

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITÉ BLIDA 1

Faculté de Technologie

Département de Génie des Procédés



Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de

MASTER EN GÉNIE DES PROCÉDÉS

Spécialité : Pharmacie Industrielle

Intitulé du mémoire

**Contribution de la gestion des CAPA
en industrie pharmaceutique.
Cas du comprimé pelliculé EXVAL[®]
(El Kendi)**

Présenté par :

- Mlle BENMEZIANE Abir
- Mlle CHAIM Sorya Kahina

Encadré par :

Dr. CHERIET Nabil

Année universitaire 2020/2021

ملخص

تعتبر مراقبة مخاطر الجودة أحد الأهداف الرئيسية للشركات مهما كان نشاطها خاصة عندما يتعلق الأمر بشركة الأدوية ، فإن هذا الأمر له أهمية أكبر ، حيث أن المنتج المسوق هو الدواء وبالتالي يؤثر على صحة العام . فإن انشاء إدارة صارمة تستطيع تسيير المخاطر المتعلقة بالشذوذ ضروري لأي مؤسسة صيدلانية تضمن جودة وسلامة وفعالية الأدوية المعروضة في السوق.

على الرغم من أن الحالات الشاذة تمثل عامل ينقص من الجودة ، إلا أنها تمثل عنصرًا أساسيًا لتحسين الجودة داخل الشركات.

كجزء من هذا العمل ، سوف نكتشف حالة شاذة تمت مواجهتها أثناء إنتاج قرص اكسفال وسياسة الجودة التي ينفذها مختبر الكندي فيما يتعلق بإدارة الحالات الشاذة التي تم اكتشافها قبل إطلاق الدفوعات المعنية ؛ وهذا يشمل الكشف عن الشذوذ وإمكانية تتبعها والإجراءات التصحيحية و الوقائية وإغلاقها .

RESUME

La maîtrise des risques qualité est l'un des objectifs majeurs des entreprises, quel que soit leur secteur d'activité. Néanmoins lorsqu'il s'agit d'une entreprise pharmaceutique, cela revêt une plus grande importance, dans la mesure où le produit commercialisé est un médicament, ce qui par conséquent touche au domaine de la santé publique. La mise en place d'une gestion stricte et rigoureuse des risques relatifs à une anomalie est donc nécessaire pour tout établissement pharmaceutique garant de la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments mis sur le marché.

Bien que les anomalies constituent un facteur limitant de la qualité, elles représentent toute fois un élément indispensable à l'amélioration de celle-ci au sein des entreprises.

Dans le cadre de ce travail nous allons découvrir une anomalie rencontrée en cour de production du produit EXVAL® et la politique qualité mise en place par le laboratoire EL Kendi concernant la gestion des anomalies détectées avant la libération des lots en question ; ceci implique la détection, traçabilité, actions correctives, actions préventives et clôture de l'anomalie.

ABSTRACT

The control of quality risks is one of the major objectives of companies, whatever their sector of activity. However, when it comes to a pharmaceutical company, this is of greater importance, insofar as the marketed product is a drug, which therefore affects the field of public health. The implementation of a strict and rigorous management of the risks relating to an anomaly is therefore necessary for any pharmaceutical establishment guaranteeing the quality, safety and efficacy of drugs placed on the market.

Although anomalies are a limiting factor in quality, they nevertheless represent an essential element for improving quality within companies.

As part of this work we will discover an anomaly encountered during production of the EXVAL® product and the quality policy implemented by the EL Kendi laboratory concerning the management of anomalies detected before the release of the batches in question; this involves the detection, traceability, corrective actions, preventive actions and closure of the anomaly.

DEDICACES

C'est avec toute l'ardeur de mes sentiments que je dédie ce modeste travail qui est le fruit de ma profonde reconnaissance :

À MA CHÈRE ET TENDRE MÈRE

Nul mot ne parviendra jamais à exprimer l'amour que je te porte. Ton amour, ta patience, ton encouragement et tes prières ont été pour moi le gage de la réussite. J'espère que ce travail soit à tes yeux le fruit de tes efforts et un témoignage de ma profonde affection. Qu'ALLAH te bénisse et t'alloue bonne santé, bonheur et longue vie afin que je puisse à mon tour te combler.

À MON CHER PÈRE

Signe de fierté et d'honneur. Ce travail est le tien. Trouve ici toute mon affection et ma profonde gratitude pour toutes ces années de sacrifice pour moi

À MES SŒURS RANIA ET MALLAK

Qui m'ont soutenu durant tout mon parcours d'études et que je ne retrouve pas des mots pour les remercier, je leurs dis un Grand merci pour tout

À MON FRÈRE MOHAMED

En témoignage de la fraternité, avec mes souhaits de bonheur, de santé et de succès

À MA GRAND-MÈRE MATERNELLE

Que ce modeste travail, soit l'expression des vœux que tu n'as cessé de formuler dans tes prières. Que Dieu te préserve santé et longue vie.

À MA FAMILLE

Mes chères tantes, mes oncles ainsi que mes cousins et cousines

À MES AMIS

Qui m'ont toujours encouragé et à qui je souhaite plus de succès.

À MA chère BINÔME : Soraya Kahina

À MES ENSEIGNANTS TOUT AU LONG DE MA VIE SCOLAIRE

Et à tous ceux que j'aime dans le monde, MERCI

ABIR

DEDICACES

Je dédie mon travail à ma famille,

Ce que je suis aujourd'hui est le fruit de toutes les peines et tous les sacrifices que vous n'avez cessé de déployer, aucune dédicace n'est susceptible de vous exprimer la profondeur de mon amour, de mon estime et mon infinie reconnaissance pour tous les sacrifices consentis avec dévouement pour mon éducation et mes longues années d'études.

A ma chère mère que je ne saurai point remercier comme il se doit, quoi que je fasse ou que je dis, ton affection me couvre, ta bienveillance me guide et ta présence à mes côtés a toujours été ma source de force pour affronter les obstacles.

À mon cher père, celui qui a toujours été ma source d'inspiratoire et de courage, tu as toujours à mes cotes pour me soutenir et m'encourager, j'espère que ce travail te transmet ma gratitude et mon affection.

Et à mes chers frères, à qui je ne saurais exprimer mes sentiments les plus profonds, votre gentillesse sans égale et votre attachement m'ont permis de persévérer et je vous assure que sans votre aide, votre présence et vos encouragements, ce travail n'aurait pas vu le jour, Qu'ALLAH vous comble de bonheur, de santé, de succès et de prospérité dans votre vie et vous protège.

Sans oublier pour finir, mon cher binôme Abir qui fut mon soutien moral tout au long de ce travail.

Soraya - Kahina

REMERCIEMENTS

Louanges à Allah Seigneur des mondes

Et que la paix soit sur Mohammad le dernier de ses messagers.

Au terme de ce travail de mémoire de master, les mots justes sont difficiles à trouver pour exprimer nos remerciements.

Tout d'abord nous rendons grâce à Dieu, lui qui nous a permis d'être bien portant afin d'effectuer ce travail du début jusqu'à la fin. Nous remercions nos parents respectifs pour leurs soutiens durant notre parcours.

Nous tenons à exprimer nos sincères remerciements à notre professeur encadreur le Dr. CHERIET NABIL qui nous a guidé avec ses orientations, ses conseils et ses critiques constructives, tout au long de ce travail de recherche, en nous laissant la liberté dont on avait besoin. On ne peut que lui être reconnaissant surtout pour ses qualités intellectuelles et humaines.

Nos sincères remerciements et notre profonde gratitude s'adressent notamment à notre superviseur en industrie EL KENDI, Mr. DJAMEL EDDINE BERKANI, qui a mis à notre disposition toutes les informations nécessaires pour l'accomplissement de notre travail et qui s'est assuré de nous transmettre beaucoup de son savoir-faire, en nous orientant et en nous formant de la meilleure façon qui soit. Nous remercions particulièrement Mr. AYMAN SALEM et tous les autres membres de l'équipe assurance qualité pour leur professionnalisme, leurs soutiens et leurs conseils.

J'adresse également mes sincères remerciements aux membres du jury pour avoir accepté de juger ce travail et d'apporter leurs critiques constructives.

Enfin, nous tenons à remercier tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce modeste travail et qui se sont dévoués pour nous venir en aide.

TABLE DES MATIERES

| | |
|--|----|
| Introduction générale | 1 |
| CHAPTRE I : GESTION DE LA QUALITE DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE | |
| I.1 La qualité | 3 |
| I.1.1 Définition de la qualité | 3 |
| I.1.1.1 Selon le point de vue..... | 3 |
| I.1.1.2 Selon les organismes de normalisation..... | 6 |
| I.2 les référentiels utilisés en qualité | 6 |
| I.2.1 Bonnes Pratiques de Fabrication | 6 |
| I.2.2 International Conference on Harmonization..... | 7 |
| I.2.3 International Organization for Standardization..... | 8 |
| I.3 Management de la qualité | 9 |
| I.3.1 L'assurance qualité et sa démarche..... | 9 |
| I.3.2 Les outils de qualité..... | 10 |
| I.3.2.1 La roue de Deming..... | 11 |
| I.3.2.2 Le diagramme d'Ishikawa..... | 12 |
| I.3.2.3 La règle des « cinq pourquoi »..... | 13 |
| I.3.2.4 La méthode QQQCCP..... | 15 |
| I.3.2.5 Le diagramme de Pareto..... | 16 |
| I.3.2.6 Les feuilles de relevé de données..... | 18 |
| I.3.2.7 Les cartes de contrôle..... | 18 |
| CHAPITRE II : GESTION DES NON CONFORMITES | |
| II.1 Définition d'une non-conformité | 21 |
| II.2 Technique de gestion des déviations | 21 |
| II.2.1 Définition d'une déviation..... | 21 |
| II.2.2 Classification des déviations..... | 21 |

| | |
|--|-----------|
| II.2.3 Les étapes de la gestion d'une déviation..... | 22 |
| II.3 CAPA « Corrective action, préventive action »..... | 24 |
| II.3.1 Définition d'un CAPA..... | 24 |
| II.3.2 Création et suivi des CAPA..... | 25 |
| II.4 Maitrise des changements (change contrôle)..... | 28 |
| II.4.1 Définition de la maîtrise des changements..... | 28 |
| II.4.2 Les étapes d'une demande de changement..... | 28 |
| CHAPITRE III : ETUDE PRATIQUE AU SEIN D'UNE ENTREPRISE | |
| III.1 Définition du médicament..... | 32 |
| III.2 Composition du médicament..... | 33 |
| III.2.1 Les actifs | 33 |
| III.2.2 Les excipients..... | 33 |
| III.3 Procède de fabrication..... | 34 |
| III.3.1 Le Pré mélange..... | 35 |
| III.3.2 Le Compactage..... | 35 |
| III.3.3 Le broyage et mélange final | 35 |
| III.3.4 Compression..... | 36 |
| III.3.5 Pelliculage..... | 37 |
| III.4 Gestion des déviations selon l'industrie El Kendi | 39 |
| III.4.1 Processus de la Déviation..... | 39 |
| III.4.1.1 Section A: Initiation de la déviation..... | 39 |
| III.4.1.2 Section B: identifier les causes de déviation..... | 39 |
| III.4.1.3 Section C: Classification de la Déviation..... | 40 |
| III.4.1.4 Section D: Actions Correctives (Actions Correctives Immédiates Nécessaires)..... | 40 |
| III.4.1.5 Section E: Recommandations Assurance Qualité..... | 40 |

| | |
|---|-----------|
| III.4.1.6 Section F: Mesures Préventives..... | 41 |
| III.4.1.7 Clôture du Rapport de Déviation..... | 41 |
| III.4.1.8 Analyse Statistique..... | 41 |
| CHAPITRE IV : RESULTAT ET DSCUSSION | |
| IV.1 Problématique qualité..... | 42 |
| IV.1.1 Historique des échecs et déviations..... | 42 |
| IV.1.2 Historique des changements..... | 44 |
| IV.2 Démarche qualité..... | 44 |
| IV.2.1 Premières investigations..... | 44 |
| IV.2.2 Analyse 5 M..... | 45 |
| IV.2.2.1 Milieu..... | 45 |
| IV.2.2.2 Matières..... | 47 |
| IV.2.2.3 Matériel..... | 50 |
| IV.2.2.4 Main d'œuvre..... | 51 |
| IV.2.2.5 Méthode..... | 51 |
| IV.3 Recommandation et Conclusion..... | 53 |
| IV.4 CAPA..... | 53 |
| IV.5 Plan d'amélioration selon PDCA..... | 53 |
| CONCLUSION | 59 |
| ANNEXES | |
| REFERENCES | |

ABREVIATIONS

AMM: Autorisation de Mise sur le Marché

API : Active Pharmaceutical Ingredient

APQR : Annual Product Quality Review

AQ : Assurance Qualité

BF : Basement Floor

BMR : Batch Manufacturing Record

BPF : Les Bonnes Pratiques de Fabrication

CAPA : Corrective Action, Préventive Action

CD : Coordinateur de Déviation

cGMP: current Good Manufacturing Practices

DCI : Dénomination commune Internationale

DT : Demande de Travail

EQ : Equipement

FDA: Food and drug administration

FF : First Floor

GMPs : Good Manufacturing Practices

HSES : Hygiène, Sécurité et Environnement des Services

ICH : International Conference of Harmonization

ISO : Organisation Internationale de Normalisation

MeDRA : Médical Dictionary Regulatory Activities

NA : Non Applicable

NQ: Notification qualité

OF : Ordre de Fabrication

PDCA : Plan Do Check Act

PQS : Pharmaceutical Quality System

QbD: Quality by design

QOOQCCP: Quoi, Qui, Où, Quand, Comment, Combien, Pourquoi

RAS : Rien à Signaler

RD : Rapport de déviation

RPM : Rotation Par Minute

SMQ : Système de management de la qualité

SOP : Standard Operating Procedure

VSD : Vaccum System Drum

LISTE DES FIGURES

| | |
|---|----|
| Figure I.1 : Adéquation entre les exigences clients /entreprise..... | 5 |
| Figure I.2 : Schéma d'un système SMQ..... | 9 |
| Figure I.3 : Système documentaire qualité..... | 10 |
| Figure I.4 : Roue de Deming | 12 |
| Figure I.5 : Diagramme d'Ishikawa | 13 |
| Figure I.6 : La règle des 5 pourquoi..... | 14 |
| Figure I.7 : La méthode QQQCCP..... | 16 |
| Figure I.8 : Schéma d'un diagramme de Pareto..... | 17 |
| Figure I.9 : Exemple de feuille de relevé de données | 18 |
| Figure I.10 : Forme d'une carte de contrôle | 19 |
| Figure II.1 : Schéma de la méthode de résolution de problème..... | 24 |
| Figure II.2 : Source de CAPA..... | 25 |
| Figure III.1 : la compagnie pharmaceutique EL KENDI de Zéralda, Alger..... | 31 |
| Figure III.2 : Logigramme des matières entrant dans la fabrication d'EXVAL [®] 80mg/5 mg.. | 38 |
| Figure IV.1 : Carte de contrôle de la dureté moyenne pour les deux procédés de compression..... | 52 |

LISTE DES TABLEAUX

| | |
|--|----|
| Tableau I.1 : Résumé de l'application des outils de base de la qualité..... | 20 |
| Tableau III.1 : Propriétés des principes actifs..... | 33 |
| Tableau III.2 : Rôle des excipients..... | 33 |
| Tableau IV.1 : les déviations initiées concernant les échecs rencontrés au cours de la fabrication du comprimé pelliculé EXVAL [®] | 42 |
| Tableau IV.2 : Les changements mis en œuvre pour la fabrication du comprimé pelliculé EXVAL [®] | 44 |
| Tableau IV.3 : Paramètres d'environnement et vide de zone du lot A21..... | 46 |
| Tableau IV.4 : Matières premières entrant dans le procès du lot EXVAL [®] (80/5) mg A21..... | 47 |
| Tableau IV.5 : les lots concernés par l'étude comparative..... | 49 |
| Tableau IV.6 : date d'étalonnages des équipements utilisés..... | 50 |
| Tableau IV.7 : l'état des formations du personnels opérants lors du processus de fabrication et de compression du produit EXVAL [®] 80/5mg lot A21..... | 51 |
| Tableau IV.8: Proposition d'approche de l'outil qualité PDCA dans la gestion des CAPA..... | 54 |

INTRODUCTION GÉNÉRALE

La qualité en tant que discipline scientifique ne s'est développée que vers la fin du 19ème et début du 20ème siècle lorsque sous l'effet du progrès technologique, l'activité économique est passée du stade de l'artisanat au stade de l'industrie, et de la production personnalisée à la production en série de masse, ce qui a créé un bouleversement dans la fonction qualité. Une telle situation a favorisé la réflexion des théoriciens de la qualité à l'époque, pour développer cette discipline afin qu'elle réponde aux besoins de l'industrie en termes de compétitivité.

Les efforts fournis dans ce sens ont abouti au développement de plusieurs modes de management qualité, allons du contrôle statistique des produits finis inventé au cours des années 1920, au management total de la qualité considéré comme étant le challenge des années 2000, en passant par l'assurance qualité largement développée durant les années 1970-1980. De tels développements avaient pour conséquences une évolution au niveau de la conception de la qualité, mais aussi, au niveau de sa réalisation et ses exigences.

