

**RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE**

**Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique**

**UNIVERSITÉ de BLIDA 1**

**Faculté de Technologie**

**Département de Génie des Procédés**



# **Mémoire**

**En vue de l'obtention du diplôme de**

**MASTER EN GENIE DES PROCEDES**

**Spécialité : Pharmacie industrielle**

**Intitulé du mémoire**

**Gestion d'un résultat hors  
Spécification (OOS) d'un Comprimé  
Pelliculé FEXODINE® 120mg**

**Présenté par :**

**BOUGHRAB Brahim**

**Encadré par :**

**BOUDIS Hakim**

**REBIHA Mounia**

## الملخص:

الهدف من هذه المذكرة هو تجسيد إمكانيات تسيير النتائج خارج الاختصاص، مع مقارنة متسلسلة لغرض معالجة نتائج حالة النتيجة التحليلية للمادة: **FEXODINE120** الموافقة على هذا الأخير و تحريره يستوجب دليل يتوافق مع الشروط المضبوطة من طرف **BPF** والتي تتماشى مع خصوصيات ملف المنتج المراد صنعه. الا انه تم تجارب تحليلية من اجل المصادقة على فعالية سيرورة التسيير، والذي بدوره يعتمد على أدوات احصائية مع اعادة استغلال للنتائج المتحصل عليها من طرف مخبر "كاندي" طول مدة حياة هذا الدواء. ان إنجاز التحليل من خلال طريقة **AMDEC** سمحت بتشخيص عدة أخطار كامنة متعلقة بالسيرورة استعمال لعض الأدوات في نفس الوقت مثل " **Ishikawa** " لهدف تشخيص الأسباب و كذا ووضع مخطط عمل مع وضع ال **CAPA** .

## الكلمات المفتاحية:

فعالية سيرورة التسيير-النتائج خارج الاختصاص -تجارب تحليلية - تشخيص عدة أخطار - مقارنة متسلسلة.

### **Résumé :**

Le but de ce mémoire est la mise en œuvre des moyens de gestions des résultats hors spécifications avec une approche méthodologique afin de traiter le cas du résultat analytique du produit **FEXODINE 120 mg**. L'acceptation ou la libération de ce dernier nécessite d'apporter une preuve documentée qui obéit aux exigences recommandées par les **BPF** et répondant aux spécifications du dossier de lot du produit à élaborer, Ceci dit des tests analytiques ont été réalisés pour approuver l'efficacité du processus de gestion reposant sur des outils statistiques avec une reproductibilité au résultat mené par le laboratoire pharmaceutique El Kendi tout au long le cycle de vie de ce médicament.

La réalisation de l'analyse à travers la méthode **AMDEC** a permis l'identification d'un certain nombre de risques potentiels liés au processus avec l'association d'outils en parallèle tel que **Ishikawa** afin d'en identifier ces causes et de définir un plan d'actions avec la mise en place de **CAPA**.

**Mots Clés :** L'efficacité du processus de gestion - Résultats hors spécifications - Investigations analytiques - Diagnostique des risques analytiques – Reproductibilité.

### **Abstract:**

The purpose of this dissertation is the implementation of the resources of management out-of-specification results with a methodological approach to treat the case of the analytical result the product **FEXODINE 120 mg**. The acceptance or release of the latter requires the provision of documented evidence that meets the requirements recommended by the **GMP** and meets the specifications of the batch file of the product to be developed. However, analytical tests have been carried out to approve the efficacy of the management process based on statistical tools with reproducibility to the result led by the pharmaceutical company El Kendi throughout the life cycle of this drug. Conducting the analysis through the **FMECA (failure mode effects criticality analysis)** method allowed the identification of several numbers of potential process-related risks with the combination of parallel tools such as **Ishikawa** in order to identify these causes and define an action plan with the implementation of **CAPA**.

**Key words:** The efficiency of the management process - Out of specification results - Analytical investigations - Diagnostics of analytical risks – Reproducibility.

## REMERCIEMENTS

Tout d'abord, je tiens à remercier Dieu le tout puissant de m'avoir donné la force et la bénédiction pour accomplir ce modeste travail.

Je tiens tout d'abord à remercier Monsieur **BOUDIS Hakim** qui est le Doyen de la faculté des sciences de l'université Alger 1 pour son encadrement, je suis très honoré que vous avez accepté de superviser ce travail, je suis profondément reconnaissant de m'avoir guidé, conseiller et suivi tout au long de ce projet.

Je remercie également ma promotrice **REBIHA Mounia** de m'avoir épaulé tout au long de ce travail.

Je remercie également tous les membres du jury de bien vouloir accepter de consacrer le temps pour juger mon travail et évaluer mon mémoire, Merci pour vos conseils et pour avoir participé activement à ma formation en pharmacie industrielle .

Je tiens à remercier Monsieur Ilham le responsable du département de l'assurance qualité à l'unité pharmaceutique El Kendi ainsi qu'à tous les départements qui m'ont permis de découvrir et de mieux comprendre le monde pratique de l'industrie pharmaceutique en général et le domaine de la qualité dans sa globalité. J'ai beaucoup apprécié leur disponibilité et leur implication.

Mes remerciements vont aussi à toutes les personnes avec qui j'ai eu la chance de collaborer et qui ont su m'accorder du temps et surtout de bien m'orienter dans mes recherches. Enfin, mes remerciements s'adressent tout particulièrement à mes parents et à toute ma famille. Vous m'avez toujours apporté tout votre amour et tout votre soutien à chaque instant de la vie.

## Table des matières

LISTE DES FIGURES	
LISTE DES TABLEAUX	
LISTE DES ABREVIATIONS	
INTRODUCTION.....	10
CHAPITRE I :GENERALITES SUR LA QUALITE	
I.1. DEFINITIONS ET CONTEXTE.....	13
I.1.1. Définitions.....	13
I.1.2. Contexte réglementaire .....	15
CHAPITRE II : GESTIONS DES RÉSULTATS HORS SPÉCIFICATIONS .....	20
II.1. Contribution de la FDA à L'ICH.....	20
II.2. L'évolution de la qualité au fil des années .....	20
II.3. Les prospectives et les visions de la FDA depuis l'an 2000 .....	21
II.4. Chronologie des évènements à partir de l'an 2000 .....	22
II.5. Historique des résultats hors spécifications : .....	22
II.5.1. Définition d'un résultat hors spécification.....	23
II.5.2. Rôles et responsabilités.....	23
II.5.3. Démarches d'appréciations.....	25
CHAPITRE III : METHODOLOGIE DE LA GESTION DES ANOMALIES	
III.1. DETECTION ET DECLARATION .....	32
III.1.1. Rôles et responsabilités .....	32
III.1.2. Evaluation d'impact et classification.....	33
III.1.3. Pré requis à la détection et déclaration .....	34
III.2. METHODOLOGIE DE LA ROOT CAUSE ANALYSIS .....	34
III.2.1. Définir le problème.....	35
III.2.2. Collecte de données .....	36
III.2.4. Identification des causes potentielles .....	38
III.2.5. Réalisation de l'analyse de la cause racine.....	40
III.2.6. Process CAPA .....	40
CHAPITRE IV : APPROCHE PRATIQUE A UN RESULTAT HORS SPECIFICATIONS DÛ A UNE ERREUR DE PROCESS	

IV.1. INTRODUCTION .....	44
IV.2. MATERIEL ET METHODES.....	45
IV.2.1. Présentation générale du Produit.....	45
IV.2.2. Fabrication.....	46
IV .2.3. Conditionnement .....	51
IV .2.4. Diagramme de Production du produit .....	52
IV.2.5. Paramètres critiques du process .....	52
IV.3. RESULTATS ET DISCUSSION	
IV. 3.1. Contrôle physicochimique du Produit FEXODINE ®120mg.....	54
CONCLUSION GENERALE .....	70
REFERENCE BIBLIOGRAPHIQUE	

## LISTE DES FIGURES

Figure I.1: Les quatre (04) visions de la qualité .....	14
Figure I.2: La roue du DEEMING illustrant le système du management de la qualité.....	18
Figure II.1: Evénements liés à l'évolution des BPF à la fin du XXème Siècle.....	21
Figure II.2: Les investigations des résultats hors spécifications (OOS).....	26
Figure II.3: Investigation I à l'échelle laboratoire des résultats hors spécifications .....	26
Figure II.4: Investigation II élargie des résultats hors spécifications .....	28
Figure III.1: Démarche de DMAIC de résolution de problème.....	31
Figure III.2: Etapes d'une RCA .....	34
Figure III.3: Outils associés aux étapes d'une RCA.....	35
Figure III.4: Ré-élargissement du champ d'investigation .....	39
Figure III.5: Diagramme d'Ishikawa avec extensions.....	40
Figure III.6: Démarche de la résolution de problème CAPA .....	41
Figure IV.1: Logigramme de fabrication.....	52
Figure IV.2 : Echantillonnage du mélange final du produit FEXODINE® 120 mg .....	55
Figure IV.3: Répartition des 10 emplacements des prélèvements dans le mélangeur cône	55
Figure IV.4: Processus de déviation associé au produit FEXODINE® 120 mg .....	63

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau II.1: Attitude de la FDA vis-à-vis de la Qualité au XXIème siècle .....	22
Tableau III.1: Exemple de tableau d'un IPO .....	31
Tableau III.2: IPO étape 1: définir le problème .....	36
Tableau III.3: Outils is/is not .....	38
Tableau III.4: IPO étape 3 Analyse des écarts .....	38
Tableau IV.1: Formule qualitative de FEXODINE ® 120mg .....	46
Tableau IV.2: Paramètres de réglage et démarrage Contrôles en cours de Compactage ....	47
Tableau IV.3: Paramètres de compression .....	49
Tableau IV.4: Calibration des pistolets .....	50
Tableau IV.5: Contrôles en cours de pelliculage .....	51
Tableau IV.6: Les paramètres critiques lors de la fabrication du FEXODINE ® 120mg ...	53
Tableau IV.7: Résultats de la première analyse du produit FEXODINE ® 120mg .....	58
Tableau IV.8 :Les résultats supplémentaires du dosage du produit FEXODINE ® 120mg	60

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AQ: Assurance Qualité

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

BO : Bulletin Officiel

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CAPA : Corrective Action Preventive Action

DMAIC : Define, Measure, Analyze, Improve and Control

FDA : Food and Drug Administration

GMP : Good Manufacturing Practices

ICH : International Conference on Harmonization

IPC : In Process Control

IPO : Input Process Output

ISO : International Organization for Standardization

PIR : Post Implementation Review

QQOQCPC : Qui Quoi Où Comment Pourquoi Combien

OOS : Out of Specification

RCA : Root Cause Analysis

SMQ : Système de Management de la Qualité

Blend : mélange final

SQIPP : Safety (Sécurité), Quality (Qualité), Identity (Identité), Purity (Pureté) et Potency (Dosage).

BMR: Batch Method Record

## INTRODUCTION

L'objectif de la qualité d'un produit de santé est de garantir une efficacité et une sécurité suffisante pour le patient. Pour répondre à cette attente primordiale, les industries pharmaceutiques ont su s'adapter aux différentes évolutions avec des élévations vers le haut des niveaux de qualité requis et passage d'un système de contrôle qualité vers l'assurance qualité et aujourd'hui à la maîtrise des risques. Seul un système d'assurance 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 cette perspective de rigueur croissante et dans un souci de fournir des produits de plus en plus purs, tout risque d'écart doit être identifié, évalué et maîtrisé. La maîtrise de la libération occupe une position clé dans la lutte contre les risques de déviation. Elle est, par conséquent, garante de la qualité du produit fabriqué de ce fait des anomalies peuvent survenir dont les résultats hors spécifications (Out of specification), nécessitant alors la mise en place d'une déviation. Cela va mener des enquêtes à l'échelle laboratoire et autres élargies selon la criticité de la défaillance, son impact potentiel sur le produit et les actions à mener pour supprimer la récurrence. Tout écart au processus décrit dans le dossier d'AMM doit être investigué.

Dans ce système d'assurance qualité, un effort particulier est porté sur les investigations liées aux déviations qualité. Ces investigations permettent de prendre une décision qualité quant à ce qui est arrivé, d'apporter des solutions efficaces afin de supprimer les récurrences des anomalies et ainsi sécuriser le processus et le produit.

Il est primordial pour tous les sites de production pharmaceutique, d'optimiser leurs propres circuits de libération de lots pharmaceutiques, et ceci aussi bien au niveau de la conception des dossiers de lot que dans leur application. Tout circuit non maîtrisé entraîne inévitablement une augmentation de la charge de travail et un retard dans la libération. De plus, comme tout autre processus qualité, le circuit de libération, qu'il concerne les matières premières, les articles de conditionnement ou les produits finis doit faire l'objet d'un consensus commun et partagé dans le cadre d'une politique d'amélioration continue et globalisée. De nombreux outils qualité sont utilisés afin de faciliter et d'orienter la résolution des OOS, leur utilisation permet de réagir de façon méthodologique et reproductible quel que soit le type du résultat douteux. Ainsi ils déploient le processus

derecherchedelacauseracine(RootCauseAnalysis)fait  
intégralementpartidusystème demaîtrisedelaqualité.

**La question est de savoir quelle est alors la meilleure façon d’approcher un processus de libération optimisé et complémentaiement, quels sont les points critiques à considérer afin d’aboutir à sa réussite pour ainsi accroître la sécurité du produit pour prévoir des OOS ?**

La finalité de ce travail est de tenter de répondre à ces interrogations et d’essayer de proposer une stratégie globale, applicable dans des sites de production pharmaceutique. Cette stratégie devra être basée sur les contraintes de la charge de travail et la compréhension du circuit de libération afin de prévenir aux résultats analytiques qui seront hors spécifications, afin d’appréhender dans les meilleures conditions possibles, la mise en place d’une organisation agile, efficace et maitrisée.

Ce travail comportera trois parties :

- Première partie du travail, va exposer un bref aperçu du domaine de la qualité et la gestion des résultats hors spécifications ;
- La deuxième va détailler le processus de résolutions des anomalies.
- Enfin, dans la troisième, va traiter un cas réel concernant un OOS dû à une erreur dans le Processavec une approche statistique méthodologique et synthétique.

**CHAPITRE I**  
**GENERALITES SUR LA QUALITE**

# CHAPITRE I :GENERALITES SUR LA QUALITE

## I.1. DEFINITIONS ET CONTEXTE

### I.1.1. Définitions

#### I.1.1.1. La qualité

La qualité est définie, selon la Norme NFX50-120, comme étant « l'ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou service qui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites » [1]. Cette définition fait référence aux « besoins exprimés » c'est-à-dire à la notion de satisfaction des besoins du client mais aussi « aux besoins implicites » correspondants à la conformité du produit ou du service [2]. En effet, le client définit une qualité de manière subjective, etc'est à l'entreprise de traduire ces besoins de façon objective. La qualité au sein de l'entreprise a donc pour objectif la conformité du produit ou du service conformément aux spécifications. Les objectifs de la qualité peuvent également se résumer à répondre aux attentes des parties intéressées [3] qui sont :

- ✓ Interne
  - Actionnaires
  - Employés
- ✓ Externes
  - Utilisateurs directs ou indirects
  - Partenaires de l'entreprise (fournisseurs, sous-traitant...)
  - Tutelles administratives (ANPP, MSPRH)

Les moyens mis en œuvre pour assurer la qualité vont dépendre des deux parties qui devront être complémentaires. Souvent les entreprises sont une multitude de parties prenantes et donc une multitude à maîtriser. Il faut gérer ces multitudes de moyens et s'adapter aux changements éventuels de parties prenantes. A l'instar de l'industrie pharmaceutique les tutelles administratives telles que l'ANPP et le MSPRH donnent des objectifs de qualité précis. C'est au service Assurance Qualité de veiller à la mise en application du système qualité. La qualité d'un produit ou d'un service dépend de quatre visions ; chaque étape va représenter une vision de la qualité d'un des deux acteurs (Figure 1) :

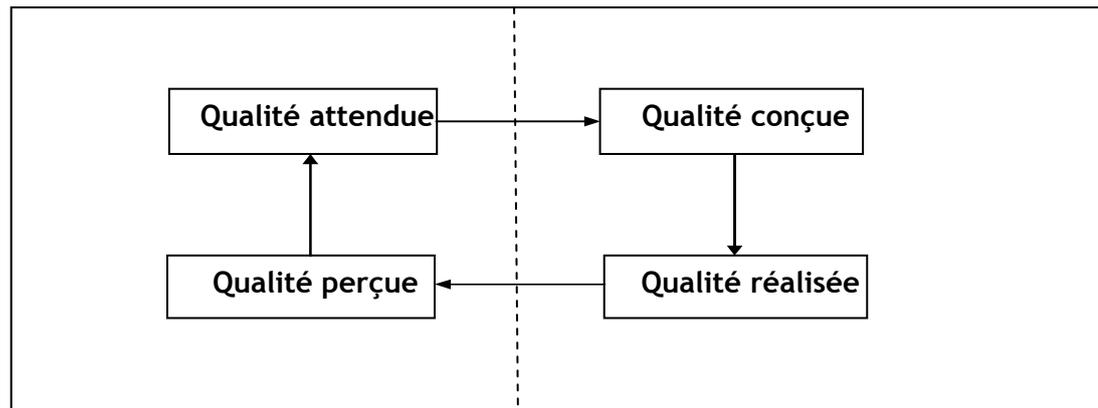
- La qualité attendue : c'est la qualité espérée  
par le client pour un produit/service donné

-La qualité conçue : c'est la qualité requise lors de la conception d'un nouveau produit.

