

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

**Optimisation du procédé de fabrication suite à
l'aspect non conforme des comprimés selon un plan
CAPA cas du Pinaquine® 200mg LP**

Présenté par :

Melle. Aissa Anfal

Melle. Lekhal Marwa

Encadré par :

Mme. Z. Ait Mesbah

Mr. Berkani Djamel Eddine

Année universitaire 2023/2024

المخلص

الهدف من هذه الدراسة هو تحسين عملية تصنيع قرص بيناكوين 200 مجم المغلف بالأفلام، الذي ينتجه معمل الكندي. ويتمثل الهدف من هذا النهج في حل مشاكل الالتصاق وفك الغطاء التي تحدث أثناء مرحلة ضغط الأقراص. ولتحقيق ذلك، تم فتح انحراف، وإجراء تحقيق متعمق لتحديد السبب الجذري لعدم امتثال هذا. أثناء التحقيق، تم إجراء مقارنة بين حملتين باستخدام منهجية مخطط إيشيكاوا البياني، وتم تحديد طريقة التصنيع باعتبارها السبب الجذري لعدم المطابقة هذا. واستجابةً لذلك، تم تنفيذ الإجراءات التصحيحية والوقائية لإنشاء عملية تصنيع أكثر تحكماً واستقراراً، بهدف منع تكرار المشكلة. وقد أدت هذه الإجراءات إلى حل المشكلة، مما أدى إلى تحسين كبير في جودة الأقراص وتشمل هذه الإجراءات شراء مثاقب جديدة (مضادة للالتصاق)، وتحسين التركيبة والتحقق من صحة سرعة الضغط.

الكلمات الرئيسية : تحسين، انحراف، تحقيق، عدم الامتثال، مخطط إيشيكاوا، الإجراءات التصحيحية والوقائية.

ABSTRACT

The aim of this study is to optimize the manufacturing process for the film-coated tablet Pinaquine 200mg LP, produced by the EL KENDI laboratory. The aim is to resolve the sticking and unstuck problems that occur during the tablet compression stage. To this end, a deviation was opened, and an in-depth investigation carried out to identify the root cause of this non-conformity. During the investigation, a comparison between two campaigns was carried out using the Ishikawa diagram methodology, and the manufacturing method was identified as the root cause of this non-conformity. In response, corrective and preventive actions (CAPA) were implemented to establish a more controlled and stable manufacturing process, aimed at preventing any recurrence of the problem. These measures resolved the problem, resulting in a significant improvement in tablet quality. These actions include the purchase of new punches (anti-sticking), optimization of the formulation and validation of the compression speed.

Key words: Optimization, Deviation, Investigation, Non-compliance, Ishikawa diagram, correctives and preventives actions (CAPA).

RESUME

L'objectif de cette étude consiste à optimiser le procédé de fabrication du comprimé pelliculé Pinaquine 200mg LP, produit par le laboratoire EL KENDI. Cette démarche vise à résoudre les problèmes de collage et de décalottage qui surviennent lors de l'étape de compression du comprimé. Pour se faire, une déviation a été ouverte, et une enquête approfondie a été menée afin d'identifier la cause racine de cette non-conformité. Lors de l'investigation, une comparaison entre deux campagnes a été effectuée en utilisant la méthodologie du diagramme d'Ishikawa, la méthode de fabrication a été identifiée comme cause racine de cette non-conformité. En réponse, des actions correctives et préventives (CAPA) ont été mises en œuvre pour établir un procédé de fabrication plus contrôlé et stable, visant à prévenir toute récurrence du problème. Ces mesures ont permis de résoudre le problème, entraînant ainsi une amélioration significative de la qualité des comprimés. Ces actions portent principalement sur l'achat de nouveaux poinçons (anti-collage), l'ajustement de la phase de granulation et la validation de la vitesse de compression.

Mots clés : Optimisation, Déviation, Investigation, non-conformité, diagramme d'Ishikawa, Actions correctives et préventives (CAPA).

DEDICACES

Je dédie ce travail :

A mon très cher père ABDELMALEK

Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite. Ta patience, ta compréhension et ton encouragement sont pour moi le soutien indispensable que tu as toujours su m'apporter. Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir, que Dieu le tout puissant te préserve, t'accorde santé, bonheur, et te protège de tout mal.

A ma très chère mère Amel

Source inépuisable de tendresse, de patience et de sacrifice. Tes prières et ta Bénédiction m'ont été d'un grand secours tout au long de ma vie. Quoi que je puisse dire et écrire, je ne pourrais exprimer ma grande affection et ma profonde reconnaissance. J'espère ne jamais te décevoir, ni trahir ta confiance et tes sacrifices, que Dieu le tout puissant te préserve, t'accorde santé, bonheur, et te protège de tout mal.

A mes belles sœurs SAFA et MAWADA et mes frères adorés AYOYB et ABDULLAH
Pour leur ambiance, soutien et amour, Que Dieu le tout puissant vous garde pour moi.

A mes grands-parents, Oncles et Tantes

Ces quelques lignes, ne sauraient traduire le profond amour que je vous porte. Pour le sourire que vous dessinez sur mon visage, pour les fous rires partagés ensemble pour votre amour et soutien, pour votre présence et bienveillance. Que Dieu le tout puissant vous garde pour moi. Je vous aime.

A toute ma famille, cousins et cousines

A ma binôme ANFAL et sa famille

Et à toute personne qui m'a apporté aide et encouragement

Maroua

DEDICACES

Je dédie ce modeste travail de fin d'études à :

Mes très chers parents

*Aucun hommage ne pourrait être à la hauteur de l'amour dont ils ne cessent de me combler. **Ma chère mère** qui ne m'a jamais oublié dans ses prières, **mon cher père** qui ne m'a jamais laissé tomber. Merci à tous les deux de m'avoir toujours soutenu et de m'avoir supporté pendant toute la durée de ce travail. Merci d'avoir sacrifié votre temps et même votre santé pour m'aider à arriver jusqu'ici*

Mes chers sœurs et frère

Chaima , Besmala , khadidja et Salah eddine Merci d'avoir toujours été présents à mes côtés. Votre soutien et vos conseils sont le gage de ma réussite. Je ne saurais jamais vous exprimer mon amour et ma reconnaissance, vous êtes ma source d'espoir et de motivation.

Ma grand-mère maternelle

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

Ma famille

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

Mes amis

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

***Ma binôme** Maroua pour son entente et sa sympathie*

***Mes enseignants** tout au long de ma vie scolaire*

Tous mes amis de la promotion Master2 PhI qui ont marqué mes années universitaires et à tous ceux qui me sont chers.

Anfal

Remerciements

Le travail consigné dans ce mémoire est non seulement le résultat d'un engagement personnel, mais le fruit de nombreux échanges tant au sein du Laboratoire du Génie des Procédés qu'à l'extérieur. Ainsi, je souhaite remercier ici l'ensemble des personnes qui ont contribué à l'aboutissement de ce travail.

À « Allah », le tout puissant, qui nous a accordées le courage et la patience de commencer et finir ce modeste travail ainsi que l'audace pour dépasser toutes les difficultés.

*Nous tenons à exprimer nos chaleureux remerciements envers notre enseignante et encadrante, **Mme Z. Aït mesbah**, nous sommes honorées que vous ayez accepté de superviser ce travail. Nous tenons à vous remercier pour votre disponibilité, votre confiance et vos conseils avisés, votre gentillesse et pour le temps consacré à la relecture et à l'amélioration de ce mémoire.*

*Nos sincères remerciements et notre profonde gratitude s'adressent notamment à notre tuteur de stage **Mr Djamel Eddine Berkani** qui nous a formé et accompagné tout au long de cette expérience professionnelle avec beaucoup de patience, de pédagogie et de savoir-faire.*

*Nous remercions également l'ensemble du personnel d'El kendi particulièrement **Mr Aymen Salem**, pour leur soutien et leurs conseils qui nous ont permis de découvrir et de mieux comprendre le monde de l'industrie pharmaceutique en générale et le domaine de la qualité dans sa globalité.*

Nous remercions également les autres membres du jury d'avoir accepté de bien vouloir nous consacrer du temps pour juger et évaluer notre travail.

A vous tous, qui, de près ou de loin, ont contribué, d'une manière ou d'une autre, dans la réalisation de ce travail, nous vous disons « MERCI » !

TABLE DES MATIERES

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

INTRODUCTION.....	1
I.1.Définition de la qualité.....	3
I.2.Assurance Qualité dans une entreprise pharmaceutique	3
I.3.Référentiels utilisés en qualité	4
I.3.1.Les bonnes pratiques de fabrication.....	4
I.3.2. International Council for Harmonisation ICH	4
I.3.3. International Organization for Standardization ISO	5
I.4.Documentation dans l'assurance qualité.....	5
II.1. Définition d'une non-conformité.....	7
II.2. Gestion des déviations	7
II.2.1. Classes des déviations	7
II.2.2. Etapes de la gestion d'une déviation	8
II.3. Gestion des CAPA.....	10
II.3.1. Action corrective :	10
II.3.2. Action préventive	10
II.3.1. Création et suivi des CAPA.....	10
.....	12
II.4. Gestion des changements.....	13
II.4.1. Etapes d'une demande de changement.....	13
II.5. Outils de la qualité.....	14
III.1. Présentation du médicament.....	22
III.1.1. Composition du médicament.....	22
III.2. Matériel	23
III.3. Méthode.....	25
III.4. Les tests pharmacotéchniques de Pinaquine ® 200mg LP.....	28
III.5. Gestion du processus CAPA	31
III.5.1. Détection du problème	31
III.5.2. Evaluation du déviation.....	31
III.5.3. Investigation.....	31
III.5.4. Analyse.....	33

III.5.5. Plan d'action.....	33
III.5.6. La mise en place des actions	33
III.5.7. Suivi de l'efficacité du plan d'action	33
IV.1. Démarche qualité pour le déroulement de l'investigation	34
IV.1.1. Evaluation de déviation.....	34
IV.1.2. Investigation selon le diagramme d'Ishikawa de la première compagne.....	35
IV.1.3. Investigation selon le diagramme d'Ishikawa de la deuxième compagne	35
IV.1.3.1. Milieu	35
IV.1.3.2. Main d'ouvre.....	39
IV.1.3.3. Méthode	39
IV.1.3.4. Matières.....	42
IV.1.3.5. Matériels.....	42
IV.4.3. La comparaison entre les deux compagnes	43
IV.4.4. Discussion des résultats.....	44
IV.5. Etude statistique	44
IV.5.1. Etude statistique avant et après optimisation du procédé.....	44
IV.5.2. Etude statistique de la deuxième compagne (4 lots)	48
Actions correctives et actions préventives CAPA mises en place.....	49
CONCLUSION GENERALE	50
Références bibliographiques	
Annexes	

LISTE DES FIGURES

FIGURE I. 1 : LES CHAPITRES DES BPF	4
FIGURE II. 1 : SCHEMA DE LA METHODE DE RESOLUTION DE PROBLEME.	9
FIGURE II. 2 : PROCESSUS DE CAPA DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE.[9].....	12
FIGURE II. 3 : LA METHODE DE QQQCCP.	15
FIGURE II. 4 : DIAGRAMME D'ISHIKAWA.	16
FIGURE II. 5 : DIAGRAMME DE PARETO.	16
FIGURE II. 6 : BOITE A MOUSTACHE (BOX-PLOT).	17
FIGURE II. 7 : ELEMENTS D'UNE CARTE DE CONTROLE.	18
FIGURE II. 8 : CAPABILITE	19
FIGURE III. 1: PHENOMENE DE DECALOTTAGE DES COMPRIMES (18).....	20
FIGURE III. 2:L'EFFET DE COLLAGE DES COMPRIMES.	21
FIGURE III. 4 : STRUCTURE MOLECULAIRE DE QUETIAPINE FUMARATE	22
FIGURE III. 5 : LOGIGRAMME DE FABRICATION DU PINAQUINE 200 MG LP... ..	26
FIGURE III. 6 : INVESTIGATION SELON DIAGRAMME D'ISHIKAWA.....	32
FIGURE IV. 1 : CARTE DE CONTROLE ET TEST DE NORMALITE AVANT ET APRES L'OPTIMISATION.....	45
FIGURE IV. 2 : ETUDE COMPARATIVE DE CAPABILITE AVANT ET APRES L'OPTIMISATION.	46
FIGURE IV. 3 : ETUDE DE STABILITE DE LA DEUXIEME COMPAGNE.	48

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU III. 1 : CAUSES ET REMEDES DE DECALOTTAGE DES COMPRIMES	20
TABLEAU III. 2 : CAUSES ET REMEDES DE COLLAGE DES COMPRIMES	21
TABLEAU III. 3 : LES EXCIPIENTS UTILISES DANS LA FABRICATION DE PINAQUINE 200MG LP ET LEURS ROLES.	23
TABLEAU III. 4 : EQUIPEMENTS UTILISEE DANS LA FABRICATION DU PINAQUINE 200MG LP.	23
TABLEAU III. 5. PARAMETRES DE PELLICULAGE.	28
TABLEAU III. 6 : TESTS PHARMACO TECHNIQUE.....	29
TABLEAU IV. 1 : PARAMETRES DU MILIEU LORS DE PRE-MELANGE.....	36
TABLEAU IV. 2 : PARAMETRES DU MILIEU LORS DE PREPARATION DE SOLUTION DE MOUILLAGE.	36
TABLEAU IV. 3 : PARAMETRES DU MILIEU LORS DE GRANULATION ET SECHAGE.....	36
TABLEAU IV. 4 : PARAMETRES DU MILIEU LORS DE MELANGE FINALE ET LUBRIFICATION.....	37
TABLEAU IV. 5 : PARAMETRES DU MILIEU LORS DE COMPRESSION.....	37
TABLEAU IV.6 : PARAMETRES DU MILIEU LORS DE PREPARATION DE SOLUTION DE PELLICULAGE.....	38
TABLEAU IV. 7 : PARAMETRES DU MILIEU LORS DE PELLICULAGE.....	38
TABLEAU IV. 8 : POINT DE GRANULATION.	39
TABLEAU IV. 9 : PARAMETRES DE SECHAGE.	40
TABLEAU IV. 10 : PARAMETRES DE LA MACHINE DE COMPRESSION.	41
TABLEAU IV. 11 : COMPARAISON ENTRE LES METHODES DE FABRICATION DES DEUX COMPAGNES.	43
TABLEAU IV. 12 : COMPARAISON ENTRE LES PARAMETRES DE COMPRESSION DES DEUX COMPAGNES.....	43

LISTE DES ABREVIATIONS

AMM : Autorisation de mise sur le marché.
API : Active Pharmaceutical Ingrédient.
AQ : Assurance Qualité.
BF: Basement Floor.
BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication.
CAPA : Corrective Action, Préventive Action.
CC : Change Control.
Cp : Capabilité potentielle.
Cpk : Capabilité réelle.
EQ : Équipement.
FDA: Food and Drug Administration.
FF: First Floor.
GMPs: Good Manufacturing Practices.
ICH: International Council for Harmonisation.
IPC: In Process Control.
ISO: International Organization for Standardization.
LP : Libération prolongé.
LSL: Lower Specification Limit.
MSP : Maîtrise Statistique des Procédés.
NA : Non Applicable.
NC : non communiquée.
OC : Ordre de conditionnement.
OF : Ordre de fabrication.
OMS : Organisation Mondiale de la Santé.
OOS : Out Of Spécification.
RPN: Risk Prioritization Number.
SOP: Standard Operation Procedure.

INTRODUCTION

L'enjeu au niveau de la santé publique que représente la production de médicament nécessite de nombreuses réglementations strictes et contraignantes qui ont pour préoccupations premières d'assurer la qualité, la sécurité et l'efficacité des produits et la satisfaction des clients et des consommateurs. C'est pourquoi les industriels n'ont cessé d'améliorer la qualité de leurs services au fil des temps.

Pour gérer, maintenir et accroître le niveau de qualité, l'entreprise doit développer et entretenir un système d'assurance de la qualité robuste, performant et optimisé permettant ainsi d'assurer l'efficacité et la sécurité des produits mis sur le marché.

Dans le cadre d'une production, des anomalies peuvent survenir, nécessitant alors la mise en place d'une déviation. Cette dernière peut survenir à tout moment du cycle de vie d'un produit. Il est donc nécessaire de mettre en place une investigation afin de connaître l'origine de la défaillance, son impact potentiel sur le produit et les actions à mener pour éliminer la récurrence des anomalies et ainsi sécuriser le procès et le produit.