L'environnement industriel impose aux entreprises de démontrer la constance de la qualité de leur production, l'industrie pharmaceutique n'échappe pas elle aussi à cette règle étant dans le monde entier, un élément important des systèmes de santé comprenant de nombreux services et entreprises, publics ou privés, qui découvrent, mettent au point, fabriquent et commercialisent des médicaments au service de la santé humaine et vétérinaire, elle s'est donc dotée depuis longtemps d'outils adaptés à la maîtrise de la qualité, et s'est pleinement impliquée dans la réalisation d'une démarche qualité avec l'obligation de structurer cette démarche et de la positionner comme projet d'entreprise.

En effet, les industries pharmaceutiques ont su s'adapter aux différentes évolutions avec des élévations vers le haut niveau de qualité requis, du passage des systèmes de contrôle de la qualité, à l'assurance de la qualité, et aujourd'hui à la maîtrise des risques. Seul un système d'assurance de la qualité intégrant l'analyse des risques, la maîtrise de tous les paramètres et une traçabilité totale des opérations via un dossier de lot bien maîtrisé, peut aujourd'hui autoriser la libération d'un produit sur le marché.

Dans le cadre d'une production, souvent la survenu d'anomalies n'est pas totalement exclu ce qui rend la présence de processus de gestion indispensable tel que la mise en place d'investigation pour l'identification de l'origine de l'anomalie et de plan d'action à mener pour la gestion de cette dernière, éliminer la récurrence et sécuriser le processus et le produit.

Dans cette perspective de rigueur croissante et dans un souci de fournir des produits de plus en plus purs, tout risque d'écart doit être connu, reconnu et maîtrisé. La maîtrise des anomalies occupe une position clé dans la lutte contre les risques de déviation. Elle est, par conséquence, garante de la qualité du produit fabriqué.

L'objectif de ce travail est de répondre à la problématique : comment établir un plan CAPA pour résoudre une non-conformité ?

Ce travail s'articule en quatre chapitres : le premier chapitre présente la qualité en industrie pharmaceutique, l'étude du contexte, des exigences réglementaires et normatives actuelles et l'amélioration continue du système qualité pharmaceutique ainsi que les outils qualité majoritairement utilisés en industrie.

Le second chapitre concerne la gestion des non conformités en industrie pharmaceutique et les moyens mis en œuvre pour permettre la résolution de ces dernières.

Le troisième chapitre donne une description du comprimé pelliculé EXVAL[®] et des méthodes et matériaux utilisés pour sa fabrication.

Le dernier chapitre traite un cas réel de mise en place d'un plan CAPA et l'optimisation de la gestion des non-conformités sur l'une des productions du comprimé étudié.

Ce travail s'est fondé sur de réels cas rencontrés lors de notre stage de fin d'étude au sein du laboratoire EL KENDI située au niveau de la zone industrielle de Sidi Abdellah (Zeralda).

I **GESTION DE LA**
QUALITÉ DANS
L'INDUSTRIE
PHARMACEUTIQUE

La qualité est un domaine très vaste qui peut être interprété de différentes manières selon le point de vue où l'on se trouve. Que l'on soit client ou producteur, la qualité sera perçue différemment.

Pour trouver l'origine du mot qualité, il faut remonter un siècle avant J-C où Cicéron (homme d'État romain et auteur latin) utilise la notion de qualitas pour définir « la manière d'être, fait de ce qu'on est » pour, en quelque sorte, opposer l'être et l'avoir [1] Rey, Tomi, Hordé, Tanet, 2010]. Qualitas est un mot formé à partir du grec « qualis » signifiant "tel", "quel", "tel quel". La première définition qui est donnée à la qualité est le reflet d'une manière d'être. Qu'en est-il de nos jours ?

I.1 La qualité

I.1.1 Définition de la qualité

La qualité étant une activité, une manière d'être qui touche tous les domaines et tous les êtres humains, il n'est pas possible d'en donner une et une seule définition. La qualité est un terme beaucoup plus compliqué qu'il n'y paraît. Pour exemple, le dictionnaire Larousse donne huit définitions de celle-ci [2] [Larousse, 2016]:

- « Aspect, manière d'être de quelque chose, ensemble des modalités sous lesquelles quelque chose se présente.»
- « Ensemble des caractères, des propriétés qui font que quelque chose correspond bien ou mal à sa nature, à ce qu'on en attend.»
- « Ce qui rend quelque chose supérieur à la moyenne.»
- « Chacun des aspects positifs de quelque chose qui font qu'il correspond au mieux à ce qu'on en attend. »

I.1.1.1 Selon le point de vue

Pour pouvoir comprendre et définir le concept la qualité d'un produit, il faut s'attarder sur les différents acteurs qui y participent. A travers leur point de vue et leurs attentes, il sera possible de mettre en avant une définition de la qualité, et permettra de donner un sens à ce qu'est la qualité en industrie pharmaceutique.

I.1.1.1.1 Le client

Il est possible de distinguer deux types de client, le client externe et le client interne. Le client externe est le client à qui est destiné le produit final fabriqué par l'entreprise. Il est la base du processus de fabrication, car c'est lui qui va générer et dicter les étapes en amont afin de pouvoir être satisfait de la qualité finale. L'utilisateur définit la qualité d'un produit sur la base de sa satisfaction, conditionnée par:

- Les caractéristiques du produit et sa capacité à remplir sa fonction
- La fiabilité du produit ou du service
- La durabilité du produit ou du service
- La performance
- L'écoute donnée à ses attentes
- Le coût
- L'esthétisme
- Le respect des normes...

Outres ces éléments mesurables et quantifiables, il est également possible pour le client de se baser sur des éléments plus subjectifs et comportementaux tels que: la psychologie, l'affection, la socio-démographie... La qualité pour un client est donc la somme de ces différentes composantes amenant à sa satisfaction.

Avant de satisfaire la clientèle externe (utilisateur), il faut s'assurer de la satisfaction d'un autre type de client, le client interne. Ce client intervient directement dans l'élaboration, la fabrication du produit ou du service et est donc intégré à l'entreprise. L'attente de ce client est la même que celle du client externe: la satisfaction du produit qu'on lui fournit.

En plus des composantes requises par le client externe, en interne il faut une synergie parfaite entre les services, les collègues et la direction. La communication, des outils appropriés, des contrôles, des objectifs et des résultats sont des composantes supplémentaires que requiert la satisfaction du client interne. Si le client interne est satisfait, la qualité du service ou du produit est assurée. Le client, qu'il soit externe ou interne, définit la qualité à l'aide de ses attentes et souhaits et la juge via le résultat obtenu, perçu au final.

Un produit ou un service de qualité pour un client, est proportionnel à son niveau de satisfaction. « La satisfaction est un jugement de valeur, une opinion, un avis qui résulte de la confrontation entre le service perçu et le service attendu. » [3] [Tremblay, 2016]

I.1.1.1.2 L'entreprise

Pour l'entreprise, la qualité est basée sur une politique et des objectifs qui permettent de maintenir et d'améliorer [4] :

- sa compétitivité;
- l'organisation et la mobilisation du personnel;
- l'efficacité de ses processus;
- la qualité de ses produits;
- son adaptation à son environnement et aux évolutions réglementaires et commerciales.

Un produit ou un service de qualité pour une entreprise est reflété par sa performance à maintenir et améliorer sa réponse aux attentes du client (**figure I.1**)

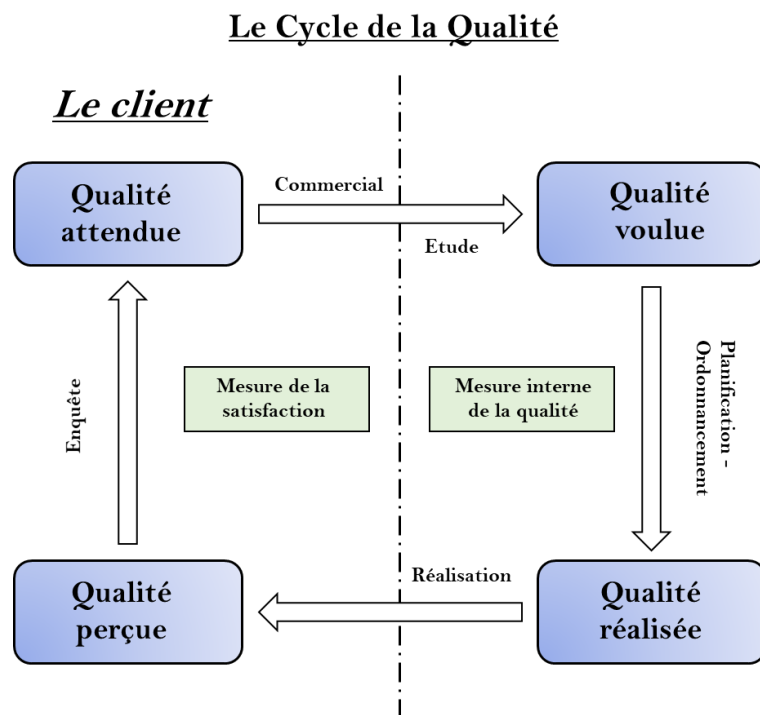


Figure I.1 : Adéquation entre les exigences clients / entreprise

I.1.1.2 Selon les organismes de normalisation

L'International Standardization Organization ou Organisation Internationale pour la Normalisation (ISO) [5], met en place des normes internationales pertinentes pour les entreprises, élaborées par des professionnels. La qualité fait partie des domaines traités.

Au début, l'ISO introduit la qualité dans l'ISO 8402 et la décrit comme étant : "l'ensemble des caractéristiques d'une entité qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire les besoins exprimés ou implicites" [6] [ISO, 1994].

En 2000, L'ISO 8402 est supprimée pour être intégrée à la série des normes ISO 9000.

Désormais, la qualité est décrite par l'ISO 9000 comme étant "Aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques à satisfaire des exigences" [7] [ISO, 2015]. Dans la série des normes ISO 9000, on se concentre plus sur le fond que sur la forme, en détaillant des sujets comme:

- L'orientation client;
- L'approche système;
- L'amélioration continue.

I.2 Les référentiels utilisés en qualité

I.2.1 Bonnes Pratiques de Fabrication [8]

Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) constituent un ensemble de règles, qui ont valeur de loi, et qui décrivent et encadrent la production des médicaments à usage humain et vétérinaire. Elles permettent de garantir un degré élevé de qualité du médicament, afin qu'il puisse être utilisé dans les meilleures conditions par les patients.

Le but étant de mettre en place ce haut niveau de qualité à la source, plutôt que de le contrôler.

Ces règles de bonnes pratiques sont évolutives. Aux Etats-Unis par exemple, on parle de current GMP's (cGMP's), ce qui signifie que les bonnes pratiques sont définies par leur interprétation actuelle. En France, les BPF sont actuellement organisées en 3 parties :

- **Partie 1** : Bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain
- **Partie 2** : Bonnes pratiques de fabrication pour les substances actives utilisées comme matière première dans les médicaments
- **Partie 3** : Documents relatifs aux bonnes pratiques de fabrication

I.2.2 International Conference on Harmonization [9, 10]

La conférence internationale sur l'harmonisation qui a été créée en 1990, rassemble des représentants des différents pays d'Europe, du Japon et des Etats-Unis. Elle a pour objectif d'harmoniser les exigences concernant l'enregistrement des médicaments à usage humain, et de discuter de ses aspects scientifiques et techniques. Cette harmonisation vise ainsi à garantir la sûreté, la qualité, et l'efficacité des médicaments enregistrés dans les différents pays participants. Afin de pouvoir faire partie de cette conférence, les pays participants doivent au préalable disposer d'un système certifié et homologué de réglementation pharmaceutique, et de respect des bonnes pratiques de fabrication.

Cette commission a largement évolué depuis les années 1990, dans le but de répondre à la mondialisation des médicaments, à la pression du commerce international, et de permettre à tous d'accéder à la santé.

L'ICH établit ainsi des lignes directrices dans quatre domaines, que les laboratoires peuvent suivre pour le développement et la fabrication de leurs produits. Bien que leur application soit considérée comme nécessaire par beaucoup, leur application n'est pas obligatoire. Ces quatre domaines sont :

- Q : Qualité
- S : Sécurité
- E : Efficacité
- M : Multidisciplinaires

Parmi les lignes directrices les plus connues, on peut citer ICH E6 qui concerne les bonnes pratiques cliniques, ICH Q1 pour la stabilité, ICH Q6 relatif aux spécifications, ou encore ICH Q10 spécifique au système qualité pharmaceutique.

Ces recommandations ont pour objectif ultime d'augmenter la qualité de vie des populations, mais leur mise en place représente un coût élevé pour les industries. Par ailleurs, seuls 17 pays composent l'ICH. 85% de la population mondiale n'est ainsi pas représentée, ce qui constitue un défaut de taille.

Un autre rôle majeur de l'ICH, a été de rédiger le for MeDRA (Médical Dictionary Regulatory Activities), dont le but était de regrouper tous les termes internationalement

reconnus, en vue de faciliter la réglementation des produits à usage humain. Elle a ainsi répondu au besoin des autorités, en leur permettant d'échanger plus aisément et avec exactitude, à échelle nationale ou internationale, des informations sur les différents médicaments.

I.2.3 International Organization for Standardization [11, 12]

L'ISO a pour traduction française "Organisation Internationale de Normalisation". Il s'agit d'une organisation non gouvernementale dont l'objectif principal est de faciliter la coordination et l'unification internationale des normes industrielles. Les normes ISO sont élaborées par des comités techniques constitués d'experts appartenant aux secteurs industriels, techniques et économiques.

Dans le domaine de l'industrie pharmaceutique, les normes relatives aux bonnes pratiques de management de la qualité sont définies dans les séries ISO 9000:2000 et ISO 9000:2008. Il s'agit des normes ISO 9000, ISO 9001 et ISO 9004.

• ISO 9000 "Systèmes de Management de la qualité – Principes essentiels et vocabulaire"

Cette norme définit le vocabulaire utilisé dans la norme ISO 9001 mais surtout les 8 principes qui sous-tendent le management de la qualité.

- L'orientation client
- Le leadership
- L'implication du personnel
- L'approche processus
- Le management par approche système
- L'amélioration continue
- L'approche factuelle pour la prise de décision
- Les relations mutuellement bénéficiaires avec les fournisseurs

• ISO 9001 "Systèmes de management de la qualité – Exigences"

Seule norme à pouvoir être utilisée à des fins de certification, elle fournit un ensemble d'exigences normalisées pour un SMQ. Elle définit comment établir, documenter et maintenir un système de management de la qualité efficace.

• ISO 9004 "Systèmes de management de la qualité – Lignes directrices pour l'amélioration des performances"

Cette norme décrit les éléments constitutifs d'un système de management de la qualité et fournit les lignes directrices de la démarche à mettre en œuvre permettant aux entreprises de réaliser des performances durables.

I.3 Management de la qualité :

La démarche qualité conduit à la mise en place d'une organisation adaptée : le système de management de la qualité.

Selon l'ISO, le système de management de la qualité est défini comme un système de management permettant d'orienter et de contrôler un organisme (ex. : entreprise) en matière de qualité ; le système de management est lui-même défini comme un système permettant d'établir une politique et des objectifs et d'atteindre ces objectifs. [13]

Ce système vise à bâtir un dispositif cohérent d'amélioration comprenant les éléments qui vont faire que la démarche de progrès sera efficace et durable, permettant ainsi à l'établissement d'atteindre les objectifs qu'il s'est fixés.

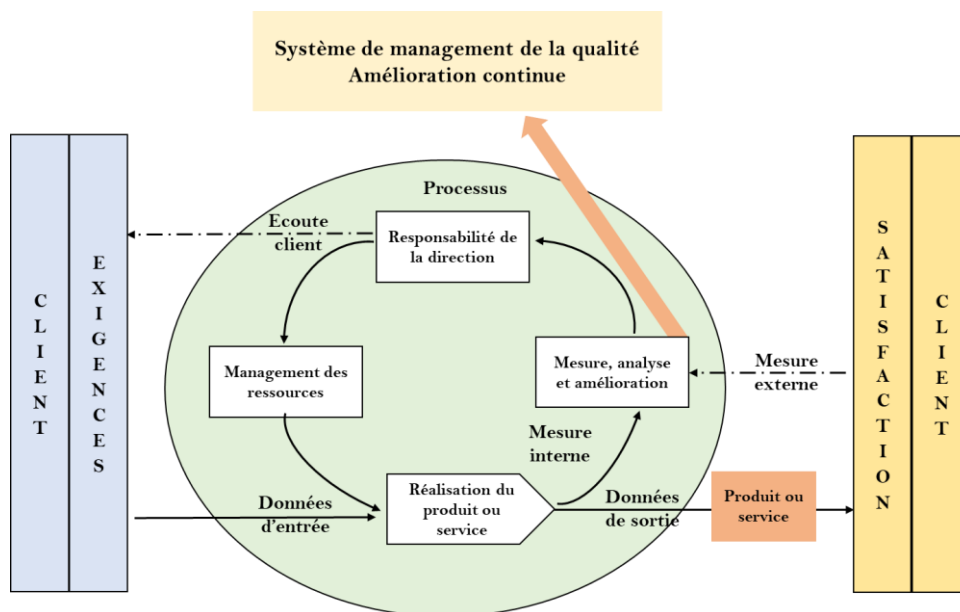


Figure I.2 : schéma d'un système SMQ

I.3.1. L'assurance qualité et sa démarche

L'assurance qualité est la « partie du management de la qualité visant à donner confiance en ce que les exigences pour la qualité seront satisfaites ». [13]

C'est « l'ensemble des actions préétablies et systématiques nécessaires pour donner la confiance appropriée en ce qu'un produit ou service satisfera aux exigences données relatives à la qualité. L'assurance de la qualité est une méthode préventive qui intègre le concept de contrôle du service rendu et le complète par des actions de prévention des défauts. » [14]

Elle a pour but de démontrer que cette maîtrise des processus est effective et efficace, afin d'instaurer une relation de confiance avec le client.

