

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

UNIVERSITE SAAD DAHLEB BLIDA-1-

FACULTE DE MEDCINE  
DEPARTEMENT DE PHARMACIE



THESE DE FIN D'ETUDES PRESENTEE EN VUE DE  
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Session Juillet 2019

Thème :

**VALIDATION D'UN PROCEDE  
PHARMACEUTIQUE INDUSTRIEL. CAS DU  
REEMPLISSAGE D'UN MEDICAMENT A USAGE  
VETERINAIRE**

Présentée par :

- LAHOUATI Asma
- BAAMARA Meriem

Sous la direction de :

- Pr. DJERMOUNE.S Professeur en pharmacie galénique

Devant le jury :

- Président : Dr. IMOUDACHE. H Maitre-assistant en chimie minérale pharmaceutique.
- Examinateur : Dr.ARRAR.K Maitre assistante en pharmacognosie.
- Examinateur : Dr.KHALDI.I Maitre assistante en hydro-bromatologie.

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

UNIVERSITE SAAD DAHLEB BLIDA-1-

FACULTE DE MEDCINE  
DEPARTEMENT DE PHARMACIE



THESE DE FIN D'ETUDES PRESENTEE EN VUE DE  
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Session Juillet 2019

Thème :

**VALIDATION D'UN PROCEDE  
PHARMACEUTIQUE INDUSTRIEL. CAS DU  
REEMPLISSAGE D'UN MEDICAMENT A USAGE  
VETERINAIRE**

Présentée par :

- LAHOUATI Asma
- BAAMARA Meriem

Sous la direction de :

- Pr. DJERMOUNE.S Professeur en pharmacie galénique

Devant les jurys :

- Président : Dr. IMOUDACHE. H Maitre-assistant en chimie minérale pharmaceutique.
- Examineur : Dr.ARRAR .K Maitre assistante en pharmacognosie.
- Examineur : Dr.KHALDI .I Maitre assistante en hydro-bromatologie.

بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِیْمِ

## قسم الصيدلي

### أقسم بالله العظيم

أمام أساتذة الكلية، مستشاري نظام الصيدلة، وأمام زملائي.  
أن أشرف الذين أطروني في هذا الميدان، وأن أشهد مع  
اعترافاتي-أن أبقى وفيًا لمن علموني.

أن أمارس مهنتي خدمة للصحة العمومية، والا أحترم فقط  
التشريع الساري المفعول بل حتى مبادئ الشرف والنزاهة والاستقامة.  
أن لا أنسى مسؤولياتي وواجبي اتجاه المريض  
وكرامته الإنسانية.

أن لا أسمح في كل حال من الأحوال استغلال عملي  
ومعارفي ومكانتي للإخلال بالأخلاق الفاضلة.  
فليمنحني الناس ثقتهم وتقديرهم  
-ان كنت وفيًا بعهودي-

وليتجاوزوا عن خطئي إن أخلت بشيء منها.

"والله على ما أقول شهيد"

## **SERMENT DE GALIEN**

**JE JURE, EN PRÉSENCE DES MAITRES DE LA FACULTÉ, DES  
CONSEILLERS DE L'ORDRE DES PHARMACIENS ET DE MES  
CONDISCIPLES.**

**D'HONORER CEUX QUI M'ONT INSTRUIT DANS LES PRÉCEPTES  
DE MON ART ET DE LEUR TÉMOIGNER MA RECONNAISSANCE  
EN RESTANT FIDÈLE À LEUR ENSEIGNEMENT.**

**D'EXERCER, DANS L'INTÉRÊT DE LA SANTÉ PUBLIQUE, MA  
PROFESSION AVEC CONSCIENCE ET DE RESPECTER NON  
SEULEMENT LA LÉGISLATION EN VIGUEUR MAIS AUSSI LES  
RÈGLES DE L'HONNEUR DE LA PROBITÉ ET DU  
DÉSINTÉRESSEMENT.**

**DE NE JAMAIS OUBLIER MA RESPONSABILITÉ ET MES  
DEVOIRS ENVERS LE MALADE ET SA DIGNITÉ HUMAINE, DE  
RESPECTER LE SECRET PROFESSIONNEL.**

**EN AUCUN CAS, JE NE CONSENTIRAI À UTILISER MES  
CONNAISSANCES ET MON ÉTAT POUR CORROMPRE LES  
MOEURS ET FAVORISER DES ACTES CRIMINELS.  
QUE LES HOMMES M'ACCORDENT LEUR ESTIME SI JE SUIS  
FIDÈLE À MES PROMESSES.**

**QUE JE SOIS COUVERT D'OPPROBRE ET MÉPRISE DE MES  
CONFRÈRES SI J'Y MANQUE.**

## *Remerciements*

Au terme de ce travail réalisé au sein de l'usine CEVA santé animale Algérie, nos profonds et sincères remerciements vont :

Avant tout au bon dieu le tout puissant de nous avoir données la force et la patience afin de mener à terme notre travail.

A notre encadreur Pr Djermoune. Salima : Professeur en pharmacie galénique : Nous avons eu le grand plaisir de travailler sous votre direction, et avons trouvé auprès de vous le conseiller et le guide qui nous a reçues en toute circonstance avec sympathie, sourire et bienveillance. Veuillez, chère professeur, trouvé dans ce modeste travail l'expression de notre haute considération, de notre sincère reconnaissance et de notre profond respect.

A Mr Dilmi Meftah : responsable de l'usine CEVA santé animale. et Madame Lesbet Hassiba, responsable du service assurance qualité CEVA. Sans vous ce travail ne serait pas aussi riche et n'aurait pas pu avoir le jour. Nous vous sommes très reconnaissantes de nous avoir offert l'opportunité d'effectuer ce travail au sein de votre entreprise, et d'avoir mis à notre disposition tous moyens nécessaires à son bon déroulement. Merci infiniment. A Madame Sarah Moufki : chargée des Affaires réglementaires CEVA.

A Madame Marie-France Grangaud, votre compétence professionnelle incontestable ainsi que vos qualités humaines vous valent l'admiration et le respect de tous. Nous tenons à exprimer notre gratitude, notre profond respect, et nos remerciements de l'honneur que vous nous faites avec votre accompagnement dans la rédaction de ce manuscrit.

A notre jury de thèse, Dr. Imoudache Hichem qui nous a fait honneur par sa présence en qualité : président de jury.

Dr. Arrar Karima et Dr. Khaldi Imen qui ont accepté de faire partie de ce jury, d'examiner ce travail, et consacré de leurs temps pour son évaluation.

Notre gratitude s'adresse à tout le personnel de CEVA pour leur aide et leurs encouragements.

A Mr. Abouddrar Mohamed Docteur en médecine vétérinaire au Maroc, merci pour nous avoir apporté l'aide dont nous avons besoin. Vous nous avez aidés bien plus que vous ne le pensez. Nous vous écrivons un « Merci ».

A Mr Ricardo Sanchez Jimenez et tous le personnel du CCU d'Alger de nous avoir guidé durant nos études en pharmacie avec leurs support bibliographiques, séances de révision et leurs encouragements permanent.

Nous tenons à remercier chaleureusement, tous nos proches et tous ceux qui, de près ou de loin, nous ont apporté leurs sollicitudes pour accomplir ce Travail.

Merci

# *Dédicace*

*Je dédie ce mémoire à :*

*A mes très chers parents : aucune dédicace, aucun mot ne pourrait exprimer à leur juste valeur la gratitude et l'amour que je vous porte. Je mets entre vos mains, le fruit de longues années d'études, de longs mois de distance de votre amour de votre tendresse, de longs jours d'apprentissage. Votre soutien et votre encouragement m'ont toujours donné de la force pour persévérer et pour prospérer dans la vie. Chaque ligne de cette thèse chaque mot et chaque lettre vous exprime la reconnaissance, le respect, l'estime et le merci d'être mes parents. Puisse Allah tout puissant vous préserver et vous procurer santé et bonheur.*

*A l'âme de mon très cher oncle Wahid Ridha : qui à temps présent souhaiter être avec nous mais la mort été plus proche. Je t'aime beaucoup. Tu me manques énormément, Que ton âme repose en paix, et que Dieu t'apporte miséricorde.*

*A ma sœur Aya et mon frère Abderrahmane : En témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde tendresse et reconnaissance pour votre encouragements et votre soutien morale, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde.*

*A mamie Jamila : qui m'a toujours gâté tant et m'a accompagné par ses prières, sa douceur, puisse Dieu lui prêter une longue vie et beaucoup de santé et de bonheur. Avec toute ma tendresse et mon affection.*

*A mes tantes : qui m'ont toujours souhaité le meilleur.*

*A toute ma famille.*

*A ma binôme MERIEM et toute sa famille.*

*A mes très chères amies de toujours LAKEHAL Nadia, ARIF Meriem, ACHOUR Nora, AGGOUNE Ferial, SELAMA Karima, BELKHEIRI Ahlem : En souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moments agréables que nous avons passés ensemble. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.*

*A mes amis : merci pour votre soutien, votre humour et votre joie de vivre.*

*A tous ceux qui me sont chers.*

*A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'établissement de ce travail.*

**Asma**



# Dédicace

*Je dédis ce modeste travail :*

*A **Mon Père**, l'homme de ma vie, mon exemple éternel, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir, je ne pourrai jamais le remercier assez pour tout le soutien et l'amour qu'il me la porter durant mon enfance.*

*Ce modeste travail soit l'exaucement de ces vœux tant formulés, le fruit de ces innombrables sacrifices, bien que je ne vous en acquitterai jamais assez. **Puisse Dieu, le Très Haut, l'accueil en son vaste paradis Amine.***

*A **vous Maman**, la lumière de mes jours, Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite. Ta patience sans fin, ta compréhension et ton encouragement sont pour moi le soutien indispensable que tu as toujours su m'apporter .Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir. Puisse Allah vous préserver et vous procurer santé et bonheur.*

*A **ma très chère sœur Sabrina**, ma source d'inspiration, merci d'être à mes côtés toutes ces années, dans tous mes moments d'examens par ton soutien moral et tes belles surprises sucrées. Ton encouragement et ton soutien étaient la bouffée d'oxygène qui me ressourçait dans les moments pénibles. Ce témoignage de mon affection est bien peu de choses au regard de tout ce que je te dois, toute ma reconnaissance et ma profonde gratitude.*

*Je te souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de réussite et de sérénité.*

*.A **toi chère sœur Sara**, une sœur comme on ne peut trouver nulle part ailleurs, en souvenir d'une enfance dont nous avons partagé les meilleurs et les plus agréables moments. Pour toute la complicité et l'entente qui nous unissent, ce travail est un témoignage de mon attachement et de mon amour. Puisse dieu vous protéger, garder et renforcer notre fraternité.*

*A **mes beaux frères : Salah Eddine BOULENAACH et Amine HADJ MOUSSA.***

*A **ma nièce MARIA** : Aucun mot ne pourrait exprimer l'attachement, l'amour et la tendresse que j'éprouve pour toi. Je prie le bon Dieu de me donner la force et les moyens de toujours prendre soin de toi.*

*A **mon binôme ASMA et toute sa famille.***

*A **ma très chère Amie HADJIRA** : Mon refuge permanent dans mes moments d'angoisse devant l'adversité. Merci d'avoir su susciter et entretenir en moi la patience et l'acharnement, merci de ton amitié sur laquelle je peux compter et de ton dévouement toujours constant. Plus qu'une amie, tu es ma sœur, ma confidente, ma complice.*

*A **mes meilleurs amies Amina, Nourlhouda, Ferial et Nardjes** : qui m'ont accompagnée durant mes années d'études, merci pour vos soutiens et votre joie de vivre. Merci les amis,*

*j'espère sincèrement que nous garderons contact. Je vous souhaite tous un avenir plein de succès.*

*A toute ma famille : mes tantes, mes oncles ainsi que mes cousins et cousines.*

*A tous ceux qui me sont chers.*

***Meriem***

## Table des matières

1-Introduction :	1
2-Objectifs :	3
3- Partie théorique	4
3-1Industrie pharmaceutique, Assurance qualité :	4
3-1-1 Industrie pharmaceutique et vétérinaire :	4
3-1-2Qualité au sein de l'industrie pharmaceutique	7
3-1-3 Assurance qualité:	9
3-1-3-2Contrôle qualité	26
3-1-3-3 Amélioration continue	26
3-1-4 Validation et Qualification :	28
3-1-4-2Qualification :	42
3-2Suspension pharmaceutique à usage vétérinaire :	47
3-2-1 Formes galéniques à usage vétérinaire :	47
3-2-2 Suspension pharmaceutique à usage vétérinaire :	52
4- Matériel et méthode :	54
4-1Contexte :	54
4-1-1 Description de l'organisme d'accueil :	54
4-1-2 Présentation du produit :	55
4-2Procédé de conditionnement de CEVANTHEL 5% :	56
4-2-1 Présentation de l'atelier de conditionnement :	56
4-2-2 Conditionnement primaire :	56
4-3 Protocole de validation du conditionnement en bidon de 1 litre de la suspension orale CEVANTHEL® à 5% à usage vétérinaire :	59
4-3-1Validation de répartition de CEVANTHEL® 5% :	63
4-3-2 Méthodes de calcul :	63
4-3-3 Spécifications d'échantillonnage :	64
4-4 Rapport de validation du conditionnement primaire d'une suspension orale à usage vétérinaire :	64
4-5 Analyse du niveau de la sécurisation réglementaire de la fabrication à l'échelle industrielle des médicaments vétérinaires en Algérie par rapport aux pays du Maghreb (Maroc, Tunisie) et l'Europe (France).	66
5- Résultats et discussion :	66
5-1Résultats :	66

<b>5-1-1 Grille d'évaluation du protocole de validation du remplissage CEVANTHEL 5% de CEVA santé animale.....</b>	<b>66</b>
<b>5-1-2 Résultats de validation de remplissage de cevanthel®5%.....</b>	<b>70</b>
<b>5-1-3 Analyse statistique :.....</b>	<b>76</b>
<b>5-2 Résultats de l'analyse du niveau de la sécurisation réglementaire de la fabrication à l'échelle industrielle des médicaments vétérinaires en Algérie par rapport aux pays du Maghreb (Maroc, Tunisie) et l'Europe (France). .....</b>	<b>84</b>
<b>5-3 Discussions :.....</b>	<b>88</b>
<b>6-Conclusion : .....</b>	<b>90</b>
<b>7-Bibliographie .....</b>	<b>92</b>

## Liste des figures

Figure 1: les composantes du risque (21).....	17
Figure 2: Les niveaux du risque(24).....	20
Figure 3:Les grandes étapes de la gestion des risques qualité. (26) .....	22
Figure 4: Diagramme d'Ichikawa basée sur le 5 M(21).....	24
Figure 5: La Roue de Deming(31).....	27
Figure 6: Vue d'ensemble des activités de validation(15) .....	30
Figure 7: Quel système qualité pour un QBD effectif ? Décisions pharmaceutiques fondées sur le risque (38). .....	39
Figure 8: La relation entre la validation et la qualification(13) .....	43
Figure 9: Photographie de différents types de bolus (45) .....	49
Figure 10: Seringue pou administration de forme semi-solide (45).....	49
Figure 11: spirale vaginale (45).....	51
Figure 12: éponge vaginale (45) .....	51
Figure 13: seringue en plastique pour faciliter l'administration par le canal galactophore (45) .....	51
Figure 14: schéma des étapes essentielles du processus de conditionnement de cevanthel®5% .....	59
Figure 16: suivi des poids de répartition du premier lot (Lot.1922004) de validation.....	77
Figure 17: suivi des poids de répartition du deuxième lot (Lot.1922005) de validation .....	78
Figure 18: suivi des poids de répartition du troisième lot (Lot.1922006) de validation .....	80

## Liste des tableaux

Tableau 1: Cotation d'occurrence(23).....	18
Tableau 2: Cotation de sévérité (23).....	19
Tableau 3:Cotation de détectabilité (23) .....	20
Tableau 4: Récapitulatif des principales méthodes d'analyse de risques(29).....	25
Tableau 5: présentation de cevanthel ®5% .....	55
Tableau 6: Numéros des lots étudiés .....	57
Tableau 7 : Grille d'évaluation du Protocole de validation du remplissage de CEVANTHEL 5% de CEVA santé animale	
Tableau 8 : Présentation des spécifications du produit .....	64
Tableau 9: suivi de répartition de poids des 100 premiers bidons de premier lot .....	71
Tableau 10: suivi de répartition de poids des 100 premiers bidons de deuxième lot .....	72
Tableau 11: suivi de répartition de poids des 100 premiers bidons de troisième lot.....	73
Tableau 12: le poids d'un bidon sur 10 bidons remplis chaque 15 minute pour le premier lot (Lot.1922004). .....	74
Tableau 13: le poids d'un bidon parmi 10 bidons remplis chaque 15minutes pour le deuxième lot (Lot.1922005):.....	74
Tableau 14: Le poids d'un bidon parmi 10 bidons remplis chaque 15minutes pour le troisième lot(Lot.1922006).....	75
Tableau 15: suivi de répartition de premier lot de validation .....	76
Tableau 16: suivi de répartition de deuxième lot de validation .....	77
Tableau 17: suivi de répartition de troisième lot de validation.....	79
Tableau 18: résultats des quantités non conformes des articles de conditionnement abimés et l'étanchéité pour le premier lot .....	81
Tableau 19: résultats des quantités non conformes des articles de conditionnement abimés et l'étanchéité pour le deuxième lot.....	81
Tableau 20: résultats des quantités non conformes des articles de conditionnement abimés et l'étanchéité pour le troisième lot .....	82
Tableau 21: résultats des analyses effectuées sur les trois lots de validation .....	83
Tableau 22: recensement de texte réglementaire de la fabrication à l'échelle industrielle des médicaments vétérinaire en Algérie .....	84
Tableau 23: recensement de texte réglementaire de la fabrication à l'échelle industrielle des médicaments vétérinaire en France .....	85

Tableau 24: recensement de texte réglementaire de la fabrication à l'échelle industrielle des médicaments vétérinaires au Maroc .....	85
Tableau 25 : recensement de texte réglementaire de la fabrication a l'échelle industrielle des médicaments vétérinaires en Tunisie.....	86
Tableau 26: Estimation de niveau réglementaire des médicaments vétérinaires en Algérie en comparant avec les pays du Maghreb et la France. ....	87

## Liste des abréviations

**5M** : Matière, Matériel, Milieu, Méthode, Main D'œuvre

**AC** : Articles de conditionnement

**ADD** : Arbre Des Défaillances

**AMDEC** : Analyse des Modes de Défaillances, de leurs Effets et de leur Criticité

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché

**APHA** : *American Pharmaceutical Association*

**APR** : Analyse Préliminaire Du Risque

**AQ** : Assurance Qualité

**AQC**: Attribues Qualité critiques

**BPF** : Bonnes Pratiques De Fabrication.

**BPL** : Bonnes Pratiques de Laboratoire

**BPP** : Bonnes Pratiques De Production

**CMA**: *Critical Material Attribus.*

**CQ**: Contrôle qualité

**CSP**: Code de santé publique

**CV** : Coefficient de Variation

**FDA**: *Food and Drug Administration*

**FAT**: *Factory acceptance test*

**GMP**: *Good Manufacturing Practices*

**HACCP**: *Hazard Analysis Critical Control Point*

**HAZOP**: *Hazard And Operability Analysis*

**ICH** : Le Conseil International pour l'Harmonisation

**ISO**: *International Organization For Standardisation*

**MON** : Mode opératoire normalisé

**NF EN** : Norme française reproduisant une norme européenne

**OMS** : Organisation mondiale de santé

**PA**: Principe actif

**PAT**: *Process Analytical Technology*

**PDCA**: *Plan, Do, Check, Act*

**PDV** : Plan directeur de validation.

**PMA**: *Pharmaceutical Manufactures Association*

**QBD**: *Quality By Design*

**QC** : Qualification de conception

**QI** : Qualification d'installation

**QO** : Qualification opérationnel

**QP** : Qualification de performance

**S**: l'écart-type

**SAT**: *Site Acceptance Test*

**SMQ** : Système management de la qualité

**UE** : Union Européen



## Glossaires

**Amélioration continue :** Activité récurrente pour améliorer la capacité à satisfaire aux exigences. (ISO 9000 :2005).

**Articles de conditionnements :** Tout élément utilisé lors du conditionnement d'un médicament, à l'exclusion de l'emballage destiné au transport ou à l'expédition. Les articles de conditionnement sont appelés primaires ou extérieurs selon qu'ils sont respectivement destinés ou non à être en contact direct avec le médicament.

**Assurance de la qualité :** Aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques à un produit, un système ou un processus à satisfaire des exigences.

**Audits :** L'audit est une visite réalisée par des personnes extérieures à l'établissement afin de déterminer la conformité ou la non-conformité de l'établissement aux présentes Bonnes pratiques et de proposer éventuellement les mesures correctives nécessaires.

**Conditionnement :** Toutes les opérations que subit un produit vrac en vue de devenir un produit fini, y compris la répartition et l'étiquetage.

**Conditionnement primaire et secondaire :** Le conditionnement primaire est celui en contact avec le médicament. Le conditionnement secondaire, ou extérieur, est l'emballage dans lequel est placé le médicament.

**Contrôle de la qualité :** Ensemble des opérations concourant à l'évaluation de la qualité des médicaments vétérinaires en vue de leur libération. Ces opérations comprennent notamment l'échantillonnage, l'établissement et la vérification des spécifications, la conduite des analyses, la surveillance de l'environnement de la production, la présentation des résultats avec une décision explicite sur la qualité des produits analysés (matière première, article de conditionnement, produit vrac et produit fini).

**Direction :** Personne ou groupe de personne qui oriente et contrôle une entreprise ou un site au plus haut niveau et qui est pourvu de l'autorité et des responsabilités pour mobiliser les ressources au sein de cette entreprise ou de ce site.

**Fabrication :** Toutes les opérations concernant l'achat des matières premières, des articles de conditionnement, la production, le contrôle de la qualité, la libération des lots, le stockage ainsi que les contrôles correspondants.

**Lot :** Quantité définie d'une matière première, d'un article de conditionnement ou d'un produit, fabriquée en une opération ou en une série d'opérations, telle qu'elle puisse être considérée comme homogène.

**Management des risques qualité :** Un processus systématique pour l'évaluation, le contrôle, la communication et la révision des risques relatifs à la qualité d'un médicament, tout au long de son cycle de vie.

**Pour-on :** Est un qualificatif utilisé pour caractériser l'administration d'un médicament suivant, généralement une ligne dorsolombaire allant de la base de la queue.

**Procédure :** Description des opérations à effectuer, des précautions à prendre ou des mesures à prendre dans un domaine, directement ou indirectement en rapport avec la fabrication des médicaments.

**Processus :** Un processus est un ensemble d'activités corrélées ou en interaction qui utilise des éléments d'entrée pour produire un résultat escompté, selon la norme ISO 9000:2015 . Ces éléments sont soit des objets matériels (pouvant être perçus comme des flux par la logistique à des fins d'évaluation) soit des informations, soit les deux.

**Production :** Toutes les opérations concernant la préparation d'un médicament vétérinaire, depuis la réception des matières premières et des articles de conditionnement, en passant par leur traitement et le conditionnement, jusqu'à l'obtention du produit fini.

**Produit intermédiaire :** Produit partiellement manufacturé qui subit encore d'autres étapes de fabrication avant de devenir un produit vrac.

**Produit fini :** Médicament vétérinaire qui a subi tous les stades de la fabrication, y compris le conditionnement.

**Produit vrac :** Produit qui a subi toutes les étapes de la fabrication à l'exclusion du conditionnement final.

**Protocole :** Donnent des instructions pour exécuter et enregistrer certaines opérations particulières.

**Qualification :** Action de prouver et de documenter qu'un équipement ou ses systèmes auxiliaires sont installés convenablement, travaillent correctement et conduisent réellement aux résultats attendus. La qualification fait partie de la validation.

**Qualité :** Aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques à un produit, un système ou un processus à satisfaire des exigences.

**Spécifications :** Ensemble des exigences, des contrôles ou des références à des méthodes analytiques et des critères d'acceptation auxquels répondent les produits utilisés (par exemple: matières premières, articles de conditionnement) et les produits obtenus au cours de la fabrication ainsi que les produits finis. Les spécifications servent de base à l'évaluation de la qualité des médicaments vétérinaires.

**Spot-on :** Est un qualificatif qui caractérise l'administration d'un médicament sur une zone cutané limitée, le plus souvent un point.

**Système qualité pharmaceutique :** Système de management pour diriger et contrôler une entreprise pharmaceutique en matière de qualité.

**Validation :**Établissement de la preuve, en conformité avec les principes de Bonnes pratiques de fabrication, que la mise en œuvre ou l'utilisation de tout processus, procédure, matériel, matière première, article de conditionnement ou produit, activité ou système permet réellement d'atteindre les résultats escomptés.

**Zone d'atmosphère contrôlée :** Zone dont le contrôle de la contamination particulaire et microbienne dans l'environnement est défini, et qui est construite et utilisée de façon à réduire l'introduction, la multiplication ou la persistance de substances contaminants.

## 1-Introduction :

L'industrie pharmaceutique doit produire et mettre sur le marché des médicaments possédant un haut degré de qualité qu'ils soient à usage humain ou vétérinaire, c'est-à-dire efficace et sûre.

De ce fait, les institutions réglementaires exigent que le médicament soit testé sur son identité, son dosage, sa qualité, sa pureté et sa stabilité avant libération. Les fabricants se trouvent donc dans l'obligation de prouver que toutes les opérations critiques sont maîtrisées. Et à partir de cela découle la nécessité de la validation et de la qualification.

Par ailleurs, la validation n'est pas uniquement un exercice réglementaire, elle représente un principal outil de l'assurance qualité et c'est aussi une démarche de perfectionnement permettant de réduire les coûts de productions et de contrôle.

Dans la mesure où, la validation est l'expression complète d'une séquence d'activités ayant pour but de démontrer et documenter qu'un médicament peut être fabriqué de façon fiable par des procédés déterminés afin d'assurer que le médicament est de la qualité requise pour son utilisation. La validation est la preuve qu'un procédé fonctionne : elle doit être effectuée en utilisant des principes scientifiques, afin d'établir la rentabilité du procédé et de confirmer l'acceptabilité du médicament.

En outre, les contrôles en cours des procédés et à la libération ne sont pas suffisants pour assurer cette qualité, par conséquent tous les facteurs qui pourraient affecter la qualité du produit doivent être correctement conçus et démontrés pour fonctionner efficacement, c'est-à-dire valider les procédés pharmaceutiques.

Cependant, ces validations concernent aussi les médicaments vétérinaires, et vu qu'ils sont fabriqués dans des mesures plus larges de sécurité, ils doivent faire l'objet d'une bonne maîtrise des différents procédés pharmaceutique étant donné que les référentiels réglementaires exigent que leur fabrication soit soumise aux Bonne Pratique de Fabrication (BPF).

L'objectif principal, de notre travail de validation du remplissage industriel de la suspension de CEVENTHEL ®5%, est de démontrer que le procédé est efficace, robuste et

reproductible, qu'il n'existe aucun risque de se trouver en sous-dosage ou bien surdosage et que la procédure de cette étude de validation est parfaitement maîtrisée .

Par ailleurs, nous avons analysé le niveau de la sécurisation réglementaire de la fabrication industrielle des médicaments vétérinaire en Algérie en le comparant avec le niveau de sécurisation réglementaire dans les pays du Maghrébin (Tunisie et Maroc) et de l'Europe (France). Ce qui nous a permis de révéler l'absence de texte réglementaire régissant les bonnes pratiques de Fabrication pour les médicaments vétérinaires en Algérie.

