

UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAÏD, TLEMCEM

Facultés de Technologie et de Médecine



Mémoire pour l'obtention du

## Master en pharmacie industrielle

Option production

Thème du mémoire :

# Mise en place du système qualité à Propharmal

Mémoire préparé par :

Amel BOUGUETTAYA

Soutenu le 08/10/2014 devant le jury composé de :

**Président de jury :**

Djawad CHIKH

Maître assistant à l'université de Sidi Bel Abbes

**Examineurs :**

Lamia BENSMAIN

Professeur à l'université de Tlemcen

Amine BENAMMAR

Consultant en industrie pharmaceutique

Mohammed Amine ALLAL

Responsable Assurance Qualité de l'université de Tlemcen

Hocine BENAMARA

Maître assistant à l'université de Tlemcen

**Encadreur industriel :**

Titem ZIARI

Responsable Assurance Qualité à Propharmal

**Encadreur universitaire :**

Moufida GHERBI

Maître assistante à l'université de Tlemcen

**Co Encadreur industriel :**

Ouiza MESDOUR

Intérim de la responsable Assurance Qualité à Propharmal

**Co Encadreur universitaire :**

Nabil BORSALI

Maître assistant à l'université de Tlemcen

## ***Remerciements***

**Louanges à Allah seigneur des mondes  
Et que la paix soit sur Mohammad le dernier de ses messagers.**

Je remercie :

Mes parents pour leur soutien inconditionnel ;

Mon frère Djamil pour sa disponibilité et son extrême gentillesse ;

Mon frère Walid pour toute l'aide qu'il m'a apporté durant mon stage à Alger ;

Ma sœur Mayssa pour sa présence ;

Ma tante Zakia et ma cousine Latifa ;

Mes tantes et mes oncles ;

Mes professeurs de l'université de Tlemcen ;

La responsable du master Mme Katia ALLAL TAOULI ;

Le doyen de la faculté de médecine de Tlemcen ;

Le directeur général de Propharmal Mr MaliK AIT SAID ;

Le directeur du site de production de Propharmal Mr Sylvain NOEL ;

Mon encadreur industriel Mme Titem ZIARI pour le temps précieux qu'elle m'a consacré ;

Mon encadreur universitaire Mme Moufida GHERBI pour ses conseils ;

Mes deux co-encadreurs industriel et universitaire

Mes collègues de l'université de Tlemcen ;

Mes collègues de Propharmal ;

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

## *Dédicaces*

Je dédie ce mémoire :

A mes parents ;

A mes frères et à ma sœur ;

A mes neveux et à ma belle-sœur ;

A ma grand-mère ;

A ma tante Zakia et à ma cousine Latifa ;

A mes tantes et à mes oncles ;

A mes cousines et cousins ;

A mes professeurs de l'université de Tlemcen ;

A la responsable du master de Pharmacie industrielle de l'université de Tlemcen ;

Au doyen de la faculté de médecine de Tlemcen ;

A mon encadreur universitaire et à mes collègues de l'université de Tlemcen ;

A mon encadreur industriel et à mes collègues de Propharmaal ;

Ainsi qu'à toutes les personnes qui m'ont aidée de près ou de loin dans la réalisation de ce mémoire.

## Table des matières

Préambule.....	11
<b>Introduction .....</b>	<b>12</b>
<b>I. Partie théorique.....</b>	<b>15</b>
<b>I.1. Système de management de la qualité .....</b>	<b>15</b>
<b>I.1.1. Définition de la qualité selon la norme ISO 9000.....</b>	<b>15</b>
<b>I.1.2. Définition du management de la qualité .....</b>	<b>15</b>
<b>I.1.3. Définition du Système de Management de la Qualité.....</b>	<b>15</b>
<b>I.1.4. Principes du management de la qualité pour le SMQ.....</b>	<b>15</b>
<b>I.2. Système qualité pharmaceutique selon les BPF 2014.....</b>	<b>17</b>
<b>I.2.1. Principe du système qualité pharmaceutique.....</b>	<b>17</b>
<b>I.2.2. Rôle du système qualité pharmaceutique .....</b>	<b>18</b>
<b>I.3. Manuel qualité .....</b>	<b>23</b>
<b>I.3.1. Définition du manuel qualité.....</b>	<b>23</b>
<b>I.3.2. Normes qui exigent le manuel qualité .....</b>	<b>24</b>
<b>I.3.3. Description du manuel qualité .....</b>	<b>24</b>
<b>I.3.4. Contenu du manuel qualité .....</b>	<b>25</b>
<b>II. Partie Pratique .....</b>	<b>27</b>
<b>II.1. Problématique .....</b>	<b>27</b>
<b>II.2. Matériel et méthode .....</b>	<b>27</b>
<b>II.3. Résultats.....</b>	<b>28</b>
<b>II.3.1. Le manuel qualité de Propharmal.....</b>	<b>28</b>
<b>1. Présentation de l'entreprise .....</b>	<b>36</b>
<b>2. Caractéristiques du document « manuel qualité ».....</b>	<b>37</b>
2.1 Définitions.....	37
2.2 Objet.....	38
2.3 Domaine d'application .....	39
2.4 Propriété et contrôle des copies.....	40
2.5 Modifications.....	41
2.6 Responsabilités.....	41
2.7 Caractère d'obligation .....	41
<b>3. Système de gestion de la qualité.....</b>	<b>42</b>
3.1 Exigences de la documentation .....	43
<b>4. Responsabilités .....</b>	<b>44</b>
4.1 Responsabilités de la Direction .....	45