Lors de ces investigations, de nombreux outils qualité sont utilisés afin de faciliter et d'orienter la résolution des anomalies. Leur utilisation permet de réagir de façon méthodologique et reproductible quel que soit le type d'anomalie

Dans ce travail, nous nous intéressons spécifiquement à la production du médicament Pinaquine® 200 mg fabriqué par la société El KENDI. Pinaquine® 200 mg est un médicament utilisé pour traiter la schizophrénie et les troubles bipolaires.

Des problèmes rencontrés pendant le procédé de fabrication de ce médicament relatifs à l'aspect des comprimés sont les problèmes de collages et de décalottage des comprimés, ont amené le service d'assurance qualité à la mise en œuvre d'une déviation afin de rechercher les causes racines de la non-conformité et proposer des actions correctives puis préventive afin d'éviter la récurrence du problème.

Durant notre stage, réalisé au niveau du service assurance qualité d'El kendi, nous avons accompagné la cellule responsable du traitement de la déviation relative au produit Pinaquine® 200 mg durant toutes les investigations proposées afin de définir la cause racine du problème et de proposer des actions correctives et préventives pour assurer la sécurité, qualité et l'efficacité du médicament.

Notre mémoire est organisé en deux parties :

- ✓ La première partie présentera le concept de la gestion de qualité dans le secteur de la production pharmaceutique, et détaillera le déroulement de la gestion des déviations et la mise en place des actions correctives et préventives (CAPA)
- ✓ La deuxième partie est une étude expérimentale, divisée en deux chapitres, le premier donnera une description du comprimé pelliculé Pinaquine® et des méthodes et matériaux utilisé pour sa fabrication et le deuxième détaillera les éléments de l'investigation des deux campagnes avant et après l'optimisation selon le diagramme d'Ishikawa.

Chapitre I :
GESTION DE LA QUALITE
DANS L'INDUSTRIE
PHARMACEUTIQUE

Chapitre I : Gestion de la qualité Dans l'industrie pharmaceutique

Dans le secteur pharmaceutique, la gestion de la qualité est un élément clé du management qui établit et implémente la politique de qualité de l'entreprise, telle qu'elle est exprimée et approuvée par la direction. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, les fondements de la gestion de la qualité comprennent :

- ✓ Une infrastructure appropriée ou « système qualité », qui englobe la structure Organisationnelle, les procédures, les processus et les ressources ;
- ✓ Des actions systématiques nécessaires pour assurer que le produit satisfait aux exigences de la qualité requise. L'ensemble de ces actions représente l'assurance qualité.

La gestion de la qualité dans l'industrie pharmaceutique vise à atteindre trois objectifs principaux qui complètent et renforcent les exigences des normes : [1]

- ✓ Assurer la réalisation du produit ;
- ✓ Etablir et maintenir une phase de maîtrise ;
- ✓ Faciliter l'amélioration continue.

I.1.Définition de la qualité

Quel que soit le domaine, la qualité se traduit par la capacité à satisfaire à des exigences. Selon l'ISO 9000 : 2000 (Organisation Internationale de Normalisation), « la qualité est l'aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques d'un produit, d'un système, d'un processus à satisfaire les exigences des clients (client définit comme une personne ou un organisme qui achète un service ou un bien) et autres parties intéressées ». [2]

I.2.Assurance Qualité dans une entreprise pharmaceutique

L'Assurance Qualité est un outil de gestion qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité du produit. C'est l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments fabriqués sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés. [1]

Un produit de qualité requise, est un produit conforme aux spécifications qualité préalablement enregistrées dans son dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), et conforme aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF).

I.3. Référentiels utilisés en qualité

I.3.1. Les bonnes pratiques de fabrication

Les bonnes pratiques de fabrication des médicaments constituent un des éléments de l'assurance de la qualité qui garantit que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente et selon les normes de qualité adaptées à leur emploi. Les bonnes pratiques de fabrication s'appliquent à la fois à la production et au contrôle de la qualité. [3]

La Figure I.1 illustre les différents chapitres des BPF.

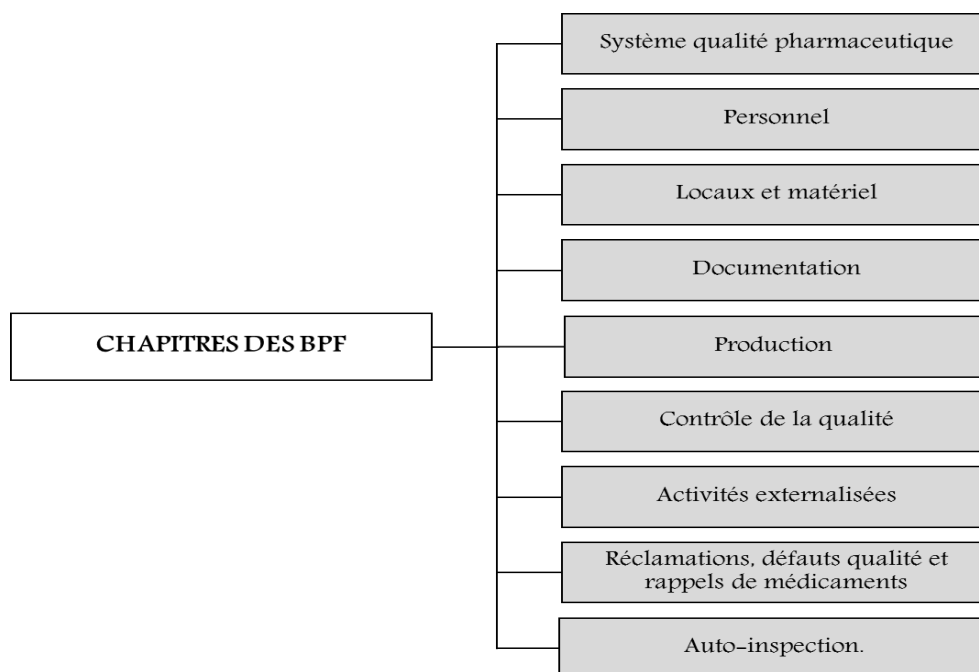


Figure I. 1 : Les chapitres des BPF

I.3.2. International Council for Harmonisation ICH

L'ICH (International Council for Harmonisation) est une organisation mondiale qui réunit les autorités réglementaires et les acteurs de l'industrie pharmaceutique d'Europe, du Japon et des États-Unis. Son objectif est de discuter des aspects scientifiques et techniques liés à l'homologation des médicaments. [4]

L'ICH Q10 est un modèle conçu pour un système de qualité pharmaceutique efficace, applicable à toutes les phases du cycle de vie d'un produit. La plupart du contenu de l'ICH Q10, pertinent pour les fabricants, est intégré dans les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF). L'ICH Q10 complète l'ICH Q8, qui concerne le "Développement pharmaceutique", et l'ICH Q9, qui se rapporte au "Management du risque qualité". L'ICH Q8 renforce la connexion entre le développement pharmaceutique et la production, tandis que l'ICH Q9 facilite la mise en œuvre du Système Qualité Pharmaceutique grâce à la gestion des risques. [5]

I.3.3. International Organization for Standardization ISO

L'ISO est une organisation non gouvernementale qui regroupe des organismes de normalisation de plus de 160 pays, chaque pays membre étant représenté par un organisme de normalisation spécifique. Par exemple, l'American National Standards Institute est le représentant des États-Unis.

La norme ISO 9001 fait partie de la série des normes ISO 9000, publiées par l'Organisation internationale de normalisation (ISO). C'est la seule norme de cette série qui peut être certifiée. L'ISO 9001 établissent les critères pour la mise en place d'une stratégie de gestion de la qualité pour toute entreprise ou autre organisme qui le souhaite. Depuis sa création en 1987, elle a été régulièrement mise à jour et intègre désormais les concepts de processus et d'amélioration continue, en adéquation avec l'évolution des enjeux économiques et sociétaux. [6]

I.4.Documentation dans l'assurance qualité

Les documents relatifs à la qualité des produits sont préparés et examinés conformément aux procédures suivies par chaque département et sont mis à la disposition de son point d'utilisation. Le département AQ contrôle tous ces documents.

Le service d'assurance qualité contrôle toutes les modifications apportées par le biais d'une procédure de contrôle des modifications. Les demandes de contrôle des modifications des documents sont initiées par les départements respectifs et sont conservées dans le département d'AQ à des fins de traçabilité. Le contrôle des modifications est approuvé par le service d'assurance qualité et comprend le contrôle des documents antérieurs et les modifications proposées avec leurs raisons et justifications. Les documents obsolètes sont retirés et les nouveaux documents sont publiés à leur place après approbation de l'AQ.

Le service d'AQ conserve tous les dossiers de lot pendant au moins un an après la date d'expiration du lot. Grâce à l'introduction du module de documentation de Qmex, les documents créés/révisés sont contrôlés conformément aux procédures opératoires normalisées pertinentes, parmi ces documents on cite :

- Spécification des matières premières
- Spécification du produit fini
- Formule maîtresse et instructions de fabrication
- Instructions principales d'emballage
- Procédures opérationnelles normalisées
- Spécifications d'achat

- Fichier principal du produit
- APQR : L'examen annuel de la qualité des produits (APQR) est une exigence réglementaire pour les entreprises pharmaceutiques. Conformément aux directives APQR de la FDA et des BPF, les entreprises doivent revoir leur APQR au moins une fois par an. [7].

Chapitre II :
*GESTION DES NON-
CONFORMITES*

Chapitre II : Gestion des non-Conformités

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

II.1. Définition d'une non-conformité

Selon la norme ISO 9001 : 2015 une non-conformité est une « non-satisfaction d'une exigence » [6]. Autrement dit, c'est la non-adéquation entre la qualité réalisée et la qualité attendue ; ou la déviation par rapport à une spécification, une norme ou aux réglementations déterminées, survenue dans un processus, un service ou un produit.

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

II.2. Gestion des déviations

Selon les BPF « tout écart par rapport aux instructions ou aux procédures doit être évité dans La mesure du possible. En cas d'écart celui-ci doit éventuellement faire l'objet d'une dérogation écrite par une personne compétente. La direction du Contrôle de la Qualité doit être impliquée si nécessaire » [2].

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

II.2.1. Classes des déviations

Les déviations peuvent être catégorisées en 4 classes selon leur criticité et leur impact sur la qualité, la sécurité et la validation du processus de fabrication : [8]

- **Incident (IN)** : Est un événement sans importance, suspect à être une déviation, n'ayant pas d'impact sur la qualité des produits .Dans ce cas il n'est pas nécessaire d'ouvrir une investigation. Un incident doit avoir un score de :
 $1 \leq \text{RPN} \leq 5$.
- **Déviations Mineures (MI)** : Au moment où la déviation n'affecte aucun attribut de qualité, paramètre de processus critique ou équipement ou instrument critique pour le processus ou le contrôle, il serait classé comme mineur. Une déviation mineure doit avoir un score de : $6 \leq \text{RPN} \leq 12$.

- **Déviations Majeures (MA) :** Au moment où la déviation affecte un attribut de qualité. Paramètre de processus critique ou équipement ou instrument critique pour le processus ou le contrôle. Dont l'impact négatif sur les patients (ou personnel environnement) est peu probable, l'écart est classé comme majeur. Dans ce cas il est nécessaire de prendre une action immédiate, une investigation et une documentation telle qu'elle est indiquée dans SOP approprié. Une déviation majeure doit avoir un score de : $13 \leq \text{RPN} \leq 32$.
- **Déviations critiques (CR) :** Au moment où la déviation affecte un attribut de qualité, un paramètre de processus critique, un équipement ou instrument critique pour le processus ou le contrôle. Si cette déviation a un impact négatif important sur les patients ou le personnel, y compris une menace pour la durée de vie d'un produit sur le marché, elle est considérée comme critique et nécessite une action immédiate, une investigation et une documentation conformément aux procédures opérationnelles standard (SOP) appropriées. Une déviation critique doit avoir un score de : $\text{RPN} \geq 33$.

L'Annexe A décrit la matrice d'évaluation des déviations (RPN).

II.2.2. Etapes de la gestion d'une déviation

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

- ✓ La détection du problème : C'est l'étape initiale du processus. Elle consiste en la définition claire du problème avec la source d'information, les détails explicatifs et l'évidence de l'existence du problème. Parmi les sources qui peuvent mener à l'identification du problème on trouve l'audit interne.
- ✓ L'évaluation : Des problèmes identifiés permettent de déterminer le besoin en actions correctives et préventives ainsi que le niveau des actions nécessaires. L'impact potentiel, le risque actuel et les actions correctives immédiates sont définis dans cette étape.
- ✓ L'investigation : Est menée dans le but de corriger le problème, d'identifier et de rectifier tous les effets de ce problème et de mettre en place des contrôles pour prévenir la récurrence de la situation.
- ✓ L'analyse : Détermine les causes réelles du problème, ses causes racines et les causes qui lui sont associées.
- ✓ Le plan d'action : En utilisant les résultats de l'analyse, la méthode optimale pour corriger la situation et prévenir sa récurrence est déterminée. Un plan d'action est

développé. Il devrait comporter : les points à compléter, les documents à réviser, les méthodes à changer, la formation du personnel, les contrôles pour prévenir la récurrence ainsi que les responsabilités sur chaque action. La mise en œuvre de l'action est décrite de façon générale dans le plan.

- ✓ La mise en place des actions : Listées et décrites dans le plan doit être accompagnée d'un enregistrement complet. Tout écart dans la réalisation par rapport au plan d'action initial doit être justifié et documenté.
- ✓ Suivi de l'efficacité de plan d'action : Est une étape fondamentale du processus. Les actions sont évaluées, la réalisation vérifiée et les documents ayant été utilisés réunis. L'évaluation est menée afin de s'assurer que les causes réelles du problème ont été résolues et un monitoring approprié est mis en place.

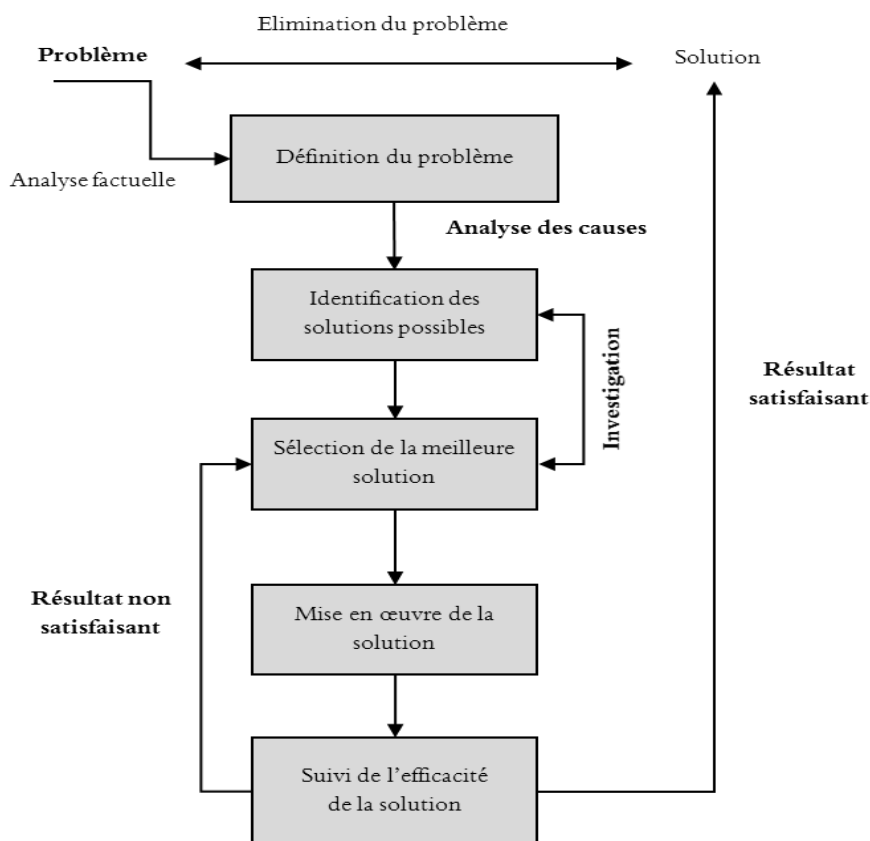


Figure II. 1 : Schéma de la méthode de résolution de problème.

II.3. Gestion des CAPA

Est une approche systématique qui inclue les actions nécessaires pour corriger, éviter la récurrence, éliminer la cause d'un produit non conforme potentiel et d'autres problèmes de qualité.

II.3.1. Action corrective : La mise en œuvre de solutions permettant de réduire ou d'éliminer la cause profonde d'une non-conformité identifiée afin d'éviter qu'elle ne se reproduise. Il peut y avoir plusieurs causes à une non-conformité.

II.3.2. Action préventive : Actions proactives prises pour prévenir les occurrences potentielles d'une non-conformité et/ou actions prises pour assurer qu'une non-conformité identifiée n'existe pas dans d'autres produits ou processus. Il peut y avoir plusieurs causes à une non-conformité potentielle.