### **2-Objectifs :**

L'objectif principal de notre travail de mémoire est la participation à la validation de l'opération de remplissage, à l'échelle industrielle, d'un médicament vétérinaire sous forme de suspension dans des bidons de 1 litre. Il s'agit d'un antiparasitaire «CEVENTHEL ®5% »

Notre deuxième objectif est d'analyser le niveau de sécurisation réglementaire de la fabrication à l'échelle industrielle des médicaments vétérinaire en Algérie en comparaison avec les niveaux de sécurisation réglementaire à l'échelle internationale, Europe (France) et Maghreb (Maroc, Tunisie).

### **3- Partie théorique :**

#### **3-1 Industrie pharmaceutique, Assurance qualité :**

##### **3-1-1 Industrie pharmaceutique et vétérinaire :**

L'industrie pharmaceutique est un secteur qui regroupe des activités de recherche, de développement, de fabrication et de commercialisation des médicaments pour la médecine humaine et animale. L'ensemble de ces activités se déroule sous un haut niveau d'assurance de la qualité et dans un cadre réglementaire très strict.

Le haut niveau d'assurance de la qualité est régulièrement évalué par les autorités compétentes qui sont en charge de vérifier la sûreté, l'efficacité et la qualité des produits de santé fabriqués. Pour cela, elles s'appuient sur des référentiels et des textes de loi.

En Algérie, les activités pharmaceutiques sont encadrées par le Code de la Santé Publique (CSP) qui indique que la fabrication des médicaments doit être réalisée en conformité avec les Bonnes Pratiques de Fabrication. (1)

##### **3-1-1-1 Définitions du médicament vétérinaire :**

###### ❖ D'un point de vue réglementaire :

*Selon la loi n°08-13 du 20 juillet 2008 du code algérien de la santé modifiant et complétant la loi n°85-05 du 16 février 1985 relative à la protection et la promotion de la santé, définit le médicament comme suit :*

« Article 4 - On entend par médicament, au sens de la présente loi : toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, et tous produits pouvant être administrés à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger et modifier ses fonctions organiques. » (2)

❖ Selon les bonnes pratiques de fabrications françaises des médicaments vétérinaires :

On entend par médicament vétérinaire toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'animal ou lui être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une activité pharmacologique, immunologique ou métabolique.(3)

❖ Produit de consommation particulier :

Le médicament est un produit réglementé qui n'est pas soumis aux mêmes lois de l'offre et de la demande qu'un produit de consommation courante.

C'est un produit actif nécessaire à la santé, mais qui peut comporter des risques : c'est pourquoi la totalité du cycle (production, dispensation, récupération) du médicament est très étroitement encadrée et confiée à la responsabilité de pharmaciens. (4)

Le médicament agit par l'intermédiaire d'un ou plusieurs constituants appelés principes actifs (substances réellement actives), qui sont associées à des excipients (substances non actives qui permettent la préparation et l'administration du médicament). (5)

***3-1-1-2 Procédés pharmaceutiques industriels :***

Les procédés pharmaceutiques sont des disciplines qui visent à appliquer les opérations du génie des procédés dans l'industrie pharmaceutique pour la fabrication des médicaments.

Un procédé est une série de fonctions et activités interdépendantes mettant en œuvre diverses actions spécifiques et des équipements ou matériels pour produire un résultat défini. (8)

Parmi les Procédés pharmaceutiques industriels il peut s'agir de : Dessiccation, Dissolution, Filtration, Stérilisation.



### **3-1-1-3 Remplissage en industrie pharmaceutique :**

#### **A- Alimentation des produits :**

Elle peut s'effectuer de différentes manières. Là encore, elle dépend des propriétés physiques des produits, du process à utiliser ou de l'installation des machines et des locaux.

#### **B- Alimentation par gravité :**

Le produit est stocké au-dessus du système de remplissage, ce qui permet de lever toutes les contraintes liées aux problèmes d'aspiration, notamment pour les produits épais et visqueux. La régulation du débit est alors assurée par le propre poids du produit et par des détecteurs de niveau, ou par des systèmes d'électrovannes et de clapets anti retours.

#### **C- Alimentation par aspiration :**

Le niveau du produit à repartir est situé en dessous du bloc de dosage. Son alimentation est assurée par divers systèmes d'aspiration (pompes, mécaniques, vide...). Le poids de colonne de produit exerce une poussée qui facilite l'alimentation.

Il est nécessaire de limiter au maximum la longueur de tuyaux à l'aspiration pour éviter les pertes de charge. Ce type d'alimentation ne convient pas à des produits visqueux et épais.

#### **D- Principes de remplissage:**

Les constructeurs de machines utilisent plusieurs principes de remplissage:

##### **a- Remplissage volumétrique:**

Il s'agit du plus courant. Il utilise des pompe à piston turbine ou à engrenage.

- ❖ **Avantages de ce système:** grande précision de dosage.
- ❖ **Inconvénients:** nombreuses pièces en contact avec le produit et présence de joints, avec risque d'usures.

##### **b- Remplissage pondérale :**

La remplisseuse injecte une masse de produit préalablement déterminée dans un récipient taré. Ce principe de remplissage est plutôt réservé aux gros volumes.

- ❖ **Avantage de ce système:** grande précision de dosage.
- ❖ **Inconvénients:** même inconvénients que précédemment et moins rapide.

### c- Remplissage par le vide:

Il consiste à aspirer le produit à remplir après avoir fait le vide dans les récipients.

### d- Remplissage à niveaux:

Que le fonctionnement soit opéré par gravité, par le vide ou par pression, c'est la pénétration des becs dans les flacons qui détermine le niveau final. Un simple jeu de rondelles permet un ajustement rapide et constant du niveau désiré.

- ❖ **Avantages:** peu de pièces en contact avec le produit et peu de risque de débordement puisque l'éventuel excédent de produit est ré-aspiré.
- ❖ **Inconvénients:** dosage plus ou moins précis.

### e- Remplissage par temps-pression :

Le dosage s'effectue par un réglage du temps d'ouverture d'électrovannes, à partir d'un récipient sous pression constante. (6)

## 3-1-2 Qualité au sein de l'industrie pharmaceutique

Les référentiels de la qualité sont classés en trois catégories :

Les référentiels réglementaires, juridiquement opposables ;

Les référentiels métiers ICH, PIC, BPF, BPP ;...

Les référentiels systèmes ISO 9001 ;....

### 3-1-2-1 Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) :

Les bonnes pratiques de fabrication des médicaments constituent un des éléments de la gestion de la qualité qui garantit que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente, selon les normes de qualité adaptées à leur usage et requises par l'autorisation de mise sur le marché, l'autorisation d'essai clinique ou les spécifications du produit. Les

bonnes pratiques de fabrication s'appliquent à la fois à la production et au contrôle de la qualité. (9)

Les BPF s'appliquent à la fabrication des médicaments à usage humain et vétérinaire. Lorsqu'elles sont exigées par des textes réglementaires elles prennent un caractère juridiquement opposable lors des inspections des établissements pharmaceutiques par les autorités de tutelle.

### **3-1-2-2 La Pharmacopée :**

Le mot pharmacopée vient du grec  $\varphi\alpha\rho\mu\alpha\kappa\omicron\upsilon\iota\alpha$ . Il signifie littéralement « l'art de préparer les médicaments » et se réfère à un type de livre de « recettes » de divers médicaments. Des ouvrages de ce genre sont utilisés depuis très longtemps. L'objectif des pharmacopées était de s'assurer de la bonne qualité des médicaments. (10)

La pharmacopée est un ouvrage réglementaire destiné aux professionnels de santé qui définit :

-Les critères de pureté des matières premières ou des préparations entrant dans la fabrication des médicaments (à usage humain et vétérinaire) voire leur contenant,

-Les méthodes d'analyses à utiliser pour en assurer leur contrôle.

-L'ensemble des critères permettant d'assurer un contrôle de la qualité optimale sont regroupés et publiés sous forme de monographies. Ces textes font autorité pour toute substance ou formule figurant dans la pharmacopée : ils constituent un référentiel opposable régulièrement mis à jour (7)

### **3-1-2-3 Les normes ICH :**

Le Conseil International pour l'Harmonisation des exigences techniques relatives aux produits pharmaceutiques à usage humain (ICH) est unique en ce qu'il réunit les autorités de réglementation et l'industrie pharmaceutique pour discuter des aspects scientifiques et techniques de l'enregistrement des médicaments. Depuis sa création en 1990, ICH a progressivement évolué pour représenter un profile mondialisé du développement des médicaments.

La mission de l'ICH est de parvenir à une plus grande harmonisation au niveau mondial afin de garantir que des médicaments sûrs, efficaces et de haute qualité soient développés et enregistrés de la manière la plus économe en ressources. Le 23 octobre 2015, l'ICH a

annoncée des changements organisationnels, marquant le 25<sup>e</sup> anniversaire d'une harmonisation réussie. (7)

### **3-1-2-4 Les normes ISO :**

International Organization for Standardization (ISO) ou l'Organisation Internationale de Normalisation, créée en 1947, cette organisation gouvernementale a pour mission principale de promouvoir le développement de la normalisation au niveau international en vue de faciliter les échanges de biens et de services entre les nations et de développer la coopération dans les domaines intellectuels, scientifiques et économiques. (7)

Dans le domaine pharmaceutique, les normes relatives aux bonnes pratiques de management de la qualité sont définies dans les normes ISO 9000, ISO 9001 et ISO 9004. (21)

### **3-1-3 Assurance qualité:**

#### **3-1-3-1 Définition et principe de la qualité:**

##### **A- Définitions:**

Le terme qualité vient du latin « qualitas » qui signifie «manière d'être, caractéristique». (7)

La qualité est une notion très large recouvrant de nombreux aspects. C'est pourquoi un nombre important de définitions peuvent se retrouver dans la littérature et les réglementations l'encadrant (11).

Parmi ces définitions on peut citer :

##### **a- Définition de la qualité selon la norme ISO 9000 :**

Qualité : Aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques à satisfaire des exigences. (12)

La qualité est " l'ensemble des propriétés et des caractéristiques d'un produit ou d'un service qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés et implicites ". (4)

La qualité est l'aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques à satisfaire des exigences (NF EN ISO 9000) donc, une aptitude à rendre le service attendu, une aptitude à l'usage, tout à fait adapté à notre produit, le médicament, et ses divers critères qualité. (5) (Définitions essentielles repris du Dictionnaire Qualité de B.FROMAN et C.GOURDON)

La qualité d'un médicament est définie dans le dossier d'AMM. (4)

### **b- Définition de l'assurance qualité :**

L'Assurance Qualité (AQ) permet une organisation efficace de la qualité depuis la réception des matières premières jusqu'à l'expédition des produits finis.

Dans les BPF françaises (chapitre 1), l'AQ représente " l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments fabriqués sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés.

" Un des outils essentiels de l'AQ est la validation. Valider, c'est construire la qualité dans le produit (Roman, 1997). (4)

### **c- Rôle du département d'assurance qualité :**

La responsabilité ultime de l'assurance de la qualité incombe au responsable de l'assurance qualité. Ce groupe fonctionnel a été organisé pour superviser tous les aspects de la validation en ce qui concerne la mise en œuvre des projets pertinents et leur impact potentiel sur la qualité du produit et les BPF/ BPL.

L'assurance qualité est structurée de manière à garantir que les procédures de validation fonctionnent conformément à la référence à cette politique. (13)

### **d- Responsabilités du département d'assurance qualité :**

Le département d'assurance qualité est responsable des activités liées au contrôle, à la planification et au respect des normes de validation de l'industrie.

Le domaine de la qualité du département d'assurance qualité comprend toutes les installations, processus, équipements/ systèmes et équipements automatisés utilisés pour les

processus critiques de bonnes pratiques de fabrication (BPF) et de bonnes pratiques de laboratoire (BPL) ou qui ont des incidences sur les BPF/BPL. (13)

### **B- Historique de la qualité :**

La Qualité a connu de nombreuses évolutions et est aujourd'hui un mode de management des entreprises incontournable et performant. L'apparition des premières notions de Qualité date de plusieurs siècles. En effet, le Code d'Hammourabi 1 (texte juridique babylonien daté d'environ 1750 avant JC) imposait déjà des règles en matière de contrôle de la Qualité des produits finis. En France, la notion de Qualité est importée par Colbert en 1664 : « Si nos fabriques imposent, à force de soins, la qualité, la qualité supérieure de nos produits, les étrangers trouveront avantage à se fournir en France et leur argent affluera dans les caisses du Royaume. » Mais c'est réellement au cours des années 1920, avec le développement de la production industrielle de masse (période appelée « Taylorisme »), que la place de la Qualité devient prépondérante. (14)

Pour garantir la sécurité des consommateurs, les médicaments sont soumis à une surveillance stricte de la part des autorités tout au long de leur cycle de vie. Pour se conformer à la directive des autorités visant à fabriquer en continu des produits de qualité constante, des systèmes d'assurance qualité ont été mis en place dans l'industrie pharmaceutique dès les années 60. Il s'agit des fameuses bonnes pratiques. (15)

#### ***a- Principe :***

La personne qualifiée de l'établissement de fabrication doit fabriquer les médicaments adaptés à l'usage auquel ils sont destinés, conformes aux exigences de l'autorisation de mise sur le marché ou à l'autorisation de l'essai clinique, selon le cas, et qui n'exposent pas le patient à des risques dus à une sécurité, qualité ou efficacité insuffisante. L'atteinte de cet objectif de qualité engage la responsabilité de la direction et requiert la participation et l'engagement du personnel des différents départements à tous les niveaux de l'entreprise, de ses fournisseurs et distributeurs.

Pour atteindre plus sûrement cet objectif de qualité, l'entreprise doit posséder un système qualité pharmaceutique bien conçu et correctement mis en œuvre intégrant les bonnes pratiques de fabrication et la gestion du risque qualité. Ce système doit bénéficier

d'une documentation complète et son efficacité doit faire l'objet d'une surveillance. Chaque poste du système qualité pharmaceutique doit être doté en personnel compétent en nombre suffisant et de locaux, matériels et installations adéquats et suffisants.

Des responsabilités légales supplémentaires incombent au titulaire de l'autorisation de fabrication et à la (aux) Personne(s) qualifiée(s). (9)

### ***b- Gestion de la qualité dans l'industrie pharmaceutique :***

La gestion de la qualité est un large concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des dispositions prises pour garantir que les médicaments sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés. La gestion de la qualité intègre donc les bonnes pratiques de fabrication. Elle est régit par le système de management de la qualité (SMQ). (16)

### ***c- Système qualité dans l'industrie pharmaceutique :***

Le système qualité d'une industrie pharmaceutique comprend :

-L'assurance de la qualité (AQ).

-Le contrôle de la qualité (CQ).

Le système de qualité est défini selon la norme ISO 8402 : comme étant « l'ensemble de l'organisation, des responsabilités, des procédures, des procédés et des moyens nécessaires pour mettre en œuvre le management de la qualité ».

Les BPF préconisent que pour atteindre plus sûrement l'objectif de qualité, qui est un enjeu pour les industries pharmaceutique, l'entreprise doit posséder un système qualité pharmaceutique, bien conçu et correctement mis en œuvre intégrant les bonnes pratiques de fabrication et la gestion du risque qualité, doté d'une documentation complète régulièrement surveillée, un nombre suffisant de personnel qualifié et habilité , un matériel adéquat et en quantité suffisante.

Les bonnes pratiques de fabrication s'appliquent aux étapes du cycle de vie, depuis la fabrication des médicaments expérimentaux jusqu'à l'arrêt du produit. Mais, le système

qualité pharmaceutique peut s'étendre à l'étape du développement pharmaceutique, comme décrit dans la ligne directrice ICH Q10, qui bien qu'elle soit optionnelle, devrait faciliter l'innovation et l'amélioration continue.

Les systèmes qualité doivent assurer et garantir une panoplie d'obligations entre autre ceux qui sont en terme de direction, leadership, innovation et développement de l'organisme, différents contrôles nécessaires, implication du personnel, audits et auto inspection, amélioration continue.

Une revue périodique du système qualité pharmaceutique par la direction est une nécessité, intégrant les opportunités de l'amélioration continue des produits, des processus et du système lui-même. (16)

### ***d- Les éléments du système qualité pharmaceutique :***

Le modèle de l'ICH Q10 ou système qualité pharmaceutique a pour objectif de renforcer ces différents éléments, promouvant ainsi une approche de la qualité du produit en fonction de son cycle de vie. Ces quatre éléments sont :

- Un système de surveillance de la performance du procédé et de la qualité du produit ;
- Un système d'actions préventives et correctrices ;
- Un système de gestion des changements ;
- Une revue de direction sur la performance du procédé et la qualité du produit ; (16)

### **C- Qualité du médicament :**

Selon la Pharmaceutical Manufacturers Association (P.M.A.) la qualité des médicaments est représentée par tous les facteurs qui ont une influence directe ou indirecte sur la sécurité, l'efficacité et l'acceptabilité du médicament.

Selon l'APHA (American Pharmaceutical Association) : « la désignation « qualité » d'un médicament exige :



-Qu'il contienne la quantité de principe actif, inscrite sur l'étiquette dans les limites applicables de ses spécifications.

-Qu'il contienne cette quantité dans chaque dose unitaire.

-Qu'il soit exempt de substances étrangères.

-Qu'il maintienne son dosage, sa disponibilité thérapeutique, son apparence jusqu'à utilisation.

-Qu'après administration, il libère le principe actif avec une entière biodisponibilité. ».

### **D- Système de management de la qualité :**

L'objectif du SMQ est la prestation d'un produit conforme aux exigences des clients et aux exigences réglementaires tout en assurant une traçabilité complète de la matière première jusqu'au produit fini commercialisé.

Les normes relatives au système de management de la série 9001 version 2015 sont fondées sur sept principes :

1. Orientation client ;
2. Leadership ;
3. Implication du personnel ;
4. Approche processus ;
5. Amélioration ;
6. Prise de décision fondée sur des preuves ;
7. Management des relations avec les parties intéressées ;

#### **a- Les objectifs de l'ICHQ10 :**

L'ICH Q10 illustre le soutien de l'industrie et des autorités réglementaires à un système qualité pharmaceutique efficace, basé sur les concepts qualité de l'organisation internationale de normalisation (International Standardisation Organisation, ISO), qui inclut les exigences réglementaires BPF.

Cette ligne directrice intervient aussi pour compléter l'ICH Q8 « Développement pharmaceutique » et de l'ICH Q9 « Gestion du risque qualité ». L'ICH Q10, en tant que

modèle, peut être mis en œuvre tout au long des différentes étapes du cycle de vie d'un produit.

L'ICH Q10 est destiné à améliorer la qualité et la disponibilité des médicaments à travers le monde et dans l'intérêt de la santé publique. Sa mise en place doit faciliter l'innovation, l'amélioration continue et renforcer le lien entre les activités de développement pharmaceutique et de fabrication.

Le modèle de l'ICH Q10 doit permettre de concrétiser trois principaux objectifs, afin de compléter ou renforcer les exigences BPF :

1. Assurer la réalisation du produit.
2. Réaliser et maintenir une phase de maîtrise.
3. Faciliter l'amélioration continue. (16)

### **E- Gestion du risque qualité (ICHQ9) :**

La gestion du risque est un processus à part entière et qui fait partie du système qualité de l'entreprise. La réglementation internationale en terme de gestion des risques fait intervenir principalement l'ICHQ9, mais d'autres normes se trouvent intégrés comme ISO31000 :2018.

La gestion du risque a été appliquée par le biais de la ligne directrice ICH Q9, intégrée en partie III des BPF version Française « Quality Risk Management » (management ou gestion du risque qualité) relative à la gestion des risques dans les industries pharmaceutiques.

Cependant, L'ICH Q9 ne se contente pas uniquement de décrire les procédés des gestions des risques, mais propose également des outils d'analyses de risque adaptés à chaque situation, c'est-à-dire chaque secteur industriel utilise des outils adaptés pour mettre en place cette démarche d'étude des risques, mais aucun outil n'est spécifiquement privilégié par rapport à un autre, chacun devra s'adapter à la problématique rencontrée.(18)

ISO 31000 :2018 fournit des lignes directrices concernant le management du risque auquel seront confrontés les organismes. L'application de ces lignes directrices peut être

adaptée à tout organisme et à son contexte. Elle donne également une approche générique permettant de gérer toute forme de risque et n'est pas spécifique à une industrie ou un secteur.

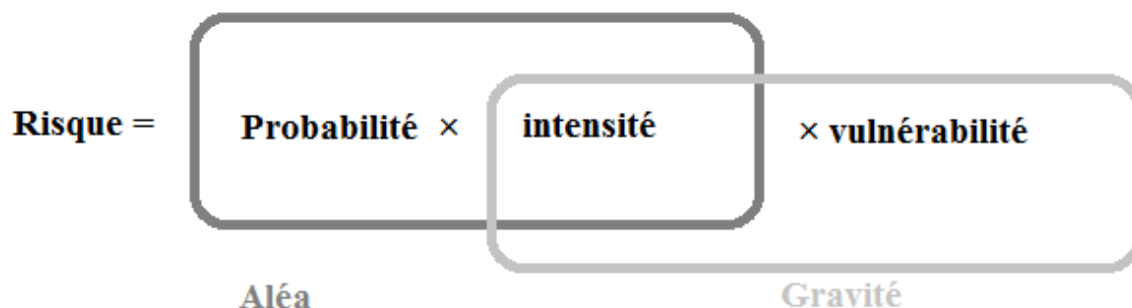
Elle peut être utilisée tout au long de la vie de l'organisme et peut être appliquée à toute activité, y compris la prise de décisions à tous les niveaux. (19)

### **a. Définition du Risque :**

Le risque est la prise en compte d'une exposition à un danger, un préjudice ou autre événement dommageable, inhérent à une situation ou une activité.

L'ICH Q9 définit la notion de risque: «The combination of the probability of occurrence of harm and the severity of that harm ». Autrement dit, le risque est la combinaison de la probabilité d'apparition d'un danger et de sévérité de ses conséquences. (20)

On peut donc définir le risque : comme la combinaison de la probabilité et de la gravité ou de l'aléa et de la vulnérabilité :



**Figure 1: les composantes du risque (21)**

Dans les dictionnaires, Le risque est l'association de quatre facteurs : un danger, une probabilité d'occurrence, sa gravité et de son acceptabilité. Le danger étant un événement redouté (par lui-même et par ses conséquences), le « risque » ne se confond donc pas avec le danger, mais résulte de ce que ce danger a une certaine probabilité de se manifester et entraînerait des conséquences d'une certaine gravité ou « possibilité d'un hasard dangereux ».

Ces définitions permettent d'identifier deux caractéristiques supplémentaires et essentielles de la notion de risque, à savoir :

- La fréquence d'apparition du risque(ou occurrence).
- La gravité de ses conséquences.

La complexité de cette notion entraîne des compréhensions très différentes selon les individus, selon les entreprises, en fonction de leurs domaines d'activité et du contexte dans lequel ils évoluent. (22)

Le risque doit être identifié, analysé et traité par l'entreprise pharmaceutique afin de garantir la qualité et l'efficacité du médicament et la sécurité des patients.

#### **b. Grille de cotation et classification des risques :**

A partir de l'identification d'un danger, il est nécessaire d'évaluer la situation dangereuse de la façon la plus cohérente possible avec estimation de :

- La fréquence d'exposition au danger.

- La gravité du dommage pouvant survenir.

Le risque peut être mesuré par son occurrence, sa sévérité, et aussi par sa détectabilité, pour cela des grilles de cotation ont été mise en œuvre.

### 1. cotation d'occurrence :

Il peut s'agir d'occurrence, de fréquence, ou de probabilité en fonction de la méthode d'analyse de risque utilisée :

**Tableau 1: cotation d'occurrence(23)**

<b>1</b>	<b>0.01%</b>	<b>Improbable</b> : « même pas en rêve », ne s'est jamais produit dans l'industrie X.	<b>Une fois tous les dix ans</b>
<b>2</b>	<b>0.1%</b>	<b>Rare</b> : s'est déjà produit dans l'industrie X.	<b>Une fois par an</b>
<b>4</b>	<b>1%</b>	<b>Probable</b> : s'est produit régulièrement dans l'industrie X.	<b>Une fois par mois</b>
<b>16</b>	<b>10%</b>	<b>Fréquent</b> : s'est produit très régulièrement dans l'industrie X.	<b>Une fois par semaine</b>

### 2- cotation de sévérité :

La sévérité appelée aussi gravité, dépend de l'impacte sur la santé des patients, la traçabilité, la chaîne pharmaceutique. (23)

**Tableau 2: cotation de sévérité (23)**

1	Pas d'impact sur le patient	Aucun impact
4	Impact indirect sur le patient	Perte du produit
16	Impact direct réversible sur le patient	Arrêt de production
64	Impact direct irréversible sur le patient	Rejet de lot

**3- Cotation de détectabilité :**

Ce critère est spécifique à L'AMDEC (analyse des modes de défaillances, de leurs effets et leur criticité).

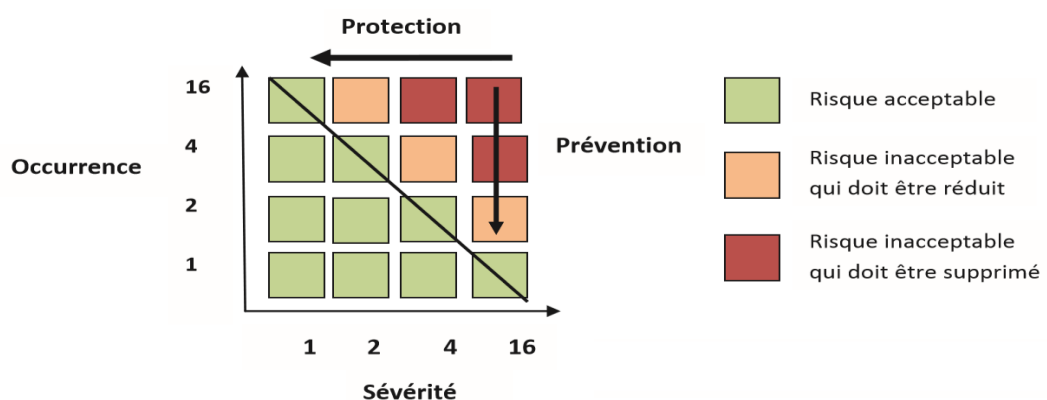
**Tableau 3:cotation de détectabilité (23)**

1	>95 %	<b>Systématiquement détectable</b>	Contrôle automatique à 100%
2	Entre 20 et 95%	<b>Détection modéré</b>	Contrôle statistique
4	<20%	<b>Détection faible</b>	Contrôle manuel à 100 %
16	<1%	<b>Indétectable</b>	Pas de contrôle

\*Classification des risques:

Cette classification est faite sous forme de grilles d'occurrence en fonction de la sévérité, ou on trace le niveau d'acceptabilité de chaque domaine. Elle est faite selon l'expérience acquise de personnes chargées de la gestion du risque.

On doit classer les risques pour sélectionner les risques les plus probables et les plus dangereux et mettre en place par la suite des actions correctives et préventives adéquates comme le montre la figure (2) ci-dessous. (24)



**Figure 2: Les niveaux du risque(24)**

### **F- Management risque qualité :**

#### **a- Processus général de Management Risque Qualité :**

La gestion du risque qualité est un processus systématique pour évaluer, maîtriser, communiquer et revoir les risques pour garantir que le système de qualité mis en place par l'entreprise permet de gérer les risques rencontrés tout au long du cycle de vie du médicament.