4.1.1	Engagement de la Direction.....	45
4.1.2	Politique de la Qualité de PROPHARMAL.....	45
4.1.3	Planification de la Qualité.....	46
4.1.4	Gestion des ressources .....	46
4.1.5	Communication interne.....	46
4.1.6	Gestion des changements de fournisseurs de produits.....	47
4.2	Responsabilités du personnel .....	47
<b>5.</b>	<b>Gestion des ressources .....</b>	<b>48</b>
5.1	Ressources humaines.....	48
5.2	Parc Equipement /Matériel.....	49
5.3	Environnement de travail .....	59
<b>6.</b>	<b>Production et contrôle des process .....</b>	<b>59</b>
6.1	Transfert technologique.....	59
6.2	Qualification.....	59
6.3	Validation .....	60
6.4	Planification.....	60
6.5	Fabrication.....	60
6.5.1	Contrôle du process.....	60
6.5.2	Les indicateurs de performance .....	61
6.5.3	Contrôle du produit .....	73
6.5.4	Contrôle des achats .....	73
6.5.5	Contrôle des non-conformités.....	73
6.5.6	Identification et traçabilité .....	73
6.5.7	Stockage et distribution.....	73
6.5.8	Contrôle des instruments de mesure et monitoring .....	74
6.6	Cessation de la fabrication .....	74
6.7	Déblocage et libération des produits .....	74
<b>7.</b>	<b>Mesure, analyse et amélioration .....</b>	<b>78</b>
7.1	Auto-inspections.....	78
7.2	Système de monitoring de la performance du process et la qualité du produit .....	78
7.2.1	Monitoring et suivi des process .....	78
7.2.2	Monitoring et suivi des produits.....	78
7.3	Système CAPA.....	79
7.3.1	Actions correctives.....	79
7.3.2	Actions préventives.....	79
7.4	Système de gestion des changements .....	79
7.4.1	Change contrôle .....	79

<b>8. Liste des annexes .....</b>	<b>80</b>
8.1 Annexe A : Procédés de fabrication à PROPHARMAL.....	80
8.1.1 Annexe A 1 : Procédés formes liquides .....	80
8.1.2 Annexe A 2 : Procédés formes sèches .....	81
8.1.3 Annexe A 3 : Procédés formes effervescentes.....	82
8.2 Annexe B : Liste des procédures à PROPHARMAL.....	83
8.3 Annexe C : Organigrammes du système qualité de PROPHARMAL .....	89
8.3.1 Annexe C 1 : Organigramme général de PROPHARMAL .....	89
8.3.2 Annexe C 2 : Organigramme du service d'assurance qualité de PROPHARMAL .....	90
<b>9. Liste des destinataires .....</b>	<b>91</b>
<b>II.4. Discussion .....</b>	<b>92</b>
II.4.1. Présentation de l'entreprise .....	92
II.4.2. Caractéristiques du document « manuel qualité ».....	92
II.4.3. Système de gestion de la qualité.....	93
II.4.4. Responsabilités .....	93
II.4.5. Gestion des ressources .....	94
II.4.6. Production et contrôle des process .....	94
II.4.7. Mesure, analyse et amélioration .....	96
II.4.8. Liste des annexes .....	96
II.4.9. Liste des destinataires .....	96
Les limites de cette étude .....	97
<b>Conclusion.....</b>	<b>98</b>
<b>Perspectives.....</b>	<b>99</b>
<b>III. Annexes .....</b>	<b>101</b>
<b>IV. Références bibliographiques .....</b>	<b>105</b>

## Liste des abréviations

<b>Lettre</b>	<b>Abréviation</b>	<b>Signification</b>
A	AC	Article de conditionnement
	AFL	Atelier des formes liquides
	AFS	Atelier des formes sèches
	AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
	APO	Approvisionnement planning Ordonnancement
	AQ	Assurance qualité
B	BDP	Box de prélèvement
	BMS	Bristol Myers Squibb
	BPF	Bonnes pratiques de fabrication
C	CAPA	Corrective action preventive action
	CQ	Contrôle qualité
	C.S	Comprimés simples
	C.Eff	Comprimés effervescents
	Can	Constat d'anomalie
D	Dsn	Désignation
	DT	Directeur technique
E	EQM	Equipements, Qualification, Métrologie
F	F	Non applicable
G	GRH	Gestion des ressources humaines
	GMP - EU	Good Manufacturing Practices Européennes
	GMP	Good Manufacturing Practices
H	HSE	Hygiène sécurité et environnement
	HPLC	Chromatographie Liquide Haute Performance
	HR	Humidité Relative
I	ICH	Conférences internationales d'harmonisation
	ISO	International Organisation for Standardisation
	IR	Infra rouge
J	J	Non Applicable
K	K	Non Applicable
L	LAB	Laboratoire
	LCQ	Laboratoire contrôle qualité
	LOG	Logistique
M	Mth	Méthodologie

## *Mémoire de master en pharmacie industrielle*

---

	Min	Minutes
	Met	Métrologie
	Mag	Magasin
	MC	Méthode de contrôle
	MP	Matière première
	MAN	Maintenance
N	Nett	Nettoyage
	Num	Numéro
	NC	Non conforme
	NA	Non applicable
	NPI	Introduction des nouveaux produits
O	OF	Ordre de fabrication
	OEE	Overall Equipment Effectiveness
	OOS	Out Of Specification
P	POS	Procédure opératoire standardisée
	PRD	Production
	PDV	Plan directeur de validation
	PV	Procès verbal
	PSF	Produit semi fini
	PA	Principe actif
	PF	Produit fini
Q	QAL	Qualité
R	REG	Règlementaire
S	SMQ	Système de management de la qualité
T	T	Température
	Tr	Tours
	TRS	Taux de rendement synthétique
	TOS	Technique opératoire standardisée
U	Util	Utilisation
	UV	Ultra violet
V	V	Non Applicable
W	W	Non Applicable
X	X	Non Applicable
Y	Y	Non Applicable
Z	Z	Non Applicable