Une action corrective est entreprise pour empêcher la réapparition alors qu'une action préventive entreprise peut empêcher l'occurrence. La CAPA est géré par l'Assurance Qualité pour l'aspect suivi. Ces actions correctives ou préventives sont mises en place à la suite d'une déviation ayant un impact probable sur la qualité. [8]

II.3.1. Création et suivi des CAPA

Les CAPA peuvent être mises en place à la suite de : réclamations (internes/externes), auto inspections, Audits (internes/externes), analyses de tendance, analyses de risque, déviations, OOS, non-conformité GMP, Rappel, revue managériale.

Le suivi des actions correctives et préventives comporte 6 étapes :

- Identification du problème, non-conformité, déviation ou du problème potentiel :
La première étape du processus CAPA est de clairement définir le problème. Cette information doit être claire, détaillée et la plus précise possible. L'information peut provenir de différents systèmes sources, à savoir les audits internes (auto-inspection) et externes, les réclamations clients, les analyses de tendance, les analyses de risque, du monitoring et enfin des déviations et non conformités. Chacune des sources peut enregistrer l'information sur un support dédié et indépendant. Les actions liées à ces enregistrements sont reportées au niveau du CAPA par l'assurance qualité pour suivi.
- Evaluation de l'importance du problème et de son impact potentiel : l'information enregistrée dans le système source est évaluée par l'utilisateur du système source afin de déterminer le besoin de définir une action corrective ou préventive. Il faut préalablement déterminer l'impact potentiel du problème, le risque interne et le risque encouru par le client. L'évaluation de l'impact potentiel qui est déterminé par

l'impact en termes de coûts, fonctionnement, qualité du produit, sécurité, fiabilité et satisfaction client par l'utilisateur du système source. L'évaluation du risque est définie par l'assurance qualité à partir du résultat de l'évaluation de l'impact potentiel par l'utilisateur du système source.

On peut noter 4 niveaux de risque :

Le risque élevé correspond à un impact patient et sécurité.

Le risque moyen correspond à un impact produit et client.

Le risque faible correspond à un impact économique.

Le risque est nul lorsqu'il n'y a aucun impact.

- Mise en œuvre de la procédure d'investigation avec définition des responsabilités et la réalisation d'une analyse du problème.
- Définition d'un plan d'action → Mise en œuvre du plan d'action.
- Le suivi des CAPA : Les actions correctives immédiates ne sont pas suivies dans le cadre du CAPA mais sont intégrées dans les systèmes sources. Les actions correctives et préventives définies dans le plan d'action doivent être initiées, réalisées et documentées par le responsable de l'action en respectant les délais définis. Les actions doivent être listées dans un tableau CAPA et tous les documents à modifier doivent y être listés.

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

- ✓ Tous les objectifs du CAPA ont été atteints (vérifier que les actions ont corrigé ou prévenu le problème, ou donner l'assurance que la même situation ne se reproduira pas).
- ✓ Toutes les actions définies ont été réalisées et vérifiées dans les délais.
- ✓ Une communication et une formation appropriées ont été mises en place pour assurer que toutes les personnes concernées ont compris la situation et les changements qui ont été réalisés.
- ✓ Qu'il n'y a pas de risque pour que les actions décidées aient un effet contraire sur le produit ou sur le mode de fonctionnement.
- ✓ Le plan d'action d'une CAPA doit comprendre les éléments à réaliser, les changements de documents, processus, procédures, la formation du personnel, toute action de monitoring et de contrôle pour prévenir un problème ou sa récurrence.

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

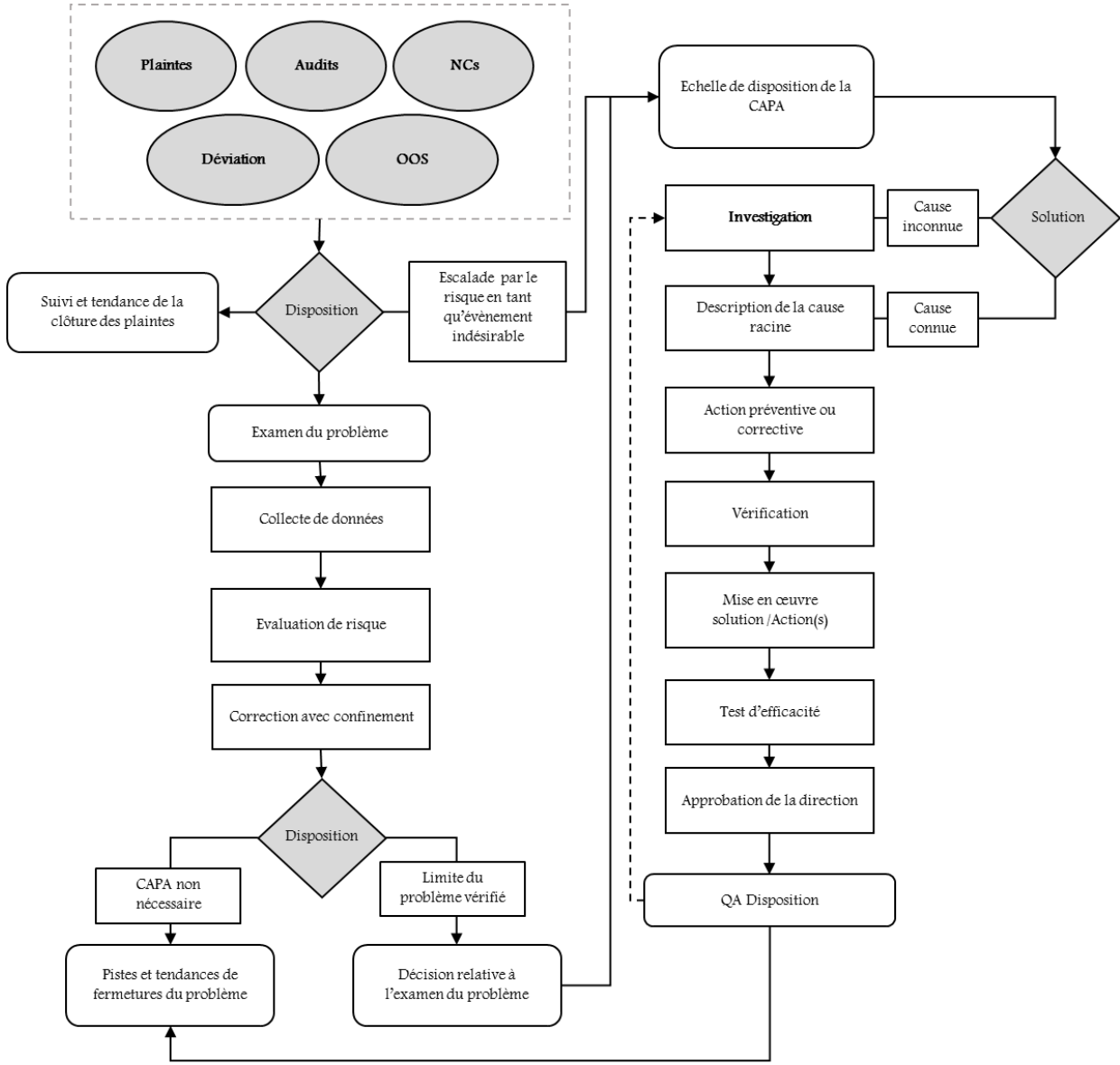


Figure II. 2 : Processus de CAPA dans l'industrie pharmaceutique. [9]

II.4. Gestion des changements

On trouve dans le glossaire des BPF 2011/8bis : La maîtrise des changements est un "système formel par lequel des représentants qualité des disciplines concernées examinent les changements proposés ou effectifs susceptibles de modifier le statut validé des installations, systèmes, équipements ou procédés. L'objectif est de déterminer les mesures pouvant s'avérer nécessaires pour garantir et démontrer que la validité du système perdure."

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

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

Tout changement non déclaré et non géré est une entorse aux obligations de l'Industrie Pharmaceutique : BPF, GMP, Recommandations FDA. C'est pourquoi le système change control est toujours inspecté par les autorités compétentes, mais aussi lors des audits du groupe ou les audits des laboratoires donneurs d'ordre. [10].

II.4.1. Etapes d'une demande de changement

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

Il peut ensuite décrire sa demande :

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

- **Évaluation de la demande de changement** : Tout changement, avant d'être mis en place, doit être évalué par un comité d'experts afin de mesurer les impacts potentiels directs ou indirects sur la qualité du produit et sur la conformité réglementaire. Le Comité d'évaluation est constitué d'experts provenant des services Assurance Qualité, Réglementaire, Validation et HSES. Ils doivent être qualifiés, avoir l'expérience et l'autorité pour évaluer l'importance et l'acceptabilité du changement proposé. Chacun apporte son expertise et se prononce quant à l'acceptation de la demande de changement (le contenu, la pertinence) et peut éventuellement demander des compléments d'informations. Ils doivent tenir compte des répercussions sur :
- ✓ La qualité des produits.
 - ✓ Les BPF en vigueur.
 - ✓ La validation et revalidation.
 - ✓ Les réglementations et les législations applicables.

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

- **Suivi et clôture** : Le suivi du plan d'action est de la responsabilité du créateur, mais chaque personne est responsable de son action (" travail "). Le dossier est clos lorsque l'ensemble des travaux (actions bloquantes et non bloquantes) est achevé et réalisé dans les conditions prévues et la documentation jointe au dossier.

II.5. Outils de la qualité

Il s'agit des moyens mis en œuvre dans les actions d'amélioration, leurs principaux objectifs sont de collecter des données, de mesurer, d'analyser et de visualiser un problème ou un dysfonctionnement [11].

Brainstorming : Le brainstorming est une méthode créative qui vise à générer une multitude d'idées pour identifier et résoudre un problème. Pour cela une réunion est organisée avec différents membres afin de trouver une réponse satisfaisante de manière spontanée et collective. Toutes les idées sont consignées sur un tableau visible par tous.

[11]

QQOQCCP : Cette méthode connue sous l'acronyme QQOQCCP, est un instrument d'analyse qui utilise les initiales des mots Qui, Quoi, Où, Quand, Comment, Combien et Pourquoi. Il est impératif que les réponses à ces interrogations fondamentales soient précises et exemptes de toute ambiguïté. Toutes les informations nécessaires peuvent être obtenues grâce à l'interaction avec le personnel sur le terrain. [12]

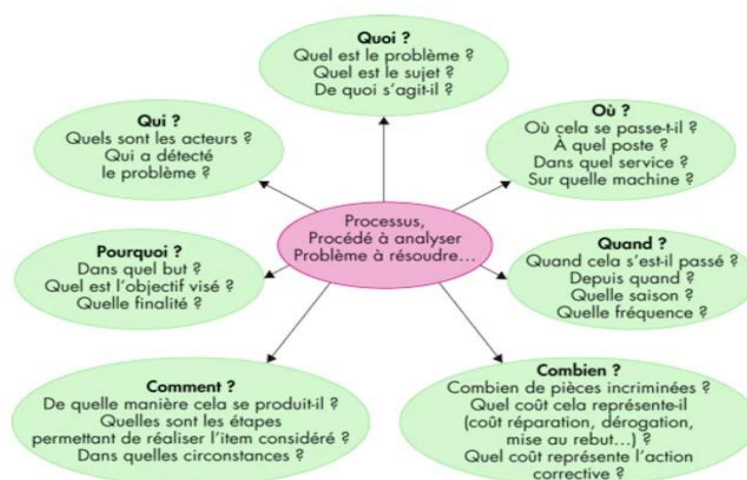


Figure II. 3 : La méthode de QQOQCCP

Diagramme d'Ishikawa (Méthode de 5 M) : Le diagramme d'Ishikawa est un outil créé et diffusé par Ishikawa, un ingénieur et qualitatif japonais. Appelé aussi le diagramme en arrêtes 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 déviation et d'écarter certaines causes en se basant sur des données factuelles. [13]

Ce diagramme se structure habituellement autour des 5M :

- Matières : l'ensemble des matériaux et matières entrant dans l'élaboration d'un produit,
- Matériel : l'ensemble des équipements permettant la réalisation d'un procès (machine, matériel informatique, logiciels, outils de mesure),
- Méthodes : l'ensemble des modes opératoires et des procédures pour la réalisation d'un processus,
- Milieu : l'environnement dans lequel s'articule le processus,
- Main d'œuvre : l'ensemble des interventions humaines.

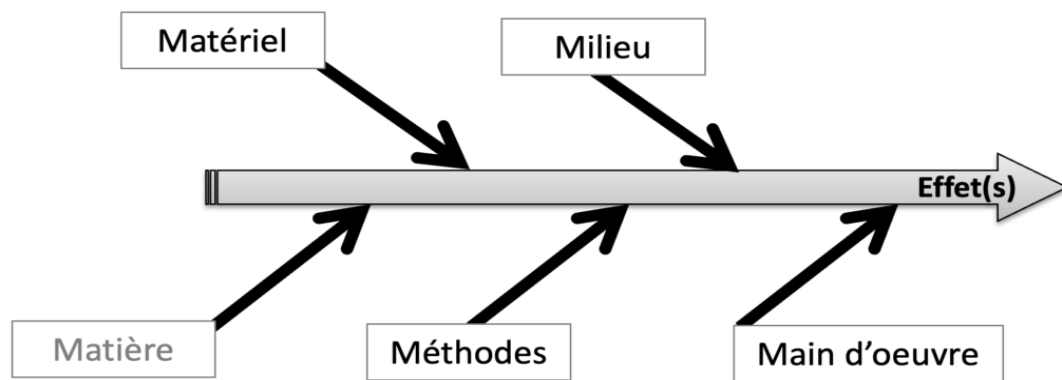


Figure II. 4 : Diagramme d'Ishikawa.

Diagramme de Pareto : Cet outil, qui découle des analyses de l'économiste Vilfredo Pareto, est une représentation graphique qui met en évidence les causes principales parmi toutes celles associées à une déviation spécifique. Il se base sur la loi empirique des 80/20, selon laquelle approximativement 20% des causes sont responsables de 80% du problème. L'objectif de cet outil est de classer et de visualiser l'importance relative des différentes causes associées à une déviation, en les ordonnant par ordre décroissant d'importance. Cela aide à déterminer les priorités d'action pour résoudre le problème rencontré sur un produit ou un processus. [14].

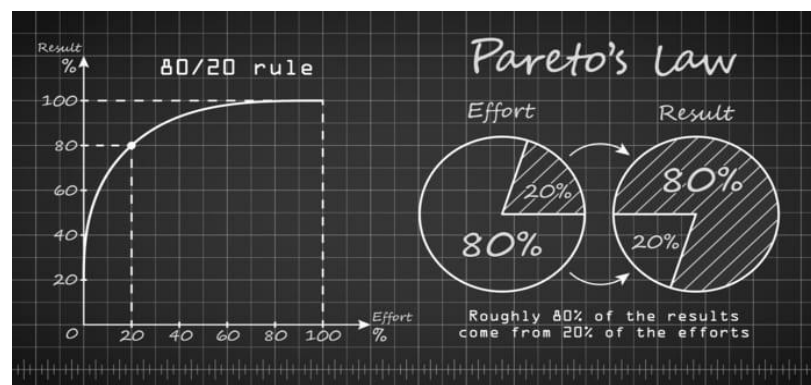


Figure II. 5 : Diagramme de Pareto.

Outils statistiques : Les outils statistiques sont des instruments essentiels qui facilitent l'extraction de connaissances à partir d'un ensemble de données. Ils analysent et interprètent les données pour en extraire des informations significatives. Ces informations peuvent ensuite être utilisées pour prendre des décisions éclairées et adaptées, en transformant les données brutes en informations exploitables.

Maitrise statistique des procédés

La Maîtrise Statistique des Processus (MSP) est définie comme un ensemble coordonné d'actions visant à évaluer, ajuster et maintenir le processus de production en conformité avec les spécifications, tout en assurant une stabilité des caractéristiques dans le temps [15].

Cela nécessite une approche globale du processus, qui implique une analyse minutieuse des attributs clés du produit et la définition des tolérances appropriées. L'implémentation de cartes de contrôle agit comme un mécanisme de surveillance, permettant une intervention rapide pour prévenir toute déviation dans le processus de fabrication. Par conséquent, la MSP agit comme une mesure préventive contre les défauts, assurant un niveau de qualité requis et sa conservation au fil du temps.

➤ Statistique descriptive

Les statistiques descriptives offrent une variété d'outils, tels que des tableaux, des graphiques et des moyennes, pour organiser et synthétiser les informations provenant d'un ensemble d'observations réelles.