La gestion des risques repose sur deux principes essentiels :

1. l'évaluation du risque qualité doit être basée sur des connaissances scientifiques et doit avoir pour objectif principal la protection du patient.
2. le degré d'effort, de formalisation et de documentation doit être proportionnel au niveau du risque considéré. (25)

La figure (3) ci-dessous illustre le modèle de management du risque Qualité défini dans l'ICH Q9.

Les étapes d'analyse de risques sont donc les suivantes :

- Etape 1 : Identification des risques.
- Etape2 : Analyse des risques (la possibilité de leur survenue et leurs conséquences).
- Etape3 : Evaluation et hiérarchisation des risques.
- Etape 4 : Trouver la stratégie adéquate pour traiter ces risques. (25)



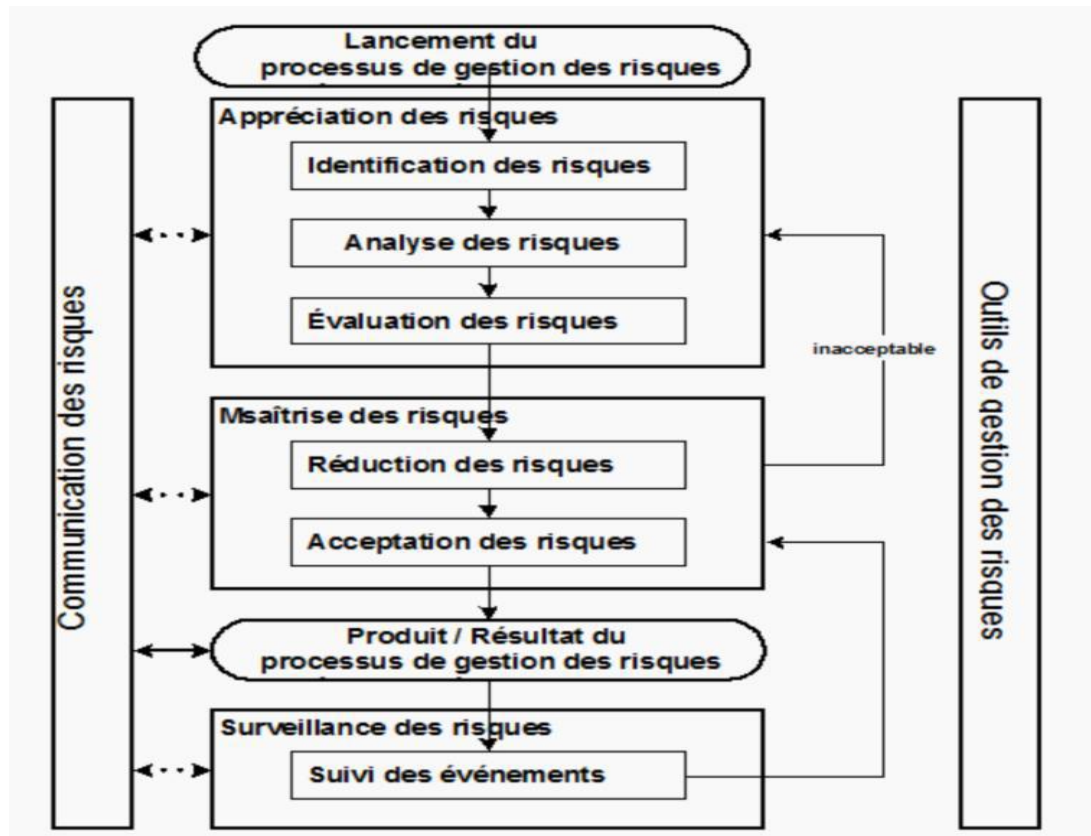


Figure 3:Les grandes étapes de la gestion des risques qualité (26)

#### b- Intérêts et limites :

La gestion des risques permet un haut degré d'assurance de qualité dans le domaine pharmaceutique. Grâce aux différents processus de contrôle, l'entreprise s'assure qu'elle a mis en place un système efficace lui permettant de gérer les risques au quotidien et à n'importe quelle situation dangereuse. (18,27)

#### ❖ Intérêts :

Sept notions peuvent résumer les bénéfices d'une bonne politique de gestion des risques :

- 1- Confiance et harmonie avec les autorités compétentes ;
- 2- Baisse des coûts ;
- 3- Amélioration de la réactivité en limitant l'effet « surprise » ;
- 4- Accélération de la prise de décision ;

5- Diminution des dangers ;

6-Amélioration de la performance des activités ;

7- Meilleure diffusion de l'information et mobilisation du personnel ; (18)

### ❖ Limite :

La politique de gestion des risques définit dans L'ICHQ9 a peu de limites par rapport a ces avantages :

- La difficulté d'assimiler la sévérité et l'occurrence des dangers qui demande une meilleure connaissance de l'objet de l'étude.

- L'estimation subjective de la gravité et de la fréquence du risque qui aboutit à des criticité différentes. (21,27)

### **G- Les outils de management du risque qualité :**

#### **a) Outils qualité permettant d'optimiser l'analyse de risque :**

Certains outils qualité peuvent être utilisés pour optimiser l'analyse de risque en plus de leurs utilisations pour l'identification et la mise en place des indicateurs qualité :

#### **1-Brainstroming :**

Le brainstorming ou (remu-méninges) est une technique de créativité de groupe permettant de produire le plus d'idées possible, dans un minimum de temps sur un thème donnée. Cette technique est utilisée dans la plupart des étapes de la résolution de problèmes notamment pour :

- Tirer les problèmes a étudié lors du lancement d'un nouveau projet ou pendant son déroulement.
- Déterminer toutes les causes possibles du problème a étudié.
- Trouver toutes les solutions ou éléments de solution possibles.

Le brainstorming permet donc de parvenir de trouver grâce à la réflexion collective les causes possibles d'un problème et les solutions à celui –ci. (7)

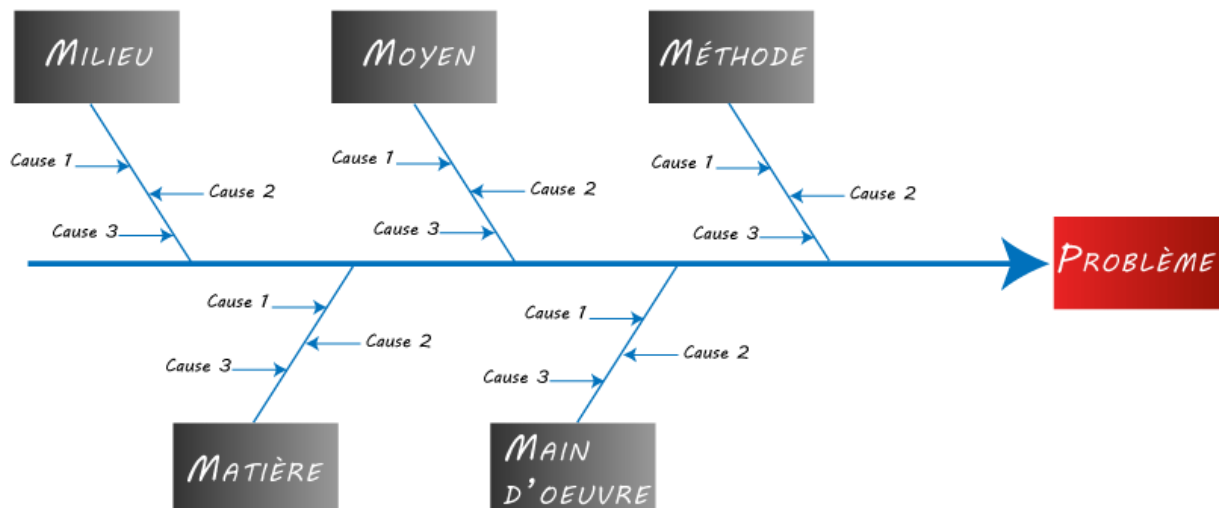
**2-QOOCCP :Quoi ?Qui ?Ou ?Quand ?Comment ?Combien ?Pourquoi ?:**

Cet outil permet une collecte d'informations utiles afin de définir rigoureusement la cause principale d'un dysfonctionnement parmi toutes les causes identifiées. Ces informations sont tirées à partir des observations et des faits déduits à partir des enquêtes. (21)

**3-Méthode des 5M-Diagramme d'Ichikawa :**

Afin de diminuer les problèmes de qualité, on cherche qu'elles sont les causes possibles a ces problèmes, puis on cherchant leur poids relatif on peut déterminer sur quelles cause agir en priorité.

Le diagramme d'Ishikawa ou le diagramme cause –effet (figure 4) est une représentation graphique qui pour un défaut donner essaye de trouver les différents facteurs ou causes potentiels pouvant l'engendrer. (7,21)



**Figure 4: Diagramme d'Ichikawa basée sur le 5 M(21)**

**4-Diagramme de Pareto :**

C'est un outil simple de classification des problèmes par ordre de fréquence .le diagramme de Pareto connu sous le nom de la règle 20/80 ou la méthode ABC. Ce diagramme montre que 20% produisent 80% des effets et il suffit de travailler sur ces 20 % la pour influencer fortement le phénomène. (7)

**b) Outils d'analyse du risque Qualité(ICHQ9)**

Les méthodes de management du risque qualité introduite par L'ICHQ9 sont dites inductives quand on part des causes pour en déduire les conséquences (AMDEC, HACCP, HAZOP, APR), celles qui remontent des conséquences aux causes sont dites déductives (ADD). Aucun outil n'est applicable à toutes les situations. (28)

**Tableau 4: Récapitulatif des principales méthodes d'analyse de risques(29)**

Nom de la méthode	Objectif en termes de risques	Utilisation		
		Méthode quantitative	Identification des risques	établissement d'un scénario
<b>APR</b>	<b>Identifier les scenarios d'accidents en présence de dangers</b>	<b>non</b>	<b>oui</b>	<b>non</b>
<b>HAZOP</b>	<b>Identifier les dangers suite à une déviation des paramètres d'un procédé</b>	<b>non</b>	<b>oui</b>	<b>Non applicable</b>
<b>HACCP</b>	<b>Identifier les risques suite à l'occurrence d'un événement initiateur</b>	<b>non</b>	<b>oui</b>	<b>Non applicable</b>
<b>AMDEC</b>	<b>Identifier les effets des modes de défaillances des composants sur le niveau système</b>	<b>oui</b>	<b>oui</b>	<b>Non applicable</b>

### **3-1-3-2 Contrôle qualité(CQ) :**

Le contrôle qualité est une étape ou un ensemble d'étapes visant à s'assurer qu'un produit manufacturé ou un service répond à une série de critères de qualité ou satisfait des exigences spécifiques, en vue d'établir leur conformité et sinon de mettre en évidence des défauts et de déclencher des actions correctives. (28)

Tout fabricant dispose d'un département de contrôle de la qualité. L'indépendance du contrôle de la qualité est un élément fondamental de son bon fonctionnement. Ce département est placé sous l'autorité d'une personne indépendante des autres départements, possédant des qualifications et une expérience suffisante. (30)

### **3-1-3-3 Amélioration continue :**

L'amélioration continue d'un système de management de la qualité consiste à augmenter la performance globale de l'entreprise et la satisfaction des clients. L'amélioration continue doit être un objectif permanent de l'entreprise.

La roue de Deming ou le (PDCA) constitue l'outil principale de l'amélioration continue. Le management des processus et du système dans son ensemble peut être réalisé en appliquant le cycle PDCA, en lui intégrant globalement une approche s'appuyant sur les risques visant à tirer profit des opportunités, à prévenir et à limiter les résultats indésirables.(7)

#### Roue de Deming (PDCA) :

La désormais célèbre Roue de Deming a été popularisée par William Edward Deming promoteur de la qualité made in Japon. C'est l'un des enseignements de ce professeur qui illustre le principe de l'amélioration continue basé sur une roue partagée en 4 secteurs PDCA :

P (Plan) : prévoir, planifier, spécifier, définir.

D(Do) : faire, maître en œuvre (en maîtrisant).

C(Check) : vérifié, évalué.

A(Act) : réagir, agir, améliorer.

Le suivi de chacune des quatre processus permet d'avancer « pas à pas » en étant certain de ne rien avoir oublié l'ors de la réalisation du processus précédent.

Un des avantages de cette roue de Deming est le faite qu'elle est applicable même au sein d'une des quatre étapes et ceci d'une manière quasi infinie.

En effet, dans un système de management de la qualité, les audits qualité constitueront l'une des étapes de vérification (Check) de l'efficacité et la conformité du système.

Les audits qualités étant eux-mêmes programmés(Plan), réalisés (Do), vérifiés(Check) et améliorés (Act). La programmation ou la vérification des audits qualité peut elle-même faire l'objet d'un cycle PDCA et ainsi de suite. (7)



**Figure 5: La Roue de Deming(31)**

### **3-1-4 Validation et Qualification :**

La stratégie de qualification et de validation devient une approche organisationnelle et méthodologique de première importance dans l'industrie pharmaceutique, étant donné la complexité croissante de l'outil industriel, les transferts de sites nombreux, l'évaluation rapide de la réglementation. Négligée par les uns, valorisée par les autres, qualification et validation sont actuellement les véritables garanties de la maîtrise du procédé. (Annexe 15 des euroGMP). (7)

#### **3-1-4-1 Validation :**

##### **A- Histoire de la validation :**

L'industrie pharmaceutique se doit d'un point de vue à la fois éthique, réglementaire et commercial, de produire et mettre sur le marché, des médicaments possédant un haut degré de qualité, ce qui n'était pas le cas, avant les années 1960, où la validation n'était pas une exigence réglementaire et les compagnies pharmaceutiques n'avaient pas l'obligation de prouver la sécurité de leurs médicaments. Avant 1962, la seule voie pour les autorités pour prouver l'efficacité d'un procédé, c'est d'analyser des échantillons du produit final, et de montrer les écarts aux spécifications.

En 1962, suite aux accidents des malformations de nouveau-nés en Europe, liées à la prise de thalidomide pendant la grossesse de leur mère, les autorités américaines et après l'euro péennes ont commencé à mettre les premières lignes de la réglementation qui régit la validation.

La validation de procédé est devenue une partie de gestion stratégique de qualité et d'amélioration de performances ; tous ses avantages (pour les patients aussi bien que les fabricants) ont été reconnus et dorénavant, le défi est de trouver le juste niveau de validation rentable, sans sacrifier la sécurité des patients.

La validation de procédé pharmaceutique s'est grandement développée pendant ces dernières années. Pour la plupart des industries, elle est, à l'origine, apparue comme une exigence réglementaire et, de là, était souvent considérée comme un fardeau. Malgré les critiques initiales, la validation de procédé de fabrication est maintenant bien acceptée et

considérée comme une partie de la gestion de qualité et un des outils principaux de l'assurance qualité.

L'avenir de la validation de procédé est d'un grand intérêt, particulièrement avec l'expansion mondiale de la fabrication pharmaceutique et le désir de normes et d'exigences internationales harmonisées. De nombreux fabricants travaillent sur des stratégies pour réduire le coût de la validation et considèrent la validation dès la conception même du produit et son développement. De nouvelles technologies en développement pour l'analyse à 100 % des médicaments et d'autres innovations dans l'industrie pharmaceutique peuvent aussi avoir un effet significatif sur les concepts de validation de procédé (U.S. Food and Drug Administration, 2004). (22)

### **B- Définition :**

La validation est définie comme :

Etablissement des preuves documentées qui fournissent un degré élevé d'assurance qu'un processus, un système, un équipement ou un test produira systématiquement les résultats souhaités en fonction des spécifications et d'attributs de qualité prédéterminés. (13)

Elle est aussi l'établissement de la preuve, en conformité avec les principes de bonnes pratiques de fabrication, que la mise en œuvre ou l'utilisation de tout processus, procédure, matériel, matière première, article de conditionnement ou produit, activité ou système, permet réellement d'atteindre les résultats escomptés. (9)

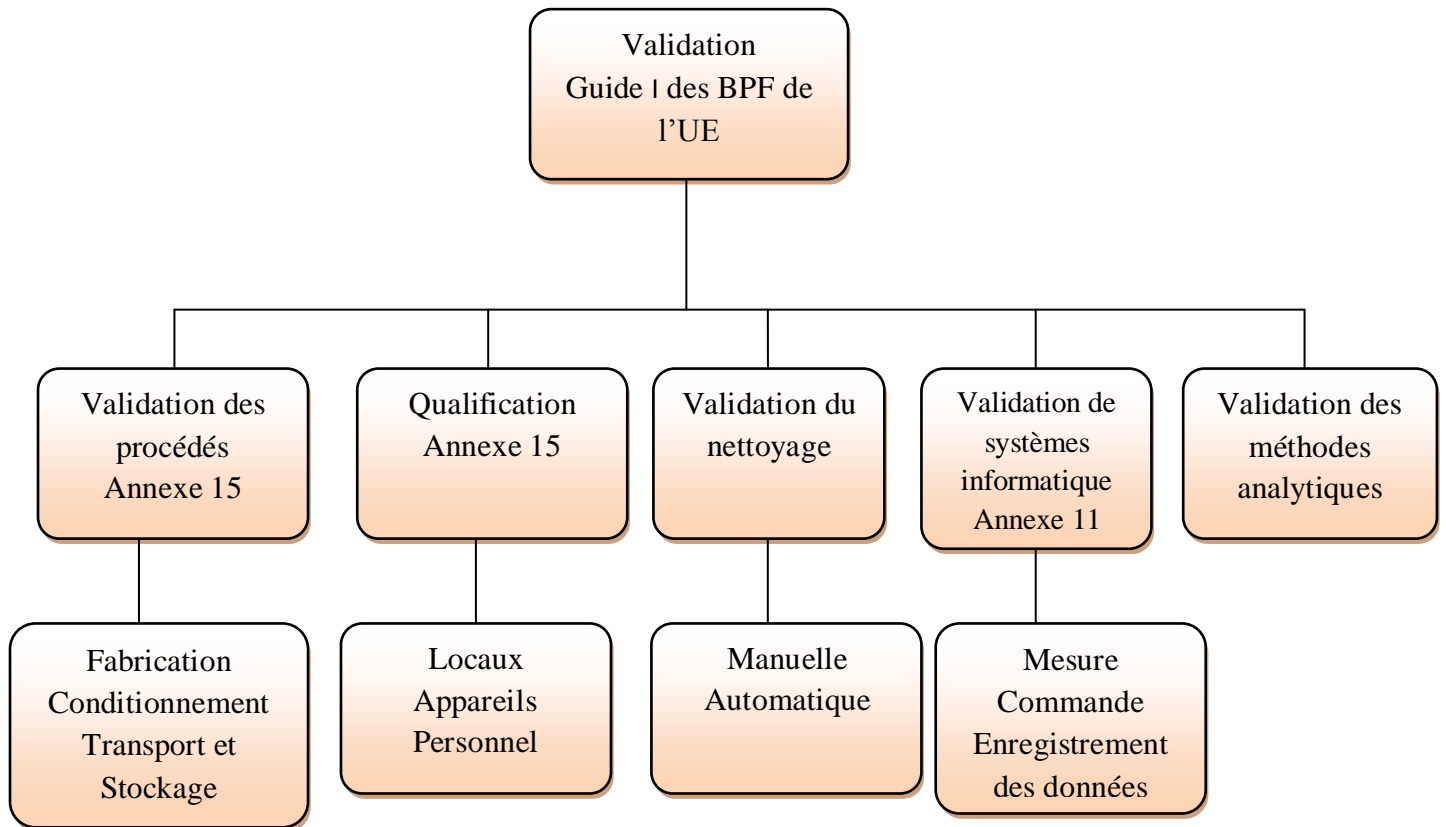
Selon l'OMS:

La validation se définit comme une démonstration assurant, avec un grand degré de certitude et preuves à l'appui, qu'un procédé permettra d'atteindre les résultats escomptés, de façon uniforme et continue. (9)

Cette validation suppose une terminologie et méthodologie (plan de validation) précises.



Le programme de validation comprend trois lots successifs au stade pilote puis au stade production. Ce programme fait partie intégrante du dossier technique commun (module3 : Qualité). (7)



**Figure 6: Vue d'ensemble des activités de validation(15)**

### **C- Pourquoi valider ?**

La validation est une exigence réglementaire que les industriels sont tenus d'appliquer (dossier d'AMM, BPF...). Elle s'applique à tous les systèmes intervenant dans le processus de production et touchant d'une manière directe ou indirecte la qualité du produit fabriqué, tels que : les locaux, les équipements, les fluides, les procédés (fabrication, analytique, ...) et la conception. Le but de la validation est d'apporter les preuves de la faisabilité, de la fiabilité et de la reproductibilité du procédé, c'est à dire que le produit fabriqué sera de qualité constante et conforme aux spécifications requises. C'est un élément du système d'assurance qualité. (34)

Au cours de la validation, chaque étape du procédé est contrôlée afin de prouver que le produit fini présente toutes les spécifications prédéfinis ; l'efficacité ; la qualité, et la sécurité

du patient en suivant rigoureusement les méthodes décrites, dans les mêmes conditions opératoires. De ce fait elle est considérée comme un moyen de gestion stratégique de la qualité et d'amélioration des performances ; donc elle a des avantages reconnus pour les patients aussi bien que les fabricants. De plus, la maîtrise du processus est un moyen pour réagir vite aux nouvelles exigences des clients. (35, 36)

En effet, pour les fabricants, la validation est un moyen économique important ; elle permet d'une part une diminution du cout par :

- Une meilleure compréhension du procédé.
- Une réduction du risque de non conformité à la réglementation.
- La fourniture d'une assurance que le produit fabriqué présente les spécifications prédéfinis.
- Une anticipation des problèmes, ce qui permet d'intervenir au plus tôt sur un Processus.
- Le non maintien de tout paramètre coûteux qui n'a pas d'influence sur la qualité du produit.
- Un allègement des contrôles et de l'échantillonnage.
- Une diminution des rejets, des retraitements et des re-analyse.
- Une augmentation de la productivité.

Elle permet également un gain de temps par :

- Une amélioration de flux produit.
- Une réduction des temps d'arrêt de production en diminuant les risques d'incidents lors de la production ; les délais de mise sur le marché... (35, 36).

Selon l'OMS la validation est réalisé dans le cadre de montrer que chaque étape du processus de fabrication d'un produit médicamenteux se déroule comme prévu. Les études de validation vérifient les systèmes dans les conditions extrêmes auxquelles on peut s'attendre au cours du processus de façon à prouver que la situation reste toujours sous contrôle.

Une fois que le système ou le procédé ont été validés, leur maîtrise est censée être acquise définitivement, dans la mesure où aucune modification n'intervient. En cas de

modifications, de problèmes, de remplacement du matériel ou de déplacement de celui-ci, il faut entreprendre une revalidation.

Le matériel et les processus critiques font l'objet d'une revalidation systématique à intervalles réguliers pour établir que le procédé reste bien maîtrisé. (8)

### ***Rôle de la validation de procédé est de démontrer :***

- Qu'en utilisant un procédé défini en recherche et développement avec une bonne connaissance des paramètres critiques ayant une influence sur la qualité ;
- Qu'en utilisant de l'appareillage qualifié et calibré localisé dans les locaux qualifiés et adaptés ;
- Qu'en faisant appel à du personnel formé et qualifié on obtient une parfaite reproductibilité des caractéristiques du produit. (6)

### **D- Que doit-on valider?**

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

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

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

Les procédés et les procédures doivent être périodiquement soumis à une nouvelle validation critique en vue de confirmer leur aptitude à conduire aux résultats escomptés.(9)

On réalise des études de validation pour les essais analytiques, le matériel, les systèmes de ventilation, d'adduction d'eau et de vapeur dans les établissements et pour des méthodes, comme les procédés de fabrication, le nettoyage, la stérilisation, le remplissage stérile ou la lyophilisation. (8)

### **E- Principaux documents en validation :**

#### **a- Plan Directeur de Validation PDV :**

Le plan directeur des validations est un document couvrant l'établissement dans son ensemble et décrivant le matériel, les systèmes, les méthodes et les procédés à valider, ainsi que le moment de ces validations. Il doit fournir les modèles requis pour chaque document de validation (qualification des installations (QI), qualification opérationnelle (QO), qualification des performances (QP) pour le matériel et les systèmes ; validation des procédés ; validation des essais analytiques) et indiquer les renseignements à fournir dans chacun d'eux. (8)

Le PDV ou document équivalent doit définir le système de qualification/validation et inclure ou référencer au minimum des informations sur les éléments suivants :

- La politique de qualification et de validation.
- La structure organisationnelle incluant les rôles et responsabilités pour les activités de qualification et de validation.
- Le récapitulatif des installations, des équipements, des systèmes et des procédés du site et leur statut de qualification et de validation.
- La maîtrise des changements et la gestion des déviations appliquées à la qualification et la validation.
- Les recommandations pour la détermination des critères d'acceptation.
- Les références aux documents existants.
- La stratégie de qualification et de validation, incluant la requalification, le cas échéant. (9)

Ainsi que le plan directeur des validations doit indiquer les raisons et le moment auquel il faut effectuer des revalidations, qu'il s'agisse de modifications ou de déplacements du matériel ou des systèmes, de changements apportés aux procédés ou au matériel employé ou bien de modifications des méthodes d'essai ou du matériel utilisé pour les tests. (8)

#### **b- Protocole de validation :**

Il convient d'établir un protocole écrit précisant les modalités de mise en œuvre des activités de qualification et validation. Le protocole doit être revu et approuvé. Il doit définir les étapes critiques et les critères d'acceptation. (10)

Selon l'OMS :

Un protocole est un ensemble d'instructions écrites dépassant le cadre du mode opératoire normalisé. (MON)

Les MON sont les instructions écrites détaillées pour les méthodes de routine, réalisées au cours de toute activité en relation avec la fabrication de produits pharmaceutiques.

Un protocole décrit en détail une étude globale et planifiée pour examiner l'uniformité du fonctionnement d'un nouveau système ou équipement, une nouvelle méthode ou l'acceptabilité d'un nouveau procédé avant sa mise en œuvre.

Les protocoles comprennent des informations générales développées, expliquent les raisons et les objectifs de l'étude, donnent une description complète des méthodes à suivre, fixent les paramètres à mesurer, décrivent la manière d'analyser les résultats et fournissent des critères d'acceptation déterminés au préalable pour tirer des conclusions.

Les études de validation ou de stabilité et les essais cliniques sont des exemples de protocoles écrits dans l'industrie pharmaceutique. Les protocoles de validation sont importants pour garantir l'obtention des preuves documentées démontrant que les performances d'un élément du matériel, d'un système, d'un procédé ou d'une méthode sont constantes au niveau spécifié. (8)

### **c- Rapport de validation :**

Un rapport renvoyant au protocole de qualification et/ou de validation doit être élaboré. Celui-ci doit résumer les résultats obtenus, formuler des commentaires sur toute déviation observée et tirer les conclusions nécessaires, y compris sur les changements recommandés en vue de remédier aux lacunes constatées. Toute modification du plan tel que défini dans le protocole doit être dûment justifiée et documentée. (37)

### **F- La maîtrise des changements :**

La maîtrise des changements est un système formel (ICH Harmonised Tripartite Guideline, 2000) par lequel des représentants qualifiés 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. (32)

La maîtrise des changements est définie par les BPF comme :

- Des procédures écrites qui doivent être établies en vue de décrire les mesures à mettre en œuvre en cas de modification d'une matière première, d'un composant du produit, du matériel de production, de l'environnement (ou du site) de fabrication, de la méthode de production ou d'essai ou de tout autre changement susceptible d'influer sur la qualité du produit ou la reproductibilité du procédé. Les procédures de maîtrise des changements doivent garantir la production de données suffisantes en vue de démontrer que le procédé modifié aboutira à un produit de la qualité souhaitée et conforme aux spécifications approuvées.
- Tous les changements susceptibles d'influencer la qualité du produit ou la reproductibilité du procédé doivent être demandés, documentés et acceptés de façon formelle. Il convient d'évaluer l'impact probable de la modification des installations, systèmes et équipements sur le produit, y compris en réalisant une analyse de risques. La nécessité de réaliser des requalifications et des revalidations, ainsi que la portée de celles-ci doivent être déterminées.