## Liste des tableaux

Tableau I: Tableau des équipements de l'atelier des formes liquides .....	51
Tableau II: Tableau des équipements de l'atelier forme sèche comprimés simples .....	54
Tableau III: Tableau des équipements de l'atelier forme sèche comprimés effervescents .....	57
Tableau IV : Tableau d'adhérence entre production réalisée et production planifiée .....	62
Tableau V: Tableau des TRS et des durées d'immobilisation de l'atelier des formes liquides .....	64
Tableau VI: Tableau des indicateurs CAPA de 2011 à 2013.....	66
Tableau VII: Tableau des indicateurs d'audit de Mai à Septembre 2013.....	68
Tableau VIII: Tableau des indicateurs de libération de lots du premier semestre de 2014 .....	69
Tableau IX: Tableau des indicateurs de formations 2014.....	70
Tableau X: Tableau des nombres de réclamations de l'année 2013 .....	70
Tableau XI: Tableau des indicateurs de validation du premier semestre de 2014.....	71
Tableau XII: Tableau des indicateurs de qualification 2014.....	71
Tableau XIII: Tableau des indicateurs de métrologie 2014 .....	72
Tableau XIV: Tableau des objectifs de gestion documentaire pour l'année 2014 .....	72
Tableau XV: Tableau de déblocage des MP, des AC, des PSF et libération des PF .....	75
Tableau XVI: Tableau des procédures à PROPHARMAL .....	83

## Liste des figures

Figure 1: Domaine d'application du système qualité à Propharmal.....	40
Figure 2: Logigramme des processus à Propharmal .....	42
Figure 3: Pyramide documentaire à Propharmal.....	43
Figure 4: Schéma du process de fabrication avec les machines de l'AFL .....	50
Figure 5: Schéma de procès de fabrication avec les machines de l'AFS – C.S .....	53
Figure 6: Schéma de procès de fabrication avec les machines de l'AFS - C.Eff .....	56
Figure 7: La qualité des produits pharmaceutiques à travers les étapes de leur cycle de vie .....	59
Figure 8: Procédé formes liquides .....	80
Figure 9: Procédé formes sèches C.S.....	81
Figure 10: Procédé formes sèches C.Eff.....	82
Figure 11: Organigramme général de PROPHARMAL .....	89
Figure 12: Organigramme du service d'assurance qualité de PROPHARMAL.....	90
Figure 13: Model de structure documentaire du système qualité d'une entreprise.....	101
Figure 14: Boucle d'amélioration permanente du management de la qualité .....	102
Figure 15: Le système de management de la qualité .....	103

## **Préambule**

Ce mémoire est le résultat de six mois de stage que j'ai effectué au sein de l'entreprise de production pharmaceutique « Propharmal ». L'entreprise qui devait mettre en place un système de qualité pharmaceutique selon les normes BPF Européennes, m'a chargée de la rédaction d'un manuel de qualité pharmaceutique, en tenant compte de la réserve de l'audit du laboratoire pharmaceutique « Astellas ».

La mise en place d'un système qualité nécessite l'engagement de la direction de l'entreprise à vouloir instaurer des règles strictes en matière de qualité. Tous les services de l'entreprise sont concernés par ce travail. Pour avoir un système de qualité performant et assurer son amélioration continue, l'entreprise devra rédiger un manuel des processus et appliquer le management de qualité qui englobera les responsabilités de la direction ; la gestion des ressources ; la fabrication des médicaments ; la mesure ; l'analyse et l'amélioration... Tout ce qui touche d'une manière ou d'une autre au médicament devrait être soumis à des règles de qualité irréprochables.

C'est dans cet esprit que j'ai fait le travail dont m'a chargée l'entreprise, travail qui représente une partie de l'ensemble du système de qualité pharmaceutique à mettre en place.

## **Introduction**

Le système assurance qualité de toute entreprise doit reposer sur la mise en place d'un référentiel documentaire et de pratiques, constitués de règles, de procédures, d'indicateurs, d'audits, de démarches de contrôles et de suivi, de mise en œuvre de pratiques d'amélioration permanentes et de formations. La qualité concerne les produits, les équipements, les pratiques et les procédures dont la capacité à respecter et à faire évoluer les règles en matière d'hygiène, de sécurité et de protection de l'environnement.

Les entreprises pharmaceutiques notamment, doivent se conformer à un système d'assurance qualité strict pour être aux normes et répondre aux exigences en matière de qualité, de sécurité et d'efficacité.

L'absence d'un « système assurance qualité » dans une entreprise de production (pharmaceutique entre autres) peut conduire à la fabrication d'un produit défectueux, non conforme et peut-être dangereux. De plus, les conséquences financières, commerciales et « publicitaires » seraient néfastes et porteraient préjudice à la prospérité et à l'image de l'entreprise. Si un système qualité n'est pas rapidement mis en place, l'entreprise ne répondra pas aux normes et sera aussitôt écartée par ses concurrents.

Dans le cadre du stage de master en pharmacie industrielle, dans l'entreprise de production pharmaceutique « Propharmal », dont l'objectif était la réalisation de mon mémoire de fin d'études, l'entreprise m'a proposé comme thème : « La mise en place du système qualité à Propharmal ».

Durant mon stage, j'ai du, en plus du service « Assurance Qualité » où j'ai préparé mon mémoire avec l'aide de mon encadreur, qui est la responsable assurance qualité, travailler dans d'autres services notamment le service « Production » pour l'essentiel, et à un degré moindre le « Laboratoire Contrôle Qualité ».

## *Mémoire de master en pharmacie industrielle*

---

Au début du stage, mon encadreur m'a informée que l'auditeur « Astellas » imposait à l'équipe Propharmal de rédiger le manuel qualité selon le chapitre 1 des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) qui est le document essentiel du système qualité de toute entreprise de production pharmaceutique. L'objectif de mon travail était de rédiger ce manuel qualité pour répondre aux exigences du chapitre 1 des BPF Européennes concernant le système qualité pharmaceutique.