Les éléments clés des statistiques descriptives sont :

- ✓ Les mesures de tendance centrale, qui comprennent la moyenne, la médiane et le mode.
- ✓ Les mesures de variabilité, qui englobent l'écart-type, la variance, ainsi que les valeurs minimales et maximales et l'étendue des données.
- ✓ Les mesures de forme, parmi lesquelles on retrouve l'asymétrie et l'aplatissement.

[16].

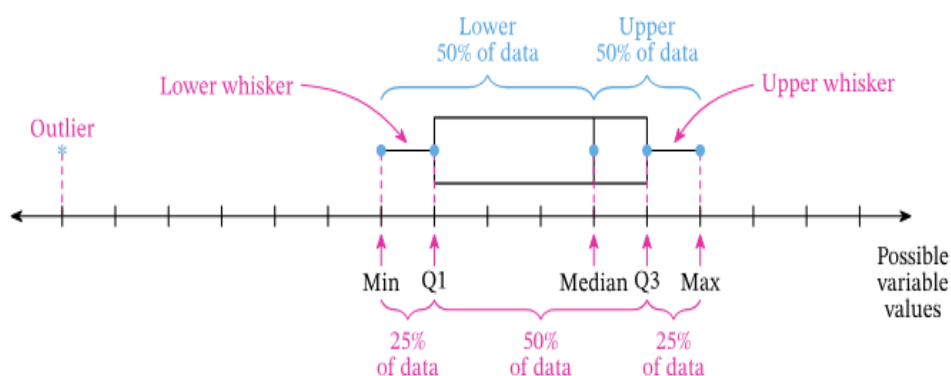


Figure II. 6 : Boite à moustache (box-Plot).

➤ Cartes de contrôle

Afin de surveiller l'évolution d'un processus, des échantillons sont régulièrement prélevés tout au long de la production, ce qui conduit à l'élaboration de cartes de contrôle. Ces cartes, qui sont des représentations graphiques de la production, sont basées sur les données collectées à partir des échantillons.

Les cartes de contrôle offrent la possibilité de :

- ✓ Observer la variabilité du processus ;
- ✓ Différencier les causes spéciales de variation des causes communes ;
- ✓ Confirmer si le processus est sous contrôle (stable) ou non ;
- ✓ Prédire la performance du processus lorsqu'il est sous contrôle.

L'objectif principal des cartes de contrôle est de suivre les résultats du processus en mettant en évidence les déviations en position et en dispersion. Le choix de la carte de contrôle à utiliser dépend principalement du type de variable et du volume de données.

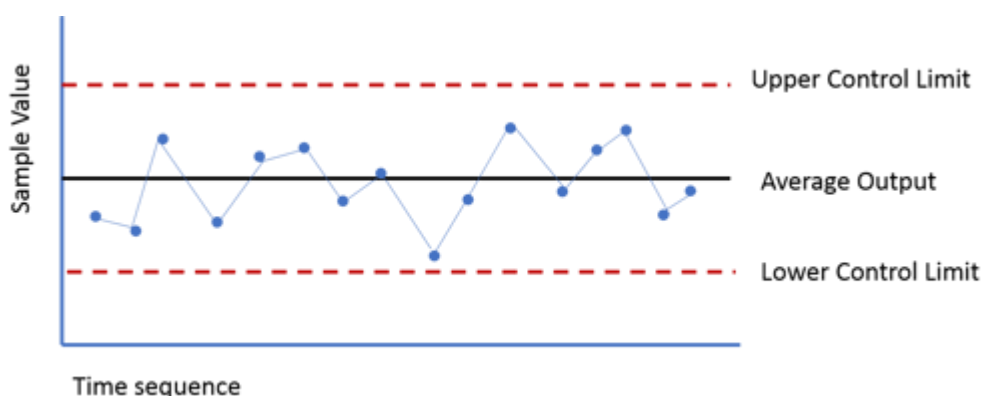


Figure II. 7 : Eléments d'une carte de contrôle.

➤ Capabilité

L'étude de capabilité est une analyse qui vérifie si un processus est capable de produire des résultats conformes aux exigences de qualité. Elle compare l'intervalle de tolérance, défini par les limites supérieure et inférieure, à la dispersion des performances réelles du processus.

Si les valeurs des échantillons dépassent l'intervalle de tolérance (Limite de spécifications), ils sont considérés comme non-conformes. Cet intervalle est généralement déterminé par le service R&D lors de la mise au point du processus et des études de faisabilité.

La dispersion du processus est quantifiée par son écart type. Idéalement, la distribution des performances du processus suit une loi normale centrée sur la valeur moyenne. La

dispersion à “six écarts types” (6σ) englobe 99,73% des valeurs du paramètre étudié, ce qui signifie que la probabilité de trouver une valeur dans cet intervalle est de 99,73%.

En résumé, une faible dispersion du paramètre, et donc un écart type réduit, minimise le risque de dépasser les limites de tolérance, garantissant ainsi une production plus conforme.

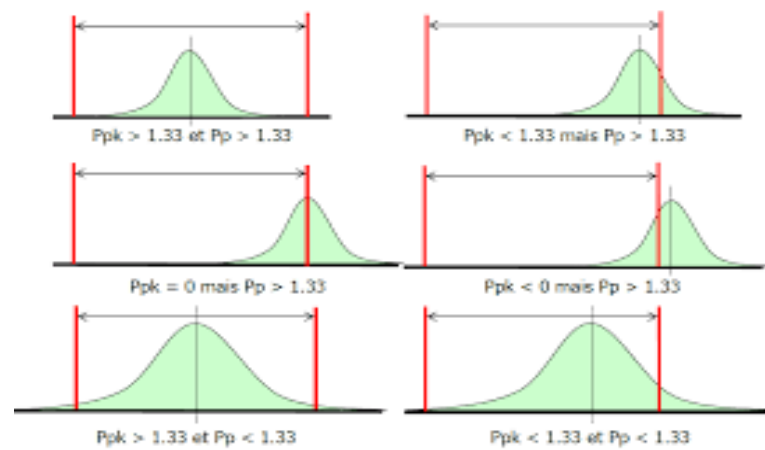


Figure II. 8 : Capabilité

Chapitre III

MATERIEL ET METHODES

Chapitre III : Matériel et Méthodes

Le présent travail est destiné à mettre au point une procédure CAPA et de la valider sur un cas d'échecs dans de nombreux lots de fabrication du produit PINAQUINE 200mg LP® produit par le laboratoire EL KENDI.

Une investigation a été élaborée pour consolider toutes les observations, les hypothèses validées ou rejetées, ainsi que toutes les réponses apportées. Pour comprendre le problème, les facteurs contributifs et les actions entreprises pour le résoudre.

Au cours de la production du comprimé PINAQUINE 200 mg, un problème de collage et de décalottage a été observé sur certains comprimés lors de leur éjection de la machine à comprimer. Ce problème peut affecter l'aspect et donc la qualité du produit final et nécessite une attention immédiate.

Le décalottage : Il est défini comme la séparation de la partie supérieure ou inférieure de la courbure du comprimé de son corps comme représenté par la Figure III.1., soit partiellement ou complètement et peut entraîner une défaillance de ce dernier. [17]



Figure III. 1: phénomené de décalottage des comprimés (18)

Le Tableau III.1 résume certaines causes fondamentales de décalottage des comprimés. [19], [20]

Tableau III. 1 : Causes et remèdes de décalottage des comprimés

Causes	Remède
Liées à la formulation (granulation)	
Teneur en eau trop sèche ou très faible (entraînant la perte de l'effet liant)	Humidifier les granulés de manière appropriée. Ajouter une substance hygroscopique
Granulés mal séchés.	Sécher correctement les granulés

Quantité insuffisante de liant ou liant inapproprié.	Augmenter la quantité de liant ou Ajouter un liant sec.
Lubrifiant insuffisant ou inadéquat.	Augmenter la quantité de lubrifiant ou changer le type de lubrifiant.
Masse granulaire trop froide pour être comprimée	Comprimer à température ambiante.
Liées à la machine (matrices, poinçons et presse à comprimés)	
Concavité du comprimé trop approfondie	Utiliser des poinçons plats.
Matrices mal finies	Polir correctement les matrices.
Vitesse rapide de compression	Réduire la vitesse de compression

Le collage : Il désigne toutes les zones où se produit une adhérence indésirable du produit au poinçon comme représenté par la Figure III.2 Les comprimés étant fabriqués à plusieurs reprises dans une station de poinçons, le problème s'aggrave à mesure que de plus en plus de matière est ajoutée à celle déjà collée. [21]



Figure III. 2: Effet de collage sur l'aspect des comprimés

Le collage est un problème important dans la production ; il conduit à la mise hors service des machines pour nettoyage pendant des heures, ce qui n'est pas rentable pour l'industriel.

Causes et remèdes de collage des comprimés

Le tableau III.2 résume les causes probables du problème de collage et les remèdes proposés pour sa résolution. [22], [23]

Tableau III. 2 : Causes et remèdes de collage des comprimés.

Causes	Remède
Granulés humides.	Augmenter le temps de séchage des granulés
Ejection bruyante (craquements occasionnels des comprimés)	Augmenter la quantité de lubrifiant

Granulés trop grossiers	Réduire la taille des granulés en ajustant la taille des mailles de la machine de granulation
Les granulés sont abrasifs et endommagent l'outillage.	Réduire la taille et la densité des granulés. Si ce n'est pas possible, utiliser un outillage à densité plus élevée.

L'annexe B décrit les historiques des changements et des déviations de PINAQUINE® 200mg LP.

III.1. Présentation du médicament

PINAQUINE 200 mg LP est un médicament en comprimés pelliculés à libération prolongée destinés à la voie orale, ronds, blancs, de 12,5 mm de diamètre, non sécables fabriqué par les laboratoires EL KENDI.

Il est prescrit dans les cas suivants :

- Traitement de la schizophrénie.
- Le traitement des troubles bipolaires.
- Le traitement adjuvant des épisodes dépressifs majeurs chez des patients présentant un trouble dépressif majeur (TDM), et ayant répondu de façon insuffisante à un antidépresseur en monothérapie. [25]

III.1.1. Composition du médicament

➤ La substance active

La substance active du médicament PINAQUINE 200mg est le Fumarate de Quétiapine dont la structure est représentée dans la Figure III.3.

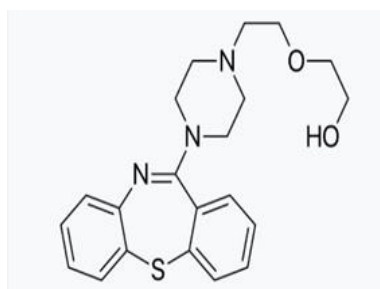


Figure III. 3 : Formule développée du Quétiapine fumarate [25]

➤ Les excipients [26]

Les excipients utilisés dans la fabrication du médicament PINAQUINE® ainsi que leurs rôles respectifs dans la formulation sont décrits dans le Tableau III. 3.


Tableau III. 3 : Les excipients utilisés dans la fabrication de PINAQUINE 200mg LP et leurs rôles.

Excipients	Rôles
cellulose microcristalline	Diluent, agent désintégrant.
hydroxyde propyl méthyle cellulose grade 1	Liant
hydroxyde propyl méthyle cellulose grade 2	Liant
Lactose monohydraté	Liant
Citrate de tri-sodium	Agent alcalinisant
Stéarate de magnésium	Lubrifiant
Sepifilm	Agent d'enrobage
Eau purifiée	Solvant.

III.2. Matériel

Les équipements utilisés dans les différentes étapes de fabrication du médicament PINAQUINE® 200mg LP sont représentés dans le Tableau III.4

Tableau III. 4 : Matériel utilisé dans la fabrication du PINAQUINE 200mg LP. [27]

Matériel	Illustration et référence
Mélangeur double cône fixe Yenchen ; Tamiseur Yenchen équipé d'une toile de 20 mesh ; Unité de transfert sous vide Yenchen	

Cuve de préparation mobile avec agitateur Yenchen	
Mélangeur granulateur Yenchen équipé d'un calibreur avec une ouverture de 14 mm	
Sécheur lit d'air fluidisé Yenchen avec sa cuve	
<p>Mélangeur Double Cône Fixe Yenchen YC-DM600</p> <p>Unité de transfert sous vide Yenchen</p> <p>Broyeur power mill équipé d'une grille de 5 mm</p> <p>Tamiseur Yenchen équipé d'une toile de 20 mesh et 60 mesh</p>	
<p>Presse à comprimés équipée de poinçons ronds, (12.5mm) Concaves, non sécable</p> <p>Potence de retournement Müller</p> <p>Détecteur des métaux CEIA/dépoussiéreur</p>	

Cuve de préparation mobile avec agitateur Yenchen	
Turbine de pelliculage Yenchen	

III.3. Méthode

Avant de lancer la production du PINAQUINE® 200mg LP, il est impératif d'effectuer quelques vérifications préliminaires dans chaque étape de fabrication comme :

- ✓ S'assurer du vide en ligne (propreté des lieux) et des paramètres environnements (pression différentielle, température, humidité) ;
- ✓ Vérifier la propreté d'équipement et la validité de son étalonnage en se référant à sa procédure. [18]

La procédure de fabrication du comprimé PINAQUINE® 200mg LP est détaillée dans le logigramme représenté par la Figure III.4.

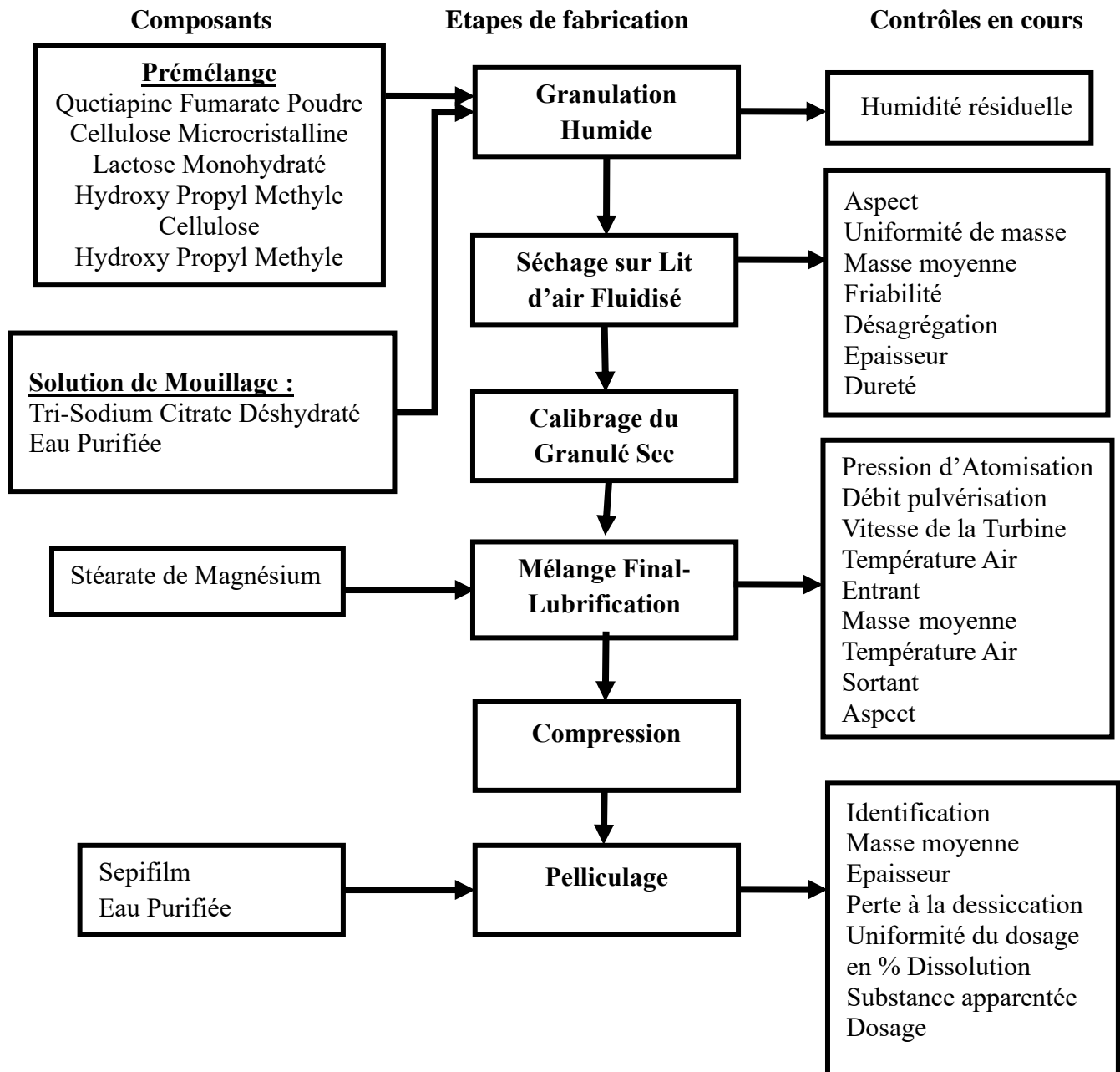


Figure III. 4 : Logigramme de fabrication du Pinaquine 200 mg LP [27]

➤ **Pré-mélange**

Conformément au protocole de pré-mélange, les matières premières susmentionnées seront introduites par ordre chronologique dans un mélangeur bizonne fixe Yenchen réglé à une vitesse de 12 RPM pendant 20 min, après avoir été préalablement tamisées à travers un tamis de 20 mesh.

