindre les résultats escomptés ».

Cette démarche a pour but de démontrer que le procédé en routine permet d'obtenir un produit conforme de manière fiable et reproductible. La validation poursuit le raisonnement logique initié par le développement galénique, les lots pilotes et les lots de transposition industrielle.

Conclusion

Suite à étude bibliographique et à l'analyse de la réalisation pratique de lots de transposition sur le site concerne, les points suivants semblent être important à prendre en considération pour réussir cette étape charnière entre le développement et la production en routine.

La mise en place d'un groupe projet : La constitution du groupe projet est particulièrement importante car elle est garantie du bon conduit du projet. En effet, le chef de projet doit s'entourer d'une équipe pluridisciplinaire afin d'avoir à sa disposition toutes les compétences et informations nécessaires au bon déroulement et à l'enchaînement logique et raisonne de la transposition.

Au sein de cette équipe, le chef de projet est un véritable meneur qui maitrise le procède et doit par conséquent coordonner les différentes opérations.

En fin , la réussite du projet est basée sur la bonne communication au sein du groupe projet .

L'établissement du planning : Il est primordial de se fixer et de fixer aux autres intervenants du groupe projet des objectifs à atteindre ainsi que des délais.

Ce planning permet de structurer le projet et de donner une ligne directrice d'action.

Il est nécessaire d'établir des dates butoires pour la rédaction de la documentation, pour le retour des informations et remarques, pour la mise en place des actions, ...

Ceci permet de mieux gérer la charge de travaille mais aussi de déterminer les priorités et de donner des repères aux membres du groupe projet.

Les délais doivent être évalués de façon raisonnable pour éviter de travailler dans la précipitation qui est une source d'erreurs.

La partie documentaire : Elle est essentielle pour assurer la traçabilité des différentes étapes de mise au point du procédé.

Une part important du travail d'un chef de projet est consacrée à l'élaboration de la documentation qui doit être disponible et approuvée avant le démarrage incluant :

- Les plans, protocoles et rapports pour les lots pilotes, les lots de transposition, les lots de validation industrielle,
- Les protocoles d'essais divers encadrant l'étude de transposition, la détermination de la durée maximale de la conservation de la solution en cuve par exemple,
- L'assistance à la mise en forme des dossiers de lots et autres documents de production,
- La documentation pour le CDT concernant la formule, le schéma de fabrication et la validation du procédé

Pour les plans et protocoles, la rédaction se fait en plusieurs étapes, il faut d'abord recueillir les informations nécessaires ce qui implique de nombreux échanges avec les différents intervenants du groupe projet.

Puis, l'analyse des données permet d'envisager les modalités de réalisation des transpositions en s'assurant toujours de leur pertinence et faisabilité.

Les documents sont rédigés et après prise en compte des remarques, suivant ensuite le circuit de vérification /approbation.

Toutes ces étapes exigent une forte implication et surtout la réactivité des membres du groupe projet.

Il est donc raisonnable de compter un délai minimal de trois semaines avant approbation de ce type de document.

La maîtrise du procédé : Il est fondamentales de bien connaître le procédé, maîtriser l'enchaînement des différentes étapes, les limites de variations acceptables des paramètres et des spécifications.

L'analyse des différentes études réalisées lors du développement galénique ou des étapes précédentes permet de prendre connaissance de certaines caractéristiques du principe actif, des excipients et du produit qui ne sont pas nécessairement détaillées ailleurs.

Les lots pilotes permettent aussi d'appréhender le procédé, ses étapes critiques, sa faisabilité de manière plus pratique que documentaire. Ils permettent une réelle familiarisation de l'équipe de transposition industrielle avec le procédé.

Cette maîtrise permet de réagir de façon rapide et d'apporter une vraie assistance lorsqu'un problème survient lors de la fabrication. C'est pour cette raison que la présence d'un membre de la transposition industrielle est indispensable lors des premières fabrications car il possède une bonne connaissance du produit et du procédé.

La connaissance des équipements : Le maximum d'information doit être obtenu sur l'équipement et notamment sur les différences pouvant exister entre les machines des différents sites.

Certaines différences qui paraissent mineures et sans influence sur le processus et le produit peuvent se révéler être une source de problème.

