

République Algérienne Démocratique Populaire
Ministère de l'enseignement supérieur et la recherche scientifique

Université Saad DAHLEB 01-Blida

Faculté des sciences technologiques

Département des génies des procédés



Mémoire de master professionnel en pharmacie industrielle

Intitulé de mémoire

**Amélioration de la fluidité de la libération des
produits finis**

Soutenu par :

TOUARI Safaa

Encadré par :

Z.CHEMAT-DJENNI

Juillet 2017

Remerciement

Ce mémoire est l'aboutissement de deux ans d'études en Pharmacie Industrielle, et après un parcours plein de sacrifices. Tous d'abord je tiens à remercier ALLAH, pour chaque instant vécu au sein de l'université.

En terme de ce travail je tiens à remercier ma promotrice Madame CHEMAT-DJENNI Zoubida maître de conférence au département de Génie des Procédés pour sa direction du mémoire, soyez assuré de mes plus profondes reconnaissances.

Je tiens de même à remercier Monsieur CHAKER Farid superviseur assurance qualité qui a contribué de beaucoup à la réalisation de ce mémoire, et il a su faire naître en nous l'intérêt au domaine, ainsi que tout le personnel d'Elkendi.

Mes vives gratitudeux aux membres de jury pour avoir accepté de juger et examiner notre travail.

Les plus sincères remerciements aux sacrés parents, pour leur présence, confiance, et encouragement,

Il va de soi qu'on remercie notre famille, particulièrement le cher petit Lokman, mais aussi tous les amis.

A tous ceux qui ont participé de loin ou de près à la réalisation de ce travail.

Et à tous ceux qui n'ont pas été cités.

,

Table de matière

Remerciement	2
Liste des Tableaux	3
Liste des figures	4
Abréviations.....	5
Résumé.....	6
Introduction générale	9
Synthèse bibliographique.....	10
Gestion de la qualité	11
Libération pharmaceutique	21
Etudes Expérimentales.....	30
Terrain de stage.....	31
Objectifs expérimentaux	32
Matériels et méthodes	33
Résultats et discussions.....	36
Conclusion générale.....	50
Références.....	51
Annexes	52

Liste des Tableaux

Synthèse bibliographique

Tableau II.1 : Composants du dossier de fabrication.

Tableau II.2 : Composants du dossier de conditionnement.

Tableau II.3 : Composants du rapport d'analyses d'un PF.

Etudes expérimentales

Tableau II.1 : Différentes rubriques de la POS.

Tableau II.2 : Données de l'OF.

Tableau II.3 : Quantités d'entrées et de sortie de la fabrication.

Tableau II.4 : Données de l'OC.

Tableau II.5 : Données de la libération.

Liste des figures

Synthèse bibliographique

Figure I.1 : Roue de Deming

Figure II.1 : Différents statuts d'un lot

Etudes expérimentales

Figure II.1 : Logigramme de la POS de la vérification des DDL et libération des lots PF.

Figure II.2 : Libération mensuelle.

Figure II.3 : Lots conditionnés et non conditionnés.

Abréviations

AC : Articles de conditionnement

AMM : Autorisation de mise sur le marché

AQ : Assurance qualité

AQP : Assurance qualité production

BMR: Batch manufacturing report

BPF: Bonnes pratiques de fabrication

BPR: Batch packaging report

CAPA : Actions correctives, actions préventives

CQ : Contrôle qualité

DDL : Dossier de lot

FDA : Food & Drug administration

MP : Matière première

NC : Non-conformité

OC : Ordre de conditionnement

OF: Ordre de fabrication

OOS: Out of specifications

PF : Produit fini

POS : Procédure opérationnelle standard

QSE : Qualité sécurité et efficacité

UV : Unité de vente

VDL : Vide de ligne

Résumé

الكلمات المفتاحية

مجموعة إجراءات عملية و ذات قياسات موحدة ; قدرة الانتداب ; إطلاق الدفعات

ملخص

الهدف من هذا العمل هو وضع مجموعة إجراءات عملية, و ذات قياسات موحدة من اجل فحص ملفات الدفعات الدوائية و إطلاق المنتجات الصيدلانية النهائية التابعة لمجموعة الكندي, و هذا بعد ان حصلت هذه الأخيرة على قدرة الانتداب من طرف الصيدلي المسؤول التابع م.ص فارمة .

Les mots clés

Procédure opérationnelle standard ; Libération des lots ; Pouvoir de délégation.

Résumé

L'objectif de notre travail est la mise en place d'une procédure opérationnelle standard de vérification des dossiers des lots et la libération des produits Pharmaceutique finis du groupe Elkendi, suite au pouvoir de délégation donné par le pharmacien responsable de Ms pharma.

The keywords

standard operational procedure ; release of finished products ; delegation of release power.

Abstract

The purpose of our work, is the establishment of a standard operational procedure; which is used for the verification of batch files, and the release of finished products, following the delegation of release power given by the head pharmacist of Ms pharma.

Introduction générale

Les industries pharmaceutiques font face à des défis complexes sont les contrôles réglementaires, et la myriade d'exigences liées la qualité du médicament.

L'objectif de la qualité d'un produit de santé est de garantir une efficacité et une sécurité suffisante pour le patient. Dans cet objectif, les industriels ont su s'adapter avec l'introduction de la notion d'assurance de la qualité. Seul un système d'assurance de la qualité intégrant l'analyse des risques, la maîtrise de tous les paramètres, et une traçabilité totale des opérations via un dossier de lot bien maîtrisé, peut aujourd'hui autoriser la libération d'un produit sur le marché.

Dans un souci de fournir des produits de qualité au respect de lead time, il est primordial pour chaque industrie pharmaceutique de maîtriser sous la responsabilité d'un pharmacien responsable le circuit de libération de lots , qui occupe une position clé dans la lutte contre les risques de déviations, des baisses de productivité, et l'augmentation des coûts de production.

La question est de savoir, quelles sont alors les solutions à optimiser dans le but d'améliorer la fluidité de processus de la libération des lots des produits finis?

La finalité alors de ce travail est de tenter de répondre à cette interrogation et d'essayer de mettre en place un modèle d'une POS de vérification des dossiers de lots et libération des PF(s).

Ce mémoire comportera deux parties :

La première est une introduction au monde de la qualité, un bref aperçu de la notion de la libération et ses perspectives.

Dans la deuxième partie, on détaillera la mise en place d'une procédure de libération, et le suivi de flux du dossier de lot, avec une étude de la fluidité de libération.

Synthèse bibliographique

Gestion de la qualité

I.1.Définitions

I.1.1. Un médicament

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 [1].

I.1.2. Qualité pharmaceutique :

I.1.2.1. Définition

La Qualité : « Ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou service qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins explicites ou implicites d'un client ou des utilisateurs» [2].

La Qualité pharmaceutique : « Ensemble d'exigences à satisfaire QSE lors de processus de production d'un PF »

Appliquée au domaine pharmaceutique, la qualité correspond à l'ensemble des facteurs qui contribuent à la sécurité, l'efficacité et l'acceptabilité des médicaments. La qualité représente également un outil d'amélioration compétitive et d'optimisation, elle permet aussi de garantir la maîtrise des systèmes et leurs progrès. Ce système ainsi mis en place couvre toutes les phases de développement du médicament de sa conception à sa commercialisation [3].

I.2.Historique de l'approche qualité

I.2.1. Evolution historique de l'approche qualité :

Ce concept a beaucoup évolué au fil du temps. Il a été principalement marqué par trois périodes distinctes :

L'ère du tri : des années 40 aux années 60

A partir des années 40, seul le contrôle final de conformité des produits était effectué. A cette époque la demande était supérieure à l'offre et le souci essentiel des entreprises était d'augmenter leur capacité de production pour répondre à la demande du marché.

L'ère du contrôle : des années 60 aux années 80

Les méthodes statistiques de contrôle se sont instaurées dans les années 60 l'offre était devenue supérieure à la demande. Une réelle concurrence s'instaurait alors entre les entreprises pour réduire les coûts de production.

D'une autre part, les consommateurs devenaient plus exigeants au niveau de la performance du produit, des délais, des prix...

L'ère de l'amélioration : des années 80 à aujourd'hui

L'objectif est d'accroître la performance globale de l'entreprise pour faire face à la concurrence sans cesse croissante. [3]

En effet, les deux concepts : “assurance de la qualité ” et “qualité totale” deviennent deux approches importantes pour la construction et le déploiement de la fonction qualité dans l’entreprise :

I.2.2. Passage par « l’assurance qualité » dans les années 80

La complexité des projets (spatial, nucléaire, médicament...) et les risques liés ont conduit à créer le concept d’assurance qualité qui va changer la manière de maîtriser la qualité. En effet, plutôt que de contrôler la qualité en fin de réalisation, la mise en place d’une définition de ce qui doit être fait (préétabli) vise à s’assurer, avant la fabrication, d’une certitude de la qualité attendue des produits [3].