Cette relation de confiance avec le client est mise en place en démontrant la maîtrise des processus et la conformité des produits/services aux exigences définies. [15]

Dans la pratique, l'assurance de la qualité obéit aux règles suivantes :

- Ecrire ce que l'on doit faire (Procédures, Plans Qualité, Manuel Qualité);
- Faire ce que l'on a écrit
- Vérifier ce que l'on a fait est conforme à ce qu'on a écrit.
- Garder la trace (Traçabilité, Archivage) ;
- Vérifier ce qui est fait (Audit, Contrôle Qualité) ;
- Progresser (Corriger, Maintenir, Améliorer, Prévoir, Organiser).

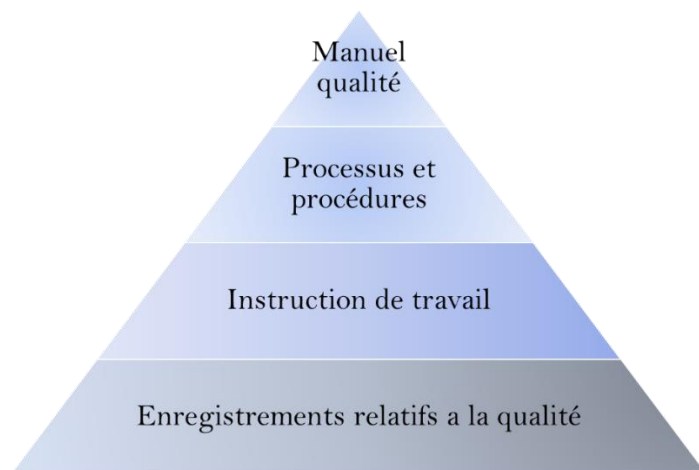


Figure I.3 : système documentaire qualité

I.3.2 les outils de qualité

Les outils de base de la qualité sont communément appelés les sept outils de la qualité. Ces outils sont le fruit des travaux de Deming et Juran au Japon. Leurs principaux objectifs

sont de collecter des données, de mesurer, d'analyser et de visualiser un problème, un dysfonctionnement. [16] [17]

I.3.2.1. La roue de Deming

La roue de Deming, du nom de son inventeur, représente une méthode de management de la qualité qui permet de s'inscrire dans un processus d'amélioration continue. Datant des années 50, elle est plus que jamais d'actualité.

Cette méthode est utilisée dans de nombreux domaines (logistique, finance, production, marketing, ressources humaines...) et se décompose en quatre phases, qu'il faut répéter, tant que le niveau de qualité souhaité n'est pas atteint.

Ces quatre phases sont les suivantes :

- Plan : Préparer, planifier ce qu'on va réaliser, établir les objectifs, définir les tâches à exécuter, estimer les coûts...
- Do : Faire, réaliser les tâches prévues.
- Check : Vérifier les résultats, et les contrôler avec les prévisions.
- Act : Corriger, identifier les causes des écarts entre ce qui était prévu, et ce qui a été réalisé, redéfinir le processus si nécessaire.

On représente une cale sous la roue, symbolisant l'expérience, ce qui exclut tout retour en arrière. A chaque étape, la roue avance d'un quart de tour, symbolisant également cette progression constante, et cette démarche d'amélioration continue.

Cette méthode est particulièrement adaptée à la résolution des problèmes au sein des entreprises. Elle leur permet, grâce à des cycles courts, de se remettre constamment en question. Toutefois, dans le cadre de situations de crise où une solution doit être trouvée d'urgence, cette méthode est trop lourde à mettre en place

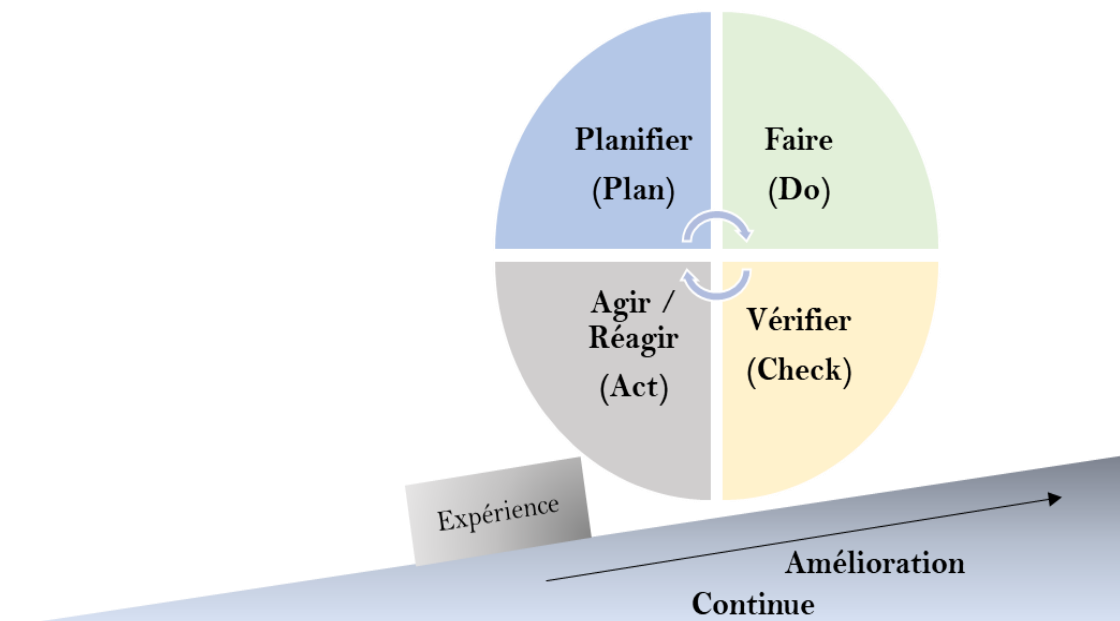


Figure I.4 : Roue de Deming

I.3.2.2 Le diagramme d'Ishikawa

Le diagramme d'Ishikawa, aussi appelé diagramme en arêtes de poisson, ou diagramme de causes et effets, est également un outil de gestion de qualité qui permet d'identifier les causes d'un problème.

Il s'articule autour du concept des 5M, ce qui signifie que lorsqu'un problème survient, il faut en rechercher l'origine autour des cinq causes suivantes :

- **Matières** : Les matières premières
- **Matériel** : L'équipement, les machines, le matériel informatique, les logiciels
- **Méthodes** : Méthodes techniques et procédures,
- **Milieu** : L'environnement, le contexte de travail
- **Main d'œuvre** : Les interventions humaines, le personnel

Ce diagramme d'Ishikawa est souvent utilisé dans le cadre de brainstorming, lorsqu'on cherche à identifier les causes d'un effet précis.

Certaines variantes existent, puisqu'on parle parfois des « 6M », lorsqu'on ajoute aux cinq domaines précédents, celui de la « Mesure » qui prend en compte le biais ou les erreurs

liées aux outils permettant les analyses. Les entreprises de services parlent quant à elle des « 8M », et ajoutent à la version précédente, les notions de « management » et de « moyens financiers ».

Il peut également arriver que le terme de « maintenance », correspondant au « 9ème M » soit ajouté. Un équipement peut donner satisfaction à l'état neuf, ou lorsqu'il est correctement entretenu, mais un défaut de maintenance peut être à l'origine de certains défauts ou de pannes.

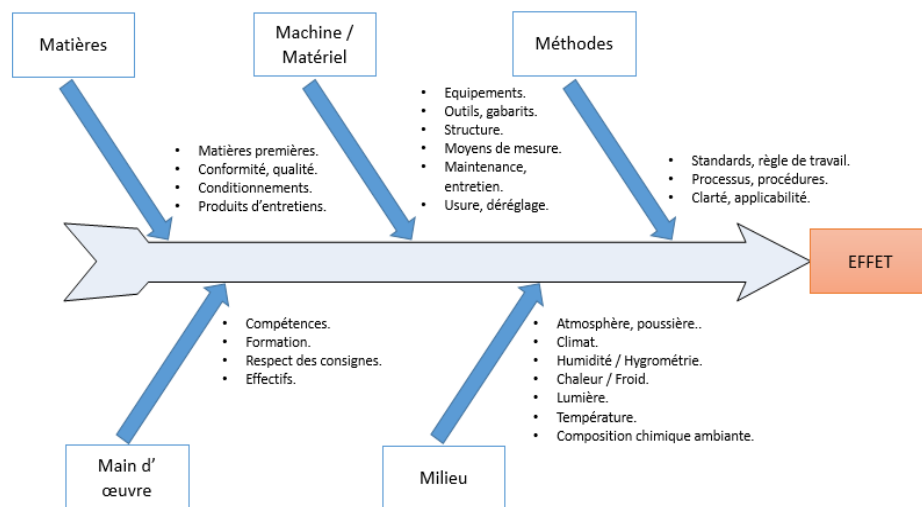


Figure I.5 : Diagramme d'Ishikawa

I.3.2.3 La règle des « cinq pourquoi »

Cette règle des « cinq pourquoi » est également un outil qualité, utilisé pour résoudre certains problèmes, et permettant d'identifier les causes profondes d'un dysfonctionnement.

En se posant plusieurs fois la question « pourquoi », on retire une à une les différentes couches menant à un problème, pour enfin arriver à la cause racine. En règle générale, il faut se poser cinq fois la question « pourquoi », pour déceler la cause racine. Toutefois, selon la nature du problème, il se peut que l'on ait à se poser plus ou moins de cinq fois la question.

Cette méthode est simple d'utilisation, mais afin de la rendre efficace, il convient de respecter certaines règles, telles que :

- Ne l'utiliser qu'avec des personnes directement concernées par le problème
- Rester factuel
- Ne pas travailler par déduction, ou en émettant des suppositions
- Se cantonner uniquement aux causes pour lesquelles il est possible d'effectuer un contrôle

Un problème ne se limitera généralement pas à une seule cause, mais la règle des « cinq pourquoi » restera la même. Il faudra ainsi traiter chacune des causes, pour déceler la ou les causes racines.

On peut rapprocher la règle des cinq pourquoi à la règle des « cinq M ». Ainsi, à la question « pourquoi ce problème est apparu », il faudra se poser successivement les questions suivantes :

- Certaines causes proviennent-elles de la main d'œuvre ?
- Certaines causes proviennent-elles des matières utilisées?
- Certaines causes proviennent-elles des méthodes?
- Certaines causes proviennent-elles du milieu ou du contexte de travail ?
- Certaines causes proviennent-elles des machines?

Cette méthode est donc adaptée à de nombreuses entreprises, et permet de résoudre un problème récurrent, qui est celui d'arrêter la recherche de causes dès que la première a été identifiée. Toutefois, pour les cas complexes impliquant plusieurs causes, cette démarche n'est pas adaptée [18]

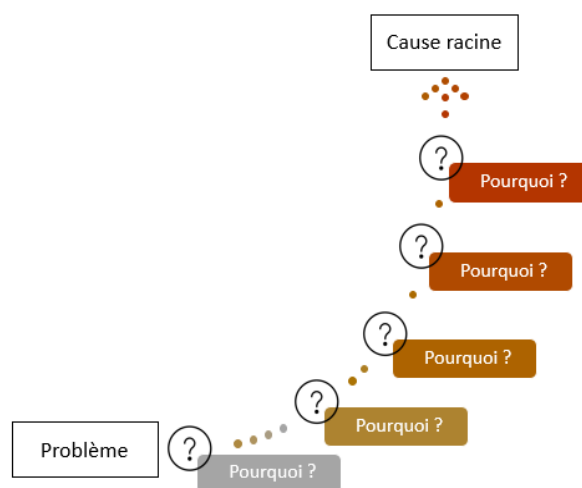


Figure I.6 : La règle des 5 pourquoi

I.3.2.4. La méthode QOOQCCP

La méthode QOOQCCP, également appelée méthode de questionnement, est aussi très utilisée dans le domaine de la qualité. Elle permet, en se posant un certain nombre de questions ouvertes, de cerner précisément un problème, de le résoudre, et d'y apporter des actions correctives.

Elle est adaptable à de nombreuses problématiques, et se décompose en 3 grandes étapes :

- Une description de la situation initiale
- Faire ressortir les problèmes principaux, et les hiérarchiser
- Trouver des solutions, et proposer des actions correctives adaptées

Ainsi, en se posant les différentes questions suivantes, une analyse presque exhaustive de la situation est effectuée, et de nombreux domaines sont explorés. La qualité de la réponse à ces différentes questions, conditionnera celle de l'analyse.

- Quoi : objet, action, procédés...
- Qui : le personnel, les clients, les fournisseurs...
- Où : lieu, services, locaux...
- Quand : durée, fréquence, moment, délai...
- Comment : moyens, procédures, modes opératoires
- Combien : budget, coût, ressources...
- Pourquoi : actions correctives, préventives, atteinte des objectifs...

Afin d'affiner l'analyse, on peut également se poser la question « pourquoi », à chaque question du QOOQCCP.

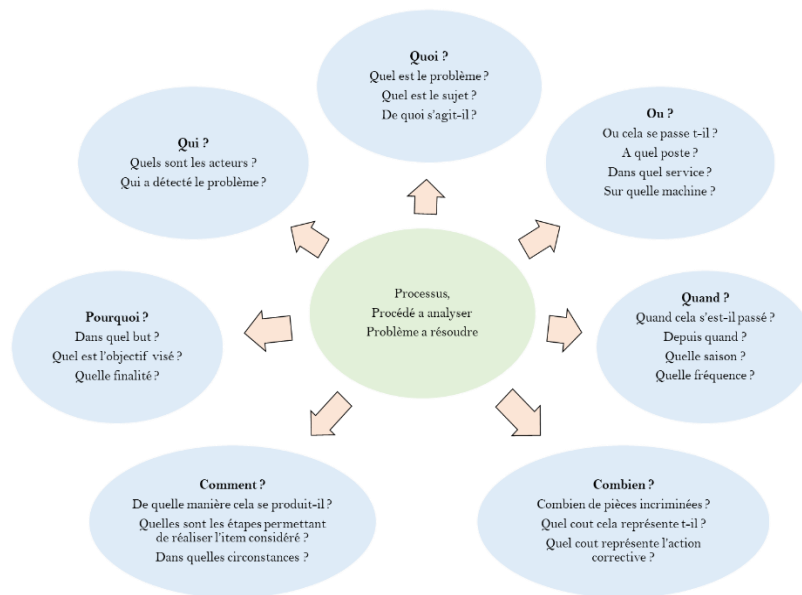


Figure I.7 : La méthode QQQCCP

I.3.2.5 Le diagramme de Pareto

Conçue par l'économiste Vilfredo Pareto, et popularisée dans le domaine de la qualité par Juran. Le diagramme de Pareto, est un graphique qui repose sur la loi empirique du 80/20, c'est-à-dire que 20% des causes permettent d'expliquer 80% du problème.

Ici l'objectif est de mettre en évidence les principales causes ayant un effet sur le problème et donc d'agir de façon sélective sur ces causes.

La première étape est de faire un recueil de données sur les différentes causes ciblées pour construire le graphique par la suite. Pour chaque cause, identifier le nombre de fois où la cause a eu une influence sur le problème, faire le total et le mettre sous forme de pourcentage (voir tableau ci-dessous).

| Causes | Nombre de fois | Pourcentages (%) |
|---------|----------------|------------------|
| Cause A | 15 | 24 |
| Cause B | 9 | 14 |
| Cause C | 6 | 9 |
| Cause D | 13 | 20 |
| Cause E | 2 | 3 |
| Cause F | 19 | 30 |
| Total | 64 | 100% |

Par la suite classer les causes par ordre décroissant de la mesure de comparaison, et faire une troisième colonne avec le pourcentage cumulé.

| Causes | Nombre de fois | Pourcentages (%) | Pourcentage cumulés (%) |
|---------|----------------|------------------|-------------------------|
| Cause F | 21 | 33 | 33 |
| Cause B | 17 | 27 | 60 |
| Cause C | 13 | 20 | 80 |
| Cause D | 7 | 11 | 91 |
| Cause E | 4 | 6 | 97 |
| Cause F | 2 | 3 | 100 |
| Total | 64 | 100% | 100 |

Construire le graphique :

- Axe des abscisses : représente les causes
- Axe des ordonnées :
 - A gauche : Fréquence à laquelle est survenue la cause
 - A droite : Fréquence cumulée des données (0 - 100%)

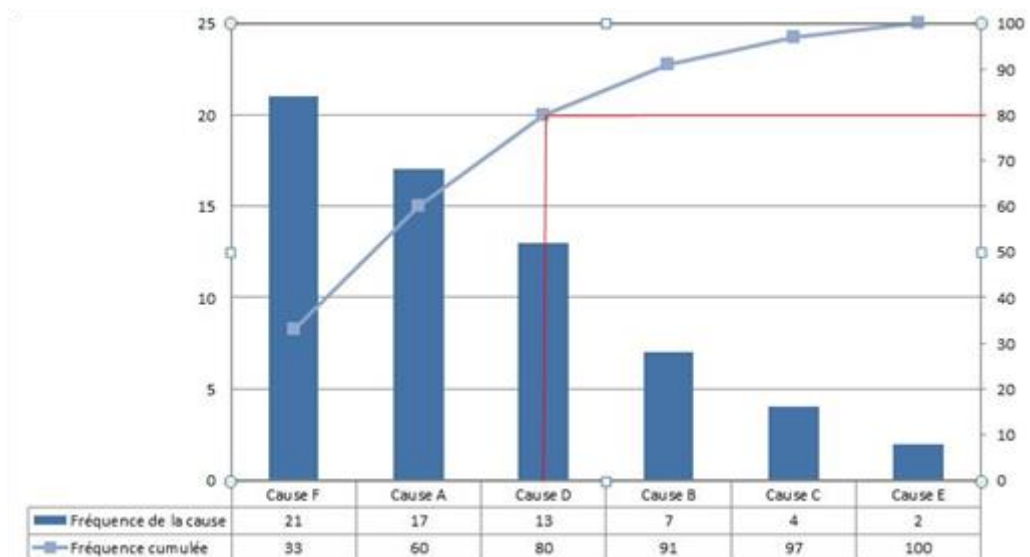


Figure I.8 : Schéma d'un diagramme de Pareto

Pour interpréter les résultats de ce graphique, il faut regarder la courbe des fréquences cumulées. Lorsque la valeur de 80% est atteinte, les principales causes du


problème sont identifiées. Ici sur le graphique, les causes F, A et D sont les principales causes.