D'autre part, il est nécessaire de bien identifier le matériel utilisé surtout dans le cas d'un appareil mobile : les résultats sont obtenus avec un appareil donné.

Les appareils servant aux contrôles en cours doivent aussi être étudiés. Il faut s'assurer que les résultats obtenus sont comparables et si nécessaires déterminer les correspondances entre les mesures des différents appareils.

Enfin, l'état de qualification et de validation du matériel est à vérifier. Les certificats de conformité aux BPF ou à la FDA selon les cas doivent être fournis.

La formation et l'information : La formation du personnel fait partie intégrale du processus de transposition.

Il est nécessaire de s'assurer que les opérateurs soient formés sur les équipements mais aussi au protocole de la transposition.

Pour le bon déroulement des fabrications, il est judicieux d'expliquer aux opérateurs le rôle des membres de la transposition industrielle, la finalité des lots de transposition, la raison des contrôles supplémentaires par rapport à un lot de routine, l'importance du signalement de chaque détail ou fait semblant anormal, ...

Une bonne compréhension de leurs missions, du contexte et des enjeux permet une bonne adhésion du personnel et aide au succès des lots de transposition.

La préparation est donc longue que la transposition en elle-même car chaque étape doit être minutieusement préparée. Même si des imprévus et des difficultés peuvent survenir, il ne faut rien laisser au hasard. D'autre part, toutes les données obtenues lors de la fabrication, des essais, des tests devront être exploitées et documentées à l'issue des lots de transposition.

Par conséquent, ces opérations doivent être organisées et suivies par une équipe ayant l'habitude de tels projets et surtout se consacrant uniquement à ce type de projet. La présence d'un membre du service de transposition industrielle est donc incontournable car il est le lien entre le développement et la production, il est le seul à maîtriser le procédé dans sa globalité.

Résumé

Titre : Comment envisager une transposition industrielle : exemple d'une adaptation Industrielle d'un procédé de fabrication de comprimés

Auteur : BENMOUSSA ABDELHAKIM

Mots clés : transposition, validation, adaptation, procédé, comprimés

Introduction : La transposition industrielle dans les industries pharmaceutique s'inscrit dans un contexte de mondialisation d'économie et de recherche d'une meilleure rentabilité.

But : ce travail vise à maîtriser les étapes nécessaires pour réaliser une transposition Industrielle dont l'étape ultime est la validation du procédé de fabrication. La transposition Industrielle du site donneur « Inde » au site accepteur « Maroc » se fait sur un procédé de fabrication de Comprimés.

Méthode : il s'agit d'une fabrication d'un comprimé à base de « Ramipril » par une simple compression précédée par une granulation par voie sèche, la fabrication se fait par alternance entre les dosages suivants (10 mg, 5mg, 2,5 mg), la production de comprimés de chacun des dosages est débutée par 2 lots pilotes nécessaire pour la validation du procédé de fabrication du comprimé. Les contrôles sont effectués sur les comprimés en cours de fabrication (analyse granulométrique, la masse, dureté « résistance mécanique +friabilité », désagrégation) et aussi sur le produit fini « analyse de produit fini » (essais de dissolution, dosage de principe actif par HPLC, uniformité des préparations unidoses par HPLC).

Résultats : Les résultats des contrôles obtenus répondent aux exigences fixées par la Pharmacopée européenne

Conclusion : Le lot de transposition industrielle réalisé pour le site concerne donne un produit de la qualité pharmaceutique désirée. Le procédé industriel et les équipements répondent aux besoins. Les critères d'évaluation établis à l'issue de la validation pilote et du développement galénique permettent donc d'atteindre les objectifs attendus.

Summary

Title: How to consider an industrial transposition: an example of adaptation

A process for industrial manufacture of tablets

Author: BENMOUSSA ABDELHAKIM

Purpose: This work aims to master the steps necessary to achieve an transposition Industrial whose ultimate step is the validation of manufacturing proceeds. Transposition Industrial donor site "India" acceptor site "Morocco" is carried on manufacturing Tablets.