I.2.3. Management de la qualité

La Qualité Totale est un mode de management d’un organisme, centré sur la qualité, basé sur la participation de tous ses membres et visant tous les membres de l’organisme et pour la société.

Cette nouvelle approche se caractérise par une mobilisation permanente de toutes les ressources d’une entreprise (surtout les employés) afin d’en permettre l’amélioration continue à tous les niveaux. L’implication de tous les employés est donc nécessaire car la satisfaction est devenue un concept clé [3].

I.2.4. Outils d’amélioration

I.2.4.1. Outils de base [5]

Il est nécessaire de rappeler, qu’il est démontré que l’absence de méthode est toujours source d’éparpillement et de perte de temps.

Par contre, suivre une démarche structurée, avec une méthodologie bien précise en s’appuyant sur des outils bien décrits permet d’aborder tous les points de la problématique, d’exploiter au maximum les capacités du groupe et ainsi faciliter le traitement des problèmes et la recherche des solutions.

On connaît un certain nombre d’outils utilisés pour la résolution de problèmes, ces outils sont très souvent utilisés dans l’industrie pharmaceutique et largement décrits dans la

littérature. Nous allons en rappeler brièvement le principe afin de souligner leur intérêt dans la gestion ou l'amélioration de la qualité.

- PDCA (Plan, Do, Check and Act)

Le PDCA ; L'un des principes de base de la qualité est la prévention et l'amélioration permanente, cela signifie que la qualité est un projet sans fin dont le but est de prendre en compte les dysfonctionnements le plus en amont possible ; ainsi la qualité peut être représentée par un cycle d'actions correctives et préventives, appelé « Roue de Deming » (PDCA) qui est un concept ayant comme but la maîtrise et l'amélioration de la qualité en 4 temps

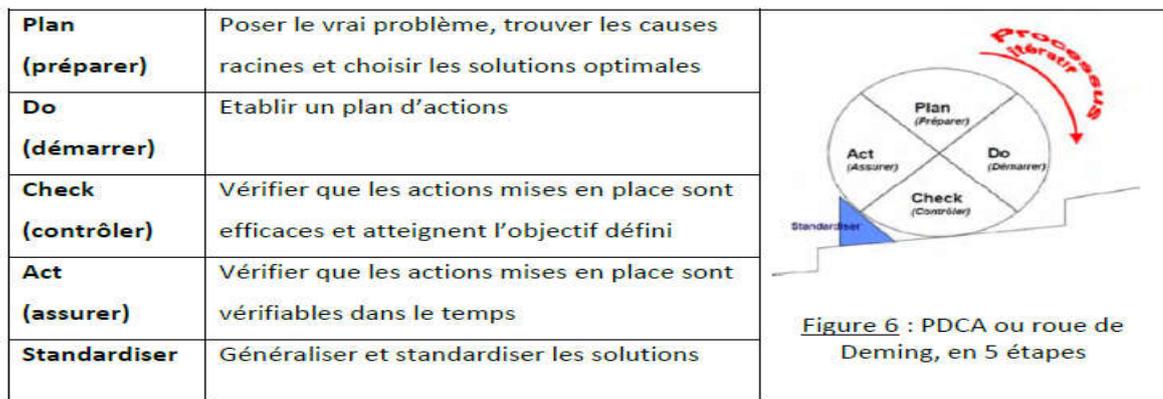


Figure I.1 : Roue de Deming

- Diagramme en arrêtes de poissons

Technique qui permet de toujours avoir en tête les 5 thèmes suivants :

- Le produit (Matière)
- Les processus de production (Méthodes)
- L'environnement de production (Milieu)
- Les équipements de production (Moyens)
- Les compétences du personnel (Main-d'œuvre)

- Diagramme PARETO

Le but est d'analyser un phénomène en le représentant graphiquement. Il permet de mettre en relief que 80 % des effets sont dus en général à 20 % des causes. En hiérarchisant les causes, cet outil permet de cibler les causes principales, diminuant ainsi très fortement leur impact.

- L'objectif « SMART »

Il est nécessaire, pour être certain de comprendre les besoins réels, de rendre les objectifs « SMART » : Spécifique, Mesurable, Approprié, Réaliste et Temporel (limité dans le temps).

1.2.4.2. Outils du « Lean manufacturing » [5]

Le Lean est un mot anglais qui peut être interprété comme « le juste nécessaire ». Le Lean manufacturing est un système de production à haut rendement qui tend à supprimer toutes formes de gaspillages (retards, stocks, ...) pour livrer au client, le produit attendu, au moment voulu et plus faible coût possible.

Le Lean n'est pas un outil ni une méthode, c'est du « bon sens » et un état d'esprit d'amélioration continue.

Les exemples d'outils décrits dans ce paragraphe sont utilisés pour optimiser les flux et ainsi permettre à l'entreprise d'atteindre un niveau de service compétitif et d'être réactive face aux demandes changeantes des clients.

- La « cartographie de la chaîne de valeur » ou « Value Stream Mapping »

C'est une représentation graphique des différents flux logistiques ou d'une fonction bien précise d'une entreprise.

La VSM trace dans un schéma l'ensemble des flux des matières et d'informations. Toutes les activités dans le processus sont représentées à l'aide de pictogrammes simples, et un intérêt est porté particulièrement sur l'analyse :

- De la qualité des produits (origine, nature et nombre de défauts ...)
- Des délais (durée des cycles, des arrêts, temps de changement des outils ...)

- Des ressources (Nombre, efficacité, efficience, productivité, rendement, ...)
- Des flux d'information (qualité et quantité)
- Des stocks intermédiaires (taille des stocks et en-cours, tailles des lots, coûts).

- Le SMED « Single Minute Expire of Die »

Single Minute Exchange of Die ou changement de série rapide est une méthodologie d'amélioration s'appuyant sur une équipe afin de réduire significativement les activités de mise au point et de changement d'outil, avec un objectif quantifié. (Norme AFNOR NF X 50-310). Les avantages de ces changements rapides sont multiples :

- Taille de lot plus petite
- Meilleure qualité
- Lead-time plus court
- Capacité augmentée
- Meilleure réponse aux besoins du marché.

- La Maintenance Préventive total ou TPM "Total preventive maintenance"

Le but ultime de la TPM est la recherche de la « zéro panne ».

La TPM rejoint les objectifs de la qualité totale en s'inscrivant dans une démarche d'amélioration des ressources de production (les équipements, les hommes et l'organisation). Elle se focalise sur la performance économique des entreprises.

Pour se rapprocher au maximum de l'objectif du « Zéro panne », la TPM opte sur l'efficacité du système de production, en améliorant d'une façon durable :

- La fiabilité et la productivité des machines ;
- La mise en place d'une maintenance préventive
- Le rendement des installations

- La maitrise Statistique des Procédés (MSP)

Le MSP est un ensemble de techniques statistiques mis à profit pour maitriser un procédé de fabrication. Ces techniques peuvent anticiper des changements, et augmenter la productivité d'un processus, cela dans l'objectif de réduire les coûts de production.

L'intérêt majeur de ces techniques pour un service d'assurance qualité réside dans la possibilité de présenter les données sous forme de graphiques temporels et de visuels claires facilitant ainsi le suivi et aidant au monitoring du processus.

I.2.4.3. Indicateurs qualité [5]

Les indicateurs sont des outils utilisés pour piloter le système de management de la qualité, tant au niveau de l'organisme, qu'au niveau d'un processus ou d'un équipement. Ils permettent de mesurer la performance du système par rapport aux objectifs fixés.

Les indicateurs sont des « informations choisies, associées à des critères, destinées à en observer les évolutions à intervalles définis » (Norme FDX 50-171 ; paragraphe 2). Ils se présentent sous différentes formes : diagrammes, tableaux chiffrés, courbes de tendance...

La mise en place d'indicateurs qualité a pour objectif de suivre la performance et les progrès en matière de qualité et de conformité.

Le service qualité établit et manage des indicateurs de performance qualité, sur la base de données remontées par les unités :

■ Indicateurs qui mesurent la performance des processus et l'efficacité de chaque unité, tel que :

Taux de lots libérés du 1er coup, sans anomalie qualité

Taux des actions correctrices/préventives ouvertes et dans les temps (= « % CAPA open and on time »)

■ Indicateurs qui mesurent l'avancement des objectifs Qualité et Réglementaires établis, tel que :

Avancement sur le déploiement de la documentation qualité

Avancement du plan d'action suite aux audits internes

Ces indicateurs peuvent être généraux ou spécifiques à une activité ou à un produit.

Exemples : Nombre OOS/ sur les résultats d'analyses. Suivi des anomalies dans les dossiers de lot. Nombre de Déviations

I.3.Assurance qualité [3]

I.3.1.Définition

Un large concept qui couvre tout ce qui, individuellement et collectivement, peut influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments fabriqués aient la qualité voulue selon les fins auxquelles ils sont destinés.

L'assurance qualité dans une industrie pharmaceutique se situe en aval, en amont et à tous les stades de la production depuis le contrôle des MP, la mise en application des BPF dans toutes les opérations jusqu'au contrôle final du PF.