I.3.2.6 Les feuilles de relevé de données

La feuille de relevé de données, qui doit être spécifique à un recueil de données, est un document qui permet de rassembler des informations de manière méthodique afin de les rendre facilement utilisables et/ ou vérifiables.

L'objectif de la feuille de relevé, est de concentrer des informations dans un document afin de mesurer un phénomène, d'analyser le problème rencontré, de déterminer une périodicité à un phénomène, d'effectuer une vérification des actions mises en place.

REPUBLIQUE DU CAMEROUN
PAIX - TRAVAIL - PATRIE
MINISTRE DE LA SANTE PUBLIQUE



REPUBLIC OF CAMEROON
PEACE - WORK - FATHERLAND
MINISTRY OF PUBLIC HEALTH

FICHE DE CONTRÔLE DE TEMPERATURE ET D'HYGROMETRIE

Région _____ Aire de Santé _____
 District de Santé _____ Nom de la Structure _____

Température Min _____ Humidité relative Min _____
 Température Max _____ Humidité relative max _____ Emplacement _____

| Date | Heure | | Température (°C) | | Humidité relative (%) | | Observations et Nom/Signature |
|------|-------|------|------------------|------|-----------------------|------|-------------------------------|
| | Matin | Soir | Matin | Soir | Matin | Soir | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |

Figure I.9 : Exemple de feuille de relevé de données

I.3.2.7 Les cartes de contrôle

La carte de contrôle est un support sur lequel on reporte des données statistiques de fabrication ou d'un processus afin d'en voir les variations. Outils créés par Shewart C'est un des outils relatifs à la maîtrise statistiques des processus.

La carte de contrôle a pour but d'avoir une vue sur le processus de fabrication, d'en voir les fluctuations, et de ce fait d'intervenir rapidement sur la défaillance.

Pour construire une carte de contrôle, il faut se baser sur des données concrètes, c'est pour cela qu'il est utile de s'aider par exemple de feuilles de relevé de données.

Les cartes de contrôle, sont généralement élaborées à l'aide de données apportées par des échantillons représentatifs de la production. Pour commencer, il faut choisir une caractéristique représentative du processus, ensuite, il faut déterminer une périodicité et pour terminer, il faut faire les calculs statistiques (à partir des bases de données de la caractéristique choisie) afin de déterminer la moyenne, et les différentes limites (hautes et basses) desquelles ne doivent pas sortir les valeurs. Tout cela est ensuite reporté sur un graphique. (**Figure I.10**)

Pour finir, il faut analyser le comportement, l'évolution des valeurs (s'il y en a hors tolérance ou non), ce qui permettra de tirer des conclusions sur l'efficacité du processus, de la production.

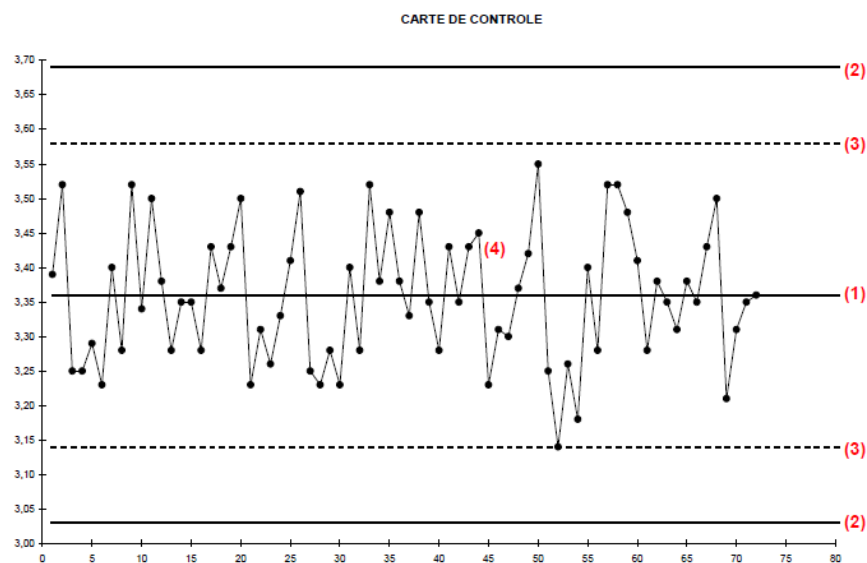


Figure I.10 : forme d'une carte de contrôle [19]

Tableau I.1 : Résumé de l'application des outils de base de la qualité

| Outils | Définir | Identifier | Mesurer | Choisir | Collecter | Analyser | Visualiser |
|---------------------------------------|----------------|-------------------|----------------|----------------|------------------|-----------------|-------------------|
| Roue de Deming | X | X | | X | X | | |
| Feuilles de relevé des données | | | X | | X | | |
| QOQCP | X | | | | | X | |
| Cartes de contrôle | | | X | | | X | X |
| 5 pourquoi | | | | X | | X | |
| Diagramme causes-Effets | | | | | | X | X |
| Diagramme de Pareto | | | X | X | | X | X |

II

GESTION DES

NON -

CONFORMITES

Les produits fabriqués dans une industrie pharmaceutique doivent être en conformité avec les exigences pharmaceutiques et réglementaires tout au long de leur vie. Or, dans la réalité quotidienne du fonctionnement normal d'une entreprise, il arrive qu'il y ait des modifications, des déviations, par rapport aux référentiels appliqués. Il est important pour l'entreprise de rapidement évaluer les incidences et conséquences de ces actes pour identifier les suites à donner et les contraintes réglementaires qui vont en découler.

II.1 Définition des non-conformités

Selon la norme ISO 9001: 2015 [20], une non-conformité est une « non-satisfaction d'une exigence ». Autrement dit, comme explicité précédemment c'est la non-adéquation entre la qualité réalisée et la qualité attendue.

Selon les ouvrages, les non-conformités peuvent également être nommées « anomalies ». Il s'agit donc d'un écart entre ce qui doit être fait (exigence) et ce qui a été fait. Dans le domaine pharmaceutique, les exigences peuvent être internes ou externes.

Les exigences internes correspondent aux spécifications issues des déclarations des dossiers d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), ou des paramètres relevés lors des étapes de Qualification/Validation des procédés.

Les exigences externes sont dictées par les textes réglementaires ou normatifs tels que le Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) [21] ou les normes ISO.

II.2 Technique de gestion des déviations

II.2.1 Définition d'une déviation

Selon les BPF « tout écart par rapport aux instructions ou aux procédures doit être évité dans la mesure du possible. En cas d'écart celui-ci doit éventuellement faire l'objet d'une dérogation écrite par une personne compétente. La direction du Contrôle de la Qualité doit être impliquée si nécessaire »

C'est un écart par rapport à une norme, une règle ou une opération qui peut être provisoire ou définitive. Cette dernière nécessite une étude d'impact qui amène à une décision.

II.2.2 Classification des déviations [22]

On distingue 3 types de déviation selon leur criticité:

- **Déviations Mineures** : lorsque la déviation n'affecte aucun attribut de qualité, paramètre de processus critique ou équipement ou instrument critique pour le processus ou le contrôle, il serait classé comme mineur et traité comme tel par la procédure applicable sur le site.
- **Déviations Majeures** : lorsque la déviation affecte un attribut de qualité. Paramètre de processus critique ou équipement ou instrument critique pour le processus ou le contrôle. Dont l'impact négatif sur les patients (ou personnel environnement) est improbable. L'écart est classé comme majeur nécessitant une action immédiate. Une investigation et une documentation telle qu'elle est indiquée dans SOP approprié.
- **Déviations critiques** : lorsque la déviation affecte un attribut de qualité, paramètre de processus critique ou équipement ou instrument critique pour le processus ou le contrôle. Dont l'impact négatif sur les patients (ou personnel environnement) est hautement probable, y compris une situation menaçant la durée de vie d'un produit sur le marché (quand les produits ne sont pas sous le contrôle du site de fabrication), l'écart est classé comme critique nécessitant une action immédiate, une investigation et une documentation telle qu'elle est indiquée dans SOP approprié.

Une déviation qualité est un écart imprévu d'une procédure ou d'un document écrit, pendant une étape de fabrication ou de contrôle. Il peut s'agir aussi d'une non-conformité à des spécifications approuvées ou toute défaillance de systèmes relatifs aux BPF. Les déviations sont évaluées selon l'écart à la conformité et/ ou au risque qu'elles présentent pour la santé du patient et ou les exigences des autorités réglementaires.

Parmi l'ensemble des déviations enregistrées sur un site, les déviations qualité sont, en général, les plus courantes.

II.2.3. Les étapes de la gestion d'une déviation

La gestion d'une déviation se fait en plusieurs étapes : [23]

- **La détection du problème** : est l'étape initiale du processus. Elle consiste en la définition claire du problème avec la source d'information, les détails explicatifs et l'évidence de l'existence du problème. Parmi les sources qui peuvent mener à l'identification du problème on trouve l'audit interne.
- **L'évaluation** : des problèmes identifiés permet de déterminer le besoin en actions correctives et préventives ainsi que le niveau des actions nécessaires. L'impact

potentiel, le risque actuel et les actions correctives immédiates sont définis dans cette étape.

- **L'investigation** : est menée dans le but de corriger le problème, d'identifier et de rectifier tous les effets de ce problème et de mettre en place des contrôles pour prévenir la récurrence de la situation.
- **L'analyse** : détermine les causes réelles du problème, ses causes racines et les causes qui lui sont associées.
- **Le plan d'action** : En utilisant les résultats de l'analyse, la méthode optimale pour corriger la situation et prévenir sa récurrence est déterminée. Un plan d'action est développé. Il devrait comporter : les points à compléter, les documents à réviser, les méthodes à changer, la formation du personnel, les contrôles pour prévenir la récurrence ainsi que les responsabilités sur chaque action. La mise en œuvre de l'action est décrite de façon générale dans le plan.
- **la mise en place des actions** listées et décrites dans le plan doit être accompagnée d'un enregistrement complet. Tout écart dans la réalisation par rapport au plan d'action initial doit être justifié et documenté.
- **Suivi de l'efficacité de plan d'action** : est une étape fondamentale du processus. Les actions sont évaluées, la réalisation vérifiée et les documents ayant été utilisés réunis. L'évaluation est menée afin de s'assurer que les causes réelles du problème ont été résolues et un monitoring approprié est mis en place.

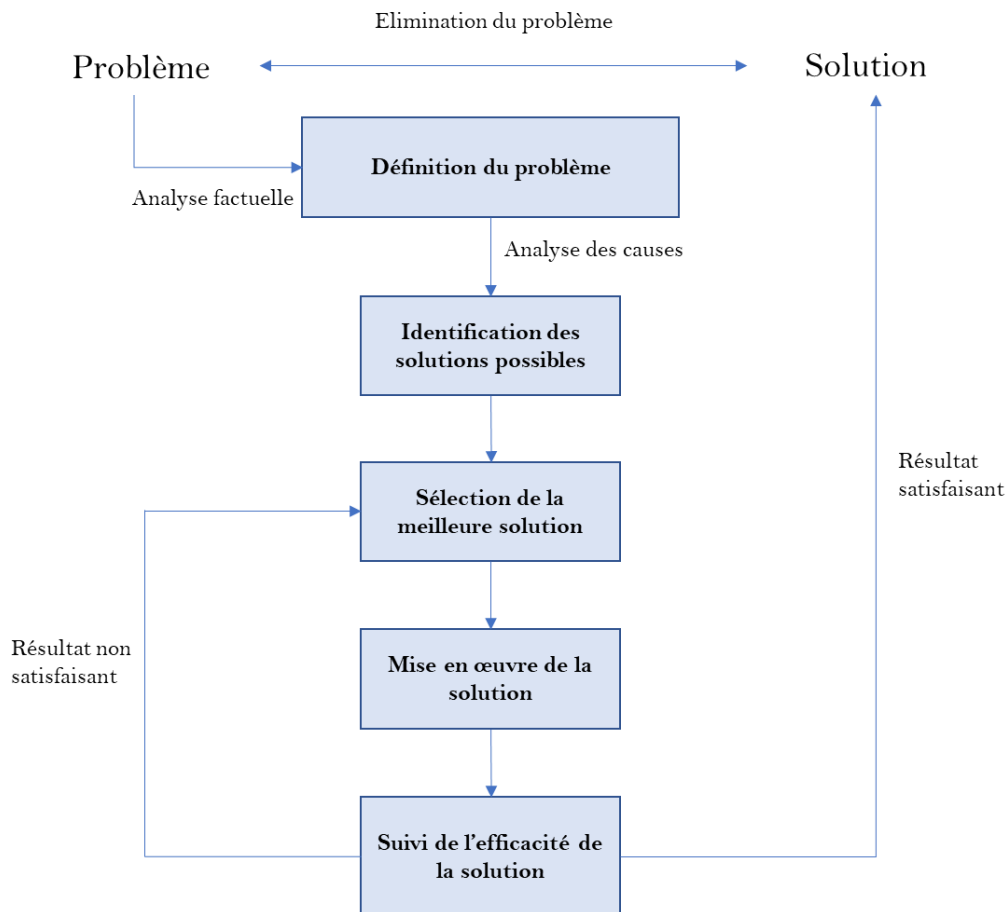


Figure II.1 : Schéma de la méthode de résolution de problème

II.3 CAPA « Corrective action, préventive action » [24]

II.3.1 Définition d'un CAPA

Selon les BPF, le but des CAPA est d'aboutir à une amélioration des produits et des processus et au renforcement de la compréhension des produits et processus.

Action préventive : Action visant à éliminer la cause d'une non-conformité potentielle

- Ou d'une autre situation potentielle indésirable.
- Il peut y avoir plusieurs causes à une non-conformité potentielle.
- Une action préventive est entreprise pour empêcher l'occurrence alors qu'une action corrective est entreprise pour empêcher la réapparition.

Action corrective : Action visant à éliminer la cause d'une non-conformité ou d'une autre situation indésirable détectée.

- Il peut y avoir plusieurs causes à une non-conformité.
- Une action corrective est entreprise pour empêcher la réapparition alors qu'une action préventive entreprise peut empêcher l'occurrence.

Hierarchisation des déviations et définition d'un seuil de déclenchement des CAPA afin de centraliser les actions sur les problèmes les plus critiques et les plus récurrents.

Chaque service responsable d'un système source a la charge de définir les actions permettant à l'assurance qualité de compléter le fichier CAPA.

Le CAPA est géré par l'Assurance Qualité pour l'aspect suivi.

Ces actions correctives ou préventives sont mises en place à la suite d'une déviation ayant un impact probable sur la qualité.

II.3.2 Création et suivi des CAPA

Les CAPA peuvent être mises en place à la suite de : auto-inspections, réclamations clients, audits externes, analyses de tendance, analyses de risque, déviations

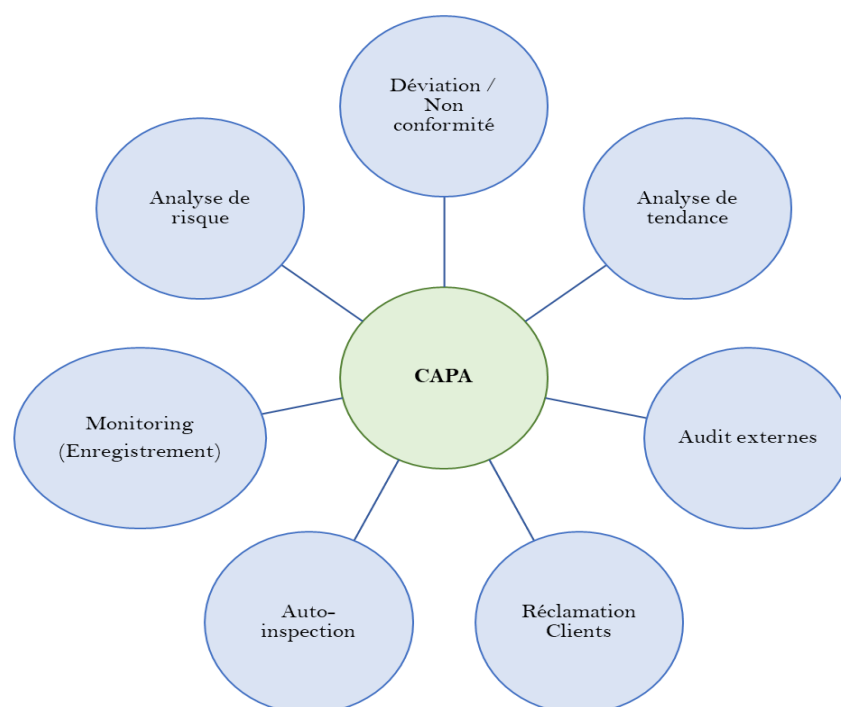


Figure II.2 : source de CAPA

Le suivi des actions correctives et préventives comporte 6 étapes :

- Identification du problème, non-conformité, déviation ou du problème potentiel.
- Evaluation de l'importance du problème et de son impact potentiel.
- Mise en œuvre de la procédure d'investigation avec définition des responsabilités et la réalisation d'une analyse du problème
- Définition d'un plan d'action
- Mise en œuvre du plan d'action
- Suivi et vérification de l'efficacité

« Ce système permet notamment d'assurer la clôture des NQ dans les délais, de regrouper les actions mises en œuvre et d'avoir une vue globale des différentes actions définies toutes sources confondues. »

Le plan d'action d'un CAPA doit comprendre les éléments à réaliser, les changements de documents, process, procédures, la formation du personnel, toute action de monitoring et de contrôle pour prévenir un problème ou sa récurrence.

