

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université de Blida 1



Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département : Sciences Alimentaires

Laboratoire : Sciences, Technologies et Développement Durable

Mémoire de fin d'étude en vue de l'obtention du diplôme de Master en

Spécialité: Sécurité Agro-alimentaire et Assurance Qualité

Filière: Sciences Alimentaires

Domaine: Sciences de la Nature et de la Vie

Thème:

**Vérification des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) pour les produits
pharmaceutiques de MEDIPHARMA INTERNATIONAL: cas du
DICLOGESIC (diclofenac sodium 50 mg)**

Réalisé par : M^{lle} **BOURGUIG Randa** et M^{lle} **BRENKIA Roumaissa**

Soutenu le 13/07/2021 devant le jury composé de :

Présidente	Mme IDRES Aicha	MCA, Université de Blida 1
Promotrice	Mme DOUMANDJI Amel	Professeur, Université de Blida 1
Co promoteur	M. AOUCHA Toufik	Superviseur Qualité Medipharma International
Examinatrice	Mme BOUCHAKOUR Radhia	MCA, Université de Blida 1

Année universitaire: 2020 – 2021

Remerciements

D'abord, nous remercions Dieu le tout puissant. C'est grâce à lui que nous avons eu la foi et la force pour accomplir ce travail.

*Nous remercions notre promotrice « **Pr DOUMANDJI Amel** », de nous avoir guidé tout au long de ce travail, vos encouragements nous ont poussé à donner le meilleur de nous même.*

*Un grand et respectueux remerciement à Docteur **IDRES Aicha**, pour nous avoir fait l'honneur de présider le jury de notre soutenance. Recevez ici, toute notre gratitude et reconnaissance.*

*Je tiens aussi à remercier Docteur **BOUCHAKOUR Radhia** pour nous avoir fait l'honneur d'examiner notre modeste travail. Vous nous faites l'exemple avec votre compétence.*

*Nous tenons à remercier notre co-promoteur monsieur **AOUCHA Toufik** Superviseur Physico-chimique, **BELKADI Zakaria** Responsable du laboratoire de contrôle de qualité, Madame **KHOUDJA Hadjer** , Monsieur **BERROUANE Hichem** responsable du la production de nous avoir donné l'opportunité de réaliser ce travail .*

*A l'issue de notre stage nous tenons à remercier tous les personnels de **MEDIPHARMA INTERNATIONAL**, pour leur orientation et accueil sympathique.*

Enfin, nous adressons nos plus sincères remerciements à tous nos proches et amis, qui nous ont toujours encouragées au cours de la réalisation de ce mémoire. Merci à tous et à toutes.

Randa et Roumaissa

Dédicace

Je dédie le fruit de ce modeste travail comme un geste de gratitude à :

- ❖ *À ma mère qui m'as encouragé durant tout mon parcours d'étude, et sans elle, je n'aurais pas pu arriver là où je suis maintenant, elle est mon âme , ma source d'inspirations et ma raison de vivre et de réussir*
- ❖ *À mon père, qui est toujours à notre disposition et prêt à nous aider, mon roi et surtout mon profond respect*
- ❖ *À ma sœur **Kaouther** pour toute l'aide qu'elle m'a apporté durant tout mon cursus*
- ❖ *À Mes Sœurs **Houda et Marwa***
- ❖ *À Mes petits neveux **Mohamed, Nour, Adem, Lyne et Adem***
- ❖ *À Ma cousine et ma petite sœur **Khaoula***
- ❖ *À Mes âmes sœurs **Houda , Kenza et Sara** merci pour la confiance que vous m'avez porté pour l'amour que vous m'éprouvez, j'en serai reconnaissante éternellement*
- ❖ *À Mon binôme et ma copine **Rimel***
- ❖ *À toute ma promotion SAAQ: "2020-2021".*

Ainsi que toutes celles et tous ceux qui m'ont aidée à réaliser ce mémoire.

RANDA

Dédicace

Je tiens c'est avec grande plaisir que je dédie ce modeste travail:

- *A L'être le plus cher de ma vie, ma mère, qui m'a encouragé à aller de l'avant et qui m'a donné tout son amour pour reprendre mes études.*
- *A mon support dans ma vie, mon père*
- *A mon frère*
- *A Randa, chère amie et ma sœur avant d'être binôme, je te remercie pour les moments inoubliables que nous avons partagés ensemble .Votre soutien amical m'ont été source d'encouragement*
- *A mes copines **Houda et Nissoum, Sara et Imen, Leila et Maroua et Zineb** pour leurs aides et supporte dans les moments difficiles*
- *A mes chères cousines **Afifa et Rayane**, merci pour leurs amours et leurs encouragements*
- *A tous mes amies de promotion « SAAQ » : 2021-2022*
- *A tous ceux qui, par un mot, m'ont donné la force de continuer*

ROUMAISSA

Vérification des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) pour les produits pharmaceutiques de MEDIPHARMA INTERNATIONAL: cas du DICLOGESIC (diclofenac sodium 50 mg)

Résumé

Cette présente étude s'est intéressée au suivi de la chaîne de fabrication et au contrôle de la qualité du médicament DICLOGESIC (diclofenac sodium 50 mg), ce dernier est produit par MEDIPHARMA INTERNATIONAL production d'Alger.

Les analyses physico-chimiques (Aspect et caractère du comprimé, identification du DICLOGESIC par chromatographie en phase liquide à haute performance HPLC, la masse moyenne et uniformité de masse et la désagrégation) et les analyses microbiologiques (soit le dénombrement des germes aérobie mésophiles totaux, dénombrement des levures et des moisissures et des coliformes fécaux représentés par *Escherichia coli*) effectuées sur le DICLOGESIC, ont donné des résultats conformes aux normes de la 9^{ème} édition de la pharmacopée européenne (2017). Le DICLOGESIC est considéré comme médicament de bonne qualité pharmaceutique étant donné qu'il y a absence de germes pathogènes et d'altération.

Les résultats de cette première évaluation sont données sous forme graphique type Radars. Ce graphique est réalisé sous Excel, c'est un outil qui consiste à visualiser l'état d'une situation. Les figures permettent de connaître les faiblesses et les écarts présents dans le système et permettent la priorisation des actions. En un premier lieu on donne l'analyse globale, par la suite les graphes seront donnés par chapitre. Le présent diagnostic démontre des écarts par rapport aux exigences relatives aux BPF. Il faudra que l'organisme procède à la levée de tous ces écarts et qu'il démontre sa capacité à répondre aux exigences des BPF. Les objectifs devront être clairs, bien étudiés, planifiés dans le temps, mesurables et réalisables.

Mots clés: DICLOGESIC, HPLC, la masse, la désagrégation, autodiagnostic.

Verification of Good Manufacturing Practices (GMP) for pharmaceutical products of MEDIPHARMA INTERNATIONAL: case of DICLOGESIC (diclofenac sodium 50 mg)

Abstract

This present study was concerned with the monitoring of the manufacturing chain and the quality control of the drug DICLOGESIC (diclofenac sodium 50 mg), the latter is produced by MEDIPHARMA INTERNATIONAL production of Algiers.

Physico-chemical analyses (appearance and character of the tablet, identification of DICLOGESIC by high-performance liquid chromatography HPLC, mean mass and mass uniformity and disaggregation) and microbiological analyses (or the enumeration of total mesophilic aerobic germs, the enumeration of yeasts and molds and faecal coliforms represented by *Escherichia coli*) carried out on the DICLOGESIC, gave results in accordance with the standards of the 9th edition of the European Pharmacopoeia (2017). DICLOGESIC is considered to be of good pharmaceutical quality as there are no pathogens and no alterations.

The results of this first evaluation are given in the form of a Radars type chart. This graph made in Excel, it is a tool that consists in visualizing the state of a situation. The figures make it possible to know the weaknesses and gaps present in the system and allow the prioritization of actions. In the first place the global analysis is given, then the graphs will be given by chapter. This diagnosis demonstrates deviations from GMP requirements. The organization will need to address all of these gaps and demonstrate its ability to meet GMP requirements. Objectives should be clear, well studied, planned over time, measurable and achievable.

Key words : DICLOGESIC, HPLC, mass, disintegration , self-diagnosis.

التحقق من ممارسات التصنيع الجيدة للمنتجات الصيدلانية لميدي فارما الدولية حالة ديكولوجيسيك (ديكلوفيناك صوديوم 50مغ)

الملخص

ركزت هذه الدراسة على متابعة سلسلة التصنيع ومراقبة جودة الدواء ديكولوجيسيك (ديكلوفيناك صوديوم 50 مغ) و هذا الأخير يتم صنعه على مستوى وحدة ميدي فارما الدولية بالجزائر . التحاليل الفيزيائية و الكيميائية (المظهر و الطابع الدواء , التعرف على ديكولوجيسيك بواسطة الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء , متوسط الكتلة و التوحيد , و التصنيف) و التحليلات الميكروبيولوجية (أي تعداد الكلي للجراثيم الهوائية, تعداد الخمائر و الفطريات , القولونيات البرازية تمثل *Escherichia coli*) التي أجريت على المنتج النهائي (ديكلوجيسيك) , أعطت نتائج وفقا لمعايير الطبعة التاسعة من الصيدلة الأوروبية (2017) . يعتبر الدواء ديكولوجيسيك ذات نوعية صيدلانية جيدة لأنه لا توجد مسببات للأمراض و لا توجد تغيرات . وترد نتائج هذا التقييم الأول في شكل رسم بياني من نوع رادارات. هذا الرسم البياني مصنوع في برنامج اكسل، وهو أداة تتكون من تصور حالة الحالة. وتتيح هذه الأرقام معرفة مواطن الضعف والثغرات الموجودة في النظام وتتيح تحديد أولويات الإجراءات. ففي المقام الأول ، يقدم التحليل العالمي ، ثم تقدم الرسوم البيانية حسب الفصل. ويدل هذا التشخيص على انحرافات عن متطلبات نظام الرصد العالمي لممارسات التصنيع الجيدة. وستحتاج المنظمة إلى معالجة جميع هذه الفجوات وإظهار قدرتها على الوفاء بمتطلبات برنامج الرصد العالمي لممارسات التصنيع الجيدة. وينبغي أن تكون الأهداف واضحة ومدروسة جيدا ومخططة بمرور الوقت وقابلة للقياس ويمكن تحقيقها.

الكلمات المفتاحية

ديكلوجيسيك , كروماتوغرافيا سائلة عالية الأداء , متوسط الكتلة , توحيد الكتلة , التصنيف .

Glossaire

Conditionnement

Toutes les opérations, y compris le remplissage et l'étiquetage, que doit subir un produit vrac en vue de devenir un produit fini.

Note: le remplissage stérile n'est normalement pas considéré comme une opération de conditionnement ; dans ce cas, le flacon rempli mais non encore totalement conditionné est considéré comme le produit vrac.

Conditionnement primaire

Le récipient ou toute autre forme de conditionnement avec lequel le médicament ou le médicament expérimental se trouve en contact direct.

La contamination

est définie par les BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication) comme « l'introduction non intentionnelle d'impuretés de nature chimique ou microbiologique, ou de matière étrangère, à l'intérieur ou à la surface d'une matière première, d'un intermédiaire, ou d'une substance active, pendant la production, l'échantillonnage, le conditionnement ou le reconditionnement, le stockage ou le transport ».

Contamination croisée

La contamination croisée est définie par les BPF comme la « contamination d'une matière ou d'un produit par une autre matière ou par un autre produit ». La contamination croisée peut être directe ou indirecte (contamination par l'intermédiaire d'un vecteur). Elle peut se produire à toutes les étapes de fabrication d'un médicament (pesée, fabrication, répartition, conditionnement).

Contrôle en cours de fabrication

Contrôle effectué au cours de la fabrication d'un médicament en vue de surveiller et si nécessaire d'ajuster le processus afin de s'assurer que le produit est conforme à ses spécifications. Le contrôle de l'environnement ou du matériel peut également être considéré comme un élément du contrôle en cours de fabrication.

Fabricant

Titulaire de l'autorisation de fabrication mentionnée à l'article L. 5124-3 du code de la santé publique.

Fabrication

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

Forme galénique

Une forme galénique (du nom de Galien, médecin grec du II^e siècle), ou forme médicamenteuse, ou forme pharmaceutique, est la forme sous laquelle sont mis les principes actifs et les excipients (matières inactives) pour constituer un médicament ; l'usage du terme « forme posologique » n'est pas recommandé, car c'est un calque de l'anglais *dosage form*. Elle correspond à l'aspect physique final du médicament tel qu'il sera utilisé chez un patient : comprimés, gélules, sachets, solutions buvables, suspensions injectables, etc.

Lot

Quantité définie d'une matière première, d'un article de conditionnement ou d'un produit fabriqué en une opération ou en une série d'opérations, telle qu'elle puisse être considérée comme homogène. Pour le contrôle des produits finis, le lot est défini de la façon suivante "pour le contrôle du produit fini, le lot d'une spécialité pharmaceutique est l'ensemble des unités d'une forme pharmaceutique provenant d'une même masse initiale et ayant été soumis à une seule série d'opérations de fabrication ou à une seule opération de stérilisation. Dans le cas d'un procédé de production continu, le lot est l'ensemble des unités fabriquées dans un laps de temps déterminé".

Matière première

Toute substance utilisée dans la fabrication d'un médicament, à l'exclusion des articles de conditionnement.

Médicament

Inclut le médicament à proprement parler (la substance dans sa forme galénique finale), le conditionnement primaire (au contact du médicament) et le conditionnement secondaire (carton unitaire, notice, étiquette). Médicament, comme définie précédemment, ainsi que tout ce qui constitue et permet d'identifier et de tracer le médicament dans l'industrie pharmaceutique; notamment le dossier de lot qui suit le médicament jusqu'à sa commercialisation.

Numéro de lot

Combinaison caractéristique de chiffres ou de lettres ou de chiffres et de lettres qui identifie spécifiquement un lot.

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.

Production

Toutes les opérations concernant la préparation d'un médicament, 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 fini

Médicament 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.

Quarantaine

Situation des matières premières, des articles de conditionnement, des produits intermédiaires, vrac ou finis, isolés physiquement ou par d'autres moyens efficaces, dans l'attente d'une décision sur leur libération ou leur refus.

Système

Est utilisé dans le sens d'un ensemble structuré d'opérations et de techniques interactives qui sont réunies pour former un tout organisé.

Liste des abréviations

AMM : L'autorisation de mise sur le marché

ANSM : L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament

AQ : Assurance de Qualité

BPF : Les Bonnes Pratiques de Fabrication

°C : Degré Celsius

CI : Conditionnement primaire

CII : Conditionnement secondaire

Cps : Comprimés

CTD : Common Technical Document (Document Technique Commun)

DT : Directeur Technique

EMA : Europea Medicines Agency (Agence Européenne des Médicaments)

F.T.A.M : Flore Totale Aérobic Mésophile

FDA : Food and Drug Administration (Administration des produits alimentaires et pharmaceutiques)

GMP : Good Manufacturing Practices (Bonnes Pratiques de Fabrication)

HPLC : High Performance Liquid Chromatographie (Chromatographie en Phase Liquide à Haute Performance)

ICH : International Council for Harmonization (Conseil International d'Harmonisation)

IPC : In Process Control (contrôle au cours de fabrication)

ISO : l'International Standardization Organization (Organisation International de Normalisation)

LCQ : Laboratoire de Contrôle de Qualité

LNCPP : Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques

M.P.I : Medipharma International

MCA : Agar MacConkey

MCB : Bouillon MacConkey

MF : Mélange Final

Min : Minute

MP : Matière Première

MSPRH : Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière

OMS : l'Organisation Mondiale de la Santé

PA : Principe Actif

PF : Produit Fini

Ph.Eur : Pharmacopée Européenne

POS : Procédure Opératoire Standardisée

PSM : Poste de Sécurité Microbiologique

QQOQCCP: Quoi, Qui, Où, Quand, Comment, combien et Pourquoi?

SGG : Secrétariat Général du Gouvernement

TSA : Agar aux peptones de caséine et de farine de Soja

TSB : Bouillon aux peptones de caséine et de farine de soja

UFC : Unité Formant des Colonies

VF : Volume Final

Liste des tableaux

Tableau n°1 Inclusion des patients : Les étapes clefs d'un essai clinique (Anonyme 5, 2021).....	9
Tableau n°2 Le questionnement QQQCCP?.....	33
Tableau n°3 La composition du DICLOGESIC.....	37
Tableau n°4 Stockage du produit fini.....	42
Tableau n°5 Les résultats du la masse moyenne et uniformité de masse.....	46
Tableau n°6 Les résultats du temps de désagrégation de produit fini.....	47
Tableau n°7 Les résultats du contrôle microbiologique de DICLOGESIC...	48
Tableau n°8 Pourcentages des chapitres des BPF.....	49
Tableau n°9 Plan d'actions des chapitres des BPF.....	50

Liste des figures

Figure 1 : Cycle de vie d'un médicament (Le Hir et <i>al.</i> , 2009).....	6
Figure 2 : Le triangle du format Common Technical Document CTD (ICH).....	11
Figure 3 : Le processus d'enregistrement d'un médicament en Algérie.....	13
Figure 4 : Diagramme d'Ishikawa (Azzemou et <i>al.</i> , 2014).....	24
Figure 5 : Logo de Dar Al Dawa.....	26
Figure 6 : Medipharma international (photographie originale).....	27
Figure 7 : La situation géographique de la firme MEDIPHARMA INTERNATIONAL M.P.I (Google Maps, 2021).....	27
Figure 8 : L'organigramme structurel de la société MPI.....	28
Figure 9 : L'organigramme de département de qualité du MPI.....	29
Figure 10 : Diagramme de fabrication.....	34
Figure 11 : Boite de DICLOGESIC (photographie originale).....	38
Figure 12 : Préparation de l'échantillon.....	41
Figure 13 : Résultats du contrôle visuel de l'aspect et caractère du DICLOGESIC (photographie originale).....	45
Figure 14 : Représentation graphique radar des résultats des BPF.....	49

Remerciements	
Dédicace	
Résumés	
Glossaire	
Liste des abréviations	
Liste des tableaux	
Liste des figures	
Introduction	1
Première partie. Partie bibliographique	4
Chapitre 1. Les étapes de production d'un médicament	5
1.1. Définition d'un médicament	6
1.2 Cycle de vie d'un médicament	6
1.2.1 Phase de la Conception	6
1.2.2 Les essais cliniques et les essais pré-cliniques	7
1.2.2.1 Les essais pré-cliniques	7
1.2.2.2 Les essais cliniques	8
1.2.3 Autorisation de la mise sur le marché	9
1.2.4 Fabrication	10
1.3 Autorisation de mise sur le marché	10
1.4 Au niveau mondial le format Common technical document CTD.....	10
1.5 Procédure en Algérie d'enregistrement	12
1.6 La qualité et son évolution au fil du temps	14
1.6.1 Définition de la qualité	14
1.6.1.1 Selon le point de vue	14
1.6.1.2 Selon les organismes de Normalisation	15
1.6.2 La qualité en industrie pharmaceutique	15
1.6.3 L'évolution historique de la qualité	16
1.7 La qualité dans l'industrie pharmaceutique	16
1.7.1 Définitions et objectifs	16
1.7.2 La qualité dans référentiels	17
1.8 Les concepts liés à la qualité pharmaceutique	17
Chapitre 2. Les bonnes pratiques de fabrication (BPF)	19
2.1 Rappel sur des bonnes pratiques de fabrication (BPF)	20
2.2 Les exigences des bonnes pratiques de fabrication	20

2.2.1 Personnel	20
2.2.2 Locaux et matériel	20
2.2.3 Documentation	21
2.2.4 Production	21
2.2.5 Contrôle de la qualité	22
2.2.6 Activités externalisées.....	22
2.2.7 Réclamations, défauts qualité et rappels de médicaments	22
2.2.8 Auto-inspections	23
2.3 Les 10 Grands principes des Bonnes Pratique de Fabrication (BPF) et les 5M.....	23
2.3.1 Les 10 Grands principes des Bonnes Pratique de Fabrication (BPF).....	23
2.3.2 Le Diagramme d'Ishikawa et les 5 M	24
Chapitre 3. Présentation de la boîte pharmaceutique Medipharma international.	25
3.1. Présentation et historique	26
3.1.1 Historique de la société mère « Dar Al Dawa »	26
3.1.2 Historique de la firme pharmaceutique « Medipharma International M.P.I »	26
3.1.3 La situation géographiques de la firme Medipharma International M.P.I.....	27
3.2. Services et directions	28
3.2.1 Organigramme de l'entreprise	28
3.2.2 Organigramme de département de qualité	28
3.3. Veille réglementaire	29
Deuxième partie. Partie expérimentale	30
Chapitre 4. Matériel et méthodes	31
4.1 Cadrage du projet via l'outil QQQCCP.....	32
4.2 Vérification des bonnes pratiques de fabrication	33
4.2.1 Grille d'audit des bonnes pratiques de fabrication	33
4.2.2 Processus de fabrication	34
4.2.2.1 Liste de composition	37
4.2.2.2 Les machines de fabrication du médicament DICLOGESIC	37
4.3 Contrôle produits fini: DICLOGESIC (diclofenac sodium 50 Mg).....	37
4.3.1 Description du médicament	37
4.3.2. Objectifs de cette étude	38
4.3.3. Responsabilités	38
4.3.4 Analyses physicochimiques	38
4.3.4.1 Les équipements et les matériels.....	38
4.3.4.2 Caractères et aspect	38

4.3.4.3 Identification	39
4.3.5 Analyses microbiologiques	40
4.3.5.1 Les équipements et les matériels.....	40
4.3.5.2 Préparation de l'échantillon	41
4.3.5.3 Dénombrement des germes totaux (flore aérobie mésophile totale F.A.M T.)...	41
4.3.5.4 Dénombrement des levures et moisissures.....	41
4.3.5.5 Recherche d'Escherichia coli	42
4.3.6 Stockage du produit fini	42
4.3.7 L'autodiagnostic BPF	43
Chapitre 5 . Résultats et discussion	44
5.1 Résultats des analyses physico-chimiques	45
5.1.1 Caractère et aspect	45
5.1.2 Résultats de la chromatographie liquide HPLC	45
5.1.3 Résultats de la masse moyenne et uniformité de masse	45
5.1.4 Résultats de la désagrégation.....	47
5.2 Résultats des analyses microbiologiques	47
5.3 Evaluation des BPF.....	48
Conclusion	52
Références bibliographiques	55

Annexes

Introduction

Introduction

Le produit pharmaceutique doit assurer une compétitivité au sein d'un marché en pleine croissance et sur le quel il ne peut être mis qu'après avoir obtenu l'aval des autorités sanitaires : L'Autorisation de Mise sur le Marché « AMM ». Cette autorisation est délivrée à un fabricant après qu'il ait déposé un dossier, dûment élaboré, prouvant la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament.

Appliquer les Bonnes Pratiques de Fabrication en entreprise n'est pas un acte volontaire c'est la loi, elles sont appliquées et vérifiées. Elles ont pour but d'assurer la qualité du produit, la conformité au règlement et la santé et la sécurité du consommateur. Tout médicament commercialisé sur le territoire national doit faire l'objet d'un enregistrement préalable.

Un médicament doit être sûr, de qualité et efficace durant tout son cycle de vie jusqu'à la dernière étape : la prise par le patient. C'est dans cet objectif final de protection du patient que les industries pharmaceutiques s'assurent de produire et de mettre sur le marché des médicaments sûrs et de qualité. Pour cela, elles mettent en place un système de gestion des risques requis par le référentiel principal de l'industrie pharmaceutique: les BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication). La contamination croisée est la contamination d'un produit par un autre. Ce risque important peut altérer la qualité d'un médicament et doit donc être correctement géré. Ce risque est d'autant plus important qu'il peut arriver à toutes les étapes de fabrication d'un médicament. La maîtrise du risque de contamination croisée est donc un enjeu majeur pour les industries pharmaceutiques. De nouvelles exigences réglementaires concernant cet enjeu sont d'ailleurs désormais applicables (ANSM, 2016).