(37)

Selon l'OMS :

L'étude de qualification ou de validation est conçue pour des paramètres bien définis et mesure des résultats bien spécifiés. Toute modification apportée à du matériel, des systèmes, des processus ou des méthodes peut changer les paramètres et influencer sur les résultats escomptés. Tout changement réalisé après la validation initiale doit donc être contrôlé. Le « contrôle des modifications » doit donc être une procédure formelle suivant une méthode déterminée au préalable décrite dans le document sur l'assurance de la qualité (par exemple dans un MON de l'assurance de la qualité ou dans le plan directeur des validations). La procédure pour le contrôle des modifications doit comprendre la planification et la soumission d'une proposition de changement, avec sa justification et l'impact escompté sur la fonction, l'opération ou les performances. (8)

### **G- Différents types de validation des procédés :**

Il existe plusieurs types de validation et chaque type est caractérisé par le moment où il se situe par rapport à la fabrication des lots de routine :

- La validation prospective : avant le démarrage de la production proprement dite.
- La validation rétrospective : se rapporte à des systèmes et procédés existants ; les données de procédé physiques et analytiques des lots déjà fabriqués sont alors considérées.
- La validation concomitante : lorsque celle-ci ne peut pas commencer avant le démarrage de la production. (15)

#### **a- Validation prospective :**

Les BPF définie cette validation comme : « validation effectuée avant la production de routine des produits destinés à la vente. ». (9)

Cette validation est effectuée avant la distribution d'un nouveau produit ou d'un produit fabriqué suite à une révision majeure du processus de fabrication. La validation prospective doit être effectuée conformément à un protocole approuvé spécifiant les procédures et les tests à effectuer, les données à collecter ainsi que les critères d'acceptation à appliquer. Lorsque le nombre requis de lots (généralement trois lots consécutifs de taille identique) est terminé, un rapport de validation est établi. Il consiste en un résumé de l'étude réalisée, en une présentation de la conformité à critères d'acceptation et une conclusion. Tous les écarts par rapport au plan directeur de validation, au protocole ou à la procédure de fabrication établie sont examinés et justifiés. (13)

#### **b- Validation rétrospective :**

Selon les BPF cette validation est : « une validation d'un procédé ou un produit qui a été commercialisé, sur la base des données relatives à la fabrication, aux essais et aux contrôles du lot. ». (9)

La validation rétrospective est réalisée pour un médicament déjà commercialisé et est définie comme l'établissement de la preuve documentée qu'un système fait ce qu'il prétend faire, « sur la base des données relatives à la fabrication, aux essais et au contrôle du lot ».

(Ligne Directrice 15, Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, 2009).

(32)

- La validation rétrospective n'est acceptable que pour les procédés bien établis. Elle ne s'applique pas dans les cas où de récents changements sont intervenus dans la composition du produit, dans les procédures d'exploitation ou les équipements.
- La validation de tels procédés doit se fonder sur des données historiques. Les étapes qu'elle comporte consistent à élaborer un protocole spécifique et à rendre compte des résultats de l'examen des données en vue d'en tirer une conclusion et une recommandation.
- En ce qui concerne la validation rétrospective, il convient généralement d'examiner les données provenant de dix à trente lots consécutifs pour évaluer la cohérence du procédé. Toutefois, l'examen peut porter sur un nombre de lots moins importants si cela est justifié. (37)

### **c- Validation concomitante (ou simultanée) :**

Elle est définie par les BPF comme : « Validation effectuée dans des circonstances exceptionnelles, justifiée par des bénéfices significatifs pour le patient, le protocole de validation étant exécuté en même temps que la commercialisation des lots de validation. ».

(9)

Il s'agit d'une validation effectuée sur un processus déjà mis en œuvre. Dans certaines circonstances (c'est-à-dire. Dans le cadre de la procédure de contrôle des modifications.), la validation des modifications de traitement mineurs (équipement, mise à l'échelle, formulation) peut être effectuée simultanément conformément à un protocole approuvé. L'évaluation de la nécessité de ce type de validation et des niveaux d'essais adoptés sera définie et justifiée dans le protocole. Toutes les données de validation doivent être entièrement examinées avant la publication d'un produit pour la distribution. (13)

### **d- Revalidation :**

Un système en place doit prévoir l'évaluation de la nécessité et de la portée de la revalidation, de la requalification ou du réétalonnage de l'équipement et des processus chaque fois des modifications sont proposées ou apportées qui pourraient avoir une incidence sur la qualité ou l'efficacité du produit. (13)



Les installations, systèmes, équipements et procédés, y compris le nettoyage, doivent être régulièrement évalués en vue de confirmer leur validité. Lorsqu'aucun changement important n'est intervenu au niveau du statut validé, un examen attestant que les installations, systèmes, équipements et procédés satisfont aux exigences prescrites tient lieu de revalidation. (37)

### **H- Les différentes approches de validation :**

Les éléments essentiels d'un système de validation consistent principalement en la qualification du matériel (Qualifications d'installation, d'exploitation et de performance, étalonnage et maintenance) et en validation du processus. Cependant, il est reconnu qu'il peut exister différentes approches de la validation, qui satisferont également ces éléments. Chaque projet nécessitera la définition de l'approche spécifique à adopter dans un plan directeur de validation du projet. (13)

#### **a- L'approche traditionnelle de validation :**

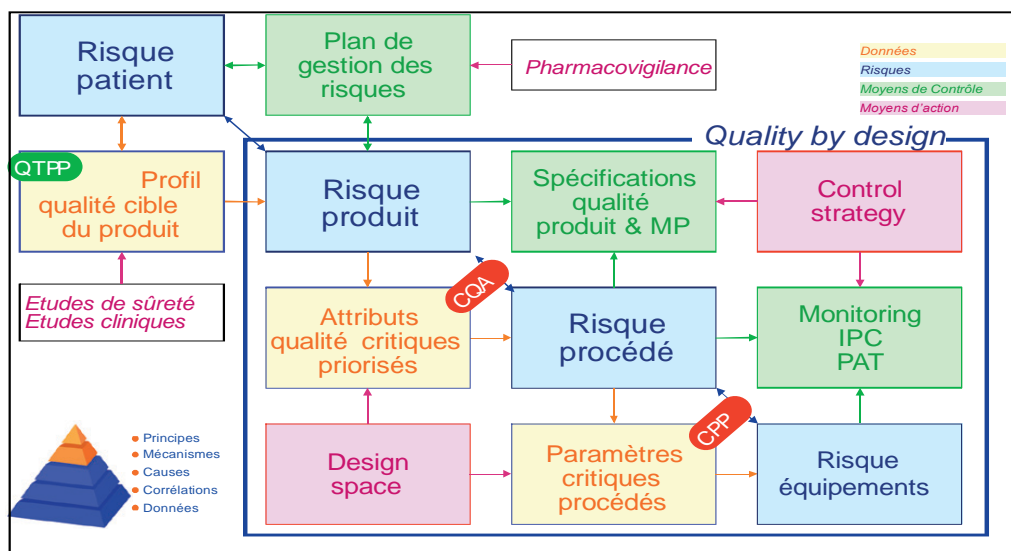
Dans l'approche traditionnelle, un certain nombre de lots du produit fini sont fabriqués dans des conditions de routine pour confirmer la reproductibilité.

Le nombre de lots fabriqués et le nombre d'échantillons prélevés doivent reposer sur des principes de gestion du risque qualité, permettre d'établir la gamme normale de variations et tendances, et produire suffisamment de données pour l'évaluation. Chaque fabricant doit impérativement déterminer et justifier le nombre de lots nécessaire pour démontrer que le procédé de fabrication est systématiquement capable de délivrer un produit de la qualité requise.

Sans préjudice du point précédant, il est généralement jugé acceptable qu'un minimum de trois lots consécutifs fabriqués dans des conditions de routine puisse constituer une validation du procédé. Un nombre de lots différent peut être justifié en tenant compte du fait que les méthodes de fabrication utilisées sont standard, ou que des produits ou procédés similaires sont déjà utilisés sur le site. Un premier exercice de validation avec trois lots peut nécessiter d'être complété par d'autres données obtenues avec des lots suivants à titre d'exercice de vérification en continu du procédé. (9)

#### **b- L'approche Quality by Design :**

L'approche Quality By Design QBD définit la qualité comme devant être « embarquée » dans le médicament dès la conception, et maîtrisée tout au long du cycle de vie. Cette méthode décrite dans l'ICH Q8, permet une approche modulaire tout en respectant les exigences réglementaires. (38)



**Figure 7: Quel système qualité pour un QBD effectif ? Décisions pharmaceutiques fondées sur le risque (38)**

L'ICH Q8 définit cette méthode comme « une approche systématique du développement qui débute par la définition d'objectifs, met l'accent sur la connaissance du produit et des procédés et base le contrôle qualité sur les connaissances scientifiques et une évaluation qualité du risque ».

Les différentes étapes du QBD sont :

- La première étape : fixer quality target product profile (QTPP) qui intègre les caractéristiques du produit et sert de cahier de charges pour l'élaboration des procédés de fabrication, de conditionnement, de stockage et de transport.
- On définit ensuite quels sont les attributs qualité (quality attributes) du produit. Les attributs qualité tels que définis dans ICH Q8 sont des caractéristiques physicochimiques ou microbiologiques qui doivent être situées dans certaines limites pour garantir la qualité du produit. Les attributs qualité sont généralement associés au PA, à l'excipient, aux produits intermédiaires et au produit fini.

- Ensuite on répertorie de manière exhaustive toutes les variables : les paramètres du procédé et les caractéristiques des matières premières, qui peuvent impacter les attributs qualité.
- Il convient ensuite d'effectuer une analyse de risque qui consiste à identifier ce qui peut arriver (risque), estimer la probabilité d'apparition de ce risque et évaluer l'impact sur la qualité du produit.
- Dans la partie expérimentale on utilise souvent des plans d'expérience. On étudie chaque variable identifiée dans une gamme assez large. L'influence des paramètres sur les attributs qualité est mesurée expérimentalement. Après interprétation des résultats dans l'espace multidimensionnel, les AQC (critical quality attributes) et les CPP (critical process parameters) sont définis. Il s'ensuit la possibilité d'en déduire un design space (DS).
- Il s'ensuit la possibilité d'en déduire un DS. Le Design Space est défini comme une combinaison des différentes variables qui permettent d'obtenir la qualité attendue. De plus, à l'intérieur de ce DS, on définit les conditions usuelles de travail, qui s'appellent « normal operating range » (NOR).
- Enfin, une stratégie de contrôle (PAT) est définie. Le PAT est considéré comme un système de conception, d'analyse et de contrôle de la fabrication à travers des mesures chronologiques (par exemple, lors du traitement des AQC et de CMA et en cours de fabrication). Un des avantages principaux du QBD est qu'il donne à l'industriel l'opportunité d'effectuer les contrôles de qualité plus en amont et d'alléger le contrôle qualité sur le produit fini. (39)

Dans cette démarche, la gestion du risque qualité est présente à chaque étape du cycle de vie du produit. Celle-ci passe par l'identification, l'analyse et l'évaluation du risque avant de pouvoir le réduire.

### **I- Validation et réglementation**

Pour obtenir des produits satisfaisants aux exigences du dossier d'AMM, la production pharmaceutique doit suivre des instructions et des procédures bien définies ainsi que les réglementations exposées dans les différentes directives qui peuvent être appliquées et fournissent une base pour la construction d'une approche complète sur la validation.

### **J- Les bonnes pratiques de fabrication (BPF) :**

Les concepts de la validation d'un procédé de fabrication sont décrits dans le chapitre 5 « Production » et dans les lignes directrices 15 et 13 annexe 15 pour les BPF de 2016.

Pour les BPF des médicaments à usage vétérinaire ils sont décrits dans le chapitre 5 « production » et dans la ligne directrice particulière XV qualification et validation.

### **a- Guide BPF chapitre 5 : production**

Les BPF dans ce chapitre décrivent la validation de façon générale :

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

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

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

5.26. Les procédés et les procédures doivent être périodiquement soumis à une nouvelle validation critique en vue de confirmer leur aptitude à conduire aux résultats escomptés. ». (9)

### **b- Guide BPF Ligne directrice 13 Annexe 15 : qualification et validation**

Cette annexe décrit les principes de la qualification et de la validation en donnant toutes les définitions et les explications essentielles sur le déroulement de la validation et ses types.

Elle rappelle que les industriels doivent démontrer leur maîtrise des aspects critiques des opérations spécifiques, et que la qualité du produit est constante quel que soit le changement apporté sur un procédé de fabrication ou un équipement. (32)

### **c- GMP Américaines :**

Aux Etats-Unis, le code régissant les Bonnes Pratiques de Fabrication est le Code of Federal Regulations, Title 21, part 211 (Christensen J.R., 2004) (Food and Drug Administration, 2010). Il est constitué de 11 chapitres généraux, similaires d'une manière générale à ceux décrits dans le guide européen. Ce guide ne décrit pas de manière spécifique la validation de procédé.

Plusieurs industries ont demandé à la FDA une directive spécifique pour connaître les obligations des industries pharmaceutiques pour assurer la conformité du médicament avec les exigences de la validation de procédé. La directive de 1987 (U.S. Food and Drug Administration, 1987) discute des éléments de validation de procédé et des concepts que la FDA considère comme acceptables dans un programme de validation. Depuis cette directive de 1987, la FDA a obtenu une expérience supplémentaire grâce à une surveillance réglementaire qui a permis de mettre à jour des recommandations concernant la validation (U.S. Food and Drug Administration, 2011). Cette directive fournit des recommandations qui reflètent certains buts de l'initiative de la FDA, intitulée « Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century – A Risk-Based Approach » (Arling E.R., 2004), particulièrement en ce qui concerne l'utilisation de nouvelles technologies dans la fabrication pharmaceutique, aussi bien que la mise en œuvre de la gestion des risques et des outils et concepts du système qualité. (32)

La FDA avait précédemment défini la validation comme suit :

« La validation établit la preuve documentée avec un haut degré d'assurance qu'un procédé scientifique produira régulièrement les résultats escomptés en terme de qualité et de spécifications. »

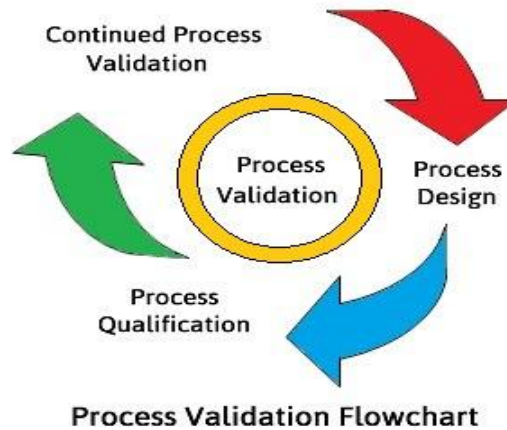
Le point de vue actuel de la FDA exige du fabricant une compréhension approfondie des procédés : « Process validation: The collection and evaluation of data, from the process design stage through commercial production, which establishes scientific evidence that a process is capable of consistently delivering quality products. ». (15)

### **3-1-4-2 Qualification :**

La qualification est définie comme :

L'action documentée de montrer que tout équipement fonctionne correctement et conduit systématiquement aux résultats escomptés. (13)

La relation entre «validation » et « qualification » est illustrée dans la figure ci-dessous.



**Figure 8: La relation entre la validation et la qualification(13)**

La qualification d'un équipement se fait en plusieurs étapes :

- Qualification de conception
- Qualification d'installation
- Qualification opérationnel
- Qualification de performance



### A- Qualification de conception (QC):

Le premier élément de la validation de nouvelles installations, systèmes ou équipements peut être la qualification de la conception (QC). (37)

La qualification de la conception (QC) est l'élément suivant dans le processus de qualification des équipements, des installations, des utilités ou des systèmes où la conformité de la conception avec les BPF doit être démontrée et documentée. Les exigences formulées

dans les cahiers des charges de l'utilisateur doivent être vérifiées pendant la qualification de la conception.

Elle est tout simplement la: « Vérification documentée attestant que la conception proposée pour les installations, les systèmes et les équipements convient pour l'objectif visé ». (9)

Elle est aussi définie comme étant un examen documenté des spécifications et des caractéristiques de l'équipement / du système afin de garantir sa compatibilité avec la production prévue ou l'utilisation du contrôle de la qualité. Cela nécessite la génération d'un énoncé formel des exigences du service utilisateur et des utilisations prévues de l'équipement / du système. Cela peut également inclure la réalisation d'une évaluation du fournisseur, dont le but est d'évaluer que fournisseur utilisera ou a utilisé une méthodologie organisée pour fabriquer et assurer la qualité de l'équipement ou du système à fournir (c'est-à-dire : un audit du système de gestion de la qualité). (13)

➤ Tests d'acceptation en usine (FAT) :

Peut-être inclus dans le programme de validation. La FAT peut généralement comprendre un mélange de tests de QO et de QI qui sont initiés par le fournisseur, généralement dans l'environnement du fournisseur. Celles-ci doivent être observées par le client ou un représentant du client. (13)

➤ Tests d'acceptation sur site (SAT) :

SAT effectue des tests dans la zone opérationnelle pour s'assurer que le produit fourni est installé, fonctionne comme prévu et répond aux besoins de l'utilisateur. SAT est la responsabilité du client et comprendra généralement les tests QI, QO et QP. (13)

### **B- Qualification d'installation (QI) :**

La qualification de l'installation (QI) doit être réalisée sur les installations, systèmes et équipements neufs ou ayant subi des modifications. (37)

C'est une : Vérification documentée attestant que les installations, les systèmes et les équipements, tels qu'ils sont installés ou modifiés, sont conformes à la conception approuvée et aux recommandations du fabricant. (9)

Ce document doit être rédigé pour tout matériel et système intervenant dans des processus critiques et utilisé dans l'établissement. (8)

Il s'agit de la preuve que l'équipement ou le système est construit conformément à la conception spécifiée et installé conformément aux instructions du fabricant et aux exigences techniques. (13)

Le protocole de QI établi pour chaque élément du matériel ou des systèmes énumère le nom, la description, le modèle et les numéros d'identification, la localisation, les raccordements, les exigences d'exploitation et tout dispositif de sécurité du système/matériel devant être documenté. Il doit vérifier que l'objet ou matériel correspond bien aux spécifications d'achat et que tous les plans, manuels, listes de pièces détachées, adresses des vendeurs, coordonnées et autres informations pertinentes sont disponibles. (8)

Ceci doit être effectué avant ou en conjonction avec la qualification opérationnel. Il doit être terminé avant l'utilisation en production. (13)

### **C- Qualification opérationnel (QO) :**

C'est la vérification documentée attestant que les installations, les systèmes et les équipements, tels qu'ils sont installés ou modifiés, fonctionnent comme prévu dans les gammes de fonctionnement escomptées. (9)

Ces preuves documentées établissent que l'équipement ou le système fonctionne comme prévu par rapport à un ensemble prédéterminé de limites de fonctionnement et de tolérance. (13)

Ce document relatif à la QO doit renfermer des informations sur l'étalonnage du matériel ou du système, les activités avant exploitation, le fonctionnement habituel et les critères d'acceptation. (8)



La qualification opérationnelle doit être effectuée après ou en conjonction avec la qualification d'installation. Elle doit être terminée avant l'utilisation en production. (13)

### **D- Qualification de performance (QP) :**

Cette partie de la validation du matériel et des systèmes intervient après la réalisation, l'examen et l'approbation de la qualification des installations et de la qualification opérationnelle. (8)

C'est une vérification documentée attestant que les systèmes et les équipements sont capables de fonctionner efficacement et de manière reproductible d'après la méthode du procédé approuvée et les spécifications du produit. (9)

La QP s'agit de l'établissement de preuves qu'un équipement ou système remplit l'usage prévu et la fonction spécifiée de manière fiable et reproductible. Cela implique généralement de tester des propriétés physiques, chimiques ou microbiennes représentant les points de consigne optimaux à utiliser pour la fabrication par l'équipement ou le système. (13)

C'est pour cette raison, que le document QP doit comprendre une description des procédures préliminaires requises, le détail des tests à effectuer et les critères d'acceptation pour chacun d'eux. (8)

Cette opération doit être effectuée après la qualification opérationnelle, bien qu'elle puisse être effectuée conjointement avec des lots de développement ou de validation de processus. (13)

### **E- Habilitation du personnel :**

Le facteur humain restant un élément important dans la compagnie pharmaceutique, les notions de formation et de certification du personnel sont fondamentales. En effet, le personnel doit avoir des connaissances suffisantes en ce qui concerne les exigences relatives à la fabrication du médicament (réglementaires et techniques).

L'industrie pharmaceutique est une industrie qui évolue vers la technicité. Il est donc impératif que le personnel ait les compétences techniques nécessaires et suffisantes à la conduite de leur équipement.

Non seulement le personnel doit avoir les compétences nécessaires et suffisantes, mais il faut également s'assurer que ces compétences et connaissances sont bien appliquées. Il est nécessaire de mettre en place un plan de formation et un suivi de plan s'adressant à l'ensemble de salariés. (6)

Les activités de qualification et de validation ne doivent être effectuées que par du personnel dûment formé et se conformant aux procédures approuvées.

Le personnel de qualification/validation doit rendre compte, selon les dispositions décrites dans le système qualité pharmaceutique, même si ce personnel n'en relève pas nécessairement, au service en charge du management de la qualité ou de l'assurance de la qualité. Toutefois, une supervision qualité appropriée doit être effective tout au long du cycle de vie de la validation. (9)

### **3-2 Suspension pharmaceutique à usage vétérinaire :**

#### **3-2-1 Formes galéniques à usage vétérinaire :**

Le savoir-faire galénique est l'art de concevoir le médicament sous la forme la mieux adaptée à la pathologie et à l'espèce animale traitée.

La diversité dans les espèces animales, dans les objectifs, dans les familles de produits, dans les formes pharmaceutiques, oblige l'industrie pharmaceutique vétérinaire à proposer une large gamme de produits spécifiques et adaptés aux animaux et à leurs maladies. Ainsi il est possible de classer le médicament vétérinaire en fonctions :

- De l'espèce animale soignée (médicaments pour le chien, chat...).
- De la forme galénique (pommade, suspension, comprimé...).
- De l'aspect physique (solide, semi-consistant, liquide...).
- De la voie d'administration (orale, rectale, cutanée...).
- De la pharmacocinétique (effet local, systémique, retard, immédiat, prolongé...). (45)

### ❖ Classification des médicaments vétérinaire selon la voie d'administration :

#### 3-2-1-1 La voie orale :

C'est la principale voie d'administration de médicaments utilisée en médecine vétérinaire.

- Les formes destinées à cette voie sont :

#### A- Formes solides :

##### a- Les poudres libres :

L'élément de base des formes solides administrées par voie orale est la poudre qui peut être présentée sous forme de sachets, paquets ou en gélules.

##### b- Les poudres agglomérées ou comprimés :

Les comprimés destinés à usage vétérinaire obtenu par compression des particules de poudre se présentent sous formes variables, souvent arrondies, solides et compactes.

On distingue :

- Les comprimés non enrobés
- Les comprimés enrobés
- Les comprimés sécables
- Les comprimés effervescents

Généralement les comprimés sont conditionnés sous blister. (45)

Remarque : une adaptation de la taille du médicament (comprimés) en fonction du gabarit de l'animal peut avoir lieu même si au sein d'une même espèce dans le but de faciliter son administration. (44)

#### \*Les bolus :

Cette forme spécifique de médicament vétérinaire est destinée aux ruminants (bovins, ovins, caprins) qui possèdent un estomac de structure particulière divisé en trois compartiments.

L'avantage de cette forme est la libération prolongée du principe actif qui se fait sur plusieurs semaines de façon continue ou discontinu. (45)



**Figure 9: Photographie de différents types de bolus (45)**

### **c- Formes semi-solides :**

Ce sont les gels et les pâtes oraux.

Ils sont conditionnés dans des seringues en plastique ou dans des récipients distributeurs afin de contrôler la dose administrée et de l'adapter au poids de l'animal. (45)



**Figure 10: Seringue pour administration de forme semi-solide (45)**

### **d- Formes liquides :**

Les formes liquides à usage vétérinaire sont les solutions, les sirops et les suspensions dont ils sont commercialisés dans des flacons multi-doses avec éventuellement un système de distribution permettant de contrôler la dose administrée. (45)

### **e- Formes destinées à la muqueuse bucco-dentaire :**

Certaines formes administrées par voie orale sont destinées à un effet local sur les muqueuses buccales.

A coté des pâtes orales, des gels dentaires et des comprimés, il existe des dentifrices et des formes plus spécifiques tels que les lames à mâcher et les comprimés bio-adhésifs qui se collent sur la muqueuse buccale. (45)

### **f- Le pré-mélange médicamenteux et l'aliment médicamenteux :**

L'aliment médicamenteux est un médicament vétérinaire qui résulte du mélange d'un aliment avec une forme pharmaceutique spécifique dénommée le pré-mélange soumis à une autorisation de mise sur le marché (AMM). (45)

### **3-2-1-2 Les autres voies d'administration :**

#### **a- Les formes parentérales :**

Les médicaments vétérinaires destinés à être administrés par voie parentérale sont nombreux et les formes galéniques parentérales sont pratiquement semblables à celles destinées aux humains. (45)

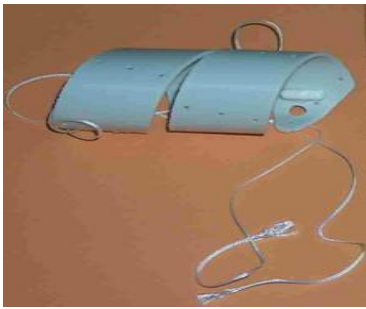
#### **b- Les formes destinées à la voie rectale :**

Parmi ces formes on trouve des lavements, des pommades rectales et surtout des suppositoires. (45)

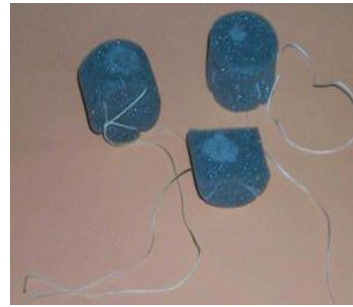
#### **c- Les formes administrées par voie vaginale :**

En médecine vétérinaire la voie vaginale est généralement utilisée pour obtenir un effet local. La plupart des médicaments administrés par cette voie sont réservés aux animaux de rente. On trouve parmi ces médicaments des oblets, des ovules, des gels vaginaux, des mousses vaginales, des pommades vaginales et des suspensions vaginales.