Le plan d'action doit identifier la ou les personnes responsables de la réalisation de l'action et le délai prévisionnel de fin de l'action.

➤ La première étape : Identification du problème

La première étape du process CAPA est de clairement définir le problème. Cette information doit être claire, détaillée et la plus précise possible.

L'information peut provenir de différents systèmes sources, à savoir les Audits internes (Auto-inspection) et externes, les réclamations clients, les analyses de tendance, les analyses de risque, du Monitoring et enfin des déviations et non conformités.

Chacune des sources peut enregistrer l'information sur un support dédié et indépendant. Les actions liées à ces enregistrements sont reportées au niveau du CAPA par l'assurance qualité pour suivi.

➤ La deuxième étape : Evaluation de l'importance du problème

L'information enregistrée dans le système source est évaluée par l'utilisateur du système source afin de déterminer le besoin de définir une action corrective ou préventive.

Il faut préalablement déterminer l'impact potentiel du problème, le risque interne et le risque encouru par le client.

L'évaluation de l'impact potentiel qui est déterminé par l'impact en termes de coûts, fonctionnement, qualité du produit, sécurité, fiabilité et satisfaction client par l'utilisateur du système source.

L'évaluation du risque est définie par l'assurance qualité à partir du résultat de l'évaluation de l'impact potentiel par l'utilisateur du système source.

On peut noter 4 niveaux de risque :

- Le risque élevé correspond à un impact patient et sécurité.
- Le risque moyen correspond à un impact produit et client.
- Le risque faible correspond à un impact économique.
- Le risque est nul lorsqu'il n'y a aucun impact.

➤ La troisième étape : Le suivis des CAPA

Les actions correctives immédiates ne sont pas suivies dans le cadre du CAPA mais sont intégrées dans les systèmes sources.

Les actions correctives et préventives définies dans le plan d'action doivent être initiées, réalisées et documentées par le responsable de l'action en respectant les délais définis.

Les actions doivent être listées dans un tableau CAPA et tous les documents à modifier doivent y être listés.

Le suivi du plan d'action réalisé par l'assurance qualité est une étape fondamentale dans le processus CAPA puisqu'une évaluation est effectuée par l'assurance qualité pour s'assurer que l'action entreprise est efficace, en s'assurant que :

- Tous les objectifs du CAPA ont été atteints (vérifier que les actions ont corrigé ou prévenu le problème, ou donner l'assurance que la même situation ne se reproduira pas),
- Toutes les actions définies ont été réalisées et vérifiées dans les délais,
- Une communication et une formation appropriées ont été mises en place pour assurer que toutes les personnes concernées ont compris la situation et les changements qui ont été réalisés,
- Qu'il n'y a pas de risque pour que les actions décidées aient un effet contraire sur le produit ou sur le mode de fonctionnement.

II.4 Maitrise des changements (Change contrôle) : [25]

II.4.1 Définition

On trouve dans le glossaire des BPF 2011/8bis :

La maitrise des changements est un "système formel par lequel des représentants qualité des disciplines concernées examinent les changements proposés ou effectifs susceptibles de modifier le statut validé des installations, systèmes, équipements ou procédés. L'objectif est de déterminer les mesures pouvant s'avérer nécessaires pour garantir et démontrer que la validité du système perdure."

Le Change Control est une exigence réglementaire mise en avant par toutes les agences réglementaires internationales comme seul et unique moyen de garantir la maîtrise des procédés et la qualité produit. En effet, avant toute mise en place, le changement portant sur la fabrication, le conditionnement, les articles de conditionnement, le contrôle, le stockage de tout produit fabriqué et contrôlé sur le site, doit être évalué et autorisé.

Le système de maîtrise des changements consiste à évaluer les impacts éventuels sur la qualité du produit et la reproductibilité du procédé mais également sur l'hygiène, la sécurité et l'environnement, les BPF, la validation et les enregistrements réglementaires. Ce processus doit être maîtrisé car c'est lui qui garantit que les autres processus vont continuer à être maîtrisés.

Tout changement non déclaré et non géré est une entorse aux obligations de l'Industrie Pharmaceutique : BPF, GMP, Recommandations FDA. C'est pourquoi le système change control est toujours inspecté par les autorités compétentes, mais aussi lors des audits du groupe ou les audits des laboratoires donneurs d'ordre.

II.4.2 Les étapes d'une demande de changement

➤ Création

Lorsqu'un changement est à mettre en place dans un service, le créateur sera la personne en charge de suivre le projet jusqu'à sa mise en place et clôture. Avant la formalisation d'une demande de changement, il doit réunir toutes les informations préalables, nécessaires pour évaluer le changement. Il organise des groupes de réflexion, communique avec les différents interlocuteurs, mène des analyses de risque et rassemble toute la documentation permettant de justifier le changement (courriers, justificatifs techniques, plans, etc.).

Il peut ensuite décrire sa demande :

- L'état existant et l'état futur,
 - Justificatif du changement,
 - Les travaux à mettre en place avec des étapes énumérées,
 - La planification des travaux et le nom des intervenants impliqués dans ces travaux.
- Evaluation de la demande de changement

Tout changement, avant d'être mis en place, doit être évalué par un comité d'experts afin de mesurer les impacts potentiels directs ou indirects sur la qualité du produit et sur la conformité réglementaire.

Le Comité d'évaluation est constitué d'experts provenant des services Assurance Qualité, Réglementaire, Validation et HSES. Ils doivent être qualifiés, avoir l'expérience et l'autorité pour évaluer l'importance et l'acceptabilité du changement proposé.

Chacun apporte son expertise et se prononce quant à l'acceptation de la demande de changement (le contenu, la pertinence) et peut éventuellement demander des compléments d'informations. Ils doivent tenir compte des répercussions sur :

- La qualité des produits,
- Les BPF en vigueur,
- La validation et revalidation,
- Les réglementations et les législations applicables

La gestion de la connaissance, préconisée par le PQS de l'ICH Q10 et ainsi par ICH Q9 et ICH Q8, est un élément majeur pour assurer la maîtrise du processus des CC et pour évaluer les impacts des changements sur la qualité du produit, la sécurité du patient et le dossier d'AMM.

Dans un premier temps, l'approche QbD (ICH Q8) met l'accent sur les produits, la compréhension et le contrôle des processus. Cette connaissance est basée sur des principes scientifiques et de gestion du risque qualité. De plus, l'espace de conception permet une flexibilité réglementaire quant aux variations que pourraient engendrer les modifications.

Dans un second temps, l'utilisation efficace des outils de gestion des risques (ICH Q9) à travers le cycle de changement permet de :

- Mesurer les impacts par la probabilité, la gravité, la détectabilité

- Utiliser des connaissances antérieures - le développement, la fabrication d'autres emplacements, les similitudes avec d'autres produits
- Comprendre l'adéquation des contrôles

Le management du risque qualité peut être appliqué à la fois de manière proactive, lors de la mise en place d'un nouveau produit par exemple, et rétrospective, lors de modification des caractéristiques d'un produit déjà en place. Les différents outils permettant d'effectuer des analyses de risque avant la mise en place de changements ont une place importante lors de l'évaluation du changement. Ils Permettent de démontrer que les impacts du changement sur la qualité du produit et les risques associés ont été anticipés, définis, analysés, et ainsi seront maîtrisés.

Les experts s'appuient sur cette analyse pour s'assurer que les risques encourus sont acceptables.

➤ Suivi et clôture

Le suivi du plan d'action est de la responsabilité du créateur, mais chaque personne est responsable de son action (" travail ").

Le dossier est clos lorsque l'ensemble des travaux (actions bloquantes et non bloquantes) est achevé et réalisé dans les conditions prévues et la documentation jointe au dossier.

III **ETUDE**
PRATIQUE AU
SEIN D'UNE ENTREPRISE
PHARMACEUTIQUE

EL KENDI est une entreprise pharmaceutique Algérienne avec un investissement direct étranger de production de médicaments, ambitieuse et en pleine expansion, employant une équipe multinationale compétente et dédiée qui dépasse 1000 personnes. Dirigée par de jeunes managers dont la moyenne d'âge ne dépasse pas la quarantaine. EL KENDI a un grand potentiel en termes de Business Développement, lui permettant d'avoir des produits en transfert de technologies et en importation.

Le nom EL KENDI fait référence à l'illustre savant arabe du IX^{ème} siècle Yakoub EL KENDI considéré comme le premier médecin arabe rationaliste.

EL KENDI a consenti en Algérie l'un des plus grands investissements dans le domaine pharmaceutique. Il s'agit de l'usine située au niveau de la zone industrielle de Sidi Abdellah (Zéralda), construite sur une surface de 8000m², dont l'inauguration a eu lieu en avril 2008 produit à pleine capacité près de 66 millions d'unités de vente par an.



Figure III.1 : la compagnie pharmaceutique EL KENDI de Zéralda, Alger

La fabrication des produits d'EL KENDI est effectuée selon les normes internationales, dans une installation dont les plans sont approuvés par la FDA (Food and Drug Administration).

Toutes les formes usuelles sont fabriquées, à savoir la forme sèche (comprimés, gélules, liquides, crèmes et gels).

Les ventes d'EL KENDI ont atteint 80 millions de dollars sur le marché Algérien, représentant 30% de croissance comparativement aux ventes de l'année 2011.

EL KENDI a prouvé sa capacité à accélérer l'approbation et le lancement des nouveaux produits. Avec 240 délégués médicaux et commerciaux, EL KENDI a acquis un savoir-faire en termes de marketing et ventes, avec une couverture des aires thérapeutiques de la médecine générale, la cardiologie, le système nerveux central ainsi que l'oncologie.

III.1 Présentation du médicament

EXVAL[®] est un médicament sous forme comprimé pelliculé à 80 mg/5 mg (ronds, convexe, blancs) de l'association de deux principes actifs :

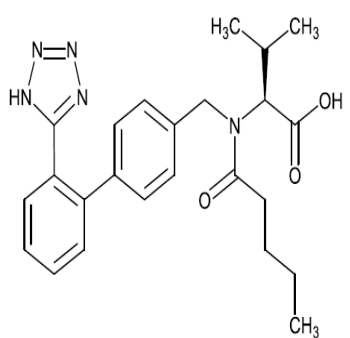
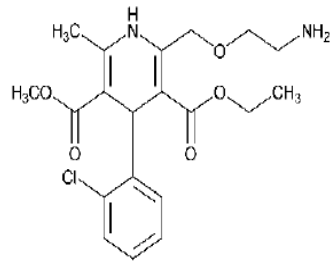
- Le VALSARTAN, de la famille des inhibiteurs de l'angiotensine II. Il bloque l'action de l'angiotensine II. Cette substance, naturellement présente dans l'organisme, provoque une contraction des artères qui augmente la pression artérielle et fatigue le cœur.
- L'AMLODIPINE, un vasodilatateur de la famille des inhibiteurs calciques. Son action renforce celle du VALSARTAN

Ce médicament est indiqué chez les patients adultes dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée sous AMLODIPINE ou VALSARTAN en monothérapie. Il existe en 3 dosages différents 80mg/ 5mg, 160mg/5mg ,160 mg/10mg. [26]

III.2 Composition du médicament

III.2.1 Les actifs[27] [28]

Tableau III.1 : Propriétés des principes actifs

| Les principes Actifs | VALSARTAN | AMLODIPINE Bésylate |
|----------------------|--|---|
| Nom chimique | L-Valine, N-(1-oxopentyl)-N-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]- | 3,5-Pyridinedicarboxylic acid, 2-[(2-aminoethoxy)methyl]-4-(2-chlorophenyl)-1,4-dihydro-6-methyl-, 3-ethyl 5-methyl ester, (+/-)-, monobenzenesulfonate |
| Formule | $C_{24}H_{29}N_5O_3$ | $C_{20}H_{25}ClN_2O_5$ |
| Structure |  |  |
| Classe Thérapeutique | Inhibiteurs de l'angiotensine II | Inhibiteurs calciques |

III.2.2 Les excipients[29]

Tableau III.2 : Rôle des excipients

| Les excipients | Leurs rôles |
|----------------------------|---------------|
| Microcristalline Cellulose | Liant/diluant |
| Crospovidone | Déliant |
| CrosPovidone Extra Fine | Déliant |

| | |
|----------------------------|---------------------|
| XL10[PolypylasdoneXL10] | |
| Colloïdal Silicone Dioxyde | Désintégrant |
| Stéarate de Magnésium | Lubrifiant |
| Opadry Blanc OY -7300 | Agent de revêtement |
| Alcool Isopropylique | Solvant |
| Acétone | Solvant |
| Oxyde de fer jaune | Pigments |

III.3 Procède de fabrication

Le processus de fabrication du comprimé pelliculé EXVAL[®] comporte les étapes suivantes :

III.3.1 Le Pré mélange

Le mélange a été défini comme une opération « dans laquelle deux ingrédients ou plus dans des conditions séparées ou grossièrement mélangées sont traités de sorte que chaque particule d'un ingrédient soit aussi proche que possible d'une particule de chacun des autres ingrédients ». [30]

Le mélange des poudres est une étape clé dans la fabrication de pratiquement toutes les formes galéniques solides. En général, la taille, la forme et l'énergie de surface des particules sont des facteurs importants pour le mélange du médicament et des excipients dans les opérations unitaires. [31]

Dans le cas du comprimé pelliculé EXVAL[®] le pré mélange ce fait dans un mélangeur à double cône fixe , dans ce mélangeur le VALSARTAN, l'AMLODIPINE Bésylate, la Microcristalline Cellulose, la Crospovidone et la Crospovidone Extra Fine XL10 seront introduit après leurs tamisage à travers un tamis de 0,841 mm et ce pour un mélange de durée de 15 min à une vitesse de 12 RPM, la Colloïdal Silicone Dioxyde et la Stéarate de Magnésium y seront ajouter en gardant cette vitesse constante, ces derniers seront aussi tamiser avant l'ajout à travers un tamis de 0,250mm puis le mélange sera poursuivi pour une durée de 5 min.

Une fois le temps de mélange écoulé, le grain obtenu de cette étape sera transféré vers des flux en inox pour être étiqueter, pèse et enregistrer.

III.3.2 Le Compactage

Le compactage est un processus mécanique dans lequel l'état du matériau passe de la poudre à un compact de porosité donnée, Le compactage est l'une des étapes les plus importantes car les propriétés physiques des comprimés ainsi que les forces de pression sont déterminées non seulement par les propriétés des poudres constituant le mélange de poudre (telles que la distribution granulométrique, la forme, la morphologie, les conditions de lubrification) mais également par la sélection du paramètre de processus. [32]

La fabrication de comprimés implique le processus de compactage ou de compressibilité de la poudre, dont le but est de convertir une masse lâche et incohérente de poudre en un seul objet solide. [31]

Dans le cas de notre fabrication il existe deux types de compactage soit par compacteur ou par la double compression, quand c'est par utilisation d'un compacteur il suffit de procéder à son réglage sur les paramètres voulu pour ensuite y introduire les grains résultant du mélange qui seront transformés en briquettes, dans le cas d'utilisation du processus de double compactage les grains seront transformés en comprimés et dans les deux cas ils sont destinés au broyage.

III.3.3 Le broyage et mélange final

Le broyage va permettre de diminuer la taille des particules d'une poudre, grâce à une contrainte mécanique qui lui est imposée.

Le broyage des comprimés issus du compactage se fait par un broyeur muni d'une grille de 4 mm, les grains obtenus seront transférés dans un mélangeur à double cône fixe et cela en les tamisant à travers une grille de 0,841mm.

La quantité retenue sur le tamis est re-broyée et re-tamiser jusqu'à passage complet des grains, puis transfert dans un mélangeur pour un mélange qui dure 2 min à une vitesse de 12 RPM, une certaine quantité sera prélevée dans un sac, à cette quantité le Colloïdal Silicone Dioxyde y est ajoutée puis mélange manuellement pendant 3 min, une fois le temps écoulé le contenu du sac sera introduire dans le mélangeur pour homogénéiser le granulé.

Le mélange final est transféré vers des sacs étiqueter en polyéthylène qui seront destiner à la compression.

III.3.4 Compression

La compression est un processus qui consiste à appliquer une pression sur un matériau, dans la fabrication de comprimés pharmaceutiques un volume approprié de granulés dans une cavité de matrice est comprimé entre une partie supérieure et une partie inférieure de poinçons pour consolider le matériau en une seule matrice solide, qui est ensuite éjecté de la cavité de la matrice sous forme de comprimé intact.