-La qualité réalisée : c'est la qualité que l'entreprise est capable de fournir en fonction du système mis en place

-La qualité perçue : c'est la qualité du produit, du service apprécié par le client.

Celle-ci peut être mesurée par des enquêtes de satisfactions du client par le nombre de réclamations initiées par ce dernier.



**Figure I.1: Les quatre (04) visions de la qualité**

### **I.1.1.2. L'Assurance qualité**

Selon les Bonnes Pratiques de Fabrication, au Chapitre 1 «L'assurance de la qualité est un large concept qui couvre tout ce qui peut individuellement ou collectivement influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des mesures prises pour assurer que les médicaments sont fabriqués de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés» [2]. C'est donc au service Assurance Qualité que revient la tâche de la maîtrise et du respect des normes et référentiels en vigueur ainsi que de l'application des procédures internes de l'entreprise, de plus, les BPF stipulent que : «Un système d'assurance Qualité approprié à la fabrication des médicaments doit pouvoir garantir que:

- ✚ Les médicaments sont conçus et développés en tenant compte des exigences des bonnes pratiques de fabrication et des bonnes pratiques de laboratoire;
- ✚ Les opérations de production et de contrôle sont clairement décrites et les bonnes pratiques de fabrication adoptées;
- ✚ Tous les contrôles nécessaires des produits intermédiaires sont bien réalisés ;

- ✚ Le contrôle en cours de fabrication et les méthodes validées à fin d'avoir un produit fini qui sera convenablement fabriqué et contrôlé selon les procédures définies; si une ou plusieurs de ces exigences ne sont pas respectées alors nous pouvons considérer l'existence d'une anomalie lors du processus général de fabrication du médicament.

### **I.1.1.3. Contrôle Qualité (CQ)**

Le guide des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) définit dans son chapitre 6 le contrôle qualité comme étant la vérification ou le contrôle de la conformité aux spécifications préétablies. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) le définit, de façon plus détaillée, comme étant toute mesure prise incluant la mise au point de spécifications, l'échantillonnage, l'analyse, et le traitement des données analytiques, afin de confirmer que les matières premières, les produits intermédiaires, les articles de conditionnement et le produit pharmaceutique final pour assurer la conformité de ces substances aux spécifications établies [2].

### **I.1.2. Contexte réglementaire**

Pour être commercialisés, les médicaments doivent faire l'objet d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) par la DE (Direction d'enregistrement) en Algérie. Le détenteur de cette AMM doit fabriquer un produit adapté à l'usage et ne devant pas exposer le patient à un risque remettant en cause la sécurité, la qualité ou l'efficacité du produit.

#### **I.1.2.1. Bonnes Pratiques de Fabrication**

Afin de garantir un produit de qualité, les établissements pharmaceutiques doivent produire des médicaments selon les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF).

Les BPF sont la traduction des Good Manufacturing Practices (GMP) – Food and Drug Administration. Ces BPF sont rattachées au Code de la

Santé Publique et donnent les directives à suivre pour garantir la qualité du produit.

Constitué de 9 chapitres et de 20 lignes directrices, Ce recueil est opposable et rassemble toutes les exigences qui doivent être appliquées par les industries pharmaceutiques. A chaque nouvelle version, des annexes sont progressivement ajoutées et font l'objet d'une publication au Bulletin Officiel.

### **I.1.2.2. International Conference on Harmonization (ICH)**

Le processus ICH est né à l'occasion d'une réunion entre autorités compétentes et représentants de l'industrie venant de l'Union européenne, du Japon et des États-Unis. C'est un processus international des exigences réglementaires en matière de médicaments à usage humain pour obtenir des médicaments de bonne qualité, avec des niveaux de sécurité et d'efficacité satisfaisants, enregistrés de la façon la plus efficace possible et à des coûts raisonnables. Pour répondre à ces derniers, les exigences ICH sont divisées en grandes thématiques [4]:

- ❖ Quality Guidelines (= Exigences de Qualité)
- ❖ Safety Guidelines (= Exigences de Sécurité)
- ❖ Efficacy Guidelines (= Exigences d'efficacité)
- ❖ Multidisciplinary Guidelines (= Exigences Multidisciplinaires)

Les dernières publications dans le domaine de la qualité sont détaillées dans l'ICHQ10 "Pharmaceutical Quality System" qui est un document relatif aux systèmes de gestion de la qualité. Basé sur la norme ISO 9001 version 2000, il décrit un modèle de système de gestion de la qualité devant être mis en place tout au long du cycle de vie d'un produit. L'ICHQ10 permet la mise en œuvre efficace de systèmes de gestion des risques qualité dont un modèle est décrit dans l'ICHQ9 "Quality Risk Management" [4]. L'ICHQ9 est repris dans la ligne directrice 20 des Bonnes Pratiques de Fabrication. L'ICHQ10 est introduit dans la partie III des Bonnes Pratiques de Fabrication qui a pour but de clarifier certaines attentes réglementaires et doit être considéré comme une source d'information et non comme un texte imposable.

### **I.1.2.3. International Organization for Standardization**

L'ISO pour traduction en française "Organisation Internationale de Normalisation". Ils'agit d'une organisation non gouvernementale dont l'objectif principal est de faciliter la coordination et l'unification internationale des normes industrielles. Les normes ISO sont élaborées par des comités techniques constitués d'experts appartenant aux secteurs industriels, techniques et économiques. Dans le domaine de l'industrie pharmaceutique, les normes relatives aux bonnes pratiques de management de la qualité qui ont été définies dans les séries ISO 9000:2000 et ISO 9000:2008. Il s'agit des normes ISO 9000,

ISO9001etISO9004[5][6][7].ISO 9000 "Systèmes de Management de la qualité– Principes essentiels et vocabulaire"[5], cettlenormedéfinitlevocabulaireutilisédanslanormeISO9001 version 2015 et exprimeleshuit (08) principesdumanagement :

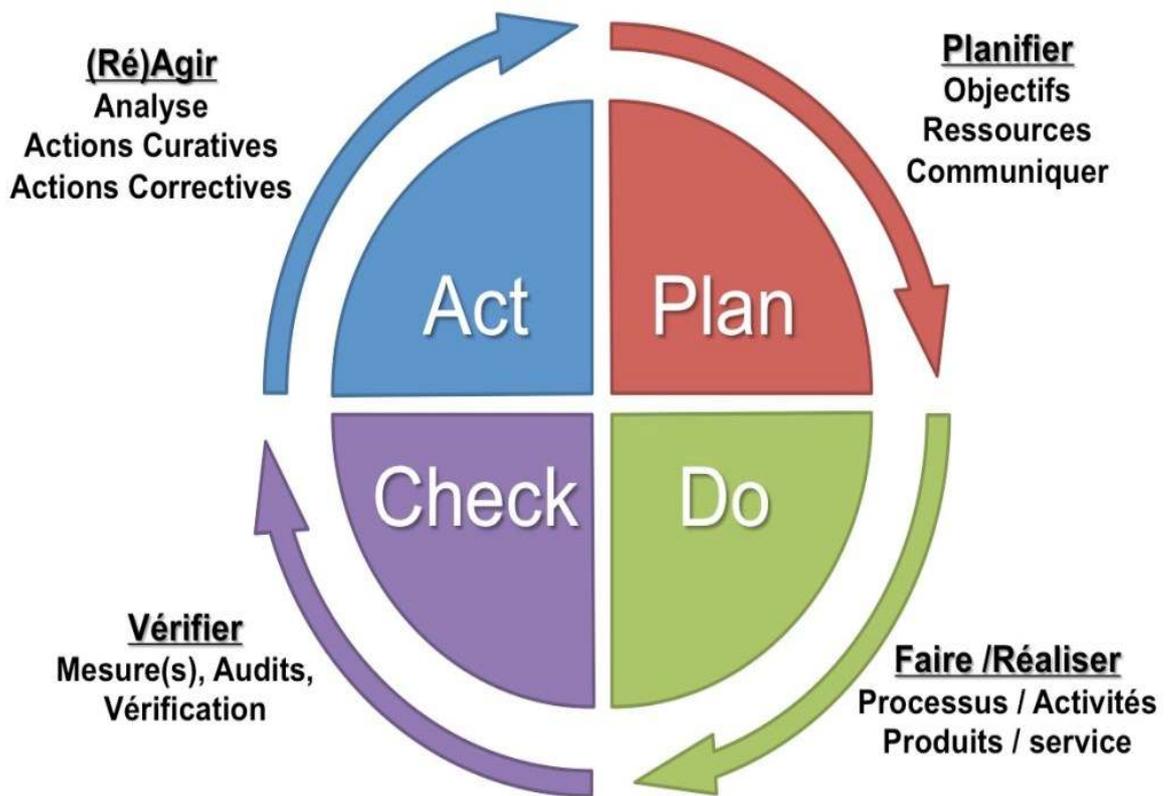
1. L'orientationclient
2. Leleadership
3. L'implication dupersonnel
4. L'approcheprocessus
5. Lemanagementparapprochesystème
6. L'améliorationcontinue
7. L'approcheactuellepourlaprisededécision
8. Lesrelationsmutuellementbénéficiairesaveclesfournisseurs

#### ISO9001"Systèmesdemanagementdela qualité Exigences"

Seule norme à pouvoir être utilisée à des fins de certification, elle fournit unensemble d'exigencesnormaliséespourunSystèmeManagementdeQualité(SMQ).Elle définit comment établir, documenter et maintenir un système de management de la qualité efficace.

#### ISO 9004 "Systèmes de management de la qualité

Lignes directrices pour l'amélioration desperformances"[6].Cettlenormedécritlesélémentsconstitutifs d'unSMQetfournitleslignesdirectricesdela démarcheàmettreencœuvreperrmettantauxentreprisesderéaliserdesperformances durables ceci dit La roue du DEEMING est une transposition graphique de la méthode de gestion de la qualité dite PDCA (plan-do-check-act)comme il est mentionné dans (la figure 1.2).



**Figure I.3: La roue du DEEMING illustrant le système du management de la qualité**

La mise en place d'une démarche de management de la qualité a pour but d'atteindre certains enjeux :

- I. Enjeux économiques : fidélisation des clients, accroissement des parts de marché, réduction des coûts de non-qualité, conservation des connaissances et des pratiques d'entreprise, intégration plus efficace des nouveaux collaborateurs.
- II. Enjeux commerciaux : se distinguer des concurrents, conquérir et maintenir des gros marchés.
- III. Enjeux humains et techniques : formation du personnel, intégration des nouveaux collaborateurs, opportunité pour épanouir l'entreprise ainsi qu'à répondre à la réglementation en vigueur.

**CHAPITRE II**  
**GESTION DES RÉSULTATS HORS SPÉCIFICATIONS**

## **CHAPITRE II : GESTIONS DES RÉSULTATS HORS SPÉCIFICATIONS**

La gestion des résultats hors spécifications doit être intégrée à d'autres processus de gestion de la qualité tels que les actions correctrices et préventives, la gestion des écarts et des incidents, les audits, la gestion des plaintes et le suivi des changements. Cette capacité à s'intégrer au reste de l'enquête et aux autres données offre aux entreprises pharmaceutiques une visibilité complète et une transparence au sein des processus qualité qui vont au-delà des résultats hors spécifications/hors tendance, c'est grâce d'ailleurs au guide FDA qui a évoqué le traitement des résultats hors spécifications qui existe depuis maintenant presque 10 ans et pourtant ce sujet fait presque toujours l'objet d'une attention particulière lors des inspections FDA car il permet d'évaluer la valeur du système qualité.

### **II.1. Contribution de la FDA à L'ICH**

La FDA (Food and Drug Administration) est une agence fédérale américaine chargée de la sécurité sanitaire des produits alimentaires, ainsi que la réglementation et l'évaluation des produits pharmaceutiques, elle présente l'une des autorités réglementaires constituant l'ICH, ce qui lui a permis de jouer un rôle majeur dans l'élaboration des manuels régissant la Qualité dans l'industrie en général et celle pharmaceutique cette dernière est basée sur un modèle d'inspection à 6 systèmes :

- ✓ Le système qualité ainsi que les 5 systèmes de fabrication qui est constitué :
- ✓ Matières premières.
- ✓ Production, articles de conditionnement et étiquetage.
- ✓ Laboratoire de contrôle.
- ✓ Installations et équipements.
- ✓ Evolution du concept « Qualité » au fil des années.

### **II.2. L'évolution de la qualité au fil des années**

Dans le contexte du système qualité, **s'il est bien implémenté** il doit permettre de produire de manière constante un produit de qualité acceptable. Ce qui fait référence aux dernières invasions dans le domaine industriel spécialement en industrie pharmaceutique à la fin du XX<sup>ème</sup> siècle.

### II.3. Les perspectives et les visions de la FDA depuis l'an 2000

Depuis 1978 La FDA était Orientée à garantir de façon rigide l'application des réglementations. Les formalités réglementaires nécessaires pour une innovation technologique, même d'amélioration (par ex l'obtention des procédés d'entreprise et de production à l'aide de systèmesinformatisés) comportaient le risque d'un résultat négatif lors des inspections, décourageant ainsi l'innovation, c'est ce qu'on peut qualifier d'une « approche » cette approche dont la prévention du risque était quasiment basée sur la réglementation [10].

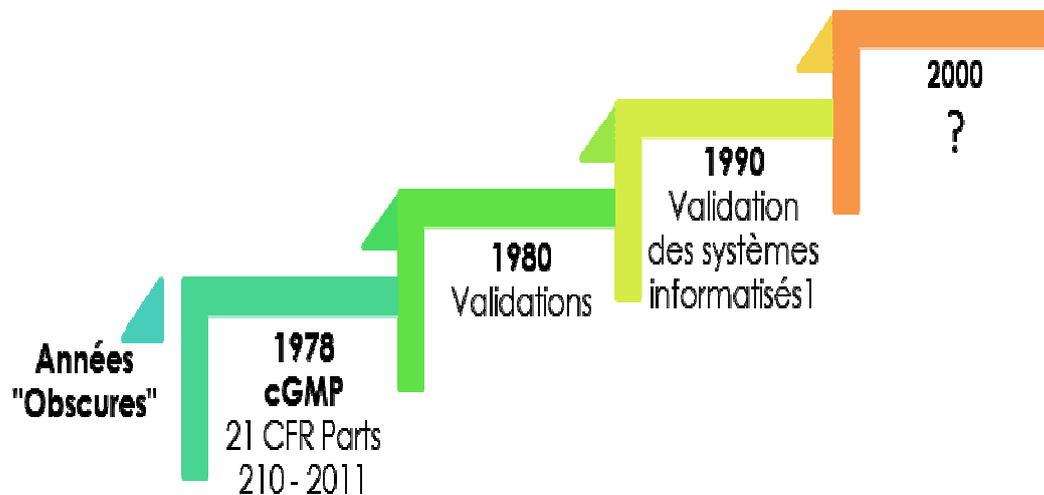


Figure II.1: Evénements liés à l'évolution des BPF à la fin du XXème Siècle

## II.4.Chronologie des évènements à partir de l'an 2000

Passant maintenant pour connaître les principaux événements déclenchant aux prises de décisions qui ont permis la naissance de différentes attitudes de la FDA par rapport au concept du système de qualité depuis l'an 2000 qui sera illustré dans ce tableau [11]:

**Tableau II.1: Attitude de la FDA vis-à-vis de la Qualité au XXIème siècle**

Année	Événement
2000	Lancement de la notion de ‘ ‘ Risk-BasedApproach’ ’ : The Gold Sheet-May2000:“La gestion du risque est entrain d’être exploitée par la FDA comme étant la prochaine étape dans l’évolution des BPF
2003	Plan d’Action Stratégique de la FDA
2004	Guidance for Industry – Process Analytical Technologies (PAT) – AFramework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance.
2005	ICH Q8 « Développement Pharmaceutique » ICH Q9 « Gestion du Risques qualité»
2006	Guidance for Industry-Quality Systems Approach to PharmaceuticalcGMP Regulations
2007	ICH Q10 « Système Qualité Pharmaceutique »

## II.5.Historique des résultats hors spécifications :

Les investigations des résultats analytiques hors spécifications fondées sur les principes de la magistrale interprétation des CGMP par le juge A .M.Wolin en février 1993et repris par le guide FDA de 1998 sont désormais définies par le guide « investigating out of Specification OOS Test Results for Pharmatical Production » publié par la FDA en octobre 2006.Ce récent guide apporte de nombreux éclaircissements au sujet, néanmoins la mise en œuvre opérationnelle d’une investigation OOS demeure un exercice délicat qui nécessite une parfaite compréhension des processus impactéssur des fondements scientifiques établissant les rationnels de l’approche choisie, une métrologique rigoureuse doit être appliquée.