Une spécificité de la pharmacie vétérinaire, les médicaments utilisés pour synchroniser les chaleurs présentées sous deux formes : les spirales vaginales (utilisées chez la vache) et les éponges vaginales (utilisées chez la brebis). (45)



**Figure 11: spirale vaginale (45)**



**Figure 12: éponge vaginale (45)**

### **d- Les formes intra-mammaires :**

Le plus souvent, les médicaments administrés par voie intra-mammaire sont des gels ou des pommades qui sont conditionnés dans des seringues en plastiques pour faciliter l'administration par le canal galactophore. (45)



**Figure 13: seringue en plastique pour faciliter l'administration par le canal galactophore (45)**

### **e- Les formes ophtalmiques et Les formes auriculaires :**

Dans cette catégorie on ne trouve pas de particularité notable par rapport au médicament humain. On trouve des collyres, des gels ophtalmiques, des solutions pour bain d'œil, ainsi des gouttes et de pommades pour la voie auriculaire. (45)

### **f- Les formes cutanées :**

Les formes galéniques vétérinaires destinées à être appliquées sur la peau sont nombreuses. On peut citer les pour-on, les spots-on, les lotions, les liniments, les shampoings, les pommades.... (45)

### **g- Les matières de polymère :**

Il est possible de formuler les antiparasitaires externes dans des matrices en PVC (polyvinyle chloride) et de fabriquer des boucles d'oreilles ou des colliers. (45)

### **h- Les médicaments homéopathiques :**

Il y a aussi des médicaments homéopathiques dans la pharmacie vétérinaire. Ils sont administrés par les mêmes voies que les médicaments allopathiques. On trouve parmi les médicaments homéopathiques vétérinaires : des solutions buvables, des solutions injectables, des suspensions buvables, des poudres orales et des pommades. (45)

### **3-2-2 Suspension pharmaceutique à usage vétérinaire :**

Il s'agit d'une dispersion de fines particules solides (phase dispersée) dans une phase liquide (phase dispersante) dans laquelle elles sont insolubles. La phase liquide peut être aqueuse ou huileuse. Pour assurer une répartition optimale de la phase dispersée dans la phase dispersante, les particules doivent être très fines et de taille homogène. Pour atteindre cette qualité granulométrique, les poudres subissent très souvent des opérations de micronisation. Pour assurer une meilleure stabilité, des gélifiants sont ajoutés à la phase dispersante (dont la viscosité est augmentée), ce qui limite les risques de sédimentation. (6)

On distingue deux types de suspension :

**-Des suspensions grossières :** dont le diamètre moyen des particules est compris entre 1 et 75  $\mu\text{m}$ .

**-Des suspensions colloïdales :** dont le diamètre des particules varie de quelques nanomètres à plusieurs centaines de nanomètres.

Ces deux types de suspensions ne possèdent ni le même mode de préparation ni les mêmes propriétés physiques. (7)

#### ***3-2-2-1 Avantages et inconvénients du choix de la forme suspension :***

A l'inverse de la solution, la suspension, si elle n'est pas plus complexe en fabrication, nécessite plus de matériel et plus d'attention en termes de granulométrie. Elle n'est pas

filtrable et sa répartition, pour qu'elle soit homogène, doit s'effectuer en assurant une agitation permanente.

L'orientation vers la suspension se fait quand le principe actif choisi pour une activité thérapeutique précise n'est pas forcément hydrosoluble et que le solvant dans lequel serait dissous ce principe actif n'est pas toujours compatible avec l'usage que l'on veut en faire, ou avec la voie d'administration ciblée.

La suspension offre aussi un avantage thérapeutique important : l'effet retard. (6)

### ***3-2-2-2 Fabrication et contrôle des suspensions :***

La fabrication des suspensions nécessite un broyage du principe actif à suspendre et l'ajout de plusieurs excipients : des mouillants, des flocculants et des viscosifiants (ou épaississants) dont il faut s'assurer de la compatibilité, entre eux et avec le principe actif. En pratique, la dispersion peut être réalisée par broyage (à sec ou en milieu liquide) ou par précipitation (addition d'eau à une solution organique de principe actif ou modification du pH d'une solution aqueuse). On contrôle l'aspect macroscopique des suspensions et leur distribution granulométrique (tamisage, microscopie, granulométrie laser). On détermine, à l'aide d'un rhéomètre, leur viscosité et ses variations sous l'effet d'une contrainte, en appliquant différentes vitesses de cisaillement. On contrôle leur stabilité physique, en suivant l'évolution de la viscosité et du rapport  $V_s/V_t$  au cours du temps. On s'assure également de leur stabilité chimique. (7)

### ***3-2-2-3 Applications pharmaceutiques :***

Les suspensions pharmaceutiques destinées à la voie orale permettent l'administration d'une substance insoluble dont la dissolution et l'absorption sont plus rapides qu'à partir d'un comprimé. Elles sont utilisées pour la préparation extemporanée de certaines spécialités. (7)



### **4- Matériel et méthode :**

#### **4-1 Contexte :**

##### **4-1-1 Description de l'organisme d'accueil :**

Notre travail de recherche a eu lieu chez CEVA SANTE ANIMALE « SPA » Algérie. Cette société, créée en 1999, est une Société par Actions (SPA), filiale de CEVA France. Elle est issue d'un partenariat dont l'objectif est de commercialiser la gamme des médicaments vétérinaires de CEVA. Certains médicaments sous forme liquide ou en poudre sont fabriqués localement. D'autres sont importés sous forme de produits finis pour leur commercialisation sur le marché algérien.

##### **Informations générales :**

- Raison sociale : CEVA Santé Animale SPA, filiale Française de droit Algérien.
- Date de création : 20 mars 1999.
- Adresse du siège sociale et Usine : Route de Douera, RN 63 ZA El Boustène – Rahmania –BP 76 Mahelma –Alger.
- Superficie : 6075 m<sup>2</sup>

##### **4-1-1-1 Activités et champ d'intervention :**

- **Activité principale** : Fabrication des Produits pharmaceutiques à usage vétérinaire.
- **Activité secondaire** : Importation des Produits pharmaceutiques à usage vétérinaire.
- **Champ d'intervention** : National et International.
- **Gamme des produits commercialisés** :
  - Nombre de produits commercialisés : 75.
  - Gamme aviaire : 61 %.
  - Gamme ruminants : 49 %.
- ❖ **Production CEVA** :
  - **Capacité de production** :
    - 500000 litres liquides.
    - 250000 Tonnes de poudre.

### 4-1-2 Présentation du produit :

La validation du processus de conditionnement a été réalisée sur un médicament vétérinaire. Il s'agit d'un antiparasitaire de la classe des salicylanilides destiné aux ruminants chez lesquels son spectre d'activité est large et sa rémanence longue. (40, 41, 42)

Le tableau ci-dessous (Tab.5), présente les informations générales du produit qui a fait l'objet de cette validation.

**Tableau 5: présentation de CEVANTHEL ®5%**

Nom commercial	CEVANTHEL ®5%
Dénomination Commune Internationale « DCI »	Closanthel
Principes actifs	Closanthel
Forme galénique	suspension orale
Article de conditionnement	bidon opaque blanc de 1 Litre
Espèces de destination	Ruminants (Bovins et Ovins)
Classe chimique	Salicylanilides
Classe thérapeutique	Antiparasitaire
Indication	<p>Traitement curatif et préventif des parasites internes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Fasciolose à fasciola hepatica (forme adulte et immature).</li> <li>-Fasciolose à fasciola gigantica (forme adulte et immature).</li> <li>-Strongyloses à nématodes hématophages (haemonchus contortus, oesophagostomum sp, chebertia sp)</li> <li>-.Oestroses (les trois stades larvaires d'oestrus ovis).</li> </ul>

### **4-1-2-1 Description du produit :**

Aspect de produit fini : suspension homogène blanche à légèrement jaune conditionnée dans un bidon opaque blanc de 1 litre.

Conditionnement primaire : bidon opaque blanc PEHD (polyéthylène haute densité) de 1 litre dont le poids à vide est égal à 65g +/- 2g, avec un bouchon blanc PEHD dont le poids est égal à 6g +/- 0.5g.

### **\*Conditions de stockage :**

Le stockage du produit vrac dans le magasin n'exige pas de conditions particulières, si ce n'est de refermer les emballages après utilisation.

### **\*Données de sécurité et conditions de fabrication :**

Durant toutes les phases de fabrication du produit, la sécurité exige de travailler avec l'aspiration en fonctionnement, un masque P3, des lunettes de sécurité, des gants jetables et une combinaison.

La fabrication de CEVANTHEL ®5% est effectuée dans une zone à atmosphère contrôlée de classe D destinée aux médicaments dont la fabrication n'est pas très exigeante en matière de qualité de l'air.

## **4-2 Procédé de conditionnement de CEVANTHEL 5% :**

Le conditionnement de CEVANTHEL® 5% pour les trois lots de validation a été réalisé par la remplisseuse automatique SERAC selon la technique de remplissage par gravité qui assure une grande précision de dosage.

### **4-2-1 Présentation de l'atelier de conditionnement :**

Cet atelier comprend deux locaux distincts qui sont : conditionnement primaire et conditionnement secondaire.

### **4-2-2 Conditionnement primaire :**

Dans cette phase, la suspension de Closantheil préalablement fabriquée, est prête d'être conditionnée.

Par ailleurs, les équipements utilisés au cours du conditionnement primaire sont :

1. Balance numérique.
2. Remplisseuse SERAC automatique (balance intégrée, cuve de 2000l, cuve de 500l et pompe de transfert PCM).
3. Boucheuse automatique SERAC.
4. Etiqueteuse automatique.

En pratique, le conditionnement commence par la désignation des lots destinés à la validation par des numéros afin d'assurer une traçabilité.

Le tableau suivant (Tab. N°6) donne les numéros des lots dont nous avons suivi le conditionnement.

**Tableau 6: Numéros des lots étudiés**

Numéro de lot	Désignation du produit
1922004	Conditionnement CEVANTHEL en bidon de 1L
1922005	Conditionnement CEVANTHEL en bidon de 1L
1922006	Conditionnement CEVANTHEL en bidon de 1L

### ***4-2-2-1 Les étapes de conditionnement :***

**Etape 1 :** Le remplissage.

Le CEVANTHEL ®5% en vrac est stocké au-dessus du système de remplissage, ce qui facilite l'élimination de tous les problèmes liés à l'aspiration. La régulation du débit est assurée par le propre poids du produit, l'équipement de remplissage automatique étant muni d'une balance intégrée.

La remplisseuse automatique injecte une masse de la suspension préalablement déterminée dans un bidon taré.

**Etape 2 :** fermeture automatiquement du bidon par un bouchon.

Etant muni d'une boucheuse automatique, la machine SERAC ferme chaque unité remplie.

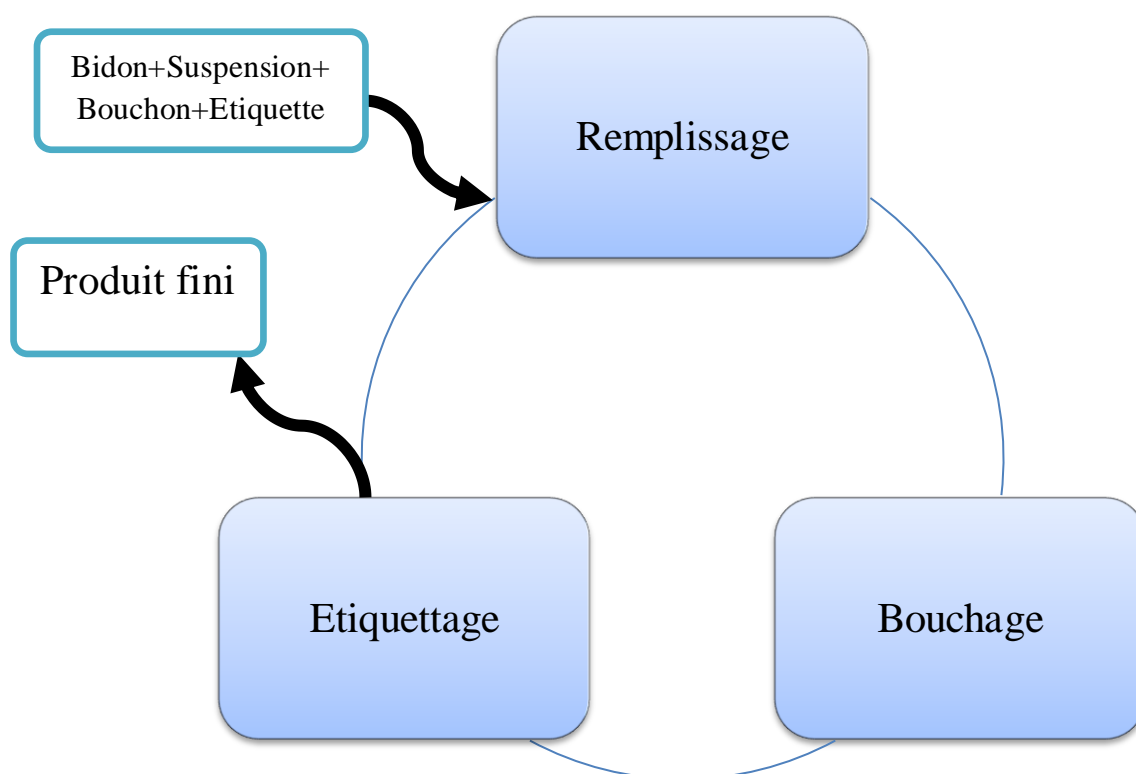
Cette remplisseuse boucheuse donne une possibilité de double utilisation simultanée qui est de remplir et de boucher les bidons.

**Etape 3 :** étiquetage automatique de chaque unité de vente.

Cette étape sert à mettre les touches finales au produit pour qu'il soit prêt à la vente. L'étiqueteuse automatique permet de coller l'étiquette d'identification du médicament sur les bidons.

Cette étiquette doit contenir : les informations générales sur le médicament (nom commercial, DCI, classe thérapeutique, forme galénique...etc.), le numéro de lot et sa date de fabrication et de péremption.

Le schéma suivant (fig. N°14) donne les étapes du processus de conditionnement primaire du CEVANTHEL ®5%.



**Figure 14: schéma des étapes essentielles du processus de conditionnement de CEVANTHEL® 5%**

#### **4-3 Protocole de validation du conditionnement en bidon de 1 litre de la suspension orale CEVANTHEL® à 5% à usage vétérinaire :**

L'objectif de ce protocole est de valider le procédé de répartition d'un médicament vétérinaire antiparasitaire destiné aux ruminants administré par voie orale sous forme d'une suspension homogène « CEVANTHEL® 5% ».

Cette validation est réalisée sous la responsabilité de la direction de l'assurance qualité en collaboration avec celle de la production. Le but étant de s'assurer de l'obtention d'unités de vente systématiquement conformes aux spécifications de dosage préétablies dans le dossier d'AMM et répartie dans des bidons de 1 litre.

En appliquant les indications des BPF des médicaments à usage humain et celle des BPF des médicaments vétérinaires, la validation, doit être effectuée sur 3 lots de même taille. Dans notre cas d'étude, la taille du lot est de 1900 litres.

Le protocole de validation est soumis à la mise en place de bonnes pratiques dont l'objectif est de parvenir à une assurance de résultat. Au sein d'un système qualité, la procédure définissant le protocole de validation doit contenir le savoir-faire organisationnel et technique. Une procédure ou document qualité doit prendre en compte de sa place dans le système qualité et sa justification, la définition des fonctions et leurs acteurs, les références documentaires, les formulaires d'enregistrement permettant d'établir la preuve de la mise en œuvre, et enfin une formalisation adaptée. Une liste actualisée et suivi de la traçabilité des documents qualité doit être mise en place au niveau de l'assurance qualité(43).

La sollicitation des intervenants du processus est nécessaire en équilibrant compétences et aspects participatif. L'exploitation d'une procédure est l'occasion d'une mise à niveau de l'activité. L'enregistrement a pour vocation de rester pertinent. La valeur et le niveau d'application des documents nécessitent d'être régulièrement évalués. Leur champ d'application découle de celui retenu pour le système qualité.

Par ailleurs, les critères d'analyse nécessaires pour valider le remplissage industriel du CEVANTHEL® 5% sont :

- le calcul du **coefficient de variation des poids** répartis qui doit être inférieur à 1%.
- la vérification de **l'étanchéité** en calculant la moyenne des bidons non fermés. La limite d'acceptabilité est fixée à <2%.
- le calcul de la moyenne des articles de conditionnement abimés (calcul de la moyenne des impressions non conformes). La limite d'acceptabilité est fixée à <2%.

Le tableau suivant (Tab.7), est la grille d'évaluation que nous avons élaborée pour estimer le niveau de conformité aux BPF du protocole de validation du remplissage de CEVANTHEL 5% de CEVA santé animale

**Tableau 7 : Grille d'évaluation du Protocole de validation du remplissage de CEVANTHEL 5% de CEVA santé animale**

<b>Items</b>	<b>Contenu</b>	<b>Conformité</b>
<b>Code du protocole</b>	<p>L'identification des documents doit être claire et unique.</p> <p>Origine Secteur : Objet : Référence</p>	
Règles générales de rédaction	<p>Le rédacteur doit clairement répondre aux questions suivantes concernant l'objet de la procédure :</p> <p>Qui ?                                      Qui agit? qui utilise la procédure ?</p> <p>Quoi ?                                      Quoi ? Quelle est l'action ?</p> <p>Où ?    Situer le lieu de l'action</p> <p>Quand ?                                      A quel moment? Préciser si nécessaire fréquence(s), ou dans quelles circonstances l'action a lieu</p> <p>Comment ?                                      De quelle manière réaliser l'action ?</p> <p>Pourquoi ?                                      Quel est le but de l'action ? (nécessité procédure)</p> <p>Chacune des réponses détermine une règle, une démarche à suivre, constituant le caractère fondamental de la procédure.</p> <p>La rédaction doit être la plus claire, nette, concise et précise possible afin de garantir sa meilleure utilisation.</p>	
<b>Circuit d'approbation</b>	<p>Les différents intervenants dans le circuit d'approbation (rédacteur, vérificateur et approbateur) sont indiqués dans l'en tête de la première page des procédures (nom et fonction). Le choix des intervenants est fait par le rédacteur.</p> <p>Ces personnes datent et signent la première page dans les cases prévues à cet effet. Les Approbateurs (ou au moins un des signataires) utilisent un stylo bleu, ce qui permet d'identifier l'original.</p> <p>Lorsque l'approbateur signe la procédure, il renseigne manuellement la date d'application et la date de révision de la procédure dans la ligne tableau au dessous de l'en tête.</p>	
<b>Révision et modification</b>	<p>La modification d'une procédure entraîne son changement de version, a → b → c, etc ...</p> <p>Lorsque la version ne change pas, la procédure est rééditée et diffusée avec sa nouvelle date d'approbation.</p> <p>Cas où il n'y a pas de changement de version :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>. Aucune modification majeure</li> <li>. Changement de signataires</li> <li>. Changement de destinataires</li> </ul>	
<b>Diffusion et</b>	Chaque destinataire reçoit un exemplaire sur papier	



<b>retrait</b>	<p>imprimé « <b>EXEMPLAIRE</b> » ainsi que la fiche de diffusion + retrait de procédure.</p> <p>Cette fiche permet de s'assurer que chaque destinataire a pris connaissance de la nouvelle procédure diffusée et a retourné son exemplaire précédent au secrétariat du service qui se charge de la destruction de la totalité des exemplaires périmés.</p> <p>Les destinataires ne doivent pas reproduire les exemplaires reçus, mais demander au secrétariat du service d'élargir la liste des destinataires si nécessaire.</p>	
<b>Suivi</b>	<p>La direction assurance qualité assure la gestion et le suivi des procédures de la façon suivante :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>. Assure le suivi du statut des procédures/protocole, chaque référence est une version de type « projet » (en cours de rédaction), « active » (en application) ou « caduque » (plus applicable ou périmée).</li> <li>. Attribue aux services demandeurs les N° de référence à utiliser</li> <li>. Diffuse les versions actives</li> <li>. Détruit les versions caduques et conserve la fiche de retrait récapitulative avec l'original de la version caduque.</li> <li>. Edite et diffuse aux services concernés, tous les ans, l'état des procédures périmées</li> </ul>	
<b>Classement</b>	<p>⇒ Classement « support-papier » Le secrétariat assure le classement des procédures originales.</p> <p>⇒ Classement des fichiers informatiques Les fichiers sont élaborés et sauvegardés par le secteur émetteur.</p>	
<b>Archivage :</b>	<p>Les documents maîtres périmés sont archivés par le secrétariat du service. La durée d'archivage est de 3 ans à partir de l'expiration du document</p>	
<b>Domaine d'application</b>	<p>Activité(s) ou domaine(s) géographique(s) où ce document doit être suivi, c'est-à-dire mis en application.</p>	
<b>Responsabilités</b>	<p>Personne(s) responsable(s) de la mise en application de la procédure et des instructions qui lui sont liées.</p>	
Documents référencés et / OU documents liés	<p>Les documents de référence sont les documents nécessaires pour la mise en œuvre de cette procédure.</p> <p>Les documents liés sont les documents cités ou appelés par la procédure.</p>	
Type de Validation		

<b>Réalisation des tests</b>		
<b>Planification des tests</b>		

### 4-3-1 Validation de répartition de CEVANTHEL® 5% :

Avant l'opération de répartition, un réglage de la machine est effectué par la détermination d'une tare moyenne sur 10 ensembles « flacon ». Ensuite, on vérifie que la distribution est régulière en pesant les 100 premiers bidons automatiquement par la remplisseuse et via le calcul du coefficient de variation des volumes répartis qui doit être inférieur à 1%.

A noter que la validation de la régularité de répartition dans des bidons est faite en production par pesée.

Pour suivre la répartition, on utilise une feuille de « contrôle des poids en cours de répartition ». Lorsque les poids sont réguliers, la répartition est considérée à **T=0**. La pesée de 10 bidons est lancée toutes les 15 minutes. Le poids sera affiché directement par la balance de la machine. Les poids sont relevés ; afin de suivre leurs répartitions.

### 4-3-2 Méthodes de calcul :

#### 4-3-2-1 La moyenne :

La moyenne est l'indicateur le plus simple pour résumer l'information fournie par un ensemble de données statistiques : elle est égale à la somme de ces données divisée par leur nombre. Elle peut donc être calculée en ne connaissant que ces deux éléments, sans connaître toute la distribution.

#### 4-3-2-2 L'écart-type :

Écart-type (S) = Racine carrée de la variance.

L'écart-type est la mesure de dispersion la plus couramment utilisée en statistique lorsqu'on emploie la moyenne pour calculer une tendance centrale. Il mesure donc la dispersion autour de la moyenne. En raison de ses liens étroits avec la moyenne, l'écart-type

peut être grandement influencé si cette dernière donne une mauvaise mesure de tendance centrale.

**4-3-2-3 Coefficient de variation :**

Il est défini comme le rapport entre l'écart-type  $S$  et la moyenne  $m$  :

$$CV(\%) = \frac{\text{Ecart - type } S}{\text{Moyenne } m} \times 100$$

**4-3-3 Spécifications d'échantillonnage :**

Le tableau suivant (Tab.8) présente les critères et les spécifications d'échantillonnage pour la validation :

**Tableau 8: présentation des spécifications**

Etapes / prélèvements	Analyse	Spécifications	Contrôle
Conditionnement :  Chaque 15min 1 bidon	-Calcul du coefficient de variation des poids répartis	<1%	Assurance  Qualité
	-Etanchéité : calcul de la moyenne des bidons non fermé.	<2%	
	-AC abimés : calcul de la moyenne des AC abimés	<2%	
	-Impression : calcul de la moyenne des impression non conforme	<2%	

**4-4 Rapport de validation d'un conditionnement primaire d'une suspension orale à usage vétérinaire :**

L'objectif du rapport de la validation du procédé de répartition est d'apporter la preuve documentée par l'enregistrement des données sur une carte qualité du lot (voir en annexes N°5, N°6 et N°7).

### 4-2-1 Carte qualité et son interprétation :

La carte qualité représente le suivi des poids tout au long de la répartition effectuée pour chacun des lots.

Sur chaque carte figure :

- Le poids moyen.
- Les limites de confiance supérieures et inférieures (LCS et LCI), c'est-à-dire la moyenne + l'écart type.
- Les limites de tolérance supérieures et inférieures (LTS et LTI), c'est-à-dire la moyenne + 3x l'écart type.
- Chaque point, représentant un poids mesuré, devra se trouver à l'intérieur des limites de tolérance et préférentiellement entre les limites de confiance. Ainsi plus les points ne seront proches de la ligne moyenne et des limites de confiance plus le système sera sûr et correcte.
- Si les poids relevés sont compris dans la fourchette des limites de confiance la répartition est correcte.
- Si le poids est entre les limites de confiances et les limites de tolérances, il faut faire un réglage de la machine mais, il n'est pas nécessaire de l'arrêter ni de rejeter les flacons du quart d'heure précédent.
- Si le poids est en dehors des limites les plus larges, il faut arrêter la machine, rejeter les flacons du quart d'heure précédent et effectuer un réglage.

Le contrôle sera déclaré conforme si **aucun point n'est en dehors des limites de tolérance**. Tout incident survenu en cours de répartition devra être noté.

Par ailleurs, les cartes de contrôle permettront aussi la mise en évidence de certaines tendances de la machine à se dérégler. Ainsi, des cartes qualité pouvant se rapprocher des représentations suivantes seront caractéristiques d'un dérèglement de la machine au cours de la répartition.

### **4-5 Analyse du niveau de la sécurisation réglementaire de la fabrication à l'échelle industrielle des médicaments vétérinaires en Algérie par rapport aux pays du Maghreb (Maroc, Tunisie) et l'Europe (France) :**

Assurer la qualité, l'efficacité et la sécurité du médicament qu'il soit à usage humain ou vétérinaire, est le rôle majeur et important du pharmacien.. Les tâches qu'il assure en affaires réglementaires, direction technique, direction de production ainsi que la veille à l'application des Bonnes Pratiques de Fabrication lui donnent un rôle central au sein de l'industrie pharmaceutique et vétérinaire.

Pour mesurer le niveau de sécurisation réglementaire de la production du médicament vétérinaire en Algérie, nous avons analysé l'arsenal juridique cadrant cette activité dangereuse pour l'environnement et le consommateur.

Pour cela, nous avons comparé la réglementation qui prévaut dans les pays les plus proches géographiquement (France, Maroc et Tunisie) avec la réglementation qui cadre le médicament vétérinaire en Algérie.

Les résultats de cette analyse sont donnés dans les tableaux (Tab.21, Tab.22, Tab.23, Tab. 24, Tab.25).