Elle est le garant du respect de la production du PF par rapport aux exigences du dossier d'AMM.

I.3.2.Types d'assurance qualité

Dans la vie d'un médicament depuis la préparation de son dossier d'AMM jusqu'à sa production existe trois types d'AQ :

➤ Assurance qualité de conception

Elle intervient avant d'entamer la production du médicament. Elle définit la qualité du produit candidat à l'AMM, ce qui constituera la référence au regard de laquelle tous les lots à fabriquer doivent être conformes par la suite.

➤ Assurance qualité de conformité

Elle représente l'ensemble des normes appliquées à l'industrie pharmaceutique qu'elles soient :

- Une obligation réglementaire pour le contrôle des MP, PSF ou PF et pour la fabrication des médicaments : BPF et les pharmacopées,
- Un choix facultatif de certification : normes ISO. (Voire annexe A)

➤ Assurance qualité réglementaire

Elle représente le rôle de la direction du médicament et pharmacie DMP dans l'évaluation et la garantie des trois caractéristiques essentielles des médicaments QSE.

« Ecrire ce qu'il faut faire, faire ce qui est écrit, enregistrer ce qui a été fait, contrôler, évaluer et améliorer, telle est la règle d'or de la documentation ».

I.3.3. Documentation [3]

La documentation est une partie essentielle de l'assurance qualité, elle relie tous les aspects des BPF. L'industrie pharmaceutique doit posséder une bonne structure documentaire, il est aussi important pour le fabricant d'avoir la documentation correcte que d'avoir le produit voulu.

Elle fait partie intégrante de tout programme d'assurance qualité car elle permet d'établir à la fois les circonstances et les preuves de tous les éléments qui contribuent à la qualité des produits et des services.

I.3.3.1. Caractéristiques de la documentation

La documentation écrite doit être claire et lisible. Elle supprime le risque de transmission des erreurs inhérentes aux communications verbales et permet de retracer l'historique d'un lot. Les documents peuvent être informatisés à condition que leur informatisation soit validée.

Les documents utilisés doivent avoir une présentation normalisée et adaptée au contexte local. Ils doivent être conformes à la réglementation nationale et satisfaire aux exigences médicales et disponibles pour le personnel exécutant. (Voire annexe B)

I.3.3.2. Différents types de documents

L'application de l'assurance qualité nécessite la formalisation par écrit et donc, s'accompagne de la rédaction de plusieurs types de documents : La rédaction du manuel qualité est la première des missions de la cellule d'AQ.

- Procédures générales : Elles concernent les règles d'organisation et de travail qui peuvent être communes à plusieurs services (procédures de nettoyage, procédures de la formation, etc.).

- Procédures opérationnelles : Ce sont toutes les instructions écrites et les recueils de données utilisés au niveau des ateliers ou services.

- Instructions écrites ou procédures, dont le rôle est de donner des instructions précises pour produire et pour contrôler ou bien celles administratives (procédures de contrôle, etc.),
- Recueils de données (relevés et enregistrements par exemple), dont le but est de recueillir toutes les informations sur les opérations en cours de production et de contrôle.

En d'autres termes les procédures sont destinées à faire descendre les informations du haut de la hiérarchie vers les exécutants, tandis que les recueils de données vont les faire remonter de la base vers la direction pour lui fournir des éléments de décision (libération de lot par exemple).

Libération pharmaceutique

L'objectif principal de la libération d'un PF est d'assurer que chaque lot commercialisé répond bien aux exigences de sécurité, efficacité, et qualité.

II.1.Définition

La libération d'un PF est la réalisation d'une revue de l'ensemble des ses documents et la prise d'une décision en conséquence sur le devenir d'un lot. [7]

II.2.Exigences

La libération d'un point de vue réglementaire est obligatoire :

- ✓ Comme l'indique les BPF au chapitre 6 « Les matières première, les articles de conditionnement, et les produits ne sont pas libérés pour l'utilisation, la vente, l'approvisionnement sans que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante ».
- ✓ Selon la norme ISO 9001 : 2000 (7.2.2) « L'organisme doit revoir les exigences relatives au produits. Cette revue doit être menée avant que l'organisme ne s'engage à livrer le produit au client ».

II.3.Responsabilités

En 1961, un décret de création de la fonction d'un pharmacien responsable seul responsable de l'application des règles édictées dans l'intérêt de la santé publique au sein du laboratoire pharmaceutique [4].

II.3.1.Pharmaciens et responsabilité pharmaceutique

En vue de l'application des règles édictées dans l'intérêt de la santé publique, le pharmacien responsable défini à l'article R. 5124-34 assume les missions suivantes dans la

mesure où elles correspondent aux activités de l'entreprise ou organisme dans lequel il exerce :

- ✓ Il organise et surveille l'ensemble des opérations pharmaceutiques de l'entreprise ou de l'organisme, et notamment la fabrication, la publicité, l'information, la pharmacovigilance, le suivi et le retrait des lots, la distribution, l'importation et l'exportation des médicaments, produits, objets ou articles concernés ainsi que les opérations de stockage correspondantes ;
- ✓ Il veille à ce que les conditions de transport garantissent la bonne conservation, l'intégrité et la sécurité de ces médicaments, produits, objets ou articles ;
- ✓ Il signe, après avoir pris connaissance du dossier, les demandes d'autorisation de mise sur le marché présentées par l'entreprise;
- ✓ Il participe à l'élaboration du programme de recherches et d'études ;
- ✓ Il a autorité sur les pharmaciens délégués et adjoints
- ✓ Il signale aux autres dirigeants de l'entreprise ou organisme tout obstacle ou limitation à l'exercice de ces attributions.

II.3.2. Habilitation à la libération

L'habilitation à la libération peut être réalisée de diverses manières, elle diffère d'une entreprise à une autre [4].

- A titre d'exemple, pour réaliser une habilitation certains sites optent pour une double lecture des dossiers de lots entre le nouveau Pharmacien assistant et le Pharmacien déjà en charge de la libération. La personne ne sera déclarée habilitée que si 20 lots consécutifs sont évalués au même niveau par lui-même et le Pharmacien déjà en place. La liste des lots ayant servi à l'habilitation sera suivie et approuvée par le Responsable Qualité.
- Sur d'autres sites le pharmacien responsable donne une délégation de pouvoir au département d'assurance qualité pour revoir les dossiers de lots et libérer les PF(s).

II.4. Notion de lot pharmaceutique

Un lot pharmaceutique est une quantité de médicaments fabriqués avec les mêmes matières premières et les mêmes ressources techniques et humaines.

La notion de lot est indispensable, elle permet de retracer avec précision tous les éléments utilisés pour la fabrication en termes de matière, de personnes, de locaux et d'équipements. Un numéro de lot est attribué à tous ces éléments pour chaque étape de production dont le but ultime est d'assurer une traçabilité optimale de la production du médicament. [4]

II.5. Documents nécessaires à la libération

II.5.1. Dossier de lot

C'est l'ensemble des recueils de données et de check-lists complétés au fur et à mesure de la production d'un lot, retraçant toutes les données de sa fabrication permettant :

- ✓ de reconstituer dans son intégralité le déroulement de toutes les opérations de fabrication, de conditionnement et de contrôle effectuées sur chaque lot ;
- ✓ de s'assurer que ces opérations ont effectivement été réalisées en conformité avec les instructions écrites correspondantes ;
- ✓ de s'assurer que les résultats des opérations et des contrôles sont conformes aux spécifications du dossier d'AMM. [6]

C'est au vu de l'ensemble du dossier de lot qu'est prise la décision du devenir du lot :

Soit acceptation, libération et expédition, soit refus, retraitement ou destruction.

Selon les BPF, un dossier de lot doit comprendre deux dossiers, l'un de fabrication et l'autre de conditionnement [4]

Plus :

- l'ensemble des bulletins de contrôle des matières premières, des produits en cours de fabrication et des produits finis ;
- tous les enregistrements tels que tickets de pesée, diagramme de stérilisation, etc. ;
- le devenir du lot.

Il sera conservé pendant une durée égale à la date de péremption augmentée d'une année.

II.5.2. Dossier de fabrication :

Le dossier de fabrication doit être basé sur les éléments correspondants de la formule et instructions de fabrication représenté sur le Tableau II.1.

Tableau II.1 : Composants du dossier de fabrication

formule de fabrication	Instructions de fabrication
Le nom du produit et la référence aux spécifications correspondantes	Le lieu de fabrications, les équipements utilisés et les exigences de stockage
Une liste de toutes les MP entrant dans la fabrication	Des instructions détaillées pour chaque étape de la fabrication
Une évaluation du rendement final attendu, avec ses limites	Les instructions pour tous les contrôles en cours de fabrication ainsi que les valeurs limites

II.5.3.Dossier de conditionnement

Le dossier de conditionnement doit se baser sur les éléments correspondants des instructions de conditionnement et l'élaboration d'un tel dossier doit être faite avec le souci d'éviter les erreurs de transcription.

