



one step institute

## H.S.M.I

Consultant en ingénierie pharmaceutique

### COMPETENCES

#### Qualification, Validation et Métrologie (QVM)

##### **Organisation du système QVM :**

Elaboration de plan directeur de validation (VMP) :

- Validation des procédés et des installations

Elaboration du plan des Qualifications :

- Qualification de la conception
- Qualification opérationnelle
- Qualification des performances

Système de gestion métrologique des dispositifs de surveillance et de mesure conformément à la norme ISO 10012:2003 et aux recommandations internationales de métrologie légale

Organisation des interactions entre les départements en relation avec la validation des procédés (R&D, Engineering, Production, Maintenance, Contrôle qualité, Assurance qualité)

Maitrise des références réglementaires :

GMP WHO, GMP FDA, BPF EU, ICH, ISO, ISPE, PDA, PIC/PICS, ASME BPE, ASTM...

##### **La validation des procédés de fabrication**

- Forme liquide injectables, Forme liquide buvable, Forme sèche, Forme semi solide, Forme lyophilisé, Forme aérosol ...
- Validation de nettoyage, Validation de stérilisation...

##### **Validation en 3 étapes selon la FDA:**

##### **Conception du procédé :**

Quality by Design (ICH Q8):

- TPP: Target product profile
- CQA: Critical quality attributes
- MQA: Material quality attributes
- DOE: Design of experiment
- Design space
- Control space/control strategy
- Risk assessment

- CPP: Critical process parameter

Modélisation informatique

Stratégie de contrôle :

- Contrôle des sources des variations
- PAT: process analytical technology (ASTM 2474)

### **Qualification du procédé :**

Qualification des équipements et des utilités :

- Spécifications : URS, FDS, DSS
- Commissioning, FAT, SAT
- DQ : Qualification de conception
- IQ : Qualification d'installation
- OQ : Qualification opérationnelle
- PQ : Qualification des performances

Qualification des performances du procédé PPQ:

- Compréhension globale du produit et du procédé
- Démonstration du contrôle et utilisation des mesures objectives (statistiques) pour obtenir une assurance de contrôle
- Justification statistique du nombre des lots de validation (rationalité et expérience, capabilité cible du procédé, couverture attendue),
- Performance et capabilité selon la norme ASTM E 2281,
- Cartes de contrôle selon ASTM E2587,
- Vérification en continue de la qualité de la fabrication selon ASTM E2537, Application des outils statistiques des normes : ASTM E122, ASTM E141, ASTM E178, ISO2859, ANSI/ASQZ1.4-2003, ASTM E2810, ISO3951...

### **Vérification en continu du procédé:**

- Implantation des systèmes permettant de détecter les écarts imprévus par rapport au procédé tel que conçu
- Instauration d'un programme en contenu pour la collecte et l'analyse des données sur les produits et les processus liés à la qualité du produit.
- Performance et capabilité selon la norme ASTM E 2281
- Cartes de contrôle selon ASTM E2587...

### **Conception et validation selon des procédés de fabrication selon la norme ASTM E 2500**

#### **Métrologie:**

- Système de gestion métrologique des dispositifs de surveillance et de mesure conformément à la norme ISO 10012:2003 et aux recommandations internationales de métrologie légale.
- Les procédures de gestion des étalons et des instruments de mesures
- L'établissement et l'approbation des EMT (erreurs maximales tolérées)
- préparation des plannings annuels d'étalonnage et coordination avec les prestataires du service

Les procédures des confirmations métrologiques et de calcul des incertitudes.

## **Validation et conception des installations :**

Le processus d'ingénierie de conception :

- Design conceptuel,
- Développement de design, design front-end et ingénierie préliminaire/basique
- Ingénierie détaillée
- Approvisionnement
- Construction
- Pré-commissioning
- Commissioning
- Qualification de la conception générale
- Qualification d'installation de la construction
- Qualification opérationnelle du site

Validation des projets de réaménagement ou d'extension

## **Qualification des équipements des procédés de fabrication :**

### **Formes injectables stériles :**

- Remplisseuses (flacons, ampoules, poudres...)
- Mélangeurs
- Systèmes CIP-SIP
- Tunnel
- Etuve
- Autoclaves
- Lyophilisateur...

### **Formes sèches :**

- Comprimeuse
- LAF
- Granulateur
- Tamiseur
- Mélangeur
- Géluleuse...
- **Formes buvables :**
- Mélangeurs
- Remplisseuses...