### **II.5.1. Définition d'un résultat hors spécification**

**OOS** : résultat non conforme par rapport aux spécifications, un résultat OOS inclut tous les résultats suspects qui sont hors spécifications ou critères d'acceptations qui sont définies dans l'application des médicaments, les DMF, la spécification interne, ou par le fabricant.

#### **Prérequis :**

La procédure permettant de décrire la gestion analytique des résultats analytiques «Hors spécifications» ainsi que le processus d'investigation à mettre en œuvre qui doit être approuvé par l'Assurance Qualité en mentionnant son objectif principale, ce document précisera notamment :

- La responsabilité des intervenants
- La taille minimum des échantillons
- Les conditions de re-contrôle
- Les conditions de re-prélèvement
- Les modalités de recours aux outliers

Il est souvent opportun de décliner cette procédure par des procédures spécifiques aux départements impliquées dans le processus qui sera constitué de 2 sortes d'investigations une à l'échelle laboratoire et l'autre à l'échelle industrielle. Cette SOP(Standard Operations procedures) s'applique aux résultats non conformes aux spécifications du laboratoire de contrôle de la qualité des matières premières / les paramètres de libérations des produits / les articles de conditionnement / les produits semi-finis / tests après cleaning[12].

### **II.5.2. Rôles et responsabilités**

#### **Responsabilités de l'analyste :**

- L'analyste doit s'assurer que :
  - Seuls des équipements qualifiés peuvent être utilisés pour l'analyse.
  - L'analyste doit connaître les problèmes potentiels pouvant survenir au cours de l'analyse, ce qui peut entraîner OOS.
  - Certains systèmes, comme HPLC, devraient subir un test de conformité du système SST (System Suitability test) afin de tester la pertinence du système en terme

reproductibilité des résultats l'instrument qui ne devrait être utilisés que dans le cas où ils répondent aux critères SST.

La cause du mauvais fonctionnement de l'équipement ou l'instrument doit être identifiée, si nécessaire, des actions correctives des mesures doivent être prises pour éviter de futurs dysfonctionnements. Si des résultats ont été trouvés en dehors des limites spécifiées, alors les mêmes échantillons doivent être conservés pour l'investigation [13].

#### Responsabilités du directeur de contrôle qualité :

Quand un résultat hors spécification se produit, le superviseur du laboratoire devrait répondre de manière objective et en temps opportun à de nombreuses de questions qui seront résumées comme :

- tout d'abord, le superviseur du contrôle qualité doit vérifier l'exactitude des données d'analyses, qui pourraient indiquer l'erreur dans l'analyse procédure ou méthode de fabrication.
- Ensuite, les échantillons, la verrerie, les instruments et les équipements utilisés pour l'analyse doivent être examinés.
  - ✓ **Il doit aussi** discuter avec l'analyste sous enquête.
- Il devrait examiner les chromatogrammes et les rapports ainsi que vérifier les calculs.
- confirmer la performance des instruments et il devrait déterminer que toutes les solutions standard et échantillons, solvants, réactifs utilisés pour l'essai sont conformes aux spécifications du contrôle.
- Notons bien que la méthode d'analyse doit être validée et les données devraient être soumises pour assurer la validité de la procédure analytique.
- Les données historiques de la procédure analytique, instruments et équipements doivent être disponibles pour examiner leurs tendances possibles.
- Toute la phase I de l'enquête doit contenir des informations qui sont documentées et conservées par le superviseur du laboratoire pour une utilisation future.

#### Responsabilités du manager de l'assurance qualité :

- Si l'enquête indique que de futurs lots de produits pourraient être impactés, le responsable de assurance qualité ou son représentant doit aviser immédiatement le

responsable de la production, avec une recommandation de suspendre la fabrication jusqu'à la résolution du problème.

- Il doit initier une enquête à l'échelle élargie afin d'analyser les tendances et trouver les Root-cause (cause racine) qui ont affecté ce produit en objet.
- Il doit répertorier les problèmes récurrents qui devraient être mis en évidence le plus tôt possible.

### **II.5.3. Démarches d'appréciations**

**1-Phase initiale de l'investigation** : Cette première phase de l'investigation va être divisée en 2 sections :

- ❖ Phase (Enquête primaire du laboratoire)
  - ❖ Phase (investigation approfondie au laboratoire)
- L'investigation au laboratoire doit être initiée dès qu'un résultat suspect est constaté dans un premier temps l'analyste est en charge de vérifier l'exactitude des données d'analyses.
  - Cette enquête initiale consistera à rechercher les erreurs de manipulation ou le mauvais fonctionnement des équipements, elle doit parfaitement être documentée (l'usage de tableaux prédéfinis est recommandé), cette vérification globale portera sur l'ensemble des composantes pouvant impacter le résultat analytique[13].
  - Les données brutes sont évaluées, les calculs vont être vérifiés, le bon fonctionnement des équipements est prouvé (test de performance et revue des qualifications) et l'efficacité de la méthode utilisée doit être conforme.
  - Si on n'arrive pas à cerner la cause du résultat suspect le responsable du laboratoire doit informer l'assurance qualité à fin d'initier une investigation élargie en production mais qui pourrait aussi s'étaler aux utilités, magasin, maintenance, logistique... [13].

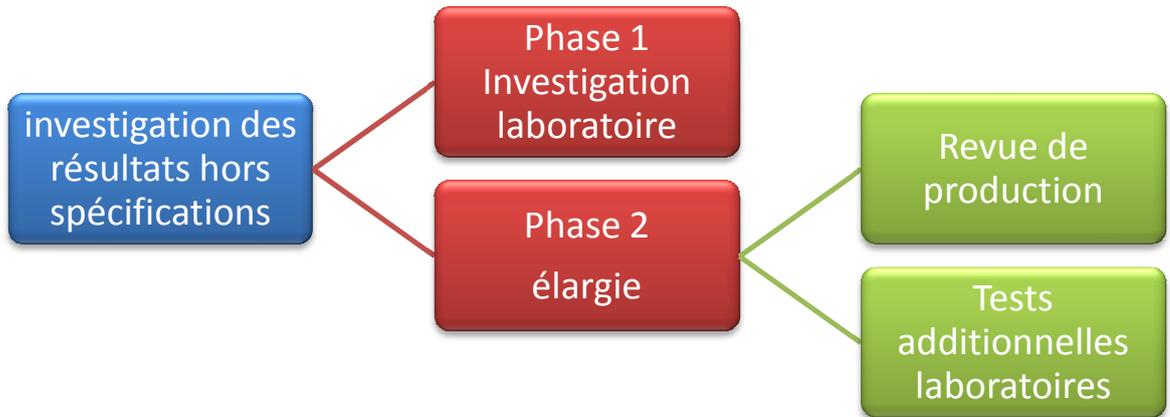


Figure II.2: Les investigations des résultats hors spécifications (OOS)

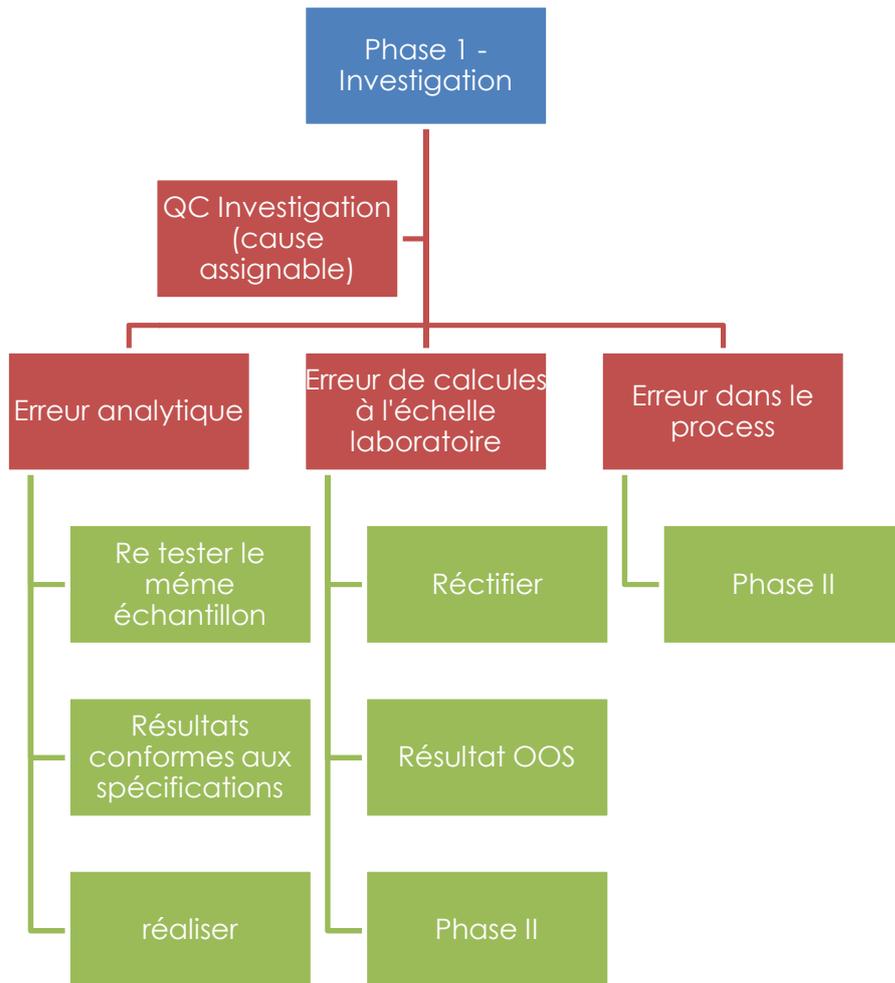


Figure II.3: Investigation I à l'échelle laboratoire des résultats hors spécifications

## 2-Phase élargie de l'investigation

Sous contrôle de l'assurance qualité l'investigation élargie permet une vérification exhaustive du lot suspect, l'enquête portera sur toutes les composantes de la fabrication, de sa conservation et de son prélèvement.

- Si la cause est directement imputable à la fabrication du lot, le produit sera refusé.
- L'OOS doit être documenté et fera l'objet d'une action corrective (Processus CAPA) dans tous les cas, une évaluation de l'impact de l'incident sur les lots déjà distribués sera effectuée.
- Si un impact est envisageable, un processus de déviation sera initié.
- En parallèle l'investigation au laboratoire pourra être poursuivie, notamment si une décision de ré-contrôle de l'échantillon initial sera prise.
- Les conditions du re-contrôle doivent être parfaitement définies avant réalisation.
- Il est souvent souhaitable de rédiger un protocole qui précise le nombre de tests à réaliser, la nature de l'échantillon testé (solution initiales, ou reprises sur prélèvement initial) et critères d'acceptation du re-contrôle ces éléments devront être scientifiquement fondés sur des protocoles qui seront approuvés par l'assurance qualité.

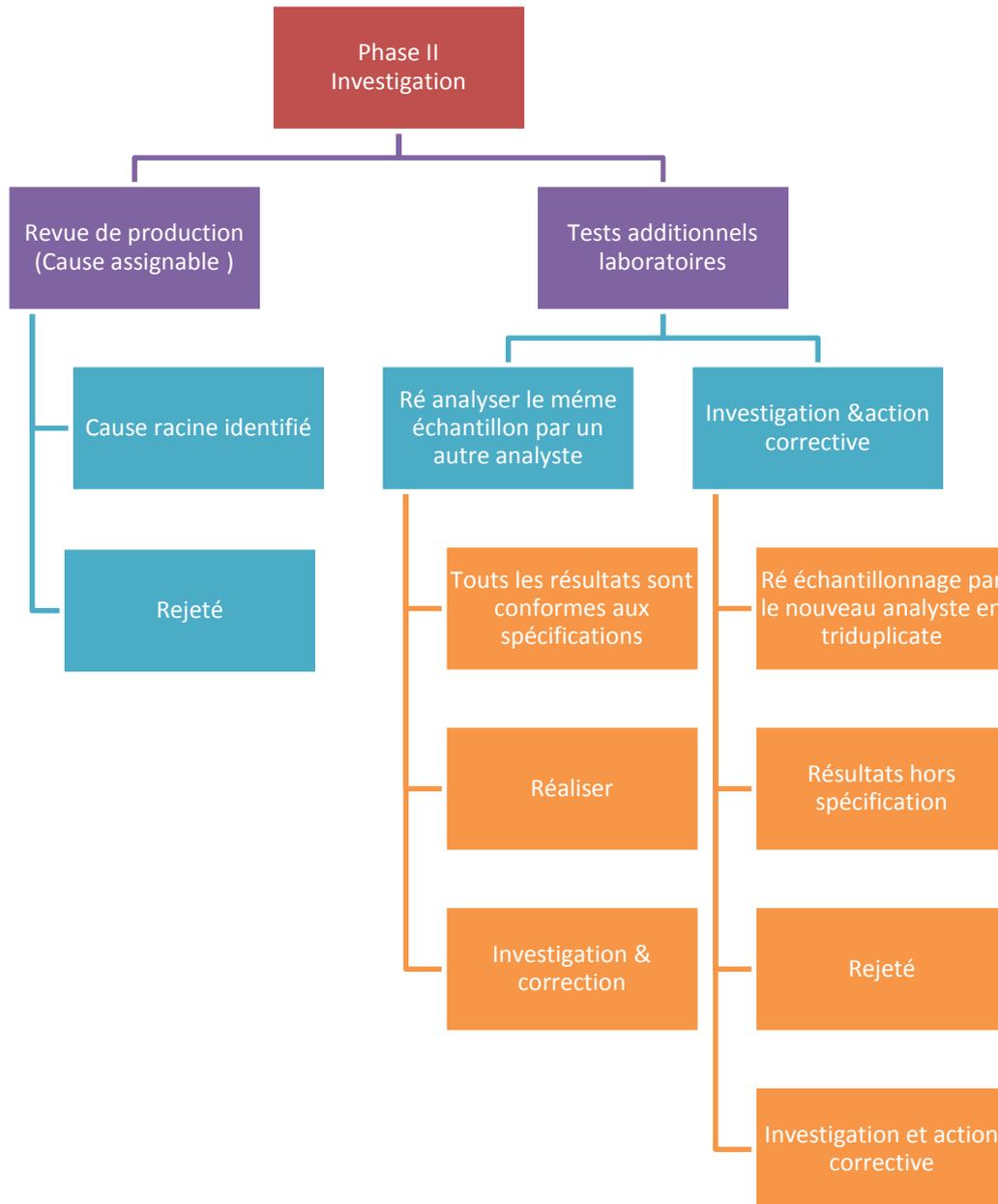
## 3-Conclusion

L'ensemble des résultats de l'investigation élargie doivent être évalués et interprétés par l'ensemble des acteurs du processus sous le contrôle de l'Assurance Qualité, cette interprétation doit être scientifiquement fondée et permet de statuer sur le devenir du lot.