Les BPF sont à considérer comme un ensemble de directives ou recommandations à utiliser au mieux dans chaque situation particulière (Le Hir et al., 2009) .

Selon l'OMS, les bonnes pratiques de fabrication font partie de la gestion de la qualité. Elles garantissent ainsi que les produits sont constamment fabriqués et contrôlés dans le plus grand respect des normes de qualité correspondant à leur utilisation prévue, et comme requis par l'autorisation de commercialisation, l'autorisation d'essai clinique ou la désignation du produit. (OMS, 2011).

Dans cette présente étude une vérification des bonnes pratiques de fabrication a été réalisé au sein de l'entreprise MEDI PHARMA INTERNATIONAL dans le cas du DICLOGESIC (diclofenac sodium 50 mg) .

Le DICLOGESIC est un anti-inflammatoires, anti-rhumatismaux non stéroïdiens sous forme de comprimées péliculés gastro-résistant produit de MEDIPHARMA INTERNATIONAL.

Le principe actif du DICLOGESIC est le diclofenac sodium 50 mg .Le DICLOGESIC est utilisé pour les traitements des douleurs dorsales , la tendinite , la fièvre ...etc

La volonté de MEDIPHARMA INTERNATIONAL s'oriente vers la mise en œuvre de cette démarche des BPF et a jugé que ces dernières sont indispensables car c'est un excellent moyen qui permet de s'inscrire dans cette dynamique pour atteindre cet objectif. Elle représente le modèle d'organisation et de management de la qualité le plus répandu au monde, qui couvre non seulement la production mais toutes les activités de toute institution. Les préoccupations énoncées trouveront, certainement, leurs réponses au terme de notre travail qui est une contribution à l'implémentation des BPF au niveau de MEDIPHARMA INTERNATIONAL. Les objectifs de cette présente étude sont:

Comprendre et appliquer les exigences des bonnes pratiques de fabrication à prendre en compte dans les étapes de conception et de production du produit.

Les objectifs pédagogiques par rapport à notre stage pratique sont:

- Comprendre les principes fondamentaux et l'esprit des BPF.
- Acquérir les connaissances réglementaire à fin d'assurer la qualité du produit.
- Comprendre les rôles des unités de contrôle de qualité et assurance de qualité.

Pour mener à bien notre recherche, **une problématique** est posée comme suit :

L'application des lignes directrices des Bonnes pratiques de fabrication (BPF) du DICLOGESIC attestera t elle l'application uniforme des exigences réglementaires pour la firme MEDIPHARMA INTERNATIONAL?

Pour répondre à cette problématique, **une hypothèse** a été émise:

Hypothèse 1. La firme MEDIPHARMA INTERNATIONAL applique des lignes directrices des bonnes pratiques de fabrication (BPF) du DICLOGESIC.

Durant cette présente étude, nous avons suivi un plan, il est introduit comme suit

La première étape de cette présente étude concerne une vérification des bonnes pratiques de fabrication par une grille d'audit selon les exigences des BPF version 2015, et la description des différentes étapes de la fabrication du DICLOGESIC.

La seconde étape sera orientée vers un contrôle de qualité de médicament DICLOGESIC.

La troisième étape s'intéresse à l'autodiagnostic des chapitres des bonnes pratiques de fabrication réalisée au sein de l'entreprise.

Première partie:
Partie bibliographique

Chapitre 1. Les étapes de production d'un médicament

Chapitre 1. Les étapes de production d'un médicament

1.1 Définition d'un médicament

Un médicament c'est toute substance utilisée pour prévenir, atténuer, soigner ou guérir une maladie ou ses symptômes de l'être humain (**Gaignault, 1982**).

Le médicament est défini par l'Organisation Mondiale de la Santé « OMS » par « On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique » (**Faure et al., 2014**).

1.2 Cycle de vie d'un médicament

Globalement, le cycle de vie d'un médicament peut être représenté par quatre phases.

La figure 1 englobe les 4 phases du développement du médicament

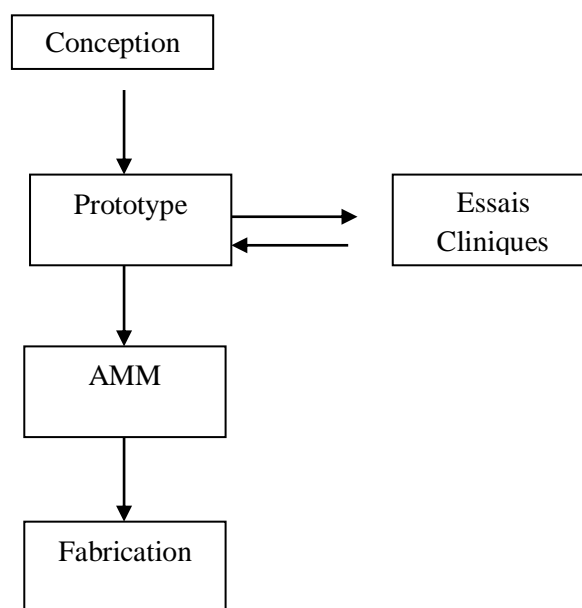


Figure 1. Cycle de vie d'un médicament (**Le Hir et al. , 2009**).

1.2.1 Phase de la conception

Les composantes de la qualité d'un médicament sont très nombreuses. Tout au long de la mise au point d'un médicament nouveau, il y a des choix à faire en ce qui concerne la voie d'administration, la forme galénique, les excipients et les matériaux de conditionnement, le procédé de fabrication, les contrôles, les articles de conditionnement et les conditions de

conservation. Ces choix ne peuvent être faits sans une connaissance aussi complète que possible du principe actif.

Dans l'industrie pharmaceutique, les travaux de formulation sont effectués dans les services de recherche et de développement galéniques en étroite relation avec les laboratoires de contrôle (**Le Hir et al. , 2009**) .

1.2.2 Les essais cliniques et pré-cliniques

Le développement d'un nouveau médicament est un processus long et de plus en plus coûteux. Il est séparé en plusieurs phases précliniques et cliniques (**Mabille , 2013**) .

1.2.2.1 Les essais pré-cliniques

C'est une phase de tests des différentes molécules précédemment sélectionnées obligatoires avant la première administration à l'Homme , on peut distinguer 3 types d'études

-L'étude pharmacocinétique permet de déterminer pendant combien de temps la concentration du principe actif est maintenue à un niveau efficace dans la circulation sanguine de l'animal, et le devenir de ce dernier.

- L'étude de la pharmacodynamie s'intéresse aux effets du médicament sur l'organisme, c'est-à-dire à la fois les bénéfices et les effets secondaires. L'objectif étant d'expliquer par quel mécanisme un effet se produit sur une cellule, un tissu ou un organe (**Caruba et Jaccoulet , 2015**) .

- L'étude de toxicologie a pour but d'une part de définir la limite de l'innocuité du produit, d'autre part les organes ou fonctions atteints lorsque la dose utilisée est toxique. Autrement dit, ces tests évaluent les risques d'effets secondaires des médicaments en développement.

Pour ce faire, la réglementation impose des études chez l'animal selon des protocoles précis conformes aux Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) qui assureront la reproductibilité des essais (**Anonyme 1, 2021**) .

On peut distinguer différents essais dans l'étude de la toxicité

- Étude de la toxicité aiguë

les tests de toxicité aiguë permettent d'évaluer les effets toxiques qui apparaissent dans un temps court (de 1 à 14 jours) après l'administration d'une substance, soit à dose unique, soit à doses répétées sur une période maximale de 24 heures (**Doumandji , 2009**) .

- Étude des toxicités subaiguë et chronique

La toxicité sub-chronique résulte d'une exposition répétée pendant plusieurs semaines et jusqu'à 90 jours (**Takaji et al. , 1980**) .

- La toxicologie de la reproduction

Ces études ont pour objectif d'évaluer l'influence et l'effet du médicament sur la fertilité et sur la gestation.

- Études de mutagenèse

il s'agit de l'induction de mutation dans le génome de la descendance d'un organisme unicellulaire ou multicellulaire, par exposition à un agent chimique, à un agent physique, à un virus intégratif ou un élément transposable (**Doumandji, 2009**).

- Études de cancérogène

Cette étude permet de dépister un éventuel pouvoir cancérigène du médicament.

1.2.2.2 Les essais cliniques

L'essai clinique pratiqué sur l'homme, constitue une procédure décisive pour l'enregistrement d'un médicament avant sa commercialisation, il est destiné à en confirmer l'innocuité et l'efficacité (**Chippaux, 2004**).

Les seuls véritables essais d'un médicament sont les essais cliniques qui, évidemment, ne peuvent être répétés en routine. Les essais sur l'homme sont effectués une fois pour toutes avec des unités du lot prototype, d'où l'importance de décrire ce dernier avec précision pour pouvoir le reproduire. En routine, c'est-à-dire sur chaque lot de fabrication, ce sont des essais de substitutions physicochimiques qui permettent de vérifier la qualité constante du médicament (**Le Hir et al., 2009**).

Elles se déroulent en quatre phases

La phase I est menée sur un petit groupe de volontaires, sains ou malades en fonction de la molécule évaluée. Il s'agit de la tester pour la première fois chez l'homme, afin d'observer son devenir dans l'organisme en fonction du temps (cinétique) et d'évaluer sa toxicité. Les volontaires sont en général hébergés pendant quelques jours dans un centre spécialisé. Une batterie d'examen est réalisée, permettant de vérifier de très nombreux paramètres (cardiaques, respiratoires, sanguins...) (**Anonyme 2, 2021**).

Les essais de *phase II* ont pour objectif de déterminer la posologie optimale du produit en terme d'efficacité et de tolérance sur une population limitée et homogène de patients (quelques centaines).

Les interactions médicamenteuses ainsi que la pharmacocinétique font parfois l'objet d'études dès cette phase (**Anonyme 3, 2021**).

La phase III permet d'évaluer l'intérêt thérapeutique du médicament sur un nombre de patients beaucoup plus important : de quelques centaines, à des milliers pour des maladies très fréquentes comme l'hypertension. Les volontaires sont le plus souvent répartis en deux groupes afin de

comparer l'efficacité du candidat médicament à un traitement de référence (s'il en existe un) ou à un placebo (substance neutre).

A l'issue de ces essais, et en fonction de leurs résultats, les autorités sanitaires délivrent (ou non) une autorisation de mise sur le marché (AMM) au médicament testé (**Anonyme 2, 2021**).

C'est à l'issue de la phase III que les résultats peuvent être soumis aux Agence européenne des médicaments (EMA) pour l'obtention de l'autorisation de commercialisation appelée AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) (**Anonyme 3, 2021**).

Les essais cliniques de phase IV ont lieu après l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché). Ils ont pour but d'étudier les effets secondaires rares et les complications tardives, ils permettent d'accumuler une plus large connaissance sur les effets secondaires et l'efficacité liées au médicament. C'est un suivi à long terme qui regroupe un très grand nombre de personnes malades dans différents pays (plusieurs centaines à plusieurs milliers) (**Anonyme 4, 2021**).

Les étapes d'un essai clinique sont détaillées dans le tableau n° 1

Tableau n°1. Inclusion des patients: Les étapes clés d'un essai clinique (**Anonyme 5, 2021**)

	Nombre de patients requis	Durée	But
Phase I	20-100	Plusieurs mois	Sécurité / tolérance
Phase II	jusqu'à 100	Plusieurs mois à 2 ans	Tolérance à court terme et surtout efficacité
Phase III	100 à plusieurs 1000	1 à 4 ans	Evaluation et comparaisons Bénéfice / risque
Phase IV	Plusieurs 1000	1 à 4 ans	Tolérance et recherche effets indésirables

1.2.3 Autorisation de Mise sur le Marché

L'accès au marché est une étape clé dans la commercialisation des nouveaux médicaments, après l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché, l'accès au marché est une procédure nationale dont l'objectif est d'obtenir l'accès au remboursement et de fixer un prix du médicament (**Borget et al., 2017**).

Elle repose sur l'analyse indépendante d'un dossier déposé par une firme pharmaceutique. Il n'y a donc pas d'AMM s'il n'y a pas eu au départ la demande d'un industriel et le dépôt d'un

dossier, qui regroupe l'ensemble des phases de développement pré cliniques et cliniques du médicament.

Les autorités d'enregistrement analysent le dossier sur des bases scientifiques fixes

–La qualité pharmaceutique y a-t-il bien dans chaque unité de prise le produit actif attendu et la fabrication de ce produit (**Mouly et al. ,2008**) .

1.2.4 Fabrication

Pour fabriquer un médicament, il faut d'abord isoler une substance active, puis, à l'aide d'excipients, lui conférer une forme galénique, par exemple comprimé ou pommade. Enfin, le médicament est conditionné mécaniquement, c'est-à-dire placé dans un emballage spécialement conçu à cet effet. Les médicaments sont fabriqués par lots. Des mesures de contrôle et d'assurance qualité assurent que seuls des médicaments de qualité irréprochable soient mis en vente. Si jamais un lot de médicaments présente un défaut, le numéro de lot permet de rappeler les médicaments en cause. Le consommateur doit avoir la garantie que la sécurité des médicaments est irréprochable (**Anonyme 6, 2021**) .

1.3 Autorisation de la mise sur le marché

L'autorisation de mise sur le marché (AMM) est un dispositif que l'on retrouve dans la plupart des pays développés .C'est la pièce maîtresse du contrôle des États sur les marchés du médicament. Au premier abord, elle correspond à une articulation claire et nette entre évaluation sanitaire et vie économique du médicament issue d'une évaluation des risques et bénéfices apportés par le médicament. L'AMM est une décision qui lui donne accès au marché .L'AMM établit ainsi une ligne de partage et une division du travail entre l'évaluation sanitaire qui est le fait des États et le marché auquel elle donne accès (**Urfalino, 2001**) .

Depuis les Directives Européennes de 1975, les procédures d'évaluation des médicaments par les autorités d'enregistrement se sont développées en France. Depuis plus de 30 ans, les principes restent fixes trois critères d'AMM (qualité pharmaceutique et biologique, efficacité thérapeutique, sécurité), demande faite par un laboratoire pharmaceutique, puis soumission d'un dossier décrivant l'intégralité des données concernant le médicament. Les modalités des procédures françaises ont toujours réservé une large part à l'évaluation pragmatique d'experts praticiens de santé cliniciens, pharmaciens, biologistes et méthodologistes (**Caulin, 2008**) .

1.4 Au niveau mondial le format Common Technical Document CTD

Le dossier de demande doit être présenté au format standard dit CTD (Common Technical Document) qui est commun pour tous les Etats de l'Union européenne et Etats partis à l'accord

sur l'Espace économique européen aussi bien pour les demandes évaluées dans le cadre des procédures européennes (procédure de reconnaissance mutuelle, procédure décentralisée et procédure centralisée) que pour les demandes nationales (**ANSM , 2014**) .

L'accord visant à rassembler toutes les informations sur la qualité, la sécurité et l'efficacité dans un format commun (appelé CTD - Common Technical Document) a révolutionné les processus d'examen réglementaire, conduit à une soumission électronique harmonisée qui, à son tour, a permis la mise en œuvre de bonnes pratiques d'examen. Pour les industries, il a éliminé la nécessité de reformater les informations pour les soumettre aux différentes autorités de régulation de l'international conseil d'harmonisation (**ICH**) .

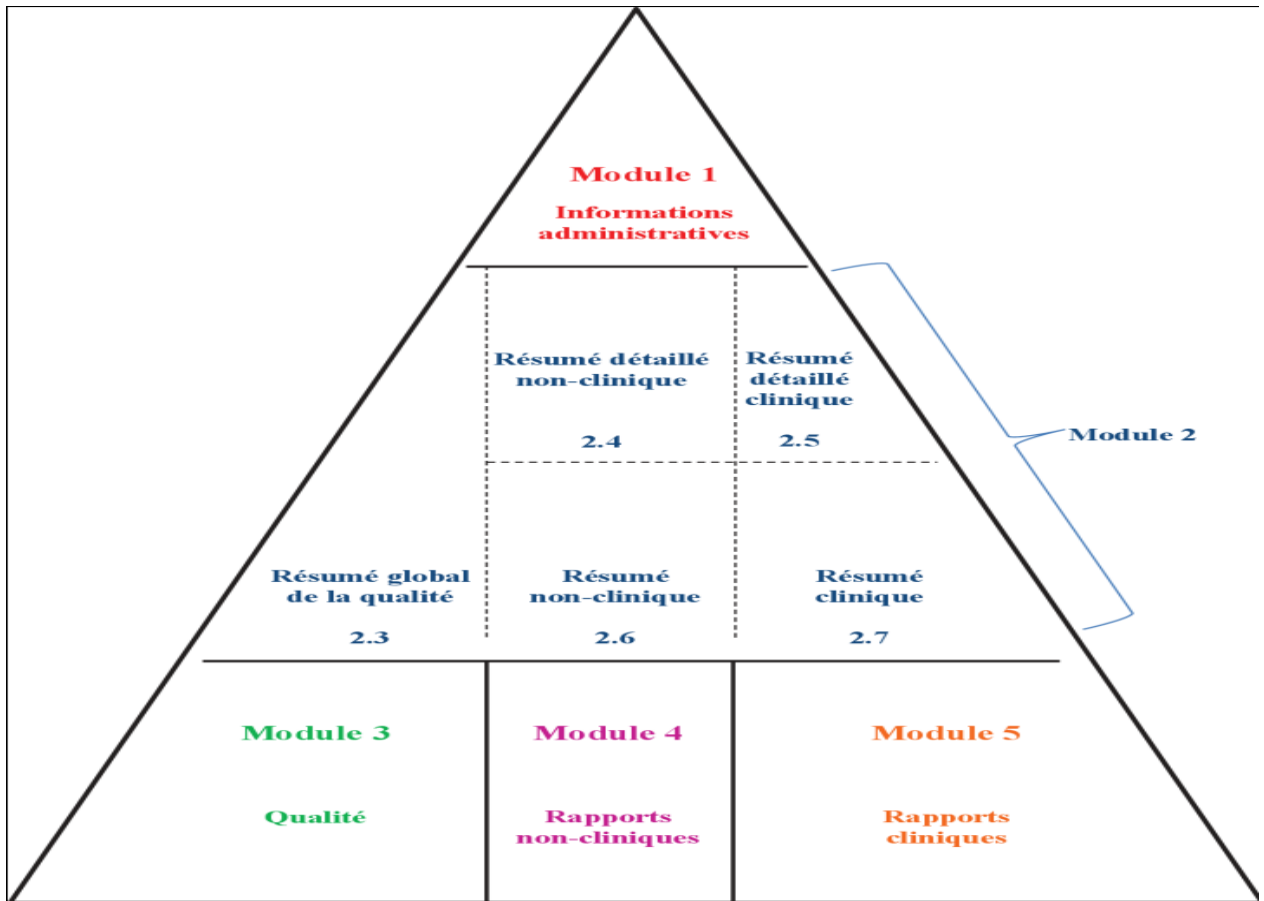
Le CTD est organisé en cinq modules. Le module 1 est spécifique à la région et les modules 2, 3, 4 et 5 sont destinés à être communs à toutes les régions. En juillet 2003, le CTD est devenu le format obligatoire pour les demandes de nouveaux médicaments dans l'UE et au Japon, et le format de choix fortement recommandé pour les NDA soumis à la FDA, aux États-Unis (**ICH**).

La présentation du document technique commun est applicable à toutes les demandes d'autorisation de la mise sur le marché introduite de l'octroi de AMM.

Les documents du dossier d'AMM « Format CTD » sont présentées en cinq modules

- Module 1 Dossier administratif.
- Module 2 Résumé de qualité, cliniques et non-cliniques.
- Module 3 Qualité (informations chimiques, pharmaceutiques et biologiques) .
- Module 4 Rapports non-cliniques.
- Module 5 Rapports d'études cliniques (**Ministère de la santé, 2016**).

Le format « CTD » est montré dans la figure 2



Document CTD (Conseil International d'Harmonisation)

Figure 2. Le triangle du format Common Technical (ICH)

1.5 Procédure en Algérie d'enregistrement

La mise sur le marché d'un médicament en Algérie est conditionnée par une décision d'enregistrement. Le Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques (LNCPP) a été désigné pour la première fois comme centre collaborateur de l'OMS pour la conformité des médicaments.

En Algérie, le Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques est considéré comme un laboratoire de contrôle des médicaments, il procède systématiquement à tous les lots de médicaments importés et la confirmation par les laboratoires de contrôle doit avoir un fabricant de médicaments en Algérie pour qu'il y ait alors libération de chaque lot produit

La demande d'enregistrement d'un médicament en Algérie est adressée à la direction des produits pharmaceutiques du Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière (MSPRH) (Hedibel, 2016).

L'autorisation de mise sur le marché (AMM) est accordée par le ministre chargé de la santé après avis de la commission nationale de nomenclature (Hedibel, 2016).