## **Validation et qualification des systèmes de contrôle environnemental utilisés dans les installations de la forme parentérale :**

Validation des salles propres et des systèmes HVAC

Mise en œuvre des pratiques et techniques d'évaluation des risques dans le programme de la validation

Définition des exigences environnementales

Qualification de conception, d'installation, opérationnelle et des performances des composants de système de contrôle environnemental complet :

- Composantes architecturales
- RABS et systèmes isolateurs
- HVAC
- Système de contrôle de la contamination du personnel
- Système de nettoyage et de désinfection

- Système de surveillance et de contrôle
- Système de surveillance en continu de la contamination particulaire et microbienne

### **Validation des utilités critiques :**

- URS (User requirement specifications), FDS (Functional Design Specifications), DDS (Detailed Design Specifications)
- Préparation des protocoles des tests d'acceptation d'usine (FAT) et des tests d'acceptation sur site (SAT)
- Plan de qualification, protocoles et rapports des qualifications (DQ, IQ, OQ, PQ)
- Préparation des plannings annuels de qualification
- Evaluation périodique des performances et maintien de l'état qualifié du système
- Planning des activités liées aux utilités critiques.
- Validation et qualification de système de production et de distribution de l'air comprimé
- Validation et qualification de système de production et de distribution de la vapeur pure
- Validation et qualification de système de production et de distribution de la vapeur industrielle
- Validation et qualification de système de production et de distribution des gaz pharmaceutique :
- Validation et qualification de système de production de l'électricité de secours

### **Validation et qualification de système de production et de distribution des eaux pharmaceutiques :**

GMP WHO, GMP FDA, BPF EU, ICH, ISO, ISPE, ASME BPE, PIC/PICS...

Elaboration des spécifications (URS) :

- Exigences réglementaires
- Exigences de conception
- Exigences opérationnelles
- Exigences des performances

Validation et qualification des systèmes de Prétraitement :

- Chloration
- Stockage
- Adoucissement
- Déchloration chimique (injection de métabisulfite de sodium)/Déchloration physique (adsorption sur charbon actif)
- Ajustement de pH
- Filtration
- Refroidissement...

Validation et qualification de système de production d'eau purifiée et d'eau ultra-pure :

- Osmoseur
- EDI

Validation et qualification de système de production d'eau pour préparation injectable :

- Distillateur multiple effets (MED)
- Distillateur à compression de vapeur

Validation et qualification de système de stockage et distribution :

- Eau purifiée
- Eau pour préparation injectable

Validation et qualification des systèmes de surveillance en ligne de qualité :

- Conductivimètre
- pH-mètre
- Débitmètre
- Transmetteur de température
- Transmetteur de pression
- Analyseur de la dureté
- Analyseur du chlore résiduel...

Validation du procédé intégré de la production des eaux pharmaceutiques

### **Validation et qualification des zones à atmosphère contrôlée (ZAC) et des systèmes HVAC :**

GMP WHO, GMP FDA, BPF EU, ICH, ISO 14644, ISO 14698, ISPE, PDA, PIC/PICS...

Elaboration des spécifications (URS) :

- Exigences réglementaires
- Exigences de conception
- Exigences opérationnelles
- Exigences des performances

Qualification de la conception

Qualification d'installation

Qualification opérationnelle

Qualification des performances

Qualification et validation des ZAC:

- Zones contrôlées non classées
- Salles blanches
- Hotte à flux laminaire
- RABS/Stérile
- Isolateur/HP...

Qualification et validation des systèmes HVAC :

- Centrales traitement d'air (CTA)
- Déshydrateur
- Pompes à chaleur
- Groupes d'eau glacée
- Réseau aéraulique
- Réseau hydraulique ...

### **Validation nettoyage :**

CPD: Cleaning process design:

- CPP: Critical Process Parameters
- CQA: Critical Quality Attributes

Définition du procédé de nettoyage :

- Les aspects physico-chimiques
- Clean-in-Place (CIP)
- Nettoyage par reflux de solvant
- Lots de placebo comme méthode de nettoyage
- Out-of-Place Cleaning
- Les processus manuel et automatique

Les spécifications opérationnelles

Sélection des agents de nettoyage

Identification du risque du produit

Application du concept du design space au procédé de nettoyage

Les procédures opérationnelles standards

Elaboration du protocole de la validation nettoyage

Détermination du nombre de cycle de nettoyage pour la validation

Worst-Case Process Conditions

Spécification des limites des résidus

Détermination de l'ARL (acceptable residue level) basée sur la dose du principe actif

Détermination de l'ARL (acceptable residue level) basée sur la toxicité

Détermination de l'ARL (acceptable residue level) basée sur la ISPE's Risk-MaPP

Calcul de la toxicité basé sur les informations LD<sub>50</sub>

Détermination de la quantité totale acceptable du résidu

Détermination des limites de prélèvement

Détermination des limites de la bio-charge et des endotoxines

Détermination des méthodes de prélèvement

Développement et validation des méthodes analytiques de contrôle du nettoyage...