➤ **Préparation de solution de mouillage**

Dans une cuve de préparation Yenchen, le tri-sodium citrate déshydraté fin est dissous graduellement, sous agitation moyenne dans la quantité précisée d'eau purifiée ($\leq 35^{\circ}\text{C}$), l'agitation est maintenue jusqu'à ce que la solution soit complètement dissoute.

➤ **Granulation – séchage**

Le mélangeur granulateur est programmer à un temps de 10 minutes avec :

- ✓ Les pâles à vitesse de 100 RPM
- ✓ Les couteaux seront désactivés et l'ajout la solution de mouillage dans un temps ne dépassant pas 6 minutes

le sécheur à l'air fluidisé LAF est préchauffer à 50°C pendant 10 minutes et les granulés humides dans la cuve de sécheur seront récupérées par aspiration, à travers la grille de 14 mm du calibreur lié au granulateur puis le séchage des granulés humides pendant 5 minutes avec une température d'air entrant de 50°C puis le temps de séchage est programmé à 45 minutes et début du séchage.

➤ **Mélange finale et lubrification**

Une quantité de granulé broyé est transférée dans un sac et tamisée à travers une toile 60 mesh. Ensuite, du stéarate de magnésium est ajouté et le contenu du sac est mélangé manuellement pendant 3 minutes puis le contenu de sac est introduit dans le mélangeur double cône fixe Yenchen à une vitesse de 12 RPM pendant 4 min

➤ **Compression**

Le mélange final est transféré vers la salle de compression et introduit dans la presse à comprimé rotative équipée d'un détecteur de métaux. La presse à comprimer est régler, puis lancer la compression après avoir obtenu l'approbation de l'assurance qualité pour le démarrage.

Le poids net et le dosage des comprimés obtenus doivent être calculés et enregistrés. Le rendement obtenu lors de cette étape est calculé en tenant compte du poids du mélange final.

➤ **Préparation de solution de pelliculage**

La préparation de la solution de pelliculage se fait dans une cuve contenant une quantité de 35.52 kg d'eau purifiée à $T \leq 35^{\circ}\text{C}$, à laquelle le Sepifilm Blanc est ajouté progressivement et a forte sous agitation en évitant la formation de grumeaux. Cette préparation sera maintenue sous agitation continue au minimum 1 heure et 30min, jusqu'à l'obtention d'une dispersion homogène.

➤ **Pelliculage des comprimés**

Les comprimés nus obtenus de la compression sont transférés vers la salle de pelliculage pour être introduit dans la turbine de pelliculage Yenchen, celle-ci est réglée en respectant les paramètres donnés dans le tableau III. 5.



Tableau III.5. Paramètres de pelliculage




Paramètres	Critères d'acceptation	Fréquence de contrôle
Pression d'atomisation (bars)	1.5-2.5	Toutes les 30 min
Débit de pulvérisation	115-140 ml/min (cible=125 ml/min)	
Vitesse de turbine (RPM)	2-5	
Température d'air entrant	50°C-60 °C	
Température d'air sortant	42°C- 49°C	
Aspect (20 CP)	Comprimé blanc, convexe, sans défauts visuels (sans ébrèchements ni collage, ou décalottage).	
Masse moyenne (20 CP)	10.4-11.5 g	

III.4. Les tests pharmacotéchniques de Pinaquine ® 200mg LP

Les intervalles d'acceptation ainsi que les fréquences de réalisation des tests pharmacotéchniques sont illustrés dans le Tableau III. 6.

Tableau III. 6 : Tests Pharmaco technique [28]

Test	Critères d'acceptation	Équipement utilisé lors de l'IPC	Description
Aspect	Comprimé blanc, convexe, sans défauts visuels (sans ébrèchements ni collage, ou décalottage).	Inspection visuelle	NA
Epaisseur	≤ 6 mm		Chaque 30 minutes, 10 comprimés sont prélevés dont on mesure l'épaisseur de chacun à l'aide du pied à coulisse.
Friabilité	≤ 1 %		<p>Le test friabilité permet de s'assurer que les comprimés présentent une résistance mécanique suffisante pour que leurs surfaces ne soient pas endommagées ou présente des signes d'abrasion ou de rupture sous l'effet de chocs mécaniques ou d'une attrition. La perte en masse est calculée par la formule suivante :</p> $F = \frac{P_1 - P_0}{P_0} * 100$ <p>Avec : P₀ : Poids des 11 comprimés avant le test. P₁ : Poids des 11 comprimés après le test.</p>

Masse moyenne	10.146 – 11.24 g		L'essai est réalisé sur 20 comprimés, chaque 30 minutes
Uniformité de masse	507.3 – 560.7 mg		Le test d'uniformité de masse permet de s'assurer qu'au cours de fabrication, la répartition du mélange initial de poudre en unités de prises a été suffisamment précise et uniforme pour garantir une même masse et donc une même teneur en PA pour l'ensemble des comprimés. Chaque 30 minutes, 20 comprimés sont pesés individuellement à l'aide d'une balance analytique, dont on détermine la masse moyenne et l'écart type.
Dureté	120 – 260 N		Le test de dureté permet de s'assurer que les comprimés présentent une résistance mécanique suffisante pour ne pas se briser lors de leurs manipulations ou des différentes étapes de production, leur transport et leur stockage. L'essai est réalisé sur 10 comprimés, chaque 30 minutes.

III.5. Gestion du processus CAPA

La méthodologie suivie pour mener cette étude est la suivante :

III.5.1. Détection du problème

Lors de l'opération de compression, un problème de collage ou de décalottage a été observé par l'opérateur qui a immédiatement initié une déviation. Une fiche ou un rapport de déviation est alors rempli avec une description détaillée sur la nature de la déviation. Ce texte doit inclure des informations pertinentes liées à la déviation, et il peut également y attacher les documents associés s'ils en existent.

III.5.2. Evaluation de la déviation

Celle-ci est réalisée par la vérification de trois critères à savoir :

Sévérité (S) : Évaluez la gravité de la déviation sur le patient.

Probabilité d'occurrence (O) : Évaluez la probabilité que la déviation se produise.

Détection (D) : Évaluez la capacité de détection précoce de la déviation.

Depuis le début de sa production, le produit PINAQUINE® 200 mg a été soumis à une série de déviations et notamment dans le processus de fabrication. Il a également subi de multiples changements dans son processus de fabrication. Ces déviations et changements se déclinent comme il est cité dans l'annexe A.

III.5.3. Investigation

Cette étape repose sur une comparaison entre certains lots où le problème est survenu, en utilisant la méthode d'Ishikawa des 5M. Cette approche permet d'identifier les causes potentielles de la déviation et d'éliminer certaines d'entre elles en explorant les cinq domaines suivants :

- Main d'œuvre : Toutes les interventions humaines liées au processus.
- Milieu : L'environnement dans lequel le processus se déroule.
- Matériel : Les équipements nécessaires à la réalisation du procédé (machines, matériel informatique, logiciels, outils de mesure).
- Matières : Les matériaux et substances utilisés dans la fabrication du produit.
- Méthodes : Les modes opératoires et les procédures utilisés pour exécuter le processus.

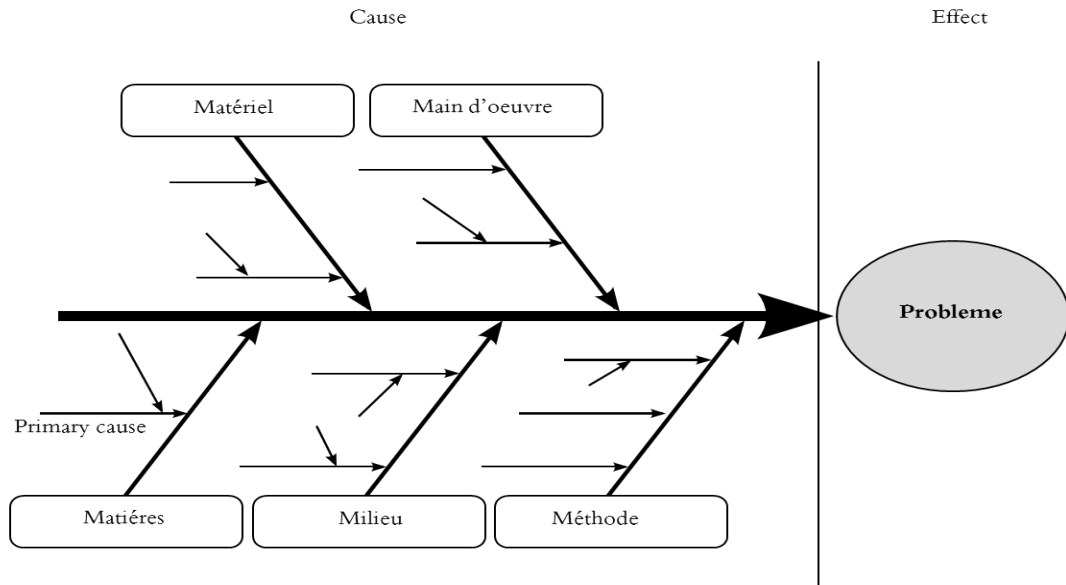


Figure III. 5 : Investigation selon le diagramme d'Ishikawa.

Nous avons mené une étude comparative entre deux compagnes selon le diagramme d'Ishikawa en se basant sur les paramètres suivants :

- La première compagne : Dans cette compagne et afin d'évaluer l'effet de la Matière sur la déviation, deux lots de comprimés Pinaquine 200mg LP ont été fabriqués avec deux différents fournisseurs de matières premières du principe actif Quétiapine Fumarate ; Megafine pour le premier lot A' et Alembic pour le deuxième lot B' .
- La deuxième compagne : Dans cette compagne et afin d'évaluer l'impact du Matériel et Méthodes sur la déviation, quatre lots ont fait l'objet de notre étude dans lesquels des variations de certains paramètres ont été effectués et qui sont :
 - ✓ L'augmentation de quantité d'eau dans la solution de mouillage, désactivation des pales et des couteaux au cours de l'étape de granulation pour les quatre lots A, B, C et D.
 - ✓ Le remplacement des poinçons usées par des nouveaux poinçons neufs et l'augmentation de la vitesse de compression dans le lot B .

III.5.4. Analyse

L'analyse permet de déterminer les causes réelles du problème de collage et de décalottage, ses causes racines et les causes qui lui sont associées. Une fois que l'ensemble des causes est identifié, chaque écart ou cause doit être évalué vis à-vis de son impact sur la déviation. Dans le cas où une cause est éliminée, elle doit être justifiée et documentée.

III.5.5. Plan d'action

En utilisant les résultats de l'analyse, la méthode optimale pour corriger la situation et prévenir sa récurrence est déterminée. Un plan d'action est développé ; Il devrait comporter les points à compléter, les documents à réviser, les méthodes à changer, la formation du personnel, les contrôles pour prévenir la récurrence ainsi que les responsabilités sur chaque action. La mise en œuvre de l'action est décrite de façon générale dans le plan.

III.5.6. La mise en place des actions

Après l'identification de la cause racine, toutes les mesures nécessaires (mesures correctives, et/ou recommandations d'assurance qualité et/ou mesures préventives) sont mises en place.

III.5.7. Suivi de l'efficacité du plan d'action

Une fois que toutes les mesures nécessaires sont appliquées, une évaluation est effectuée par le service assurance qualité pour s'assurer de l'efficacité des actions entreprises. Il faut s'assurer que toutes les actions définies ont bien été réalisées et vérifiées dans les délais et que les objectifs du CAPA ont été atteints.

L'évaluation de l'efficacité des mesures CAPA est faite à l'aide d'outils statistiques qui permettent d'analyser et d'interpréter les données collectées lors de la production et des tests de contrôle qualité. Cette étude statistique est effectuée à l'aide du logiciel

« **Minitab** ».

Chapitre IV
RESULTATS ET
DISCUSSION

Chapitre IV : RESULTATS ET DISCUSSION

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

Le présent travail est destiné à mettre au point une procédure CAPA et de la valider sur un cas d'échecs dans de nombreux lots de fabrication du produit PINAQUINE® 200mg LP produit par le laboratoire EL KENDI.

IV.1. Démarche qualité pour le déroulement de l'investigation

Cette démarche est essentielle pour comprendre l'origine d'un problème et pour concevoir des mesures correctives et préventives efficaces.

Chaque arête est soumise à un brainstorming avec les causes possibles du problème. Une recherche documentaire basée sur des données théoriques et expérimentales ont permis de donner les orientations pouvant être exploitées pour la résolution du problème de collage et de décalottage dans le cas du comprimé PINAQUINE ® 200mg LP.

Dans le cadre de la résolution de problèmes de qualité, une enquête rigoureuse a été menée pour déterminer la cause racine, souvent désignée comme "root cause", par une étude comparative selon le diagramme d'Ishikawa entre : les deux lots de la première campagne où le fournisseur de Principe actif a été changé, les quatre lots de la deuxième campagne où des changements sont faits sur quelques paramètres au niveau de méthodes et matériel, ainsi ces deux campagnes entre eux.

IV.1.1. Evaluation de déviation

Sévérité (S) : Ce problème n'ayant aucune influence sur le patient il est classé **1/5**

Probabilité d'occurrence (O) : Notre problème se reproduit dans plusieurs lots, il est donc évalué à **4/5**

Détection (D) : problème est facile à détecter, il est donc classé **2/5**

$$\mathbf{RPN=S*O*D=1*4*2=8}$$

Le RPN étant compris entre 6 et 12, la déviation est classée comme **mineure**.

IV.1.2. Investigation selon le diagramme d'Ishikawa de la première campagne

Dans la première campagne, la vérification a porté sur l'effet du changement du fournisseur de la matière première de PA sur la déviation ; deux lots de PINAQUINE ont été fabriqués avec deux MP fournies par Megafine à Alembic respectivement ; l'étude comparative entre les deux lots a permis de tirer les observations suivantes :

- ✓ Aucun changement n'a été relevé et tous les résultats se situent dans les normes établies.
- ✓ Équipements Étalonnés et Conformés : Les équipements utilisés sont correctement étalonnés et conformes aux exigences.
- ✓ Formation du personnel sur les SOP : Le personnel est bien formé à la procédure opérationnelle standard (SOP).
- ✓ Persistance du Collage et du Décalottage : Malgré les autres améliorations, le collage et le décalottage restent des problèmes à résoudre.

Donc la cause du collage et décalottage n'est pas attribuée au fournisseur de principe actif.

IV.1.3. Investigation selon le diagramme d'Ishikawa de la deuxième campagne

La deuxième campagne a porté sur les étapes du procédé de fabrication du PINAQUINE ; quatre lots ont fait l'objet de cette vérification et les résultats de l'investigation sont les suivantes :

IV.1.3.1. Milieu

Le processus de fabrication comporte les étapes suivantes :

- Pré-mélange effectué au niveau de la salle BF046
- Préparation de solution de mouillage au niveau de la salle BF010
- Granulation-séchage au niveau de la salle BF047.
- Mélange finale et lubrification au niveau de la salle BF046.
- Compression effectuée au niveau de la salle FF13.
- Salle de préparation de solution de pelliculage au niveau de la salle FF8.
- Salle de pelliculage des comprimés au niveau de la salle FF7.

La fabrication des lots s'est donc déroulée dans un environnement contrôlé quant aux paramètres de température, d'humidité relative et de pression différentielle repris dans les Tableaux ci-dessous.. La conformité a été vérifiée et confirmée avant le démarrage de l'activité de fabrication du lot par le service assurance qualité.

Tableau IV. 1 : Paramètres du milieu de la deuxième campagne lors de pré-mélange.

	Lot A	Lot B	Lot C	Lot D
Salle de prémélange (BF046)				
Type de vide de zone et conformité	Changement de produit Toutes les conformités sont établies	Entre deux lots Toutes les conformités sont établies	Entre deux lots Toutes les conformités sont établies	Changement de produit Toutes les conformités sont établies
Humidité relative (25-60%)	58%	51 %	50%	50%
Température (19-23°C)	20°C	21°C	21 °C	21 °C
Pression différentielle (≥6 Pa)	10 Pa	10 Pa	10 Pa	14 Pa

Tableau IV. 2 : Paramètres du milieu de la deuxième campagne lors de préparation de solution de mouillage.