La figure 3 représente le processus d'enregistrement et ses principales étapes

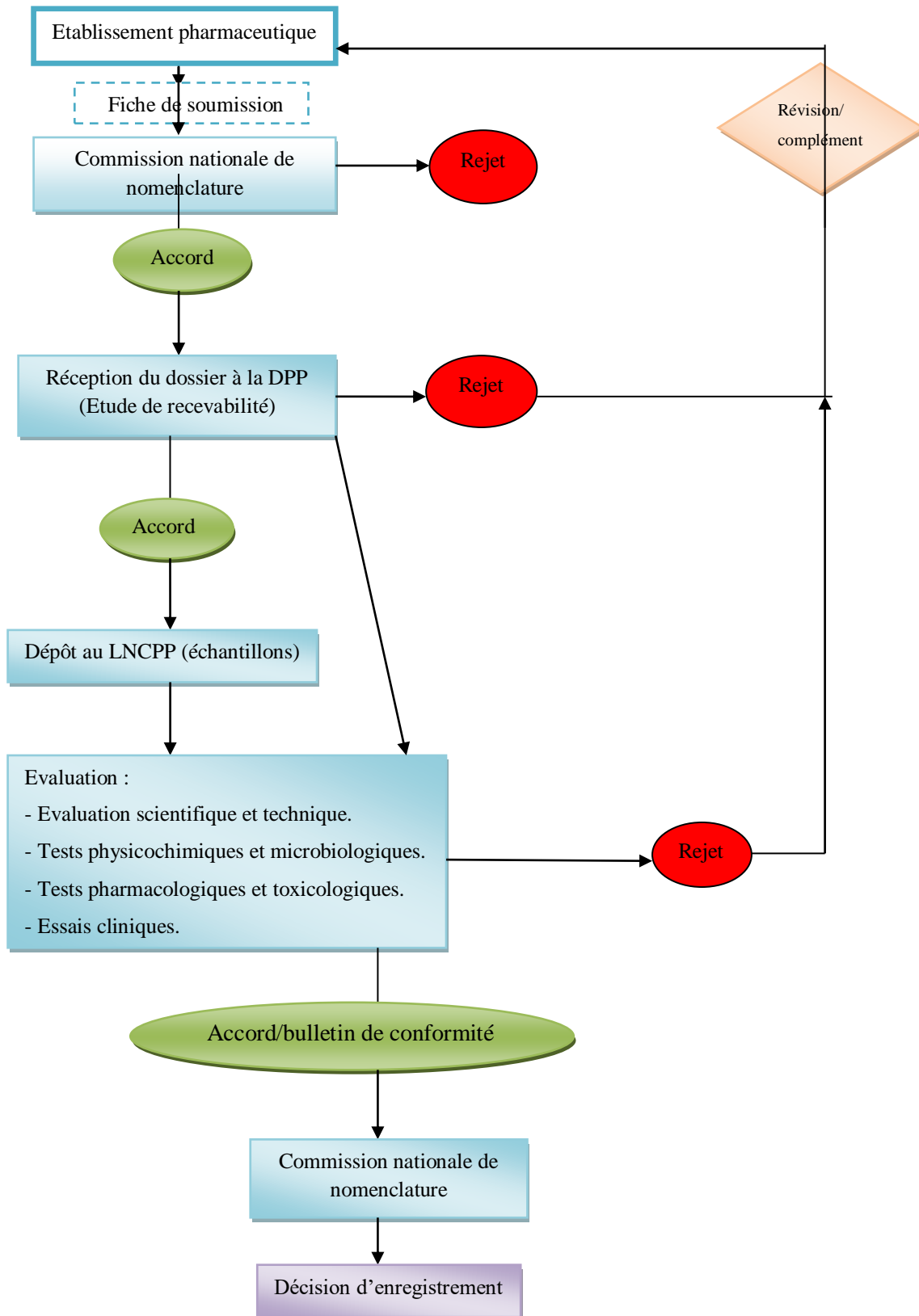


Figure 3. Processus d'enregistrement d'un médicament en Algérie (Hedibel, 2016)

Le dossier technique est élaboré par le fabricant, plus précisément, par une équipe composée, au moins, comme suit

- Pharmacien directeur technique (DT), appuyé par un personnel qualifié dans le domaine de la gestion qui sera chargé de la coordination entre les différentes parties prenantes de ce projet, prépare les éventuels documents réglementaires. En ce qui concerne le produit, l'organisation du dossier final pour le présenter aux autorités de réglementation pharmaceutique.
- Pharmacien responsable de production se charge de la préparation des locaux de production, de la fabrication des premiers lots de produits.
- Pharmacien responsable du contrôle de qualité avec une équipe composée de techniciens chimistes et biologistes, s'occupent de la préparation des dossiers analytiques et ainsi du contrôle des matières premières, produits intermédiaires, produits finis, et des articles de conditionnement
- Pharmacien responsable de l'assurance qualité, chargé de valider la documentation technique relative aux produits, afin de maintenir la qualité des niveaux prédéfinis en premier lieu, et mettre en place des plans d'amélioration en quelques secondes.
- Responsable du magasin des matières premières et articles de conditionnement qui sera chargé de la gestion des stocks et des prévisions en vue de l'approvisionnement.
- Service de maintenance pour le suivi des installations et qualifications des machines ainsi que l'établissement des programmes de maintenance préventive.
- Service commercial se charge de l'étude du marché et des différents coûts et prix.

Le Décret exécutif n° 20-325 du 6 Rabie Ethani 1442 correspondant au 22 Novembre 2020 relatif aux modalités d'enregistrement des produits pharmaceutiques , journal officiel de la République Algérienne , 69 montre les procédures d'enregistrement en Algérie cité en **Annexe I**.

1.6 La qualité et son évolution au fil du temps

1.6.1 Définition de la qualité

La qualité est un terme beaucoup plus compliqué qu'il n'y paraît. Pour exemple, le dictionnaire Larousse ensemble des modalités sous lesquelles quelque chose se présente , des caractères, des propriétés qui font que quelque chose correspond bien ou mal à sa nature, à ce qu'on en attend (**Larousse, 2021**).

1.6.1.1 Selon le point de vue

Afin de pouvoir comprendre et définir le concept de qualité des produits, nous devons nous concentrer sur Les différents acteurs impliqués. À travers leurs perspectives et leurs attentes, ce sera il est possible de proposer une définition de la qualité et il est possible de lui donner du sens c'est la qualité de l'industrie pharmaceutique.

-Selon le client en termes de qualité, les clients expriment d'abord leurs besoins autour des caractéristiques du produit, de la qualité du produit ou du service, de la durabilité du produit, du respect des normes, du coût et de la conformité.

Cette qualité se construit donc autour de son besoin en proportion de la qualité attendue.

-Selon l'entreprise l'entreprise transforme la qualité attendue du client en termes de critères clairs en qualité souhaitée. Ensuite, l'entreprise livre un produit avec la qualité livrée que le client reçoit réellement. Par conséquent, pour l'entreprise, la qualité est un indicateur de performance, ce qui signifie que l'entreprise étudie l'exhaustivité entre la qualité et la qualité obtenue.

1.6.1.2 Selon les organismes de normalisation

La norme ISO 9000 définit la qualité comme L'aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques à satisfaire des exigences. Dans la pratique, la qualité se décline sous deux formes

La qualité externe c'est lorsqu'un produit ou service répond parfaitement aux besoins et attentes des clients. Au quotidien, de nombreuses entreprises perdent des parts de marchés, car elles ne parviennent pas répondre efficacement aux exigences clients.

La qualité interne c'est la maîtrise et l'amélioration du fonctionnement de l'entreprise. Les bénéficiaires en sont la direction, le personnel de l'entreprise, les actionnaires ... et bien sûr les clients (**Anonyme 7 ,2021**).

1.6.2 La qualité en industrie pharmaceutique

Règles à suivre dans le secteur pharmaceutique pour les produits de qualité en l'occurrence les médicaments qui relèvent des Bonnes Pratiques de Fabrications (BPF).

Les BPF décrivent les moyens, l'organisation et les contrôles à mettre en place.

Le but de l'industrie pharmaceutique est de produire un médicament de qualité et cela nécessite, à travers des études précliniques approfondies, une production contrôlée, pour atteindre un équilibre risque/bénéfice suffisant pour plaire au patient.

L'industrie pharmaceutique doit fabriquer et fournir des médicaments adaptés à l'emploi, répondant aux exigences du dossier d'autorisation de mise sur le marché (AMM). La réalisation d'objectif de qualité engage la responsabilité de la direction de l'entreprise et le pharmacien responsable. Elle requiert la participation et l'engagement du personnel dans les différents départements et à tous les niveaux de l'entreprise. Pour atteindre plus sûrement cet objectif, l'entreprise doit posséder un système d'assurance qualité, bien conçu, correctement mis en œuvre et effectivement contrôlé, c'est un système qu'inclut le concept des pratiques de

fabrication et ses règles de fonctionnement constituent le moteur de la qualité dans l'industrie pharmaceutique (**Pharmacopée européenne, 2001**).

1.6.3. L'évolution historique de la qualité

La qualité est un souci permanent de l'homme depuis longtemps. L'ouverture des marchés des produits et services, des moyens de communication et d'échange, et des demandes de plus en plus complexes ont forcé l'intégration d'une démarche qualité dans le développement de ses produits et services. La qualité est un souci permanent de l'homme depuis longtemps.

- L'ère du tri (des années 20 à 50) c'est l'ère de la production de masse ; les fabricants se rendent compte de la nécessité de contrôler les produits finis pour garantir une certaine qualité. Ici, chaque pièce est vérifiée et retirée pour défectueuse, ce qui est extrêmement coûteux.

- L'ère du contrôle (des années 50 à 65) les statistiques sont utilisées pour contrôler les produits finis et les processus, dans le but d'améliorer la qualité et la productivité.

Ce contrôle s'applique à la production de masse et à tout processus itératif où un échantillon de produit est prélevé dans chaque ou chaque série, pour le contrôle de la qualité.

- L'ère de la prévention (des années 65 à 90) la sensibilisation et la formation des personnes sont considérées comme plus rentables que la correction des défauts de fabrication. En 1987, on assiste à la naissance de la série de normes ISO 9000.

la même année, la qualité fait l'objet d'une approche plus globale et devient un point de vente.

- L'ère de la stratégie (des années 90 à 2015) l'exigence du client par rapport à son fournisseur est de plus en plus forte et ainsi le système de gestion s'étend non seulement au client mais aussi aux parties intéressées concernées de l'organisme, formant ainsi l'écologie de l'organisation.

1.7. La qualité dans l'industrie pharmaceutique

1.7.1. Définitions et objectifs

Dans l'industrie pharmaceutique, la gestion de la qualité est classiquement définie comme étant la fonction de gestion qui détermine et met en œuvre la « politique de qualité », c'est-à-dire l'intention générale et l'orientation de l'entreprise en matière de qualité, telle qu'elle est officiellement exprimée et autorisée par la direction générale (**OMS, 2014**).

Les éléments de base de la «gestion de la qualité» sont

- une infrastructure appropriée ou « système qualité » qui englobe la structure organisationnelle, les procédures, les procédés et les ressources.

- les mesures systématiques nécessaires pour garantir avec un degré de confiance suffisant qu'un produit (ou un service) répondra à certaines exigences de qualité. L'ensemble de ces mesures est appelé « assurance de la qualité » (**OMS, 2014**).

La gestion de la qualité des médicaments peut atteindre des objectifs principaux qui complètent et renforcent les exigences standard

- Assurez-vous que le produit est réalisé. Il s'agit d'établir, d'installer et de maintenir un système qui peut garantir que des produits de qualité appropriée sont fournis pour répondre aux besoins des patients, des professionnels de la santé et des organismes de réglementation.
- Établir et maintenir la phase de maîtrise. L'objectif est de développer et d'utiliser des systèmes efficaces pour surveiller et contrôler les performances des processus et la qualité des produits, afin de garantir que le processus est pertinent et capable.

1.7.2. La qualité dans les référentiels

Les activités pharmaceutiques industrielles sont conformes à deux normes, réglementations et recommandations

La réglementation algérienne régit toutes les activités liées à l'industrie pharmaceutique. Elle exige le respect des bonnes pratiques de fabrication (BPF), un ensemble de recommandations visant à garantir que les produits sont fabriqués et contrôlés conformément aux normes de qualité appropriées contenues dans sa décision d'enregistrement (ou autorisation de mise sur le marché). En outre, la qualité apparaît dans toutes les parties des directives BPF, y compris dans tout le chapitre: Chapitre Un (1) Système de Qualité des Médicaments, Chapitre Six (6) Contrôle de Qualité et Partie Trois (III) qui contient les recommandations de qualité de Conseil international d'harmonisation (ICH), à savoir ICH Q9. Q10 et Q10 sont respectivement liés à la gestion des risques qualité et au système qualité des médicaments.

L'Algérie est membre de l'Organisation mondiale de la santé et a consolidé son cadre réglementaire dans l'industrie pharmaceutique en obligeant les opérateurs algériens et étrangers exerçant des activités en Algérie à se conformer aux exigences de bonnes pratiques de fabrication et aux directives émises par l'Organisation mondiale de la santé. Promouvoir l'application des BPF.

En outre, les activités pharmaceutiques industrielles de l'Algérie sont guidées par les recommandations de l'administration des produits alimentaires et pharmaceutiques (FDA) et de Conseil international d'harmonisation (ICH), notamment en termes de qualité.

1.8 Les concepts liés à la qualité pharmaceutique

- L'assurance qualité

Regroupe toutes les actions à entreprendre pour assurer la qualité finale de médicaments (**Le Hir et al. , 2009**) .

Partie du management de la qualité visant à donner confiance aux tiers dans la capacité d'une organisation à délivrer un produit ou un service conforme à des exigences spécifiées en respectant des méthodes ou modes opératoires bien définis (**L'ordre national des pharmaciens, 2019**) .

- Le contrôle qualité

Vise à déterminer la conformité d'un produit ou d'un service en comparant le résultat obtenu à des spécifications préétablies (**L'ordre national des pharmaciens, 2019**).

- La gestion du risque qualité

La gestion des risques qualité fait partie intégrante d'un système qualité pharmaceutique efficace. Elle peut permettre un processus systématique d'évaluation, de maîtrise, de communication et de revue des risques qualité du médicament. Elle facilite l'amélioration continue de la performance du procédé et de la qualité du produit, tout au long de leur cycle de vie (**BPF, 2015**).

Chapitre 2. Les bonnes pratiques de fabrication (BPF)

Chapitre 2. Les bonnes pratiques de fabrication (BPF)

2.1 Rappel sur les bonnes pratiques de fabrication (BPF)

Les bonnes pratiques de fabrication (BPF) constituent un des éléments de l'assurance de la qualité, elles garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente et selon les normes de qualité adaptées à leur emploi et requises par l'autorisation de mise sur le marché. Le seul objectif des BPF est donc de reproduire la qualité du produit telle qu'elle est décrite dans le dossier d'AMM mais, en dehors de cette exigence des autorités, une entreprise pharmaceutique a d'autres préoccupations de qualité dont **(Le Hir et al. ,2009)** .

-les aspects de la qualité du produit non décrits dans le dossier d'AMM

- la qualité des services liés au produit

-la qualité du management de l'entreprise.

-la qualité de vie dans l'entreprise,

-la qualité de l'environnement extérieur

Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) des médicaments en vigueur au niveau international exigent le maintien d'un système d'assurance de la qualité s'appuyant sur la qualification et la formation du personnel affecté aux opérations pharmaceutiques. Ainsi, l'industriel a l'obligation légale d'assurer la formation initiale et continue de ce personnel et d'en évaluer périodiquement l'efficacité pratique (**Nivet ,2005**) .

2.2 Les exigences des bonnes pratiques de fabrication

2.2.1 Le personnel

La qualité de la fabrication des médicaments repose sur l'ensemble du personnel. Pour cette raison, le fabricant doit disposer d'un personnel qualifié et en nombre suffisant pour mener à bien toutes les tâches qui lui incombent. Les responsabilités individuelles doivent être clairement comprises par les intéressés et formalisées. Tous les membres du personnel doivent être sensibilisés aux principes des bonnes pratiques de fabrication qui les concernent ; il convient d'assurer leur formation initiale et continue et notamment d'y inclure les instructions d'hygiène en rapport avec l'activité concernée **(BPF, 2020)** .

2.2.2 Locaux et matériel

Les locaux et le matériel doivent être situés, conçus, construits, adaptés et entretenus de façon à convenir au mieux aux opérations à effectuer. Leur plan, leur agencement, leur conception et leur utilisation doivent tendre à minimiser les risques d'erreurs et à permettre un nettoyage et un entretien efficaces en vue d'éviter les contaminations, dont les contaminations croisées, le dépôt

de poussières ou de saletés et, de façon générale, toute atteinte à la qualité des produits (**BPF , 2020**) .

2.2.3 Documentation

Un système d'assurance de la qualité ne peut se concevoir sans le support d'une documentation rigoureusement gérée. La documentation peut exister sous des formes variées : supports papier, électroniques ou photographiques. Les documents écrits suppriment les risques de la transmission orale car ils demeurent, même après les changements de personnel. Ils permettent de reconstituer l'historique des lots. Ils sont indispensables pour éviter les contestations, a posteriori, la répartition des responsabilités dans l'entreprise et, à l'extérieur, dans les relations clients-fournisseurs. De plus, ils facilitent le dialogue entre cadres et exécutants et constituent une base pour la formation du personnel.

On distingue deux types de documents écrits: les instructions écrites ou procédures dont le rôle est de donner des instructions précises pour produire et pour contrôler.

Les recueils de données (relevés, comptes rendus, documents dis de suivi, rapports, enregistrements, etc.) dont le but est de recueillir toutes les informations sur les opérations en cours de production et de contrôle. L'ensemble des données concernant un lot de médicaments constitue son dossier de lot.

Schématiquement, on peut dire que les premières sont destinées à faire descendre les informations du haut de la hiérarchie vers les exécutants, tandis que les seconds vont les faire remonter de la base vers la direction pour lui fournir des éléments de décision.

Pour éviter toute erreur due aux documents la gestion de ceux-ci dans l'entreprise doit être centralisée et rigoureusement réglementée (**Le Hir et al. ,2016**).

2.2.4 Production

Les opérations de production doivent suivre des procédures bien définies ; elles doivent répondre aux principes de bonnes pratiques de fabrication en vue d'obtenir des produits de la qualité requise et correspondant à leurs autorisations de fabrication et de mise sur le marché.

Toutes les manutentions de produits, à l'occasion de la réception et de la quarantaine, de l'échantillonnage, du stockage, de l'étiquetage, de la fourniture aux ateliers, des opérations de production, du conditionnement et de la distribution doivent être effectuées conformément à des procédures et à des instructions écrites et, si nécessaire, enregistrées.

Dans les opérations de production où cela justifie, les rendements doivent être contrôlés et les bilans comparatifs effectués pour s'assurer qu'il n'y a pas d'écart supérieur aux limites acceptables (**BPF, 2020**).

2.2.5 Contrôle de la qualité

Le contrôle de la qualité concerne l'échantillonnage, l'établissement de spécifications et l'analyse, ainsi que l'organisation, l'établissement des documents et des procédures de libération qui garantissent que les essais nécessaires et appropriés ont bien été effectués, que les matières premières et articles de conditionnement ne sont pas libérés en vue de leur utilisation, ni les produits libérés en vue de leur vente ou de leur distribution, avant que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante. Le contrôle de la qualité ne se limite donc pas aux activités de laboratoire, mais doit participer à toutes les décisions qui peuvent concerner la qualité du produit. L'indépendance du contrôle de la qualité par rapport à la production est un élément fondamental de son bon fonctionnement (BPF, 2020).

2.2.6 Activités Externalisées

Toute activité couverte par le guide des BPF qui est externalisée, doit être définie de manière appropriée, convenue et contrôlée afin d'éviter tout malentendu susceptible de conduire à un travail ou un produit de qualité insuffisante. Un contrat écrit doit être établi entre le donneur d'ordre et le sous-traitant en vue de fixer clairement les obligations de chaque partie. Le système de gestion de la qualité du donneur d'ordre doit préciser clairement la manière dont la personne qualifiée certifiant chaque lot de produit pour sa libération, exerce sa pleine responsabilité (BPF, 2020).

2.2.7 Réclamations, défauts qualité et rappels de médicaments

Afin de protéger la santé publique, un système et des procédures adaptées doivent être en place pour enregistrer, évaluer, investiguer et examiner les réclamations concernant un médicament supposé défectueux et, le cas échéant, retirer efficacement et rapidement les médicaments à usage humain et les médicaments expérimentaux du circuit de distribution.

Les principes de gestion du risque qualité doivent être appliqués lors de l'investigation et de l'évaluation des défauts qualité ainsi que lors du processus de prise de décision de rappels de médicaments, de mise en œuvre d'actions correctives et préventives et autres mesures de réduction des risques.

L'ensemble des autorités compétentes concernées doit être informé dans les meilleurs délais en cas de défaut qualité confirmé (défaut de fabrication, dégradation du produit, détection de falsification, non-conformité avec l'autorisation de mise sur le marché ou avec le dossier de spécification du médicament ou tout autre problème sérieux de qualité) avec un médicament ou un médicament expérimental, pouvant entraîner le rappel du produit ou l'instauration d'une

restriction de sa distribution. Lorsque le produit distribué apparaît comme étant non conforme à l'autorisation de mise sur le marché, les autorités compétentes n'ont pas à être tenues informées si le degré de non-conformité répond aux conditions définies dans l'Annexe 1 concernant la gestion des déviations non planifiées (**BPF, 2020**).

2.2.8 Auto-inspections

L'auto-inspection fait partie du système d'assurance de la qualité et doit être réalisée de façon répétée en vue de contrôler la mise en œuvre et le respect des bonnes pratiques de fabrication et de proposer les mesures correctives nécessaires. L'auto-inspection et toute mesure corrective subséquente doivent faire l'objet de comptes rendus.

Les questions de personnel, les locaux, le matériel, les documents, la production, le contrôle de la qualité, la distribution des médicaments, les dispositions prises pour traiter les réclamations et les rappels et le système d'auto-inspection doivent être examinés à intervalles réguliers, suivant un programme préétabli, de façon à vérifier leur conformité avec les principes d'assurance de la qualité.

Des auto-inspections doivent être conduites, de façon indépendante et approfondie, par des personnes compétentes de la firme et désignées à cet effet. Des audits indépendants effectués par des experts externes peuvent également s'avérer utiles (**BPF, 2020**).

2.3 Les 10 Grands principes des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) et les 5M

2.3.1 Les 10 Grands principes des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)

- Ecrire les modes opératoires et les instructions afin de fournir une « feuille de route » nécessaire à la conformité aux BPF et à une production de qualité régulière.
- Suivre scrupuleusement les procédures et les instructions pour prévenir toute contamination, inversion ou erreur.
- Renseigner rapidement et précisément le travail en cours dans un but de conformité aux procédures et de traçabilité.
- Prouver que nos systèmes font ce pour quoi ils sont conçus en effectuant des démarches formelles de validation.
- Intégrer les procédés, la qualité du produit et la sécurité du personnel dans la conception des bâtiments et des équipements.
- Effectuer la maintenance des bâtiments et équipements de manière régulière et efficace.
- Développer et démontrer clairement les compétences au poste de travail.
- Protéger les produits contre toute contamination en adoptant des habitudes régulières et systématiques de propreté et d'hygiène.

- Construire la qualité dans les produits par un contrôle des matières premières et des processus tels que la fabrication, l’emballage, l’étiquetage
- Planifier et effectuer régulièrement des audits afin d’assurer la conformité au BPF et efficacité du système qualité (Anonyme 8, 2021).

2.3.2 Le Diagramme d’Ishikawa et les 5 M

Les 5 M peuvent se résumer en

- Main d'œuvre (personnel qualifié, formé...)
- Milieu (infrastructures de production qualifiées)
- Méthodes (détaillées, précises, vérifiées, validées, auditées...)
- Matériels (identifiés, étalonnés, nettoyé...)
- Matières (contrôlées, identifiées ...)

On peut aussi les résumer dans un diagramme qui s’appelle diagramme « D’ishikawa » ou « CAUSES-EFFET » comme il montré dans la figure 4

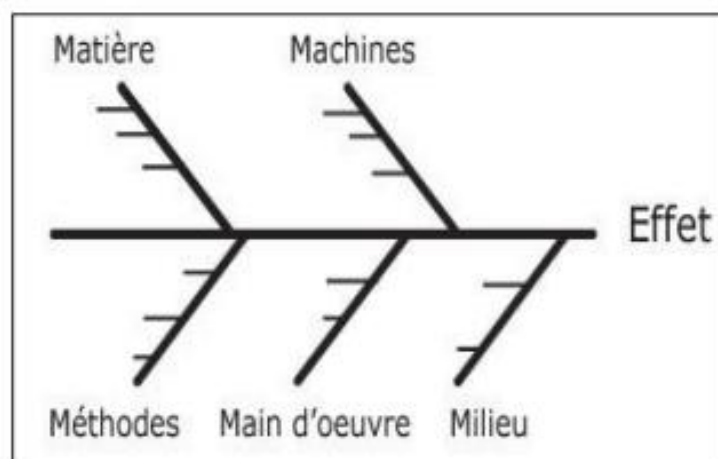


Figure 4. Diagramme d’Ishikawa (Azzemou et al. , 2014).

**Chapitre 3. Présentation de la boîte
pharmaceutique MEDIPHARMA
INTERNATIONAL M.P.I**

Chapitre 3. Présentation de la boîte pharmaceutique MEDIPHARMA INTERNATIONAL

3.1. Présentation et historique

3.1.1 Historique de la société mère « Dar Al Dawa »

Dar Al-Dawa a une histoire de plus de 40 ans, et au cours de cette période, il est passé d'une petite entreprise pharmaceutique au deuxième producteur de médicaments de haute qualité en Jordanie, où il est devenu le leader dans le domaine des médicaments anti-infectieux et autres produits distingués.

C'est une société par actions publique créée en 1975 et qui a lancé sa production pour la première fois en 1980, située au sud-ouest de la ville de Naour, Jordanie.