Le dossier doit porter le numéro de lot et la quantité de produit vrac à conditionner, ainsi que le numéro de lot et la quantité prévue de produit fini à obtenir comme il est mentionné sur le Tableau II.2.

Tableau 2.2 : Les composants du dossier de conditionnement

Instructions de conditionnement
le nom du produit
la description de la forme pharmaceutique et, le cas échéant, le dosage
la présentation exprimée en termes de nombres d'unités, ou de poids ou de volume du produit dans le récipient final
une liste complète de tous les AC nécessaires à la production d'un lot standard
une description des opérations de conditionnement

II.5.4. Dossier de contrôle

Il regroupe l'ensemble des bulletins de contrôle des MP, AC, PF et le cas échéant produits intermédiaires et vrac. Ces bulletins de contrôle sont des recueils de données permettant de retracer l'historique des contrôles établies par le laboratoire de CQ, par rapport aux spécifications correspondantes.

- Rapport d'analyses sur le PF

Tableau II.3 : Composants du rapport d'analyses d'un PF

Informations des rapports d'analyses
Date et heure d'édition de bulletin de contrôle
Numéro de lot PF contrôlé
Quantités d'unités de lot
Date de fabrication, de péremption, et ré-contrôle de lot
Numéro de monographique référentielle de contrôle
Résultat et mention de conformité de contrôle
Nom de pharmacien chargé de certifier le résultat obtenu

II.5.5. Décision sur le devenir du lot :

Si le pharmacien responsable certifie que le produit est conforme aux exigences de son dossier d'AMM : le produit est « libéré », son statut change de l'état « en quarantaine » pour devenir « accepté » ou « libéré » pour la mise sur le marché. Dans le cas où le produit ne satisfait pas une des exigences plusieurs statuts sont possibles [4].

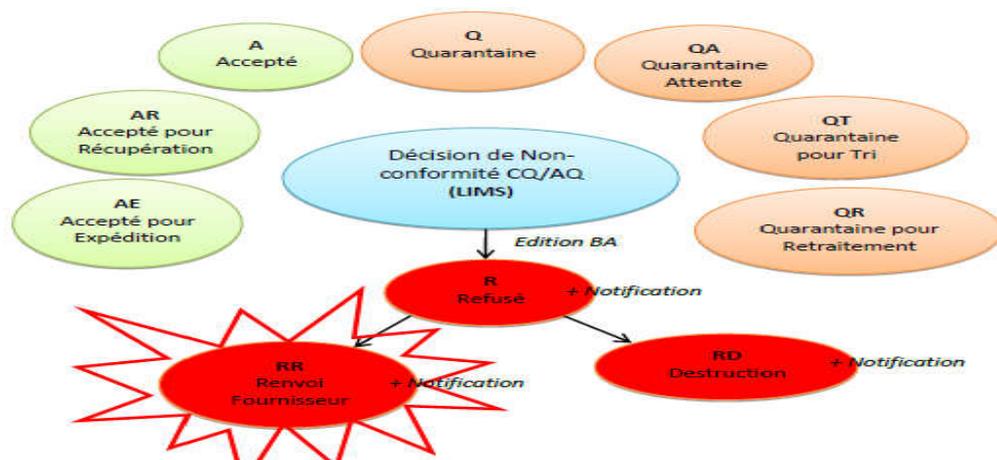


Figure II.1 : Différents statuts d'un lot

II.6. Amélioration de circuit de libération

La maîtrise du processus de libération pharmaceutique passe dans un premier temps par l'optimisation des délais de traitement des dossiers pour contribuer efficacement au respect des « Lead Time », mais également étroitement liée aux méthodes et outils documentaires utilisés, ainsi qu'au traitement physique des dossiers [4].

II.6.1. Optimiser les délais de traitement des dossiers

Les délais de traitement des dossiers sont optimisés par la mise en place d'une stratégie de simplification et de standardisation des dossiers de lot sous un format type préétabli. Cela permet de simplifier l'enregistrement des opérations, faciliter la vérification et la relecture.

Autres pistes qui peuvent également contribuer à l'optimisation des délais : l'amélioration du « Mindset » et l'implication du personnel ; la connaissance, la simplification et l'intégration des étapes critiques du dossier d'AMM dans le dossier de lot ; faciliter l'accessibilité du personnel aux procédures et modes opératoires nécessaires à la réalisation des tâches [4].

II.6.2. Sécuriser le circuit de vérification à tous les niveaux

Un ensemble de dispositifs peuvent être mis en place pour sécuriser le circuit de vérification

✓ Qui fait quoi ?

Il est essentiel de déterminer qui fait quoi dans le dossier Le responsable d'équipe est tenu de vérifier les dossiers à la fin des opérations ; Tous les intervenants sont formés au remplissage et au contrôle du dossier de lot. [4]

✓ Cahier de route

Il existe plusieurs outils documentaires pour améliorer la traçabilité et le remplissage des dossiers de lot. Nous citerons l'exemple des cahiers de route qui sont fixés dans les ateliers pour ne pas les déplacer. Le cahier de route sert à mentionner toutes les opérations effectuées (nom du produit et son numéro de lot, début et fin de fabrication, début et fin du nettoyage, VDL, arrêt, maintenance...)

Etant donné que les ateliers tournent régulièrement en « 3 x 8 », le cahier de route est un excellent moyen de tracer à chaque changement les successions d'équipes.

Pour le dossier de lot, le cahier de route reste toujours une source d'information et de vérification pour s'assurer de la réalisation des différentes opérations, ou un historique à exploiter en cas de problème. [4]

✓ Utilisation de logiciels de suivi et la libération électronique

La transition du papier à l'électronique devient au fur et à mesure inéluctable. Effectivement, ces systèmes informatisés peuvent améliorer la rapidité de transmission et d'analyse des données, peuvent les conserver plus longtemps et avec plus de sécurité. Néanmoins, ces systèmes doivent suivre des processus de validation [4].

II.6.3. Maîtrise des spécifications en vigueur et de l'impact des déviations

Lors de la revue du dossier de lot par l'assurance qualité production il est nécessaire de faire la différence entre les anomalies de remplissage de type documentaire et les anomalies ayant un impact direct sur la qualité. Ceci permet de mieux prioriser les actions envers les problèmes ayant le plus d'impact.

✓ Les anomalies de type documentaire :

Ces anomalies n'ont aucun impact qualité sur le produit et sont donc considérées comme mineures.

Elles ne doivent pas bloquer le flux du dossier et par conséquent être résolues immédiatement, soit directement par le technicien assurance qualité soit en prise directe avec le chef d'équipe quand il est disponible, soit le cas échéant, proposer le dossier à la libération puis rectifier l'anomalie [4].

✓ Les anomalies ayant potentiellement un impact direct sur la qualité :

Ces anomalies sont considérées comme majeures/critiques. Cependant, elles doivent bloquer au minimum le flux du dossier et, par conséquent, être résolues au plus tôt à l'issue d'une réunion quotidienne spécifique ou en direct avec le chef d'équipe.

Elles seront suivies au sein de l'AQP et diffusées sous forme d'indicateurs qualité mensuels [4].

II.6.4. Libération paramétrique

L'organisation Européenne de la Qualité définit la libération paramétrique comme étant : « Un système de libération visant à assurer que le produit offre la qualité voulue à la lumière des données recueillies pendant le procédé de fabrication et conformément aux exigences spécifiques des BPF relativement à la libération en fonction des paramètres. »[8]

La maîtrise des étapes critiques, l'analyse des risques et des modes d'échecs, de leurs impacts et de leurs conséquences permettent de répondre aux exigences essentielles pour entreprendre une démarche de libération paramétrique.

Pour l'heure, la libération paramétrique ne peut être approuvée que pour les produits stérilisés dans le récipient final. (Voire annexe C)

La libération ne peut être envisagée pour les méthodes de stérilisation conformes aux exigences de la pharmacopée européenne. [9]

Etudes Expérimentales

Terrain de stage

EL KENDI est une entreprise pharmaceutique Algérienne avec investissement direct étranger, jordano-saoudien avec un Chiffre d'affaires (Algérie uniquement) : 64 millions de dollars en 2011.

Le nom EL KENDI fait référence à l'illustre savant arabe du IXème siècle « Yakoub EL KENDI » considéré comme le premier médecin arabe rationaliste.

La fabrication des produits d'EL KENDI est effectuée selon les normes internationales dans une installation approuvée par les autorités de santé locales et dont les plans et le design sont approuvés par la FDA Américaine.

Toutes les formes pharmaceutiques usuelles sont fabriquées à savoir les formes sèches, les formes liquides et les formes pâteuses.

Une soixantaine de spécialités fabriquées localement, commercialisés en ville, ou à l'hôpital .Ce qui rejoint la volonté du gouvernement de réduire la facture de l'importation des médicaments et couvrir les besoins de l'Algérie à 70% par la production locale.