- L'avis de tous les membres de l'équipe (QA, QC, RD, Validation, Production Maintenance) décidera de l'avenir du produit.

**Remarque :** Un certain nombre de pratiques sont utilisées pendant la phase de l'investigation à l'échelle laboratoire comme :

- Re tester les points suspects de l'échantillon d'origine.
- Re contrôle en utilisant un nouvel échantillon du lot .
- Ré échantillonner pour une nouvelle analyse par un autre analyste « un minimum de doubler la quantité de préparation d'échantillons d'origine avec un échantillon préalablement testé » ( l'échantillon de contrôle ) .



**Figure II.4: Investigation II élargie des résultats hors spécifications**

**CHAPITRE III**  
**METHODOLOGIE DE LA GESTION DES**  
**ANOMALIES**

## **CHAPITRE III : METHODOLOGIE DE LA GESTION DES ANOMALIES**

Une anomalie est une déviation constatée au cours des opérations de fabrication, de contrôle ou de maintenance. Il peut s'agir d'une part, d'une anomalie interne comme les anomalies qualité internes. D'autre part, on distingue les anomalies externes qui concernent les réclamations ou toute remarque issue des inspections des autorités. Parmi l'ensemble d'anomalies enregistrées sur un site, les anomalies qualité sont les plus courantes, les autres peuvent provenir de l'environnement, de la sécurité ou de l'hygiène, gérées par les services HSE (Hygiène, Sécurité, Environnement).

D'autres

anomalies de type financier ou logistique peuvent également faire partie de la vie d'une entreprise. Une anomalie qualité est un écart imprévu d'une procédure ou d'un document écrit, pendant une étape de fabrication ou de contrôle. Il peut s'agir aussi d'une non-conformité des spécifications approuvées ou toute défaillance de systèmes relatifs aux BPF. Les anomalies sont évaluées selon l'écart à la conformité et/ou au risque qu'elles présentent pour l'antériorité du patient et/ou les exigences des autorités réglementaires. La gestion d'une anomalie se fait en plusieurs étapes :

1. Détection du problème
2. Description du problème
3. Analyse des écarts
4. Identification des causes potentielles
5. Identification de la cause racine (Root Cause)
6. Décision qualité
7. Définition de la solution la plus adaptée
8. Mesure de l'efficacité de la solution CAPA

Les étapes 1 à 5 seront reprises dans ce chapitre et correspondent au processus de détection, déclaration d'une anomalie et du processus de Root Cause Analysis (RCA). L'étape de décision qualité permet de statuer sur l'impact qualité de l'anomalie sur le

produit afin de libérer ou non un lot. Cette décision est prise au vu de l'ensemble des informations collectées durant l'étape de RCA[14].

Enfin les étapes 7, 8 et 9 correspondent au processus «Corrective Action Preventive Action» (CAPA) qui peuvent s'intégrer dans une démarche DMAIC (Define Measure Analyze, Improve and Control), présentée dans la figure III.1 :



**Figure III.1: Démarche de DMAIC de résolution de problème**

Dans la suite de ce chapitre l'outil «Input Process Output» (IPO) sera utilisé afin de conclure chaque étape de la méthodologie de gestion des anomalies et de donner une vision macroscopique de chaque étape. Cet outil consiste à regrouper sous forme de tableau :

- Les données d'entrée (Input)
- Les actions à réaliser durant cette étape (Process)
- Les données de sortie (Outputs)

Chaque donnée d'entrée correspond aux données de sortie de l'étape précédente. Cet outil permet de visualiser l'ensemble des éléments d'un processus quel qu'il soit (fabrication, service...). Le tableau III.1 présente la forme que prend un tableau d'IPO.

**Tableau III.1: Exemple de tableau d'un IPO**

Inputs	Process	Outputs
--------	---------	---------

Données d'entrées	Actions à réaliser	Données de sorties
-------------------	--------------------	--------------------

### **III.1. DETECTION ET DECLARATION**

La démarche de détection d'une anomalie consiste pour tout employé à informer son responsable et l'Assurance Qualité lorsqu'il détecte un incident pouvant avoir un impact sur la qualité du produit, sur la conformité aux exigences réglementaires ou sur le dossier d'AMM. Toute personne qui détecte un incident doit le déclarer via un formulaire type et prévenir son responsable. Sur le formulaire, le détecteur doit donner le plus de renseignements possibles sur l'évènement [15].

#### **III.1.1. Rôles et responsabilités**

##### **III.1.1.1. Rôle du détecteur Le détecteur**

Il s'agit de la personne détectant l'anomalie à n'importe quel moment d'un processus de fabrication ou d'une activité liée aux GMPs. Après avoir détecté une anomalie, il doit :

1. Agir, prendre les actions immédiates : Il prend les actions immédiates nécessaires pour sécuriser le processus et/ou le produit et éviter la propagation du problème (par exemple arrêter la ligne de production, isolement et identification de la partie concernée du lot). Cela peut être fait après ou en parallèle de la notification au responsable ;
2. Informe son responsable d'équipe ;
3. Documente l'anomalie grâce au formulaire ;

La rédaction d'un formulaire doit être mentionnée dans le document qualité en cours (dossier de lot, cahier de route, etc.) lors de la détection de l'anomalie sous forme de commentaire.

4. Identifier et conserver toutes preuves ou informations liées à l'incident : Cela peut être des échantillons, des graphiques, des documents (exemple : photocopies des pages concernées par l'incident du dossier de lot, du cahier de route...) ou tout autre élément pouvant servir à l'identification du problème, la recherche de l'origine et l'évaluation de l'incident [16].

### **III.1.1.2. Rôle du responsable d'équipe**

Les anomalies étant détectées en général par les opérateurs de production, une vision globale de l'incident est nécessaire pour évaluer l'impact.

Le responsable d'équipe va orienter la démarche de la façon suivante:

- Informer l'Assurance Qualité/Coordinateur de validation/Manager du Laboratoire de la détection de l'incident.
- S'assurer que l'incident détecté est un Incident Qualité inclus dans le cadre de cette procédure et orienter le détecteur de l'anomalie vers l'outil approprié le cas échéant.
- Vérifier que l'incident est correctement décrit et documenté (présence de toutes les informations nécessaires à la compréhension du problème et à la prise de décision). Dans le cas contraire, décrire et documenter l'incident avec le détecteur de l'anomalie.
- Vérifier également la concordance avec les documents suivants:
  - Dossier de lot, cahier de route, formulaires d'enregistrement des résultats de mesures.
  - Vérifier que les actions immédiates prises suite à l'incident sont adaptées et efficaces et documentées dans le formulaire, dans le cas contraire, mettre en place les actions immédiates adaptées et les documenter.

### **III.1.1.3. Rôle de L'Assurance Qualité :**

L'Assurance Qualité est en charge d'évaluer l'anomalie au vu des données présentes dans le formulaire. Cette évaluation doit mener à un choix en fonction de la criticité du problème.

### **III.1.2. Evaluation d'impact et classification**

L'évaluation de l'impact c'est-à-dire l'évaluation des conséquences potentielles sur la qualité d'un lot, se fait au plus proche en fonction de l'anomalie et doit conduire à statuer sur la suite des événements :

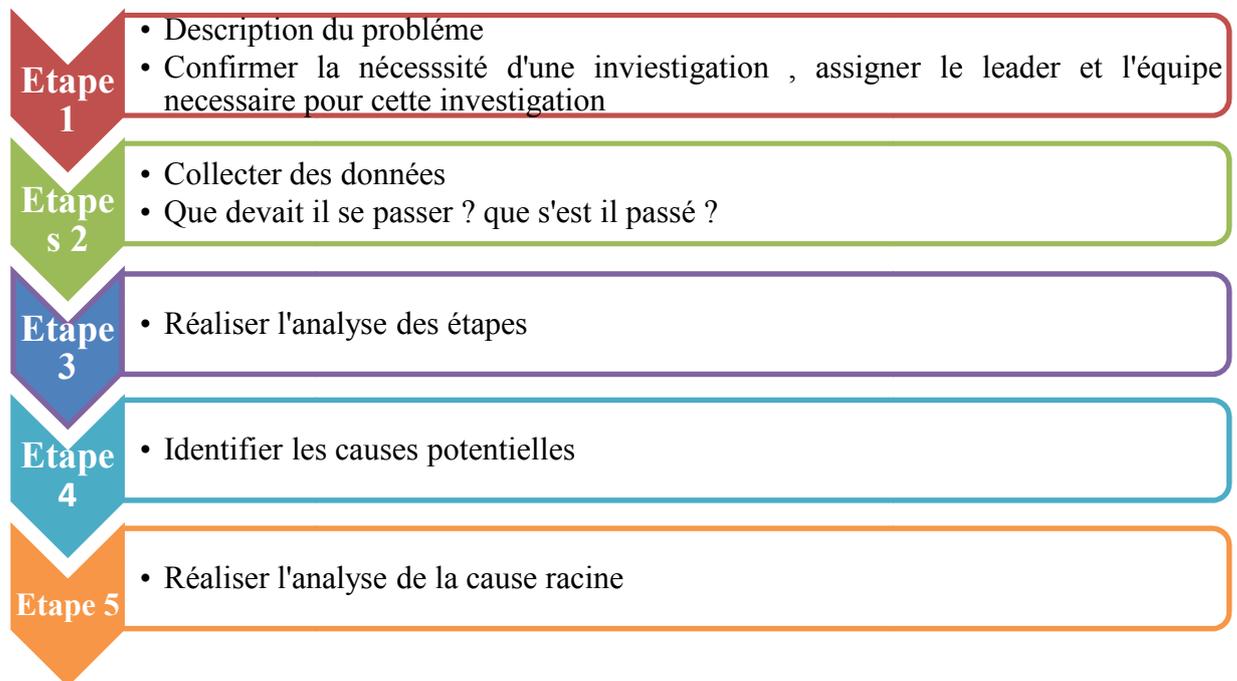
- Son impact qualité : Formulaire de détection de l'anomalie archivé avec le dossier de lot correspondant.
- Déviation : investigation visant à mettre en place d'un groupe d'expertises qualifiées pour réaliser le RCA.

### III.1.3. Pré requis à la détection et déclaration

Afin de s'assurer de la détection systématique des anomalies, une implication de tous les acteurs du processus doit être mise en place. En effet, lors de l'accueil de nouveaux arrivants sur un site, il est nécessaire de sensibiliser à la culture qualité. La déclaration d'incident fait partie de cette culture. La formation à la détection et à la déclaration d'une anomalie doit être la première étape qu'un analyste doit réaliser, avant même la prise de poste. De plus, des rappels réguliers sur les normes réglementaires, telles que les BPF, peuvent être envisagés afin d'entretenir l'esprit qualité.

## III.2. METHODOLOGIE DE ROOT CAUSE ANALYSIS

La cause racine ou Root cause est la cause la plus profonde d'un problème (anomalie, réclamation, résultats hors spécification OOS...) dont la correction permet de prévenir la récurrence.



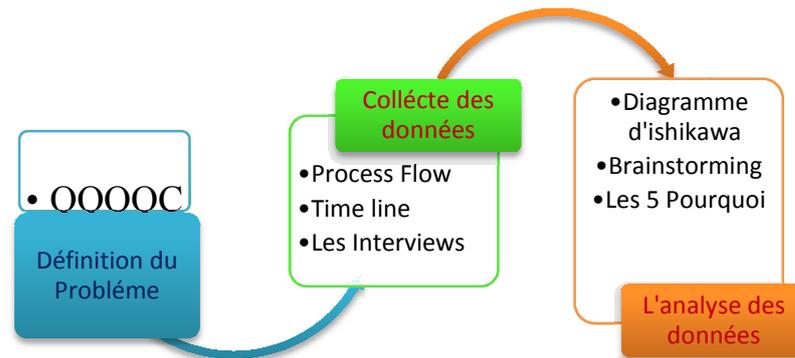
**Figure III.2: Etapes d'une RCA**

La recherche de la cause racine permet de mettre en place les bonnes actions de résolution efficaces et durables.

La méthodologie de la Root Cause Analysis se décompose selon les 5 étapes présentées dans la figure III.1 et détaillées dans ce chapitre :

Pour chaque étape, un certain nombre d'outils sont utilisés afin de permettre la mise en lumière de la cause racine (figure III.2). Ces outils seront présentés dans la suite de ce chapitre, afin de montrer leurs efficacités et la logique d'utilisation de ces outils dans un

ordre donné.



**Figure III.3: Outils associés aux étapes d'une RCA**

Pour chaque étape un certain nombre d'outils sont utilisés afin de permettre la mise en lumière de la cause racine (figure III.3). Ces outils seront présentés dans la suite de ce chapitre, afin de montrer leurs efficacités et la logique d'utilisation de ces outils dans un ordre donné[17].

### **III.2.1. Définir le problème**

Cette première étape dans la démarche DMAIC du RCA consiste à décrire (Définir) clairement le problème identifié. Elle permet rapidement de quantifier son impact sur la qualité du produit. En cas d'anomalie détectée pendant la production, cette étape consiste à reprendre le formulaire de déclaration des anomalies et à compléter si nécessaire les informations s'y trouvent.

Elle doit également permettre de constituer l'équipe d'investigation qui sera composée de:

- Un leader (facilitateur, connaisseur de la méthodologie RCA)
- tout expert concerné
- un représentant de l'assurance qualité (approbation de l'évaluation et des propositions de CAPA)

L'outil qualité type utilisé pour cette première étape est le QQQQCPC. Celui-ci reprend les initiales de Qui, Quoi, Où, Quand, Comment, Pourquoi et Combien, items devant générer des réponses et est présent dans le formulaire type de détection des anomalies:

- Qui ? Qui a constaté le problème ?  
Qui a fait quoi ? Qui est concerné ?
- Quoi ? De quoi s'agit-il ?

Qu'a-t-on observé ?

- Où ? Où cela s'est-il produit ? Sur quel équipement ?

A quelle place dans le processus ?

- Quand ? Quand le problème a-t-il été découvert ?

Depuis quand y a-t-il ce problème ?

- Comment ? Comment s'est produit le problème ?

Comment l'incident a été détecté ? Avec quoi ?

- Pourquoi ? Dans quel but ?

- Combien ? Nombre de défauts trouvés ?

Quantité de produit avec son unité

La question «Pourquoi» à cette étape ne doit servir qu'à identifier les impacts de l'incident survenu, le tableau III.2 présente l'IPO correspondant à cette étape 1 de DMAIC du RCA :

**Tableau III.2: IPO étape 1: définir le problème**

<b>Inputs</b>	<b>Process</b>	<b>Outputs</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Données d'origine issues de la détection de l'anomalie:</li> <li style="padding-left: 20px;">- Formulaire d'enregistrement de l'anomalie</li> <li style="padding-left: 20px;">- Rapport de réclamation client...</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Confirmer le besoin d'investiguer</li> <li>❖ Créer l'équipe d'investigation (personnes avec la bonne expertise et la bonne disponibilité)</li> <li>❖ Quantifier l'impact sur la qualité, sur l'activité (pourquoi)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>Type d'outils= QQQQCPC</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ QQQQCPC complétée</li> <li>❖ Description initiale du problème clairement identifié</li> <li>❖ Impact initial sur la qualité, sur l'activité (pourquoi?)</li> <li>❖ Accord de l'équipe d'investigation sur ce rapport avant de passer à l'étape suivante</li> </ul>

### **III.2.2. Collecte de données**

C'est l'étape Mesure de la démarche DMAIC [7].  
Ils agissent d'une part de collecter des données de façon séparés

afin d'identifier ce qui devrait normalement se passer sur le processus et d'autre part de collecter les données sur ce qui s'est réellement passé avant la détection de l'anomalie. Cette étape doit permettre, à la fin de la collecte, de réécrire ce qui est survenu sur le processus. Un accord au niveau de l'équipe d'investigation doit exister sur le résultat de cette analyse de ce qui s'est réellement survenu. Si l'investigation couvre des activités multi sites, alors les informations doivent être collectées sur tous les sites. Différents outils peuvent être utilisés lors de cette étape séparément ou bien de façon concomitante:

- Le Process Flow
- Time line
- Les Interview

#### **III.2.2.1. Process Flow**

Aussi nommé cartographie procédé, logigramme, ou diagramme de flux, l'objectif de cet outil est de représenter le procédé de façon simple, claire et adaptée, au niveau des détails strictement nécessaires. Il permet ainsi de visualiser l'enchaînement des étapes d'un processus. Ils pourront ensuite être comparés dans l'étape 3, d'Analyse des écarts. Cet outil puissant permet à la fois la gestion d'un processus et la gestion d'une anomalie.