## **5- Résultats et discussion :**

### **5-1 Résultats :**

#### **5-1-1 Niveau de conformité aux BPF, du protocole de validation du remplissage CEVANTHEL 5% de CEVA santé animale :**

Items	Contenu	Observation
<b>Code du protocole</b>	<p>L'identification des documents doit être claire et unique.</p> <p>Origine Secteur : Objet : Référence</p>	Conforme
Règles générales de rédaction	<p>Le rédacteur doit clairement répondre aux questions suivantes concernant l'objet de la procédure :</p> <p>Qui ?                      Qui agit? qui utilise la procédure ?</p> <p>Quoi ?                      Quoi ? Quelle est l'action ?</p> <p>Où ?                         Situer le lieu de l'action</p> <p>Quand ?                    A quel moment? Préciser si nécessaire fréquence(s), ou dans quelles circonstances l'action a lieu</p> <p>Comment ?                De quelle manière réaliser l'action ?</p> <p>Pourquoi ?                Quel est le but de l'action ? (nécessité procédure)</p> <p>Chacune des réponses détermine une règle, une démarche à suivre, constituant le caractère fondamental de la procédure.</p> <p>La rédaction doit être la plus claire, nette, concise et précise possible afin de garantir sa meilleure utilisation.</p>	Conforme
<b>Circuit d'approbation</b>	<p>Les différents intervenants dans le circuit d'approbation (rédacteur, vérificateur et approbateur) sont indiqués dans l'en tête de la première page des procédures (nom et fonction). Le choix des intervenants est fait par le rédacteur.</p> <p>Ces personnes datent et signent la première page dans les cases prévues à cet effet. Les Approbateurs (ou au moins un des signataires) utilisent un stylo bleu, ce qui permet d'identifier l'original.</p> <p>Lorsque l'approbateur signe la procédure, il renseigne manuellement la date d'application et la date de révision de la procédure dans la ligne tableau au dessous de l'en tête.</p>	Conforme
<b>Révision et modification</b>	<p>La modification d'une procédure entraîne son changement de version, a → b → c, etc ...</p> <p>Lorsque la version ne change pas, la procédure est</p>	Conforme

	<p>rééditée et diffusée avec sa nouvelle date d'approbation.</p> <p>Cas où il n'y a pas de changement de version :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>. Aucune modification majeure</li> <li>. Changement de signataires</li> <li>. Changement de destinataires</li> </ul>	
<b>Diffusion et retrait</b>	<p>Chaque destinataire reçoit un exemplaire sur papier imprimé « <b>EXEMPLAIRE</b> » ainsi que la fiche de diffusion + retrait de procédure.</p> <p>Cette fiche permet de s'assurer que chaque destinataire a pris connaissance de la nouvelle procédure diffusée et a retourné son exemplaire précédent au secrétariat du service qui se charge de la destruction de la totalité des exemplaires périmés.</p> <p>Les destinataires ne doivent pas reproduire les exemplaires reçus, mais demander au secrétariat du service d'élargir la liste des destinataires si nécessaire.</p>	Conforme
<b>Suivi</b>	<p>La direction assurance qualité assure la gestion et le suivi des procédures de la façon suivante :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>. Assure le suivi du statut des procédures/protocole, chaque référence est une version de type « projet » (en cours de rédaction), « active » (en application) ou « caduque » (plus applicable ou périmée).</li> <li>. Attribue aux services demandeurs les N° de référence à utiliser</li> <li>. Diffuse les versions actives</li> <li>. Détruit les versions caduques et conserve la fiche de retrait récapitulative avec l'original de la version caduque.</li> <li>. Edite et diffuse aux services concernés, tous les ans, l'état des procédures périmées</li> </ul>	Conforme
<b>Classement</b>	<p>⇒ Classement « support-papier » Le secrétariat assure le classement des procédures originales.</p> <p>⇒ Classement des fichiers informatiques Les fichiers sont élaborés et sauvegardés par le secteur émetteur.</p>	Conforme
<b>Archivage :</b>	<p>Les documents maîtres périmés sont archivés par le secrétariat du service. La durée d'archivage est de 3 ans à partir de l'expiration du document</p>	Conforme

<b>Domaine d'application</b>	Activité(s) ou domaine(s) géographique(s) où ce document doit être suivi, c'est-à-dire mis en application.	Conforme
<b>Responsabilités</b>	Personne(s) responsable(s) de la mise en application de la procédure et des instructions qui lui sont liées.	Conforme
<b>Documents référencés et / OU documents liés</b>	Les documents de référence sont les documents nécessaires pour la mise en œuvre de cette procédure. Les documents liés sont les documents cités ou appelés par la procédure.	Conforme
<b>Type de Validation</b>	Périodique	Conforme
<b>Réalisation des tests</b>	-Calcul du coefficient de variation des poids répartis. -Étanchéité : calcul de la moyenne des bidons non fermé. -AC abimés : calcul de la moyenne des AC abimés. -Impression : calcul de la moyenne des impressions non conforme.	Conforme
<b>Planification des tests</b>	Au cours du processus de validation du remplissage : Un plan d'échantillonnage illustré dans la fiche de validation du process qui consiste en :  -Prélèvement manuel de 1 bidon de 1L tous 15min -pesé de 1 bidon de 1 L tous les 15min -rapporté les poids pesés sur la feuille de « contrôle des poids en cours de répartition ». -Calcul du coefficient de variation des poids répartis - vérifier l'étanchéité par le calcul de la moyenne des bidons non fermé. -vérifier la conformité des AC par le calcul de la moyenne des AC abimés. -vérifier la conformité des impressions par le calcul de la moyenne des impressions non conforme.	Conforme



### *Commentaires :*

Le taux de conformité avec les exigences BPF pour le protocole de validation du remplissage de CEVANTHEL® 5% est de 100 %.

### **5-1-2 Résultats des tests de validation de remplissage de CEVANTHEL® 5% :**

#### **5-1-2-1 Résultats de la pesée du remplissage des 100 premiers bidons :**

Les tableaux suivants (Tab. 9, Tab. 10, Tab. 11) donnent les résultats de la pesée des 100 premiers bidons remplis pour chacun des trois lots de validation.

Le tableau ci-dessous (Tab.9) donne le résultat de la pesée des 100 premiers bidons remplis pour le premier lot (Lot.1922004) :

Tableau 9: suivi de répartition de poids des 100 premiers bidons de premier lot

N°	Poids (g)	N°	Poids (g)	N°	Poids(g)	N°	Poids (g)
1	1047	26	1048	51	1048	76	1049
2	1048	27	1048	52	1049	77	1048
3	1048	28	1048	53	1048	78	1048
4	1048	29	1048	54	1049	79	1048
5	1048	30	1048	55	1048	80	1048
6	1048	31	1048	56	1048	81	1048
7	1048	32	1049	57	1049	82	1048
8	1048	33	1048	58	1048	83	1048
9	1048	34	1048	59	1048	84	1048
10	1048	35	1048	60	1049	85	1048
11	1049	36	1048	61	1048	86	1048
12	1048	37	1049	62	1048	87	1048
13	1048	38	1049	63	1049	88	1049
14	1048	39	1048	64	1048	89	1048
15	1048	40	1048	65	1048	90	1049
16	1049	41	1048	66	1049	91	1048
17	1048	42	1048	67	1048	92	1048
18	1048	43	1048	68	1048	93	1048
19	1049	44	1048	69	1048	94	1048
20	1048	45	1048	70	1048	95	1049
21	1048	46	1048	71	1048	96	1048
22	1048	47	1049	72	1048	97	1048
23	1048	48	1048	73	1048	98	1048
24	1048	49	1048	74	1048	99	1048
25	1049	50	1048	75	1048	100	1048

Le tableau ci-dessous (Tab.10) donne le résultat de la pesée des 100 premiers bidons remplis pour le deuxième lot (Lot. 1922005) :

**Tableau 10: suivi de répartition de poids des 100 premiers bidons de deuxième lot**

N°	Poids(g)	N°	Poids(g)	N°	Poids(g)	N°	Poids(g)
1	1052	26	1052	51	1053	76	1052
2	1052	27	1052	52	1053	77	1052
3	1052	28	1052	53	1052	78	1052
4	1053	29	1052	54	1052	79	1052
5	1052	30	1052	55	1052	80	1052
6	1053	31	1052	56	1052	81	1052
7	1052	32	1052	57	1052	82	1052
8	1052	33	1052	58	1052	83	1052
9	1052	34	1052	59	1052	84	1052
10	1052	35	1053	60	1052	85	1052
11	1052	36	1052	61	1052	86	1053
12	1052	37	1052	62	1052	87	1052
13	1052	38	1052	63	1052	88	1054
14	1054	39	1052	64	1052	89	1052
15	1052	40	1052	65	1052	90	1052
16	1052	41	1052	66	1052	91	1052
17	1052	42	1052	67	1053	92	1052
18	1052	43	1052	68	1052	93	1052
19	1052	44	1054	69	1052	94	1052
20	1053	45	1052	70	1052	95	1053
21	1052	46	1052	71	1052	96	1052
22	1052	47	1052	72	1052	97	1052
23	1052	48	1052	73	1052	98	1052
24	1052	49	1052	74	1052	99	1052
25	1052	50	1052	75	1052	100	1052

Le tableau ci-dessous (Tab.11) donne le résultat de la pesée des 100 premiers bidons remplis pour le troisième lot (Lot.1922006):

**Tableau11: suivi de répartition de poids des 100 premiers bidons de troisième lot**

N°	Poids (g)	N°	Poids (g)	N°	Poids (g)	N°	Poids(g)
1	1053	26	1053	51	1053	76	1053
2	1053	27	1053	52	1053	77	1053
3	1053	28	1053	53	1053	78	1053
4	1053	29	1053	54	1054	79	1053
5	1053	30	1053	55	1053	80	1053
6	1053	31	1053	56	1049	81	1053
7	1053	32	1053	57	1054	82	1053
8	1053	33	1053	58	1054	83	1054
9	1053	34	1053	59	1054	84	1053
10	1053	35	1053	60	1054	85	1053
11	1053	36	1053	61	1054	86	1053
12	1053	37	1053	62	1054	87	1053
13	1053	38	1053	63	1053	88	1053
14	1053	39	1054	64	1053	89	1053
15	1053	40	1053	65	1053	90	1053
16	1053	41	1053	66	1054	91	1053
17	1053	42	1053	67	1053	92	1053
18	1053	43	1053	68	1053	93	1053
19	1053	44	1053	69	1053	94	1054
20	1053	45	1053	70	1053	95	1053
21	1053	46	1054	71	1053	96	1053
22	1053	47	1053	72	1053	97	1053
23	1053	48	1053	73	1053	98	1053
24	1053	49	1053	74	1053	99	1053
25	1053	50	1053	75	1053	100	1053

### 5-1-2-1 Résultats de la vérification du poids d'un bidon sur 10 bidons toutes les 15 minutes

Les tableaux suivants (Tab. 12, Tab. 13, Tab. 14) donnent le poids d'un bidon parmi 10 bidons remplis chaque 15 minutes pour chacun des trois lots de validation.

Le tableau suivant (Tab.12) donne le poids d'un bidon parmi 10 bidons remplis chaque 15 minutes le premier lot (Lot. 1922004) :

**Tableau 12: le poids d'un bidon sur 10 bidons remplis chaque 15 minute pour le premier lot (Lot.1922004).**

<b>Temps(min)</b>	<b>0</b>	<b>15</b>	<b>30</b>	<b>45</b>	<b>60</b>	<b>75</b>	<b>90</b>
<b>Poids pesés (g)</b>	1048	1048	1049	1048	1049	1049	1049
<b>Temps(min)</b>	<b>105</b>	<b>120</b>	<b>135</b>	<b>150</b>	<b>165</b>	<b>180</b>	<b>195</b>
<b>Poids pesés (g)</b>	1049	1049	1048	1049	1047	1048	1049
<b>Temps(min)</b>	<b>210</b>	<b>225</b>	<b>240</b>				
<b>Poids pesés (g)</b>	1049	1048	1048				

Le tableau ci-dessous(Tab.13) donne le poids d'un bidon parmi 10 bidons remplis chaque 15 minutes pour le deuxième lot (Lot.1922005):

**Tableau 13: le poids d'un bidon parmi 10 bidons remplis chaque 15minutes pour le deuxième lot (Lot.1922005):**

<b>Temps (min)</b>	<b>0</b>	<b>15</b>	<b>30</b>	<b>45</b>	<b>60</b>	<b>75</b>	<b>90</b>
<b>Poids pesée (g)</b>	1052	1052	1052	1052	1052	1053	1052
<b>Temps (min)</b>	<b>105</b>	<b>120</b>	<b>135</b>	<b>150</b>	<b>165</b>	<b>180</b>	<b>195</b>
<b>Poids pesée (g)</b>	1053	1052	1052	1052	1052	1053	1052
<b>Temps (min)</b>	<b>210</b>	<b>225</b>	<b>240</b>				
<b>Poids pesée (g)</b>	1052	1052	1052				

Le présent tableau(Tab.14) donne le poids d'un bidon parmi 10 bidons remplis chaque 15 minutes pour le troisième lot (Lot.1922006) :

**Tableau 14: Le poids d'un bidon parmi 10 bidons remplis chaque 15minutes pour le troisième lot(Lot.1922006).**

<b>Temps(min)</b>	<b>0</b>	<b>15</b>	<b>30</b>	<b>45</b>	<b>60</b>	<b>75</b>	<b>90</b>
<b>Poids pesés (g)</b>	1053	1053	1053	1054	1053	1054	1053
<b>Temps(min)</b>	<b>105</b>	<b>120</b>	<b>135</b>	<b>150</b>	<b>165</b>	<b>180</b>	<b>195</b>
<b>Poids pesés (g)</b>	1052	1053	1052	1052	1053	1053	1053
<b>Temps(min)</b>	<b>210</b>	<b>225</b>	<b>240</b>				
<b>Poids pesés (g)</b>	1054	1053	1054				

**5-1-3 Analyse statistique :**

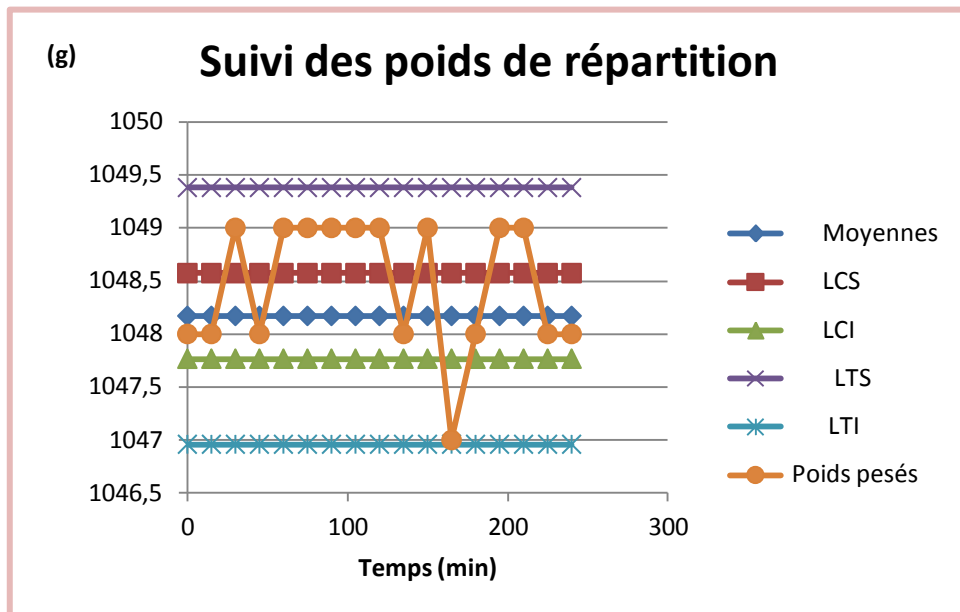
**A- Suivi des poids de répartition :**

Les tableaux (Tab.15, Tab.16, Tab.17) et les graphes suivants (Fig.19, Fig.20, Fig.21) donnent les résultats du suivi des poids de répartition pour chacun des trois lots de validation.

Le tableau ci-dessous (Tab.15) donne les résultats de calcul de l'écart-type, la moyenne, les limites de confiances supérieures et inférieures et les limites de tolérances supérieures et inférieures pour le premier lot (Lot.1922004):

**Tableau 15: suivi de répartition de premier lot de validation**

Ecart type	Temps(min)	Moyennes	LCS	LCI	LTS	LTI
0,403394686	0	1048,1700	1048,5734	1047,7666	1049,3802	1046,9598
	15	1048,1700	1048,5734	1047,767	1049,3802	1046,9598
	30	1048,1700	1048,5734	1047,767	1049,3802	1046,9598
	45	1048,1700	1048,5734	1047,767	1049,3802	1046,9598
	60	1048,1700	1048,5734	1047,767	1049,3802	1046,9598
	75	1048,1700	1048,5734	1047,767	1049,3802	1046,9598
	90	1048,1700	1048,5734	1047,767	1049,3802	1046,9598
	105	1048,1700	1048,5734	1047,767	1049,3802	1046,9598
	120	1048,1700	1048,5734	1047,767	1049,3802	1046,9598
	135	1048,1700	1048,5734	1047,767	1049,3802	1046,9598
	150	1048,1700	1048,5734	1047,767	1049,3802	1046,9598
	165	1048,1700	1048,5734	1047,767	1049,3802	1046,9598
	180	1048,1700	1048,5734	1047,767	1049,3802	1046,9598
	195	1048,1700	1048,5734	1047,767	1049,3802	1046,9598
	210	1048,1700	1048,5734	1047,767	1049,3802	1046,9598
	225	1048,1700	1048,5734	1047,767	1049,3802	1046,9598
	240	1048,1700	1048,5734	1047,767	1049,3802	1046,9598



**Figure 15: suivi des poids de répartition du premier lot (Lot.1922004) de validation CV=0,03848562%**

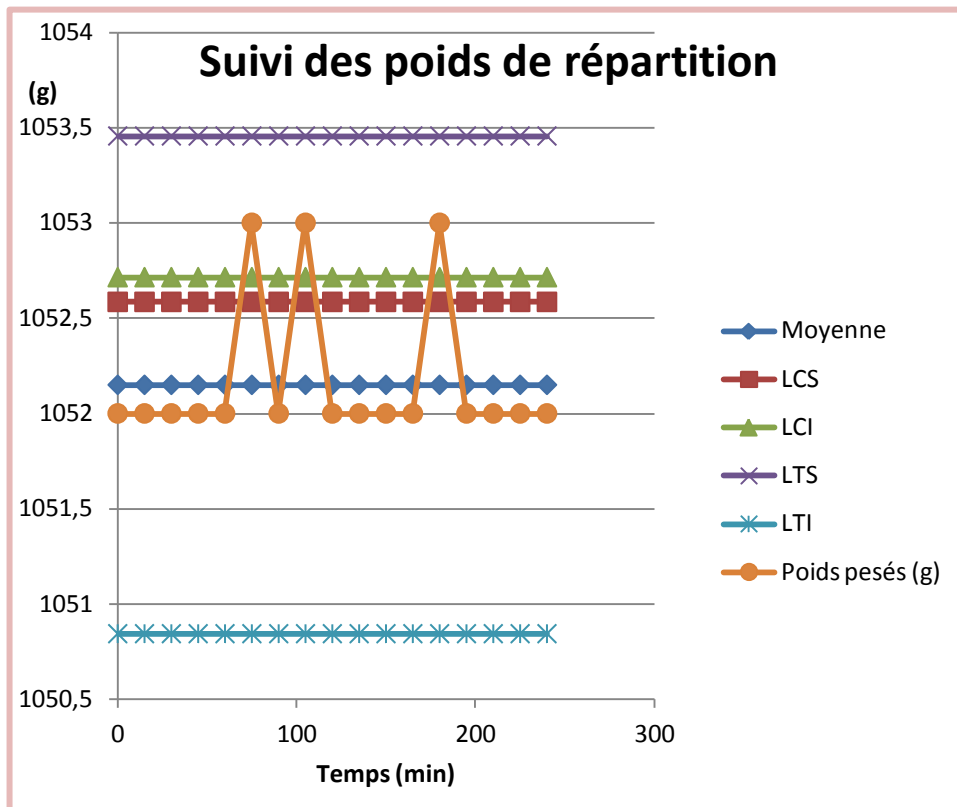
**Commentaire :** étant donné qu’aucun point n’est en dehors des limites de tolérance on peut conclure « le contrôle est conforme ».

Le tableau ci-dessous (Tab.16) donne les résultats de calcul de l’écart-type, la moyenne, les limites de confiances supérieurs et inférieurs et les limites de tolérances supérieurs et inférieurs pour le deuxième lot (Lot.1922005):

**Tableau 16: suivi de répartition de deuxième lot de validation**

Ecart type	Temps(min)	Moyenne	LCS	LCI	LTS	LTI
0,43519414	0	1052,1500	1052,5852	1051,7148	1053,4556	1050,8444
	15	1052,1500	1052,5852	1052,715	1053,4556	1050,8444
	30	1052,1500	1052,5852	1052,715	1053,4556	1050,8444
	45	1052,1500	1052,5852	1052,715	1053,4556	1050,8444
	60	1052,1500	1052,5852	1052,715	1053,4556	1050,8444
	75	1052,1500	1052,5852	1052,715	1053,4556	1050,8444
	90	1052,1500	1052,5852	1052,715	1053,4556	1050,8444
	105	1052,1500	1052,5852	1052,715	1053,4556	1050,8444
	120	1052,1500	1052,5852	1052,715	1053,4556	1050,8444
	135	1052,1500	1052,5852	1052,715	1053,4556	1050,8444
	150	1052,1500	1052,5852	1052,715	1053,4556	1050,8444
	165	1052,1500	1052,5852	1052,715	1053,4556	1050,8444
	180	1052,1500	1052,5852	1052,715	1053,4556	1050,8444
	195	1052,1500	1052,5852	1052,715	1053,4556	1050,8444
	210	1052,1500	1052,5852	1052,715	1053,4556	1050,8444
	225	1052,1500	1052,5852	1052,715	1053,4556	1050,8444
	240	1052,1500	1052,5852	1052,715	1053,4556	1050,8444





**Figure 16: suivi des poids de répartition du deuxième lot (Lot.1922005) de validation**

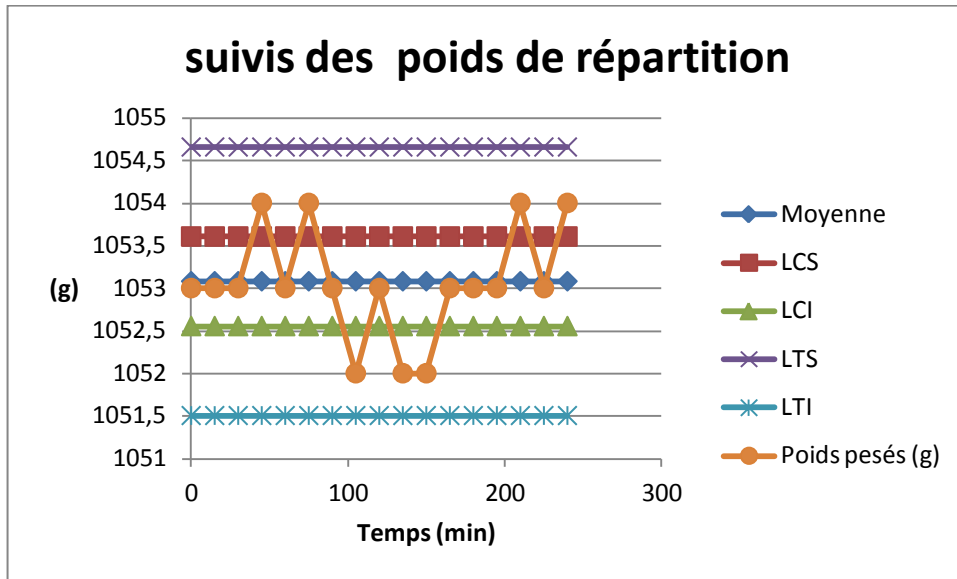
**CV=0,04136237%**

**Commentaire :** étant donné qu'aucun point n'est en dehors des limites de tolérance on peut conclure « le contrôle est conforme ».

Le tableau ci-dessous (Tab.17) donne les résultats de calcul de l'écart-type, la moyenne, les limites de confiances supérieurs et inférieurs et les limites de tolérances supérieurs et inférieurs pour le troisième lot (Lot.1922006) :

Tableau 17: Suivi de répartition de troisième lot de validation

Ecart type	Temps(min)	Moyenne	LCS	LCI	LTS	LTI
0,525702993	0	1053,0800	1053,6057	1052,5543	1054,6571	1051,5029
	15	1053,0800	1053,6057	1052,554	1054,6571	1051,5029
	30	1053,0800	1053,6057	1052,554	1054,6571	1051,5029
	45	1053,0800	1053,6057	1052,554	1054,6571	1051,5029
	60	1053,0800	1053,6057	1052,554	1054,6571	1051,5029
	75	1053,0800	1053,6057	1052,554	1054,6571	1051,5029
	90	1053,0800	1053,6057	1052,554	1054,6571	1051,5029
	105	1053,0800	1053,6057	1052,554	1054,6571	1051,5029
	120	1053,0800	1053,6057	1052,554	1054,6571	1051,5029
	135	1053,0800	1053,6057	1052,554	1054,6571	1051,5029
	150	1053,0800	1053,6057	1052,554	1054,6571	1051,5029
	165	1053,0800	1053,6057	1052,554	1054,6571	1051,5029
	180	1053,0800	1053,6057	1052,554	1054,6571	1051,5029
	195	1053,0800	1053,6057	1052,554	1054,6571	1051,5029
	210	1053,0800	1053,6057	1052,554	1054,6571	1051,5029
	225	1053,0800	1053,6057	1052,554	1054,6571	1051,5029
	240	1053,0800	1053,6057	1052,554	1054,6571	1051,5029



**Figure 17: suivi des poids de répartition du troisième lot (Lot.1922006) de validation**

**CV=0,04992052%**

**Commentaire :** étant donné qu'aucun point n'est en dehors des limites de tolérance on peut conclure « le contrôle est conforme »

#### **A- Résultats de validation des articles de conditionnement abimés et de l'étanchéité :**

Les tableaux suivants (Tab.18, Tab.19, Tab.20) donnent les résultats de validation des articles de conditionnement abimés et de l'étanchéité.

Le présent tableau (Tab.17) montre les résultats de validation des articles de conditionnement abimés et de l'étanchéité de premier lot (Lot.1922004) :

**Tableau 18 : Résultats des quantités non conformes des articles de conditionnement abimés et l'étanchéité pour le premier lot**

Test		Qualité non conforme	Taux % par rapport le lot	
Articles de conditionnement abimés	Bidon	7	0,37	0,67<a 2%
	Bouchon	32	1,68	
	Carton	5	0,26	
	Etiquette	7	0,37	
Etanchéité		32	1,68	1,68<a 2%
Impression		4	0,21	0,21<a2%

**Commentaire :** La moyenne des quantités non conformes sont inferieurs à 2 %

Le présent tableau (Tab.19) montre les résultats de validation des articles de conditionnement abimés et de l'étanchéité de deuxième lot :

**Tableau 19: Résultats des quantités non conformes des articles de conditionnement abimés et l'étanchéité pour le deuxième lot**

Test		Qualité non conforme	Taux % par rapport le lot	
Articles de conditionnement abimés	Bidon	7	0,37	0,67<a 2%
	Bouchon	32	1,68	
	Carton	5	0,26	
	Etiquette	7	0,37	
Etanchéité		32	1,68	1,68<a 2%
Impression		4	0,21	0,21<a2%

**Commentaire :** La moyenne des quantités non conformes sont inferieurs à 2 %

Le présent tableau (Tab.20) montre les résultats de validation des articles de conditionnement abimés et de l'étanchéité du troisième lot (Lot.1922006):

**Tableau 20: Résultats des quantités non conformes des articles de conditionnement abimés et l'étanchéité pour le troisième lot**

Test		Qualité non conforme	Taux % par rapport le lot	
Articles de conditionnement abimés	Bidon	19	1,00	0,79<a2%
	Bouchon	33	1,74	
	Carton	4	0,21	
	Etiquette	4	0,21	
Etanchéité		33	1,74	1,74<a2%
Impression		4	0,21	0,21<a2%

**Commentaire :** La moyenne des quantités non conformes sont inférieures à 2 %.

Le récapitulatif des résultats des analyses effectuées au cours de ce travail de validation de la répartition de s CEVANTHEL® 5% ont présentés dans le tableau suivant (Tab. 21):

**Tableau21: Résultats des analyses effectuées sur les trois lots de validation**

N.lot	Prélèvement	Analyse à effectuer	Spécifications théoriques	Résultats	Date
<b>1922004</b>	Chaque 15min	Calcul du coefficient de variation des poids répartis.	<1%	0,138%	12/02/2019
		Etanchéité : calcul de la moyenne des bidons non fermés.	<2%	0,42%	12/02/2019
		AC abimés : calcul de la moyenne des AC abimés.	<2%	0,55%	12/02/2019
		Impression : calcul de la moyenne des impressions non conforme.	<2%	0,26%	12/02/2019
<b>1922005</b>	Chaque 15min	Calcul du coefficient de variation des poids répartis.	<1%	0,041%	13/02/2019
		-Etanchéité : calcul de la moyenne des bidons non fermés.	<2%	0,37%	13/02/2019
		-AC abimés : calcul de la moyenne des AC abimés.	<2%	0,67%	13/02/2019
		-Impression : calcul de la moyenne des impressions non conforme.	<2%	0,21%	13/02/2019
<b>1922006</b>	Chaque 15min	-calcul du coefficient de variation des poids répartis.	<1%	0,05%	14/02/2019
		-Etanchéité : calcul de la moyenne des bidons non fermés.	<2%	1,71%	14/02/2019
		-AC abimés : calcul de la moyenne des AC abimés.	<2%	0,79%	14/02/2019
		-Impression : calcul de la moyenne des impressions non conforme.	<2%	0,21%	14/02/2019
Conclusions : conforme					

**Commentaire :** Les résultats obtenus lors du processus de validation, permettent d'affirmer que le procédé de répartition de CEVANTHEL® 5% est validé.