Objectifs expérimentaux

- Il s'agit pour Elkendi de mettre en place une procédure opérationnelle standard de vérification des dossiers des lots et la libération des produits finis.
- La nécessité de la mise en place de cette POS vient avec la délégation de pouvoir de libération donner par le pharmacien responsable de Ms pharma.
- L'émission de la POS -exemple de vérification de DDL et la libération d'un lot de PF-.
- La saisie des produits libérés sur un système informatique.
- Etudes statistiques de la fluidité de la libération après l'émission de la POS.

Matériels et méthodes

I.1. Rédaction de la POS de la libération

I.1.1 Matériel

- BPF Européenne 2014
- Base des données de la gestion documentaire
- Classeur des procédures d'Elkendi :

Traitement des déviations

Contrôle en processus IPC

Lignes directives CAPA

Etiquetage

Rejection PF

- Registre des PF libérés
- Exemples de la procédure de libérations d'autres industries pharmaceutiques et autres
- ISO 9001
- Outils d'office

I.1.2. Méthodes

Selon la norme ISO 9001

- ❖ Collection des différentes informations que devra comprendre la POS, on se posant les questions suivantes :

Quelles sont les données à inclure dans la POS afin de répondre aux exigences de conformité ?

Comment profiter de cette POS et participer à l'efficacité de son objectif de création ?

La réponse à ces questions, est la préparation d'une revue documentaire à partir des documents conformes à l'original au service AQP.

- ❖ Modalisation de la procédure dont l'objectif est d'éliminer les inutilités.
- ❖ Confrontation de la POS à la réalité du terrain

Une fois la POS finale est prête, et après son vérification et approbation par le responsable AQ, cette dernière passera au terrain d'application.

I.2. Emission de la POS

I.2.1. Remplissage, suivi, vérification de DDL

I.2.1.1. Matériels

- Procédures de production
- Check liste AQ

I.2.1.2. Méthodes

1. Remplissage : Se fait au fur et à mesure, et au même temps que les opérations de production avancent.
2. Suivi : Se fait successivement par :
 - ✓ L'opérateur de fabrication ou de conditionnement
 - ✓ Les responsables d'équipe et/ou les responsables de production et/ou les supports
 - ✓ Les techniciens assurance qualité opérationnelle
3. Vérification : Une fois la production finalisée, le dossier sera revu et vérifié dans un premier par le service production avant de le transmettre au service AQ pour un deuxième examen.

I.3. Saisie des produits libérés sur un système informatique

I.3.1. Matériels

- Logiciel d'archivage
- Bon de livraison
- Etiquette d'acceptation

I.3.2. Méthode

La saisie se fait au niveau du service d'AQ :

- Vérifier que le bon de livraison et l'étiquette « acceptée » sont visés, datés, et identifiés.
- Réaliser la saisie informatique sur le logiciel des bons de livraison en respectant les consignes décrites au niveau du manuel de l'utilisateur et en prenant soin d'imputer cette saisie sur la même date indiquée par l'étiquette « acceptée ».
- Renseigner la rubrique « mise en stock informatique » sur le dossier de lot, et consigner cette opération en visant et datant sur le bon de livraison.
- Remettre à la fin, le bon de livraison au magasin PF pour déplacement du lot de la quarantaine vers la zone des produits libérés.

I.4. Statistiques de la fluidité de la libération

I.4.1. Matériels

- Calendrier de planification
- OF (s)
- OC (s)
- Registre des anomalies clôturées, CAPA plans
- Registre des PF libérés
- Outils d'office

I.4.2. Méthode

L'étude statistique, est basée sur :

- La collection des données brutes de production, et libération,
- L'identification des variables,
- Le rangement et la distribution en fréquence d'occurrence

Une fois, les données traitées, on passe à la représentation graphique.

Résultats et discussions

II.1. Rédaction de la POS de la libération

La finalité du travail sur la mise en place d'une POS de vérification des DDL, et libération des PF, est la suivante :

1. Page de garde

Tableau II.1 : Différentes rubriques de la POS.

Elkendi industrie du médicament
Procédure opérationnelle standard
POS : Vérification des dossiers des lots et la libération des produits finis
SOP AQ 00017/01 Date d'émission : 25 /02/2017 Date de révision : 25/02/2019
Objectifs : Fournir des instructions pour vérifier des DDL des produits, et libérer des PF répondant aux spécifications prédéterminées.
Application : Procédure applicable aux processus de fabrication de tous les lots des produits fabriqués au sein d'Elkendi.
Responsabilité : Le manager AQ s'assure Personnel formé sur cette POS POS bien appliquée
Santé et sécurité : Aucune instruction de santé ou sécurité n'est associée à cette POS
Outils et instruments : Aucun outil, ni instrument n'est associé a cette POS
Liste de distribution : Département AQ Département Production
Revue par : Superviseur AQ Chef de section documentation AQ
Approuver par : Manager AQ
Formation : Chaque personnel utilisant la POS Personnel nouvellement recruté Rafraichissement de la formation chaque 02 ans

2. Glossaire

- Dossier de lot de conditionnement : Document conservé pour chaque lot traité, contient des instructions de conditionnement, et la méthode de préparation de ces conditionnements.
- Dossier de lot de fabrication : Document conservé pour chaque lot traité, contient les éléments pertinents de la fabrication à savoir les formules et les instructions de transformation.
- Lot : Une quantité de médicament fabriqué avec les mêmes matières premières, et les mêmes ressources techniques, et humaines.
- Produit fini : Tout produit ayant subi toutes les étapes de fabrication y compris le conditionnement.
- Produit vrac : Tout produit ayant subi toutes les étapes de fabrication mise à part l'étape de conditionnement.

3. Abréviations

- AC : Articles de conditionnement
- AQ : Assurance qualité
- BMR : Batch manufacturing report
- BPR : Batch packaging report
- CAPA : Actions correctives actions préventives
- DDL : Dossier de lot
- IPC : Control in process
- MP : Matière première
- NC : Non-conformité
- OC : Ordre de conditionnement
- OF : Ordre de fabrication
- PF : Produit fini
- Prod : Production
- UV : Unité de vente

4. Documents associés

- Fiche de vérification des dossiers de fabrication et libération de vrac.
- Fiche de vérification de dossier de conditionnement.
- Fiche de constat pendant la vérification du DDL.
- Fiche d'inspection finale, et libération PF.

5. Procédure

A. Vérification du dossier de lot BMR

- A l'achèvement de la production

Le personnel prod vérifie* le BMR et ses annexes.

- Transfert de BMR au service AQ.

Le personnel AQ vérifie* le BMR selon la fiche de vérification, et libération vrac

- En cas de NC : Ouverture d'une fiche de constat.
- Transmettre a la production pour une correction.
- Fermeture de la fiche de constat.
- Communication jusqu'à close (Si la NC persiste).

B. Inspection et libération vrac

- Inspection physique et libération du vrac vers le conditionnement.
- Compléter la section (Libération du produit vrac) en cas de lot de validation.
- Si non passage direct au conditionnement.

C. Vérification du BPR

Le personnel AQ vérifie* le BPR selon la fiche de vérification de dossier de conditionnement.

D. Inspection et vérification physique du PF

Echantillonnage représentatif pour libération PF :

- Echantillon (Début, Milieu, Fin) selon IPC.
- Inspection sur 3 palettes.
- Chaque palette 3 caisses.
- Chaque caisse 3 UV.

Comparaison des quantités des étuis dans les caisses cartons avec celle de l'étiquette.

Collement d'étiquette conforme sur fiche palette, et sur chaque caisse « **Checked by AQ** ».

- Si la libération conforme (Confirmée)

Collement d'étiquette conforme (Verte) mise en quarantaine.

- Si la libération est conditionnelle

Collement d'étiquette conditionnellement conforme (Bleue).

- Si la libération est en attente (Quarantaine)

En attente du rapport final de PF, ou de futures actions

Si la décision va en faveur d'une libération, réinspection les PF après CAPA, et le suivi des instructions de libération.

- Si le produit est rejeté

Collement d'étiquette Rejeté(Rouge).

Suivi de la procédure de rejection.

E. Archivage de DDL (BMR, BPR)

- Enregistrement des informations dans le registre des produits libérés.
- Saisie de libération sur le logiciel d'archivage.
- Déplacement du lot de la quarantaine vers la zone des produits libérés.
- Passage a la commercialisation.
- Fin de la libération.

F. Maintien de la clôture des DDL

Compilation des documents par le personnel AQ production.

Envoie des documents vers l'AQ documentation (Vérification de la compilation et l'archivage).

* : Disponibilité, exhaustivité, Exactitude.