#### **III.2.2.2. Time Line**

Le Time Line ou historique des événements est un outil visuel. Sur un même page on retrouve l'ensemble des éléments contributifs à la survenue du problème. Ces éléments sont placés chronologiquement sur une ligne de temps. Ce Time Line est incrémenté au fur et à mesure des interviews seront réalisés.

#### **III.2.3. Analyse des écarts**

L'analyse d'écart ou « Gap analysis » consiste à identifier et enregistrer tout point ou écart existant. Cette étape est réalisée en comparant les Outputs de « qu'aurait-il dû se passer ? » et de « que s'est-il passé ? ». Dans le cas où des Process Flow auraient été réalisés, la mise en parallèle permet de mettre en lumière les écarts. Cet outil peut être utilisé dans l'analyse d'écart : « Is / Is not » ou « Est / N'est pas » (tableau III.3) Se présentant sous forme de tableau simple, il permet d'identifier les données qui sont clairement en rapport ou sans rapport avec l'incident découvert [18]. Si une donnée n'est pas retenue comme écart, elle doit être obligatoirement justifiée et documentée dans le rapport de déviation.

**Tableau III.3: Outils is/is not**

<b>Is / Retenues</b>	<b>Is not / Non retenues</b>	<b>Si « Is not » justifier</b>

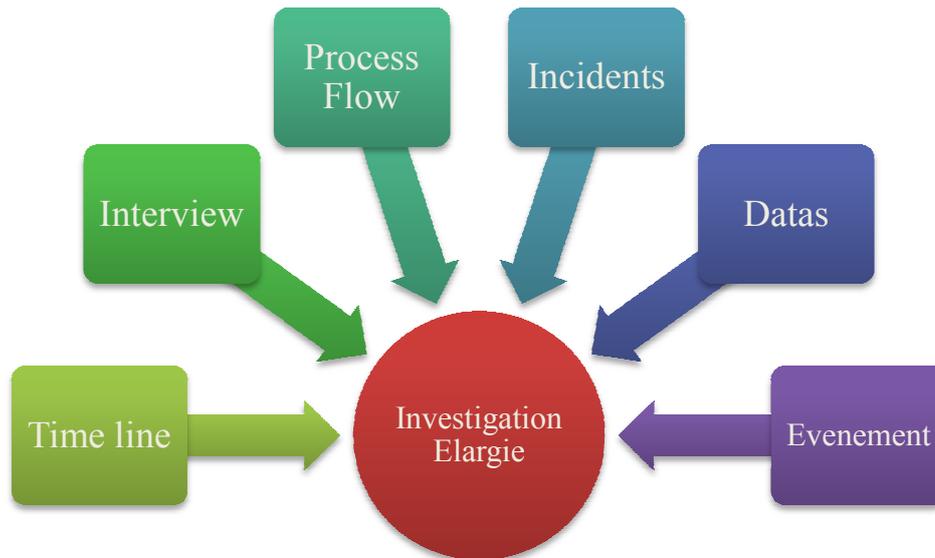
A la fin de cette étape l'équipe d'investigation doit être alignée pour considérer que tous les points d'écart ont été identifiés. Si nécessaire la description de l'anomalie initiale peut être redéfinie. Le tableau III.4 présente l'IPO correspondant à l'étape 3 l'analyse des écarts

**Tableau III.4: IPO étape 3 Analyse des écarts**

<b>Inputs</b>	<b>Process</b>	<b>Outputs</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Outputs de "Ce qui aurait dû se passer"</li> <li>➤ Outputs de "Ce qui s'est passé"</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Analyse des écarts</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>Revue des données Is / Is not</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Raisons potentielles pour ces écarts</li> <li>• Redéfinir la description du problème</li> </ul>

#### **III.2.4. Identification des causes potentielles**

C'est l'étape Analyse de la démarche DMAIC, cette étape consiste à reprendre l'ensemble des écarts identifiés lors de l'étape précédente (Analyse des écarts) et à les évaluer comme cause potentielle du problème. Les 3 premières étapes ont permis de cadrer le sujet de l'anomalie (Figure III.4). Les autres causes possibles doivent alors être prises en compte, et pour cela un nouveau brainstorming doit être mené afin de ré-élargir le champ d'investigation.



**Figure III.4: Ré-élargissement du champ d'investigation**

Afin de ré-élargir le champ d'investigation plusieurs outils sont utilisables :

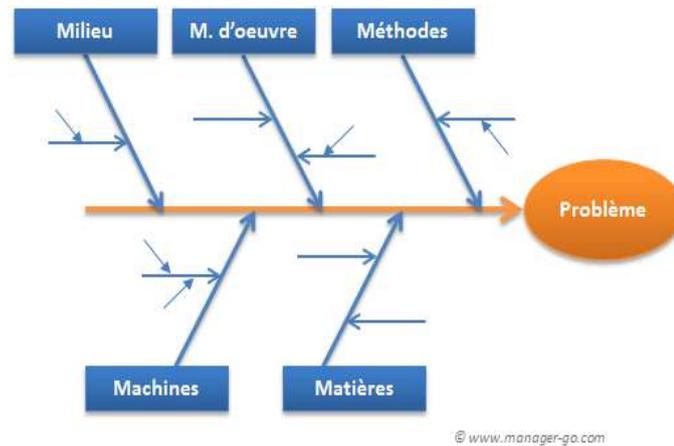
- ✓ LeBrainstorming
- ✓ Le Diagrammed'Ishikawa

#### **III.2.4.1. Brainstorming**

Le Brainstorming, aussi nommé remue-méninges, est une technique de créativité en équipe pluridisciplinaire permettant de produire un maximum d'idées en un minimum de temps. Il permet de faciliter la recherche des causes et / ou des solutions. Il est utilisé pour obtenir le meilleur d'un groupe, chacun contribuant par l'apport d'idées différentes en fonction de ses connaissances (techniques, réglementaires) et de ses expériences.

#### **III.2.4.2. Diagramme d'Ishikawa**

Le diagramme d'Ishikawa (Figure III.5)avec extensions est un outil créé et diffusé par Ishikawa, ingénieur japonais à l'origine des cercles de qualité. Appelé aussi diagramme en arêtes de poisson ou diagramme cause-effet, c'est un outil graphique qui permet d'organiser toutes les causes possibles en vue d'identifier une ou des causes racines. Il permet alors d'identifier l'ensemble des causes possibles d'une anomalie et d'écarter certaines causes possibles en se basant sur des données factuelles.



**Figure III.5: Diagramme d'Ishikawa avec extensions**

Ce diagramme se structure habituellement autour des 5M :

- **Matières**: ensemble des matériaux et matières entrant en jeu dans l'élaboration d'un produit
- **Matériel** : ensemble des équipements permettant la réalisation d'un process (machine, matériel informatique, logiciel)
- **Méthodes**: ensemble des modes opératoires réalisés lors d'un processus
- **Milieu**: l'environnement dans lequel s'articule le process
- **Main d'œuvre**: ensemble des interventions humaines

### **III.2.5. Réalisation de l'analyse de la cause racine**

Chaque cause potentielle ou probable doit être revue avec l'aide d'un outil approprié, le « 5 Pourquoi » pour définir les causes avérées. C'est un outil type qui consiste en la répétition de la même question « pourquoi ? » et permet de dégager les causes racines d'un problème. A partir du diagramme complété d'Ishikawa, se poser la question « pourquoi cette cause s'est-elle produite ? » pour chaque cause possible retenue et noter alors chaque cause. Bien souvent un problème donné provient de plusieurs causes. Il faut reprendre l'analyse dans le sens inverse et pour chaque niveau de causes raisonner en termes de négatifs, c'est-à-dire en se posant la question « si ce facteur n'était pas intervenu, quels autres facteurs auraient pu intervenir ? ». Cela va permettre de vérifier que toutes les causes ont bien été énumérées et éventuellement de compléter l'analyse.

### **III.2.6. Process CAPA**

CAPA signifie Corrective Action and Preventive Action (Action Corrective et Action Préventive) elle est mis en place afin d'éliminer la faiblesse d'un système en supprimant la cause racine. L'action Corrective correspond à une action visant à supprimer la cause de l'anomalie afin d'en

empêcher la récurrence par ailleurs l'action Préventive correspond à une action permettant d'empêcher l'occurrence d'une anomalie. CAPA correspond aux étapes « Innover » pour l'implémentation des solutions et « Contrôler » pour la partie mesure de l'efficacité, de la démarche DMAIC.



**Figure III.6: Démarche de la résolution de problème CAPA**

La Figure III.6 montre les 2 étapes restantes de la démarche DMAIC à savoir « Innover » et « Contrôler ». L'innovation est le cœur du CAPA et consiste à présenter de nouvelles idées afin d'améliorer le processus en place. Le contrôle se fait par l'intermédiaire d'indicateurs choisis en fonction des résultats attendus et seront suivis après la réalisation des actions. Comme vu précédemment une anomalie peut être due à plusieurs causes. Le CAPA doit permettre d'agir sur l'ensemble de ces causes.

Pour chaque cause identifiée plusieurs solutions potentielles peuvent être développées. Le choix de la solution va directement jouer sur la suppression de la root-cause et donc mener à l'élimination de la réapparition de l'anomalie. Une fois les actions du CAPA réalisées, un suivi de leur efficacité est nécessaire afin de prouver leurs bonnes mises en œuvre et leurs respects. La recherche systématique de la cause réelle de chaque anomalie par l'intermédiaire du CAPA permet la mise en place des actions correctives adéquates pour éradiquer ces causes. Chaque erreur doit être l'occasion de progresser et ainsi de faire évoluer le système qualité de l'entreprise.

## **PARTIE EXPERIMENTALE**

# **ETUDE D'UN CAS D'OOS DÛ A UNE ERREUR DE PROCESS**

**CHAPITRE IV : APPROCHE PRATIQUE A UN  
RESULTAT HORS SPECIFICATIONS DÛ A UNE  
ERREUR DE PROCESS**

## IV.1. INTRODUCTION

La réussite d'une production pharmaceutique dépend de la précision, la reproductibilité des tests analytiques mener par le laboratoire pharmaceutique tout au long du cycle de vie d'un produit fabriqué qui comprend les tests analytiques que ce soit les contrôles des matières premières et composants d'emballage jusqu'aux produits finis, tout cela dans le but d'assurer la conformité aux spécifications de la qualité escomptée .

La technologie du contrôle continue de progresser et de nouveaux équipements d'analyses performants voir des méthodes et applications apparaissent dans la boîte à outils d'analyse pharmaceutique. C'est ce qui ressort de l'accent sur l'intégrité des données par les autorités de réglementation pharmaceutique du monde entier.

Cependant l'acceptation ou la libération d'un produit ou d'une matière première nécessite d'apporter la preuve que ce dernier soit conforme en répondant aux spécifications préétablies à partir des monographies référentielles nationales et internationales.

Garantir la fiabilité des résultats analytiques sera donc une condition principale, or le chimiste ou l'analyste n'est jamais à l'abri d'un résultat douteux ou hors spécification.

Il s'agit donc d'apporter de l'assurance (aux patients et aux autorités) en disposant d'un mode opératoire valide permettant de décider sur l'acceptation ou le rejet d'un tel résultat et de justifier le suivi du traitement qui en découle.

Notre travail aura pour objectif de :

- Mettre en œuvre des moyens de gestion de qualitéproposant une approche pratique pour la résolution d'un résultat hors spécifications
- Présenter l'organisation et la méthodologie pratique de gestion des suivie du traitement d'un résultat out of specificationdu produit **FEXODINE** ® **120mg comprimé pelliculé** qui a été réalisé au niveau du laboratoire contrôle qualité de l'unité pharmaceutique El Kendi Industrie du Médicament situé à Rahmania durant une période de 6 mois.

## IV.2. MATERIEL ET METHODES

### Matériel nécessaire

Pour effectuer notre étude on avait besoin de :

- l'eau purifiée
- Principe actif : Chlorohydrate de Fexofénadine
- Excipients :
  - ✓ Amidon de maïs pré-gélatinisé
  - ✓ Croscarmellose Sodique
  - ✓ Stéarate de magnésium
  - ✓ Povidone K30
  - ✓ Cellulose Microcristalline [Avicel PH 200]
  - ✓ E172, E171, Siméthicone

### Méthodes

Toutes les méthodes d'analyses utilisées au cours de notre travail par rapport au produit qui a fait l'objet de notre étude sont inspirées de monographies de la Pharmacopée Américaine USP en vigueur qui sont censées être validées.

#### IV.2.1. Présentation générale du Produit

**Le FEXODINE ® 120mg** est un comprimé pelliculé, sa boîte contient 15 comprimés qui sont biconvexes, oblongs, de couleur jaune avec un trait de cassure sans qu'il soit sécable, il est prescrit dans le cas du traitement symptomatique de l'urticaire idiopathique chronique chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans.

Le tableau IV.1 résume les informations du produit choisit pour faire l'objet de notre étude, toutes ces informations ont été extraites du dossier de lot ainsi que la Formule qualitative de notre produit à savoir **FEXODINE ® 120 mg**.

Au sein de l'unité de production, des exigences et des normes doivent être prises :

- Le respect des procédures qui sont en relation avec la gestion des locaux / gestion de l'environnement / gestion du personnel / gestion du produit.
- Toute manipulation de poudre requiert le port de protection individuelle avec la vérification de vide de ligne / équipement propre / Locaux propres.

- Si l'on veut être assuré d'une grande régularité de fabrication, il est absolument nécessaire de respecter les conditions environnementales préétablis :
  - Humidité relative du local : <50% (50%±10)
  - Température du local : 23 ± 2°C

**Tableau IV.1: Formule qualitative de FEXODINE ® 120mg**

<b>Composants</b>	<b>Fonction</b>	<b>mg/Comprimé</b>
Fexofénadine Chlorhydrate	Principe actif	X mg
Cellulose Microcristalline [Avicel PH 200]	Diluant	Y mg
Amidon de Maïs Prégélatinisé	Désintégrant	Z mg
Povidone K30	Liant	W mg
Croscarmellose Sodique	Liant	A mg
Stearate de magnésium	Lubrifiant	B mg

#### **IV.2.2. Fabrication**

##### **IV.2.2.1. Procédé de fabrication du FEXODINE ® 120mg**

- Pesée du PA et les Excipients :

La matière première passe à la production selon la commande mais avant de commencer la production elle passe à la centrale de pesée,

- Peser le PA et les excipients selon les quantités mentionnées dans la formule de fabrication à la centrale de pesée et vérifier le poids net avant l'utilisation
- Remplir les étiquettes des pesées et les attacher

- Procédé d'introduction des constituants :

Le principe : le processus de fabrication du produit **FEXODINE ® 120mg** est basé sur la réalisation de différentes étapes de mélanges jusqu'à l'obtention d'un mélange final.

##### **IV.2.2.2. Préparation du produit fini**

###### **IV.2.2.2.1. Mélange à sec**

- Tamiser à travers la toile de 20 meshet introduire, par ordre chronologique dans le Mélangeur Double Cône :

- ✓ Fexofénadine Chlorhydrate
- ✓ Cellulose Microcristalline [Avicel PH 200]
- ✓ Amidon de Maïs Prégélatinisé
- ✓ Povidone K30
- ✓ Croscarmellose Sodique
- Mettre en marche le Mélangeur Double Cône à vitesse **12 RP** pendant **15** minutes
- Tamiser à travers la toile de 60 mesh et introduire, par ordre chronologique dans le Mélangeur Double Cône

#### **IV.2.2.2.2. Compactage du Pré-Mélange**

- ✓ Transférer le Pré-mélange vers la Salle de Compression
- ✓ Vérifier et noter le poids du Pré-mélange
- ✓ Vérifier l'intégrité fonctionnelle du détecteur des métaux avant et pendant le réglage pour la compression selon SOP Interne.
- ✓ Régler la machine Presse à comprimer afin d'obtenir des comprimés avec les caractéristiques données selon Paramètres de Réglage et démarrage puis renseigner les résultats obtenus en fin de réglages.