## 5-2 Résultats de l'analyse du niveau de la sécurisation réglementaire de la fabrication à l'échelle industrielle des médicaments vétérinaires en Algérie par rapport aux pays du Maghreb (Maroc, Tunisie) et l'Europe (France).

Les tableaux suivants (Tab.22, Tab.23, Tab.24, Tab.25, Tab.26) donnent les résultats de l'analyse comparative entre les pays du Maghreb (Algérie, Maroc et Tunisie) et l'Europe (France) en matière de réglementation.

### a- En Algérie :

Le tableau suivant (Tab.22) montre le niveau de sécurisation réglementaire de la fabrication des médicaments vétérinaires en Algérie :

**Tablea22: recensement des textes réglementaires de la fabrication à l'échelle industrielle des médicaments vétérinaires en Algérie**

Pays : Algérie	
Autorités de tutelle (délivrant L'AMM)	Ministère chargé de l'agriculture.
Référentiels réglementaires des médicaments vétérinaires	Décret exécutif 90-240 du 04 aout 1990(régit par le chef du gouvernement sur le rapport du ministre de l'agriculture), fixant les conditions de fabrication, de mise en vente et de contrôle des médicaments vétérinaires.
Référentiels réglementaires fixant les BPF des médicaments vétérinaires	NON

### b- En France :

Le tableau suivant (Tab.23) indique le niveau de la sécurisation réglementaire de la fabrication des médicaments vétérinaire en France :

**Tableau 23: recensement des textes réglementaires de la fabrication à l'échelle industrielle des médicaments vétérinaire en France**

Pays : France	
Autorités de tutelle (délivrant L'AMM)	L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, et du travail (ANSES)  Ou  La commission européenne après avis du comité du médicament et l'agence européenne.
Référentiels réglementaires des médicaments vétérinaires	Décision n° 2015-03-076 du 11 mars 2015 relative aux Bonnes Pratiques de Fabrication des Médicaments Vétérinaires.
Référentiels réglementaires fixant les BPF des médicaments vétérinaires	OUI

**c- Au Maroc :**

Ce présent tableau (Tab.24) illustre la sécurisation réglementaire de la fabrication des médicaments vétérinaires au Maroc :

**Tableau 24: recensement de textes réglementaires de la fabrication à l'échelle industrielle des médicaments vétérinaires au Maroc**

Pays : Maroc	
Autorités de tutelle (délivrant L'AMM)	Ministère de l'agriculture  Et  Ministère de la santé publique.
Référentiels réglementaires des médicaments vétérinaires	Circulaire conjointe du Ministère de la Santé et Ministère de l'Agriculture, du Développement Rural et des Pêches Maritimes n° 834 du 07/06/07 relative aux Bonnes Pratiques de Fabrication et aux Bonnes Pratiques de Distribution en Gros du Médicament Vétérinaire.
Référentiels réglementaires fixant les BPF des médicaments vétérinaires	OUI



**d- En Tunisie :**

Le tableau ci-dessous (Tab.25) donne les textes permettant la sécurisation réglementaire de la fabrication des médicaments vétérinaires en Tunisie :

**Tableau 25 : Recensement des textes réglementaires de la fabrication a l'échelle industrielle des médicaments vétérinaires en Tunisie**

Pays : Tunisie	
Autorités de tutelle (délivrant L'AMM)	Ministère chargé de la santé publique
Référentiels réglementaires des médicaments vétérinaires	Décret exécutif du ministère de la santé, n° 28 du 28 septembre 1979, déterminant les règles de bonne pratique de fabrication des Médicaments Vétérinaires et du Contrôle de leurs Qualité, de leurs Conditionnement, Etiquetage, Dénomination, et les modalités de demande de visa..
Référentiels réglementaires fixant les BPF des médicaments vétérinaires	OUI

Dans le tableau suivant (Tab.26) est un comparatif des référentiels réglementaires régissant les bonnes pratiques de fabrications du médicament vétérinaire dans les pays de Maghreb et en France

**Tableau 6: Estimation de niveau de sécurisation réglementaire des médicaments vétérinaires en Algérie en comparant avec les pays du Maghreb et la France. (47)**

Pays	Autorités de tutelle (délivrant L'AMM)	Guide des BPF	Commentaires
<b>Algérie</b>	<b>Ministère chargé de l'agriculture</b>	<b>Non</b>	<p><b>-Pas de textes réglementaires fixant les BPF des médicaments vétérinaires.</b></p> <p><b>-Pas de guide BPF des médicaments vétérinaires.</b></p>
<b>France</b>	<p>Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, et du travail (ANSES)</p> <p>Ou</p> <p>La commission européenne après avis du comité du médicament et l'agence européenne.</p>	OUI	<p>-Des textes réglementaires fixant des BPF des médicaments vétérinaires sont mis en œuvre.</p> <p>-Guide BPF des médicaments vétérinaires</p>
<b>Maroc</b>	<p>Ministère de l'agriculture</p> <p>Et</p> <p>Ministère de la santé publique.</p>	OUI	<p>-Des textes réglementaires fixant des BPF des médicaments vétérinaires sont mis en œuvre.</p> <p>-Guide BPF marocain des médicaments vétérinaires.</p>
<b>Tunisie</b>	Ministère chargé de la santé publique.	OUI	<p>-Des textes réglementaires fixant des BPF des médicaments vétérinaires sont mis en œuvre.</p> <p>-Guide BPF tunisien des médicaments vétérinaires.</p>

### 5-2 Discussion :

L'étude de, la validation périodique, du procédé industriel de remplissage de la suspension CEVANTHEL @5% en bidon de 1L, réalisée chez CEVA santé animale Algérie, a montré que le procédé est reproductible et fiable.

En effet, l'opération de validation périodique, est soumise a une documentation préétablie conforme aux BPF, comme le montre les résultats les résultats de la grille d'évaluation du protocole de validation de CEVANTHEL @5%.

Les tests de validation du procédé industriel de remplissage de CEVANTHEL @5% , que nous avons effectuée lors de nos travaux, a démontré qu'il fournissait systématiquement des bidons de 1L pesant 65g+/-2g.

En outre, le bouchage automatique et l'étiquetage permettent d'obtenir une bonne étanchéité des bidons et un étiquetage régulier sans étiquette abimés ni perdus.

Cependant, nous recommandons d'enrichir le protocole de validation par au moins 3 prélèvements d'échantillons au début, au milieu et à la fin de remplissage de chaque lot, afin de les analyser au laboratoire de contrôle de la qualité sur le plan : physico-chimique et microbiologique, car Il peut être nécessaire de soumettre des produits conservés en échantillothèque à des tests supplémentaires en vue d'obtenir la quantité et le type de données nécessaires pour valider le procédé à titre rétrospectif selon le guide français des BPF des médicaments a usage vétérinaire.

Par ailleurs, les résultats, de l'analyse de l'arsenal réglementaire en Algérie, donnés dans les tableaux (Tab.22) (Tab.23) (Tab.24) (Tab.25) et (Tab.26) ont révélé un faible niveau de la sécurisation réglementaire de la fabrication industrielle des médicaments vétérinaire.

Il faut enrichir la législation pour atteindre une meilleure gouvernance du domaine vétérinaire, de ce fait, nous recommandons aux autorités compétentes de :

Donner la priorité à la mise en place d'une référence réglementaire fixant les BPF des médicaments à usage vétérinaire donc une garantie de la qualité de ces produits ayant un impact sur la santé vétérinaire et donc sur la santé humaine.

Programmer des audits ministériels aux usines de fabrications de médicaments vétérinaires d'une façon périodique en vue de sensibiliser les industriels sur l'importance de la mise en place du système qualité qui est le reflet d'une bonne maîtrise de la qualité et de la sécurité au sein des industries pharmaceutiques vétérinaires.

Renforcer les interventions du ministère de la santé et ne pas se limiter qu'à la participation aux comités mixtes de délivrance d'AMM.

On peut également recommander au service d'Assurance Qualité de l'usine CEVA santé animale de programmer des séances de formations pour l'ensemble du personnels sur les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) pour pourvoir être au cœur des exigences réglementaires qui sont actuellement en rigueur et améliorer les habilitations de l'ensemble du personnels.

Dans la mesure où, le médicament vétérinaire est un produit qui peut avoir des conséquences sur la santé animale et sur la santé humaine, indirectement.

Par ailleurs, il faut renforcer les programmes de contrôle des résidus des médicaments vétérinaire dans les chaires animale destinées a la consommation humaine spécialement, les antibiotiques, vue l'émergence de souches bactériennes de plus en plus résistantes.

De ce fait, la présence des pharmaciens en industrie vétérinaire doit être systématique, car le pharmacien est le garant du médicament, c'est la personne la plus qualifié pour assurer les postes clés en industrie pharmaceutique vétérinaire vue qu'il fait partie des professionnels de la santé.

### 6-Conclusion :

L'opération de remplissage est l'une des opérations critiques en industrie pharmaceutique et vétérinaire qui doit être réalisée conformément aux spécifications du produit, en registrées dans le dossier d'AMM et des exigences des BPF.

L'étude réalisée, de validation périodique, par une approche traditionnel ,a montré que le procédé de remplissage de CEVANTHEL ®5% au sein de l'usine CEVA santé animale Algérie, est reproductible et fiable et qu'il n'existe aucun risque de produire des échantillons non conforme destinés à la vente.

La présente étude montre donc que l'entreprise est en conformité avec les exigences réglementaire française des Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments vétérinaire, étant donné que c'est une filiale du laboratoire pharmaceutique vétérinaire français CEVA.

Cette conformité découle d'une part de la gestion des données documentées contrôlée : l'analyse de la grille de l'évaluation du protocole de CEVANTHEL® 5% a permis de considérer que le protocole en question est clairement définis et élaborée selon les directives du système qualité et d'autre part de la maîtrise du processus de remplissage du produit faisant l'objet de validation.

Le secteur rural occupe une place importante dans l'économie algérienne et à travers ce projet, l'accent a été mis sur le niveau de la sécurisation réglementaire de la fabrication des médicaments vétérinaire à l'échelle industrielle, et cela a permis de déceler l'absence de tout texte réglementaire régissant les Bonnes Pratiques de Fabrication et de distribution des médicaments a usage vétérinaires en Algérie.

De ce fait, Il faut enrichir la législation pour atteindre une meilleure gouvernance du domaine vétérinaire, de ce fait, nous recommandons aux autorités compétentes de :

Donner la priorité à la mise en place d'une référence réglementaire fixant les BPF des médicaments à usage vétérinaire donc une garantie de la qualité de ces produits ayant un impact sur la santé vétérinaire et donc sur la santé humaine.

Programmer des audits ministériels aux usines de fabrications de médicaments vétérinaires d'une façon périodique en vue de sensibiliser les industriels sur l'importance de

la mise en place du système qualité qui est le reflet d'une bonne maîtrise de la qualité et de la sécurité au sein des industries pharmaceutiques vétérinaires.

Renforcer les interventions du ministère de la santé et ne pas se limiter qu'à la participation aux comités mixtes de délivrance d'AMM.

On peut également recommander au service d'Assurance Qualité de l'usine CEVA santé animale de programmer des séances de formations pour l'ensemble du personnels sur les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) pour pourvoir être au cœur des exigences réglementaires qui sont actuellement en rigueur et améliorer les habilitations de l'ensemble du personnels.

Dans la mesure où, le médicament vétérinaire est un produit qui peut avoir des conséquences sur la santé animale et sur la santé humaine, indirectement.

Par ailleurs, il faut renforcer les programmes de contrôle des résidus des médicaments vétérinaire dans les chaires animale destinées a la consommation humaine spécialement, les antibiotiques, vue l'émergence de souches bactériennes de plus en plus résistantes.

De ce fait, la présence des pharmaciens en industrie vétérinaire doit être systématique, car le pharmacien est le garant du médicament, c'est la personne la plus qualifié pour assurer les postes clés en industrie pharmaceutique vétérinaire vue qu'il fait partie des professionnels de la santé.

### 7- Bibliographie

- 1- <https://www.cours-gratuit.com/cours-management-de-la-qualite/support-de-formation-sur-le-management-de-la-qualite-et-amelioration-continue> consulté le 22/02/2019
- 2- Journal officiel Algérien: santé .dz consulté le 22/02/2019
- 3- anses, annexe : à la décision n°2015-03-076 du mars 2015 relative aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments vétérinaires.
- 4- THESE pour obtenir le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie VALIDATION DES PROCÉDES DE NETOYAGE~ APPLICATION A UN CAS CONCRET DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE Présentée et soutenue publiquement Le 27 juin 2003. [http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDPHA\\_T\\_2003\\_CONTE\\_LAURENCE.pdf](http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDPHA_T_2003_CONTE_LAURENCE.pdf)
- 5- MODULE II NOTIONS DE BASE SUR LES MEDICAMENTS [http://psfci.acted.org/images/PSF\\_dossiers\\_pdf/guides\\_techniques/module2-notions-base-medoc.pdf](http://psfci.acted.org/images/PSF_dossiers_pdf/guides_techniques/module2-notions-base-medoc.pdf)
- 6- livre « pharmacotechnie industrielle » : Yves rossetto avec collaboration de 40 professionnels de l'industrie pharmaceutique.
- 7- Livre de la « Pharmacie Galénique *formulation et technologie* » sous la direction de P.WHERLE 2<sup>e</sup> édition.
- 8- Guide OMS des normes relatives aux bonnes pratiques de fabrication (BPF) Partie 2 : Validation: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/68527/WHO\\_VSQ\\_97.02\\_fre.pdf;jsessionid=7FC1FBE123D0B599BC8788FBB9DD2DE7?sequence=2](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/68527/WHO_VSQ_97.02_fre.pdf;jsessionid=7FC1FBE123D0B599BC8788FBB9DD2DE7?sequence=2)
- 9- Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Guide BPF Décision du Directeur général de l'ANSM du 29 décembre 2015, modifiée par la décision du 30 décembre 2016.
- 10- <https://www.eupati.eu/fr/affaires-reglementaires/pharmacopee-europeenne-normes-de-qualite-des-medicaments/>.
- 11- Joly L. La gestion des risques en pratique : Application d'une méthode AMDEC sur le circuit des dispositifs médicaux en dépôt et à l'essai au CHU de Nantes: Université de Nantes; 2011.
- 12- Mémoire pour l'obtention du Master en pharmacie industrielle « Mise en place du système qualité à Propharmal » <http://dspace.univ-tlemcen.dz/bitstream/112/7024/1/Mise-en-place-du-systeme-qualite-a-Propharmal.pdf> consulté le 10/03/2019.
- 13- <https://www.pharmaguideline.com/2017/09/validation-program-in-pharmaceutical.html> . consulté le 25/02/2019.
- 14- Extrait du Projet tutoré : « L'histoire de la Qualité et l'histoire des formations Qualité au sein de l'IUT de Poitiers. » <http://iutp.univ-poitiers.fr/gmp/wp-content/uploads/sites/20/2016/04/Fascicule-Histoire-de-la-Qualit%C3%A9-M-UIBOUBE-E-JOLLY-C-NEUVIALLE.pdf> .consulté le 10/03/2019.
- 15- Livre blanc BINDER 2016 Validation et qualification dans un environnement régulé ([file:///C:/Users/Acer/Downloads/2016\\_10\\_WP\\_Validation-and-Qualification-in-the-regulated-environment\\_FR%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/Acer/Downloads/2016_10_WP_Validation-and-Qualification-in-the-regulated-environment_FR%20(1).pdf)) .consulté le 9/03/2019.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

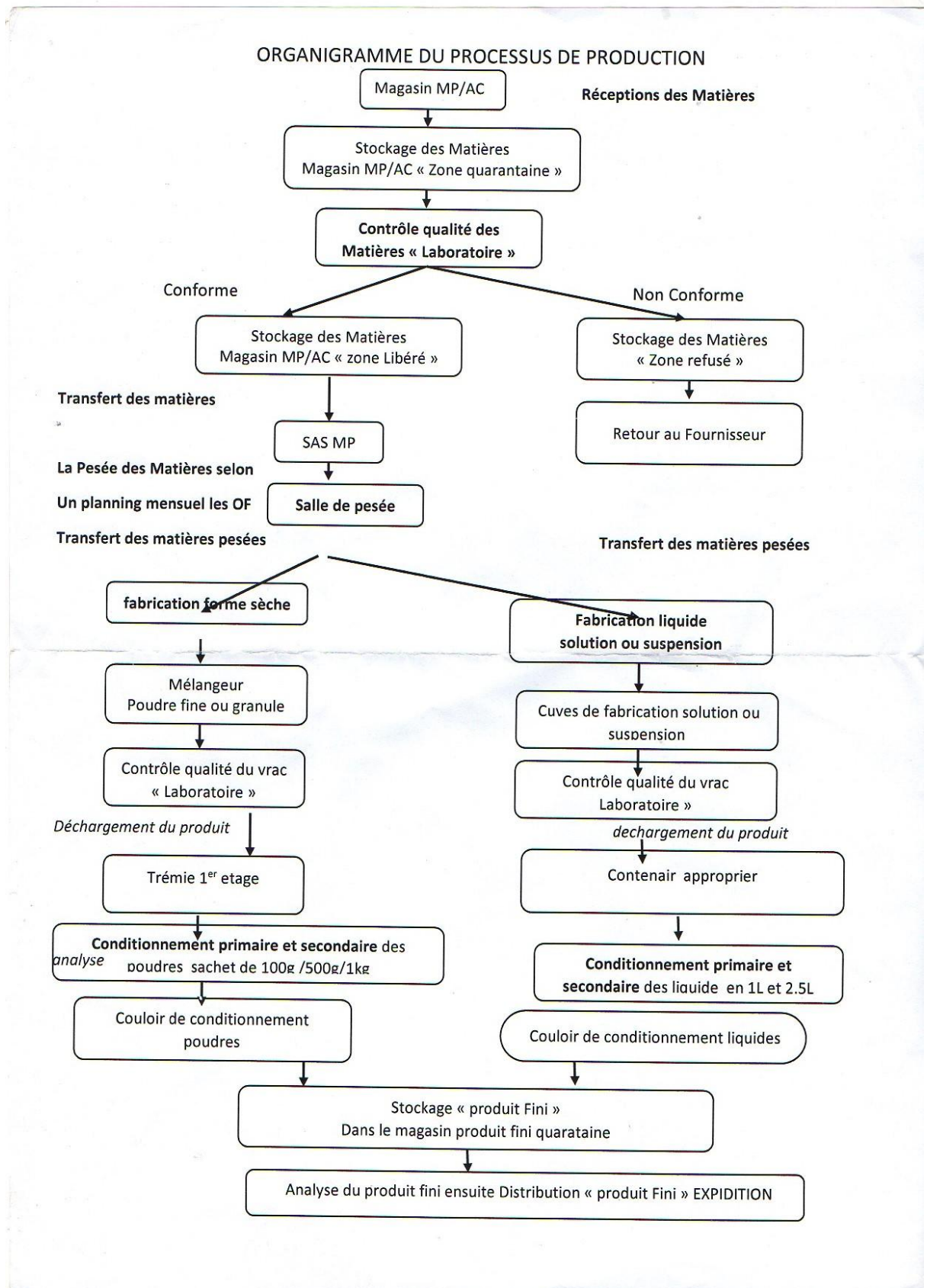
- 16- Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments à usage humain et vétérinaire. Chapitre 1 : système qualité pharmaceutique. 17 Aout 2017.
- 17- ANNEXE à la décision n° 2015-03-076 du 11 mars 2015 relative aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments vétérinaires : Chapitre 1 système qualité pharmaceutique.
- 18- Camille Trehel Gestion du risque de contamination croisée en industrie pharmaceutique. Université de Bordeaux U.F.R DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES; 2015.
- 19- Norme internationale ISO 31000 Management du risque. Principes et lignes directrices ISO 2018.
- 20- Clément B. Management de la qualité et amélioration continue : application à l'augmentation de la robustesse des nettoyages manuels: ANGERS; 2014.
- 21- BELLACHE S. et MEBREK I. Etablissement d'un protocole de validation du remplissage industriel des gélules basé sur l'analyse des risques AMDEC . UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAÏD –TLEMCEN .2018
- 22- [Méthodes d'analyses des risques générés par une installation industrielle. Ineris DRA. 2006](#)
- 23- Labille C. Gestion des risques qualité dans les industries de santé. STP PHARMA PRATIQUE.; volume 19, N 5,369-397,2009.
- 24- Alioua A. La revue annuelle qualité du produit: Université Mohammed V-Rabat; 2012.
- 25- Ledoux C. analyse des risques appliquée a la validation de nettoyage des équipements de fabrication de médicaments aérosols . université de Rouen 2014.
- 26- Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments à usage humain et vétérinaire. 17 Aout 2017.
- 27- Duquesne A. Gestion des risques en industrie pharmaceutique (initiation à la gestion de crise) 2011.
- 28- Agence national de sécurité du médicament et des produits de santé. Glossaire. [En ligne]. Disponible sur Internet: <[http://ansm.sante.fr/Glossaire/\(filter\)/C](http://ansm.sante.fr/Glossaire/(filter)/C)>. Consulté le: 02/03/2019.
- 29- Negrichi K. Approche intégrée pour l'analyse de risques et l'évaluation des performances: application aux services de stérilisation hospitalière: Université Grenoble Alpes; 2015.
- 30- ANNEXE à la décision n° 2015-03-076 du 11 mars 2015 relative aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments vétérinaires :Chapitre6 contrôle de la qualité
- 31- Piloter. Qu'est-ce que la Roue de Deming PDCA ?  
<https://www.piloter.org/qualite/roue-de-deming-PDCA.htm> Consulté le 02/03/2019
- 32- Raynaud M. Validation du procédé de fabrication dans l'industrie pharmaceutique, appliquée aux formes solides orales: Université de Limoges; 2011.
- 33- Guide OMS des normes relatives aux bonnes pratiques de fabrication (BPF) Partie 2 : Validation:[https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/68527/WHO\\_VSQ\\_97.02\\_fre.pdf;jsessionid=7FC1FBE123D0B599BC8788FBB9DD2DE7?sequence=2](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/68527/WHO_VSQ_97.02_fre.pdf;jsessionid=7FC1FBE123D0B599BC8788FBB9DD2DE7?sequence=2) consulté le 10/03/2019.



## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- 34- BENMOUSSA A. Comment envisager une transposition industrielle: exemple d'une adaptation Industrielle d'un procédé de fabrication de comprimés 2012.
- 35- Conte L. Validation des procédés de nettoyage: application a un cas concret dans l'industrie pharmaceutique: Nancy 2003.
- 36- Kuevidjin KA, Corine O. Analyse des risques qualité en industrie pharmaceutique: Application a la validation du nettoyage d'un équipement: Université Mohammed V - Rabat; 2017.
- 37- AGENCE FRANÇAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTÉ : Bonnes pratiques de fabrication : Bulletin officiel N o 2009/9 bis Fascicule spécial.
- 38- Meunier C. Vers une nouvelle culture qualité avec le QbD. STP PHARMA PRATIQUE. 2012;22(4):6. [https://www.aktehom.com/wp-content/uploads/files/AKTEHOM\\_-\\_Culture\\_Qualit\\_et\\_QbD\\_-\\_STP\\_Pharma\\_Pratiques\\_-\\_Aout\\_2012.pdf](https://www.aktehom.com/wp-content/uploads/files/AKTEHOM_-_Culture_Qualit_et_QbD_-_STP_Pharma_Pratiques_-_Aout_2012.pdf).
- 39- Marlène M. La démarche Quality by design: Université Paul Sabatier Toulouse III; 2017.
- 40- Dossier de fabrication de céventhel actuellement en vigueur.
- 41- Procédure VALIDATION DE PROCESS AL04ASQ005a
- 42- Protocole et rapport des essais réalisés.
- 43- S.OUAHRANI DJERMOUNE ,Sécurisation de la préparation des doses de cytotoxiques injectables par des systèmes assurance qualité.(Centralisation de la préparation des cytotoxique) Thèse de doctorat en science médicale,2013 faculté de médecine université Saad DALHLEB Blida Algérie,
- 44- <https://www.er2i.eu/fr/industrie-pharmaceutique-sciences-de-la-vie/salle-blanche-gmp-bpf/> Consulté le 02/05/2019.
- 45- [http://pharmtox.free.fr/pharmacie/galenique/spe\\_vet.htm](http://pharmtox.free.fr/pharmacie/galenique/spe_vet.htm) consulté le 17/05/2019.
- 46- <https://www.insee.fr/fr/metadonnees/definition/c1970> consulté le 18/05/21019.
- 47- <https://www150.statcan.gc.ca/n1/edu/power-pouvoir/ch12/5214891-fra.htm> consulté le 18/05/2019.
- 48- LEGISLATION, ENREGISTREMENT ET PROCEDURES DE CONTROLE DES MEDICAMENTS VETERINAIRES AU MAGHREB.