Method: this is an manufacture of a tablet-based "Ramipril" by an simple compression preceded by an dry granulation, the manufacturing is done by alternating between the following dosages (10 mg, 5 mg, 2, 5 mg), production of tablets of each assay was started by two pilot batches required for validation of the proceeds of the tablet manufacturing.

Checks are performed on the tablets during manufacture (particle size analysis, mass, Hardness "mechanical resistance + friability" ,disaggregation) and also on the finished product"

analysis of finished product "(dissolution tests, dosage of active ingredient per HPLC, uniformity of single-dose preparations by HPLC).

Results: Test results obtained comply with the requirements set by the European Pharmacopoeia

Conclusion: The share of industrial transposition carries out on site for a given product of pharmaceutical quality desired. The proceeds industrial equipment and meet the needs. The evaluation criteria established at the end of the pilot and validation of formulation development can therefore achieve the expected objectives.

ملخص

العنوان: كيفية النظر إلى لنقلا الصناعي : مثال على التكيف الصناعي لعملية تصنيع الحبوب

الكاتب: عبد الحكيم بنموسى

كلمات البحث: النقل، التحقق من صحة، التكيف، الحبوب

مقدمة: النقل في مجال الصناعات الدوائية هو جزء من عولمة الاقتصاد والبحث عن عوائد أعلى.

العرض: يهدف هذا العمل إلى إتقان الخطوات اللازمة للنقل الصناعي ويعتبر التحقق من الصحة من أهم هته الخطوات. النقل الصناعي ثم من الموقع المانح " الهند " إلى الموقع مستقبل " المغرب " والذي يقوم على نقل عملية تصنيع الحبوب.

الطريقة: صناعة حبوب قائمة على " رامبيريل " بواسطة ضغط بسيط يسبقه تحبيب جاف، ويتم التصنيع بالتناوب على جرعات التال) 10 ملغ، 5 ملغ، 2.5 ملغ، إنتاج الحبوب لكل من الجرعات يبدأ بدفعتين رائدتين اللازمتين للتحقق من صحة عملية تصنيع الحبوب. وتجرى الاختبارات على الحبوب أثناء عملية التصنيع) تحليل حجم الجسيمات، كتلة، صلابة" المقاومة الميكانيكية، تفتيت"، تفسخ (وكذلك على "تحليل المنتج النهائي) "اختبارات انحلال، قياس جرعة المادة الفعالة بواسطة HPLC ، التوحيد في التحضيرات الأحادية الجرعة بواسطة HPLC.

النتائج: الحصول على نتائج الاختبار يتوافق مع الشروط الذي وضعها دستور الأدوية الأوروبية.

الخلاصة: إن دفعة النقل الصناعي التي نفذت على الموقع أعطت منتج بجودة الأدوية المطلوبة. الطريقة والمعدات الصناعية يلبيون الاحتياجات. معايير التقييم التي تأسست بعد التحقق من صحة والتنمية التجريبية مكنت من الوصول للأهداف المتوقعة.