**Tableau IV.2: Paramètres de réglage et démarrage Contrôles en cours de Compactage**

Paramètres	Critères d'Acceptation	Fréquence de Contrôles	Tableau De Données de Synthèse
Dureté (20 Cp)	≥150 N (Dureté Préférable et non Obligatoire)	Toutes les 30 minutes	Tableau 3/1—3/3: Contrôles en cours de Compactage

- ✓ Collecter dans un sac en polyéthylène étiqueté les comprimés rejetés / Briquettes (**J2**), les peser et joindre le double des tickets de pesée au dossier de lot.
- ✓ Collecter dans un sac polyéthylène étiqueté la poudre de l'aspirateur (**J3**), le peser et joindre le double du ticket de pesée au dossier de lot.
- ✓ **Echantillons (E1)**

#### **IV.2.2.2.3. Broyage et Mélange final**

- ✓ Broyer et Transférer sous vide les comprimés compactés vers le mélangeur : Mélangeur Double Cône Fixe Yenchen, à travers la grille de **2,0 mm** du Calibreur/Power Mill.
- ✓ Mettre en marche le mélangeur double cône fixe Yenchen et homogénéiser le granulé à vitesse 12 RPM pendant 2 minutes
- ✓ Dans le cas d'un lot de validation, informer l'Assurance Qualité afin d'effectuer le prélèvement sur le mélange avant sa lubrification L'analyse est bloquante pour l'étape suivante. (Décharger le mélange final non lubrifié dans des futs en inox pour faire le prélèvement QA)
- ✓ Tamiser à travers la toile de 60 meshet introduire, par ordre chronologique dans le Mélangeur Double Cône fixe Yenchen Stéarate de Magnésium
- ✓ Mettre en marche le Mélangeur Double Cône à vitesse **12 RPM** pendant **3** minutes
- ✓ Informer l'Assurance Qualité pour effectuer le prélèvement sur le mélange final et transférer le mélange du grain obtenu dans des futs en Inox, préalablement tarés

#### **IV.2.2.2.4. Compression du Mélange Final :**

- ✓ Transférer le mélange final dans la Salle de Compression
- ✓ Régler la machine Presse à Comprimer afin d'obtenir des comprimés avec les caractéristiques données dans le tableau des Paramètres de Compression et enregistrer les résultats obtenus en fin de réglage sur les Tableaux Contrôle des Paramètres de Réglage et de Démarrage.
  - ✓ Vérifier l'intégrité fonctionnelle du détecteur des métaux avant et pendant le réglage
  - ✓ Démarrer la compression du mélange final, en respectant les paramètres définis lors des réglages
  - ✓ Effectuer les contrôles en cours de compression à la fréquence indiquée dans le Tableau Paramètres de Compression, selon la procédure (IPC) In- Process-Control
  - ✓ En fin de compression, transférer les fûts de comprimés nus vers le local Quarantaine et les peser.
  - ✓ Collecter dans un sac en polyéthylène étiqueté le reliquat de poudre de la trémie le peser et joindre le double du ticket de pesée au dossier.
  - ✓ Collecter dans un sac polyéthylène étiqueté les comprimés rejetés et les comprimés de Réglage les peser et joindre le double des tickets de pesée au dossier.

**Tableau IV.3: Paramètres de compression**

Paramètres	Critères d'Acceptation	Cible	Fréquence de Contrôles	Tableau de Données de Synthèse
Aspect (20 Cp)	Comprimés blancs à Blancs cassés oblongs, convexes, chanfreinés sans défauts visuels sans ébrèchement collage et décalottage		Toutes les 30 minutes	<b>Tableau : Contrôles des Paramètres de Réglage et démarrage</b>  <b>Tableau : Contrôles des Paramètres En Cours de Compression</b>
Vitesse Machine (Cp/h)	80000-160000 Cp/h	100000 Cp/h		
Epaisseur (10 Cp)	4,20- 5,10 mm	4,40 mm		
Dureté (10 Cp)	90- 220 N	140 N		
Uniformité de Masse (20 Cp)	570– 630mg	600,0 mg		
Masse moyenne (20 Cp)	11,40– 12,60 g	12,0 g	Chaque 1h heure	
Taux Friabilité (11 Cp)	≤ 1,0 %			

#### **IV.2.2.2.5. Préparation de la Solution de Pelliculage**

- ✓ Peser **une quantité x** d'eau purifiée ( $\leq 30^{\circ}\text{C}$ ) dans un contenant en inox propre et préalablement tarée, puis transférer vers Cuve de Préparation mobile Yenchen
- ✓ Ajouter dans la de Cuve de préparation Yenchen mobile, sous forte agitation et sans formation de grumeaux chronologiquement
  - ❖ Polyéthylène Glycol 4000
  - ❖ Siméthicone Emulsion 30%
- ✓ Dissoudre en introduisant lentement et sous agitation moyenne en évitant la formation de grumeaux
  - ❖ Hydroxy PropylMethyle Cellulose
- ✓ Laisser sous agitation la solution ainsi préparée jusqu'à l'obtention d'une dispersion translucide ensuite peser **une quantité** d'eau purifiée ( $\leq 30^{\circ}\text{C}$ ) dans un contenant en inox propre et préalablement tarée, puis transférer vers Homogénéisateur (colloïde Mill) et laisser en recirculation
- ✓ Introduire sous recirculation à l'Homogénéisateur (colloïde Mill)
  - ❖ Talc
  - ❖ Dioxyde de Titane
  - ❖ Oxyde de Fer Rouge

❖ Oxyde de Fer Jaune

- ✓ Laisser l'Homogénéisateur sous recirculation pendant **30** minutes
- ✓ Transférer la solution du colorant ainsi préparée de l'étape 26.11 vers la cuve de préparation Mobile de l'étape 26.4
- ✓ Rincer l'homogénéisateur avec une quantité d'eau purifiée préalablement pesée et les introduire dans la solution préparée en phase 26.11
- ✓ Laisser la solution de pelliculage ainsi préparée sous agitation pendant **10** minutes au minimum
- ✓ Transférer la solution de pelliculage dans la cuve de transfert reliée à la turbine de pelliculage, équipé d'un tamis de **100 Mesh**
- ✓ Maintenir la solution de pelliculage sous agitation manuelle continue dans la cuve de transfert

**IV.2.2.2.6. Pelliculage des Comprimés**

- ✓ Transférer les comprimés nus vers la salle de pelliculage en vérifiant et notant le poids de comprimés nus
- ✓ Introduire les comprimés nus dans la machine Turbine de pelliculage Yenchenet connecté la cuve de transfert contenant la dispersion de pelliculage (sous agitation) à la pompe et ouvrir la vanne
- ✓ Calibrer les (3) pistolets pour obtenir un débit d'environ 40 ml de solution/min/pistolet (Débit de pulvérisation total : 115-140 ml/min)  
Total= Pistolet 1+ Pistolet 2+ Pistolet 3

**Tableau IV.4:Calibration des pistolets**

<b>Pistolet 1</b>	<b>Pistolet 2</b>	<b>Pistolet 3</b>	<b>Total</b>
A1 ml/min	A2 ml/min	A3 ml/min	A4 ml/min

- ✓ Préchauffer les comprimés nus avec une vitesse turbine **0,5 RPM** à une température d'air entrant de 60°C, jusqu'à obtention d'une température d'air Sortant de (42- 49°C)
- ✓ Fixer la position du pistolet (montésavecuneaiguillede1, 2ou1, 4 mm) et introduire le bras dans la turbine puis noter la distance du Bras par rapport au lit (distance bras-lit : 16-18cm)
- ✓ Informer l'Assurance Qualité pour avoir l'autorisation du démarrage
- ✓ Démarrer le pelliculage des comprimés, en respectant les paramètres définis lors des réglages

- ✓ Effectuer les contrôles en cours de pelliculage des comprimés à la fréquence indiquée dans le tableau des Paramètres de Pelliculage, selon la procédure In-Process-Control (IPC)
- ✓ En fin de pulvérisation, arrêter la pompe, l'air entrant et la rotation de la turbine
- ✓ Mettre la turbine avec une vitesse **0,5 RPM** jusqu'à ce que la Température Air Sortant soit  $\leq 30^{\circ}\text{C}$
- ✓ Prélever 100 comprimés pelliculés et vérifier la masse moyenne M3 Joindre le ticket de pesée au dossier (Limites : **58,1–64,1g**)
- ✓ Transférer les comprimés pelliculés dans des doubles sacs en polyéthylène et les ranger dans des fûts de stockage
- ✓ Régler la machine Turbine de Pelliculage Yenchen avec les caractéristiques données dans le Tableau Paramètres de Pelliculage et enregistrer les résultats obtenus en fin de réglage sur le Tableau Contrôles en cours de Pelliculage:

**Tableau IV.5: Contrôles en cours de pelliculage**

Paramètres	Critères d'Acceptation	Fréquence de Contrôles	Tableau de Données de Synthèse
Pression d'Atomisation	0,5-2,0 bar	A chaque réglage et toutes les 30 minutes	<b>Tableau:</b> Contrôles en cours de Pelliculage
Débit de pulvérisation	140-200 ml/min [Cible = 180 ml/min]		
Vitesse de la Turbine	3-6 RPM		
Température Air Entrant	55-77°C		
Température Air Sortant	42-49°C		
Aspect (20 Cp)	Comprimés, orange claire, Oblongs, plats, sans défauts visuels, sans ébrèchement, sans collage ni décalottage		
Masse moyenne (20 Cp)	11,62–12,82 g		

#### **IV .2.3. Conditionnement**

##### **IV .2.3.1. Conditionnement primaire : Remplissage des tubes**

On effectue la répartition des comprimés dans les tubes à raison de **30 g** par piston. L'alimentation de la remplisseuse se fait toujours sous agitation basse (20 tours/min). Ensuite on a contrôlé l'uniformité de poids des tubes au cours du remplissage et on a renseigné la fiche de suivi de contrôle de poids (Procéder au prélèvement d'échantillons).

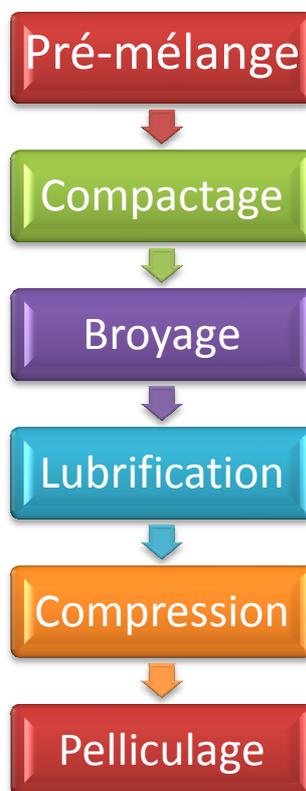
#### **IV .2.3.2. Conditionnement secondaire**

- On alimente l'encartonneuse en étuis, en notices et en vignettes.
- Les comprimés proviennent de la blistéreuse via un convoyeur automatique.

#### **IV .2.4.Diagramme de Production du produit**

Le diagramme suivant représente le procédé de production ce qui permet d'avoir une vision globale principale des étapes de production.

Ce diagramme est extrait du BMR dossier de lot de production détaillé qui mentionne notamment les contrôles effectués, ce pendant pour des raisons de confidentialités cet extrait est beaucoup moins exhaustif de manière globale



**Figure IV.1: Logigramme de fabrication**

#### **IV.2.5.Paramètres critiques du process : La caractérisation du process permet :**

- L'identification des paramètres critiques du process pouvant influencer sur les attributs qualité du produit
- L'établissement des conditions opératoires pour chaque étape du process
- La détermination des paramètres à valider garantissant un rendement satisfaisant

**Tableau IV.6: Les paramètres critiques lors de la fabrication du FEXODINE®  
120mg**

<b>Étapeprocédé</b>	<b>Paramètres de contrôle</b>	<b>Essais controls</b>	<b>Paramètres à valider</b>
Tamisage	-Vitesse du granulateur  -Ouverture des mailles du tamis	- La distribution granulométrique	- Vitesse granulateur  - Ouverture des mailles du tamis
Mélange	- Vitesse du mélange - Temps mélange	- Homogénéité	- Vitesse du mélange  - Temps du mélange
Compression et pelliculage	- Force de compression  - Vitesse de compression  - Dureté	- Masse moyenne  - Aspect visual  - Variation de masse  - Désintégration	- Masse Moyennecible  - Vitesse de la compression  - La pression des poisons
Conditionnement primaire	- Vitessebli stereue  - Température de scellage  - Température de formage	- Identification Visuelle  - Étanchéité	- Vitessebli stereuse  - Température de scellage  - Température de formage
Conditionnement secondaire	- Vitesse encartonneuse	- Identification visuelle	- Vitesse d'encartonneuse

### **IV.3. RESULTATS ET DISCUSSION**

#### **IV. 3.1. Contrôle physicochimique du Produit FEXODINE ®120mg**

##### **IV. 3.1.1. Objectif**

Nous avons obéit aux conditions internes du laboratoire en suivant les normes utilisées par ce dernier, dans le but de réaliser le contrôle physicochimique du produit **FEXODINE ®120mg**.

**Remarque :** Dans cette partie de notre recherche nous allons procéder à une mise en pratique des notions théoriques avancées précédemment pour étayer les données sur lesquelles nous nous sommes basés dans notre approche.

Revenons à la définition des résultats hors spécifications en étant un résultat analytique qui est hors spécifications aux critères d'acceptation, de ce fait on réalisera notre étude par rapport au dosage qui sera un indice sur l'hypothèse de la présence ou l'absence d'un tel résultat douteux ce qui va nous conduire à accepter de libérer le produit et le rejeter .

On s'étalera dans 3 étapes primordiales avant de déclarer un résultats hors spécifications il faut passer par l'échantillonnage, l'analyse par une technique chromatographique et enfin le traitement de l'anomalie.

#### **IV. 3.1.2. Etapes primordiales de déclaration d'un résultat hors spécifications**

##### **IV.3.1.2.1. Echantillonnage**

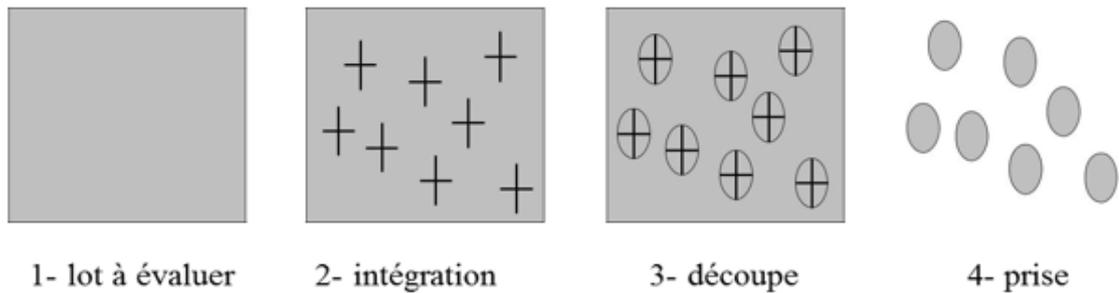
Pour la forme sèche dans l'unité pharmaceutique El Kendi l'échantillon solide est divisé selon 2 possibilités :

1-La manière statique : des prélèvements sont réalisés dans la chambre du mélange ce qui a de sens que dans le procédé discontinu,

2-La manière dynamique : Le prélèvement au sein d'un écoulement survenu au moment du déchargement du mélange discontinu ou encore en sortie d'un mélangeur d'une ligne continue

COMMENT Réaliser un Prélèvement ? Quel que soit le prélèvement celui-ci va se composer de 3 étapes :

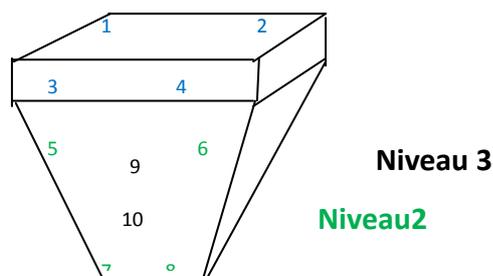
- ❖ **Intégration** qui consiste à sélectionner les points du prélèvement
- ❖ **Découpage** qui est la matérialisation géométrique de ces points
- ❖ **La prise** qui est la matérialisation physique de ces points



**Figure IV.2 : Echantillonnage du mélange final du produit FEXODINE® 120 mg**

Dans notre cas on aura un lot de validation dans ce type d'échantillon on le réalisera selon le protocole de validation du produit **FEXODINE ® 120mg**. On va effectuer un prélèvement statique du mélange dans le mélangeur doublecônique, il s'agit de mettre en place un plan d'échantillonnage en prélevant 3échantillons du mélange de 10 emplacements dans le mélangeur en association des niveaux différentiels (Haut, Milieux, Bas)

**Remarque :** Chaque point prélevé doit contenir 3 échantillons (Totalité 30 points) Sachant que le critère d'acceptation à savoir le RSD sera inférieur à 3% et la moyenne(90.0 ; 110.0 %), aucune valeur ne devrait être hors de cet intervalle.