ANNEXE N°1 :organigramme du processus de production (CEVA)

**ANNEXE N°2 : Un tableau descriptif des différentes zones à atmosphère contrôlée en fonction du nombre de particules autorisées au repos et en activité ainsi que les limites recommandées de contamination Biologique.**

CLASSE	AU REPOS		EN ACTIVITE	
	Nombre maximal autorisé de particules par m <sup>3</sup> de taille ≥ à			
	0,5µm	5 µm	0,5 µm	5 µm
A POSTE DE TRAVAIL SOUS FLUX LAMINAIRE	3500	1	3500	1
B	3500	1	350 000	2 000
C	350 000	2 000	3 500 000	20 000
D	3 500 000	20 000	NON DEFINI	NON DEFINI




LIMITES RECOMMANDEES DE CONTAMINATION BIOLOGIQUE				
CLASSE	Echantillon d'air ufc/m <sup>3</sup>	Boite de Pétri (Ø 90 mm) ufc /4 heures	Géloses de contact (Ø 55 mm) ufc/plaque	Empreintes de gants (5doits) ufc/gant
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	/
D	20	100	50	/

## ANNEXE N°3 : Page de garde du protocole de CEVANTHEL ®5%.

	<b>PROTOCOLE</b>	Réf : PVAP003
	ESSAI <input type="checkbox"/> Validation <input checked="" type="checkbox"/>	Date :

Objet : Validation de procédé de répartition CEVANTHEL 5%

Flux : Forme Liquide  Atelier : Atelier de conditionnement Liquide  Conditionnement : Remplisseuse automatique SERAC	Matières :  Principes actifs : CLOSANTHEL Code : D37110B  Article de conditionnement Bidon opaque blanc : Code : P00057  Bouchon blanc Code : 67956  Produit vrac : Code : D398  Produit Fini : Code D39810C	Formes galéniques	
		Mélange final <input type="checkbox"/>	Sachet <input type="checkbox"/>
		Solution <input type="checkbox"/>	Flacon <input type="checkbox"/>
		Suspension <input checked="" type="checkbox"/>	Bidon <input checked="" type="checkbox"/>

	REDACTION	VERIFICATION	APPROBATION
Date	03/02/19	05/02/19	07/02/19
Visas			
Noms Fonctions	E.LABADI Responsable production	M.DILMI Responsable d'usine	H.LESBAT Responsable Assurance Qualité



## ANNEXE N°4 : Carte qualité de premier lot (Lot.1922004).



## CARTE QUALITE

 SPA CEVA SANTE ANIMALE  
 Assurance Qualité  
 Route Douéra ,Rn63 Z.A Elboustène - Rahmania  
 B.P.76-16 301 Mahelma , Alger - Algérie  
 Tél : +213 (0)21 10 00 17 18 19 - Fax : +213 (0) 10 00 15

Produit : CEVANTHEL 5%  
code: D39810C

N°,lot: 1922004  
forme galinique: 1L

n°	Poids	n°	Poids	n°	Poids	n°	Poids
1	1047	26	1048	51	1048	76	1049
2	1048	27	1048	52	1049	77	1048
3	1048	28	1048	53	1048	78	1048
4	1048	29	1048	54	1049	79	1048
5	1048	30	1048	55	1048	80	1048
6	1048	31	1048	56	1048	81	1048
7	1048	32	1049	57	1049	82	1048
8	1048	33	1048	58	1048	83	1048
9	1048	34	1048	59	1048	84	1048
10	1048	35	1048	60	1049	85	1048
11	1049	36	1048	61	1048	86	1048
12	1048	37	1049	62	1048	87	1048
13	1048	38	1049	63	1049	88	1049
14	1048	39	1048	64	1048	89	1048
15	1048	40	1048	65	1048	90	1049
16	1049	41	1048	66	1049	91	1048
17	1048	42	1048	67	1048	92	1048
18	1048	43	1048	68	1048	93	1048
19	1049	44	1048	69	1048	94	1048
20	1048	45	1048	70	1048	95	1049
21	1048	46	1048	71	1048	96	1048
22	1048	47	1049	72	1048	97	1048
23	1048	48	1048	73	1048	98	1048
24	1048	49	1048	74	1048	99	1048
25	1049	50	1048	75	1048	100	1048

Ecart type	Temps(min)	Moyenne	LCS	LCI	LTS	LTI
0,403394686	0	1048,1700	1048,5734	1047,7666	1049,3802	1046,9598
	15	1048,1700	1048,5734	1047,767	1049,3802	1046,9598
	30	1048,1700	1048,5734	1047,767	1049,3802	1046,9598
	45	1048,1700	1048,5734	1047,767	1049,3802	1046,9598
	60	1048,1700	1048,5734	1047,767	1049,3802	1046,9598
	75	1048,1700	1048,5734	1047,767	1049,3802	1046,9598
	90	1048,1700	1048,5734	1047,767	1049,3802	1046,9598
	105	1048,1700	1048,5734	1047,767	1049,3802	1046,9598
	120	1048,1700	1048,5734	1047,767	1049,3802	1046,9598
	135	1048,1700	1048,5734	1047,767	1049,3802	1046,9598
	150	1048,1700	1048,5734	1047,767	1049,3802	1046,9598
	165	1048,1700	1048,5734	1047,767	1049,3802	1046,9598
	180	1048,1700	1048,5734	1047,767	1049,3802	1046,9598
	195	1048,1700	1048,5734	1047,767	1049,3802	1046,9598
	210	1048,1700	1048,5734	1047,767	1049,3802	1046,9598
	225	1048,1700	1048,5734	1047,767	1049,3802	1046,9598
	240	1048,1700	1048,5734	1047,767	1049,3802	1046,9598



CARTE QUALITE

SPA CEVA SANITE ANIMALE  
Assurance Qualité  
Route Douéra, Rn63 Z.A. El-Douera - Rahmania  
B.P.76-16 301 Mahelma - ALGER - Algérie  
Tél : +213 (0)21 13 00 17 18 19 - Fax : +213 (0) 13 00 15

Produit : CEVANTHEL 5%  
code: D39810C

N°,lot: 1922004  
forme galinique: 1L

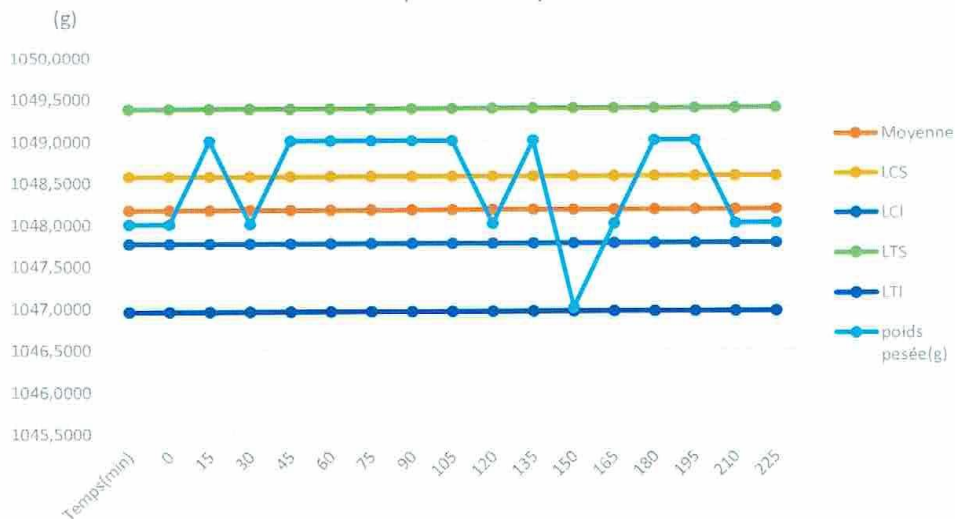
Poins chaque 15min

Temps (min)	0	15	30	45	60	75	90
poids pesée(g)	1048	1048	1049	1048	1049	1049	1049

Temps (min)	105	120	135	150	165	180	195
poids pesée(g)	1049	1049	1048	1049	1047	1048	1049

Temps (min)	210	225	240
poids pesée(g)	1049	1048	1048

Suivi des poids du répartition



CV= 0,03848562 %

Conclusion : aucun point n'est en dehors des limites de tolérance d'où "le contrôle est conforme"



Produit : CEVANTHEL 5%  
code: D39810C

## CARTE QUALITE

 SPA CEVA SANTE ANIMALE  
 Assurance Qualité  
 Route Douéra, Rn63 Z.A Elbousserie - Rahmania  
 B.P.76-16 301 Mahelma, Alger - Algérie  
 Tél : +213 (0) 21 10 00 17 18 19 - Fax : +213 (0) 10 00 15

N°,lot: 1922004  
forme galinique: 1L

Teste		Quantité non conforme	Taux % par rapport le lot	
Article de condition abimé	Bidon	7	0,37	0,55 < a 2%
	bouchon	25	1,32	
	carton	2	0,11	
	Etiquette	8	0,42	
Etanchiété		25	1,32	1,32 < a 2%
Impression		5	0,26	0,26 < a 2%

Conclusion :

la moyenne des tests des quantités non conformes sont inférieure a 2%.



## ANNEXE N°5 : Carte qualité de deuxième lot (Lot.1922005).



Produit : CEVANTHEL 5%  
code: D39810C

## CARTE QUALITE

 SPA CEVA S.A. - ANIMALE  
Assurance Qualité  
Route Douera .Rn63 Z.A Elboustene - Rahmania  
B.P.76-16 301 Mahelma . Alger - Algérie  
Tél : +213 (0)21 10 00 17-18-19 - Fax : +213 (0) 10 00 15

N°,lot: 1922005  
forme galinique: 1L

n°	Poids	n°	Poids	n°	Poids	n°	Poids
1	1052	26	1052	51	1053	76	1052
2	1052	27	1052	52	1053	77	1052
3	1052	28	1052	53	1052	78	1052
4	1053	29	1052	54	1052	79	1052
5	1052	30	1052	55	1052	80	1052
6	1053	31	1052	56	1052	81	1052
7	1052	32	1052	57	1052	82	1052
8	1052	33	1052	58	1052	83	1052
9	1052	34	1052	59	1052	84	1052
10	1052	35	1053	60	1052	85	1052
11	1052	36	1052	61	1052	86	1053
12	1052	37	1052	62	1052	87	1052
13	1052	38	1052	63	1052	88	1054
14	1054	39	1052	64	1052	89	1052
15	1052	40	1052	65	1052	90	1052
16	1052	41	1052	66	1052	91	1052
17	1052	42	1052	67	1053	92	1052
18	1052	43	1052	68	1052	93	1052
19	1052	44	1054	69	1052	94	1052
20	1053	45	1052	70	1052	95	1053
21	1052	46	1052	71	1052	96	1052
22	1052	47	1052	72	1052	97	1052
23	1052	48	1052	73	1052	98	1052
24	1052	49	1052	74	1052	99	1052
25	1052	50	1052	75	1052	100	1052

Ecart type	Temps(min)	Moyenne	LCS	LCI	LTS	LTI
0,43519414	0	1052,1500	1052,5852	1051,7148	1053,4556	1050,8444
	15	1052,1500	1052,5852	1051,7115	1053,4556	1050,8444
	30	1052,1500	1052,5852	1051,7115	1053,4556	1050,8444
	45	1052,1500	1052,5852	1051,7115	1053,4556	1050,8444
	60	1052,1500	1052,5852	1051,7115	1053,4556	1050,8444
	75	1052,1500	1052,5852	1051,7115	1053,4556	1050,8444
	90	1052,1500	1052,5852	1051,7115	1053,4556	1050,8444
	105	1052,1500	1052,5852	1051,7115	1053,4556	1050,8444
	120	1052,1500	1052,5852	1051,7115	1053,4556	1050,8444
	135	1052,1500	1052,5852	1051,7115	1053,4556	1050,8444
	150	1052,1500	1052,5852	1051,7115	1053,4556	1050,8444
	165	1052,1500	1052,5852	1051,7115	1053,4556	1050,8444
	180	1052,1500	1052,5852	1051,7115	1053,4556	1050,8444
	195	1052,1500	1052,5852	1051,7115	1053,4556	1050,8444
	210	1052,1500	1052,5852	1051,7115	1053,4556	1050,8444
	225	1052,1500	1052,5852	1051,7115	1053,4556	1050,8444
	240	1052,1500	1052,5852	1051,7115	1053,4556	1050,8444





CARTE QUALITE



Produit : CEVANTHEL 5%  
code: D39810C

N°lot: 1922005  
forme galinique: 1L

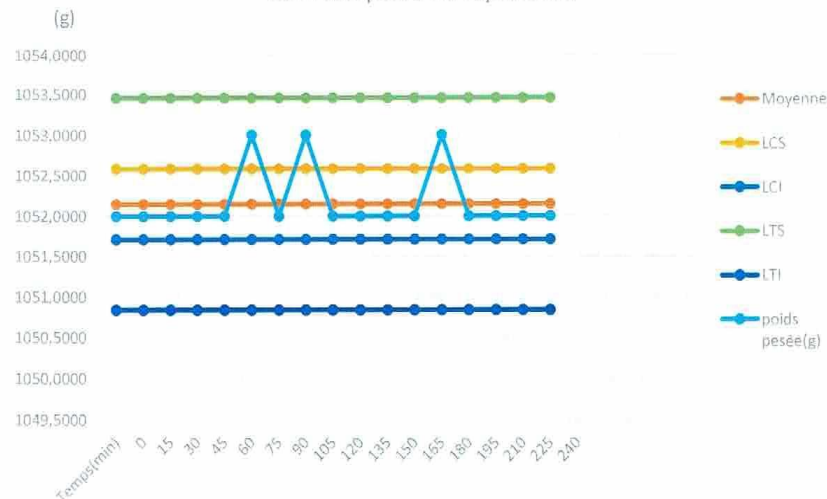
Poins chaque 15min

Temps (min)	0	15	30	45	60	75	90
poids pesée(g)	1052	1052	1052	1052	1052	1053	1052

Temps (min)	105	120	135	150	165	180	195
poids pesée(g)	1053	1052	1052	1052	1052	1053	1052

Temps (min)	210	225	240
poids pesée(g)	1052	1052	1052

Suivi des poids du répartition



CV= 0,04136237 %

Conclusion : aucun point n'est en dehors de limites de tolérance d'où le contrôle est conforme



## CARTE QUALITE

 SPA CEVA SANTÉ ANIMALE  
 Assurance Qualité  
 Route Douéra - Rn63 Z.A. Elboussike - Rahmania  
 B.P.76-16 301 Mahema, Algèr - Algérie  
 Tél : +213 (0)21 10 00 17/18 - Fax : +213 (0) 10 00 15

Produit : CEVANTHEL 5%  
code: D39810C

N° lot: 1922005  
forme galinique: 1L

Teste		Quantité non conforme	Taux % par rapport le lot	
Article de condition abimé	Bidon	7	0,37	0,67 < a 2%
	bouchon	32	1,68	
	carton	5	0,26	
	Etiquette	7	0,37	
Etanchiété		32	1,68	1,68 < a 2%
Impression		4	0,21	0,21 < a 2%

Conclusion : *la moyenne des tests des quantités non conformes sont inférieure a 2%.*

## ANNEXE N°6 : Carte qualité de troisième lot (Lot.1922006).



Produit : CEVANTHEL 5%  
code: D39810C

## CARTE QUALITE



Route Douera, Rn63 Z.A Elboustene - Rahmania  
B.P.76-16 1922006 Alger - Algérie  
N° lot: 1922006  
Tél: +213 (0)21 16 81 11 11 Fax: +213 (0) 10 00 16  
forme galinique: 1L

n°	Poids	n°	Poids	n°	Poids	n°	Poids
1	1053	26	1053	51	1053	76	1053
2	1053	27	1053	52	1053	77	1053
3	1053	28	1053	53	1053	78	1053
4	1053	29	1053	54	1054	79	1053
5	1053	30	1053	55	1053	80	1053
6	1053	31	1053	56	1049	81	1053
7	1053	32	1053	57	1054	82	1053
8	1053	33	1053	58	1054	83	1054
9	1053	34	1053	59	1054	84	1053
10	1053	35	1053	60	1054	85	1053
11	1053	36	1053	61	1054	86	1053
12	1053	37	1053	62	1054	87	1053
13	1053	38	1053	63	1053	88	1053
14	1053	39	1054	64	1053	89	1053
15	1053	40	1053	65	1053	90	1053
16	1053	41	1053	66	1054	91	1053
17	1053	42	1053	67	1053	92	1053
18	1053	43	1053	68	1053	93	1053
19	1053	44	1053	69	1053	94	1054
20	1053	45	1053	70	1053	95	1053
21	1053	46	1054	71	1053	96	1053
22	1053	47	1053	72	1053	97	1053
23	1053	48	1053	73	1053	98	1053
24	1053	49	1053	74	1053	99	1053
25	1053	50	1053	75	1053	100	1053

Ecart type	Temps(min)	Moyenne	LCS	LCI	LTS	LTI
0,525702993	0	1053,0800	1053,6057	1052,5543	1054,6571	1051,5029
	15	1053,0800	1053,6057	1052,554	1054,6571	1051,5029
	30	1053,0800	1053,6057	1052,554	1054,6571	1051,5029
	45	1053,0800	1053,6057	1052,554	1054,6571	1051,5029
	60	1053,0800	1053,6057	1052,554	1054,6571	1051,5029
	75	1053,0800	1053,6057	1052,554	1054,6571	1051,5029
	90	1053,0800	1053,6057	1052,554	1054,6571	1051,5029
	105	1053,0800	1053,6057	1052,554	1054,6571	1051,5029
	120	1053,0800	1053,6057	1052,554	1054,6571	1051,5029
	135	1053,0800	1053,6057	1052,554	1054,6571	1051,5029
	150	1053,0800	1053,6057	1052,554	1054,6571	1051,5029
	165	1053,0800	1053,6057	1052,554	1054,6571	1051,5029
	180	1053,0800	1053,6057	1052,554	1054,6571	1051,5029
	195	1053,0800	1053,6057	1052,554	1054,6571	1051,5029
	210	1053,0800	1053,6057	1052,554	1054,6571	1051,5029
	225	1053,0800	1053,6057	1052,554	1054,6571	1051,5029
	240	1053,0800	1053,6057	1052,554	1054,6571	1051,5029



## CARTE QUALITE

Produit : CEVANTHEL 5%  
code: D39810C

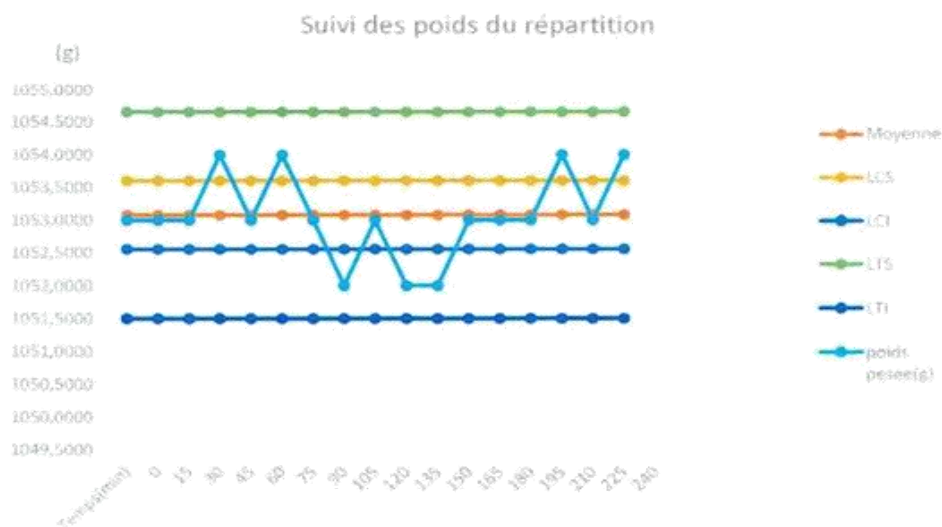
Poins chaque 15min

N° 1922006  
SPA CEVA SANTE ANIMALE  
Assurance Qualité  
forme galinque: 1L  
Roubaix Cedex 2, A Elboustene - Rahmania  
B.P.76-16 301 Mahelma - Alger - Algérie  
Tél : +213 (0)21 10 00 17/16 19 - Fax : +213 (0) 10 00 15

Temps (min)	0	15	30	45	60	75	90
poids pesée(g)	1053	1053	1053	1054	1053	1054	1053

Temps (min)	105	120	135	150	165	180	195
poids pesée(g)	1052	1053	1052	1052	1053	1053	1053

Temps (min)	210	225	240
poids pesée(g)	1054	1053	1054



CV= 0,04992052 %

Conclusion : aucun point n'est en dehors des limites de tolérance d'où le contrôle est conforme!



## CARTE QUALITE

Produit : CEVANTHEL 5%  
code: D39810C

SPA GEVA SANTE ANIMALE  
Assurance Qualité  
N° de Route Douera, RN63 Z.A. Elboussene - Roumiana  
B.P. 76-19 39000 - Alger - Algérie  
forme galinque  
Tel: +213 (0) 10 00 15

Teste	Quantité non conforme	Taux % par rapport le lot	
Article de condition abimé	Bidon	19 1,00	0,79 < a 2%
	bouchon	33 1,74	
	carton	4 0,21	
	Etiquette	4 0,21	
Etanchiété	33	1,74 1,74 < a 2%	
Impression	4	0,21 0,21 < a 2%	

Conclusion : la moyenne des tests des quantités non conformes sont inférieurs a 2%

## ANNEXE N°7 : Entête de l'AMM algérienne.

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
 REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE



Ministère de l'Agriculture  
 du Développement Rural et de la Pêche

وزارة الفلاحة والشمية الريفية  
 والصيد البحري

*Le Ministre*

الوزير

Alger, le .....

الجزائر في .....

**DECISION n° ..... DU.....PORTANT  
OCTROI D'UNE AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ.**

Le ministre de l'agriculture du développement rural et de la pêche :

- Vu la loi n° 88 - 08 du 26 janvier 1988 relative aux activités de la médecine vétérinaire et à la protection de la santé animale, notamment son article 33;
- Vu le décret présidentiel n° 17-243 du 25 Dhou El Kaâda 1438 correspondant au 17 août 2017 portant nomination des membres du Gouvernement ;
- Vu le décret exécutif n° 90-240 du 4 août 1990 fixant les conditions de fabrication, de mise en vente et de contrôle des médicaments vétérinaires;
- Vu le décret exécutif n° 16-242 du 20 Dhou El Hidja 1437 correspondant au 22 septembre 2016, fixant les attributions du ministre de l'agriculture, du développement rural et de la pêche ;
- Vu l'arrêté interministériel du 27 octobre 1990 fixant les modalités de mise en œuvre de l'article 177 de la loi n° 85-05 du 16 février 1985 relative à la protection et à la promotion de la santé;
- Vu la décision n° 557 du 31 mai 2004, modifiée, complétée, fixant la liste des experts agréés auprès de la commission interministérielle chargée de statuer sur les autorisations de mise sur le marché des médicaments à usage vétérinaire ;



## ANNEXE N°8 : Entête de l'AMM marocaine.

المملكة المغربية

Royaume du Maroc

وزارة الفلاحة والصيد البحري

Ministère de l'Agriculture et de la Pêche Maritime

وزارة الصحة

Ministère de la Santé

Arrêté conjoint du Ministre de l'Agriculture et de la Pêche Maritime et du Ministre de la Santé portant  
agrément pour la mise en vente des médicaments à usage vétérinaire

Vu le Dahir N° 1-59-367 du 21 Chaabane 1379 (19 Février 1960) portant réglementation de l'exercice des professions de médecin, pharmacien, chirurgien dentiste, herboriste et sage-femme, tel qu'il a été complété et modifié ;

Vu le décret N° 2-76-266 du 17 Joumada I 1397 (6 Mai 1977) relatif à l'agrément de débit des spécialités pharmaceutiques et à la publicité des médicaments spécialisés à l'officine et des spécialités pharmaceutiques ;

Vu le Dahir N° 1-80-340 du 17 Safar 1401 (25 Décembre 1980) portant promulgation de la loi 21-80 relative à l'exercice à titre privé de la médecine, de la chirurgie et de la pharmacie vétérinaires, tel qu'il a été complété et modifié ;

Vu le Décret N° 2-82-541 du 29 Joumada I 1403 (15 Mars 1983) pris pour l'application de la loi 21-80 relative à l'exercice à titre privé de la médecine, de la chirurgie et de la pharmacie vétérinaires ;

Vu la note circulaire conjointe N° 1/94 du 07/10/1994 relative à la constitution des dossiers de demande d'autorisation de mise sur le marché des spécialités pharmaceutiques à usage vétérinaire ;

Vu la demande d'autorisation de mise sur le marché du 28/03/2013 (dossier N° CSA/VCV/23/13) ;

Vu l'avis de la commission interministérielle d'homologation des spécialités vétérinaires, réunie le 11/03/2014,

**ARRETEMENT**

### Résumé :

Selon le planning mensuel de l'usine CEVA Santé Animale Algérie, nous avons analysé le protocole de validation du remplissage du CEVANTHEL® 5%, suspension à usage vétérinaire. Cette validation est de type périodique, le procédé de remplissage de ce produit fabriqué en routine est considéré comme maîtriser.

En appliquant les exigences des BPF des médicaments à usage vétérinaire et humains, cette étude a vérifié la conformité du protocole de l'opération de validation périodique du procédé industriel de remplissage d'une suspension sur le plan de l'enregistrement documentaire des données organisationnelles et techniques. Ainsi le contenu du protocole de validation du remplissage de CEVANTHEL® 5% a été estimé par le biais d'une grille d'évaluation. Cette évaluation, a montré une conformité absolue des données à enregistrées aux critères de bonnes pratiques de fabrication.

Par ailleurs, les tests techniques nécessaires, pour valider le remplissage industriel du CEVANTHEL® 5% tels que, le calcul du coefficient de variation des poids répartis, la vérification de l'étanchéité, en calculant la moyenne des bidons non fermés et le calcul de la moyenne des articles de conditionnement abimés, se sont également, montrés dans les limites d'acceptabilité fixées.

Par ailleurs, à la question que nous nous sommes posée, quant au niveau de sécurisation réglementaire de la fabrication des médicaments vétérinaires à l'échelle industrielle en Algérie, elle a révélé son insuffisance car il n'existe aucun texte réglementaire algérien régissant les bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage vétérinaire.

**Mots clés :** validation de remplissage, médicament vétérinaire, industrie pharmaceutique vétérinaire, BPF.



**المخلص:**

قمنا بتحليل بروتوكول فعالية تعبئة سيفونتال® 5% معلق للاستعمال البيطري حسب الجدولة الشهرية لمصنع سيفال للصحة الحيوانية في الجزائر. حيث ان المراقبة دورية، و تعتبر عملية تعبئة هذا المنتج المصنع روتينيا متقنة. بتطبيق مبادئ معايير الممارسات الجيدة للصناعة (م م ج ص) لصنع الادوية ذات الاستعمال البيطري و البشري،تحققت هذه الدراسة بقياس مدى تطابق بروتوكول عملية المراقبة الدورية و الاجراءات الصناعية لتعبئة المعلق من خلال التسجيل الوثائقي للمعطيات التنظيمية و التقنية. كما اننا تحققنا من محتوى بروتوكول المراقبة لتعبئة سيفونتال® 5% عبر شبكة تقييم. اظهر هذا التقييم تطابق تام بين المعطيات المسجلة و المعايير الجيدة للتصنيع. في حين تعد الاختبارات التقنية مهمة لاثبات فعالية التعبئة الصناعية ل سيفونتال® 5% ، مثل حساب معامل التباين للوزان الموزعة، التحقق من الاغلاق المحكم عن طريق حساب معدل العلب الغير مغلقة و حساب معدل العلب ذات التعبئة و التغليف التالف و التي لم تتجاوز حدود الكمية المقبولة المحددة. من حيث السؤال الذي سبق و طرحناه حول مستوى السلامة القانوني لصنع الادوية البيطرية على النطاق الصناعي في الجزائر، كشفت الدراسة نقصه حيث لا يوجد أي نص قانوني جزائري يفرض معايير الممارسات الجيدة لصناعة الادوية البيطرية.

**الكلمات المفتاحية :** فعالية التعبئة ، الادوية ذات الاستعمال البيطري ، مصنع الادوية البيطرية ، معايير

الممارسات الجيدة لصناعة الادوية .

**Abstract :**

According to the monthly planning of CEVA Animal health factory in Algeria, we had analysed the protocol of validation of filling CEVANTHEL® 5% oral suspension for veterinary use. This validation is of periodic type. The procedure of filling this product made in routine is considered as accurate. While applying the requirements of GMP of medicines of veterinary and human use, this study had verified the conformity of the protocol of the operation of the periodic validation of the industrial procedure of filling the oral suspensions in terms of documentary recording of organisational and technical data. As well the content of the protocol of validation of filling CEVANTHEL® 5% estimated through an evaluation grid. This evaluation showed absolute conformity of the data to record for criteria of good manufacturing practices. Nevertheless these technical tests are necessary for the validation of the industrial filling of CEVANTHEL® 5%. As an example for the tests used, the calculation of the coefficient of variation of the distributed weights, the verification of sealing while calculating the average of the non closed cans and the calculation of the average of damaged packaging items which were found within the fixed limits of acceptability. For instance, for the question that we have asked as for the level of regulatory security of the manufacturing of veterinary medicines on an industrial scale in Algeria. The study revealed its insufficiency because there is no Algerian regulatory text that governs the good practices of fabrication of medicines of veterinary use.

**Key words:** validation of filling, medicines for veterinary use, good practices of fabrication of medicines of veterinary use.

BAAMARA Meriem

LAHOUATI Asma

[lahouati.baamara@gmail.com](mailto:lahouati.baamara@gmail.com)