Annexes



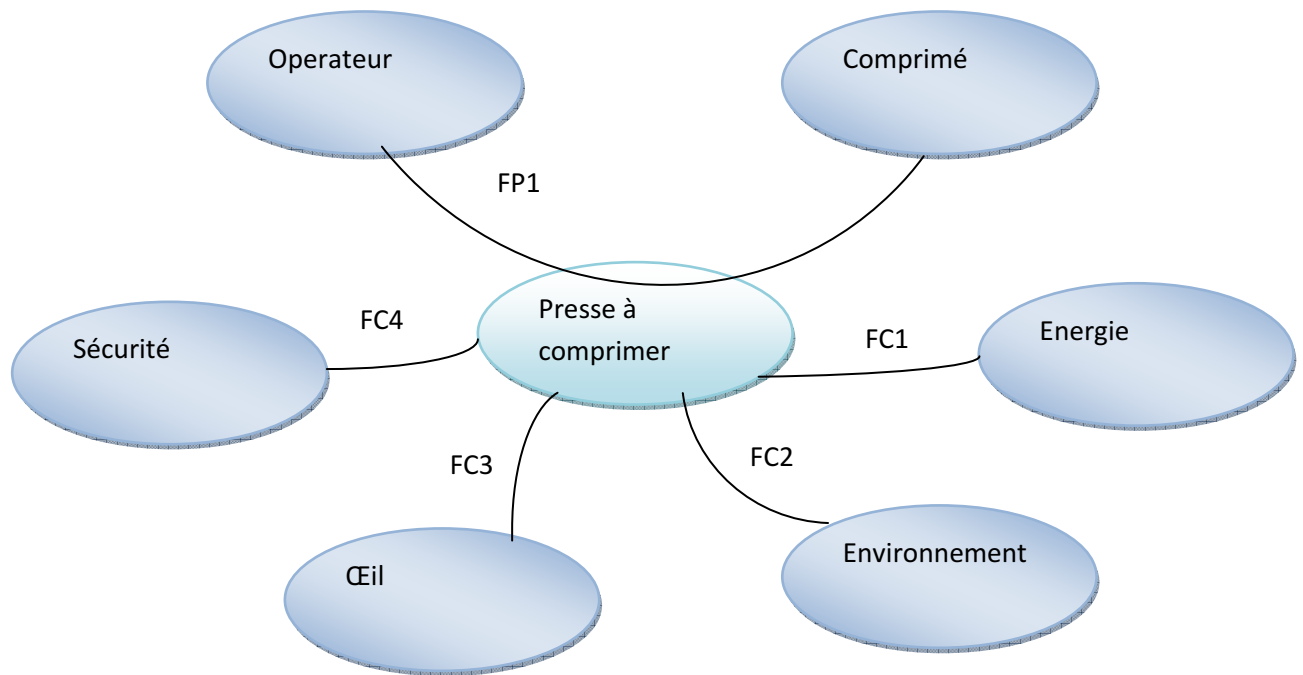
Annexe 1 : Schéma montrant le tamis « Russell »



Annexe 2 : photo montre le mélangeur « bohle MCG 600 »



Annexe 3 : photos montrent la presse à comprimer courtoy ainsi que son système de contrôle



Annexe 4 : diagramme pieuvre

Fonction	Formulation	Nature
FP1	Permettre à l'opérateur de produire des comprimées conformes aux spécifications demandées	Fonction principe
FC1	Etre alimenter par l'énergie électrique et pneumatique	Fonction contrainte
FC2	Installée dans un endroit propre est conditionné	Fonction contrainte
FC3	Avoir une apparence esthétique	Fonction contrainte
FC4	Respecter les normes de sécurité	Fonction contrainte

Annexe 5 : tableau de fonctions 1

Fonction	Designation	Critère	Niveau	Flexibilité
FP1	Permettre à l'opérateur de produire des comprimés conformes aux spécifications demandées	Dureté Poids Hauteur	Selon produit (*)	Selon produit(*)
FC1	Etre alimenté par un secteur énergétique	Tension Pression	400 VAC 50 Hz 7 bar	10%
FC2	Installée dans un endroit propre et conditionné	Traitement d'air T° HR	Classe C <25°C <45%	-
FC3	Avoir une apparence esthétique	-	-	-
FC4	Respecter les normes de sécurité	Bruit	<70 db	-

Annexe 6 : tableau de fonctions 2

Bibliographie

1: Stewart Green – « transferring product portfolios: the donor/recipient perspectives » - contract services Europe - march 2002 – P 11-14

2 : J.N BIOT - «industrie pharmaceutique en 2002, perspectives stratégiques »-STP pharma pratique - 12(5) – P 220-222, 2002.

3: I. HATTAMI, C. DURANDEAU, L.GRISLAN – « la transposition d'échelle pendant le développement pharmaceutique et lors du passage en production industrielle »- STP pharma pratique – 10(2) - p 134-144, 2002

4: JP REYNIER - « exigences européennes et transposition d'échelle » - STP pharma pratique –4(3) – p 154-156, 1994.

5 : R.BENTEJAC - « le dossier d'enregistrement dans le cadre des transferts de production – changement mineurs et majeurs – validation » - STP pharma pratiques – 5(2) - p 105-108, 1995

6: ALLEN RUDMAN, LARRY LESCO, HENRY MALINOWSKIN, SUVA ROY

, ROGER L, WILLIAMS - “guidance for industry” - pharmaceutical technology – vol 20 n° 3 – p 50 - 78, march 1996

7: K. A BERNARD - «a novel training initiative for supac IR guidance: a collaborative training program for FDA and industry » – pharmaceutical technology - vol 20, n°5 – p 36 - 45, MAY 1996.