### **Validation de la stérilisation :**

- Validation de la stérilisation par voie humide
- Validation de la stérilisation par voie sèche
- Validation de la sanitisation des installations...
- Validation de la filtration stérilisante...

### **Management du risque :**

(ICH Q9, ISO 31000, ISO 31004, ISO 31010, ISO GUIDE 73)

Identification du risque

Analyse du risque

Evaluation du risque

Les outils de managements du risque :

- Hazard Analysis and Critical Control Points (HACCP)
- Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets, et de leur Criticité (AMDEC)
- Hazard Operability Analysis (HAZOP)
- Analyse Préliminaire des Risques (APR)

- Méthode de l'Arbre des Défaillances (AdD)

Contrôle du risque : réduction et acceptation du risque

Communication sur le risque

Revue du risque

Intégration du "Quality Risk Management" dans les opérations industrielles et réglementaires :

- Management qualité
- Activités réglementaires
- Développement
- Bâtiment, équipements et utilités
- Matière
- Production
- Contrôle qualité
- Etude de stabilité
- Conditionnement

## **Contrôle physico-chimique**

Les bonnes pratiques du laboratoire

Elaboration des cahiers des charges des matières premières

Elaboration des cahiers des charges des articles de conditionnement

Les revus qualité

Contrôle des matières premières et des articles de conditionnement

Contrôle des formes pharmaceutiques (vrac, produit semi fini, produit fini...)

Contrôle qualité des fluides des utilités (vapeur pure, vapeur industrielle, air comprimé, eau de chaudière...)

Qualification des performances des équipements du laboratoire :

- HPLC
- Spectrophotomètre UV
- Dissolutest
- Appareil du test de désagrégation
- Balances
- Titracteur Karl-Fisher
- Titracteur potentiomètre...

Maitrise du risque chimique et microbiologique

## **Développement analytique**

Mise au point de nouvelles méthodes analytiques

Validation analytique

## **Développement galénique**

Quality by Design (QbD): ICH Q8:

- Exigences réglementaires
- RCP : résumé des caractéristiques du produit
- QTPP (quality target product profile): profile qualité du produit
- CQA (critical control attributes) : les attributs critiques de qualité
- CMA (critical material attributes) (MP+AC)

- Evaluation et analyse du risque
- Espace de conception du produit
- Elaboration des plans d'expériences (DOE)

Choix de la matière première et des articles du conditionnement

Matrice de décision et plan de formulation

Etude de faisabilité des formulations

Formulation, études de compatibilité des principes actifs & excipients, choix de formulation et conditionnement

Protocole de vérification préliminaire du profil de la qualité cible du produit

Détermination et approbation de la formule finale

Développement, scale-up, validation et transfert industriel des procédés de fabrication

Optimisation de formules et procédés

Elaboration du dossier du lot pilote après développement procès Fabrication des lots pilote

Elaboration du protocole de l'étude de stabilité aux critères ICH et planning d'échantillonnage

Préparation du dossier d'AMM

## Management de la qualité

### **Préparation du système de référence:**

Les exigences réglementaires et les recommandations à respecter et élaboration de la politique qualité et du site master file.

### **Les bonnes pratiques de fabrication:**

- Système documentaire: gestion d'élaboration et de la diffusion des documents selon la norme ISO/TR 10013
- Personnel: fiches fonctions, fiches postes, formation, encadrement, habilitation selon la norme ISO 10015...
- Stockage et magasins
- Fabrication
- Contrôle qualité
- Système qualité pharmaceutique ICH Q10
- Management du Risque (ICH Q9, ISO 31000, ISO 31004, ISO 31010, ISO GUIDE 73)
- La gestion des anomalies et des déviations et des résultats hors spécifications (OOS) avec les investigations et l'établissement des CAPA, FMEA, Analyse des modes de défaillance.
- Gestion du changement (Change Control)
- Analyse des Causes Racines «RCA»
- Les revues qualité
- Gestion des audits: planning des audits internes et suivi des plans d'actions selon ISO 19011

## Management des projets



## **Management et pilotage des projets conformément aux recommandations de la PMI**

### **(Project Management Institute) :**

- Cycle de vie du projet et organisation
- Management de l'intégration du projet
- Management des délais du projet
- Management des coûts du projet
- Management des risques du projet
- Management de la communication du projet...