**Figure IV.3: Répartition des 10 emplacements des prélèvements dans le mélangeur cône**

#### **IV. 3.1.2.2. Identification et dosage du principe actif par chromatographie liquide à haute performance HPLC**

##### **Principe :**

La chromatographie en mode inverse, c'est la phase stationnaire qui est non polaire(Souvent un hydrocarbure), et la phase mobile est un solvant relativement polaire, le Constituant le plus polaire est élu le premier et l'augmentation de polarité de phase mobile

de son élution. On estime que plus des trois quarts des séparations par HPLC s'effectuent actuellement sur des supports de silice greffes octyle ou octadecyle en Mode inversé. Sur ces colonnes, les longues chaînes hydrocarbonées sont alignées parallèlement les unes aux autres et perpendiculairement à la surface des particules, ce qui produit une surface hydrocarbonée hérissée, non polaire. La phase mobile utilisée pour de tels supports est souvent une solution aqueuse contenant des fractions, d'autres solvants tels que l'éthanol, l'acetonitrile ou le tétrahydrofurane.

**Réactifs, produits chimiques et Normes :**

- Chlorhydrate de Fexofénadine Analytique
- Acétonitrile: Qualité du HPLC
- Di-hydrogénophosphate de sodium dihydraté
- Perchlorate de sodium monohydrate
- Orthophosphorique acide
- Triéthylamine : Qualité du réactif
- Eau: (distillée ou purifié)

**Chromatographique système:**

- Colonne: colonne de 4,6 mm x 25,0 cm contenant du phényle Hexyle (10 µm) ou équivalent.
- Longueur d'onde : 220 nm
- Débit: 2 ml /minutes
- Volume d'injection: 10µl
- Diluant: phase mobile

**Phase mobile: perchlorate de phosphate tampon**

Dissolver 6,6 g de di-hydrogénophosphate de sodium dihydraté et 0,85 g de perchlorate de sodium monohydraté dans 1 000 ml d'eau, ajustez le pH à 2,0 avec de l'acide ortho phosphorique. Préparer un mélange de tampon phosphate perchlorate : acétonitrile (650:

350). Ajouter 3 ml de triéthylamine et mélanger bien, filtrer à travers un filtre à membrane de 0,45 µm ou plus fin et dégazer.

#### **Préparation du standard :**

Peser précisément environ 60,0 mg de FexofénadineHCl RS / AWS, transférez dans une fiole jaugée de 100 ml et ajouter 50 ml de phase mobile. Soniquer pour dissoudre et diluer au volume avec la phase mobile. Transférer 5 ml de cette solution dans une fiole jaugée de 50 ml, diluer au volume avec la phase mobile et mélanger.

#### **Préparation des solutions échantillon**

Peser une quantité de 20 comprimés et calculer le poids moyen par comprimé et broyer bien poudre. Peser une quantité environ 509 mg (150 mg de PA) exactement prises sur l'échantillon examiné et transférés dans une fiole jaugée de 250 ml.

Ajouter environ 50 ml de phase mobile et laisser agir pendant 30 minutes et agiter pendant 10 minutes. Diluer au volume avec la phase mobile et bien mélanger. Diluer 5 ml de cette solution à 50 ml avec la phase mobile, bien mélanger et filtrer à travers une membrane de 0,45 µm. filtre.

#### **Procédure**

- Analyser la préparation standard et enregistrer les zones de pic. L'écart-type relatif pour les injections répliquées RSD ne dépasse pas 2,0% sachant que le facteur de chute pour le pic de Fexofenadine HCl ne devrait pas être supérieur à 2.
- Le nombre de plateaux théoriques pour le pic de FexofenadineHCl ne devrait pas être inférieur à 1000.
- Injectez séparément des volumes égaux (10 µl) de préparation standard et de préparation d'essai dans le chromatographe, enregistrez les chromatogrammes et calculer les surfaces de pics de Fexofenadine HCl.

#### **IV. 3.1.2.3. Traitement du résultat hors spécifications du produit FEXODINE® 120mg du X1 Lot :**

La réalisation du prélèvement statique dans le mélangeur biconique par le département de l'assurance qualité a été cheminé au laboratoire de contrôle qualité, sachant qu'il été question d'analyser de 10 Points qui représenter (Stage 1 blend). L'analyse du dosage lors de l'étape du mélange final avant lubrification par le laboratoire contrôle qualité a révélé les résultats présentés dans le tableau IV.7 suivant :

**Tableau IV.7: Résultats de la première analyse du produit FEXODINE ® 120mg**

Nom du Produit		FEXODINE 120 mg CP
Critères d'acceptations	Spécifications	90,0% - 110,0%
	%RSD	NTM 3%
Description		FexofenadineHCl
Numéro de lot		Lot X1
		Résultats (%)
		1 <sup>er</sup> Préparation
Top	1	111,0
	2	108,0
	3	100,5

Les résultats du dosage du Fexofénadineobtenus par HPLC, Mean content, RSDmontrent que la moyenne des différents dosages du TOP sont conformes aux spécifications alors que le dosage du (TOP1=111) est hors normes comparant le avec les critères d'acceptation (90.00 ; 110.00). Cela mène à hypothéser la cause probable au résultat douteux enregistré dans le TOP1. Ce qui va impliquer une approbation d'une investigation à l'échelle laboratoire qui aura pour but d'enquêter sur les causes probables à cet écart.

L'analyse de la cause première devrait être effectuée afin de connaitre la cause de l'hypothèse du résultat suspect enregistrer dans le TOP1 qui pourra être dut à une erreur de manipulation de la solution standard et de la solution d'échantillon.

- Erreur dans la méthode d'analyse
- Dysfonctionnement de l'équipement
- Erreur du calcul

#### **IV.3.1.2.3.1. Protocole de la phase investigation laboratoire**

Selon la réglementation interne une procédure de gestion des déviations sera activée avec la collaboration de différents départements de l'unité pharmaceutique El Kendi à savoir (Production, QA, QC, RD, Validation) dont le responsable du laboratoire contrôle qualité qui va soumettre une investigation laboratoire parfaitement documentée conformément aux spécifications du protocole de validation de notre produit étudié. Dans cette phase d'investigation il s'agirait de procéder à la recherche des différentes erreurs de

manipulation/ mauvais fonctionnement de l'équipement, pour cela on va vérifier l'exactitude des résultats des données par l'intermédiaire :

- I. Vérification de l'étalonnage de l'instrument (Balance, dessiccateur, HPLC)
  - Nom de l'instrument
  - Date de l'étalonnage
  - Vérification de la méthode du nettoyage
- II. Vérification de la calibration de la balance :
  - Date d'étalonnage
  - Qualification journalière des balances
- III. Vérification de la dilution et les calculs, volume du titre, les lectures et la vérification de la cadence du travail :
  - Vérification des préparations et des échantillons ils sont préparés de manière correcte, la dilution de la phase mobile, le filtre chromatographique ainsi que les conditions requises par les procédures analytiques correspondantes dans le STP
- IV. Vérification des réactifs utilisés :
  - Revoir la dilution ainsi que les données brutes associées avec la vérification de la validité des indicateurs
  - Vérification des solutions d'étalonnage et les solutions standards pendant leurs préparations.
- V. Vérification de l'état des échantillons préparés :
  - Examen physique
  - Condition du stockage
  - Etiquetage
- VI. Vérification de compatibilité du système HPLC :
  - Fournir des chromatogrammes fiables, et examiner les données brutes lors de l'analyse (Chromatogrammes, spectre absorbances)
  - Confirmer les performances des instruments en vérifiant leur système calibration ainsi que le RSD

Cette vérification globale porter sur l'ensemble des composantes pouvant impacter le résultat analytique a été suivie par des tests supplémentaires autorisés par le superviseur du laboratoire contrôle qualité incluant un plan de ré analyse qui est additionné à une

redilution et une repréparation. Ce plan de ré analyse implique que les nouveaux tests seront effectués par un autre analyste que celui qui a réalisé le test original, le 2ème analyste effectuant le nouveau test devrait être expérimenté et qualifié dans la méthode analytique plus que celui du test original. Les résultats des nouveaux tests montrent toujours qu'il y'a la non-conformité des valeurs des dosages enregistrés consécutivement dans le TOP 1, TOP 2 qui sont repris dans le tableau ci-dessus :

**Tableau IV.8 : Les résultats supplémentaires du dosage du produit FEXODINE ® 120mg**

Nom du produit		FEXODINE 120 mg CP		
Les critères d'acceptations	Spécifications	90,0% - 110,0%		
	%RSD	NMT 3%		
Description		FexofenadineHCl		
Numéro de Lot		Lot X1		
		Résultats (%)		
		1 <sup>er</sup> Préparation	Redilution	Repéparation
Top	1	111,0	110,6	106,1
				105,8
			111,3	104,3
	2	108,0		
	3	100,5		

A la suite de l'investigation menée au laboratoire la vérification du protocole de validation des équipements les conditions opératoires, les échantillons et le traitement des échantillons, la préparation des solutions et l'application de toutes les procédures d'analyse ont été convenablement respectés. De ce fait, aucune cause analytique n'a été détectée par la suite de l'investigation menée au laboratoire, ce qui conduit à considérer que le résultat

initial est valide est donc confirmer la présence d'un résultat hors spécifications (OOS Confirmé) L'assurance qualité a été informée au moment même que l'OOS a été confirmé afin d'initier une investigation élargie.

#### **IV.3.1.2.3.2. Protocole de la phase investigation élargie**

Après la réception des nouveaux tests analytiques répertoriés dans le rapport OOS approuvé par le responsable contrôle qualité, le département de l'assurance qualité va soumettre une investigation élargie qui repose sur une évaluation d'impact de cet écart sur le lot du produit réalisé qui tiendra compte la révision de toutes les procédures associés précédemment à l'échelle laboratoire ,analyse des tendances , procédures d'échantillonnage , erreurs survenue aux procédés de fabrication.

Selon la condition interne de l'unité pharmaceutique El Kendi, tout écart par rapport aux instructions doit faire l'objet d'une dérogation écrite pour laquelle la procédure de déviation sera mise en œuvre qui sera correctement documentée et approuvée par l'assurance qualité et ce en accord avec les BPF.

Elle s'appliquera dans ces cas :

- Dossier de lot de fabrication
- Dossier de lot analytique
- Procédure interne
- Procédé de fabrication

Avant même de poursuivre les tests, une enquête de fabrication doit être exécutée pour déterminer s'il existait une cause possible à la fabrication pour cela le responsable de production va enquêter sur les paramètres suivants :

- Qualité et les conditions de stockages des matières premières
- Paramètres du séchage
- Paramètres du process
- Paramètres d'environnement
- Nettoyage d'équipements

L'assurance Qualité pour son tour va recommander des tests supplémentaires qui contiennent un ré échantillonnage et une ré-analyse.

- Rééchantillonnage : le lot d'origine va être échantillonné 2 fois par l'assurance qualité et par la suite une ré-analyse du même échantillon par le laboratoire du contrôle qualité
- Retester: l'objectif sera de déterminer l'erreur de l'analyse ou de dilution
- L'échantillon va être testé à partir de l'échantillon original du même lot, cette analyse va être effectuée après l'autorisation du contrôle qualité

Note :

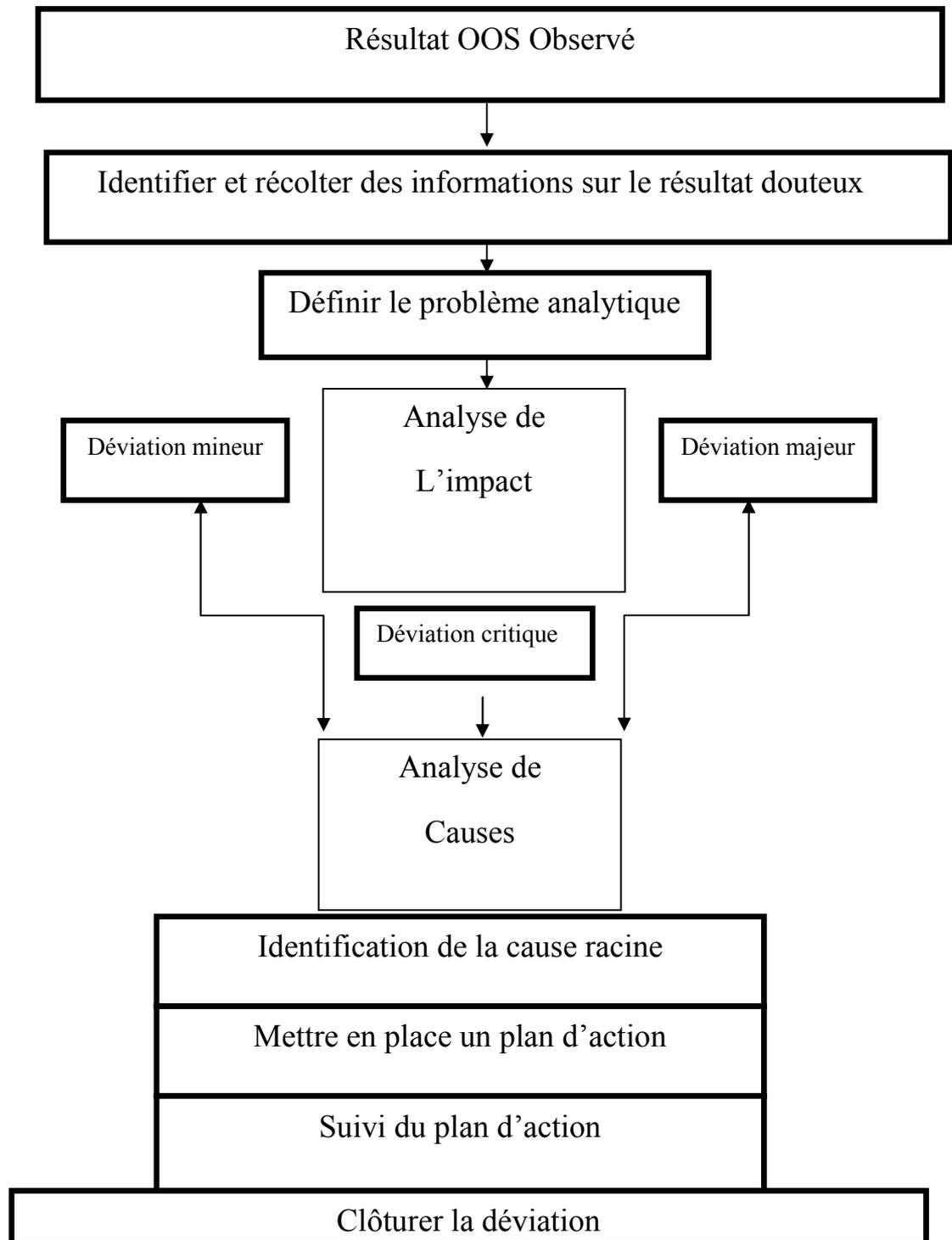
- L'échantillon initial a été testé avec une pondération de 2
- Le ré-échantillonnage et les nouveaux tests impliquent 4 pondérations d'échantillons

Le résultat du prélèvement supplémentaire (Stage 2) du produit **FEXODINE ® 120 mg** est non conforme ce qui va impliquer une recommandation au département recherche et développement

**IV.3.1.2.3.3. Processus de déviation associé au produit FEXODINE ® 120 mg :**

Une déviation est un écart par rapport à un standard pouvant inclure toute non-conformité ayant l'incidence potentielle sur les attributs SQIPP de la matière du produit ou conformité réglementaire (exemple : le dossier réglementaire et les engagements envers les autorités compétentes). Elle est ponctuelle et limitée dans le temps, elle doit mettre en place des solutions correctives ou préventives (CAPA),

Le processus de gestion de déviation sans impact comporte 2 étapes clés représentées dans cette figure IV.4 : L'analyse de l'impact d'une déviation peut être mineur (sans impact) ou majeur (impact potentiel) ou critique (impact avéré) sur la santé du patient, qualité du produit tandis que l'analyse des tendances permet de définir la cause racine de la déviation à fin de proposer la mise en œuvre des solutions les plus adaptées.