8: C chemtob – « les principes généraux de la validation des procédés de fabrication » - STP pharma pratique - 5 (3) - P 222-228, 1995.

9 : P. PICCERELLE, V. Andrieu, A .Gayot, JP. Reynier - « validation du procédé de fabrication : exigences réglementaires » - STP pharma pratique – 10 (2) – P 75- 78- 2000.

10 : C Beche- « gestion du changement : les composants de la réussite, le management des ressources humaine pour la réussite des transferts industrielles » - STP pharma pratique - 12(5) - p 224 -229, 2002.

11 : L.Pisarik – « les transferts de production » - STP pharma pratique 10 (2) - p 61-74, 2000.

12: Edgar mentrup – « handling of process changes during scale up » - pharmaceutical technology Europe – vol 9 n° 9 – P 62- 72 – October 1997.

13: « MONOGRAPHIE DE RAMIPRIL » VIDAL édition 2012

14 : Y. Rosseto – « pharmacotechnie industrielle », IMT édition, 1998.

15 : A. LE HIR –« Bonnes pratiques de fabrication des médicaments » 7ème édition - 1997 – Masson.

16 : « les formes solides » – pharmacopée européenne 4 eme édition – p 597 ;

17: LACHMAN L. « The theory and practice of industrial pharmacy » LEA and febiger , philadelphie, USA, 1986,902 p.

18 : BOUDIER (A.) – « transfert de production : méthodologie et étude de cas » thèse de doctorat en pharmacie, université de Toulouse, 1996.

19 : Lewis (G.A) – « le développement galénique : maîtrise et rigueur de la formation, optimisation du procédé » STP pharma pratique 4(6) 455- 460-1994.

20: NASH (R.). – « process validation and Quality assurance: pharmaceutical process validation », drugs and the pharmaceutical science volume 57, 1993.

21: rapport d'une commission SFSTP- « les transferts de production » STP pharma pratique 10 (2) 61-74- 2000.

22 : REYNIER (J.P) – « exigences européennes et transposition d'échelle » STP pharma pratique 4 (3) 154-156-1994.

23 : ROMAN (S.) – « pourquoi valider et comment valider ? » STP pharma pratique 7(5) 332-338, 1997.

24 : SOUDEMEMON (P.) – « la pharmacie galénique dans le développement et la production industriels ». Actualités pharmaceutique n° 388, juillet – août 2000.

25 : ARNOLD (J.C.) – « pourquoi des variations pour une spécialité nouvellement enregistrée ? » STP pharma pratique 7(4) 295- 299, 1997.

26: MEZIERE (A.). « Industrie pharmaceutique : un univers très réglementé. mode d'emploi pour les variation de dossier d'AMM » Thèse de doctorat en pharmacie, universite de Clermont- Ferrand, 1998.

27: SIXSMITH (S.) – « Technology Transfer » pharmaceutical technology Europe, November 1999.

28: SIXSMITH (S.) – « Third party technology transfer » pharmaceutical technology Europe, October 2000.

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

جامعة محمد الخامس
مكتبة الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتعتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بلجميل وأبقى دوما وثيا لتعليمهم.
- أن أزاو مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض بكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأبج السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتراماتي.

بشهادتي "والله على ما أقول"

جامعة محمد الخامس - السويسي -

كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 68

سنة : 2012

كيفية النظر إلى النقل الصناعي :

مثال على التكيف الصناعي لعملية تصنيع الحبوب الدوائية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيد: عبد الحكيم بنموسى

المزاد في 01 مارس 1985

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: النقل - التحقق من الصحة - التكيف - الحبوب.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

أعضاء

السيد: يحيى بنسودي
أستاذ في الصيدلة الجالينوسية

السيد: يحيى الشراح
أستاذ في علم الصيدلة

السيد: عبد العزيز بوكروز
أستاذ في علم التطبيقات الصيدلانية

السيد: عبد القادر العتيريس
أستاذ في الصيدلة الجالينوسية