Un solide, sous forme de particules relativement petites, est contenu dans une matrice et une force de compression de plusieurs tonnes lui est appliquée au moyen de poinçons.

La forme de la matrice régit la forme en coupe transversale du comprimé, et la distance entre les pointes du poinçon au point de compression maximale régit son épaisseur. La conformation des faces du comprimé, généralement plates ou convexe, est le reflet de ceux des poinçons.

La pointe du poinçon inférieur se déplace de haut en bas dans la matrice, mais ne la quitte jamais. Le poinçon supérieur descend pour pénétrer dans la matrice et appliquer la force de compression. Il est ensuite retiré pour permettre l'éjection du comprimé, provoquée par un mouvement ascendant du poinçon inférieur.

Il existe deux types de presse à comprimés. La presse excentrique a une matrice et une paire de poinçons. La presse rotative a un plus grand nombre de matrices qui sont montées, avec leurs poinçons correspondants, dans une tourelle rotative. [33.34]

Quel que soit le type de presse utilisé, le processus de compression des comprimés peut être divisé en trois étapes, qui sont :

- Remplissage
- Compression
- Éjection

Le mélange final du produit EVXAL[®] sera transféré vers la salle de compression et introduit dans la presse à comprimer préalablement régler sur les caractéristiques données.

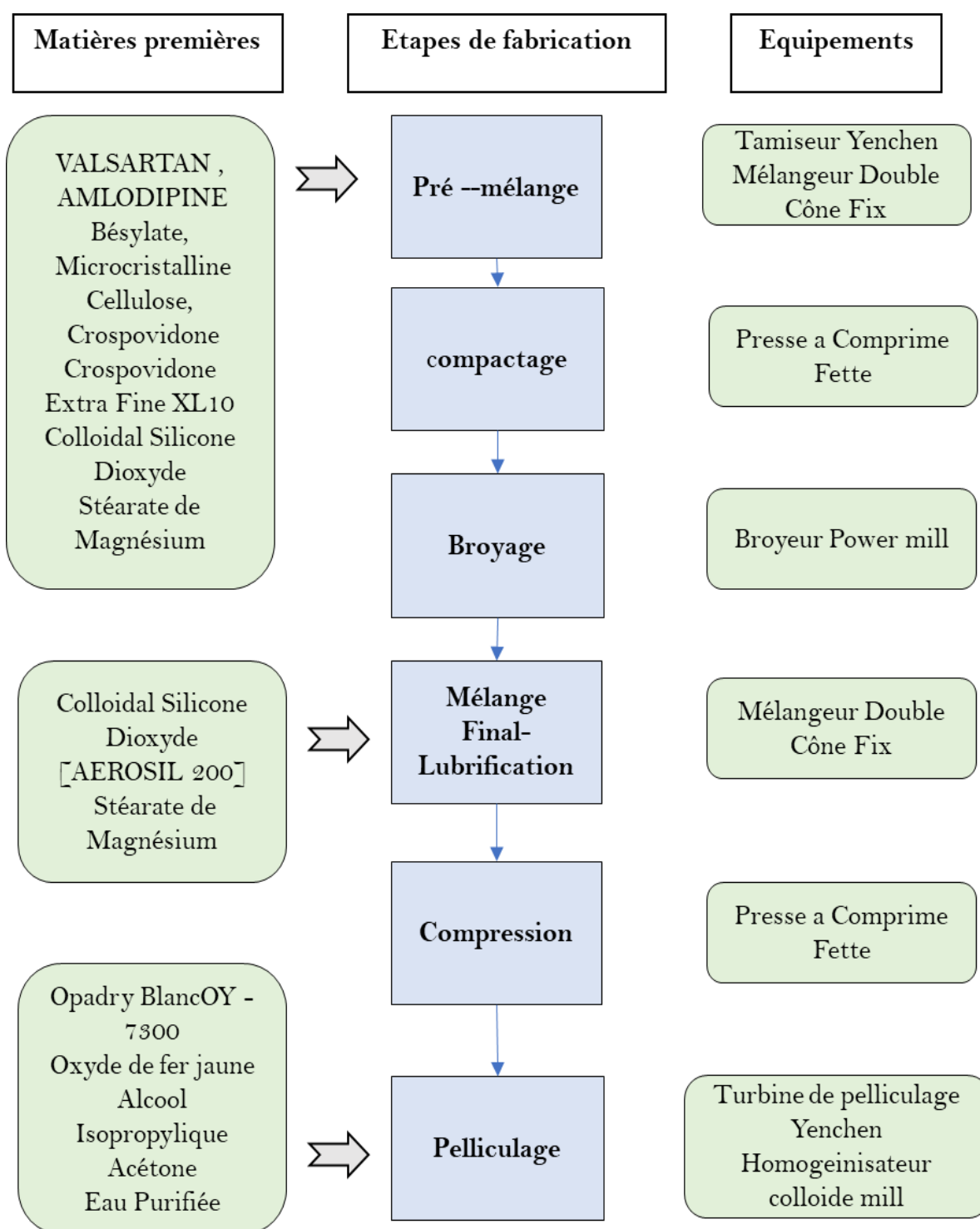
III.3.5 Pelliculage

Le pelliculage ou enrobage est un procédé industrialisé consistant à appliquer une couche de liquide ou de poudre sur la surface d'un produit de base afin de lui conférer des propriétés particulières. [35]

La préparation de la solution de pelliculage se fait dans une cuve qui se compose d'eau purifiée à une température inférieure ou égale à 35°C°, à laquelle l'Acétone et l'Opady Blanc OY -7300 y seront ajoutés, cette préparation sera maintenue sous agitation au minimum 1 heure et 30 min pour être ensuite transférée vers un homogénéisateur pour lui ajouter l'Alcool Isopropylique et l'Oxyde de fer jaune.

La dispersion est laissée sous recirculation pendant 15 min.

Les comprimés nus obtenus de la compression seront transférés en salle de pelliculage pour être introduits dans une turbine de pelliculage, cette turbine sera connectée à la cuve de transfert contenant la dispersion de pelliculage (sous agitation). Les comprimés nus seront préchauffés et on fait tourner la turbine avec une vitesse de 0.5 RPM.



**Figure III.1 : Logigramme des matières entrant dans la fabrication d'EXVAL®
80mg/5 mg**

III.4 Gestion des déviations selon l'industrie El Kendi

La déviation est un système approuvé pour la documentation à temps réel des erreurs ou des déviations lors de leurs constatations. Elle est exigée comme mécanisme d'information pour les responsables et le département Qualité afin d'évaluer l'impact et la mesure appropriée à prendre.

Pour décrire la gestion des déviations et s'assurer que des actions correctives et préventives ont été considérées sur la base des BPF, on utilise la procédure opératoire standard.

Cette procédure s'applique aux déviations BPF au sein d'el kendi Industrie de médicament à savoir ; la production, le magasin, la maintenance, la logistique et la qualité.

III.4.1 Processus de la Déviation

La gestion des déviations est un principe de base de la réglementation sur les bonnes Pratiques de fabrication ou des GMP (Good Manufacturing Practice). Elle désigne les dispositions devant être prises pour les produits ou processus non conformes aux spécifications approuvées.

III.4.1.1 Section A: Initiation de la déviation

Une fois une déviation est découverte, l'initiateur de la déviation doit remplir un fiche ou rapport de déviation (RD) en enregistrant une section A ou il y'aura une description détaillée de la déviation en écrivant un texte incluant des informations relatives à la déviation et y attacher les documents associés s'ils existent.

Il devra compléter les informations requises dans la section A, en s'assurant de définir clairement la déviation car la description de la situation de façon précise et complète telle qu'elle existe et ceux en mentionnant le nom du produit et les lots touchés par la déviation est importante.

L'initiateur clôture cette section et transmet le RD au Coordonnateur de déviations (CD) qui lui devra lui donner un numéro de référence.

III.4.1.2Section B: identifier les causes de déviation

Le CD en collaboration avec l'initiateur et le responsable du département concerné vont enquêter sur les cause de la déviation afin d'évaluer la situation, d'expliquer les étapes à suivre pour éviter d'autre non conformités et de déterminer le nécessité d'une action.

III.4.1.3 Section C: Classification de la Déviation

Le CD devra classer la déviation initié sur la base des informations recueillie dans le RD comme suivant :

- **Déviatiion Critique:** Déviation affectant l'efficacité du produit ou la sécurité du patient, Exemple : erreur d'étiquetage (différents dosages ou différents produits), vide de ligne incorrect (risque de contamination croisé), où le risque d'une mauvaise utilisation du produit est élevée.
- **Déviatiion Majeure :** Déviation ne mettant pas en danger la sécurité du patient mais affecte la qualité du produit. Exemple : étiquetage incorrect du produit (numéro du lot erroné), altération physique de l'article de conditionnement primaire pouvant causer la dégradation du produit, mauvaise fermeture des boites, ou tout autre défaut du produit qui est susceptible de conduire à une plainte du client.
- **Déviatiion Mineure :** Toute autre déviation non définie par exemple : défauts d'impressions des articles de conditionnement, erreurs de réconciliation, etc.

Il vérifier la redondance de la déviation, en cas de présence de redondance par rapport aune autre antérieur et sera charger d'enregistrer les anciennes déviations et les raisons de la répétition le cas échéant.

III.4.1.4 Section D: Actions Correctives (Actions Correctives Immédiates Nécessaires)

Le CD en collaboration avec l'Initiateur et le Responsable du département concerné devront sur la base des résultats précédant déterminer les actions correctives immédiates nécessaires pour remédier à la situation jusqu'à ce qu'une enquête approfondie soit lancée et si nécessaire qu'une solution permanente soit mise en œuvre, si des mesures correctives sont nécessaires il devra énumérer les ressources nécessaires, les actions correctives et assurer leurs suivi de la mise en œuvre, et aussi énumérer les étapes qui doivent être prises dans l'immédiat pour éviter d'autres effets néfastes.

III.4.1.5 Section E: Recommandations Assurance Qualité

Le Directeur Qualité, le Responsable AQ ou leurs délégués devront vérifier le rapport de la déviation; donner les recommandations jugées nécessaires puis compléter et approuver la section. Et soumettre le DR au personnel AQ.

Dans le cas où aucune autre recommandation ou autres actions complémentaires nécessaires ne sont requises et il est jugé que les actions correctives sont suffisantes, une

justification de cette décision est écrite et un suivi approprié est assuré puis la déviation est clôturée.

Si des recommandations de la Qualité sont requises, Le CD en collaboration avec l'Initiateur et le Responsable du département concerné vont énumérer les actions recommandées et les ressources nécessaires et assurer le suivi de la mise en œuvre des actions correctives énumérées.

III.4.1.6 Section F: Mesures Préventives

Si aucune action préventive n'est requise le CD devra clôturer le RD mais si des actions préventives sont nécessaires il devra déterminer les actions préventives et les ressources nécessaires et assurer le suivi dès les lignes directrices des actions correctives et préventives (CAPA).

III.4.1.7 Clôture du Rapport de Déviation

Une fois que toutes les mesures nécessaires (mesures correctives immédiates, et/ou les recommandations d'assurance qualité et/ou les mesures préventives) sont terminées le CD clôturera le RD, met à jour la fiche index des déviations, distribue une copie du rapport de déviation pour être jointe au document concerné et archiver le RD original.

III.4.1.8 Analyse Statistique

Le staff assurance qualité production devra établir une analyse statistique sommaire mensuelle et/ ou sur requête, elle devra prendre les critères de sélection suivant :

- Le type de déviation
- La classe de déviation
- Le département concerné.

IV

RESULTAT

ET

DISCUSSION

L'entreprise pharmaceutique doit disposer d'un système pour mettre en œuvre des actions correctives et des actions préventives résultant de l'enquête sur les plaintes, les rejets de produits, les non-conformités, les rappels, les écarts, les audits, les inspections et les constatations réglementaires, ainsi que les tendances de la performance des processus et du contrôle de la qualité des produits. La méthodologie CAPA doit aboutir à des améliorations des produits et des processus et à une meilleure compréhension.

Le présent travail est destiné à mettre au point une procédure CAPA et de la valider sur un cas d'échecs dans de nombreux lots de fabrication du produit EXVAL[®] produit par le laboratoire EL KENDI.

IV.1 Problématique qualité

Depuis le début de sa production le produit EXVAL[®] a subi de multiples échecs et notamment en cours de compression, ces échecs sont souvent constatés soit par une dureté hors limite ou par l'apparition occasionnelle du phénomène de collage et décalottage des comprimés.

Dans le cas du lot (A21) étudié qui est le 1^{er} lot de validation du produits EXVAL[®] 80/5 mg à la suite d'un change contrôle (Optimisation process), il a été observé un échec de compression en raison d'une non-conformité du paramètre de dureté qui est en-dessous de la limite inférieure (Inférieur à 70 N) et donc non conforme.

Une enquête a alors été effectuée afin de rechercher la cause première, également appelée « root cause » ou « cause racine ». Un rapport d'investigation a alors été créé pour compiler toutes les observations faites, les hypothèses approuvées ou rejetées ainsi que toutes les réponses apportées.

IV.1.1 Historique des échecs et déviations

Le tableau IV.1 : les déviations initiées concernant les échecs rencontrés au cours de la fabrication du comprimé pelliculé EXVAL[®]

| Année | Brève Description de la déviation | Nom du produit |
|-------|--|--------------------------------------|
| 2011 | Dureté hors limites par rapport aux spécifications Valeurs exigées sur BMR [100-200] N | EXVAL [®] 160/5mg comprimés |
| 2013 | Dosage hors limite du principe actif AMLODIPINE (Fournisseur : CADILA) | EXVAL [®] 160/5mg comprimés |

| | | |
|-------------|--|---------------------------|
| 2016 | Échec de compression, dureté hors limite Valeurs exigées sur BMR [70-130] N Valeurs observées [58-86] N | EXVAL® 80/5mg comprimés |
| 2017 | Échec de compression, fluctuation du poids | EXVAL® 160/5 mg |
| 2017 | Echec compression dureté non conforme Valeurs exigées sur BMR [70-130] N Valeurs observées [50-85] N | EXVAL® 80/5 mg |
| 2019 | Échec de compression du produit EXVAL® 160/10mg lots (A19) et (B19) (1er lot et 2ème lot de la campagne) au niveau de la Fette 3200i de la salle BF003, à la suite du décalottage des comprimés à la sortie de la machine, cela après plusieurs tentatives de réglages. | EXVAL® 160/10mg comprimés |
| 2020 | Échec de compression du produit EXVAL® 160/10mg lots A20 & B20 au niveau de la Fette 3200i de la salle BF003, à la suite d'une dureté non conforme, cela après plusieurs tentatives de réglages. Valeurs exigées selon le BMR : [100 - 200] N Valeurs observées pour le lot A20 [78 - 128] N Valeurs observées pour le lot B20 [88 - 132] N | EXVAL® 160/10mg comprimés |
| 2020 | Échec de compression du produit EXVAL® 80/5mg lot C20 au niveau de la Fette 3090i de la salle FF4, à la suite d'une dureté non conforme, cela après plusieurs tentatives de réglages. Valeurs exigées sur le BMR : [70 - 130] N Valeurs obtenues lors des tentatives de réglage [57 - 78] N | EXVAL® 80/5 mg |
| 2020 | Échec de compression du produit EXVAL® 80/5mg lot D20 au niveau de la Fette 3090i de la salle FF4, à la suite d'une dureté non conforme, cela après plusieurs tentatives de réglages. Valeurs exigées sur le BMR : [70 - 130] N Valeurs obtenues lors des tentatives de réglage : station 1: [64 - 77] N, station 2 [66 - 75] N | EXVAL® 80/5 mg |
| 2020 | Constat de présence de comprimés nus présentant un aspect non conforme du lot E20 du produit EXVAL® 160/5mg dû à un problème de collage à leurs surfaces ainsi que certain sac présente des comprimés décalottés après le test de friabilité. | EXVAL® 160/5mg comprimés |
| 2020 | L'apparition occasionnelle du Phénomène de collage et décalottage de comprimés au cours du processus de la compression du produit EXVAL® 160/5mg lot F20. | EXVAL® 160/5mg comprimés |
| 2021 | Echec compression de produit EXVAL® 80/5 mg lot A21 suite au paramétré de la dureté qui est non conforme en-dessous de la limite inférieure (Inférieur à 70 N) | EXVAL® 80/5mg comprimés |

IV.1.2 Historique des changements

Tableau IV.2 : Les changements mis en œuvre pour la fabrication du comprimé pelliculé EXVAL®

| Dates | Change Contrôle |
|--------------|---|
| 31/12/2016 | Introduction d'une nouvelle taille de lot liée à la zone de production du sous-sol |
| 31/12/2017 | Introduction des nouveaux équipements relatifs au changement d'API. |
| 21/12/2016 | Utilisation de l'excipient CrosPovidone Extra Fine XL10 par substitution à l'excipient CrosPovidone |
| 19/04/2017 | Ajout d'une quantité supplémentaire de 30% des excipients de pelliculage dans les formules de fabrication |
| 30/12/2019 | Introduction du nouveau fabricant d'API (ZHEJIANGZHEJIANG TIANYU Pharmaceutical LO.LTD) |
| 01/02/2021 | Optimisation du processus de fabrication : <ul style="list-style-type: none">• Broyage des briquettes en utilisant une grille de 5 mm• Passage des granulés après broyage à travers un tamis de 0,841 mm• Broyage des granulés retenus par le tamis en utilisant une grille de 2 mm.• Passage des granulés après broyage à travers un tamis de 0,841mm et répétition de cette étape jusqu'à passage totale à travers le tamis de 0,841mm |

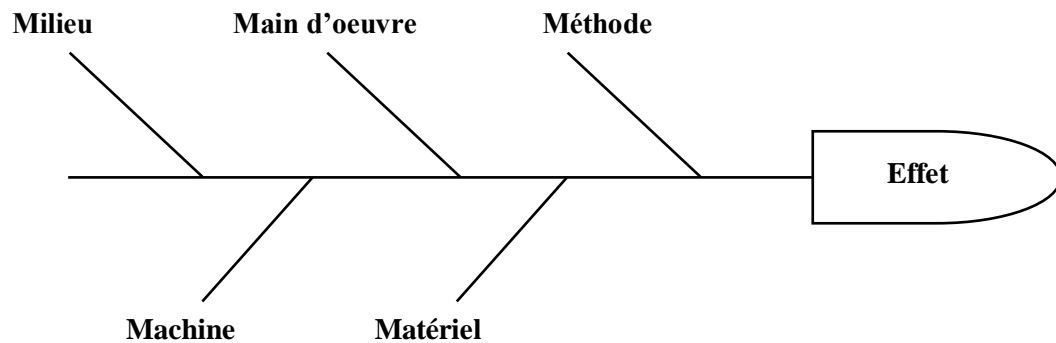
IV.2 Démarche qualité

IV.2.1 Premières investigations

Au cours de cette enquête, il a été constaté que le problème de dureté a été observé dans plusieurs lots, c'est donc la raison pour la quel une étude comparative entre les différents dosages du produit (EXVAL® 160/5 mg, EXVAL® 160/10 mg et EXVAL® 80/5 mg) fabriqué selon l'ancienne formule et la nouvelle formule décrit dans le change contrôle été indispensable.