6. Logigramme

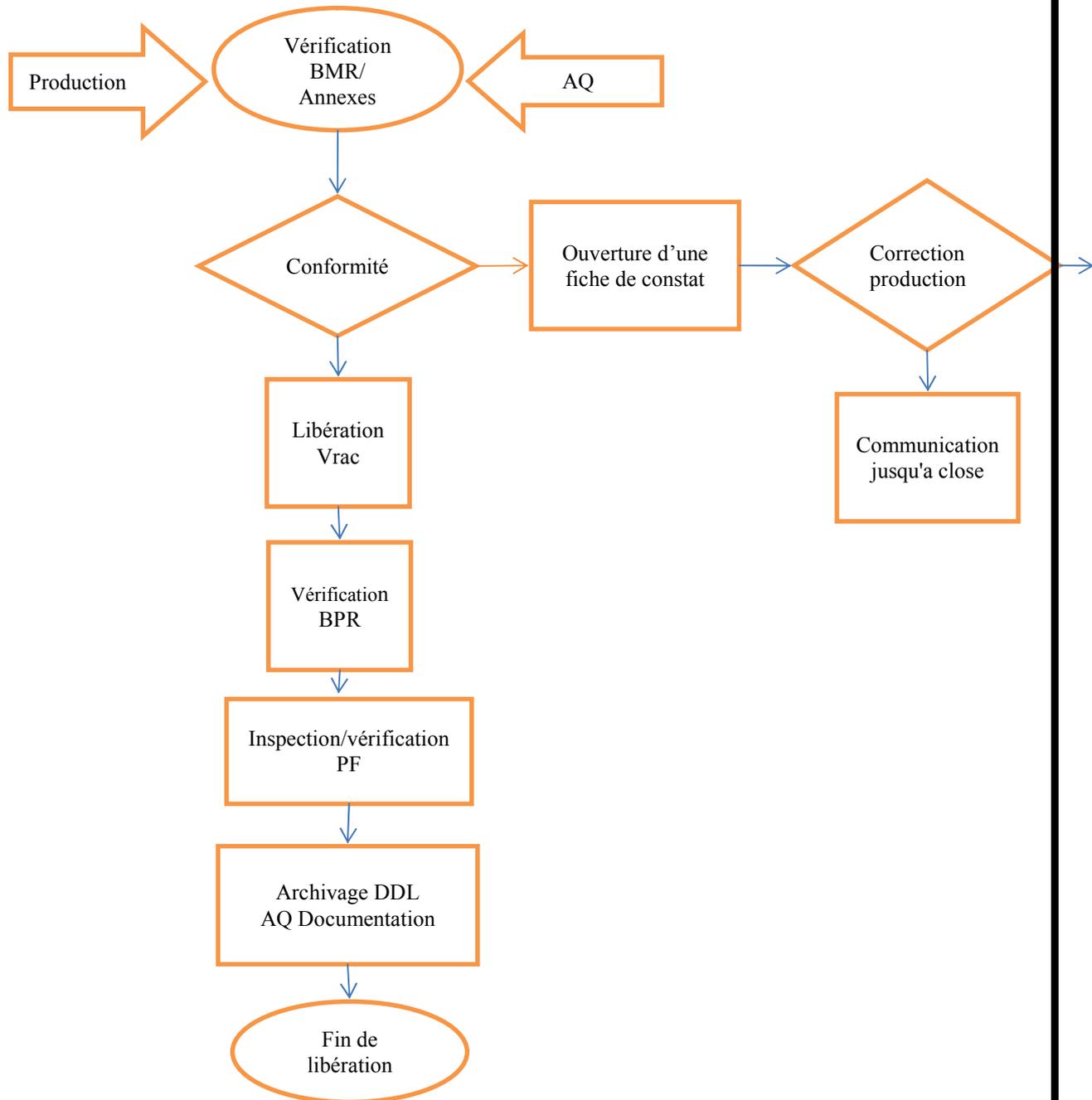


Figure II.1 : Logigramme de la POS de la vérification des DDL et libération des lots PF.

7. Annexes

1) Fiche de vérification de DDL fabrication et libration de vrac

Les points critiques à suivre pour une vérification complète, correcte du DDL fabrication :

- Nom de produit, code de production, OF, durée de vie, date de fabrication, date de péremption.
- Identifications de tous les locaux, et équipements utilisés en toute étape de fabrication.
- MP libérés
- Date de début et fin de fabrication.
- Signatures et visas des opérateurs.
- Etiquettes étalonnage des instruments de mesure.
- Tout calcul, poids, tare documentés, et approuvés.
- Calcul des rendements a chaque étape.
- Calcul de réconciliation finale.
- Réconciliation comprise dans la limite.
- Conditions d'environnement.

Chaque fonction (Conforme, non conforme, non applicable) doit être vérifiée deux fois ; par un officier AQ, ensuite par un superviseur AQ.

2) Fiche de vérification de DDL Conditionnement

Les points critiques à suivre pour une vérification complète, correcte du DDL conditionnement :

- OC.
- Numéro de lot.
- Impression des dates de fabrication, et expiration sur les AC.
- Identifications de tous les locaux, et équipements utilisés en toute étape de conditionnement.
- PF adapté aux spécifications.

3) Fiche de constat pendant la vérification du DDL

- Les points critiques dans une fiche de constat :
- Code de produit.
- Nom de produit.
- Numéro de lot.
- Date de fabrication et expiration.
- Numéro de la page.
- Numéro de l'étape.
- Commentaires- Observations- Corrections requises.
- Date de vérification et correction.

4) Fiche d'inspection finale et libération du PF

- Les points critiques à suivre pour une inspection complète, correcte :
- Nombre total des palettes.
- Nombre total des caisses cartons.
- Nombre total des étuis.
- Nombre d'étuis dans la caisse incomplète.
- Nombre total des palettes inspectées.
- Nombre total des étuis inspectés.
- Fiche palette.
- Etiquette caisse.
- Statut et aspect visuel des cartons.
- Statut et aspect visuel des étuis.
- Statut et aspect visuel des AC II.
- Statut et aspect visuel des AC I.
- Statut et aspect visuel des unités de dose-Si applicable-
- DDL fabrication vérifié et approuvé.
- DDL conditionnement vérifié et approuvé.
- Tout Change control/déviations close et approuvé par AQ- Si existant-.

Rubrique libération PF :

Conforme	Sous conditions	En quarantaine	Rejeté
----------	-----------------	----------------	--------

5) Registre des PF

- Les points d'identification dans le registre des PF :
- Numéro de lot.
- Nom de produit.
- Numéro d'OF.
- Numéro d'OC.
- Taille théorique.
- Quantité libérée.
- Date de fabrication, expiration.
- Statut de produit.

II.2. Emission de la POS

La mise en terrain de la POS à nécessiter de suivre la production d'un lot de la suspension buvable de Flazol[®] (Metronidazole) 125mg/5ml.

Selon la planification de la semaine, l'atelier de production reçoit un OF de Flazol[®] (Metronidazole) 125mg/5ml. A la réception de ce dernier commence le remplissage d'un nouveau dossier de lot.

II.2.1. OF :

Tableau II.2 : Données de l'OF.

Flazol [®] (Metronidazole) 125mg/5ml Flacon de 125ml rempli a 120ml.	
Code de produit	LQ001P01
Numéro de lot	170273
OF	OF170252
Date de fabrication	04/2017
Date d'expiration	04/2020
Taille de lot	2400L = 2904Kg

L'OF indique aussi la désignation matière, et les quantités à peser.

PA : Benzoate de Metronidazole poudre micronisé

Quantité théorique : 96 ,48kg

Quantité standard : 101,30kg

C'est-à-dire 5% supplémentaire afin de compenser les pertes process.

II.2.2. Vide de ligne

- Vérification de vide de ligne, et nettoyage de la salle de production liquide.
- Vérification des paramètres d'environnement.
- Calibration, validité des équipements.
- Identification de la salle et équipements.

II.2.3. Processus

La pesée des MP selon l'OF, et la fabrication selon le processus relatif.

II.2.3.1. Réconciliation et rendement

- Réconciliation : Compare les quantités reçues et les quantités utilisées.
Les quantités sorties regroupe : les quantités produites + les prélèvements QA + les rejets.
- Rendement : Compare la quantité produite (incluant la quantité échantillonnée et la quantité réceptionnée.

Tableau II.3 : Quantités d'entrées et de sortie de la fabrication.

Désignation	Valeur
Quantité théorique Q ₁	2904Kg
Quantité standard Q ₂	2864Kg
Quantité actuelle Q ₃	2904Kg
Quantité d'échantillon	0,15Kg
Quantité de rejet	0Kg

- Calcul de gain, ou perte

$$R_1 = (Q_3/Q_1) * 100$$

$$R_2 = (Q_3/Q_2) * 100$$

Application numérique :

$$R_1 = (2904/2904) * 100$$

$$R_2 = (2904/2864) * 100$$

$$R_1 = 100\%$$

$$R_2 = 102\%$$

Alors :

Gain : Si ($R_2 > 100\%$) Dans ce cas : $R_2 - 100\% = 2\%$

Perte : Si ($R_2 < 100\%$) Dans ce cas : $100\% - R_2 = 0\%$

Donc :

Lors de la production de ce lot, aucune perte n'a eu lieu c'est se qui assure la performance, et la maitrise de chaque étape de production.