**Figure IV.4: Processus de déviation associé au produit FEXODINE® 120 mg**

**a. Description de la déviation :**

Dosage non conforme du produit **FEXODINE ® 120mg** lors de l'étape du mélange finale avant lubrification

**b. Evaluation de l'impact :**

Impact majeur sur la qualité du produit **FEXODINE ® 120mg**, avec obtention d'un dosage non conforme à la fin de l'étape du mélange final avant lubrification.

**c. Identification de la cause racine :**

Il est impératif que l'investigation élargie ait un cadre bien structuré afin de définir les axes de recherches, les techniques d'analyses et procédures précises utilisés pour le but d'identifier la cause probable au résultat analytique constaté.

L'assurance qualité active donc la règle d'Ishikawa afin de lister toutes les causes potentielles autour de 5 thèmes suivants :

- \* Matières : produit
- \* Méthodes : processus de production
- \* Moyens : l'équipement de production
- \* Milieu : l'environnement de production
- \* Main d'œuvre : les compétences du personnel

La recherche systématique des causes réelles nécessite la constitution d'un groupe de travail doté d'une maîtrise de compétences à l'égard du produit réalisé dont le département d'assurance qualité va poser et récolter en vrac toutes les idées concernant la typologie du problème analytique ;

- Structurer ces idées récoltées selon la règle d'Ishikawa ;
- Hiérarchiser les causes pour mettre en place un plan d'action ;

L'assurance qualité en collaboration avec le département de production, RD, QC, cette collaboration va être initié par une somme de vérification afin d'éradiquer les causes potentiels en suivant la règle des 5M dont il s'agirait de vérifier ces éléments :

1-Vérification les vides de zones du nettoyage des différentes salles de préparation de la fabrication jusqu'au conditionnement :

- Vérifier les vides de zones et le nettoyage selon la procédure (cleaning des locaux)
- Salle de granulation
- Salle de mélange
- Le mélangeur double cône fixe Yenchen

- L'unité de transfert sous vide Yenchen
- Tamiseur Yenchen équipé d'une toile de 20 mesh
- Couvercle du flux en inox
- Balance industrielle

2-Vérification des paramètres environnementaux :

- Température (Limites : 19-25°C)
- Humidité résiduelle (Limites : 25- 65%)
- Pression différentielle entre Salle de granulation/Mélange (Limites :  $\geq 6$  Pa)
- Jauge de Pression Différentielle

3-Identification de la salle des équipements :

- Vérification de l'étiquetage le local (Désignation/ Date/ No. de Lot) selon la procédure (LabelingProcedure)
- Vérification de l'étiquetage d'équipement (Désignation/ Date/ No. de Lot) selon la procédure (LabelingProcedure)

4-Vérification de l'étalonnage des équipements et leurs accessoires qui ont été étalonnés et renseigner ci-dessous :

- HPLC
- Monomètre des pressions différentielles
- Balance de précision
- RPM metre

5-Vérification de la formation et la connaissance du personnel par rapport aux équipements et aux procédures appropriés :

- \* Formation du personnel satisfaisante avec les exigences des procédures ainsi que les spécifications des paramètres de l'utilisation des équipements

Toutes ces vérifications proportionnellement avec les 5 M sont jugés robustes et valides car il y'a aucune erreur qui a été constaté par rapport (Main d'œuvre, milieu, méthode, matériel, matière) ce qui nécessite l'intervention du département recherche et développement pour chercher à résoudre cette faille qui a conduit à l'apparition de l'OOS.

#### **IV.3.1.2.3.4. Recommandation du département recherche et développement**

Après réception de l'échantillon représentatif du produit **FEXODINE ® 120mg**, le département RD s'investit sur une probabilité d'erreur dans la méthode analytique et anticipe un examen physique concernant la poudre qui révèle :

Lors du passage de la poudre sur le tamis à 20 mesh, certaines particules de la poudre ne passent pas car ils ont une taille supérieure à celle du tamis de ce fait il y'a eu le problème d'homogénéité cela mène à ajouter une étape de tamisage afin d'avoir une homogénéité de la poudre qui sera uniforme.

Le département RD accrédié ces différentes étapes

- ✓ Tamisage du lot sur un tamiseur équipé d'une grille de 20 Mesh
- ✓ Calibrage de la quantité retenue sur une grille de 20mesh sur le broyeur équipé d'une grille de 1.2 mm puis le tamiser à nouveau avec un tamis de 20 mesh.
- ✓ Répéter l'étape suivante jusqu'à la fin du passage au tamis de 20 mesh pour s'assurer d'une granulométrie homogène
- ✓ Mélanger le grain calibré et la mise pendant 4 min au lieu 2 min dans le Mélangeur biconique pour s'assurer d'une meilleure homogénéité après le calibrage

L'assurance qualité applique ces recommandations pour le même lot affecté par l'oos ainsi que les prochains lots qui vont avoir le même problème analytique, réaliser donc un prélèvement de 30 points sur le même lot du **FEXODINE ® 120mg** et la cheminer juste après au laboratoire du contrôle qualité sachant que l'analyse sera bloquante pour le passage à l'étape suivante :

L'analyse du blend du produit **FEXODINE ® 120mg** avec la recommandation du département de l'assurance qualité montre que le résultat du dosage est conforme aux spécifications ce qui en découle l'application de ces procédures aux prochains lots fabriqués du même produit.

#### **IV.3.1.2.3.5. Approbation d'un process CAPA par le département de l'assurance qualité**

Un groupe de personnel (inter-fonctionnel) qualifié possédant une expertise avec une autorisation d'approbation de la part du département assurance qualité est délivré pour initier une CAPA. L'organisation de ce Process CAPA doit déterminer les mesures visant à éliminer les causes des non-conformités potentielles, afin d'éviter leur apparition. L'action préventive vise à prévenir une cause potentielle et semble être la source d'une nouvelle

non-conformité quant à l'action corrective vise à éliminer les causes réelles ou les déterminées après l'analyse de la non-conformité. La procédure d'un process CAPA va contenir :

**a. Initiation et réception d'une CAPA**

Le superviseur de l'assurance qualité va préparer l'objectif de CAPA et remplir le formulaire L'objectif de la CAPA doit inclure les conclusions d'une enquête sur les causes profondes et les données pertinentes pour aider à comprendre le problème et la cause. Ceci est essentiel pour les déviations et les non-conformités et lorsque les constatations d'audit indiquent une défaillance du système qualité.

Il devrait évaluer l'objectif de la CAPA pour assurer une compréhension complète de la cause fondamentale identifiée ou la plus probable.

L'objectif du CAPA dans notre cas est l'amélioration de l'homogénéité du mélange ainsi que la granulométrie du mélange final après l'étape du compactage et le broyage.

**b. Revue des données de la CAPA**

Vérifier la compréhension ;

- \* Le responsable CAPA va identifier les membres de l'équipe CAPA appropriés pour s'attaquer à la cause fondamentale réelle ou la plus probable. La taille de l'équipe dépendra de la nature de l'objectif d'une CAPA.
- \* Examiner toutes les données disponibles et définir les données supplémentaires requises ;
- \* CAPA devrait examiner les données fournies avec objectif CAPA de s'assurer que ces données permettent une compréhension complète de la cause. Cet examen devrait inclure un examen des sources de connaissances disponibles, pour les actions de CAPA traitant les causes profondes similaires dans le cadre de «apprendre avant de faire». L'équipe CAPA devrait identifier le type et la source de toutes les données supplémentaires nécessaires pour permettre une compréhension complète
- \* L'équipe CAPA examinera la cause fondamentale pour évaluer l'impact possible sur d'autres départements. Cela permet de s'entendre sur une portée claire pour les étapes ultérieures du processus et garantit que l'évaluation de l'impact de la cause fondamentale sur les autres services est effectuée. Cette évaluation commerciale

plus large peut conduire des actions préventives dans des fonctions qui ne sont pas directement affectées par la survenance de la non-conformité ou du défaut.

**c. Définition des meilleures solutions potentielles afin d'éradiquer la cause fondamentale**

- \* Développer une liste d'options de solutions
- \* L'équipe CAPA et les experts externes requis (le cas échéant) devraient établir une liste de toutes les options possibles pour une solution permanente et robuste afin d'éliminer la cause potentielle, ces listes de solutions sont résumés ci-dessous :
  - ✓ Optimisation du process de la formule actuelle par l'ajout de l'étape du tamisage après calibrage
  - ✓ L'ajout de l'étape du tamisage s'effectuera par l'intermédiaire du passe à une grille de 20 mesh
  - ✓ Calibrage de la quantité retenue sur une grille de 20mesh sur le broyeur équipé d'une grille de 1.2 mm puis le tamiser à nouveau avec un tamis de 20 mesh.
  - ✓ Répéter l'étape suivante jusqu'à la fin du passage au tamis de 20 mesh pour s'assurer d'une granulométrie homogène
  - ✓ Mélanger le grain calibré et la mise pendant 4 min au lieu 2 min dans le Mélangeur biconique pour s'assurer d'une meilleure homogénéité après le calibrage
- \* Implémentation des solutions approuvées
- \* Identification les actions par rapport aux solutions convenues
- \* Élaboration d'un plan d'évaluation ;
- \* Développement d'un système de surveillance continue. Le système de surveillance doit inclure les spécifications, les seuils d'alerte, la fréquence d'examen des résultats, les niveaux de surveillance (par exemple fréquence plus élevée, fréquence plus basse); définir l'action requise si les spécifications convenues ne sont pas respectées.
- \* Implantation de la solution dans l'utilisation courante qui est l'ajout de l'étape du tamisage après le calibrage, La solution à mettre en œuvre dans l'activité de routine, soit la documentation, déviation doit être achevée à ce stade.

- d. Vérification de la fermeture effective de la CAPA :** L'équipe CAPA doit documenter la fermeture du document CAPA conformément au formulaire CAPA
- e. Distribution des CAPA terminée :** Distribution des photocopies requises de la CAPA fermée et de tous les documents aux services concernés, les rapports CAPA complétés sont archivés dans le département AQ.

## CONCLUSION GENERALE

L'industrie pharmaceutique fait face à des défis complexes qui concernent les contrôles réglementaires dont la maîtrise des anomalies plus particulièrement les résultats hors spécifications qui a pris une importance croissante au cours des dernières années notamment lors de la fabrication des produits hautement actif.

Les moyens qui sont mis en œuvre peuvent être préventive ou correctives et concernent les conceptions des locaux, la maîtrise du milieu, la rédaction et l'application strict du dossier de lot contribuant à standardiser et à limiter les écarts : Il s'agirait alors des opérations d'investigation et plans d'actions en découlant , ces opérations doivent aussi faire l'objet de procédures standardisées qui tiennent comptes des étapes critiques et différentes sources de déviations.

Cependant tout challenge d'industrie pharmaceutique actuellement réside dans l'identification des conditions de mise en œuvre d'outils de qualité performant en accord avec les recommandation , l'objectif de notre travail est donc d'essayer d'écrire une démarche de qualité avec implantation d'un certain nombre d'outils qui peuvent être associés pour garantir une meilleure reproductibilité et fiabilité des résultats durant n'importe quel processus de fabrication.

Nous avons vu à travers ce travail que l'industrie pharmaceutique doit être soumise aux différentes exigences de qualités et ce pour produire des médicaments qui répondent aux normes internationales de qualité, des systèmes sont décrits par l'ICH ainsi que les lignes directrices afin d'identifier les process de qualité, ces documents sont à la base de la mise en pratique du système qualité dans l'entreprise El Kendi.

Dans cette étude un contrôle physicochimique du comprimé pelliculé **FEXODINE® 120mg** a été effectué. Partant de la matière première et des excipients et allant jusqu'au produit finit, nous avons effectué des tests pour établir la conformité de toutes ces substances. L'analyse du dosage a été réalisée au niveau du laboratoire du contrôle qualité et au niveau de l'usine de production (In process).

Les résultats des tests analytiques ont montrés qu'il y'a eu des écarts suite à des erreurs de process, ces écarts vont impliquer une mise en place d'une investigation à l'échelle laboratoire et production afin d'identifier la cause assignable au résultat douteux. Le plan d'action CAPA associé au diagramme d'Ishikawa est mis en œuvre afin d'améliorer la qualité du produit et prioriser les solutions potentielles du process qualité.

Enfin ce stage pratique nous a appris beaucoup de choses à savoir la prévention des OOS, la partie du suivi et traitement en cas d'apparition de ce type de résultats avec un rappel de la notion de donnée brute au sens FDA et du type de données compris dans cette catégorie à partir des éléments fournis dans les parties précédentes, rédaction et optimisation des procédures de gestion des résultats hors spécifications en insistant sur les chapitres responsabilités et gestion des OOS.

## REFERENCE BIBLIOGRAPHIQUE

- [1] Norme NF X 50-120 – AFNOR - Septembre 1987
- [2] Bonnes Pratiques de Fabrication - Agence Nationale de Sécurité du Médicament, N° 2019/1bis, BO de 6 mai 2019
- [3] La Charte Qualité client-fournisseur- STP PHARMA PRATIQUES – volume n°13- N°3–mai/juin 2003
- [4] ICH Q8-Q9-Q10 - <http://www.ich.org> (site consulté en septembre 2013)
- [5] ISO 9001 - Systèmes de management de la qualité – Exigences, novembre 2008
- [6] ISO 19011 - Lignes directrices pour l'audit des systèmes de management - Janvier 2012
- [7] ISO 9004 Décembre 2009 - Gestion des performances durables d'un organisme, Approche de management par la qualité
- [8] ISO 9000 - Systèmes de management de la qualité Principes essentiels et vocabulaire-Décembre 2009
- [9] FD ISO 10005 - Systèmes de management de la qualité Lignes directrices pour les plans qualité - Septembre 2005.
- [10] Vishal Gupta N., 2015. Gestion des résultats hors spécifications. Journal international de l'assurance qualité pharmaceutique.
- [11] Giovanni B. Nouvelles tendances des BPF. 4ème Congrès A3P Tunisie. 24, mai 2007 ; Yasmine Hammamet, Tunisie.

- [12] Out-of-Specification test results from the statistical point of view - Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis – 2007, vol. 44, 3, 718-729
- [13] Identification of Out-of-Trend Stability Results – A Review of the Potential Regulatory Issue and Various Approches – PhRMA CMC Statistics and Stability Expert Teams – Pharm. Tech. – 2003
- [14] Module de formation Recherche des Causes Racines, GlaxoSmithKline site Notre Dame De Bondeville, 2012
- [15] AM. CHAUVEL - Méthodes et outils pour résoudre un problème. 30 outils pour améliorer la qualité de votre organisation - Paris Dunod 1996
- [16] OSBORN- Applied Imagination: Principles and Procedures of Creative Problem Solving. New York, Charles Scribner's Sons - 1963
- [17] A. ARDOUIN, Thèse pour le diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie, Les outils qualité: moteurs de l'amélioration continue au sein de l'Assurance Qualité, Rouen, 2008
- [18] F. TARABAH, Cours Management de la Qualité, Le concept de la Qualité, M2 Management de la Qualité, Faculté de Chatenay-Malabry 2012
- [19] NF EN 60812 - Techniques d'analyses de la fiabilité du système - Procédure d'analyse des modes de défaillance et de leurs effets (AMDEC) - Août 2006
- [20] CFR - Code of Federal Regulations Title 21, US food and drug administration, <http://www.accessdata.fda.gov> (site consulté en septembre 2013)