# La partie théorique

## **I. Partie théorique**

### **I.1. Système de management de la qualité**

#### **I.1.1. Définition de la qualité selon la norme ISO 9000**

**Qualité** : Aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques à satisfaire des exigences. [1]

**Caractéristique** : Trait distinctif (intrinsèque ou attribuée, qualitative ou quantitative, et différents types). [1]

**Exigence** : Besoin ou attente formulés, habituellement implicites ou imposés.

La recherche de conformité a toujours été présente dans l'entreprise, de même que le désir de satisfaire le client, mais c'est l'évolution vers de nouveaux concepts, de nouvelles procédures et une nouvelle culture qui reste difficile à mettre en œuvre dans une organisation ou chaque élément y a ses petites habitudes et des certitudes. [1]

#### **I.1.2. Définition du management de la qualité**

Le management de la qualité est un ensemble de méthodes et de pratiques visant à mobiliser tous les acteurs de l'entreprise pour la satisfaction durable des besoins et attentes du client au meilleur coût. [2]

#### **I.1.3. Définition du Système de Management de la Qualité**

Le système de Management de la Qualité est un système de management permettant d'orienter et de contrôler un organisme en matière de qualité. [1] ; [3]

#### **I.1.4. Principes du management de la qualité pour le SMQ**

Orientation client ; Leadership ; Implication du personnel ; Approche processus ; Management par approche système ; Amélioration continue ; Approche factuelle pour la prise de décision ; Relations mutuellement bénéfiques avec les fournisseurs. [4]

##### **.A. Orientation client**

Les organismes dépendent de leurs clients ; il convient donc qu'ils en comprennent les besoins présents et futurs, qu'ils satisfassent leurs exigences et qu'ils s'efforcent d'aller au devant de leurs attentes. Les avantages clé qui en découlent sont :

Augmentation des recettes et des parts de marché résultant de la souplesse et de la rapidité des réactions face aux opportunités du marché ; Efficacité accrue dans l'utilisation des ressources de l'organisme pour augmenter la satisfaction du client ; Plus grande loyauté des clients conduisant à un renouvellement des relations d'affaires. [4]

### **.B. Leadership**

Les dirigeants établissent la finalité et les orientations de l'organisme. Il convient qu'ils créent et maintiennent un environnement interne dans lequel les personnes peuvent pleinement s'impliquer dans la réalisation des objectifs de l'organisme. Les avantages clé qui en découlent sont :

Les buts et objectifs de l'organisme sont compris par le personnel et le motivent ; Les activités sont évaluées, alignées et mises en œuvre de façon unifiée ; Les défauts de communication entre les différents niveaux d'un organisme sont réduits au minimum. [4]

### **.C. Implication du personnel**

Les personnes à tous niveaux sont l'essence même d'un organisme, et une totale implication de leur part, permet d'utiliser leurs aptitudes au profit de l'organisme. Les avantages clé qui en découlent sont :

Personnel motivé, impliqué et engagé pour l'organisme ; Innovation et créativité pour atteindre les objectifs de l'organisme ; Membres du personnel responsables de leurs performances individuelles ; Personnel soucieux de participer et de contribuer à l'amélioration continue. [4]

### **.D. Approche processus**

Un résultat escompté est atteint de façon plus efficiente lorsque les ressources et activités afférentes sont gérées comme un processus qui est un ensemble d'activités corrélées ou interactives qui transforme des éléments d'entrée en éléments de sortie. Les avantages clé qui en découlent sont :

Coûts et durées de cycle réduits par l'utilisation efficace des ressources.

Résultats améliorés, cohérents et prévisibles. Focalisation sur les opportunités d'amélioration et classement par ordre de priorité. [4]

### **.E. Management par approche système**

Identifier, comprendre et gérer des processus corrélés comme un système, contribuent à l'efficacité et à l'efficience de l'organisme à atteindre ses objectifs. Les avantages clé qui en découlent sont :

Intégration et alignement des processus qui permettront d'atteindre au mieux les résultats désirés ; Aptitude à focaliser les efforts sur les processus clé ; Conférer aux parties intéressées la confiance dans la cohérence, l'efficacité et l'efficience de l'organisme. [4]

### **.F. Amélioration continue**

Il convient que l'amélioration continue de la performance globale d'un organisme soit un objectif permanent de cet organisme. Les avantages clé qui en découlent sont :

Avantage concurrentiel grâce à des capacités organisationnelles améliorées ; Alignement des activités d'amélioration à tous les niveaux par rapport aux objectifs stratégiques de l'organisme ; Souplesse et rapidité de réaction face aux opportunités. [4]



### **.G. Approche factuelle pour la prise de décision**

Les décisions efficaces se fondent sur l'analyse de données et d'informations.

Les avantages clé qui en découlent sont :

Décisions bien informées. Meilleure aptitude à démontrer l'efficacité des décisions antérieures par référence à des données factuelles enregistrées. Augmenter l'aptitude à examiner, mettre en cause et changer les opinions et les décisions. [4]

### **.H. Relations mutuellement bénéfiques avec les fournisseurs**

Un organisme et ses fournisseurs sont interdépendants et des relations mutuellement bénéfiques augmentent les capacités des deux organismes à créer de la valeur. Les avantages clé qui en découlent sont :

Aptitude accrue à créer de la valeur pour les deux parties. Souplesse et rapidité de réaction face à l'évolution du marché ou des besoins et des attentes du client. Optimisation des coûts et des ressources. [4]