Dar Al Dawa s'engage à fournir aux patients des produits pharmaceutiques de classe mondiale. Ils travaillent au développement des marchés existants, à la recherche de nouveaux marchés, au développement de nouvelles lignes de production en fonction des modèles et des exigences du marché, à l'évaluation et à la restructuration des activités de l'entreprise pour atteindre une présence mondiale en préparant des plans stratégiques basés sur les supériorités de l'entreprise et en trouvant des alliances et des partenariats avec des partenaires prestigieuses entreprises internationales.

La figure 5 représente le logo de Dar Al Dawa



Figure 5. Logo de Dar Al Dawa

3.1.2 Historique de la firme pharmaceutique « Medipharma International M.P.I »

Il s'agit d'une filiale du laboratoire jordanien Dar Al Dawa, appelée Medi Pharma créée en juillet 2017 située à la zone industrielle de la commune de Rahmania de Zeralda (Alger).

L'usine produira les gouttes ophtalmiques stériles, des médicaments dédiés aux maladies cardiovasculaires, dont notamment l'hypertension, à la neurologie, à l'urologie en plus de plusieurs types d'anti-inflammatoires et d'antibiotiques.

L'unité de production des gouttes ophtalmiques stériles a été lancée en 2019, et la céphalosporine en 2021.

M.P.I est dotée d'un laboratoire de contrôle de la qualité (analyses physico-chimiques et microbiologiques).

La figure 6 illustre l'entrée de l'entreprise MEDIPHARMA INTERNATIONAL



Figure 6. Medipharma international (photographie originale)

3.1.3 La situation géographiques de la firme MEDIPHARMA INTERNATIONAL M.P.I

La boîte pharmaceutiques M.P.I est située à la zone industriel commune Rahmania , Zeralda, Alger , la figure 7 illustre la situation géographique de la firme MEDIPHARMA INTERNATIONAL

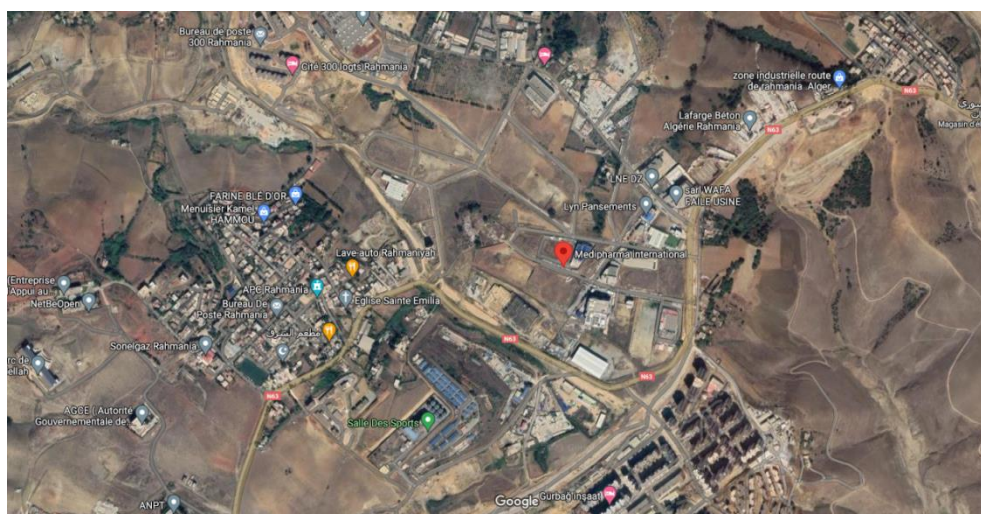


Figure 7. La situation géographique de la firme MEDIPHARMA INTERNATIONAL (Google maps, 2021)

3.2 Services et directions

3.2.1 Organigramme de l'entreprise

La société MEDIPHARMA INTERNATIONAL composée de plusieurs départements différents, et chaque département a un responsable qui le gère.

La figure 8 représente l'organigramme structurel de la société MEDIPHARMA INTERNATIONAL

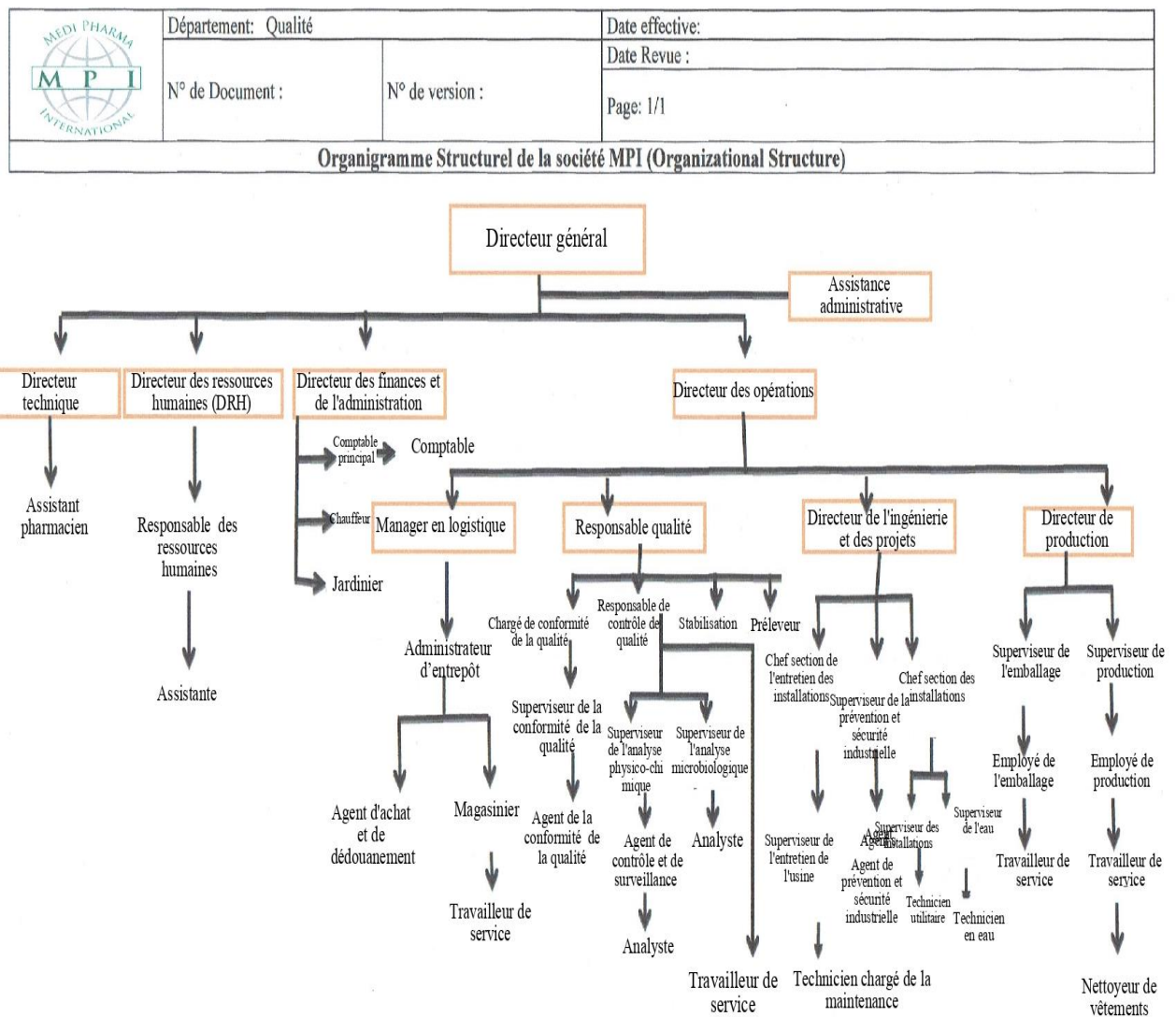


Figure 8. L'organigramme structurel de la société MEDIPHARMA INTERNATIONAL

3.2.2 Organigramme du département de qualité

Le département de qualité couvre plusieurs tâches dans l'industrie pharmaceutique, son rôle est important pour assurer une bonne qualité pharmaceutique pour les médicaments.

La figure 9 illustre l'organigramme de département de qualité du MEDIPHARMA INTERNATIONAL

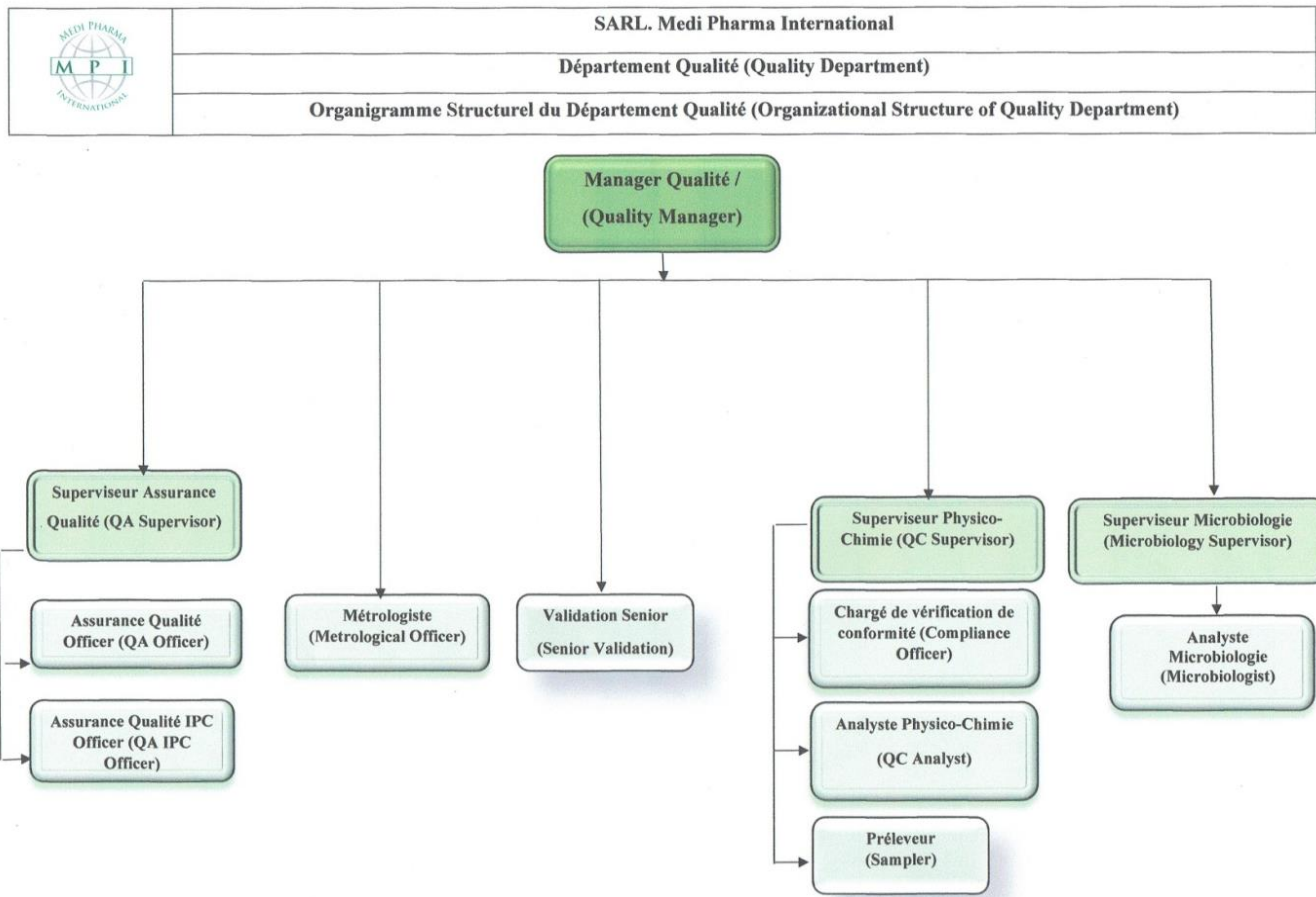


Figure 9. L'organigramme de département de qualité du MEDIPHARMA INTERNATIONAL

3.3. Veille réglementaire

Pour assurer la veille réglementaire, on consulte journalièrement le site JORADP, le logiciel Aliane info, après on sélectionne les textes suggérés applicables à l'entreprise et ses activités et on les envoi à la commission de veille réglementaire qui après sa réunion décide lequel des textes est applicable.

Le JORA a été placé sous la responsabilité du Secrétariat Général du Gouvernement SGG. Ce dernier publie la version électronique sur son site, rendant la publication gratuite. Seule la version imprimée reste commercialisable, presque exclusivement sur abonnement .La version française ne peut être vendue qu'accompagnée de la version originale.

Au sein de l'entreprise MEDIPHARMA INTERNATIONAL plusieurs textes sont appliqués (loi , décrit , arrêté , ordonnance) , il y'a qui sont applicable sur le produit , sur l'environnement et à la santé et sécurité .On a laissé seulement celle qui sont applicables sur le produit , la veille légale est regroupée en **Annexe II** .

Deuxième partie. Partie expérimentale

Chapitre 4. Matériel et méthodes

Chapitre 4. Matériel et méthodes

Une requête a été effectuée afin de vérifier la pertinence de ce présent projet, en enquêtant sur les pratiques actuelles et les besoins exprimés en entreprise en matière de qualité et /ou de sécurité et /ou d'environnement.

Les données personnelles resteront confidentielles. Ce questionnaire a pris 15min environ, temps nécessaire pour renseigner par le lecteur (professionnel de l'entreprise) , le questionnaire est cité en **Annexe III**.

Le logiciel google forms a été utilisé pour réaliser le questionnaire.

4.1 Cadrage du projet via l'outil QQQQCCP

Le sigle QQQQCCP Qui fait Quoi ?, Où ? Quand ? Comment ? Combien ? Et Pourquoi ?

Pour clarifier la problématique d'un projet de stage l'outil QQQQCCP, est un outil essentiel pour mieux cerner le sujet et les attentes du projet. Le tableau n°2 illustre le questionnement QQQQCCP ?

Tableau 2. Questionnement QQQCCP ?

Qui ?	L'ensemble du personnel du service Stagiaire en Sécurité agro-alimentaire et Assurance Qualité BOURGUIG Randa et BRENKIA Roumaïssa (Observatrices).
Quoi ?	Vérification des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) cas du DICLOGESIC (diclofenac sodium 50 mg).
Où ?	Au sein de l'entreprise MEDIPHARMA INTERNATIONAL (M.P.I) Alger.
Quand ?	A partir de mars à juin 2021.
Comment ?	Une vérification des exigences des bonnes pratiques de fabrication du médicament DICLOGESIC par une grille d'audit et par l'évaluation de ces résultats. Un contrôle de qualité de produit fini.
Combien ?	La Durée de stage est de 03 mois.
Pourquoi ?	La fabrication des produits pharmaceutiques doit se conformer à des normes strictes les bonnes pratiques de fabrication afin de garantir et assurer la qualité des médicaments. Ces normes garantissent des produits d'une bonne qualité pharmaceutique et efficaces pour les patients. Les exigences réglementaires insistent sur les bonnes pratiques pour contrôler la qualité et la sécurité, du développement du médicament jusqu'à sa distribution.

4.2. Vérification des bonnes pratiques de fabrication

4.2.1 Grille d'audit des bonnes pratiques de fabrication

Les bonnes pratiques de fabrication s'appliquent à la fois à la production et au contrôle de la qualité du médicament. Elles permettent de comprendre les exigences de la réglementation européenne relative à la fabrication des médicaments (**Rossetto, 1998**).

Pour la vérification des bonnes pratiques de fabrication du médicament DICLOGESIC une grille d'audit a été utilisée afin d'assurer que toutes les exigences des BPF ont été respectées, la grille d'audit est citée en **Annexe IV**.

La grille est composée de différentes questions sur tous les exigences des chapitres (système qualité pharmaceutique, le personnel, production ...) qui sont cités dans le guide des BPF de l'année 2015.

4.2.2 Processus de fabrication

Cette présente étude a été réalisé sein de la firme Medipharma international (M.P.I.). Le processus de fabrication de médicament DICLOGESIC (diclofenac sodium 50mg) a été suivi. Le but fixé est la formulation du médicament DICLOGESIC conformément aux exigences de l'AMM et des BPF, en assurant l'amélioration continue de sa qualité.

La fabrication regroupe 4 opérations nécessaires qui sont cités comme suit :

La granulation, le mélange final, la compression et le pelliculage.

La production regroupe 3 opérations fondamentales qui sont:

La fabrication, le conditionnement primaire et le conditionnement secondaire.

Figure 10 illustre les étapes du la fabrication du DICLOGESIC 50 mg.

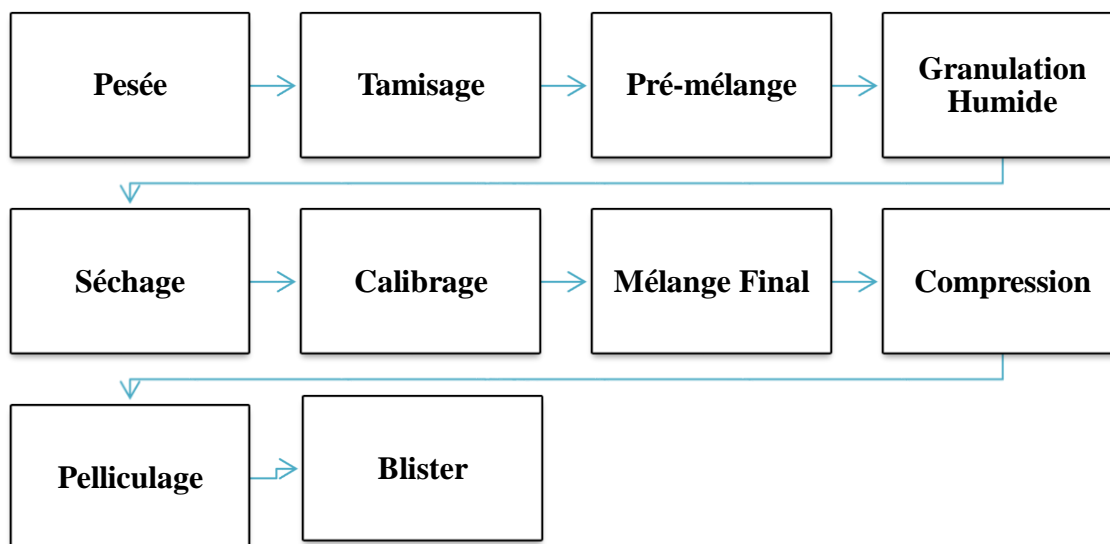


Figure 10 Diagramme de fabrication de médicament DICLOGESIC

- **La pesée**

La pesée c'est la première opération dans la chaîne de fabrication des médicaments, c'est une étape nécessaire dans la production des médicaments, elle est effectuée dans une salle spécifique (salle de pesée) par des personnes qualifiées avec un habillement spécifique (port de charlotte, de tenue blanche, de gants, de cache barbe,...) pour éliminer tous les risques de contamination et d'erreur. Le laborantin pèse la matière première (MP) (principe actif PA + excipients) sous la hotte à l'aide d'une balance.

- **Granulation Humide**

La granulation humide est faite quand le principe actif (PA) résiste à l'humidité et à la chaleur. Elle est effectuée en 4 étapes :

- le mouillage implique la transformation de la poudre compactée en une pâte homogène appropriée en fournissant un liquide (l'eau) ou un liant mouillant.
- Une granulation correctement connue est autorisée, en passant par un tamis pour fractionner la pâte homogène précédemment obtenue en granulés humides.
- Un séchage pour sécher les granulés humides dans des réservoirs.
- Calibrage pouvant être obtenu par tamisage de particules sèches de taille non uniforme.

- **Tamisage**

Dans notre étude un tamiseur a été utilisé. Cette opération consiste à séparer des particules trop grossières et garder celles qui ont 2 mm de diamètre.

- **Pré-mélange**

Se fait par un agitateur et un hémoteur, une solution de mouillage a été ajoutée pour former des granules et pour obtenir une masse humide.

- **Séchage**

Se fait par un Lit à l'air fluidisé (LAF), un contrôle au cours de fabrication doit être effectué (IPC in process contrôle), l'analyse effectuée est celle de HR % (taux d'humidité) il doit être conforme aux normes de pharmacopée européenne 9^{ème} édition soit inférieur ou égal à 2.

- **Calibrage**

Consiste à réduire la taille des particules de grains obtenus et pour avoir une granulométrie uniforme et faciliter les étapes qui suivent.

Calibrage qui permet d'obtenir par tamisage de granules secs et de taille hétérogène, des granules secs et de taille homogène (**Aiache et al., 2001**).

- **Mélange final**

Cette opération permet d'obtenir un mélange homogène en ajoutant un désintégrant, un adsorbant et un lubrifiant.

- **Compression**

Cette étape consiste à obtenir un comprimé à partir d'un grain obtenu par granulation humide.

C'est pour donner la forme final aux comprimés par des machines à comprimer rotatives, les IPC effectué durant cette étape sont le test de friabilité, dureté, désagrégation, aspect, pesée et l'épaisseur.

- **Pelliculage**

Cette étape est destinée pour les comprimés gastro-résistants cela veut dire que le DICLOGESIC est un médicament qui ne se dissout pas dans l'estomac, et qui va ainsi permettre une libération plus lente de la substance active dans l'organisme (MSS, 2016).

A la fin de cette étape les contrôles au cours de fabrication (IPC in process contrôle) réalisés sont le délitest (2h dans HCL et 30min dans solution tampon).

- **Conditionnement**

Le terme conditionnement recouvre un ensemble d'activités qui, à partir d'un produit semi-fini (produit en vrac) aux produits conditionnés, conduisent aux produits finis.

- Le conditionnement du DICLOGESIC 50mg est réalisé en deux salles spécifiques dites « blanches », une pour le Conditionnement primaire (CI) l'autre pour le Conditionnement secondaire (CII).
- La salle dite «blanche» ou « à empoussièremement contrôlé » est un volume clos réputé étanche , mis en surpression ou en dépression , constitué d'un ou plusieurs locaux ou l'on devra contrôler et maîtriser la contamination particulière.

- **Conditionnement primaire (CI)**

C'est la mise des comprimés en blister avec des machines à imprimer (la blistreuse) et autres machines .

Les contrôles au cours de fabrication (IPC in process contrôle) effectués sont l'aspect ainsi que le test d'étanchéité

- **Conditionnement secondaire (CII)**

C'est la mise en étuis (notice, vignette et la boîte) , il faut vérifier les notices , nombre du blister , le numéro du lot et le numéro d'enregistrement .

Il est représenté en général par l'étui. Ce type de conditionnement n'est pas en contact direct avec le médicament mais il le protège. Il peut comporter plusieurs conditionnements primaires (blisters) ainsi qu'une notice. Le papier et le carton sont très utilisés pour cet emballage extérieur. Ces matériaux sont légers et peu chers. C'est un support pour les indications mais également un support marketing (Delarue, 2000).

4.2.2.1 Liste de composition

Le médicament DICLOGESIC comprimé est composé des excipients, un principe actif et de l'eau purifié qui sont cités dans le tableau n° 3

Tableau 3. Composition du DICLOGESIC

Composants
DCI Diclofenac Sodium
Excipients Composition de base du comprimé Aérosil200, Cellulose microcristalline, Amidon de maïs, Povidone K-25, Stéarate de magnésium, Lactose monohydraté , Glycolate d'amidon sodique Pour le pelliculage Silicone anti-moussant , Hydroxyde de sodium , Copolymère d'acide méthacrylique , Citrate de tri éthyle, Talc , Dioxyde de titane , carbowax 6000, jaune de quinoléine
Eau purifié (pH = 6,8)

4.2.2.2 Les machines de fabrication du médicament DICLOGESIC

Les machines utilisées pour la fabrication du médicament DICLOGESIC sont citées en **Annexe V**.