## **Pilotage des projets pharmaceutiques conformément aux recommandations des guidelines de l'ISPE:**

- La faisabilité
- Développement conceptuel
- Plan d'exécution du projet
- Design
- La mise en œuvre
- Clôture

## **Conception des Zones à atmosphère contrôlée**

### **Conception préliminaire:**

- Détermination des critiques générales de conception (les opérations des procédés de fabrication, les classes environnementales, ajustement des installations...)
- Détermination des considérations liées au layout (Accommodation Schedule, les solutions de ségrégation, analyse et maîtrise des risques, les schémas descriptifs des flux, les spécifications d'installation des équipements, la sécurité...)
- Fonction des zones (détermination de la fonction de chaque local et zone, détermination de la criticité de l'activité de chaque local...)

**Détermination des spécifications de l'éclairage** (luminosité) de chaque local conformément aux normes NF EN 12464 et ISO 8995 (plan d'éclairage, détermination des besoins en alimentation électrique pour chaque local...)

**Les accessoires:** Liste des accessoires nécessaires pour chaque local (Téléphone, caméras de surveillance, contrôle d'accès, interlock, manomètres, bancs, pass-box....)

### **Conception:**

Élaboration des plans (plan dimensionnel, zoning, pression différentielle, température humidité, implantation des équipements, accessoires, flux process, flux personnel, matière, PF...)

URS (spécifications des exigences d'utilisateur) : les exigences réglementaires, de conception, d'installation, opérationnelles et des performances (matériaux de construction, électricité, accessoires...)

DDS (Detailed Design Specifications)

FDS (Functional Design Specifications)

## **Conception systèmes HVAC**

Détermination des exigences réglementaires: BPF, ISO 14644, ISO 14698, ISPE, EN 12128, FED-STD-209E, IEST...

Analyse des données de base

Analyse et gestion du risque (AMDEC, ICH Q9) Pondération par les moyens techniques

Acceptabilité du risque et définition du risque résiduel

Définition des classes et spécifications environnementales (TRH, température, humidité, pression différentielle...)

URS, DDS, FDS

Évaluation des études approfondies (CCTP, plans aérauliques et hydrauliques, diagrammes et PID...)

## **Conception des systèmes de traitements des eaux pharmaceutiques, des utilités pharmaceutiques et des équipements de production**

### **Design d'ingénierie conceptuelle (CED):**

- Définition des besoins (Qualitatifs et Quantitatifs)
- URS, DDS, FDS
- Conception préliminaire (PFD, PID)

### **Design d'ingénierie de base (BED):**

- Exigences de conception sanitaire (ASME BPE) : spécifications des matériaux et des finis internes, réduction des bras morts, optimisation des pentes, spécifications des vannes, raccords, pompes, échangeurs...
- Exigences de conception des systèmes de nettoyage en place (CIP) et de stérilisation(SIP)
- Exigences de conception des systèmes de régulation et de contrôle (commande, alarmes...)
- Exigences de conception de la partie mécanique
- Exigences de conception de la partie électrique
- Exigences de conception des éléments de sécurité...
- Analyse du risque
- Définition et évaluation des paramètres et des composantes du système
- Détermination des limites d'acceptation et d'évaluation des paramètres
- Estimation des erreurs maximales tolérées (EMT) et des incertitudes des instruments de mesure

### **Design d'ingénierie Détaillée (DED):**

- Analyse et évaluation du risque de la conception de base du système
- Pondération par les moyens techniques
- Acceptabilité du risque et définition du risque résiduel.
- Révision de la conception de base en cas du risque critique non maîtrisé
- Elaboration des spécifications techniques finies pour l'appel d'offre
- Approbation des dessins techniques de conception préliminaire (PID, PFD...)

## EXPERIENCES PROFESSIONNELLES

### **Consultant**

Consulting ingénierie pharmaceutique | Actuellement depuis 06/2019

### **Chef Projet: Unité de production des médicaments stériles injectables**

BERG LIFE SCIENCES | 09/2015 – 05/2019

### **Responsable Service QVM**

DORCAS | 05/2014 – 09/2015

### **Responsable Recherche et Développement/ Responsable QVM**

PHARMIN | 01/2013 – 05/2014

### **Responsable laboratoire de contrôle physico-chimique /**

Superviseur en chef Système traitement des eaux

DORCAS | 12/2010 – 12/2012

### **Superviseur en chef laboratoire de contrôle physico-chimique**

DORCAS | 12/2009 – 12/2010

## FORMATIONS ACADEMIQUES

**2004 -2007**

Etudes universitaires à la faculté des sciences de Monastir  
Titre du diplôme: Diplôme universitaire de technologie en chimie fine

**2007 -2009**

Etudes universitaires à la faculté des sciences de Sfax  
Titre du diplôme: Diplôme universitaire de maitrise en chimie industrielle

## LANGUES

**Arabe** : Langue maternelle

**Français** : lu, parlé, écrit

**Anglais** : lu, parlé, écrit