IV.2.2 Analyse 5 M

L'analyse 5 M, également appelée « diagramme en arêtes de poisson » ou encore « diagramme d'Ishikawa » est un outil qualité, utilisé pour rechercher et identifier toutes les causes susceptibles d'être à l'origine du problème constaté ; le but étant de classer et hiérarchiser ces causes par familles. Ces 5 familles correspondent à la main d'œuvre, à la matière, au matériel, au milieu et aux méthodes (5 M).



Cette analyse 5M s'est déroulée dans le cadre de cette investigation et c'est les causes « matière, matériel, main d'œuvre et méthode » qui sont retenues comme cause racine ; et plus précisément c'est hypothèses : « Le changement de sources des actifs provoque l'échec, le manque de formation du personnel impliquer, le changement de méthodes de compactage, et le non-respect du planning maintenance des équipements ».

Les premières investigations sur les 5 éléments c'est effectuer de la manière suivante :

IV.2.2.1 Milieu

La fabrication du lot s'est déroulée au niveau de la ligne de production du sous-sol (BF), au niveau des salles BF002 et BF016.

Le processus de fabrication comporte les étapes suivantes :

- Pré-mélange effectué au niveau de la salle BF002
- Compactage effectuée au niveau de la salle BF016
- Calibrage/mélange final au niveau de la salle BF002.
- Compression effectuée au niveau des salles de compression BF003 et FF4.

La fabrication du lot s'est donc déroulée dans un environnement contrôlé quant aux paramètres de température, d'humidité relative et de pression différentielle. La conformité

a été vérifiée et confirmée avant le démarrage de l'activité de fabrication du lot. (Voir tableau IV.3)

Tableau IV.3 : Paramètres d'environnement et vide de zone du lot A21

| EXVAL® 80/5 mg lot A21 | |
|--|---|
| Salle de pré-mélange BF002 | |
| Type de Vide de Zone et Conformité | Changement de produit Toutes les conformités sont établies |
| Humidité Relative (25-65%) | 48% |
| Température (19-25°C) | 21°C |
| Pression Différentielle FF18/FF2 (Limites : ≥6Pa) | 16 Pa |
| Salle de Compactage BF016 | |
| Type de Vide de Zone et Conformité | Changement de produit Toutes les conformités sont établies |
| Humidité Relative (25-65%) | 43% |
| Température (19-25°C) | 21°C |
| Pression Différentielle FF18/FF2 (Limites : ≥6Pa) | 12 Pa |
| Salle de mélange final BF002 | |
| Type de Vide de Zone et Conformité | Entre deux lots Toutes les conformités sont établies |
| Humidité Relative (25-65%) | 50% |
| Température (19-25°C) | 21°C |
| Pression Différentielle FF18/FF2 (Limites : ≥6Pa) | 10 Pa |
| Salle de compression BF003 | |
| Type de Vide de Zone et Conformité | Entre deux lots Toutes les conformités sont établies |

| | |
|--|------|
| Humidité Relative (25-65%) | 54% |
| Température (19-25°C) | 21°C |
| Pression Différentielle FF18/FF2 (Limites : ≥6Pa) | 20Pa |

Le milieu n'est donc pas mis en cause pour cette anomalie

IV.2.2.2 Matières

Les matières premières (principe actif et excipients) introduites dans la fabrication de ces lots sont contrôlées et libérés par le département Contrôle Qualité, et jugées conforme aux spécifications.

Les matières premières livrées par la pesée pour la fabrication de ce lot, correspondent aux spécifications décrites sur l'OF relatif au produit EXVAL[®], une vérification de ces matières premières a été effectuée avant leur introduction dans la fabrication par rapport à l'OF à savoir leurs désignations, leurs numéros de lot, quantités, ainsi que leurs dates de re-teste/d'expiration, celles-ci sont conformes et aucune anomalie n'a été signalée. **(Voir tableau IV.4)**

**Tableau IV.4 : Matières premiers entrant dans le procès du lot EXVAL[®] (80/5) mg
A21**

| Désignation matière | Date d'Exp | Fabricant/ N° de lot | Aspect et spécification | Taille des Particules Critère d'acceptation : Résultats |
|---|-------------------|---|--------------------------------------|--|
| VALSARTAN Powder. (In-House). (Fabricant: TIANYU) | 18/01/2022 | ZHEJIANG TIANYU PHARMACEUTICAL | Poudre Blanche ou presque Blanche | D50 : (30-300) µm : 59.4 µm D20 : <10µm : 9.8 µm |
| AMLODIPINE Besylate Powder. (Fabricant: CADILA) | 09/2023 | CADILA PHARMA | Poudre Blanche ou presque Blanche | NA |

| | | | | |
|---|----------------|---------------------------------------|---|---|
| Microcristalline Cellulose. Grade PH112 (AVICEL PH112) | 01/2021 | JRS PHARMA | Poudre blanche ou presque blanche à granulation fine, légèrement hygroscopique | D10 : (20-50) µm : 35 µm D50 : (90-150) µm : 130 µm D90 : (190-300) µm : 228 µm |
| CrosPovidone USP/NF | 06/2022 | BASF SE | Poudre blanche à blanc crème, hygroscopique ayant une faible odeur. | NA |
| Opadry OY 7300 (white) (In-House) | 27/05/2 021 | NA (Étape de pelliculage) | | NA |
| Colloidal Silicone Dioxide USP/NF | 03/12/2 020 | EVONIK POWER TO CREATE | Poudre blanche, fine et amorphe | NA |
| Magnésium Stéarate USP/NF | 04/2023 | PETER GREVEN | Poudre blanche très fine, légère, glissante au toucher. | NA |
| Ferric Oxide Yellow (In-House) | 13/03/2 024 | NA (Étape de pelliculage) | | NA |
| Isopropyl Alcool USP/NF | 03/2022 | NA (Étape de pelliculage) | | NA |
| Acétone (In-House) | 31/08/2 024 | NA (Étape de pelliculage) | | NA |
| Eau Purifiée | 12 Heure | NA (Étape de pelliculage) | | NA |

Une étude comparative des matières premières livrées pour différents dosages du produit EXVAL[®] est conduite.

D'après l'étude comparative des matières premières livrées pour la campagne de fabrication du produit EXVAL[®] a été effectuée :

- Une campagne de fabrication de quelques lots est prise en considération, ces lots ont été fabriqué en utilisant des combinaisons différentes de principe actif (VALSARTAN Poudre « fabricant : ZHUHAI Rundu ») avec (AMLODIPINE « fabricant : CADILA ») par rapport aux lots cités pour l'étude comparatifs (VALSARTAN Poudre « fabricant : ZHEJIANG TIANYU ») avec (AMLODIPINE « fabricant : CADILA ») (**voir tableau IV.5**)
- D'autre part, pour cette étude nous observons l'utilisation de (Crosprovidone « fabricant : Star-Tech & JRS ») pour certains lots par rapport aux lots cités pour l'étude comparatives (Crosprovidone « fabricant : BASF SE »).
- Les lots introduits en compression, ont subi une compression avec succès.

Tableau IV.5 : les lots concernés par l'étude comparative

| Nom du produit | LOT | Combinaison utilisée | Observations |
|--|-----|--|-------------------|
| Fabriquer selon l'ancienne formule | | | |
| EXVAL [®] 160/5mg | A20 | VALSARTAN Poudre « fabricant : ZHEJIANG TIANYU » + (AMLODIPINE « fabricant : CADILA ») | Echec compression |
| EXVAL [®] 80/5mg | E20 | | |
| EXVAL [®] 160/5mg | B21 | | |
| EXVAL [®] 80/5mg | A18 | VALSARTAN Poudre « fabricant : ZHUHAI Rundu » + AMLODIPINE « fabricant : CADILA » | RAS |
| | B18 | | |
| | C18 | | |
| | A19 | | |
| Fabriquer selon la nouvelle formule | | | |
| EXVAL [®] 80/5mg | A21 | VALSARTAN Poudre « fabricant : ZHEJIANG TIANYU » + AMLODIPINE « fabricant : CADILA » | Echec compression |
| EXVAL [®] 160/5mg | G20 | | RAS |

D'après l'étude comparative on remarque que la combinaison VALSARTAN Poudre « fabricant : ZHEJIANG TIANYU » + (AMLODIPINE « fabricant : CADILA » cause un échec de compression entre 2020/2021 quand l'EXVAL est fabriquer selon l'ancienne formule, et en 2021 quand sa fabrication à débiter selon la nouvelle formule.

Ce qui nous amène à dire que la Matière peut être mise en cause pour cette anomalie.

IV.2.2.3 Matériel

Le processus de fabrication comporte trois étapes (Pré mélange, Compactage, Calibrage/mélange final)

Les équipements utilisés lors du processus de fabrication sont étalonnés et jugé conforme et one été approuver par le département validation comme détaillé dans **le tableau IV.6**

Tableau IV.6 : date d'étalonnages des équipements utilisé

| Désignation Equipement | Date d'étalonnage | Date de Prochain étalonnage |
|-------------------------------|-------------------|-----------------------------|
| Mélangeur Double Cône Fix | 09/11/2020 | 09/11/2021 |
| Presse a Comprime Fette 2200i | 24/12/2019 | 24/03/2021 |
| Presse a Comprime Fette 3200i | 24/12/2019 | 24/03/2021 |
| Presse a Comprime Fette 3090i | 24/12/2019 | 24/03/2021 |

Les équipements utilisés lors du processus sont en état de marche, leur maintenance préventive respective sont exécutées périodiquement selon leurs procédures et approuvée, mais on peut constater que le calendrier ou bien le planning de la maintenance préventive n'est pas respecté.

Plusieurs pannes sont aussi à signaler lors du déroulement des opérations de fabrication et cela pour plusieurs équipements. **(Annexe 01)**

Le Matériel utilisé peut aussi être mis en cause pour cette anomalie.

IV.2.2.4 Main d'œuvre

Le tableau IV.7 : l'état des formations du personnels opérants lors du processus de fabrication et de compression du produit EXVAL® 80/5mg lot A21

| Personnel / Equipement | Sami | Youcef | Hamza | Nassim | Yacine | Nassim | Kamel | Amer | Adel |
|--------------------------------------|-------------|---------------|--------------|---------------|---------------|---------------|--------------|-------------|-------------|
| mélangeur Double Cône Fix | Not Done | Not Done | Done | NA | NA | Done | NA | NA | NA |
| Tamiseur Yenchen | Not Done | Not Done | Not Done | NA | NA | Not Done | NA | NA | NA |
| VSD | Not Done | Not Done | Done | NA | NA | Not Done | NA | NA | NA |
| Presse a Comprime Fette 2200i | NA | NA | NA | Done | Done | NA | Done | Not Done | Done |
| Broyeur Power mill | Not Done | Not Done | Done | NA | NA | Not Done | NA | NA | NA |

Le personnel opérant en cours de processus de fabrication et de compression du produit EXVAL® 80/5mg lot A21 ne sont pas formé sur l'ensemble des procédure opératoire Standard dédié au poste occupé.

Ce qui fait que la main d'œuvre peut aussi être mise en cause pour cette anomalie

IV.2.2.5 Méthode

La méthode suivie pour la fabrication de ce lot est celle détaillée sur le BMR, aucun changement n'a été opéré lors de cette même fabrication.

Cette investigation est basée sur une étude comparative entre les différents dosages (EXVAL® 160/5 mg, EXVAL® 160/10 mg, EXVAL® 80/5 mg) fabriqué selon l'ancienne et la nouvelle formule décrit dans le Change Contrôle du 01/02/2021.

La mise en forme des comprimés nus est effectuée en suivant deux méthodes, Notamment le compactage et la double compression. En comparant les lots des différents dosages du produit (EXVAL® 160/5 mg, EXVAL® 160/10 mg et EXVAL® 80/5 mg) issus des deux différentes méthodes on constat que l'utilisation du compacteur comme équipement donne

de meilleurs résultats des attributs qualité physique (dureté, friabilité) par rapport au processus de double compression.

Par ailleurs on remarque la formation de poudre fine ce qui donne une mauvaise distribution granulométrique et qui a une influence conséquente durant la mise en forme des comprimés.

Une étude comparative entre les deux procédés d'obtention des comprimés (Notamment le compactage et la double compression) est menée sur un ensemble de 28 contrôles de dureté en cours du processus, permettant le traçage de la carte de contrôle montrée sur la **figure(IV.1)**

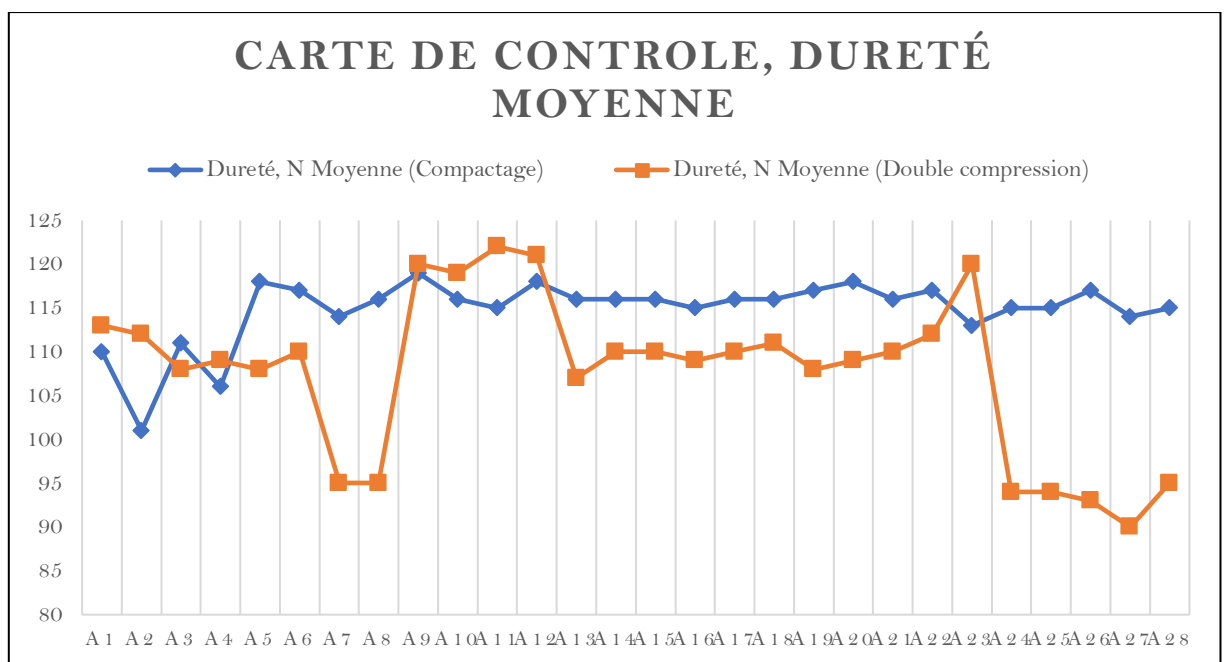


Figure IV.1 : Carte de contrôle de la dureté moyenne pour les deux procédés de compression.

On constate que l'utilisation du procédé de compactage donne des meilleures valeurs de la dureté que la double compression (Valeurs stables centrées autour de la moyenne de 100 N et non pas trop élevée).

La méthode peut être mise en cause pour cette anomalie.