## **I.2. Système qualité pharmaceutique selon les BPF 2014**

### **I.2.1. Principe du système qualité pharmaceutique**

La personne qualifiée de l'établissement de fabrication doit fabriquer les médicaments adaptés à l'usage auquel ils sont destinés, conformes aux exigences de l'autorisation de mise sur le marché ou à l'autorisation de l'essai clinique, selon le cas, et qui n'exposent pas le patient à des risques dus à une sécurité, qualité ou efficacité insuffisante. L'atteinte de cet objectif de qualité engage la responsabilité de la direction et requiert la participation et l'engagement du personnel des différents départements à tous les niveaux de l'entreprise, de ses fournisseurs et distributeurs. Pour atteindre plus sûrement cet objectif de qualité, l'entreprise doit posséder un système qualité pharmaceutique bien conçu et correctement mis en œuvre intégrant les bonnes pratiques de fabrication et la gestion du risque qualité. Ce système doit bénéficier d'une documentation complète et son efficacité doit faire l'objet d'une surveillance. Chaque poste du système qualité pharmaceutique doit être doté en personnel compétent en nombre suffisant et de locaux, matériels et installations adéquats et suffisants. Des responsabilités légales supplémentaires incombent au titulaire de l'autorisation de fabrication et à la (aux) Personne(s) qualifiée(s). Les concepts fondamentaux de la gestion de la qualité, des bonnes pratiques de fabrication et de la gestion du risque qualité sont intriqués. Il faut insister sur leurs relations réciproques et leur importance fondamentale dans la production et le contrôle des médicaments. [5]

### **I.2.2. Rôle du système qualité pharmaceutique**

**A-** La gestion de la qualité est un large concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des dispositions prises pour garantir que les médicaments sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés. La gestion de la qualité intègre donc les bonnes pratiques de fabrication. [6]

**B-** Les bonnes pratiques de fabrication s'appliquent aux étapes du cycle de vie, depuis la fabrication des médicaments expérimentaux, le transfert de technologie, la fabrication commerciale jusqu'à l'arrêt du produit. Cependant, le système qualité pharmaceutique peut s'étendre à l'étape du développement pharmaceutique, comme décrit dans la ligne directrice ICH Q10, qui, tout en étant optionnelle, devrait faciliter l'innovation et l'amélioration continue et renforcer le lien entre le développement pharmaceutique et les activités de fabrication. [7]

**C-** La taille et la complexité des activités de l'entreprise doivent être prises en considération lors du développement d'un nouveau système qualité pharmaceutique ou lorsque l'existant est modifié. La conception du système doit intégrer les principes appropriés de gestion du risque, incluant notamment l'utilisation des outils adaptés. Alors que certains aspects du système peuvent concerner l'ensemble de l'entreprise et d'autres être spécifiques à un établissement, l'efficacité du système est normalement démontrée au niveau de l'établissement. [8]

**D-** Un système qualité pharmaceutique approprié pour la fabrication de médicament doit garantir que [9] :

- (1) La réalisation du produit est obtenue en concevant, planifiant, mettant en œuvre, maintenant et améliorant continuellement un système qui permet la mise à disposition constante de produits de qualité appropriée ;
- (2) La connaissance du produit et du procédé est gérée pendant toutes les étapes du cycle de vie ;
- (3) Les médicaments sont conçus et développés en tenant compte des exigences des bonnes pratiques de fabrication ;
- (4) Les opérations de production et de contrôle sont clairement décrites et les bonnes pratiques de fabrication adoptées ;
- (5) Les responsabilités de la direction sont définies sans équivoque;
- (6) Des dispositions sont prises pour que la fabrication, l'approvisionnement et l'utilisation de matières premières et des articles de conditionnement soient corrects, pour la sélection et le suivi des fournisseurs, et pour vérifier que chaque livraison provient de la chaîne d'approvisionnement approuvée ;
- (7) Des processus sont en place pour assurer la gestion des activités externalisées ;

- (8) Un état de maîtrise est établi et maintenu en développant et en utilisant des systèmes efficaces de surveillance et de contrôle de la performance des procédés et de la qualité du produit ;
- (9) Les résultats de la surveillance des produits et des procédés sont pris en considération pour la libération des lots, dans l'investigation des déviations, et en vue de mettre en place des actions préventives pour éviter de potentielles déviations dans le futur ;
- (10) Tous les contrôles nécessaires sur les produits intermédiaires ont bien été réalisés, de même que tous les contrôles en cours de fabrication et toutes les validations ;
- (11) L'amélioration continue est facilitée par la mise en œuvre d'améliorations de la qualité adaptées avec le niveau actuel de connaissance du procédé et du produit ;
- (12) Des dispositions sont en place pour l'évaluation prospective des changements planifiés et leur approbation avant mise en œuvre, en tenant compte de la notification et de l'approbation réglementaires quand elles sont nécessaires;
- (13) Après la mise en œuvre de tout changement, une évaluation est entreprise pour confirmer que les objectifs de qualité ont été atteints et qu'il n'y a pas eu d'impact délétère fortuit sur la qualité du produit ;
- (14) Un niveau approprié d'analyse des causes principales doit être appliqué pendant l'investigation des déviations, des défauts potentiels de produit et autres problèmes. Ceci peut être déterminé en utilisant les principes de la gestion du risque qualité. Dans les cas où la véritable cause principale (ou les) du problème ne peut être trouvée, l'attention doit être portée sur l'identification de la (les) cause(s) la (les) plus probable(s) en vue de la (les) traiter. Lorsqu'une erreur humaine est suspectée ou identifiée comme étant la cause, cela doit être justifié, après avoir pris le soin de s'assurer que des erreurs ou problèmes liés au procédé, aux procédures ou au système n'ont pas été négligés, le cas échéant. Des actions correctives et / ou actions préventives (CAPA) appropriées doivent être identifiées et décidées en réponse aux investigations. L'efficacité de ces actions doit être surveillée et évaluée, conformément aux principes de gestion du risque qualité.
- (15) Les médicaments ne sont ni vendus ni distribués tant qu'une personne qualifiée n'a pas certifié que chaque lot de production a été produit et contrôlé conformément aux exigences de l'autorisation de mise sur le marché et de toute autre réglementation portant sur la production, le contrôle et la libération des médicaments ;
- (16) Des dispositions satisfaisantes sont prises pour garantir, dans la mesure du possible, que les médicaments sont stockés, distribués puis manipulés de façon à en préserver la qualité pendant toute leur période de validité ;
- (17) Il existe un processus pour l'auto-inspection et/ou audit qualité qui évalue régulièrement l'efficacité et la mise en application du système qualité pharmaceutique.