	Lot A	Lot B	Lot C	Lot D
Salle de préparation de solution de mouillage (BF010)				
Type de vide de zone et conformité	Changement de produit Toutes les conformités sont établies	Entre deux lots Toutes les conformités sont établies	Entre deux lots Toutes les conformités sont établies	Entre deux lots Toutes les conformités sont établies
Température (19-23°C)	20 °C	20 °C	21°C	20
Pression différentielle (≥6 Pa)	20 Pa	10 Pa	12 Pa	12 Pa

Tableau IV. 3 : Paramètres du milieu de la deuxième campagne lors de granulation et séchage.

	Lot A	Lot B	Lot C	Lot D
Salle de granulation-séchage (BF047)				

Type de vide de zone et conformité	Entre deux lots Toutes les conformités sont établies	Entre deux lots Toutes les conformités sont établies	Entre deux lots Toutes les conformités sont établies	Entre deux lots Toutes les conformités sont établies
Humidité relative (25-60 %)	44%	42%	50%	58%
Température (19-23°C)	21°C	21°C	21 °C	20 °C
Pression différentielle (≥6Pa)	10 Pa	10 Pa	12 Pa	12 Pa

Tableau IV. 4 : Paramètres du milieu de la deuxième compagne lors de mélange finale et lubrification.

	Lot A	Lot B	Lot C	Lot D
Salle de mélange finale et lubrification (BF046)				
Type de vide de zone et conformité	Changement de produit Toutes les conformités sont établies	Entre deux lots Toutes les conformités sont établies	Entre deux lots Toutes les conformités sont établies	Entre deux lots Toutes les conformités sont établies
Humidité relative (25-60 %)	46 %	51%	50 %	50%
Température (19-23 °C)	22 °C	21°C	20°C	21 °C
Pression différentielle (≥6 Pa)	18 Pa	10 Pa	12 Pa	12 Pa

Tableau IV. 5 : Paramètres du milieu de la deuxième compagne lors de compression.

	Lot A	Lot B	Lot C	Lot D
Salle de compression (FF13)				
Type de vide de zone et conformité	Changement de produit Toutes les conformités sont établies	Changement de produit Toutes les conformités sont établies	Entre deux lots Toutes les conformités sont établies	Entre deux lots Toutes les conformités sont établies
Humidité relative (25-60%)	46%	50%	54%	45%

Température (19-23°C)	22 °C	21°C	21 °C	21°C
Pression différentielle (≥6Pa)	18 Pa	16 Pa	18 Pa	16 Pa

Tableau IV. 6 : Paramètres du milieu de la deuxième campagne lors de préparation de solution de pelliculage.

	Lot A	Lot B	Lot C	Lot D
Salle de préparation de solution de pelliculage (FF8)				
Type de vide de zone et conformité	Changement de produit Toutes les conformités sont établies	Changement de produit Toutes les conformités sont établies	Entre deux lots Toutes les conformités sont établies	Entre deux lots Toutes les conformités sont établies
Température (19-23 °C)	22°C	21 °C	19°C	21°C
Pression différentielle (≥6 Pa)	38 Pa	22 Pa	28 Pa	30 Pa

Tableau IV. 7 : Paramètres du milieu de la deuxième campagne lors de pelliculage.

	Lot A	Lot B	Lot C	Lot D
Salle de pelliculage des comprimés (FF7)				
Type de vide de zone et conformité	Changement de produit Toutes les conformités sont établies	Changement de produit Toutes les conformités sont établies	Entre deux lots Toutes les conformités sont établies	Entre deux lots Toutes les conformités sont établies
Humidité relative (25-60 %)	55%	53 %	51%	44%
Température (19-23 °C)	22°C	20°C	21°C	21°C
Pression différentielle (≥ 6 Pa)	10 Pa	24 Pa	16 Pa	18 Pa

Dans l'ensemble des lots, toutes les conditions sont scrupuleusement respectées, ce qui indique que **le milieu n'est pas mis en cause pour cette anomalie.**

IV.1.3.2. Main d'œuvre

Le personnel opérant au cours du processus de fabrication et d'analyse des différents lots sont formés sur l'ensemble des procédures et modes opératoires relatifs à leurs postes respectifs.

Les enregistrements sur le dossier de fabrication par lots montrent que le processus a été suivi rigoureusement ainsi que l'ensemble des instructions détaillées. Les contrôles en cours de fabrication ont été réalisés selon la SOP en vigueur, et l'anomalie a été déclarée à temps. L'Annexe C décrit les SOP de formations des personnels.

La main d'œuvre n'est pas mise en cause pour cette anomalie.

IV.1.3.3. Méthode

En ce qui concerne les étapes : Prémélange, Préparation de solution de mouillage, Mélange finale et lubrification, Préparation de solution de pelliculage et Pelliculage, réalisées dans les salles BF046, BF010, BF046, FF8, FF7, il convient de mentionner qu'aucune modification n'a été apportée dans les quatre lots.

Pour les étapes restantes, les distinctions entre les lots se présentent comme suit :

➤ Granulation

Les points de granulation ou les granulés commence a formés dans cette étape réalisée dans la salle BF047 sont mentionnés dans le tableau IV. 8.

Tableau IV. 8 : Point de granulation.

	Lot A	Lot B	Lot C	Lot D
Point de granulation (Ampère)	25	25	24	25

Les quatre lots présentent un point de granulation presque identique. Par conséquent, **la granulation n'est pas en cause pour cette anomalie.**

➤ Séchage

Cette étape est réalisée dans la salle BF047 avec les paramètres du Tableau suivant:

Tableau IV. 9 : Paramètres de séchage.

	Lot A	Lot B	Lot C	Lot D
Température de l'air sortant	36 °C	37°C	38°C	41°C
Température de Lit	37 °C	38°C	39 °C	42 °C
Durée de séchage	45 min	45 min	45 min	50 min
LOD (limite $\leq 3.4\%$)	5.065%	4.563%	4.952%	4.952%
Extension de durée de séchage	20 min	20 min	20 min	20 min
LOD finale (limite $\leq 3.4\%$)	2.516%	2.605%	2.641%	2.566%

L'étude comparative entre les différents lots montre que tous les paramètres de séchage, tels que la température de l'air sortant et de lit, sont conformes aux normes. De plus, une extension du séchage a été réalisée afin d'atteindre le LOD requis. Par conséquent, **le séchage n'est pas en cause pour cette anomalie.**

➤ Compression

L'étude comparative des quatre lots dans l'étape de compression réalisée dans la salle FF13 montre les différences mentionnées dans le tableau IV.10.

Tableau IV. 10 : Paramètres de la machine de compression.

	Lot A		Lot B		Lot C		Lot D	
Vitesse de machine (cp/h)	100000	100000	120000	120000	80000	80000	80000	80000
Durée de compression	De 1:00 jusqu'à 05 :00 1h pause 1h arrêt 3h de compression		De 10 :30 jusqu'à 15 :45 1h pause 4 h de compression		De 05:38 jusqu'à 17:45 1h pause 6 arrêts 11h de compression		De 18:55 jusqu'à 02:30 1h pause 1 arrêt 6h et 30 min de compression	
Format des poinçons	Format 1		Format 1 (Jamais utilisé)		Format 1		Format 1	

Les causes des arrêts :**✚ Lot A :**

- Nettoyage de collage.

✚ Lot C :

- Remontage du détecteur ;
- Nettoyage des poinçons (collage) ;
- Collage sur poinçons inférieurs et supérieurs ;
- Nettoyage de collage.

✚ Lot D :

- Nettoyage de collage.

Lors de la compression, le lot B ne présentait pas de problème de collage ou de décalottage, car il n'y avait aucun arrêt par rapport aux autres lots. Les différences observées dans le lot B, par rapport aux lots A, C et D, résidaient dans la vitesse de compression, qui a été augmentée à 120000 cp/h. De plus, l'utilisation de nouveaux poinçons de même format anti-collage suggère que les anciens poinçons sont usés et défaillants et peuvent être la source du problème rencontré. Donc **la méthode peut être mise en cause pour cette anomalie.**

IV.1.3.4. Matières

Les matières premières (principe actif et excipients) introduites dans la fabrication de ces lots sont contrôlées et libérées par le département Contrôle Qualité, et jugées conformes aux spécifications. L'annexe D décrit les matières utilisées lors de la fabrication et leurs fournisseurs, leurs dates d'expiration ainsi le détail de leur possibilité à causer les problèmes de collage et de décalottage.

Les résultats du tableau indiquent que les excipients mentionnés, utilisés dans les quatre lots, ont un impact direct sur le collage et le décalottage. Cependant, après avoir examiné les méthodes, nous avons constaté que le lot B ne présentait pas ces problèmes. Étant donné que les excipients utilisés lors de la fabrication de ce lot sont les mêmes que ceux utilisés dans les autres lots. Il est donc peu probable que **ces matières soient responsables de cette anomalie.**

IV.1.3.5. Matériels

Le processus de fabrication comporte 8 étapes (Pré mélange, préparation de solution de mouillage, granulation/séchage, mélange finale et lubrification, compression, préparation de solution de pelliculage, pelliculage des comprimés)

Les équipements utilisés lors du processus de fabrication sont étalonnés et jugés conformes et ont été approuvés par le département validation pour chaque lot. L'annexe E décrit les équipements utilisés lors de la fabrication de la deuxième compagne des lots A, B, C et D et leurs désignations.

Il est bien noté que les poinçons utilisés lors de compression du deuxième lot dont l'aspect a été jugé conforme, diffèrent de ceux utilisés dans les autres lots. Donc **le Matériel utilisé peut-être mis en cause pour cette anomalie**

IV.4.3. La comparaison entre les deux compagnes

D'après l'étude comparative entre les deux campagnes de fabrication du produit PINAQUINE ® 200mg LP, nous avons observé les changements dans les points mentionnés dans le tableau IV. 11.

Tableau IV. 11 : Comparaison entre les méthodes de fabrication des deux compagnes.

Les points de changement	1^{ère} compagne	2^{ème} compagne
Préparation de solution de mouillage	Le tri sodium est dissout dans 17.760 kg d'eau purifiée	Le tri sodium est dissout dans 30.54 kg d'eau purifiée
Granulation séchage	Introduction de solution de mouillage dans un temps ne dépassant pas 3 minutes . Mise en marche du mélangeur granulateur à un temps de 2 minutes avec une vitesse des pales 200 RPM et vitesse des couteaux 1000 RPM	Introduction de solution de mouillage dans un temps ne dépassant pas 6 minutes .
Mélange finale et lubrification	Broyage/calibrage de granulé sec préparé puis transfert vers le mélangeur à travers la grille de 1.5 mm	Tamisage du granulé sec à travers une toile de 20 mesh puis broyage du retenu en utilisant une grille de 5.0 mm , répéter l'opération jusqu'au passage total à travers la toile de 20 mesh

Tableau IV. 12 : Comparaison entre les paramètres de compression des deux compagnes.

		La première compagne		La deuxième compagne			
		Lot A1	Lot B1	Lot A	Lot B	Lot C	Lot D
Compression	Vitesse de machine (CP/h)	60000	60000	100000	120000	80000	80000
	Format des poinçons	Format 1	Format 1	Format 1	Format 1 jamais utilisé	Format 1	Format 1

IV.4.4. Discussion des résultats

L'étude comparative des différentes campagnes du produit PINAQUINE a démontré l'apparition de plusieurs problèmes, ce qui nous amène à prendre les changements dans les étapes suivantes :

Préparation de la solution de mouillage :

- ✓ La quantité d'eau a été augmentée, passant de 17,760 à 30,54.

Granulation :

- ✓ Le temps d'introduction de la solution de mouillage a été prolongé.
- ✓ De plus, les pales et les couteaux ont été désactivés.

Mélange final et lubrification :

- ✓ Le diamètre de la grille du broyeur a été augmenté de 1,5 mm à 5 mm

Compression :

- ✓ Une vitesse de compression plus élevée a été observée lors de la deuxième campagne.
- ✓ De plus, un changement de poinçons a été effectué dans un seul lot de la deuxième campagne.

IV.5. Etude statistique

IV.5.1. Etude statistique avant et après optimisation du procédé

Nous nous intéressons à l'étude statistique des deux paramètres stabilité et capabilité pour évaluer l'efficacité de l'action corrective engagée depuis 2017 à 2023. Les résultats du test de dureté ont été examinés sur tous les lots avant et après optimisation pour voir les améliorations apportées au niveau de la méthode. Les résultats obtenus sont les suivants :

➤ Stabilité

Les résultats statistiques de l'étude de stabilité sont représentés par la Figure VI.1. Ci-dessous.

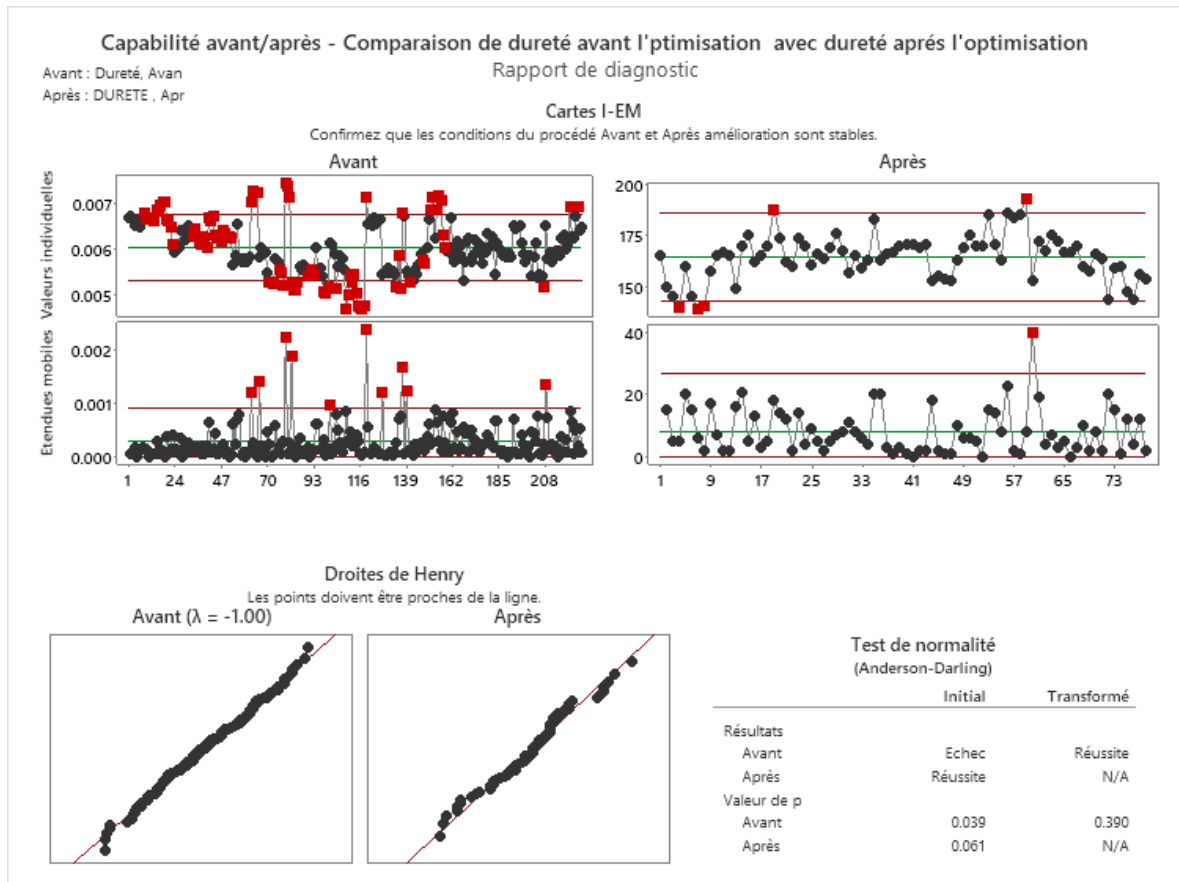


Figure IV. 1 : Carte de contrôle et test de normalité avant et après optimisation.

Interprétation : Après optimisation du processus, nous avons constaté une nette amélioration de la stabilité, en se basant spécifiquement sur la variable de dureté. Cette amélioration s'est manifestée par une réduction significative du nombre d'observations hors contrôle sur la carte de contrôle, que ce soit sur la carte individuelle ou sur celle des étendus mobiles. En d'autres termes, le processus semble désormais plus prévisible et moins sujet à des variations imprévues ou excessives, ce qui est essentiel pour assurer sa qualité et sa fiabilité à long terme.