4.3. Contrôle produit fini DICLOGESIC (diclofenac sodium 50 Mg)

4.3.1 Présentation du médicament DICLOGESIC (diclofenac sodium 50 Mg)

Diclogesic est un anti-inflammatoire non stéroïdien aux propriétés antalgiques et antipyrétiques. Il est indiqué dans le traitement des douleurs dorsales, douleurs musculaires aiguës (périarthrite, tendinite), arthrite rhumatoïde, crises de migraine .La fiche technique du médicament est cité en **Annexe VI**.

Le DICLOGESIC (diclofenac sodium 50 mg) est sous forme de 20 comprimées pelliculés gastro-résistants comme le montre la photo ci-dessous (figure 11) .



Figure 11. Boîte du DICLOGESIC (photographie originale)

4.3.2 Objectifs de cette étude

L'objectif des contrôles du produit fini est de valider que le DICLOGESIC (diclofenac sodium 50mg) est conformément fabriqués en comparant avec les normes utilisées la pharmacopée européenne et le dossier d'AMM de Dar El Dawa .

4.3.3 Responsabilités

Le contrôle de produit fini est sous la responsabilité du département de qualité assurance qualité (AQ) et le laboratoire contrôle de qualité (LCQ) .

Le laboratoire de contrôle de qualité est composé d'un laboratoire des analyses physico-chimiques et d'un laboratoire des analyses microbiologiques.

4.3.4 Analyses physicochimiques

4.3.4.1 Matériel et équipements

Notre étude demande

- De petit matériel comme des Béchers, des fioles, des entonnoirs, des spatules, pipettes.
- Des divers réactifs Acide chlorhydrique (HCl), un tampon phosphate (pH 6,8).
- Des appareils HPLC, Balance analytique, pH mètre, délitement Délitest .

4.3.4.2 Caractères et aspect

Ce sont des tests visuels concernant la couleur et aspect physiqueetc .

L'aspect du DIGLOGISIC est estimé par un simple contrôle visuel. Ce contrôle s'effectue sur 20 comprimés.

Selon la norme (Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition, 2017)

Ce médicament se présente sous forme de comprimé pelliculé, rond, biconvexe, de couleur jaunâtre à orange, gravé Dic50 sur une face. Boîte de 20.

4.3.4.3 Identification

- **Par HPLC**

HPLC est une méthode d'analyse physico-chimique basée sur la séparation et l'identification des constituants d'un mélange, qui utilise dans l'affinité intrinsèque d'un composé à la fois pour une «phase mobile» (généralement un solvant tamponné) et une «phase stationnaire» (support solide poreux avec enrobage).

Lors du dosage du principe actif (Diclofénac Sodium), l'identification du Diclofénac Sodium (DS) est effectué par rapport au Diclofénac Sodium standard de standard selon la Norme de Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition (2017).

Le temps de rétention du pic principal dans le chromatogramme de la préparation de l'échantillon correspond à celui de la préparation standard.

- **Masse moyenne et uniformité de masse**

- Peser individuellement 20 comprimés au hasard selon Procédure opératoire standardisée (POS) par une balance analytique.

- Imprimer le ticket de pesée qui doit contenir 20 essais ainsi que les résultats statistiques relatifs

- Déterminer en se référant aux résultats statistiques :

- La masse moyenne.

- La valeur maximale.

- La valeur minimale.

Norme (la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition ,2017)

Masse moyenne = 203,9 - 237,0 mg . Elle devra être comprise entre (220,5 mg \pm 7,5%).

- Déterminer l'écart limite de la masse moyenne en prenant en considération que 2 comprimés au plus sur 20 comprimés peuvent s'écarter de la masse moyenne d'un pourcentage de 7,5% ; mais la masse d'aucun des comprimés ne peut s'écarter de 15%.

Norme (la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition ,2017)

Uniformité de masse (sur 20 comprimées) :

\pm 7,5% de masse moyenne (2 unité au max).

\pm 15% de masse moyenne (0).

- **Désagrégation**

Ce test est destiné à déterminer la plus ou moins grande aptitude des comprimés à se désagréger, en milieu liquide, dans le temps précis.

Phase Acide

- En utilisant l'appareil de délitement Délitest selon la Procédure opératoire standardisée (POS) utilisation et entretien de Délitest (Désagrégation ; désintégration ; introduire) un comprimé dans chaque tube du panier.
- Suspendre l'ensemble dans un Bécher contenant 0,1N Acide chlorhydrique (HCl) et opérer sans disque pendant 120min.
- Retirez l'ensemble du liquide.

Norme (la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition ,2017)

Aucun signe de fissures ou de désintégration au bout de 02 heures.

Phase Tampon

- Opérer comme la phase acide en remplaçant le liquide dans le Bécher avec un tampon phosphate Potentiel Hydrogène 6,8 (pH 6,8) ; ajouter un disque à chaque tube et faire fonctionner l'appareil pendant 30 min.
- Retirez l'ensemble du liquide.
- Les comprimés passent le test si tous les six se sont désintégrés.

Norme (la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition ,2017)

Le temps de désagrégation est ≤ 30 min.

4.3.5 Analyses microbiologiques

Ces contrôles ont pour objectifs de garantir et assurer la qualité microbiologique du médicament et vérifier l'absence des bactéries pathogènes et d'altération.

4.3.5.1 Les équipements et le matériel

Notre étude a nécessité l'utilisation d'un matériel (mortier, tubes à essai, boîtes de pétris stériles ...etc.) et divers réactifs, de différents milieux de cultures réalisés par différents appareillages.

Les modalités opératoires de préparation des milieux de culture destinés aux contrôles microbiologiques sont citées en **Annexe VII**.

4.3.5.2 Préparation de l'échantillon

10g de produit (comprimés) sont broyés dans un mortier stérile puis dilué , pour les produits hydrosolubles à l'aide d'une solution tampon peptonée au chlorure de sodium à pH = 7 jusqu'à obtention d'un volume final (100 ml).

Réaliser des dilutions à 1/10 et 1/100 si nécessaire au 1/1000.

La figure 12 représente la méthode de préparation de la solution mère (10^{-1})

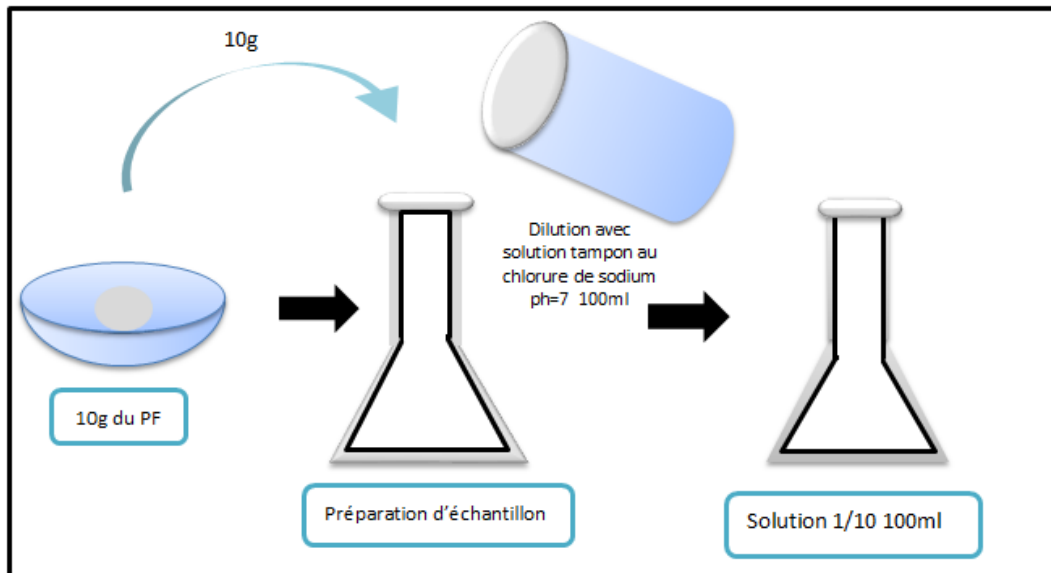


Figure 12. Préparation de l'échantillon

4.3.5.3 Dénombrement des germes totaux (ou flore aérobie mésophile totale F.T.A.M)

Dans cette analyse des boîtes Pétri d'un diamètre de 9cm ont été utilisés.

L'opération s'effectue sous une hotte stérile (poste de sécurité microbiologique PSM).

Prévoir 2 boîtes par milieu de culture , à l'aide d'une pipette graduée stérile, prendre 1ml de l'échantillon (10^{-1}), puis 15ml à 20ml de milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja (TSA) déjà liquifié au bain Marie puis refroidi à température de 45°C . Incuber les boîtes dans un incubateur BINDER à 30°-35° pendant 5 à 7 jours. Répéter les mêmes opérations pour le reste des dilutions en changeant de pipette pour chaque dilution.

Norme la (Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition, 2017)

$\leq 10^3$ UFC / g.

4.3.5.4 Dénombrement des levures et des moisissures

1ml des échantillons sontensemencées dans un milieu gélosé sabouraud dextrosé , les colonies formées sont comptées après 07 jours d'incubation à 20°-25°C.

Norme de la (Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition, 2017)

≤10² UFC / g .

4.3.5.5 Recherche d'*Escherichia coli*

Cette recherche doit être effectuée en 3 sous étapes qui sont

- Préparation d'un échantillon comme décrit précédemment.
- Prendre 10ml de l'échantillon préparé et l'ensemencer dans un flacon stériles avec 90 ml de bouillon aux peptones de caséine et de farine de soja TSB , mélanger et incuber pendant 18h-24h à 30°C.
- Le 2^{ème} jour, agiter le récipient puis transférer 10ml du bouillon TSB dans 90ml du bouillon Mac Conckey MCB, puis incuber à 42°-44°C.
- Le 3^{ème} jour, repiquer sur un milieu gélosé Mac Conckey MCA et incuber à 30°-35°C.

Norme (Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition, 2017)

Absence dans 1g de médicament.

4.3.6 Stockage du produit fini

Le stockage des médicaments est une étape logistique particulièrement sensible D'une part, les médicaments doivent être conservés conformément aux bonnes pratiques pharmaceutiques afin d'assurer et garantir la qualité du produit (hygiène, sécurité etc) d'autre part, l'organisation de stockage doit permettre d'éviter tout risque de contamination pouvant conduire médicaments graves pour la santé des patients.

Selon l'ICH « L'aptitude d'un médicament à conserver ses propriétés chimiques, physiques, microbiologiques et biopharmaceutiques dans les limites spécifiés, pendant toute sa durée de validité. »

A la fin du la production, la quantité des lots (un lot 562500 cps) est devisée en 4 quantités le tableau n°4 illustre leurs endroit de stockage ainsi que la durée de conservation

Tableau 4 .Stockage du produit fini

Quantité	Stockage	Durée de conservation
Quantité 1	Magasin	Jusqu'à la libération
Quantité 2	LCQ	Jusqu'à la fin des contrôles
Quantité 3	pharmacotheque	Jusqu'à la date de péremption
Quantité 4	Salle de stabilité	Stabilité réelle 36mois Stabilité accéléré 6mois

- **Étude de stabilité**

Les études de stabilité ont pour but de connaître l'évolution des produits pharmaceutiques dans des conditions données (température, humidité de l'air, lumière) dans un laps de temps donné. Le résultat déterminera la durée de conservation et les conditions de stockage recommandées de la substance active ou du médicament

Un médicament devient instable dans les situations suivantes

- Changement des caractères organoleptiques.
- Changement du pH.
- Test de dissolution non conforme.
- Altération de la qualité microbiologique.

Il existe deux types de stabilité

- Stabilité réelle dans une enceinte climatique de marque MEMMERT réglée à 30°C avec un taux d'humidité de 65%, les contrôles sont effectués chaque 3mois pendant 6 mois.
- Stabilité accélérée dans une enceinte climatique de 40°C avec 75% d'humidité, les contrôles sont effectués tous les 03mois pendant 36mois.

4.3.7 L'autodiagnostic BPF

Pour pouvoir interpréter les résultats de la grille des BPF, la méthode de radar ou Kiviat a été utilisé .C'est est un très bon outil d'analyse et un moyen visuel de faire état des niveaux de risque, des niveaux d'acceptabilité, des faiblesses d'un système et des pistes d'amélioration.

Il permet de représenter une situation à un instant T (en temps réel). C'est un outil de communication idéal lorsqu'il s'agit de faire état d'une situation complexe.

Dans cette étude le radar a été utilisé a fin de voir les exigences des BPF qui sont réalisé au sein de l' M.P.I pour avoir des produits pharmaceutiques conformément aux normes.

Cette grille permet à l'utilisateur de se situer et de voir les écarts existant entre les exigences requises par les BPF et les pratiques réelles. Elle est présentée sous forme d'un questionnaire qui s'articule autour des chapitres des BPF. A chaque question doit-être attribuée une notation. Quatre niveaux de notation sont proposés à savoir : conforme (100%), acceptable (66%), à améliorer (33%) et non conforme (0%).

Cette grille est présentée sous forme d'un tableau contenant les 09 chapitres des BPF, les questions autour des exigences et les notations.

Chapitre 5. Résultats et discussion

Chapitre 5. Résultats et discussion

5.1 Résultats des analyses physicochimiques

5.1.1 Caractères et Aspect

Les résultats de l'analyse visuelle des comprimés (aspect macroscopique) sont comme suit :

Comprimés oranges, ronds, biconvexes gastro résistant codé Dic50 d'un coté et plein de l'autre coté.

Les observations faites à l'œil nu sur les comprimés ont été réalisées par comparaison aux spécifications internes des laboratoires fabricants. Cependant, dans l'ensemble, les comprimés observés au cours du contrôle macroscopique présentent une uniformité d'aspects (couleur, forme, texture) et ne révèlent pas d'anomalies. On peut donc conclure que les comprimés contrôlés ne présentent pas de défauts de fabrication ou de conservation visibles à l'œil nu.

Donc l'apparence est conforme selon la norme de la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition, la figure 13 représente les résultats du contrôle visuel.



Figure 13 . Résultats du contrôle visuel de l'aspect et caractère du DICLOGESIC (photographie originale)

5.1.2 Résultats de HPLC

Selon la norme de la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition

Le temps de rétention du pic principal dans le chromatogramme de la préparation de l'échantillon (Diclofenac Sodium Standard de standard) correspond à celui de la préparation standard (Diclofenac Sodium standard), il est de = 8,3 min

Donc les résultats sont conformes.

5.1.3 Résultats de la masse moyenne et uniformité de masse

- **Masse moyenne :**

Les résultats de la masse moyenne des 20 comprimés pour le même lot du DICLOGESIC :

$$\text{La masse} = \sum_1^{20} \text{Masses} = 4,5792 \text{ g}$$

$$4,5792/20 = 0,22896\text{g}$$

La masse moyenne (\bar{x}) = 0,22896 g et en (mg) 228,96mg

Donc les résultats sont conformes avec la Norme (pharmacopée européenne 9^{ème} Edition,2017)

Masse moyenne = 203,9 - 237,0 mg (220,5 mg \pm 7,5%) .

- **Uniformité de masse**

Le tableau n° 5 illustre les résultats de la masse moyenne et uniformité de masse du produit fini DICLOGISIC

Tableau 5. Résultats de la masse moyenne et uniformité de masse

Comprimé n°	La masse (g)
1	0,2278
2	0,2304
3	0,2309
4	0,2288
5	0,2285
6	0,2296
7	0,2285
8	0,2332
9	0,2251
10	0,2268
11	0,2268
12	0,2286
13	0,2252
14	0,2330
15	0,2287
16	0,2279
17	0,2295
18	0,2305
19	0,2310
20	0,2284

Les résultats	
Nombre des comprimés (n)	20
La masse moyenne (\bar{x})	0,22896 g
S	0,00217 g
S relatif	0,95 %
La masse Minimale	0,2251 g
La masse Maximale	0,2332 g
Différence	0,0081 g
Somme	4,5792 g

Norme (la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition, 2017)

Uniformité de masse (sur 20 comprimées)

$\pm 7,5\%$ de masse moyenne (2 unité au max).

$\pm 15\%$ de masse moyenne (0).

En effet, pas plus de deux comprimés à $\pm 7,5\%$ et aucuns comprimés à $\pm 15\%$.

Donc les résultats d'uniformité de masse de 20 comprimés sont conformes aux normes cités par la Pharmacopée Européenne (9^{ème} édition).

5.1.4 Résultats de la désagrégation

Le tableau n °6 représente les résultats du temps de désagrégation de produit fini en comparaison avec les normes de la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition.

Tableau 6. Résultats du temps de désagrégation de produit fini

Résultats	Norme de Pharmacopée Européenne
Aucun signe de fissures ou de désintégration au bout de 2h.	Conforme
12 min	≤ 30 min

La phase acide

D'après les résultats : aucun signe de fissures ou de désintégration au bout de 2h.

La phase tampon

D'après les résultats obtenus, le temps de désagrégation est de 12 min, c'est un temps conforme aux normes de la Pharmacopée Européenne (9^{ème} édition).

Donc l'analyse physico-chimique, le produit fini DICLOGESIC est conforme aux normes du dossier technique et la Pharmacopée Européenne (9^{ème} édition).

5.2 Résultats des analyses microbiologiques

Le produit est considéré comme conforme s'il répond aux normes de la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition. Le résultat final est récapitulé dans le tableau n° 7 :

Tableau 7. Résultats du contrôle microbiologique de DICLOGESIC

Test	Résultat	Norme (Pharmacopée Européenne 9 ^{ème} édition)
Dénombrement des germes totaux (ou flore aérobie mésophile totale F.T.A.M)	< 10 UFC / g	$\leq 10^3$ UFC / g.
Dénombrement des levures et des moisissures	< 10 UFC / g	$\leq 10^2$ UFC / g.
Recherche d' <i>Escherichia coli</i>	Absence	Absence

• Interprétation des résultats

Le produit satisfait à l'essai si le nombre de germes aérobies viables totaux ou les levures et les moisissures par g ou par mL est inférieur ou égal aux normes requises, et absence total de germes spécifiques indice d'une contamination fécale ancienne soit *E. coli*.

Dans le cas de la FTAM les résultats obtenus sont de <10 UFC /g donc inférieure à la norme $\leq 10^3$ UFC/g donc il est conforme. Ces micro-organismes (flore aérobie mésophile totale) nous renseignent sur la charge microbienne initiale.

Dans le cas des levures et moisissures les résultats obtenus sont de <10 UFC /g donc inférieure à la norme qui de $\leq 10^2$ UFC/g donc il est conforme.

Dans le cas d'*E. Coli* les résultats montre aucune présence de colonie dans 1g donc il est conforme à la norme.

D'après les résultats obtenu le produit fini DICLOGESIC est considéré comme « conforme » en comparant toujours avec les normes de la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition.

5.3 Evaluation des BPF

La grille d'évaluation est constituée de l'item à évaluer, le choix de l'évaluation, le taux de véracité, le libellé de l'évaluation et un champ pour les commentaires.

L'outil de diagnostic proposé fournit un ensemble d'items, ces items sont sous forme affirmative.

L'utilisateur évalue leurs véracités. Ces ensembles items sont sous une forme synthétique. Un seul item peut résumer plusieurs exigences des BPF. Les items sont classifiés.

La grille d'évaluation est garnie par des commentaires qui permettent de rendre plus clair le sens des items.

Ces résultats permettent une visualisation directement les points forts et les points faibles des conformités des exigences des BPF.

Pour mieux visualiser et évaluer ces résultats, les pourcentages des chapitres des BPF réalisées au sein du M.P.I sont illustrés sous forme d'un radar (figure 14)

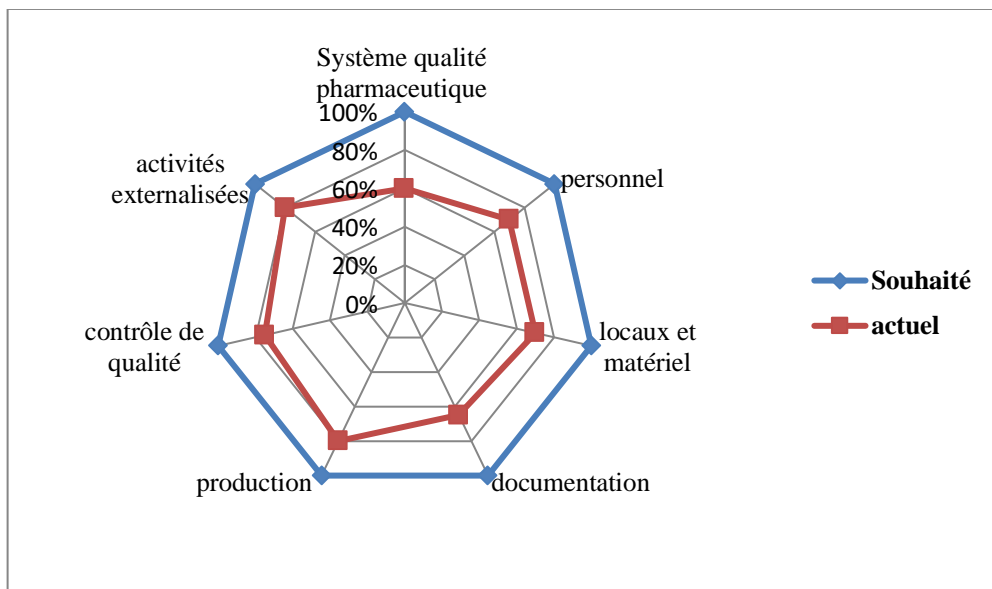


Figure 14. Représentation graphique radar des résultats des BPF

Le trait gras en rouge dans la représentation Radar représente le pourcentage de satisfaction de l'entreprise M.P.I par rapport aux exigences des BPF élaborés qui sont présentés en bleu.

Les résultats montrent que les chapitres des BPF sont conformes à 70% aux exigences souhaitées et ciblées par le guide des BPF, le tableau n°8 regroupe les pourcentages de satisfaction aux exigences BPF de chaque chapitre appliqué au niveau de l'entreprise.

Tableau 8. Pourcentages des chapitres des BPF

Chapitre	Pourcentages (%)
Chapitre 1. Système qualité pharmaceutique	60
Chapitre 2. Personnel	70
Chapitre 3. Locaux et matériel	70
Chapitre 4. Documentation	65
Chapitre 5. Production	80
Chapitre 6. Contrôle de qualité	75
Chapitre 7. Activités externalisées	80
Chapitre 8. Réclamations, défauts qualité et rappels de médicaments	70
Chapitre 9. Auto-inspection	60

Mise en œuvre du plan d'actions

Dans ce chapitre, nous allons proposer les actions d'amélioration qui pourront répondre aux dysfonctionnements constatés dans le laboratoire.