**E-** La direction a la responsabilité finale de s'assurer qu'un système qualité pharmaceutique efficace est en place, doté des ressources nécessaires et que les rôles, les responsabilités et autorités sont définies, communiquées et mises en œuvre dans toute l'organisation. Le leadership et la participation active de la direction au système qualité pharmaceutique sont essentiels. Ce leadership doit assurer le soutien et l'engagement du personnel à tous les niveaux et sur tous les sites au sein de l'organisation pour le système qualité pharmaceutique. [10]

**F-** Une revue périodique de la performance du système qualité pharmaceutique impliquant la direction doit être réalisée, afin d'identifier les opportunités d'amélioration continue des produits, des processus et du système lui-même. [11]

**G-** Le système qualité pharmaceutique doit être défini et documenté. Un manuel qualité ou une documentation équivalente doit être établi et contenir la description du système de gestion de la qualité, y compris les responsabilités de l'encadrement. [12]

**H-** Les bonnes pratiques de fabrication des médicaments constituent un des éléments de la gestion de la qualité qui garantit que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente, selon les normes de qualité adaptées à leur usage et requises par l'autorisation de mise sur le marché, l'autorisation d'essai clinique ou les spécifications du produit. Les bonnes pratiques de fabrication s'appliquent à la fois à la production et au contrôle de la qualité. Les exigences fondamentales des bonnes pratiques de fabrication sont les suivantes [13] :

(1) Tous les procédés de fabrication sont clairement définis, systématiquement revus à la lumière de l'expérience et montrent qu'ils sont capables de produire de façon répétée des médicaments de la qualité requise et conformes à leurs spécifications ;

(2) Les étapes critiques de la fabrication et toutes les modifications importantes sont validées ;

(3) Tous les moyens nécessaires à la mise en œuvre des BPF sont fournis, y compris :

- Un personnel qualifié et formé de façon appropriée ;
- Des locaux convenables et suffisamment spacieux ;
- Du matériel et des services adéquats ;
- Des produits, récipients et étiquettes corrects ;
- Des procédures et instructions approuvées, conforme au système qualité pharmaceutique ;
- Un stockage et des moyens de transport appropriés.

(4) Les instructions et les procédures sont rédigées dans un style approprié et utilisent un vocabulaire clair et sans ambiguïté, particulièrement adapté aux installations ;

(5) Les procédures sont mises en œuvre correctement et les opérateurs sont formés dans ce sens ;

(6) Des relevés sont établis manuellement et/ou avec des appareils d'enregistrement, pendant la fabrication ; ils prouvent que toutes les étapes requises par les procédures ont effectivement été suivies et que, qualitativement et quantitativement, le produit obtenu est conforme à ses spécifications ;

(7) Toutes les déviations significatives sont enregistrées de façon détaillées et examinées, dans le but d'en déterminer la cause et de mettre en œuvre des actions correctives et préventives appropriées;

(8) Des dossiers de fabrication et notamment de distribution sont établis en vue de retracer l'historique complet d'un lot ; ils sont rédigés de façon claire et restent facilement accessibles ;

(9) La distribution des médicaments comporte le minimum de risques pour leur qualité et tient compte des bonnes pratiques de distribution ;

(10) Un système de rappel est organisé pour le cas où il s'avérerait nécessaire de rappeler un lot de produit ;

(11) Les réclamations concernant les produits sont examinées, les causes des défauts de fabrication recherchées et les mesures appropriées prises, non seulement en ce qui concerne les produits défectueux mais également en vue de prévenir le renouvellement de ces défauts.

**I-** Le contrôle de la qualité fait partie des bonnes pratiques de fabrication ; il concerne l'échantillonnage, les spécifications et le contrôle, ainsi que les procédures d'organisation, de documentation et de libération qui garantissent que les analyses nécessaires et appropriées sont réellement effectuées et que les matières premières, les articles de conditionnement et les produits ne sont pas libérés pour l'utilisation, pour la vente ou l'approvisionnement, sans que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante. Les exigences fondamentales du contrôle de la qualité sont les suivantes [14] :

(1) Des installations adéquates, du personnel formé et des procédures autorisées sont disponibles pour l'échantillonnage, le contrôle et l'analyse des matières premières, des articles de conditionnement, des produits intermédiaires, vrac et finis, et le cas échéant, pour la surveillance des paramètres environnementaux en ce qui concerne les bonnes pratiques de fabrication ;

(2) Des échantillons de matières premières, des articles de conditionnement, des produits intermédiaires, vrac et finis sont prélevés selon des méthodes approuvées et par du personnel autorisé ;

(3) Les méthodes de contrôle sont validées ;

(4) Des relevés sont établis manuellement et/ou par des appareils d'enregistrement prouvant que les procédures requises pour l'échantillonnage, le contrôle et l'analyse sont effectivement appliquées.

Toutes les déviations sont enregistrées de façon détaillée et examinées;

(5) Les produits finis contiennent des principes actifs pharmaceutiques conformes à la formule qualitative et quantitative de l'autorisation de mise sur le marché ou l'autorisation d'essai clinique.

Ils ont la pureté requise, sont contenus dans l'emballage correct et sont correctement étiquetés ;

(6) Des relevés sont établis à partir de l'examen des résultats et des contrôles des matières premières, des articles de conditionnement, des produits intermédiaires, vrac et finis, en vue d'être comparés aux spécifications. L'évaluation du produit comporte un examen et une revue des documents de fabrication appropriés ainsi qu'une évaluation concernant les déviations par rapport aux procédures définies ;

(7) Aucun lot de produit n'est libéré pour la vente ou la distribution avant qu'une personne qualifiée n'ait certifié qu'il répond aux exigences des autorisations appropriées ;

(8) Des échantillons de référence des matières premières et des produits sont conservés en quantité suffisante pour permettre un contrôle ultérieur si nécessaire. Les échantillons de produits finis sont conservés dans leur conditionnement final.