- Conclusion :

Le calcul du rendement et réconciliation sont des mesures de la maitrise des procédés de production et des indicateurs de leurs variabilités.

Pour chaque ligne, des limites (écart) sont définies sur base d'un historique. En cas de dépassement de ces limites, un événement est créé pour justifier et documenter l'écart

II.2.4. Bulletin de contrôle

(Matières premières, articles de conditionnement et produits finis)

II.2.4.1. Points critiques

- Désignation de la matière première, de l'article de conditionnement ou du produit fini.
- Numéro d'identification du lot et mention du fournisseur.
- Résultats des essais avec référence aux normes d'acceptation et mention du résultat chiffré pour les essais quantitatifs.
- Mention de la conformité ou non-conformité de la matière première, de l'article de conditionnement ou du produit fini par le responsable du laboratoire de contrôle.
- Décision d'acceptation ou de refus par le responsable du contrôle de la qualité.
- Signature datée de ce responsable.

II.2.4.2. Pour le PF ;

Flazol[®] Suspension buvable (Metronidazole) 125mg/5ml

Les normes sont :

Apparence : Suspension liquide blanche à blanc cassé avec odeur fruité.

pH : [5- 7]. Metronidazole : [90%-105%]. POBM/ POBP : [90%- 110%].

II.2.4.2. OC

Tableau II.4 : Données de l'OC.

Flazol [®] (Metronidazole) 125mg/5ml Flacon de 125ml rempli a 120ml.	
Code de produit	LQ001P01
Numéro de lot	170273
OF	OC170252
Date de fabrication	04/2017
Date d'expiration	04/2020
Taille de lot	20000 unités + 3%

La finalité sera la revue finale du DDL par l'AQ selon une check liste des fonctions applicables et leurs conformités.

II.2.4.3. Conclusion

Ce lot est fabriqué en concordance avec les BPF, en utilisant le DDL, et POS appropriées.

II.3. Saisie des produits libérés sur un système informatique

« Accès impossible en raison de confidentialité ».

II.4. Statistiques de la fluidité de la libération

Le travail sur les différentes données collectées, s'est organisé dans le tableau II.5 :

Tableau II.5 : Données de la libération.

	Janvier 2017	Février 2017	Mars 2017	Avril 2017	Mai 2017
Lots fabriqués	166	189	215	178	166
Lots non-conditionnés	35	35	25	12	28
Lots conditionnés	154	170	214	189	157
Lots libérés	148	172	212	188	158

II.4.1. Représentations graphiques

II.4.1.1. Libération mensuelle

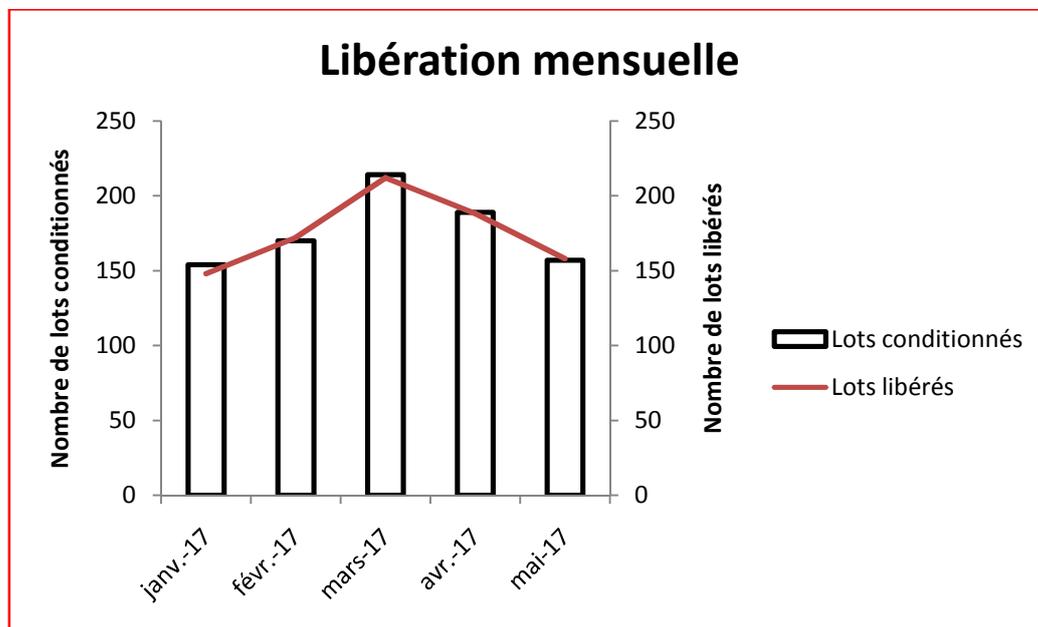


Figure II.2 : Libération mensuelle

II.4.1.2. Conditionnement des lots

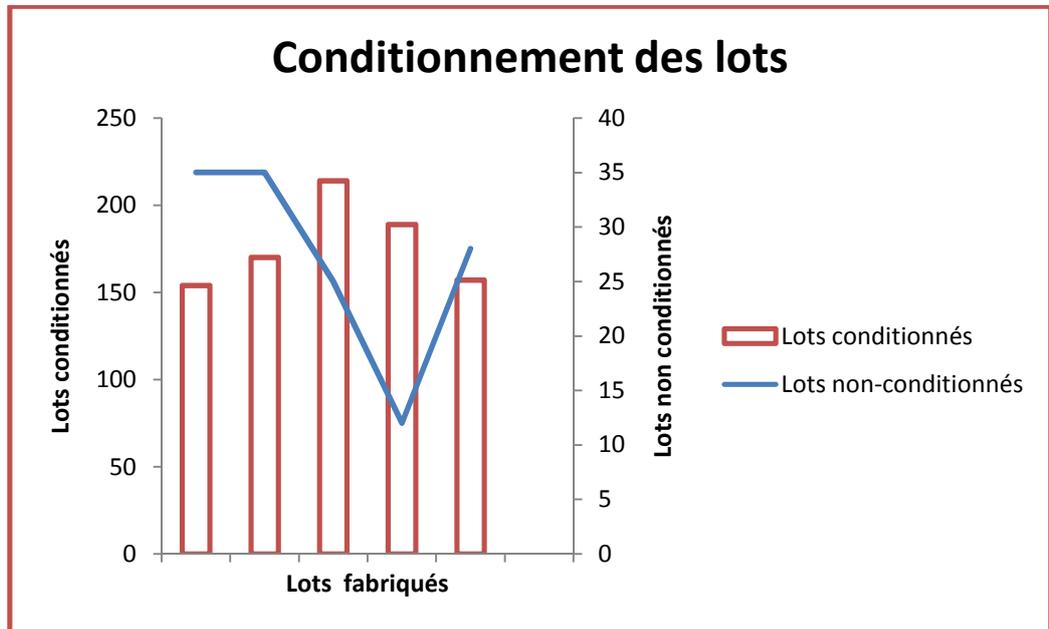


Figure II.3 : Lots conditionnés et non conditionnés.

II.4.2. Interprétations des résultats

En premier lieu l'analyse des données du tableau II.5, et des résultats des figure II.2, figure II.3 indique qu'à chaque mois le nombre des lots fabriqués au sein de l'industrie ne se libère pas totalement.

C'est-à-dire

Il existe plusieurs justifications :

Soit : Lors de la vérification du BMR, une N.C est constatée sur une partie d'un lot, ou sur sa totalité, alors la mise en quarantaine de ce dernier aura lieu, a l'attente de la détermination de la cause racine, et des CAPA plans.

Soit : Un OF en état d'urgence vient de la part du service de la planification, afin de répondre aux besoins du marché pharmaceutique (Cas des manquants), alors les ateliers de fabrication et conditionnement arrêtent toute autre tache, et s'occupe de l'urgence.

Soit : Les lots non libérés a leur heure sont débloqués de la quarantaine vers la libération avec les lots récemment fabriqués.

Conclusion générale

Une industrie pharmaceutique ne doit surtout pas oublier les trois principes fondamentaux garantissant la qualité du médicament que sont l'efficacité, l'innocuité et la sécurité.

La maîtrise de la libération est une étape primordiale dans le processus de production d'un médicament. Une perte de maîtrise se paye cash. C'est pourquoi le processus de libération ne doit pas être considéré comme un simple « contrôle », mais une action globalisée, partagée et mutualisée.

Un dossier de lot optimisé, avec des formats standards, reste un moyen efficace pour caractériser les principaux moyens de prévenir les déviations, anomalies et dérives. Il permet d'avoir une démarche de rationalisation optimale des processus de libération pour accroître la sécurité du produit.

L'objectif de ce travail est donc d'essayer de décrire une démarche type pour optimiser la libération pharmaceutique. Celle-ci passe par une connaissance et une maîtrise approfondies des produits et des processus de fabrication ainsi qu'une implication et une valorisation du personnel effectuant les opérations de production. La libération est une démarche lourde, longue et coûteuse qui implique un grand nombre de services dont l'étroite collaboration est indispensable. Elle est déterminante pour mener à bien cette libération et garantir des résultats fiables car la moindre faille dans le dossier peut remettre en cause, voire invalider, toute la démarche effectuée.