Ces actions comportent les exigences présentes dans chaque chapitre des BPF année 2015 .Elles comportent aussi la manière de les réaliser, la période de réalisation et justifier le choix de ces de ces actions. Pour mettre au clair, tout cela peut être regroupé dans un tableau n°9

Tableau 9. Plan d'actions des chapitres des BPF

Chapitres de la norme	Actions à entreprendre et Justification du choix de l'action
Chapitre 1 Système qualité pharmaceutique	-Elaboration et description des processus qui composent le système de management de la qualité à partir de la connaissance des activités du laboratoire. -Clarification des processus. -Facilité de contrôle des processus. Le contrôle continu permet la connexion entre les processus individuels au sein du système de processus, ainsi que leur combinaison et leur interaction.
Chapitre 2 Personnel	-Recrutement désignation d'un responsable de suivi des BPF. -Formation et sensibilisation de tout le personnel aux BPF. -Le personnel formé en BPH pourra contribuer, chacun dans sa structure, au suivi des BPF. Il sera le pont qui reliera ces structures avec la direction.
Chapitre 3 Locaux et matériel	-Respect des Bonnes pratiques d'hygiène des locaux et du matériel.
Chapitre 4 Documentation	-Une nouvelle approche présentant les exigences relatives à la documentation des BPF. A noter, également, la notion de contrôle des informations documentées.
Chapitre 5 Production	-l'usine de production a été dotée d'un laboratoire de contrôle qualité capable de fournir les prestations d'analyses nécessaires à son processus de production.
Chapitre 6 Contrôle de qualité	- Audits internes.
Chapitre 7 Activités externalisées	- Réaliser des audits fournisseur.
Chapitre 8 Réclamations, défauts qualité et rappels de médicaments	- Evaluer leur niveau de satisfaction et leur perception des non-conformités. - Identification des non-conformités et mise en place d'une procédure des actions correctives.
Chapitre 9 Auto-inspection	- Programmer des audits internes à des intervalles planifiés - Définir les critères d'audit - Elaboration des actions correctives, après audit, pour éliminer les non-conformités détectées et leurs causes - Activités de suivi des actions correctives, y compris la vérification des actions effectuées - Communication des résultats de vérification

Une réunion devrait se faire juste après avoir identifié les non-conformités et proposer un plan d'action pour avis des supérieurs.

Un planning prévisionnel devrait se faire pour la bonne continuité de ce stage. Ce planning permettra de visualiser le déroulement de ces actions (en cours et à exécuter).

Conclusion

Conclusion

Le présent travail est une contribution à l'élaboration des Bonnes pratiques de fabrication au sein de **MEDIPHARMA INTERNATIONAL**. Les missions confiées ont été menées avec une certaine méthodologie et réflexion, afin d'apporter de meilleures bases à la réussite du projet.

Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) s'appliquent aux étapes du cycle de vie des médicaments, depuis les essais des expérimentaux, jusqu'à la commercialisation.

Les lignes directrices sur les bonnes pratiques de fabrication aident les fabricants à garantir et assurer la qualité des produits et à fabriquer des produits pharmaceutiques conformément aux exigences légale et normatives.

Pour assurer une méthodologie crédible et transparente afin de donner confiance dans les résultats obtenus, nous avons utilisé une bibliographie robuste ainsi que le projet de la vérification des Bonnes Pratiques de Fabrication. En outre, un benchmarking des différents types des outils d'autodiagnostic a été réalisé pour élaborer notre cet outil d'autodiagnostic

Cet outil contient les principes, les prescriptions et l'essentiel des BPF afin de réunir la totalité des exigences. L'autodiagnostic se présente comme une solution rapide pour évaluer la situation de l'application des BPF et en identifier les axes possibles d'amélioration. Ceci donne la capacité de tracer les pratiques de la qualité ainsi que leurs progrès.

Les résultats obtenus durant cette étude ont permis d'évaluer la qualité microbiologique et physicochimique du DICLOGESIC.

Les BPF mis en place au sein de l'entreprise M.P.I sont conformes à 70% aux normes BPF ciblées et souhaitées. D'après les résultats obtenus lors de cette présente étude, lorsque les BPF sont bien appliquées et surveillées cela permet la fabrication des médicaments d'une bonne qualité pharmaceutique étant donné qu'aucun écart mineur ou majeur n'est détecté.

Les paramètres physico-chimiques montrent que ce médicament répond aux normes exigées par la Pharmacopée Européenne dans sa 9^{ème} édition et ne présentent aucune erreur.

Du point de vue microbiologique, le médicament répond aux normes et il y a pas une observation des germes pathogènes ou d'altération ou d'autres germes indices d'une contamination fécale

donc il ne représente aucun risque pour le consommateur. Ceci peut être expliqué par le respect des bonnes pratiques d'hygiène (BPH).

D'une manière générale l'ensemble des résultats obtenus lors des différents contrôles réalisés sur le DICLOGESIC 50 mg se présentant sous forme de comprimé pelliculé gastro-résistant élaboré au sein de l'entreprise pharmaceutique Medipharma International attestent la conformité aux normes exigées par la 9^{ème} édition de la Pharmacopée Européenne.

D'après les résultats de l'autodiagnostic on peut conclure que l'entreprise pharmaceutique Medipharma International applique les lignes directrices des bonnes pratiques de fabrication pour la fabrication du médicament DICLOGESIC.

En conclusion, le système qualité est toujours en évolution et se doit d'être améliorer en continu. Le niveau de qualité doit toujours être amélioré afin de satisfaire les clients et les parties intéressés. La mise en place de la démarche qualité a été une mission très intéressante à mener pour tous les aspects bénéfiques que cela a rapportés.

La mission principale de ce travail, a été effectuée avec succès. Même avec quelques difficultés observées, comme l'indisponibilité du personnel pour réaliser les tâches demandées et réunions, et la difficulté d'accès à la documentation interne de la société en générale ainsi que l'interdiction de la prise de photographie.

En perspectives, il serait intéressant de réaliser les points suivant :

- la conformité à l'égard des exigences générales concernant la compétence des laboratoires d'étalonnages et d'essais.
- la mise en place de la norme ISO/IEC 17025:2017 .
- la mise en place d'un système de management globale QHSE.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

1. **Agence nationale de la santé mondiale** ,(2014) ,Autorisation de la mise sur le marché /Avis aux demandeurs .
2. **Agence nationale de la santé mondiale** . Bonnes pratiques de fabrication BO n° 2015/12 bis du Ministère des affaires sociales et de la santé . Paris, France : DFAS ; Février 2016. 314p .
3. **Aiache J.M., Aiache S., Renoux R.** (2001). Les comprimés. In : Initiation à la connaissance du médicament.4^{ème} édition. Masson,p 155-67.
4. **Azzemou, R. Noureddine,M,Fekih,A** (2014). Contribution à l'optimisation d'un processus de production par le diagramme d'Ishikawa. Algérienne d'économie et gestion,2,7,21-34 P
5. **Borget , I .Vergnenègre, A.Chouaïd , C** (2017) . Accès au marché et nouveaux médicaments . Revue des Maladies Respiratoires Actualités , Numéro 2 , volume 9 , page 338-341
6. **Caruba, T . Jaccoulet, E .** (2015) . Pharmacologie et thérapeutique (1ere édition) . Edition Elsevier Masson , Page 17-21 , France .
7. **Caulin , C** (2008) . Historique de l'évaluation des médicaments en vue d'une autorisation de mise sur le marché. Journal français d'ophtalmologie, Numéro 1, Volume 31, Page 71-74 .
8. **Cahier de l'ordre national des pharmaciens.**(2019) . Qualité pharmaceutique – Sécuriser le parcours de soins du patient , n°15, 25-28P .
9. **Chippaux, J. P.** (2004). Pratique des essais cliniques en Afrique. IRD éditions.
10. **Doumandji , A** (2009) .Agroscopies (Notion de toxicologie).Edition INRA El Harrach , Page 43 , 52 , Alger
11. **Delarue , F.**(2000).A propos des dossiers de lot: application au service de conditionnement. Th. D : Pharmacie : Caen. P : 80.
12. **Faure , S, Guerriaud , M, Clère , N** (2014) . Bases fondamentales en pharmacologie (science de médicament) . 1 ere Edition Elsevier Masson, Page 153 , France
13. **Gaignault, G.A** (1982) . Principe de la recherche du médicament . Edition Masson, Page 75,Paris.
14. **Hedibel, M.**(2016).Dossier d'autorisation de mise sur le marché de médicaments en Algérie.
15. **International Council for Harmonisation ICH** le site officiel <https://www.ich.org/page/ctd>
16. **Larousse**, « Définitions : qualité - Dictionnaire de français Larousse ». <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/qualit>. Consulté le: 23-04-2021
17. **Le guide de BPF 2015**
18. **Le guide de BPF 2020**

19. **Le Hir, A. Chaumeil, J.C . Brossard,D** (2009) . Pharmacie Galénique (bonnes pratiques de fabrication des médicaments) . 9^{ème} édition .Edition Elsevier Masson , Page 1-35 , France .
20. **Le Hir, A. Chaumeil, J.C . Brossard,D . Charrueau , C** (2016) . Pharmacie Galénique (bonnes pratiques de fabrication des médicaments) . 10^{ème} édition .Edition Elsevier Masson , France .
21. **Mabille, C.** (2013). Place des essais cliniques de phases précoces dans le développement des médicaments (cas particulier de la phase 0) . Vol 1. , 97 page , France .
22. **Ministère de la santé** , (2016) Maroc <https://pharmacie.ma/uploads/pdfs/AMM.pdf>
23. **Ministère de la solidarité de la santé** , (2016) . Médicaments (Glossaire) .France <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/glossaire/>
24. **Mouly S , Delcey V , Diemer M , Bergmann J.F** (2008) . Évaluation de l'efficacité d'un médicament : de la découverte à la mise sur le marché Journal français d'ophtalmologie , Numéro 1,Volume 31 , Page 75-79
25. **Nivet J M** (2005) .Élaboration d'un CD-R interactif de formation aux bonnes pratiques de fabrication appliquées aux laboratoires de contrôle de la qualité . Annales Pharmaceutiques Françaises , Numéro 6, Volume 63 , page 429-432
26. **Organisation Mondiale de la Santé** (2014) . Bonnes pratiques de fabrication des produits pharmaceutiques : grands principes. Annex 2, WHO Technical Report Series, P 9-10 .
27. **Tikaji H. , Fukushima K. , Adachi Y. , Abe K. , Shigeta T., Arai R., Takita S., et Inomata N.,** (1986) . Toxicité Sub-chronique et chronique du L-105 chez le rat.Yakun to chiryo , 14, 6 :351-398
28. **Pharmacopée européenne** (2001) 3^{ème} édition
29. **Pharmacopée européenne** (2017) 9^{ème} édition
30. **Organisation mondiale de la santé** ,(2011).Les bonnes pratiques de fabrication .
31. **Rossetto Y.(1998)**. Pharmacotechnie industrielle, Phi 41 IMT Editions Tours, p524.
32. **Urfalino, P** (2001). L'autorisation de mise sur le marché du médicament : une décision administrative à la fois sanitaire et économique. Revue française des affaires sociales

Web références

33. **(Anonyme 1)** consulté le 08 avril 2021 <https://www.france-acouphenes.org/index.php/pathologies/dossiers/77-les-diverses-etapes-du-developpement-d-un-nouveau-medicament-et-de-son-acces-au-marche>
34. **(Anonyme 2)** consulté le 09 avril 2021 <https://www.inserm.fr/recherche-inserm/recherche-clinique/essais-cliniques-recherches-interventionnelles-portant-sur-produit-sante>
35. **(Anonyme 3)** consulté le 09 avril 2021 <https://www.novartis.be/fr/nos-activites/essais-cliniques/les-differentes-phases-d-un-essai-clinique>

36. (Anonyme 4) consulté le 09 avril 2021 <https://www.hopital-europeen.fr/recherche-clinique/departement-de-recherche-clinique/differentes-phases-des-essais-cliniques>
37. (Anonyme 5) consulté le 10 avril 2021 https://www.ligue-cancer.net/article/37840_les-differentes-phases-des-essais-cliniques
38. (Anonyme 6) consulté le 11 avril 2021 <https://www.interpharma.ch/themen/der-patient-im-mittelpunkt/fabrication-des-medicaments/?lang=fr#:~:text=Fabrication%20de%20m%C3%A9dicaments,sp%C3%A9cialement%20con%20A7u%20C3%A0%20cet%20effet>
39. (Anonyme 7) Consulté le 16 avril 2021 <http://www.axess-qualite.fr/qualite.html>
40. (Anonyme 8) Consulté le 18 Avril 2021 <https://static.webshopapp.com/shops/059913/files/063571662/good-manufacturing-practice-fr.pdf> , page 85 à 90
41. Le logiciel Google forms <https://www.google.com/intl/fr/forms/about/>

ANNEXES

6 Rabie Ethani 1442 22 novembre 2020	JOURNAL OFFICIEL DE LA REPUBLIQUE ALGERIENNE N° 69	15
<p>Décret exécutif n° 20-325 du 6 Rabie Ethani 1442 correspondant au 22 novembre 2020 relatif aux modalités d'enregistrement des produits pharmaceutiques.</p> <p>Le Premier ministre,</p> <p>Sur le rapport du ministre chargé de l'industrie pharmaceutique,</p> <p>Vu la Constitution, notamment ses articles 99-4° et 143 (alinéa 2) ;</p> <p>Vu la loi n° 02-11 du 20 Chaoual 1423 correspondant au 24 décembre 2002 portant loi de finances pour 2003, notamment son article 103 ;</p> <p>Vu la loi n° 09-03 du 29 Safar 1430 correspondant au 25 février 2009, modifiée et complétée, relative à la protection du consommateur et à la répression des fraudes ;</p> <p>Vu la loi n° 16-14 du 28 Rabie El Aouel 1438 correspondant au 28 décembre 2016 portant loi de finances pour 2017, notamment son article 92 ;</p> <p>Vu la loi n° 18-11 du 18 Chaoual 1439 correspondant au 2 juillet 2018, modifiée et complétée, relative à la santé, notamment son article 230 ;</p> <p>Vu le décret présidentiel n° 19-370 du Aouel Joumada El Oula 1441 correspondant au 28 décembre 2019 portant nomination du Premier ministre ;</p> <p>Vu le décret présidentiel n° 20-163 du Aouel Dhou El Kaada 1441 correspondant au 23 juin 2020, modifié et complété, portant nomination des membres du Gouvernement ;</p> <p>Vu le décret exécutif n° 92-284 du 6 juillet 1992 relatif à l'enregistrement des produits pharmaceutiques à usage de la médecine humaine ;</p> <p>Vu le décret exécutif n° 15-309 du 24 Safar 1437 correspondant au 6 décembre 2015 portant missions, composition, organisation et fonctionnement des commissions spécialisées créées auprès de l'agence nationale des produits pharmaceutiques à usage de la médecine humaine ;</p> <p>Vu le décret exécutif n° 19-190 du 30 Chaoual 1440 correspondant au 3 juillet 2019 fixant les missions, l'organisation et le fonctionnement de l'agence nationale des produits pharmaceutiques ;</p> <p>Vu le décret exécutif n° 20-271 du 11 Safar 1442 correspondant au 29 septembre 2020 fixant les attributions du ministre de l'industrie pharmaceutique ;</p> <p>Décète :</p> <p>Article 1er. — En application des dispositions de l'article 230 de la loi n° 18-11 du 18 Chaoual 1439 correspondant au 2 juillet 2018, modifiée et complétée, relative à la santé, le présent décret a pour objet de fixer les modalités d'enregistrement des produits pharmaceutiques à usage de la médecine humaine et de déterminer les missions, la composition, l'organisation et le fonctionnement de la commission d'enregistrement des produits pharmaceutiques, créée auprès de l'agence nationale des produits pharmaceutiques, désignée ci-après la « commission » ainsi que les conditions d'octroi, de renouvellement, de retrait, de transfert et de cession de la décision d'enregistrement.</p>	<p style="text-align: center;">CHAPITRE 1^{er}</p> <p style="text-align: center;">COMMISSION D'ENREGISTREMENT DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES</p> <p style="text-align: center;">Section I</p> <p style="text-align: center;">Missions et composition</p> <p>Art. 2. — La commission est chargée de donner son avis, sur :</p> <ul style="list-style-type: none">— les demandes d'enregistrement des produits pharmaceutiques ;— les demandes d'autorisations temporaires d'utilisation des médicaments non enregistrés. <p>La commission est chargée également d'émettre un avis, sur toute demande qui lui est soumise par le directeur général de l'agence nationale des produits pharmaceutiques, notamment :</p> <ul style="list-style-type: none">— les demandes de pré-soumission de l'enregistrement des produits pharmaceutiques ;— les demandes de renouvellement et de modification des décisions d'enregistrement ;— les demandes de transfert, de retrait et de cession des décisions d'enregistrement ;— toute question relative aux données cliniques et techniques en matière d'enregistrement des produits pharmaceutiques. <p>Art. 3. — La commission donne son avis, en outre, sur l'intérêt thérapeutique, l'efficacité, l'innocuité, la qualité et la sécurité de tout produit pharmaceutique à base de nouvelles substances actives soumis à l'enregistrement et, le cas échéant, sur les médicaments génériques et biotérapeutiques similaires.</p> <p>Elle donne aussi son avis sur toute extension ou modification des indications thérapeutiques des produits pharmaceutiques, autres que les restrictions d'indications liées à un problème de sécurité et/ou d'innocuité, ainsi que sur toute extension de dosage, de forme pharmaceutique ou de toute nouvelle présentation, le cas échéant.</p> <p>Elle émet, également, son avis sur l'évaluation scientifique des bénéfices, des risques et de la valeur thérapeutique des produits pharmaceutiques.</p> <p>Art. 4. — La commission est composée :</p> <ul style="list-style-type: none">— d'un (1) représentant du ministre chargé de l'industrie pharmaceutique, ayant des compétences et des qualifications dans le domaine pharmaceutique, président ;— d'un (1) représentant du ministre chargé de la santé, ayant des compétences et des qualifications dans le domaine pharmaceutique ;	

Annexe II La veille légale

Textes	Type de texte	J.O.R.A. N°=	Date	Année	Page
Décret N° 84-387 du 22 décembre 1984 fixant les mesures destinées à protéger les documents classifiés.	Décret	/	26 Décembre 1984	1984	1608
Décret exécutif n°90-277 du 15 septembre 1990, portant création mission composition et fonctionnement du comité technique du transport de matières dangereuses.	Décret				
Loi n°99-09 du 15 Rabie Ethani 1420 correspondant au 28 juillet 1999, relative à la maîtrise de l'Énergie.	Loi	J.O N°55	20 Rabie Ethani 1420 -2 Aout 1999	1999	Page 3
Décret exécutif n° 04-415 du 20 décembre 2004 fixant les conditions de délivrance des autorisations d'exercice des activités de transport routier de personnes et de marchandises	Décret				
Décret présidentiel n°05-118 du 2 Rabie El Aouel 1426 correspondant au 11 avril 2005 relatif à l'ionisation des denrées alimentaires.	Décret				
Arrêté interministériel du 28 chaabane 1418 correspondant au 28 Décembre 1997 fixant la liste des produits de consommation présentant un caractère de toxicité ou un risque particulier ainsi que les listes des substances chimiques dont l'utilisation est interdite ou réglementée pour la fabrication desdits produits. Arrêté interministériel du	Arrêté	J.O N°18	Aouel Dhou EL Hidja 1418 29 Mars 1998	1998	Page 21

<p>24 Safar 1426 correspondant au 4 Avril 2005 modifiant l'arrêté interministériel du 28 chaabane 1418 correspondant au 28 Décembre 1997 fixant la liste des produits de consommation présentant un caractère de toxicité ou un risque particulier ainsi que les listes des substances chimiques dont l'utilisation est interdite ou réglementée pour la fabrication desdits produits.</p>	<p>Arrêté</p>	<p>J.O N°34</p>	<p>2 Rabie Ethani 1426 11 Mai 2005</p>	<p>2005</p>	<p>Page 31</p>
<p>Arrêté interministériel du 13 chaabane 1420 correspondant au 21 Novembre 1999 relatif aux température et procédés de conservation par réfrigération, congélation ou surgélation des denrées alimentaires.</p>	<p>Arrêté</p>	<p>J.O N°87</p>	<p>30 chaabane 1420 8 décembre 1999</p>	<p>1999</p>	<p>Page 15</p>
<p>Décret exécutif N°04-415 du 8 Dhou El Kaada 1425 correspondant au 20 décembre 2004 fixant les conditions de délivrance des autorisations d'exercice des activités de transport routier de personnes et de marchandises.</p>	<p>Décret</p>	<p>J.O N°82</p>	<p>10 Dhou El Kaada 1425 - 22 décembre 2004</p>	<p>2004</p>	<p>Page 17</p>
<p>Décret exécutif N° 05-484 du 20 Dhou El Kaada 1426 correspondant au 22 décembre 2005 modifiant et complétant le décret exécutif N° 90-367 du 10 novembre 1990 relatif à l'étiquetage et à la présentation des denrées alimentaires.</p>	<p>Décret</p>	<p>J.O N°83</p>	<p>23 Dhou El Kaada 1426 - 25 décembre 2005</p>	<p>2005</p>	<p>Page 3</p>

Décret exécutif N° 05-495 du 24 Dhou El Kaada 1426 correspondant au 26 décembre 2005 relatif à l'audit énergétique des établissements grands consommations d'énergie.	Décret	J.O N°84	27 Dhou El Kaada 1426 - 29 décembre 2005	2005	Page 14
Loi N° 09- 03 du 29 safar 1430 correspondant au 25 février 2009 relative à la protection du consommateur et à la répression des fraudes.	Loi	J.O N°15	11 Rabie El Aouel 1430 - 8 Mars 2009	2009	Page 10
Arrêté du 3 Rabie El Aouel 1430 correspondant au 28 février 2009 portant dispense de l'indication du numéro de lot sur l'étiquetage de certaines denrées alimentaires.	Arrêté	J.O N°19	28 Rabie El Aouel 1430 - 25 Mars 2009	2009	Page 77
Loi n°10-05 du 5 Ramadhan 1431 correspondant au 15 août 2010, modifiant et complétant l'ordonnance n°03-03 du 19 Jomada El Oula 1424 correspondant au 19 juillet 2003 relative à la concurrence. Loi n°10-06 du 5 Ramadhan 1431 correspondant au 15 août 2010 modifiant et complétant la loi n°04-02 du 5 Jomada El Oula 1425 correspondant au 23 juin 2004 fixant les règles applicables aux pratiques commerciales	Loi	J.O N°46	18/08/2010	2010	

Annexe III. Questionnaire

Diagnostic de la boîte pharmaceutique Medipharma International

Dans le cadre d'une étude lancée par des étudiantes du Master Sécurité Agroalimentaire et Assurance Qualité sur les BPF, ce questionnaire est réalisé pour aider à connaître l'entreprise au profond.