**J-** Des revues qualité périodiques ou continues de tous les médicaments autorisés, y compris ceux seulement destinés à l'exportation, doivent être menées régulièrement afin de vérifier la répétabilité des procédés existants, la pertinence des spécifications en cours pour les matières premières et les produits finis, afin de mettre en évidence toute évolution et d'identifier les améliorations à apporter au produit et aux procédés. De telles revues doivent normalement être menées et documentées chaque année et prendre en compte les revues précédentes. Elles comprennent notamment [15] :

(1) Une revue des matières premières et des articles de conditionnement utilisés pour le produit, notamment ceux provenant de nouvelles sources d'approvisionnement, et en particulier la revue de la traçabilité de la chaîne d'approvisionnement des substances actives ;

(2) Une revue des contrôles en cours de fabrication critiques et des résultats des contrôles des produits finis ;

(3) Une revue de tous les lots non conformes aux spécifications établies ainsi que les investigations correspondantes ;

(4) Une revue de toutes les déviations significatives et des non-conformités, des investigations correspondantes et l'efficacité des actions correctives et préventives prises en conséquence ;

(5) Une revue de tous les changements intervenus sur les procédés ou sur les méthodes d'analyse ;

(6) Une revue des variations d'autorisation de mise sur le marché déposées, octroyées ou refusées, y compris celles de dossiers pour des pays tiers (exportation seulement) ;

(7) Une revue des résultats du programme de suivi de stabilité et de toute dérive de tendance ;

(8) Une revue de tous les retours, les réclamations et rappels liés à des problèmes de qualité ainsi que les investigations correspondantes ;

(9) Une revue de la pertinence de toute mesure corrective antérieure relative au procédé de fabrication du produit ou aux équipements ;

(10) Dans le cas de nouvelles autorisations de mise sur le marché et de variations, une revue des engagements pris après mise sur le marché ;

(11) Le statut de qualification des principaux équipements et des utilités, par exemple les systèmes de traitement de l'air, de production et de distribution de l'eau ou de gaz comprimés, etc.

(12) Une revue des contrats et/ou cahier des charges techniques afin de s'assurer qu'ils sont à jour.

**K-** Le fabricant, l'exploitant, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, quand ils sont différents, doivent examiner les résultats de cette revue et évaluer la nécessité de mettre en œuvre des actions correctives et / ou préventives ou d'effectuer toute revalidation, dans le cadre du système qualité pharmaceutique. Des procédures doivent décrire la gestion et le suivi de ces actions et l'efficacité de la mise en application de cette procédure doit être vérifiée lors des auto-inspections. Les revues de qualité peuvent être regroupées par type de produits, par exemple les formes sèches, les formes liquides ou les formes stériles, etc. lorsque cela est scientifiquement justifié.

Lorsque le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché n'est pas le fabricant et/ou l'exploitant, un contrat et/ou cahier des charges technique doit être en place entre les différentes parties, définissant leurs responsabilités respectives dans la réalisation des revues qualité. [16]

**L-** La gestion du risque qualité est un processus systématique d'évaluation, de maîtrise, de communication et de revue des risques qualité du médicament. Elle peut être appliquée de façon prospective ou rétrospective. [17]

**M-** Le système de gestion du risque qualité doit garantir que [18]:

(1) l'évaluation du risque qualité est basée sur la connaissance scientifique, l'expérience du procédé et, au final, est étroitement liée à la protection du patient ;

(2) le degré d'effort, de formalisation et de documentation du processus de gestion du risque qualité est proportionné au niveau de risque considéré.

### **I.3. Manuel qualité**

#### **I.3.1. Définition du manuel qualité**

Le manuel qualité est le document de base de la mise en place d'un système de management de la qualité. C'est un document regroupant des informations sur la démarche de management de la qualité de l'entreprise, en commençant par une présentation de cette dernière. C'est un véritable outil de communication interne comme externe, du moins il doit être conçu dans ce sens, bien au-delà d'un simple document administratif. [19]

Le manuel qualité est systématique, son élaboration est obligatoire, son absence peut relever d'une non-conformité. Ce manuel est un outil évolutif et stratégique. Il doit être amené à évoluer tout comme la politique qualité de l'entreprise en constante amélioration continue, par définition. C'est notamment le cas avec l'intégration ces derniers temps des dimensions environnement, développement durable et responsabilité sociétale de l'entreprise. Cela permet d'en faire un véritable outil stratégique de progrès au service de l'entreprise pour mettre en œuvre une démarche globale de management (Voir figure 03). [19]

### **I.3.2. Normes qui exigent le manuel qualité**

#### *.A. L'ISO 9001 ( Version 2008, paragraphe 4.2.1.a)*

Toute société doit établir, documenter, mettre en œuvre et entretenir un système de management de la qualité. La documentation du système de management de la qualité doit comprendre entre autres un manuel qualité. L'étendue de cette documentation peut bien sûr être différente d'une société à l'autre en fonction de son activité, de sa taille, de la complexité des processus, etc... [19]

#### *.B. GMP - EU (chapitre 1, paragraphe 1-7)*

« La documentation du système qualité doit contenir le manuel qualité ou documentation équivalente ». [12]

#### *.C. L'ICH Q10 (Paragraphe 1-8)*

Le manuel qualité ou une approche documentaire équivalente pour décrire le système qualité pharmaceutique.

- Politique qualité;
- Domaine d'application ;
- Identification des processus du système qualité, séquencements, liens et interdépendances, représentation visuelle des cartographies et logigrammes des processus ;
- Responsabilité de la direction. [20]

### **I.3.3. Description du manuel qualité**

Comme sa présentation et sa structure sont à la libre appréciation de l'entreprise, autant optimiser le travail fourni pour son élaboration et le diffuser de manière large pour faire connaître sa politique qualité auprès de ses différentes cibles externes (clients, prospects, fournisseurs) mais également en interne auprès des collaborateurs. Il peut donc prendre la forme d'un document papier, comme d'une affiche ou d'un site web. Tout est possible. [19]



Les entreprises de petite taille auront un seul manuel qualité alors qu'une entreprise internationale pourra avoir besoin de plusieurs manuels au niveau mondial, national ou régional et d'une hiérarchisation de la documentation plus complexe. Dans tous les cas, le manuel qualité doit être maîtrisé et mis à jour régulièrement.