Le sujet est pleinement d'actualité quand la libération paramétrique rentre dans le cadre de la simplification dudit processus.

Ainsi, même si aujourd'hui, l'augmentation de la productivité passe par celle des performances des machines, c'est principalement dans un souci de sécurité maximum du patient que la production d'un médicament est soumise à des normes de qualité de plus en plus exigeantes.

Références

- [1]. Art. L. 5111-1 du code de la santé publique 2017.
- [2]. ISO 8402- traduite par la norme AFNOR
- [3]. M. ATTI- Les bonnes pratiques de fabrication au sein de l'industrie pharmaceutique marocaine : le Dossier de lot et la procédure de libération de lot- thèse pour diplôme d'état en pharmacie-186p
- [4]. T. GHOUT- Maitrise de libération pharmaceutique des lots de production industrielle- thèse pour diplôme d'état de docteur de pharmacie-131p-2015
- [5]. Good Manufacturing Practices and inspection QAPPR.
Quality assurance of pharmaceuticals, a compendium of guidelines and related materials.
2e ed.
India : WHO Library Cataloguing-in-Publication, - 2 vol., 409p. 2006.
- [6]. Agence Nationale de Sécurité du Médicament – ANSM.
Bonnes pratiques de fabrication.
(Bulletin officiel N° 2014/ 1 bis). Paris : DFAS, - 282p. 2014.
- [7]. European Medicines Agency – EMA.
Union Européenne Good Manufacturing Practices – UE-GMP [en ligne], [ref. de décembre 2014].
Disponible sur : http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm
- [8]. LIONNE, Grégory
La libération paramétrique des produits stérilisés en autoclave : enjeux, analyse de risque et système d'assurance de la stérilité. - 121p
Th. D : pharmacie : Lille 2 : 2009.
- [9]. Pharmaceutical inspection convention, co-operation scheme – PIC/S.
Lignes directrices sur la libération en fonction de paramètres.

Annexes

Annexe A

Les normes ISO 9000 : de 1987 à 2008

Les normes ISO ne sont pas spécifiques au domaine pharmaceutique mais y sont reconnus, notamment la famille des 9000's qui représente un consensus international sur les bonnes pratiques de management de la qualité :

- ISO 9000 : Systèmes de management de la qualité —Principes essentiels et vocabulaire
- ISO 9001 : Systèmes de management de la qualité —Exigences
- ISO 9004 : Systèmes de management de la qualité —Lignes directrices pour l'amélioration des performances
- ISO 19011 : Lignes directrices pour l'audit des systèmes de management

International Conference On Harmonization (ICH)

Au-delà de l'évolution et de la normalisation de la qualité avec l'avènement des normes ISO, des divergences entre les pratiques et les exigences réglementaires persistaient, montrant ainsi le besoin d'une harmonisation entre les différents pays.

La Conférence internationale pour l'harmonisation a pour but de réunir les autorités compétentes et les industries pharmaceutiques pour discuter des aspects scientifiques et techniques de l'enregistrement des médicaments.

Depuis sa création en 1990, le processus ICH a progressivement évolué, pour répondre d'une façon de plus en plus globale sur le développement des médicaments. Les ICH se déclinent en 4 grandes lignes directrices (guidelines) reprenant les thématiques suivantes : Quality (directives Qualité), Safety (directives Sécurité), Efficacy (directives d'Efficacité) et Multidisciplinary (directives Multidisciplinaires).

La mission de l'ICH est de parvenir à une plus grande harmonisation entre les pays pour faciliter l'enregistrement des médicaments et ainsi assurer une meilleure santé avec des médicaments sûrs, efficaces et de bonnes qualités.

Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)

Les bonnes pratiques de fabrication (BPF) sont les pratiques nécessaires recommandées par les organismes qui contrôlent les autorisations de fabrication des médicaments et des produits pharmaceutiques actifs.

Se présente sous forme d'un texte de 9 chapitres : Gestion de la Qualité, Personnel, Locaux et matériels, Documentation, Production, Contrôle de la qualité, Fabrication et analyse en sous-traitance, Réclamations et rappels de médicaments et Auto-inspection.

Annexe B

Le Système Documentaire dans le SMQ

Selon les recommandations des normes ISO 9000, 9001 et 9004, il convient que la direction qualité définisse la documentation, y compris les enregistrements pertinents nécessaires pour établir, mettre en œuvre et entretenir le système de management de la qualité et pour soutenir un fonctionnement efficace et efficient des processus de l'organisme.

La documentation permet une bonne communication et assure la cohérence des actions.

Son utilisation contribue à :

- réaliser la conformité aux exigences des clients et l'amélioration de la qualité ;
- offrir une formation adaptée ;
- assurer la répétabilité et la traçabilité ;
- fournir des preuves tangibles ;
- évaluer l'efficacité et la pertinence continue du système de management de la qualité ;
- il convient que l'élaboration de documents ne représente pas une fin en soi mais soit une activité à valeur ajoutée.

Chaque organisme détermine l'étendue de la documentation nécessaire et les supports à utiliser. Ceci dépend de facteurs tels que le type et la taille de l'organisme, la complexité et les interactions des processus, la complexité des produits, les exigences des clients, les exigences réglementaires applicables, les capacités démontrées du personnel et la mesure dans laquelle il est nécessaire de démontrer la satisfaction aux exigences relatives au système de management de la qualité.

Annexe C

Libération paramétrique des produits stériles

1. La présente section ne porte que sur la partie de la libération paramétrique afférente à la libération de routine des produits finis non soumis à des essais de stérilité. L'élimination des essais de stérilité n'est applicable que pour autant qu'il ait été démontré que des conditions de stérilisation prédéfinies et validées sont respectées.
2. En raison des limites statistiques de la méthode, l'essai de stérilité permet uniquement de détecter une défaillance importante du système d'assurance de la stérilité.
3. La libération paramétrique ne peut être autorisée que si les données attestant que le lot a été correctement fabriqué donnent à elles seules une assurance suffisante que le procédé a été conçu et validé pour assurer la stérilité du produit.
4. Pour l'heure, la libération paramétrique ne peut être approuvée que pour les produits stérilisés dans leur récipient final.
5. La libération paramétrique peut être envisagée pour les méthodes de stérilisation conformes aux exigences de la pharmacopée européenne utilisant la vapeur, la chaleur sèche et le rayonnement ionisant.
6. Un produit entièrement nouveau ne saurait satisfaire aux conditions de la libération paramétrique, dans la mesure où l'obtention de résultats d'essais de stérilité satisfaisants sur une certaine période fait partie des critères d'acceptation. Dans certains cas, un nouveau produit peut ne présenter qu'une variation mineure du point de vue de la garantie de stérilité, lorsque les données des essais de stérilité existantes concernant d'autres produits peuvent être considérées comme pertinentes.
7. Une analyse de risque du système d'assurance de la stérilité axée sur une évaluation de la libération de produits non-stérilisés doit être pratiquée.
8. Le fabricant doit posséder un historique de conformité aux BPF.
9. L'historique de la non-stérilité des produits et les résultats des essais de stérilité réalisés sur le produit en question, ainsi que les produits traités selon le même système d'assurance de la stérilité ou un système semblable, doivent être pris en considération lors de l'évaluation de conformité aux BPF.
10. Un ingénieur qualifié et expérimenté en matière d'assurance de la stérilité et un microbiologiste qualifié doivent normalement être présent sur le site de production et de

stérilisation.

11. La conception et la validation initiale du produit doivent assurer que l'intégrité peut être préservée dans toutes les conditions pertinentes.

12. Le système de maîtrise des changements doit exiger un examen des changements par le personnel chargé de l'assurance de stérilité.

13. Un système doit être mis en place en vue de contrôler la contamination microbiologique du produit avant stérilisation.

14. Aucune confusion ne doit être possible entre les produits stérilisés et les produits non-stérilisés. Des barrières physiques ou des systèmes électroniques validés peuvent fournir une telle assurance.

15. La conformité des enregistrements de stérilisation aux spécifications doit être contrôlée par au moins deux systèmes indépendants. Ces systèmes peuvent être constitués soit de deux personnes soit d'un système informatique validé et d'une personne.

16. Préalablement à la libération de chaque lot de produit, il convient de confirmer que :

- le stérilisateur utilisé a été soumis à tous les contrôles de routine et aux opérations d'entretien planifiés ;
- Toutes les réparations et modifications ont été approuvées par l'ingénieur chargé de l'assurance de stérilité et le microbiologiste ;
- Tous les appareils de mesure étaient étalonnés ;
- le stérilisateur était validé pour la charge traitée.

17. Une fois que la libération paramétrique a été accordée, la décision de libérer ou de rejeter un lot doit se fonder sur les spécifications approuvées. La non-conformité aux spécifications approuvées ne peut être invalidée par un essai de stérilité conforme.