1. Domaine d'activité

Une seule réponse possible

Commerce

Pharmaceutique

Industrie

2. Statut juridique

Une seule réponse possible

EURL

SARL

SPA

3. Secteur d'activité

Une seule réponse possible

Public

Privé

4. Quel est la taille de l'entreprise ?

Une seule réponse possible

Petite Moyenne Entreprise

Grande Entreprise

5. Effectifs de l'entreprise :

Une seule réponse possible

Entre 10 et 49 salariés

Entre 50-249 salariés

250 salariés et plus

6. Votre entreprise est-elle certifiée ?

Une seule réponse possible

Oui

Non

7. Si non, pensez-vous à implanter un système de management et se certifier dans le futur ?

ISO 9001 : 2015

ISO 14001 : 2015

ISO 17025 : 2017

8. Quelles sont les aspects environnementaux significatifs de votre activité (par exemple : rejets, bruit) ?

Les aspects environnementaux sont :

- Gestion des déchets dangereux
- Les déchets standard
- Les effluent liquides industriels

9. Quelles sont vos actions mises en place pour réduire les impacts de votre activité sur l'environnement ?

Les actions sont :

- Elimination par incinération société ECFERAL chargé enlèvement et incinération
- Tri sélectif sur site et évacuation par extranet
- Faire des analyses des effluents liquides chaque trimestre avec l'organisme agréé , ONEDD organisme national d'environnement et le développement durable
- Et enlèvement de ces effluents en cas de constatations des écarts dans le bulletin d'analyses
- Une convention avec SEAAL pour traitement de ses effluents en cas de nécessité

10. Prenez-vous la sécurité et la santé de votre personnel au centre de vos intérêts ?

Une seule réponse possible

Oui

Non

11. Quelles sont les risques liés à votre activité ?

Les dangers sont :

- Matières premières dangereuses
- Réactifs chimiques
- Article de conditionnement
- Produit inflammable (alcool, gasoil)

Les risques sont :

- Maladies professionnelle
- Risques des matières dangereuses
- Risques incendies
- Risques des réactifs chimiques

12. Les conditions de travail et les compétence du personnel sont elles vérifiées pour chaque processus ?

Une seule réponse possible

Oui

Non

13. Travaillez-vous à l'exportation ?

Une seule réponse possible

Oui

Non

14. Vous avez la capacité d'innover de nouveaux produits ?

Une seule réponse possible

Oui

Non

Annexe IV La grille d'audit des BPF

Champ 1. Système d'assurance de la qualité

Grille d'Audit

Partie Réglementaire

1) Enregistrement de la société

- Licence d'exploitation

Oui	Non
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Délivré Juillet 2020 par Le ministère de la santé

- Autorisation d'exercer

Oui	Non
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Délivré le 20 Mai 2020 par Le ministère de la santé

- Certification BPF

Oui	Non
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

2) Enregistrement des produits

- Pour le marché national tous les produits ont-ils l'autorisation de la mise en marché (AMM)

Oui	Non
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

La date de validité 2ans

- Pour l'export avez vous enregistré vos produits dans d'autre pays

Oui	Non
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Partie Organisationnelle

-Pouvez – vous nous fournir un organigramme fonctionnel du site

Oui	Non
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Partie Technique

- Avez – vous de disponible le plan général de situation des principales machines et équipements

Oui	Non
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Conformité aux BPF

1) Système d'assurance qualité du site

- Avez – vous un système d'assurance de la qualité

Oui	Non
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

La liste actualisée des procédures doit nécessairement inclure (cocher si oui) :

X	Procédure des procédures
X	Procédure de libération des lots
X	Procédure de gestion des changements (production et contrôle)
X	Procédure de gestion des retours réclamations et rappels de produits
X	Procédure de destruction des déchets des produits défectueux ou périmés
X	Procédure d'auto infection et procédure d'audet de qualification de vos fournisseurs

Si non – expliquez pourquoi :.....

.....

Inspection de votre Site

- Date du dernier audit pharmaceutique réalisé par votre autorité Nationale :

11 Avril 2021

- Avez vous été audité par les autorités de Santé d'autres Pays

Oui

Non

Si oui, indiquez les Pays concernés :.....

.....

Champ 2 . qualification / validation

Qualification

- A réception, effectuez – vous pour l'ensemble de vos installations, machines et équipements les qualifications, suivantes :

Qualification à l'installation

Oui

Non

Qualification opérationnelle

Qualification de performance

- Si non, expliquez votre démarche:.....

.....

- En cas de changement important sur les machines, équipements et installations, effectuez vous des requalifications

Oui

Non

Si non, expliquez votre démarche :

.....

Validation

Pré-requis : les installations, systèmes et équipements qui seront utilisés pour cette phase doivent avoir été préalablement qualifiés avant toute validation.

1) Validation des procédures de fabrication :

- Est ce que les procédés de fabrication de vos produits sont validés

Oui	Non
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Si non, expliquez votre démarche de validation

- Prospective	Oui	Non
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Simultanée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Rétrospective	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2) Validation des méthodes d'analyses :

- Effectuez vous systématiquement une validation des techniques d'analyses utilisées

Oui	Non
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Si non, expliquez votre démarche :
.....

3) Validation des systèmes informatisés :

- Possédez vous des systèmes informatisés	Oui	Non
	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Ces systèmes sont ils validés	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Si non, expliquez votre démarche :

3) Validation du nettoyage

- Effectuez vous une validation pour informer l'efficacité des procédures de nettoyages utilisée pour les installations, machines équipements

Oui	Non
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Si non, expliquez votre démarche :
.....

Revalidation

- Suite à des changements importants, effectuez vous des revalidations

Oui	Non
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Si oui, types de revalidation effectuées

- A la suite de modifications

- Revalidation périodique

Si non, expliquez votre démarche :

.....

Champ 3 . personnel

Organigramme

- Pouvez – vous nous fournir un organigramme fonctionnel de votre site

Oui

Non

Postes clés

- Avez vous un responsable de production

Oui

Non

- Avez vous un responsable de contrôle de la qualité

Le responsable de contrôle de qualité est - il indépendant de la production

Oui

Non

Si non, expliquez votre démarche :

.....

- Avez – vous établi des fiches de fonction pour chacun des postes clés

Oui

Non

Si non, expliquez votre démarche:

.....

- Avez vous une personne autorisée (qualifiée) au niveau de votre site pour la libération du lot de produit fini pour la vente

Oui

Non

Si non, expliquez votre démarche :

.....

- La personne autorisée fait – elle appel, dans sa démarche de conformité, aux postes clés :

Au niveau de la production

Oui

Non

Au niveau du contrôle de la qualité

Si non, expliquez votre démarche. :

Formation

- La formation aux BPF est – elle assurée pour l’ensemble du personnel concerné par des tâches

Pharmaceutiques

Oui

Non

Si non, expliquez votre démarche:

.....

- Cette formation est – elle effectuée :

Formation interne au niveau du site

Formation externe

- Existe t – il un programme de formation continue aux BPF

Oui

Non

Si non, expliquez votre démarche :

.....

- Pour le personnel nouvellement engagé mettez –vous en place :

Une formation spécifique aux BPF

Oui

Non

Une formation d’habilitation au poste de travail

Si oui, cette formation est – elle assurée :

Formation interne

Formation externe

Si non, expliquez votre démarche :

.....

Hygiène du personnel

- Une visite médicale à l’embauche doit être effectuée. Le faites – vous ?

Oui

Non

Si non, expliquez votre démarche :

.....

- Avez – vous un dossier médical pour chaque membre du personnel

Oui

Non

- Effectuez – vous une formation du personnel portant par les pratiques d’hygiène corporelle

Oui

Non

Si oui, qui effectue cette formation ?

Formation interne

Formation externe

Si non, expliquez votre démarche :

.....

- Effectuez – vous une formation spéciale pour les personnes travaillant dans les Zones d’Atmosphère Contrôlée (Z.A.C) ou zones où sont manipulés des produits hautement actifs

Oui	Non
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Si oui, qui effectue cette formation ?

Formation interne	<input checked="" type="checkbox"/>	Formation externe	<input type="checkbox"/>
-------------------	-------------------------------------	-------------------	--------------------------

Si non, expliquez votre démarche:

.....

- Avez – vous un règlement intérieur incluant l’ensemble de ces consignes d’hygiène

Oui	Non
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Si non, expliquez votre démarche:

.....

- Les consignes générales d’hygiène sont – elles affichées

Oui	Non
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Si non, expliquez votre démarche:

.....

Procédure d’habillement

- Avez – vous une procédure générale d’habillement

Oui	Non
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Si non, expliquez votre démarche :

.....

- Avez – vous une procédure spécifique d’habillement pour entrer :

Zones de production non stériles	<input checked="" type="checkbox"/>	Oui	<input type="checkbox"/>	Non
Zones de production obligatoirement stériles	<input checked="" type="checkbox"/>	Oui	<input type="checkbox"/>	Non

Si non, expliquez votre démarche:

.....

Champ4 .Documentation

Document d’enregistrement

Le fabricant est-il en possession du dossier technique correspondant à l’AMM obtenue ?

Oui	<input checked="" type="checkbox"/>	Non	<input type="checkbox"/>
-----	-------------------------------------	-----	--------------------------

Si non, expliquez pourquoi.

.....
.....

Préparation, mise en œuvre et gestion des documents

- Les instructions utilisées concernant la fabrication, le conditionnement et le contrôle son-telles disponibles ?

Oui Non

Si non, expliquez votre démarche.

.....
.....

- Ces instructions sont-elles en conformité avec le dossier AMM ?

Oui Non

Si non, expliquez votre démarche.

.....
.....

- Existe-t-il une procédure définissant les responsabilités pour la préparation, la mise en œuvre et la gestion de tous ces documents ?

Oui Non

Si non, expliquez votre démarche.

.....
.....

Données brutes

- Les données brutes sont-elles intégrées :

Dans les comptes-rendus Oui Non
Dans les cahiers ou registres Oui Non

Si non, expliquez votre démarche.

.....
.....

- Les corrections concernant les données brutes sont-elles justifiées, datées et signées par une personne responsable ?

Oui Non

Si non, expliquez votre démarche.

.....
.....

Documents nécessaires

Etiquetage

- Une législation nationale existe-t-elle pour l'étiquetage des produits finis ?

Oui Non

Si non, expliquez votre démarche.

.....
.....

Spécifications et méthodes d'essais

- Les méthodes d'essais utilisées sont-elles validées ?

Oui Non

Si non, expliquez votre démarche.

.....
.....

Dossiers de fabrication de lots

- Une procédure existe-t-elle pour la préparation des dossiers indiquant les documents nécessaires ?

Oui Non

- Existe-t-il un dossier de lot pour chaque produit fabriqué ?

Oui Non

Si non, expliquez votre démarche.

.....
.....

- Le dossier de lot indique-t-il :

-Contrôles pratiqués en cours de fabrication, avec résultats documentés ?

Oui Non

-Indication des rendements pour les différentes étapes intermédiaires de la fabrication ?

Oui Non

-Le dossier final de fabrication est-il approuvé et signé par une personne responsable ?

Oui Non

Si non, expliquez votre démarche.

.....
.....

Dossiers de conditionnement de lot

Un dossier de lot existe-t-il pour l'étape de conditionnement ?

Oui Non

Si non, expliquez votre démarche.

.....
.....

Dossiers de contrôle de qualité. certificats d'analyse

Une liste actualisée des méthodes d'essais utilisées existe-t-elle ?

Oui Non

Si non, expliquez votre démarche.

.....
.....

Le laboratoire de contrôle de la qualité a-t-il en sa possession :

-Dernière édition des pharmacopées en vigueur ?

Oui Non

-Autres formulaires officiels ?

Oui Non

Si non, expliquez pourquoi.

.....
.....

Le document correspondant à l'analyse (feuille de travail, feuille de paillasse ...) est-il vérifié par une personne responsable ?

Oui Non

Si non, expliquez votre démarche.

.....
.....

La vérification finale et l'acceptation du dossier d'analyse sont-elles effectuées par une personne autorisée ?

Oui Non

Si non, expliquez votre démarche.

.....
.....

Le certificat d'analyse édité après vérification de la conformité est-il en accord avec les spécifications du dossier AMM ?

Oui Non

Si non, expliquez pourquoi.

.....
.....

Le certificat d'analyse est-il signé par la personne autorisée ?

Oui Non

Si non, expliquez votre démarche.

.....
.....

Registres

Des registres, carnets d'entretien, cahiers de vie existent-ils pour les principales machines et équipements utilisés ?

Oui Non

Si non, expliquez votre démarche.

.....
.....

Ces registres, cahiers de vie mentionnent-ils, selon les cas, les validations, les étalonnages, les opérations de nettoyage ou de réparation, les opérations d'entretien indiquant dates et noms des personnes ayant effectué ces opérations ?

Oui Non

Si non, expliquez pourquoi.

.....
.....

Vérification. double signature

Une vérification de certaines étapes critiques de la fabrication (exemple : pesée) est-elle effectuée par une autre personne ?

Oui Non

Si oui, cette personne signe-t-elle la vérification effectuée ?

Oui Non

Si non, expliquez pourquoi.

.....

Champ 5 . magasin
Réception – Expédition

Etat, adaptation des locaux, rangement, propreté

- Le magasin est il identifié Oui Non

Si non, expliquez votre démarche :

.....

- Existe t – il un organigramme spécifique avec responsabilité

Oui Non

Si non expliquez pourquoi :

- Le rangement et la propreté sont – ils

Satisfaisants Non satisfaisants

- Existe t-il une zone spécifique pour la réception des matières premières et leur échantillonnage

Oui Non

Si non, expliquez votre démarche

.....

.....

- Existe t-il une zone quarantaine Oui Non

Si non, expliquez votre démarche:

.....

- Existe t-il une zone spécifique réservée à la pharmacothèque

Oui Non

- Existe t-il une zone spécifique pour conserver les produits retournés, périmés et défectueux

Oui Non

- Existe-t-il un système informatique de gestion du magasin

Oui Non

Les procédures suivantes doivent être mise en place (cocher si oui)

Procédure d'entrée et de sortie du personnel du magasin incluant la procédure d'habillement

Procédure de réception des matières premières et articles de conditionnement

Procédure d'échantillonnage et étiquetage correspondant

Procédure de mise en quarantaine et étiquetage correspondant

Procédure de nettoyage des contenants à réception

Procédure de validation du système informatisé

- Procédure d'identification d'un produit bien défini, de sa réception sur stockage et sa distribution.
- Procédure de contrôle des températures du magasin .
- Procédure de contrôle de la chambre froide.
- Procédure concernant la règle FI / FO ou FE / FO pour la distribution des produits finis
- Procédure de libération des matières premières et articles de conditionnement après contrôle.
-
- Procédure d'inventaire et de réconciliation.
- Procédure de rappel.
- Procédure concernant la réception, le stockage et la distribution des solvants inflammables ou réactifs dangereux
- Procédure de nettoyage du magasin .
- Procédure de lutte contre les insectes et rongeurs .
- Procédure d'hygiène et de sécurité.

Champ 6 .Fabrication non stérile produits hautement actifs

Généralités

Etat, adaptation des locaux

- Un plan actualisé des locaux existe-t-il ? Oui Non
- Les locaux sont-ils ordonnés selon l'ordre logique des opérations de fabrication ?
Oui Non
- Les locaux sont-ils bien rangés, propres ?
Oui Non

Organisation - responsabilités

Avez-vous un organigramme actualisé et spécifique pour la fabrication ?

Oui Non

Les responsabilités au niveau de la fabrication sont-elles clairement définies ?

Oui Non

Installations, machines et équipement

Les installations, machines et équipement ont-ils été qualifiés à réception ?

Oui Non

Si non, expliquez votre démarche.

.....

Les installations, machines et équipement utilisés ont-ils été validés ?

Oui Non

Si non, expliquez votre démarche.

.....

.....

Fabrication non stérile

Machines et équipement

Avant utilisation, les machines et équipement sont-ils nettoyés ?

Oui Non

Avant utilisation, une vérification du vide de la ligne de fabrication est-elle effectuée ?

Oui Non

Si non, expliquez votre démarche.

.....

.....

Avant utilisation , le local utilisé et la machine concernée sont-ils identifiés pour la fabrication en cours : nom du produit , numéro de lot , date ?

Oui Non

Les zones de production sont-elles clairement éclairées ?

Oui Non

Opérations pharmaceutiques de base

Pesée

Les balances de production sont-elles, avant toute utilisation, journallement étalonnées ?

Oui Non

Si non, expliquez votre démarche.

.....

.....

Les pesées effectuées sont-elles vérifiées, avant passage en fabrication par une seconde personne, avec double signature ?

Oui Non

Fabrication

Contrôles en cours de fabrication

-Des contrôles en cours de fabrication sont-ils effectués ?

Oui Non

-Les résultats de ces contrôles sont-ils intégrés dans le dossier de fabrication ?

Oui Non

Echantillonnage pour le contrôle de qualité

L'échantillonnage du produit vrac est-il effectué :

-Par la production ? Oui Non

-Par le contrôle de qualité ? Oui Non

Compte rendu de la fabrication

Le compte rendu de fabrication correspond-il au dossier d'autorisation de mise sur le marché concernant les différentes opérations pharmaceutiques effectuées ?

Oui Non

Si non, expliquez votre démarche.

.....
.....

Le compte rendu présenté donne-t-il les précisions suivantes :

-Produit précédemment fabriqué ? Oui Non

-Nettoyage machine et matériel avant utilisation ? Oui Non

-Vérification du vide de la ligne de fabrication, avant utilisation ?

Oui Non

-Rendements intermédiaires (si nécessaire) et rendement final des opérations de fabrication ? Oui Non

Le compte rendu final de fabrication est-il vérifié, avant acceptation définitive, par une personne autorisée ? Oui Non

Prévention de la contamination croisée

Des précautions sont-elles prises pour les produits secs afin d'éviter la formation et la dispersion des poussières ? Oui Non

Existe-t-il un système de pression différentielle entre les différents locaux pour éviter toute contamination ? Oui Non

Des procédures écrites existent-elles pour vérifier l'absence de contamination physicochimique ?

Oui Non

Si non, expliquez votre démarche.

.....
.....

Système de traitement d'air, ventilation

Existe-t-il un système de traitement d'air centralisé ?

Oui Non

Si non, expliquez votre démarche.

.....
Procédures

Les procédures suivantes doivent être mises en place (cochez si oui).

- | | |
|---|--|
| X | Procédure d'entrée et de sortie du personnel autorisé en zone de production. |
| X | Procédure d'habillement. |
| X | Procédure générale de nettoyage du matériel. |
| X | Procédure générale d'étalonnage des balances. |
| X | Procédures d'étiquetage spécifiques pour les produits intermédiaires et vrac. |
| X | Procédure d'étiquetage du matériel de production après nettoyage. |
| X | Procédure d'échantillonnage du produit vrac pour le contrôle de qualité -délégation. |
| X | Procédure de retraitement d'un lot. |
| X | Procédure de changement des filtres de ventilation. |
| X | Procédure de suivi de la température et de l'humidité en zones de production. |

Produits hautement actifs

Le site fabrique-t-il des produits à base :

- | | | |
|---|---|---|
| -Pénicillines ou autres antibiotiques ? | Oui <input checked="" type="checkbox"/> | Non <input type="checkbox"/> |
| -D'hormones, d'agents cytotoxiques ? | Oui <input type="checkbox"/> | Non <input checked="" type="checkbox"/> |
| -De substances hautement actives ? | Oui <input type="checkbox"/> | Non <input checked="" type="checkbox"/> |

Fabrication en "système clos"

Ces fabrications sont-elles effectuées dans des zones séparées, en "système clos" ?

Oui Non

Si oui, ces zones disposent-elles d'un système de ventilation autonome ?

Oui Non

Une procédure d'habillement spécifique existe-t-elle ?

Oui Non

Ces zones incluent-elles un sas d'entrée et de sortie du personnel ?

Oui Non

Champ 7 . Conditionnement et articles de conditionnement

Etat, Adaptation des locaux, Rangement, Propreté

- L'atelier de conditionnement est il identifié Oui Non

Si non, expliquez votre démarche :

.....
.....

- Le rangement et la propreté sont ils ?

Satisfaisants

Non satisfaisants

- Cet atelier est il adapté pour permettre le flux logique du personnel et des matières

Oui

Non

Si non, expliquez votre démarche:

.....
.....
.....

- Existe-t-il un organigramme spécifique avec responsabilités

Oui

Non

Les machines utilisées pour le conditionnement

- Chaque machine de conditionnement est – elle identifiée, avec indication du nom du produit conditionné, N° du lot, date, et spécimen des articles de conditionnement

Oui

Non

Si non, expliquez votre démarche :

.....
.....
.....

Si la machine comprend des équipements de mesure ou de contrôle, ces différents éléments sont ils validés

Oui

Non

Si non, expliquez votre démarche :

.....
.....
.....

Documentation

Un dossier final de conditionnement doit être établi, le faites – vous

Oui

Non

Si non, expliquez votre démarche :

.....
.....

Ce dossier de conditionnement doit inclure (cocher si oui):

Ordre de conditionnement

Indication des contrôles en cours

- Echantillonnage
- Calcul des rendements

Procédures

Les procédures suivantes doivent être mise en place (cocher si oui)

- Procédure d’habillement
- Procédure de vide de ligne avant tout démarrage du conditionnement,
- Procédure de contrôle en cours de conditionnement incluant par exemple le test d’étanchéité pour les plaques thermoformées,
- Procédure d’échantillonnage de produits finis à l’attention du laboratoire de contrôle = Délégation,
- Procédure de l’étiquetage pour les produits intermédiaires dans l’attente de la libération libération du lot,
- Procédure de validation pour équipements de mesure et les différents systèmes électroniques présents sur la chaîne,
- Procédure de réconciliation des articles de conditionnement imprimés (retours, destructions),
- Procédure d’identification de la zone de conditionnement manuel,
- Procédure de nettoyage, de décontamination,
- Procédure d’hygiène et de sécurité si nécessaire.

Champ 8 .Contrôle de qualité

Laboratoire de physicochimie

Etat, adaptation des locaux, rangement, propreté

- Le laboratoire de contrôle est-il identifié Oui Non
- Le rangement et la propreté du local sont-ils Oui Non
- Existe t – il un organigramme spécifique avec responsabilités
 Oui Non

Si non, expliquez votre démarche:.....

Equipement

- L’équipement de mesure mis en place est il qualifié Oui Non

Si non, expliquez votre démarche

.....
- Le matériel utilisé est il calibré avant utilisation

Oui Non

Echantillonnage

- Existe t – il une procédure d'échantillonnage

- Pour les matières premières Oui Non

- Pour les articles de conditionnements Oui Non

- Pour les produits finis Oui Non

Si non, expliquez votre démarche:.....
.....

Echantillothèque . Pharmacotheque

Le laboratoire de contrôle est- il responsable de la conservation des échantillons de matières premières (échantillothèque) et de la conservation des produits finis fabriqués (Pharmacotheque) avec échantillons de référence

Oui Non

Techniques de contrôle

- Existe t-il une liste actualisée des techniques de contrôle utilisées

Oui Non

Si non, expliquez votre démarche:.....
.....

- Existe t-il des fiches de spécifications pour chaque technique utilisée

Oui Non

Si non, expliquez votre démarche:.....
.....

Qui est responsable de la libération des lots de matières premières et produits finis

Personne autorisée du laboratoire Oui Non

Si non, expliquez votre démarche :.....
.....

Données brutes

- Les données brutes correspondantes aux analyses sont elles conservées

Oui Non

Si non, expliquez votre démarche:.....

Traitement des résultats hors spécifications

Les résultats hors spécifications sont ils identifiés Oui Non

Si non, expliquez votre démarche:.....
.....

Etudes de stabilité

Des études périodiques de stabilités sont elles effectuées sur les produits à la pharmacothèque (Echantillons de référence) Oui Non

Si non, expliquez votre démarche:.....

Laboratoire de microbiologie

C'est une entité spécifique du laboratoire qui demande un développement particulier. Les points suivants sont à étudier.

- Etat, adaptation des locaux, rangement, propreté
- Organigramme, responsabilités
- Equipement, qualification et calibration (autoclave, flux laminaire...)
- Sas personnel et matériel. Procédure d'admission et d'habillage
- Système de ventilation.
- Contrôle d'environnement (particulaire et microbiologique) pour le local, contrôle microbiologique du personnel
- Techniques de contrôle des tests microbiologiques (stérilité, nombre de germes ...) et biologiques, type endotoxines bactériennes
- Procédure spécifique de prélèvement des échantillons et de leur traitement.

Champ 9 .Utilités

Eau purifiée

Un équipement satisfaisant existe-t-il pour la préparation de l'eau purifiée ?

Oui Non

Cet équipement a-t-il été validé ?

Oui Non

Si non, expliquez votre démarche.

.....
.....

Le matériau utilisé pour la tuyauterie est-il en inox ?

Oui Non

La qualité de l'eau utilisée pour la préparation de l'eau purifiée (eau brute, eau potable) est-elle appropriée :

-Au point de vue physicochimique ? Oui Non

- Au point de vue microbiologique ? Oui Non

La qualité de l'eau purifiée obtenue est-elle en accord avec les spécifications de la pharmacopée en vigueur utilisée ? Oui Non

L'eau des boucles est-elle en circulation permanente, chaude ou refroidie ?

Oui Non

Les boucles d'eau purifiée sont-elles :

-Désinfectées ? Oui Non

-Stérilisées ? Oui Non

Un plan actualisé des différents points de distribution et d'échantillonnage pour contrôle de l'eau purifiée existe-t-il ?