➤ Capabilité

Les résultats statistiques de l'étude de capabilité sont représentés par la Figure VI.2. Ci-dessous.

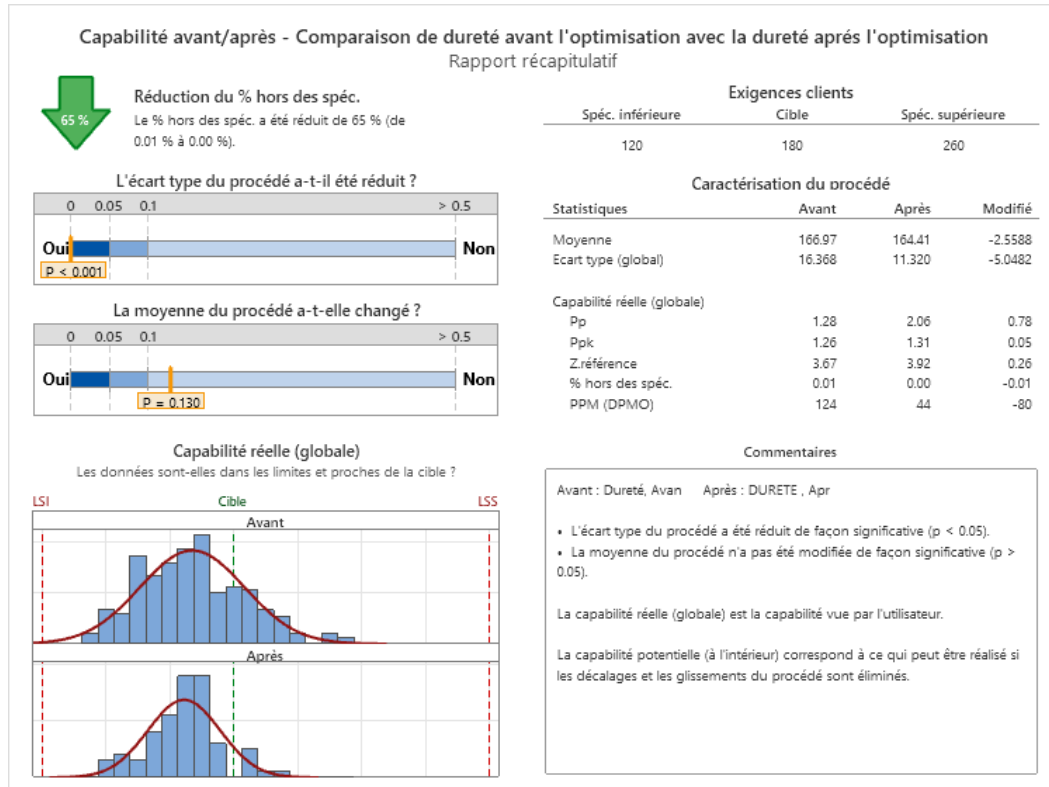


Figure IV. 2 : Etude comparative de capabilité avant et après optimisation.

Interprétation : Les résultats de l'analyse de capabilité avant et après l'optimisation de la variable "Dureté des comprimés" fournissent des informations cruciales sur la performance du processus. Voici une interprétation complète :

Avant optimisation :

- **Moyenne :** la moyenne de la dureté des comprimés était de 166.97, ce qui indique que le processus était centré près de la cible spécifiée de 180.
- **Écart type :** L'écart type de 16.368 indique une dispersion relativement importante autour de la moyenne.
- **Capabilité du Processus (Pp) :** Pp était de 1.28, ce qui signifie que la dispersion totale des données était supérieure à la moitié de la largeur des spécifications.
- **Capabilité du Processus (Ppk) :** Ppk était de 1.26, indiquant que la dispersion des données était légèrement asymétrique par rapport à la cible.

- **% hors des spécifications (PPM)** : Le pourcentage de produits hors des spécifications était de 0.01%, équivalent à 124 PPM (DPMO), ce qui est relativement faible mais peut être amélioré.

Après optimisation :

- **Moyenne** : Après l'optimisation, la moyenne a légèrement diminué à 164.41, mais reste proche de la cible spécifiée.
- **Écart type** : L'écart type a considérablement diminué à 11.320, ce qui indique une réduction significative de la dispersion des données.
- **Capabilité du Processus (Pp)** : Pp est passé à 2.06, indiquant une amélioration de la capacité du processus à produire des produits à l'intérieur des spécifications.
- **Capabilité du Processus (Ppk)** : Ppk est également amélioré à 1.31, montrant une meilleure symétrie par rapport à la cible.
- **% hors des spécifications (PPM)** : Le pourcentage de produits hors des spécifications a considérablement diminué à 0.00%, ce qui équivaut à seulement 44 PPM (DPMO), une amélioration significative par rapport à avant l'optimisation.

Conclusion

- L'optimisation du processus de fabrication des comprimés a entraîné une réduction notable de la variabilité de la dureté des comprimés.
- La capacité du processus à respecter les spécifications s'est considérablement améliorée, comme le montrent les valeurs de Pp, Ppk et Z. référence.
- Le pourcentage de produits hors des spécifications a été considérablement réduit, ce qui indique une meilleure qualité globale des produits et une réduction des coûts associés aux produits défectueux.

Ainsi, l'optimisation du processus a conduit à une amélioration significative de la performance et de la stabilité du processus de fabrication des comprimés, ce qui est bénéfique pour la qualité et l'efficacité globales de la production.

IV.5.2. Etude statistique de la deuxième campagne (4 lots)

Dans l'étude statistique des quatre lots nous nous sommes intéressées à l'étude de stabilité du paramètre de dureté dans chaque lot afin de prouver que le changement fait au niveau de la méthode et du matériel a amélioré la stabilité.

➤ Stabilité

Les résultats de l'étude de stabilité sont reportés dans la Figure IV.3. Suivante :

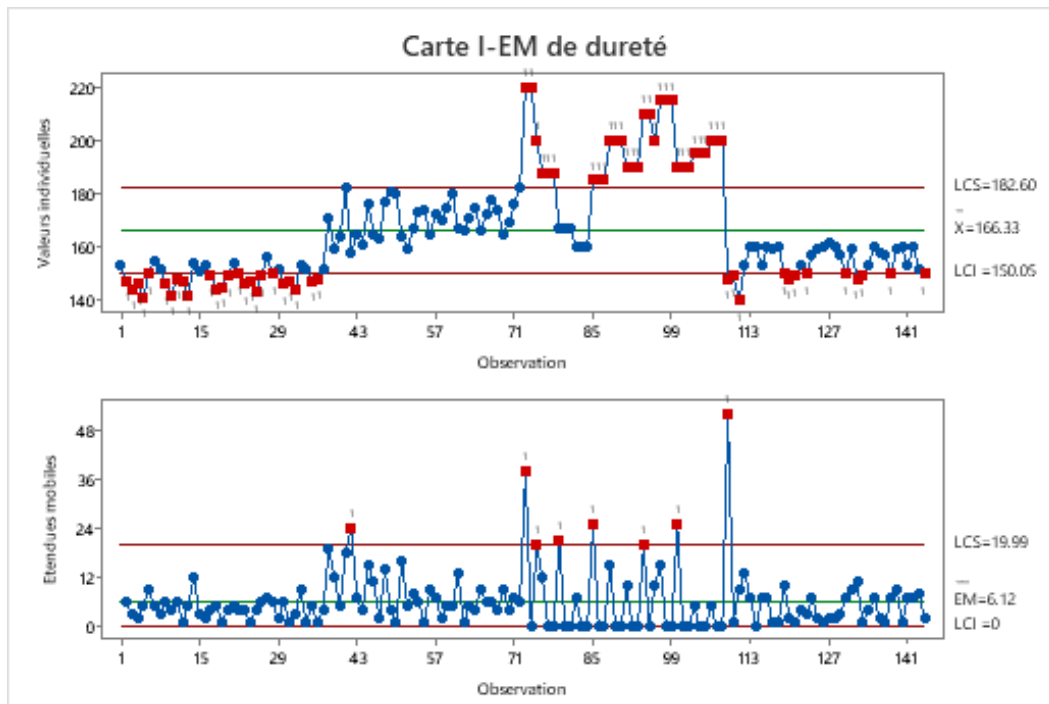


Figure IV. 3 : Etude de stabilité de la deuxième campagne.

Interprétations et conclusion

Malgré la prévalence d'observations situées en dehors des limites de contrôle, une analyse minutieuse de la carte individuelle révèle une stabilité remarquable dans le deuxième lot de la campagne de production, en contraste avec les variations significatives observées dans les autres lots. Une investigation approfondie a permis d'identifier que cette stabilité est compromise par l'utilisation de nouveaux poinçons qui n'avaient pas été intégrés auparavant. Ce résultat renforce notre hypothèse initiale selon laquelle les anomalies détectées dans le processus sont directement attribuables aux poinçons qui étaient anciens usés.

Cette conclusion souligne l'importance critique de surveiller et d'évaluer attentivement l'impact des changements dans les composants ou les procédés sur la stabilité et la qualité globale de la production. Elle met également en évidence la nécessité impérieuse de

déployer des mesures d'atténuation appropriées pour réduire les variations et maintenir la cohérence du processus, garantissant ainsi des normes de qualité élevées et une satisfaction client durable.

Les résultats de l'investigation nous permettent de tirer les conclusions suivantes :

La cause racine du problème de la déviation est partagée entre deux paramètres essentiels :

- Le matériel utilisé lors de la phase de mise en forme : Etape de compression, poinçons et matrices non adéquat à la nature du produit fabriqué ;
- La méthode ou procédé de fabrication du produit : la granulométrie du mélange et la vitesse de compression ont favorisé le collage et décalottage des comprimés.

Actions correctives et actions préventives CAPA mises en place

Sur la base des constats obtenus à la suite de l'investigation, des actions correctives et préventives sont mises en place et qui sont :

- Achat d'un jeu de format (anti collage) adéquat à la nature de notre produit afin d'éliminer l'anomalie;
- Optimisation de la formulation (stage de granulation) en augmentant la quantité d'eau afin d'améliorer la granulométrie du mélange et obtenir de meilleurs résultats lors de la compression;
- Validation de la vitesse de compression.

CONCLUSION GENERALE

Notre étude réalisée au niveau de l'industrie pharmaceutique El kendi nous a permis de démontrer que les systèmes d'actions correctives et préventives (CAPA) peuvent servir de base fiable, performante et efficace à la gestion des écarts ou non conformités décelées, à la maîtrise des risques et à toute autre initiative d'amélioration continue des processus sur un site de production.

Ils permettent de comprendre les différentes défaillances observées lors de la fabrication des médicaments et l'approche à suivre pour trouver la ou les causes racines de ces défauts et proposer des solutions adéquates pour leurs élimination conformément aux exigences réglementaires.

Durant notre étude, nous avons analysé l'influence de différents paramètres du processus sur la qualité des comprimés pelliculés. Nous avons constaté que la formulation, la granulométrie du mélange, la vitesse de la compression et les poinçons non adéquats à la nature du produit fabriqué, ont favorisé le problème de collage et décalottage des comprimés.

L'étude comparative entre deux compagnes portant respectivement sur le changement de fournisseur de la matière première et les paramètres du procédé de fabrication a démontré qu'une légère augmentation de la vitesse de compression et l'utilisation de nouveaux poinçons anti collage adéquats à la nature de notre médicament ont permis d'obtenir des comprimés de bonne qualité sans défaut de collage et décalottage.

Par conséquent, il est possible d'affirmer que ce processus CAPA peut être considéré comme base fiable grâce à l'étude statistique réalisée qui a permis d'apprécier et d'évaluer les actions et s'assurer que le procédé utilisé est bien maîtrisé et qu'il se déroule selon un planning défini et s'appuie sur la notion de lot. Cette démarche s'inscrit directement dans une volonté d'optimisation et d'amélioration de la qualité.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Le Hir, J.C Chaumeil, D. Brossard, Pharmacie galénique « Bonnes pratiques de fabrication des médicaments » - Partie 1, Chapitre 1 Système qualité pharmaceutique, 10ème édition. Elsevier Masson. (2016).
- [2] Organisation internationale de normalisation - ISO. Systèmes de management de la qualité : Principes essentiels et vocabulaire. - 2eme ed. Genève : ISO copyright office, 2000. - 29p. – (ISO 9000:2000).
- [3] Guide des bonnes pratiques de fabrication – Partie I, Chapitre 1 Système qualité pharmaceutique. Disponible sur le site de l'ANSM : Bonnes pratiques de fabrication de médicaments à usage humain - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (sante.fr), consulté le 5 Mai 2024.
- [4] Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain - Unionpédia (unionpedia.org)
- [5] Donon-Maigret. J(2013). Mise en place d'un système qualité pharmaceutique en conformité avec l'ICH Q10 « Pharmaceutical quality system », Vague A3P Association pour Produits Propres Stériles, [article scientifique vague37_0pdf_articles_37pdf5.pdf \(a3p.org\)](#) consulté le 1 Mai 2023
- [6] Organisation internationale de normalisation. ISO 9001:2015, version corrigée Systèmes de Management de la Qualité - Exigences. 2015.
- [7] SMF Site Master File EL KENDI.
- [8] Dossier interne EL KENDI (SOP AQ).
- [9] An automated CAPA process, from start to finish. Diagramme courtesy of MasterContro. GMP Journal [CAPA - SEVEN STEPS FOR AN EFFECTIVE PROCESS - GMP Journal \(gmp-journal.com\)](#) , consulté le 05 Mai 2024
- [10] A. S. Rana, S.L. Hari Kumar, manufacturing defects of tablets - a review, Journal of Drug Delivery & Therapeutics, 3(6), (2013), pp [200-206](#)
- [11] Nasser M. & Tijane M. (2020) « Les 7 outils de base du système de management de la qualité », Revue du contrôle, de la comptabilité et de l'audit « Volume 4 : numéro 2 » pp : 264 – 280.
- [12] Samira NEHARI, Gestion des déviations qualité en production pharmaceutique, un enjeu pour l'amélioration continue, UNIVERSITE DE ROUEN NORMANDIE, 2020
- [13] LE COZ. E. (2001), Méthodes et outils de la qualité. Technique de l'ingénieur, 1 (A1770), 31 – 39. Qualité et qualitique : Dossier complet | Techniques de l'Ingénieur ([Méthodes et outils de la qualité - Outils classiques : Dossier complet | Techniques de l'Ingénieur \(techniques-ingenieur.fr\)](#)) consulté le 26 Mars 2024.