IV.3 Recommandations et Conclusion

Afin de mettre en avant quelle partie exacte du process entraine la non-conformité de la dureté et selon les constatations auquel on est arrivées par l'investigation effectuée ou arrive à :

- L'étude comparative des différents lots du produit démontre l'observation d'un problème de compression, lors de l'utilisation de l'ancienne formule et de la nouvelle formule, en utilisant la même combinaison (ZHEJIANG TIANYU/ CADILA PHARMA) des principes actifs entrant dans la formulation,
- Le compactage est une étape critique qui n'est pas dument validée vu la non-maitrise des paramètres de contrôle (sur équipement ou sur produit résultant)
- L'utilisation du compacteur comme équipement donne de meilleurs résultats des attributs qualité physique (dureté, friabilité) par rapport au processus de double compression.
- L'observation d'une mauvaise distribution granulométrique engendre une formation de poudre fine qui a influencé d'une manière conséquente la mise en forme des comprimés.
- L'étude d'APQR illustre que l'utilisation des combinaisons (ZHUHAI Rundu/ CADILA PHARMA) affichent une efficacité du process sachant qu'aucune déviation n'a été enregistré. (**Annexe 02**)

IV.4 CAPA

- Une optimisation du processus de fabrication lors de l'utilisation de la combinaison (ZHEJIANG TIANYU/ CADILA PHARMA) est requise.
- Une étude sur la distribution granulométrique doit être effectuée,
- Un essai de fabrication sur l'échelle industrielle est en cours d'étude en utilisant la combinaison (ZHEJIANG TIANYU/ CADILA PHARMA) et le nouveau compacteur EQ0641 comme équipement de compactage.

IV.5 Approche de la gestion des CAPA

La méthodologie PDCA est une séquence logique de quatre étapes répétitives pour une amélioration et un apprentissage continue, Plan (planifier), Do (faire), Check (vérifier), Act

(Agir) et donc il est possible de l'utiliser pour l'obtention d'une meilleure qualité du produit.

Tableau IV.8: Proposition d'approche de l'outil qualité PDCA dans la gestion des CAPA

| N° | Non-conformité | Action | P | D | C | A | Responsable | Commentaire |
|-----------|---|---|-----------|-----------|-----------|------------|--------------------|--------------------|
| 01 | Échec de compression, dureté hors limite Valeurs exigées sur BMR [70-130] N Valeurs observées [58-86] N | Introduction d'une nouvelle taille de lot liée à la zone de production du sous-sol. Utilisation de l'excipient CrosPovidone Extra Fine XL10 par substitution à l'excipient CrosPovidone] | 25 | 50 | 75 | 100 | QA | Clôturé |
| 02 | Échec de compression, fluctuation du poids | introduction des nouveaux équipements relatifs au changement DPI Ajout d'une quantité supplémentaire de 30% des excipients de pelliculage dans les formules de | 25 | 50 | 75 | 100 | Production | Clôturé |

| | | | | | | | | | |
|-----------|---|--|-----------|-----------|-----------|------------|-------------------|----------------|--|
| | | fabrication | | | | | | | |
| 03 | Échec de compression dureté non conforme Valeurs exigées sur BMR [70-130] N Valeurs observées [50-85] N | introduction des nouveaux équipements relatifs au changement DPI Ajout d'une quantité supplémentaire de 30% des excipients de pelliculage dans les formules de fabrication | 25 | 50 | 75 | 100 | Production | Clôturé | |
| 04 | Échec de compression du produit EXVAL®160/10mg (1er lot et 2ème lot de la campagne19) au niveau de la Fette 3200i de la salle BF003, suite au décalottage des comprimés à la sortie de la machine, cela après plusieurs | introduction du nouveau fabricant d'API (ZHEJIANG ZHEJIANG TIANYU Pharmaceutical LO.LTD | 25 | 50 | 75 | 100 | RD | Clôturé | |

| | | | | | | | | |
|-----------|--|--|-----------|-----------|--|--|-----------|--------------------|
| | tentatives de réglages. | | | | | | | |
| 05 | L'apparition occasionnelle du Phénomène de collage et décalottage de comprimés au cours du processus de la compression du produit EXVAL® 160/5mg lot F20 | <p>Broyage des briquettes en utilisant une grille de 5 mm</p> <p>Passage des granulés après broyage à travers un tamis de 0,841mm</p> <p>Broyage des granulés retenus par le tamis en utilisant une grille de 2 mm</p> <p>Passage des granulés après broyage à travers un tamis de 0,841mm et répétition de cette étape jusqu'à passage totale à travers le tamis de 0,841mm</p> | 25 | 50 | | | RD | Non clôturé |

| | | | | | | | | |
|----|--|---|----|--|--|--|----|-------------|
| 06 | <p>Échec de produit EXVAL[®] 80/5 mg lot A21 suite au paramétré de la dureté qui est non conforme en-dessous de la limite inférieure (Inférieur à 70 N)</p> | <p>Une optimisation du processus de fabrication lors de l'utilisation de la combinaison (ZHEJIANG TIANYU/ CADILA PHARMA) est requise.</p> <p>Une étude sur la distribution granulométrique doit être effectuée</p> <p>Un essai de fabrication sur l'échelle industrielle est en cours d'étude en utilisant la combinaison (ZHEJIANG TIANYU/ CADILA PHARMA) et le nouveau compacteur comme équipement de compactage.</p> | 25 | | | | QA | Non clôturé |
|----|--|---|----|--|--|--|----|-------------|

De cette fiche d'amélioration on peut constater que la méthode PDCA serait potentiellement une bonne approche pour le suivi d'évaluation et d'estimation de

l'avancement des actions corrective et préventives appliquées pour la résolution des anomalies.

Ceci dit cette nouvelle approche qu'on a proposée permet de bien gérer les CAPA chronologiquement dans le temps et de suivre leurs évolutions. Elle permet aussi de donner un tableau de bord de l'ensemble des CAPA recensés sur une période, de vérifier la clôture des écarts dans les temps programmés, et bien entendu de déceler les lacunes et identifier les raisons de certaines CAPA (Non-conformités) documenter et non clôturer.

L'application de cette approche PDCA en tant qu'outils de gestion et de suivi de la mise en application des actions correctives et préventives permet de faire d'abord l'investigation sur la source et la cause des écarts observer, ensuite choisir la solution adéquate afin de la planifier et de la mettre en œuvre (P et D).

Par la suite nous vérifions que les solutions apportées ont pu résoudre et lever les écarts rencontrés sans aucune conséquence sur la qualité du produit.

De cette constatation l'équipe chargée de traiter ces non-conformités peut à partir des vérifications et des contrôles réalisés standardiser ces actions comme solution définitive (C et A).

CONCLUSION

Lors d'un écart ou dysfonctionnement il est indispensable d'approfondir les impacts qualité que cet écart peut avoir et de rechercher la cause racine afin de mettre en place si nécessaire des programmes d'actions correctives et d'actions préventives ciblées pour résoudre le problème et empêcher sa récurrence.

A travers ce mémoire nous avons essayé de démontrer que les systèmes d'actions correctives et préventives (CAPA) peuvent servir de base fiable, performante et efficace à la gestion de ces écarts ou des non – conformités déceler, à la maîtrise des risques et à toute autre initiative d'amélioration continu des processus sur un site de production.

En outre l'utilisation de cette méthodologie CAPA accoiser à une approche PDCA pour l'évaluation et l'estimation de l'avancement de ces dernières offre une alternative efficace potentiellement utilisable.

Cette nouvelle approche PDCA proposé a pour objectif d'étudier statistiquement, d'apprécier et d'évaluer les actions et s'assurer que le procédé utilisé est bien maîtrisé, Et qu'il se déroule selon un planning défini et s'appuie sur la notion de lot. Cette démarche s'inscrit directement dans une volonté d'optimisation et d'amélioration de la qualité.

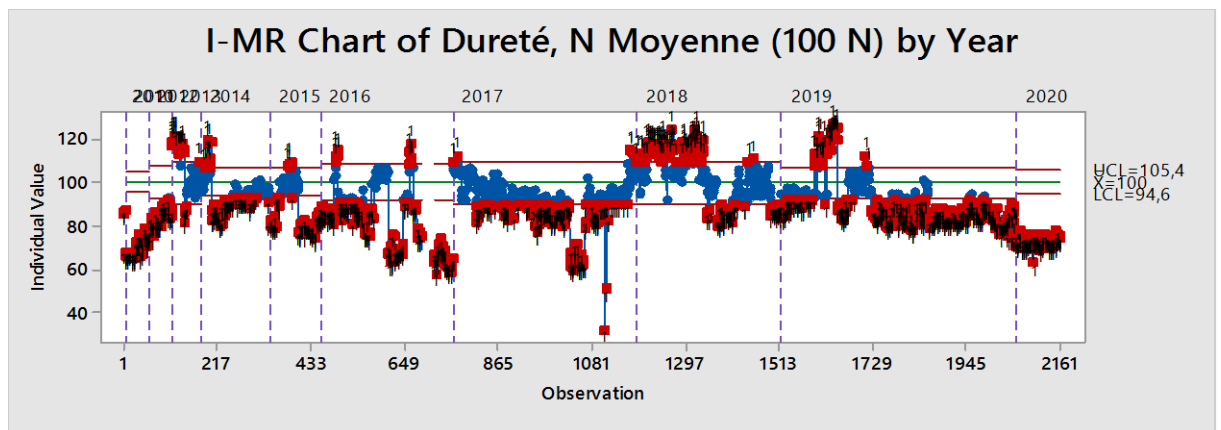
ANNEEXES

Annexe 1 : les différentes interventions (en cours et préventive) sur les équipements

| Code Équipement | Désignation Équipement | DT Maintenance préventive mensuelle | | DT en cours de procès | |
|-----------------|-------------------------------|-------------------------------------|------------|-----------------------|------------|
| | | N° de DT | Date | N° de DT | Date |
| EQ0531 | Mélangeur Double Cône Fix | Not Done | | NA | |
| EQ0550 | VSD | 020277 | 13/09/2020 | NA | |
| | | 020892 | 19/10/2020 | | |
| | | 019387 | 20/12/2020 | | |
| | | 021583 | 24/01/2021 | | |
| EQ0536 | Broyeur Power mill | 020600 | 20/09/2020 | NA | |
| | | 020868 | 18/10/2020 | | |
| | | 021242 | 26/11/2020 | | |
| EQ0535 | Broyeur Power mill | 021024 | 19/11/2020 | NA | |
| EQ0534 | Broyeur Power mill | 020734 | 23/09/2020 | 020529 | 02/09/2020 |
| | | 020840 | 07/10/2020 | 020373 | 10/09/2020 |
| | | 019353 | 13/12/2020 | 020829 | 05/10/2020 |
| | | 021645 | 24/01/2021 | 021246 | 02/12/2020 |
| EQ0582 | Presse a Comprime Fette 2200i | 020724 | 28/09/2020 | 020495 | 02/09/2020 |
| | | 021003 | 21/10/2020 | 020749 | 05/10/2020 |
| | | 021416 | 28/12/2020 | 020898 | 10/10/2020 |
| | | | | 020990 | 08/11/2020 |
| EQ0562 | Presse a Comprime Fette 3200i | 020725 | 28/09/2020 | 020836 | 06/10/2020 |
| | | 019337 | 20/12/2020 | 020846 | 20/10/2020 |
| | | 021491 | 05/01/2021 | 020991 | 09/11/2020 |
| | | | | 021008 | 10/11/2020 |
| | | | | 021223 | 28/11/2020 |
| | | | | 019300 | 10/12/2020 |
| EQ0511 | Presse a Comprime Fette 3090i | 020815 | 08/10/2020 | 020317 | 15/09/2020 |
| | | 021233 | 25/11/2020 | 021145 11/11/2020 | |
| | | 021327 | 17/12/2020 | | |
| | | 021472 | 05/01/2021 | | |
| EQ0590 | Tamiseur Yenchen | 020576 | 13/09/2020 | 021407 24/12/2020 | |
| | | 021226 | 23/11/2020 | | |
| | | 021582 | 24/01/2021 | | |
| EQ0547 | Tamiseur Yenchen | 020578 | 13/09/2020 | 020900 20/10/2020 | |
| | | 021579 | 24/01/2021 | | |
| EQ0549 | Tamiseur Yenchen | 020728 | 26/09/2020 | NA | |
| | | 020893 | 19/10/2020 | | |
| | | 021234 | 25/11/2020 | | |
| | | 019388 | 20/12/2020 | | |
| | | 021581 | 24/01/2021 | | |

Le tableau résume les différentes interventions en cours ainsi que les interventions préventives pour les équipements utilisé lors de la fabrication

Annexe 2: Etude APQR du comprimé pelliculé EXVAL® 80 mg/5mg



Une étude APQR et statistique est menée sur la totalité des lots fabriqués depuis l'année 2011 à ce jour, on constate une stabilité apparente du paramètre de la dureté pour les lots fabriqués selon la combinaison des deux fabricants VALSARTAN Poudre « fabricant : ZHUHAI Rundu » + AMLODIPINE « fabricant : CADILA » entre 2018 et 2019.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] M. Tomi, C. Tanet, T. Hordé, et A. Rey, Dictionnaire Historique De La Langue Française - Le Robert, New édition. Paris: Editions Le Robert, 2010.
- [2] É. Larousse, « Définitions : qualité - Dictionnaire de français Larousse ». [En Ligne]. Disponible sur: <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/qualit%C3%A9/65477>
- [3] Patrice Tremblay, Mesurer la satisfaction et les attentes des clients, éd. Centre d'Expertise des Grands Organismes, Septembre 2006, P. 12.
- [4] « Qualité : quelques notions clés - www.industrie.gouv.fr ». [En ligne]. Disponible sur: <http://archives.entreprises.gouv.fr/2012/www.industrie.gouv.fr/portail/pratique/qualite/notions-cles-qualite.html>.
- [5] « A propos de l'ISO », ISO. [En ligne]. Disponible sur : <http://www.iso.org/iso/fr/home/about.htm>.
- [6] « ISO 8402:1994 - Management de la qualité et assurance de la qualité -Vocabulaire », ISO. [En ligne]. Disponible sur: http://www.iso.org/iso/fr/catalogue_detail.htm?csnumber=20115.
- [7] « ISO 9000:2015 - Systèmes de management de la qualité – Principes essentiels et vocabulaire », ISO. [En ligne]. Disponible sur: http://www.iso.org/iso/fr/catalogue_detail?csnumber=45481.
- [8] Bonnes Pratiques de Fabrication, Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, Bulletin officiel N° 2011/8 bis fascicule spécial, Paris
- [9] <http://www.ich.org/>
- [10] <http://www.afssaps.fr/Activites/Engagement-europeen-et-international> / Engagement-international/Engagement-international/ICH
- [11] <http://www.iso.org/iso/fr/qmp>
- [12] <http://management-qualite.com>
- [13] Organisation internationale de normalisation. NORME INTERNATIONALE ISO 9000. Systèmes de management de la qualité — Principes essentiels et vocabulaire.

- [Internet] : Deuxième édition ; c2000 [updated 2000 Des 15; cite 2014 Mar 4].
<http://niits.ru/public/2003/071.pdf>
- [14] PITET L., La qualité en officine, Les essentiels du pharmacien, Wolters Kluwer France Ed, 2004, 199 p.
- [15] LAUDOYER G., La certification ISO 9000: un moteur pour la qualité, Editions d'Organisation Ed, 2000, 206 p.
- [16] RIFFLART. A, Thèse, Le management de la qualité dans l'industrie pharmaceutique, cas appliqué à l'annexe 16 des BPF, 2018
- [17] « Haute Autorité de Santé - Méthodes et outils des démarches qualité pour les établissements de santé ».
- [18] « les « cinq pourquoi » [En ligne]. Disponible sur: <http://idelog.fr/definition/les-cinq-pourquoi/>.
- [19] « 2 - Les cartes de contrôle / Control / Articles / Accueil - WikiLean ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.wikilean.com/Articles/Control/2-Les-cartes-de-contrôle>.
- [20] Organisation internationale de normalisation. ISO 9001:2015, version corrigée Systèmes de Management de la Qualité - Exigences. 2015.
- [21] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication. 2015.
- [22] procédure El Kendi pharmaceuticals « Zéralda ».
- [23] TCHORELOFF. P, Cours du Master Management de la Qualité, La méthode de résolution de problème, 2010
- [24] M.David Michel soutenu à université de Lille, le 27 Mai 2019. « Analyse et gestion des déviations qualité sur un site de production d'un laboratoire pharmaceutique de Façonnage » thèse pour l'obtention du diplôme d'état de docteur en pharmacie.
- [25] Marine Daubé soutenu à université de Bordeaux, le 28 mai 2014. « D'ICH Q8 a Q10 ; La maîtrise des changements dans un système de gestion de la qualité » thèse pour l'obtention du diplôme d'état de docteur en pharmacie
- [26] Vidal 2018
- [27] Pharmacopée Américain USP, version 3, date issue 16.03.2006, date révision 14.02.2019

- [28] Pharmacopée Américain USP, version 3, date issue 21.01.2011 date révision 23.10.2020
- [29] Handbook of pharmaceutical excipients, 6ème édition, Raymond C Rowe, Paul J sheskey and Marian E Quinn
- [30] Anthony J. Hickey, David Ganderton Pharmaceutical Process Engineering Second edition
- [31] SHAYNE COX GAD, PH.D., D.A.B.T. PHARMACEUTICAL MANUFACTURING HANDBOOK Production and Processes
- [32] Agba D. Salman, Michael Hounslow, Jonathan PK Seville Handbook of Powder Technology volume 11, 1ère édition (21 Décembre 2006)
- [33] JAMES SWARBRICK Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Third Edition
Relié – 25 Octobre 2006
- [34] Herbert Lieberman, Leon Lachman, Joseph B. Schwartz Pharmaceutical Dosage Forms. Vol. 2: Tablets, 2005
- [35] Bill Bennett and Graham Cole Pharmaceutical production An engineering guide Edited, The Institution of Chemical Engineers (30 Avril 2007)
- <https://gmpua.com/GEP/EngineersGuide.pdf>