Oui Non

Existe-t-il un programme de contrôle et de suivi pour le système de préparation d'eau purifiée indiquant :

-Le plan d'échantillonnage ? Oui Non

-Contrôles microbiologiques et chimiques ? Oui Non

-Fréquence de changement des filtres ? Oui Non

-Fréquence de régénération ; désinfection ; stérilisation du système ?

Oui Non

Vapeur propre

Le système utilisé pour la préparation de la vapeur propre a-t-il été validé ?

Oui Non

La qualité de la vapeur utilisée pour la stérilisation du matériel et machines pour la fabrication stérile / aseptique correspond-elle, au point de vue microbiologique et particulière à de la vapeur pure ?

Oui Non

Les boucles d'eau purifiée sont-elles stérilisées avec de la vapeur propre ?

Oui Non

Air comprimé - gaz à usage pharmaceutique

Air comprimé

Existe-t-il un équipement approprié pour la préparation de l'air comprimé

Oui Non

Type de compresseur utilisé :

-Exempt d'huile ? Oui Non

-Compresseur lubrifié ? Oui Non

Gaz à usage pharmaceutique

La qualité des gaz d'inertage utilisés est-elle en conformité avec la pharmacopée en vigueur utilisée ?

Oui Non

Une filtration stérilisante du gaz est-elle effectuée au point d'utilisation ?

Oui

Non

Systeme de ventilation

Un système adapté pour la production et la distribution de l'air existe-t-il ?

Oui

Non

Ce système a-t-il été validé ?

Oui

Non

Si non, expliquez votre démarche.

.....
.....

Electricité

Un général de secours est-il disponible en cas de panne du système général ?

Oui

Non

Champ 10 . Divers

Départements auxiliaires

- Existe- t- il un atelier d'entretien

Oui

Non

Si oui, est – il suffisamment équipé

Oui

Non

Si non, expliquez pourquoi :

.....
.....
.....

- Existe- t-il une zone de repos et de restauration

Oui

Non

Si non, expliquez pourquoi :

.....
.....

- Existe-t- ils des vestiaires et sanitaires

Oui

Non

Si oui, sont ils convenablement entretenus

Oui

Non

Maintenance Préventive

- Existe – t – il un programme de maintenance préventive pour les machines, équipements et Installations

Oui

Non

Si non, expliquez votre démarche

.....

- Existe-t-il un enregistrement des actions entreprises à savoir :

Fiches d'entretien Oui Non

Registres d'entretien Oui Non

- Le matériel défectueux est – il identifié par un étiquetage :

Oui Non

- Existe – t – il une zone spécifique pour stocker ce matériel :

Oui Non

- Existe – t – il un carnet d'entretien ou cahier de vie pour chaque équipement important

Oui Non

Si non, expliquez votre démarche:.....

.....
.....
.....

Lutte contre les nuisibles

- Existe-t-il un programme de lutte contre les insectes et rongeurs

Oui Non

Si non expliquez votre démarche.....

.....

- Les résultats périodiques de cette lutte sont – ils enregistrés

Oui Non

Environnement

L'environnement immédiat de l'usine est-il compatible avec la fabrication de médicaments ?

Oui Non

L'environnement intérieur de l'usine (rangement, propreté) est – il satisfaisant

Oui Non

Gestion des Déchets

- Existe-t-il des containers spécifiques pour la récupération :

Des déchets solides Oui Non

Des déchets liquides Oui Non

Si non, expliquez votre démarche:.....

.....

- La destruction de ces déchets est - elle effectuée :

En interne par société extérieure

Si elle est effectuée en externe, expliquez votre démarche.....

.....

- Les déchets pharmaceutiques sont – ils traités séparément

Oui Non

Eaux usées

- Existe- t- il un plan actualisé du système d'évacuation

Oui Non

- Ce plan d'évacuation est il en accord avec la législation en vigueur

Oui Non

Sécurité

Locaux et Personnel

- Existe- t-il une procédure générale de sécurité

Oui Non

- Existe – t – il des procédures particulières de sécurité au poste de travail

Oui Non

- Les moyens mis en œuvre pour assurer cette sécurité sont ils suffisants

Oui Non

- Assurez vous une formation à la sécurité pour l'ensemble du personnel

Oui Non

Annexe V . Les machines de fabrication du médicament DICLOGESIC

- Granulateur d'oxillation frewitt .
- Balance .
- Réservoir sous pression en acier inoxydable .
- Broyeur humide .
- Tamis .
- Réservoir tampon .
- Mélangeur à double cône .
- Machine de pelliculage .
- Mélangeur de liquide à hélice .
- Homogénéisateur .
- Récipient en acier inoxydable .
- Réservoir de préparation du liant .
- Machines à comprimer rotatives.

Annexe VI . Fiche technique du DICLOGESIC

Fiche technique du DICLOGESIC	
Nom de commercialisation	Diclogesic
Principe actif	Diclofénac sodium 50mg
Détenteur de la DE	Dar Al Dawa , Jordanie
Fabricant et conditionneur	Sarl Medipharma International , Algérie
Numéro d'enregistrement	18/98/04B006/055
Année de fabrication (Algérie)	2 Août 2018
Type de médicament	Anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) aux propriétés antalgiques et antipyrétiques
Indications	Traitements des douleurs dorsales , arthrite rhumatoïde ..etc
Conservation	A l'abri de la lumière dans un endroit sec à une température <25°C
Posologie	Doit être adaptée selon le cas , la dose habituelle recommandée est de 100à150mg par jour , en plusieurs prises avant les repas



Annexe VII . Composition et préparation des milieux de culture

Solution tampon peptonée au chlorure de sodium pH 7

➤ Composition g/L

- Phosphate monopotassique 3,6 g
- Phosphate dissodique dihydraté 7,2 g équivalent à 0.0067M de phosphate
- Peptone de viande ou de caséine 1,0 g
- Chlorure de sodium 4,3 g
- Eau purifiée 1000 mL

➤ Préparation

- Peser les ingrédients dans un litre d'eau purifiée fraîchement produite
- Mettre sous agitation jusqu'à dissolution complète.
- Répartir la préparation dans des flacons propres (90 ml ou 100 ml selon les besoins).
- Autoclaver à 121°C pendant 15 minutes selon un cycle validé.

Note : Si le milieu de culture est acheté sous forme déshydraté, préparer ce dernier selon les instructions du fournisseur.

Bouillon aux peptones de caséine et de farine de soja - TSB :

➤ Composition g/L :

- Peptone de caséine 17g
- Peptone de farine de soja 3g
- D+ glucose monohydrate 2,5 g
- Chlorure de sodium 5g
- Phosphate di potassique 2,5g
- Eau purifiée 1000 mL

➤ Préparation :

- Peser les ingrédients dans un litre d'eau purifiée fraîchement produite
- Mettre sous agitation jusqu'à dissolution complète.
- Répartir la préparation dans des flacons propres (90 ml ou 100 ml selon les besoins).
- Ajuster le pH à $7,3 \pm 0,2$.
- Autoclaver à 121°C pendant 15 minutes selon un cycle validé.

Note : Si le milieu de culture est acheté sous forme déshydraté, préparer ce dernier selon les instructions du fournisseur.

Milieu gélosé aux peptones de caséine et de farine de soja :

➤ **Composition g/L :**

- | | |
|-----------------------------|---------|
| - Peptone de caséine | 15g |
| - Peptone de farine de soja | 5g |
| - Chlorure de sodium | 5g |
| - Agar | 15 g |
| - Eau purifiée | 1000 mL |

➤ **Préparation :**

- Peser les ingrédients dans un litre d'eau purifiée fraîchement produite
- Mettre sur plaque chauffante avec agitation jusqu'à dissolution complète.
- Répartir la préparation dans des flacons propres
- Ajuster le pH à $7,3 \pm 0,2$.
- Autoclaver à 121°C pendant 15 minutes selon un cycle validé.

Note : Si le milieu de culture est acheté sous forme déshydraté, préparer ce dernier selon les instructions du fournisseur.

Milieu Sabouraud dextrosé –gélosé :

➤ **Composition g/L :**

- | | |
|---|--------|
| - Dextrose | 40,0g |
| - Mélange de peptone peptique de tissu animale
et de Peptone pancréatique de caséine | 10,0g |
| - Gélose | 15,0g |
| - Eau purifiée | 1000 g |

➤ **Préparation :**

- Peser les ingrédients dans un litre d'eau purifiée fraîchement produite
- Mettre sur plaque chauffante avec agitation jusqu'à dissolution complète.
- Répartir la préparation dans des flacons propres
- Ajuster le pH à $5,6 \pm 0,2$.
- Autoclaver à 121°C pendant 15 minutes selon un cycle validé.

Note : Si le milieu de culture est acheté sous forme déshydraté, préparer ce dernier selon les instructions du fournisseur.

Milieu liquide de Mac Conkey

➤ **Composition g/L**

- Hydrolysate pancréatique de gélatine 20,0g
- Lactose monohydraté 10,0g
- Bile de bœuf déshydratée 5,0g
- Pourpre de bromocrésol 10,0mg
- Eau purifiée 1000 mL

➤ **Préparation**

- Peser les ingrédients dans un litre d'eau purifiée fraîchement produite
- Mettre sur plaque chauffante avec agitation jusqu'à dissolution complète.
- Répartir la préparation dans des flacons propres
- Ajuster le pH à $7,3 \pm 0,2$.
- Autoclaver à 121°C pendant 15 minutes

Note :

Si le milieu de culture est acheté sous forme déshydraté, préparer ce dernier selon les instructions du fournisseur.

Milieu gélosé de Mac Conkey

➤ **Composition g/L**

- Hydrolysate pancréatique de gélatine 17,0g
- Peptones de viande et de caséine 3,0g
- Lactose monohydraté 10,0g
- Chlorure de sodium 5,0g
- Sels biliaires 1,5g
- Gélose 13,5g
- Rouge neutre 30,0mg
- Violet cristallisé 1,0mg
- Eau purifiée 1000 mL

➤ **Préparation**

- Peser les ingrédients dans un litre d'eau purifiée fraîchement produite
- Mettre sur plaque chauffante avec agitation jusqu'à dissolution complète.
- Porter à ébullition pendant 1 min en agitant constamment.
- Répartir la préparation dans des flacons propres
- Ajuster le pH à $7,1 \pm 0,2$.
- Autoclaver à 121°C pendant 15 minutes selon un cycle validé.

Note : Si le milieu de culture est acheté sous forme déshydraté, préparer ce dernier selon les instructions du fournisseur.

Annexe VIII

Directive 91/356/CEE de la Commission, du 13 juin 1991, établissant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments à usage humain

DIRECTIVE DE LA COMMISSION

du 13 juin 1991

établissant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments à usage humain

(91/356/CEE)

LA COMMISSION DES COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES,

vu le traité instituant la Communauté économique européenne,

vu la directive 75/319/CEE du Conseil, du 20 mai 1975, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques⁽¹⁾, modifiée en dernier lieu par la directive 89/381/CEE⁽²⁾, et notamment son article 19 *bis*;

considérant que tous les médicaments à usage humain fabriqués ou importés dans la Communauté, y compris les médicaments destinés à être exportés, doivent être fabriqués dans le respect des principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication;

considérant que, conformément aux législations nationales, les États membres peuvent exiger le respect de ces principes de bonnes pratiques de fabrication au cours de la fabrication des médicaments destinés à des essais cliniques;

considérant que les lignes directrices détaillées visées à l'article 19 *bis* de la directive 75/319/CEE ont été publiées par la Commission en consultation avec les services d'inspection pharmaceutique des États membres sous forme d'un *Guide de bonnes pratiques de fabrication des médicaments*;

considérant qu'il convient que tout titulaire d'une autorisation de fabrication assure une bonne gestion de la qualité de ses fabrications et que cela implique qu'il mette en œuvre un système d'assurance de la qualité pharmaceutique;

considérant que les agents des autorités compétentes doivent faire rapport sur le respect des bonnes pratiques de fabrication et que ces rapports doivent être communiqués sur demande motivée aux autorités compétentes d'un autre État membre;

considérant que les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication doivent porter principalement sur le personnel, les locaux et le matériel, les documents, la production, le contrôle de la qualité, les réclamations et les rappels, ainsi que sur l'auto-inspection;

considérant que les principes et lignes directrices prévus par la présente directive sont conformes à l'avis du comité

pour l'adaptation au progrès technique des directives visant à l'élimination des entraves techniques aux échanges dans le secteur des médicaments, institué par l'article 2 *ter* de la directive 75/318/CEE du Conseil, du 20 mai 1975, relative au rapprochement des législations des États membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de médicaments⁽³⁾, modifiée en dernier lieu par la directive 89/341/CEE⁽⁴⁾,

A ARRÊTÉ LA PRÉSENTE DIRECTIVE :

CHAPITRE PREMIER

DISPOSITIONS GÉNÉRALES

Article premier

La présente directive établit les principes et lignes directrices des bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain pour la fabrication desquels l'autorisation visée à l'article 16 de la directive 75/319/CEE est requise.

Article 2

Aux fins de la présente directive, la définition du médicament fixée à l'article 1^{er} point 2 de la directive 65/65/CEE du Conseil⁽⁵⁾ est applicable.

En outre on entend par :

- « fabricant » : tout titulaire de l'autorisation visée à l'article 16 de la directive 75/319/CEE,
- « personne qualifiée » : la personne visée à l'article 21 de la directive 75/319/CEE,
- « assurance de la qualité pharmaceutique » : l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments aient la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés,
- « bonnes pratiques de fabrication » : l'élément de l'assurance de la qualité qui garantit que les médicaments sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente et selon les normes de qualité adaptées à leur emploi.

⁽¹⁾ JO n° L 147 du 9. 6. 1975, p. 13.

⁽²⁾ JO n° L 181 du 28. 6. 1989, p. 44.

⁽³⁾ JO n° L 147 du 9. 6. 1975, p. 1.

⁽⁴⁾ JO n° L 142 du 25. 5. 1989, p. 11.

⁽⁵⁾ JO n° 22 du 9. 2. 1965, p. 369/65.

Article 3

Les États membres s'assurent, par des inspections répétées telles que visées à l'article 26 de la directive 75/319/CEE, que les fabricants respectent les principes et lignes directrices des bonnes pratiques de fabrication établis par la présente directive.

Pour l'interprétation de ces principes et lignes directrices, les fabricants et les agents des autorités compétentes se réfèrent aux lignes directrices détaillées visées à l'article 19 bis de la directive 75/319/CEE. Ces lignes directrices détaillées sont publiées par la Commission dans le *Guide de bonnes pratiques de fabrication des médicaments* et ses annexes (Office des publications officielles des Communautés européennes, *Réglementation des médicaments dans la Communauté européenne*, volume IV).

Article 4

Les fabricants veillent à ce que toutes les opérations de fabrication des médicaments soient menées dans le respect des bonnes pratiques de fabrication et en conformité avec leur autorisation de fabrication.

Lorsque des médicaments sont importés de pays tiers, les importateurs s'assurent qu'ils ont été fabriqués par des fabricants dûment autorisés et soumis à des normes de bonnes pratiques de fabrication au moins équivalentes à celles que prévoit la Communauté.

Article 5

Les fabricants veillent à ce que toutes les opérations de fabrication des médicaments faisant l'objet d'une autorisation de mise sur le marché soient menées dans le respect des données du dossier d'autorisation tel qu'il a été accepté par les autorités compétentes.

Les fabricants sont tenus de réévaluer régulièrement leurs méthodes de fabrication en fonction des progrès scientifiques et techniques; lorsqu'une modification du dossier d'autorisation de mise sur le marché s'avère nécessaire, le projet de modification est soumis aux autorités compétentes.

CHAPITRE II

PRINCIPES ET LIGNES DIRECTRICES DE BONNES PRATIQUES DE FABRICATION

Article 6

Gestion de la qualité

Tout fabricant doit instaurer et mettre en application un système efficace d'assurance de la qualité pharmaceutique, impliquant une participation active des responsables et du personnel des divers services.

Article 7

Personnel

1. Tout fabricant doit disposer sur chaque site de fabrication d'un personnel en nombre suffisant et possédant les compétences et les qualifications requises pour satisfaire à l'objectif d'assurance de la qualité pharmaceutique.

2. Les obligations des membres du personnel occupant des postes d'encadrement, y compris de la ou des personnes(s) qualifiée(s), responsables de la mise en œuvre des bonnes pratiques de fabrication doivent être détaillées dans des fiches de fonction. Les relations hiérarchiques de ces personnes doivent être décrites dans un organigramme. L'organigramme et les fiches de fonction doivent avoir été approuvées selon les procédures internes du fabricant.

3. Le personnel visé au paragraphe 2 doit être investi de l'autorité nécessaire pour exercer correctement ses responsabilités.

4. Le personnel doit recevoir, initialement puis de façon répétée, une formation comprenant les aspects théoriques et pratiques du concept d'assurance de la qualité et de bonnes pratiques de fabrication.

5. Des programmes d'hygiène adaptés aux activités doivent être établis et observés. Ils comportent des procédures relatives à la santé, à l'hygiène et à l'habillement du personnel.

Article 8

Locaux et matériel

1. Les locaux et le matériel doivent être situés, conçus, construits, adaptés et entretenus de façon à convenir aux opérations à effectuer.

2. Leur agencement, leur conception et leur utilisation doivent tendre à minimiser le risque d'erreur et à permettre un nettoyage et un entretien efficaces en vue d'éviter les contaminations, dont les contaminations croisées et, de façon générale, toute atteinte à la qualité des produits.

3. Les locaux et le matériel destinés à des opérations essentielles pour la qualité des produits doivent avoir fait l'objet d'une qualification correcte.

Article 9

Documentation

1. Tout fabricant doit disposer d'un système de documentation comportant les spécifications, les formules de fabrication, les instructions de fabrication et de conditionnement, les procédures et les relevés, comptes rendus et enregistrements couvrant les différentes opérations de fabrication qu'il effectue. Les documents doivent être clairs, exempts d'erreurs et tenus à jour. Le fabricant doit

disposer de documents préétablis relatifs aux opérations et aux conditions générales de fabrication et de documents particuliers à la fabrication de chaque lot. Cet ensemble de documents doit permettre de retracer l'historique de chaque lot fabriqué. Les documents relatifs à un lot doivent être conservés au moins un an après la date de péremption du lot concerné et au moins cinq ans après l'attestation visée à l'article 22 point 2 de la directive 75/319/CEE.

2. Lorsque l'usage de documents écrits est remplacé par des systèmes de traitement électronique, photographique ou autre, le fabricant doit avoir validé le système adopté en prouvant que les données pourront être correctement conservées pendant la période envisagée. Les données conservées de cette façon doivent pouvoir être facilement restituées de façon lisible. Les données conservées par des systèmes informatiques doivent être protégées contre toute perte ou altération de données, par exemple par duplication ou transfert sur un autre support.

Article 10

Production

Les différentes étapes de production doivent être effectuées selon les instructions et procédures préétablies et dans le respect des bonnes pratiques de fabrication. Des moyens suffisants et adaptés doivent être disponibles pour effectuer les contrôles en cours de fabrication.

Des mesures à caractère technique ou organisationnel doivent être prises pour éviter les contaminations croisées et les substitutions.

Toute fabrication nouvelle ou modification importante d'un procédé de fabrication doit avoir été validée. Les phases critiques des procédés de fabrication doivent être périodiquement revalidées.

Article 11

Contrôle de la qualité

1. Tout fabricant doit disposer d'un département de contrôle de la qualité. Ce département doit être placé sous l'autorité d'une personne possédant les qualifications requises et indépendante des autres départements.

2. Ce département doit disposer d'un ou de plusieurs laboratoires de contrôle possédant des moyens suffisants en personnel et en matériel pour effectuer les contrôles et essais nécessaires sur les matières premières et articles de conditionnement et les contrôles des produits intermédiaires et finis. Le recours à des laboratoires extérieurs est

autorisé conformément à l'article 12 de la présente directive et après que l'autorisation visée à l'article 5 point b) de la directive 75/319/CEE ait été accordée.

3. Lors de l'évaluation des produits finis en vue de leur libération pour la vente ou la distribution, le département de contrôle de la qualité doit prendre en compte, outre les résultats analytiques, les autres éléments indispensables comme les conditions de production, les résultats des contrôles en cours de fabrication, l'examen des documents de fabrication et la conformité des produits avec les spécifications (y compris le conditionnement final).

4. Des échantillons de chaque lot de produit fini doivent être conservés au moins un an après la date de péremption du produit fini. Sauf lorsque l'État membre où s'effectue la fabrication exige une durée de conservation plus longue, les échantillons des matières premières (à l'exception des solvants, des gaz et de l'eau) doivent être conservés au moins deux ans après la libération du produit fini correspondant. Cette période peut être raccourcie si leur stabilité, mentionnée dans la spécification correspondante, est inférieure. Tous ces échantillons doivent être tenus à la disposition des autorités compétentes.

Pour certains médicaments fabriqués à l'unité ou en très petite série, ou dont la conservation poserait des problèmes particuliers, d'autres conditions de prélèvement et de conservation d'échantillons peuvent être définies en accord avec l'autorité compétente.

Article 12

Contrat d'entreprise

1. Toute opération de fabrication, ou liée à la fabrication, qui est réalisée sous contrat, doit faire l'objet d'un contrat écrit entre le donneur d'ordre et l'entrepreneur.

2. Le contrat doit préciser clairement les obligations de chaque partie et notamment le respect des principes et lignes directrices des bonnes pratiques de fabrication par l'entrepreneur et la façon selon laquelle la ou les personnes qualifiées appelées à libérer chaque lot exerceront leur pleine responsabilité.

3. Un entrepreneur ne doit pas lui-même sous-traiter tout ou partie du travail confié par contrat par le donneur d'ordre sans y avoir été autorisé par écrit par celui-ci.

4. L'entrepreneur doit respecter les principes et lignes directrices des bonnes pratiques de fabrication qui le concernent et se soumettre aux inspections des autorités compétentes telles qu'elles sont prévues à l'article 26 de la directive 75/319/CEE.

*Article 13***Réclamations et rappels de médicaments**

Tout fabricant doit mettre en œuvre un système d'enregistrement et de traitement des réclamations ainsi qu'un système de rappel rapide et permanent des médicaments présents dans le circuit de distribution. Toute réclamation concernant un défaut de fabrication doit être enregistrée et étudiée par le fabricant. Celui-ci doit informer l'autorité compétente de son État membre de tout défaut de fabrication qui pourrait être à l'origine d'un rappel de médicaments ou de l'instauration de mesures de limitation de leur distribution. Dans toute la mesure du possible, il indique les pays de destination. Tout rappel doit être effectué dans le respect des obligations prévues à l'article 33 de la directive 75/319/CEE.

*Article 14***Auto-inspection**

L'auto-inspection fait partie du système d'assurance de la qualité et doit être réalisée de façon répétée en vue de contrôler la mise en œuvre et le respect des bonnes pratiques de fabrication et de proposer les mesures correctives nécessaires. L'auto-inspection et toute mesure corrective subséquente doivent faire l'objet de comptes rendus.

CHAPITRE III

Dispositions finales*Article 15*

Les États membres mettent en vigueur les dispositions législatives, réglementaires et administratives nécessaires pour se conformer à la présente directive au plus tard le 1^{er} janvier 1992. Ils en informent immédiatement la Commission.

Lorsque les États membres adoptent ces dispositions, celles-ci contiennent une référence à la présente directive ou sont accompagnées d'une telle référence lors de leur publication officielle. Les modalités de cette référence sont arrêtées par les États membres.

Article 16

Les États membres sont destinataires de la présente directive.

Fait à Bruxelles, le 13 juin 1991.

Par la Commission

Martin BANGEMANN

Vice-président