- [14] Abraham Grosfeld-Nir , Boaz Ronen & Nir Kozlovsky (2007). [The Pareto managerial principle: when does it apply?: International Journal of Production Research: Vol 45 , No 10 - Get Access \(tandfonline.com\)](#)
- [15] Pascal V. Appliquer la maîtrise statistique des procédés (MSP). Tech L'ingénieur 2011.
- [16] Matthew A. Barsalou and Joel Smith. Applied Statistics Manual- A Guide to Improving and Sustaining Quality with Minitab- ASQ Quality Press. 2018.
- [17] Qiu, Y., He, X., Zhu, L., & Chen, B. (2017). Product and process development of solid oral dosage forms. In Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory and Practice: Second Edition (p. 555-591). Elsevier Inc. [Product and Process Development of Solid Oral Dosage Forms - ScienceDirect](#)
- [18] Scientist live, 2020. Preventing tablet capping: «[Preventing tablet capping | Scientist Live](#) » Consulté le 05/ 05/ 2024.
- [19] Geoffrey D. Tovey, (2018) . Pharmaceutical Formulation The Science and Technology of Dosage Forms
- [20] <https://fr.scribd.com/document/429268798/LFA-Introduction-to-Tablet-Making-E-Book>
- [21] Chatteraj, S., Daugherty, P., McDermott, T., Olsofsky, A., Roth, W. J., & Tobyn, M. (2018). Sticking and Picking in Pharmaceutical Tablet Compression: An IQ Consortium Review. In Journal of Pharmaceutical Sciences (Vol. 107, Numéro 9, p. 2267-2282). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2018.04.029>
- [22] The Three Most Common Defects, Techeuticals (2009), En lign <https://techceuticals.com/>
- [23] S. Chatteraj, P. Daugherty, T. McDermott. A. Olsofsky, Wyatt [J.Roth](#), M. Tobyn, Sticking and picking in pharmaceutical tablet compression: An IQ Consortium Review, Journal of Pharmaceutical Sciences, (2018)
- [24] P. Basim, Rahul. [V.Haware](#), Rutesh H. Dave. Tablet capping predictions of model materials using multivariate approach, International Journal of Pharmaceutics, [569](#), (2019),[118548](#)
- [25] Vidal.fr <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/quetiapine-23416.html> (consulté le 12 Mai 2024)

- [26] Paul J Sheskey and al. Handbook of Pharmaceutical Excipients 9^{ème} edition. 2020.
- [27] Dossier de fabrication de Pinaquine® (BMR).
- [28] Procédure de test standard EL KENDI.
- [29] Metin Celik Pharmaceutical powder compaction technology 2011
- [30] Neveu A, Janssen P, Lumay G, “Flowability of Lactose Powders to Optimise Tableting Processes”. ONdrugDelivery Magazine, [Issue 109 \(July 2020\)](#)
- [31] Larry L Augsburger_ Stephen W Hoag-Pharmaceutical dosage forms _ tablets. Volume 3, Manufacture and process control-Informa Healthcare USA (2008)

ANNEXES

Annexe A

Matrice d'évaluation des déviations 'Risk Prioritization Number' (RPN)

Probabilité Occurrente	O	Description
Très bas	1	Haute improbabilité (Rare)
Bas	2	Réalisation improbable
Moyen	3	Réalisation probable (Possible)
Elevé	4	Réalisation très probable, Erreur répété.
Très élevé	5	Haute probabilité, erreur inévitable

DéTECTABILITÉ	D	Description
Très élevé	1	Méthode de détection élevée (Il existe une méthode de détection)
Elevé	2	Bonne méthode de détection (Le système de contrôle en place a une forte probabilité de détecter le défaut ou ses effets, une méthode de détection statistique est utilisée)
Moyen	3	Détection de méthode moyenne (Le système de contrôle en place pourrait détecter le défaut ou ses effets, une méthode de détection indirecte pourrait être utilisée.)
Bas	4	Méthode de détection faible (Le système de contrôle en place à une faible probabilité de détecter le défaut ou ses effets, il n'y a pas de détection exacte)
Très bas	5	Pas de méthode de détection (Il n'y a pas de système de contrôle pour détecter le défaut)

Sévérité	S	Description
Très basse	1	Négligeable (Le patient/le travailleur/l'utilisateur final n'est pas affecté. Il ne peut pas causer de plainte.
Basse	2	Marginale (Non-conformité mineure aux BPF ; pas d'impact possible sur le patient, le rendement ou la capacité de production ; la qualité n'est pas affectée mais le patient/le travailleur/l'utilisateur final se plaint.)
Moyenne	3	Modérée (Non-conformité importante aux BPF ; impact modéré sur le rendement ou la capacité de production ; probabilité de baisse de la performance du système et de la qualité du produit. Risque d'insatisfaction du patient, du travailleur ou de l'utilisateur final)
Elevée	4	Critique (Non-conformité majeure aux BPF ; impact probable sur le patient ; impact élevé sur le rendement ou la capacité de production ; le système peut tomber en panne, les performances du système ou la qualité du produit diminuent visiblement.)
Très élevée	5	Catastrophique (Non-conformité grave aux BPF ; risque probable de préjudice grave ou de décès pour le

		patient/le travailleur/l'utilisateur final ; peut-être contraire à la législation ; impact sur le rendement ou la capacité de production.)
--	--	--

Annexe B

Les historiques de déviations et de changements de PINAQUINE ® 200 mg LP.

Code de déviation	Description	Date
IN-KEN-2019-0004	Aspect non conforme de comprimés pelliculés [surface épluchée] après 150 minutes de processus de pelliculage.	17/06/2019
DV-KEN-2019-0096	Échec lors des réglages des paramètres de compression de dureté et friabilité non conformes.	11/06/2019
DV-KEN-2019-0048	Fuite de poudre à partir du LAF EQ0587 situé au niveau de la salle BF047 en phase de refroidissement du produit PINAQUINE 200 mg LP suite au dégonflement du joint de scellage.	18/04/2019
DV-KEN-2020-0048	Échec de la phase de réglage de la compression suite à la présence de comprimés non conformes relativement aux valeurs observées de dureté	13/02/2020
DV-KEN-2020-0072	Une tendance baissière observée sur les résultats de dosage d'API et Homogénéité de Mélange Final : A0087 : Quetiapine Fumarate Poudre [Fabricant : Alembic], relatif au produit PINAQUINE 200 mg LP Minimum = 91,6% Maximum = 96,6% Moyenne = 93,7%	09/03/2020
DV-KEN-2021-0041	Le citrate de sodium déshydraté USP, fabriqué par APPLICHEM, n'est pas approuvé pour la fabrication dans le cadre du test de recherche et développement (RD) avec une quantité de 450 g.	07/02/2021
DV-KEN-2021-0111	Le citrate de sodium déshydraté USP, fabriqué par APPLICHEM, n'est pas approuvé pour la fabrication dans le cadre du test de (RD) avec une quantité de 1 kg.	15/03/2021
DV-KEN-2022-0228	Appliquer les modifications suivantes lors de la fabrication du produit : 1. Quantité d'eau purifiée pour la préparation de la solution de mouillage : 30.54 Kg au lieu de 17.76 Kg. 2. Profil de granulation : a.10 min à 100 RPM avec ajout de la solution en 6 minutes (couteaux OFF). b.2eme profil (si nécessaire après inspection	28/06/2022

	visuelle) : extension du profil de granulation par mélange supplémentaire. 3. Tamisage du granule sec à travers une toile de 20 mesh puis broyage du retenu en utilisant une grille de 5.0 mm, répéter l'opération jusqu'à passage total à travers la toile de 20 mesh	
--	---	--

Code de change contrôle	Le changement	Raison	Date
CC-KEN-2019-0067	Vitesse de la turbine de pelliculage (salle FF7) : 5-8 RPM à 2-5 Rpm Température air sortant : de 46-49°C à 4- 49 °C	Optimisation de l'aspect des comprimés pelliculés.	27/02/2019
CC-KEN-2019-0096	Formule de fabrication : ajout des excipients (ci-dessous) comme choix alternatif à l'excipient A0013 : - A0196 : Sodium Citrate Déshydrate - A0197 : Sodium Citrate Déshydrate - A0198 : Sodium Citrate Déshydrate	Ajout de fournisseurs alternatifs pour la matière Sodium Citrate Déshydrate.	27/03/2019
CC-KEN-2022-0104	Changement de dissolutest.	Problème dans le dissolutest	15/03/2022

Annexe C

Les SOP de formations des personnels.

Code de SOP	Contenu de SOP
SOPPR0229F	Procédure d'utilisation du Super Mixer Granulateur YC-EP-SMG-400+CM-5
SOPPR0166F	Procédure Nettoyage de la Presse à Comprimé FETTE 3200I
SOPPR0147F	Procédure Nettoyage de la Presse à Comprimé FETTE 3090I
SOPPR0255F	Procédure d'utilisation des MELANGEURS Double Cône YC-DM
SOPPR0281F	Procédure de codification et gestion des filtres en tissus pour VSD et LAF
SOPPR0228F	Procédure de Nettoyage sécheur LAF YC-FBD-150 (EQ0587)
SOPPR0177F	Procédure de Nettoyage du Sécheur LAF YENCHEN YC-FBD-400
SOPPR0117F	Procédure d'utilisation Du Sécheur Granulateur LAF YC-EP-FBD-200G
SOPPR0041F	Procédure de Nettoyage sécheur LAF YC-EP FBD-150 BG (EQ0002)
SOPPR0254F	Procédure de Nettoyage de La Turbine de Pelliculage YC-SC-200F
SOPPR0251F	Procédure d'utilisation de la Turbine de Pelliculage YC-SC-200F
SOPPR0164F	Procédure de Nettoyage de la Turbine de pelliculage YC-SC-170F

Annexe D

Les matières utilisés lors de la fabrication et leurs fournisseurs, et leurs dates d'expiration et ainsi le détail de son possibilité a causés les problèmes de collage et de décalottage.

Matières premières	Fournisseur	Date d'expiration			
	Les 4 lots	Lot A	Lot B	Lot C	Lot D
Quetiapine fumarate	Megafine	12/2025	12/2025	12/2025	12/2025
Cellulose microcristalline	JRS	12/05/2027	12/05/2027	12/05/2027	12/05/2027
Hydroxyde propyl méthyle cellulose grade 1	Shin Etsu	04/10/2023	04/10/2023	07/09/2023	07/09/2023
Hydroxyde propylène méthyle cellulose grade 2	Shin Etsu	17/09/2023	17/09/2023	17/09/2023	17/09/2023
Lactose monohydraté	Armor pharma	06/07/2025	06/07/2025	06/07/2025	06/07/2025
Tri-sodium (citrate de sodium)	NC	10/2025	10/2025	10/2025	10/2025
Stéarate de magnésium	Peter greven	06/2026	06/2026	06/2026	06/2026
Spifilm	Seppic	03/04/2026	03/04/2026	03/04/2026	03/04/2026
Eau purifiée [évaporée] ⁶	ELKENDI	21/05/2023	25/05/2023	29/05/2023	30/05/2023
Eau purifiée [Évaporée] ⁷	ELKENDI	25/05/2023	31/05/2023	31/05/2023	01/06/2023

Matières premières	Possibilité a causés les problèmes de collage et de décalottage.
Quétiapine fumarate	NA
Cellulose microcristalline	<p>Les comprimés contenant la cellulose microcristalline sous forme de liant de remplissage avaient tendance à gonfler lorsqu'il était vieilli sous un rapport relatif accru d'humidité. Cette absorption d'humidité est probablement causée par une porosité intra particulaire élevée. Le taux d'absorption d'humidité est directement proportionnel à la densité relative des comprimés microcristallins ordinaires.</p> <p>L'humidité absorbée provoque une perturbation de la liaison hydrogène et donc une diminution de force du comprimé. En raison des mauvaises propriétés d'écoulement et de la faible densité apparente, la cellulose microcristalline n'est pas utilisée uniquement comme liant de remplissage primaire dans une formulation de comprimés, mais est plutôt mélangé avec une charge peu coûteuse avec une bonne fluidité telle que l'a-lactose monohydraté 100 mesh ou phosphate dicalcique déshydraté. (27)</p>
Hydroxyde propyl méthyle cellulose grade 1	NA
Hydroxyde propyl méthyle cellulose grade 2	NA
Lactose monohydrate	<p>Un débit insuffisant peut entraîner un remplissage inégal des matrices, entraînant des variations importantes de poids et de dosage des comprimés finaux.</p> <p>Le comportement d'écoulement de lactose monohydrat sur l'uniformité de la distribution de la poudre dans les cavités de la matrice pendant la compression des comprimés (28)</p>
Tri-sodium (citrate de sodium)	NA
Stéarate de magnésium	<p>Une lubrification insuffisante entraîne une variabilité dans l'étape de compactage (c'est à dire que le comprimé colle à la presse) et peut nuire à la fluidité de la poudre.</p> <p>La surlubrification est également une situation à éviter. il y a surlubrification lorsque l'ajout d'un lubrifiant sec tend à enrober les particules de la formulation, diminuant et ainsi la liaison entre les particules, réduisant la résistance des comprimés et entraînant une diminution de la solubilité des comprimés, augmentant ainsi le temps de désintégration et de dissolution. (29)</p>
Sepifilm	NA

Annexe E

Equipements utilisés lors de la fabrication de la deuxième campagne des lots A, B, C et D et leurs désignations.

Lot A		
Etape de fabrication	Code Équipement	Désignation Équipement
Pré-mélange	EQ0588	Mélangeur Double Cône Fix Yenchen YC-DM600
	EQ0589	Unité de transfert sous vide Yenchen
	EQ0547	Tamiseur Yenchen équipé d'une toile de 20 mesh
Préparation de solution de mouillage	EQ0542	Cuve de préparation
Granulation-séchage	EQ0586	Mélangeur granulateur Yenchen équipé d'un calibre avec une ouverture de 14 mm
	EQ0587	Sécheur lit d'air fluidisé Yenchen avec sa cuve
Mélange finale et lubrification	EQ0588	Mélangeur Double Cône Fix Yenchen YC-DM600
	EQ0589	Unité de transfert sous vide Yenchen
	EQ0535	Broyeur power mill équipé d'une grille de 5 mm
	EQ0547	Tamiseur Yenchen équipé d'une toile de 20 mesh et 60 mesh
Compression	EQ0066	Presse à comprimer équipée de poinçons ronds, (12.5mm) Concaves, non sécable Format 1
	EQ0026	Potence de retournement Müller
	EQ0067	Détecteur des métaux CEIA/dépoussiéreur

Préparation de solution de pelliculage	EQ0051	Cuve de préparation mobile avec agitateur Yenchen
Pelliculage des comprimés	EQ0028	Turbine de pelliculage Yenchen

Lot B		
Etape de fabrication	Code Équipement	Désignation Équipement
Pré-mélange	EQ0588	Mélangeur Double Cône Fix Yenchen YC-DM600
	EQ0589	Unité de transfert sous vide Yenchen
	EQ0547	Tamiseur Yenchen équipé d'une toile de 20 mesh
Préparation de solution de mouillage	EQ0543	Cuve de préparation
Granulation-séchage	EQ0586	Mélangeur granulateur Yenchen équipé d'un calibre avec une ouverture de 14 mm
	EQ0587	Sécheur lit d'air fluidisé Yenchen avec sa cuve
Mélange finale et lubrification	EQ0588	Mélangeur Double Cône Fix Yenchen YC-DM600
	EQ0589	Unité de transfert sous vide Yenchen
	EQ0535	Broyeur power mill équipé d'une grille de 5 mm
	EQ0547	Tamiseur Yenchen équipé d'une toile de 20 mesh et 60 mesh

Compression	EQ0066	Presse à comprimer équipée de poinçons ronds, (12.5mm) Concaves, non sécable Format 2
	EQ0026	Potence de retournement Müller
	EQ0067	Détecteur des métaux CEIA/dépoussiéreur
Préparation de solution de pelliculage	EQ0051	Cuve de préparation mobile avec agitateur Yenchen
Pelliculage des comprimés	EQ0028	Turbine de pelliculage Yenchen

Lot C		
Etape de fabrication	Code Équipement	Désignation Équipement
Pré-mélange	EQ0588	Mélangeur Double Cône Fix Yenchen YC-DM600
	EQ0589	Unité de transfert sous vide Yenchen
	EQ0547	Tamiseur Yenchen équipé d'une toile de 20 mesh
Préparation de solution de mouillage	EQ0543	Cuve de préparation
Granulation-séchage	EQ0586	Mélangeur granulateur Yenchen équipé d'un calibre avec une ouverture de 14 mm

	EQ0587	Sécheur lit d'air fluidisé Yenchen avec sa cuve
Mélange finale et lubrification	EQ0588	Mélangeur Double Cône Fix Yenchen YC-DM600
	EQ0589	Unité de transfert sous vide Yenchen
	EQ0535	Broyeur power mill équipé d'une grille de 5 mm
	EQ0547	Tamiseur Yenchen équipé d'une toile de 20 mesh et 60 mesh
Compression	EQ0066	Presse à comprimer équipée de poinçons ronds, (12.5mm) Concaves, non sécable format 1
	EQ0026	Potence de retournement Müller
	EQ0067	Détecteur des métaux CEIA/dépoussiéreur
Préparation de solution de pelliculage	EQ0051	Cuve de préparation mobile avec agitateur Yenchen
Pelliculage des comprimés	EQ0028	Turbine de pelliculage Yenchen

Tableau 1: Le matériel utilise lors de fabrication de Lot D

Lot D		
Etape de fabrication	Code Équipement	Désignation Équipement
Pré-mélange	EQ0588	Mélangeur Double Cône Fix Yenchen YC-DM600
	EQ0589	Unité de transfert sous vide Yenchen
	EQ0547	Tamiseur Yenchen équipé d'une toile de 20 mesh

Préparation de solution de mouillage	EQ0543	Cuve de préparation
Granulation-séchage	EQ0586	Mélangeur granulateur Yenchen équipé d'un calibreur avec une ouverture de 14 mm
	EQ0587	Sécheur lit d'air fluidisé Yenchen avec sa cuve
Mélange finale et lubrification	EQ0588	Mélangeur Double Cône Fix Yenchen YC-DM600
	EQ0589	Unité de transfert sous vide Yenchen
	EQ0535	Broyeur power mill équipé d'une grille de 5 mm
	EQ0547	Tamiseur Yenchen équipé d'une toile de 20 mesh et 60 mesh
Compression	EQ0066	Presse à comprimer équipée de poinçons ronds, (12.5mm) Concaves, non sécable format 1
	EQ0026	Potence de retournement Müller
	EQ0067	Détecteur des métaux CEIA/dépoussiéreur
Préparation de solution de pelliculage	EQ0051	Cuve de préparation mobile avec agitateur Yenchen
Pelliculage des comprimés	EQ0028	Turbine de pelliculage Yenchen