Le manuel qualité doit servir à assurer la planification, le fonctionnement et la maîtrise efficaces des processus de l'entreprise. C'est un élément clé figurant aux côtés de la politique qualité et des objectifs qualité. [19]

### **I.3.4. Contenu du manuel qualité**

Le manuel qualité doit contenir :

- Le domaine d'application du système de management de la qualité y compris le détail et la justification des exclusions. (Le domaine d'application permet, le cas échéant, de délimiter les zones géographiques et les activités de l'entreprise - produits / services - à prendre en compte dans le système de management de la qualité, Il définit tout ce qui entre dans le champ du système qualité. A contrario, il doit préciser en les justifiant toutes les exclusions éventuelles du système qui ont été décidées).
- Les procédures documentées établies pour le système de management de la qualité ou la référence à celles-ci.
- Une description des interactions entre les processus du système de management de la qualité.

Le manuel qualité peut comprendre toutes les procédures de l'entreprise détaillées ou simplement leur références.

Il doit décrire les différents processus de l'entreprise. [19]

# La partie pratique

## II. Partie Pratique

### II.1. Problématique

Il s'agit pour l'entreprise Propharmal de mettre en place un système qualité et clôturer ainsi la réserve de l'audit d' « Astellas » avant fin Juin 2014. En effet après une réserve émise par le laboratoire pharmaceutique « ASTELLAS » (There is no documented pharmaceutical quality system in place as required by the EU-GMP chapter 1), Propharmal devait rédiger un manuel qualité avant la date citée plus haut. Ce manuel contribuera à l'instauration du système de qualité pharmaceutique conforme aux normes requises (BPF- chapitre 1).

### II.2. Matériel et méthode

#### II.2.1. Matériel :

Références : Les BPF européennes 2014 (Chapitre 1) ; ICH Q10 ; ISO 9001 Version 2008.

Exemples de manuels qualité opérationnels dans des entreprises pharmaceutiques ou autres.

Classeurs des procédures de Propharmal : Classeurs qui contiennent les versions originales des procédures imprimées, classés dans l'armoire de l'assistante de gestion documentaire à Propharmal.

Rapport d'activité de Propharmal : Dossier électronique sous réseau informatique qui contient les documents de travail partagés entre le personnel de tous les services de Propharmal.

Qualims : Logiciel de gestion documentaire à Propharmal qui contient la base de données de tous les documents officiels de cette entreprise. J'ai utilisé cette base de données pour faire une synthèse afin de rédiger le manuel qualité. J'ai utilisé également :

Word : Pour la rédaction et la mise en page du manuel qualité et du mémoire.

Excel : Pour la mise en forme des tableaux d'indicateurs de performances.

#### II.2.2. Méthode :

Pour rédiger le manuel qualité, j'ai établi un plan en me référant aux exemples de manuels qualité des autres entreprises ainsi qu'au référentiel BPF 2014. J'ai ensuite dressé une revue documentaire c'est-à-dire une collecte de données à partir des documents conformes à l'original au service d'assurance qualité et production à Propharmal. J'ai trié et fait une synthèse de ces documents. J'ai pu ainsi rédiger le manuel qualité au fur et à mesure que j'avançais dans mon stage pratique.

Mon travail sur le manuel qualité est terminé. Je l'ai soumis à la responsable Assurance Qualité pour vérification et éventuellement approbation.

## **A-Proposition d'un plan pour le manuel qualité de Propharmal**

J'ai commencé par lire le chapitre 1 du guide des BPF européennes et la ligne directrice ICH Q10 pour connaître les exigences concernant le système qualité pharmaceutique et plus précisément le manuel qualité. J'ai ensuite fait des recherches et consulté des exemples de manuels qualité de différentes entreprises (pharmaceutiques entre autres). J'ai trouvé que la forme de ces manuels était différente mais leur contenu était à peu près le même avec quelques différences près. Les points qui revenaient à chaque fois dans les manuels que j'ai consulté sont les suivants :

Présentation de l'entreprise ; Activités ; Gamme de produits fabriqués ou importés ; Maîtrise de la documentation du système qualité ; Engagement de la direction ; Politique qualité ; Objectifs qualité ; Gestion des ressources ; Production ; Mesure ; Analyse et Amélioration ; ...etc.

Dans les annexes des manuels il y'avait : Organigrammes de l'entreprise ; Equipements de production ; Certificat de conformité aux BPF; ...etc.

En m'inspirant de ces recherches j'ai établi le plan du manuel qualité de Propharmal qui est présenté dans le chapitre « résultats ».

## **B-Rédaction du manuel qualité pour Propharmal**

Il s'agissait de faire un manuel qualité simple pour une première version qui contiendrait l'essentiel des informations sur le système qualité pharmaceutique de Propharmal. Le plus important était de rester conforme aux exigences des normes BPF Européennes - chapitre 1. La taille du manuel en question devait varier entre 20 et 50 pages environ, en fonction de la taille des activités de l'entreprise et du volume des annexes qui reste ouvert.





### **II.3. Résultats**

Les résultats c'est le manuel qualité que j'ai rédigé pour Propharmal.

#### **II.3.1. Le manuel qualité de Propharmal**

# Mémoire de master en pharmacie industrielle

## Laboratoire PROPHARMAL

Manuel qualité		
Numéro : MQ-001	Page 1/63	Exemplaire :
Edition : 001	Date d'application:	
<b><u>Objectif :</u></b>  Le manuel qualité de PROPHARMAL s'intégrera à la pyramide documentaire pour contribuer à la mise en place d'un système qualité pharmaceutique performant.		
<b><u>Historique :</u></b>  N/A		
<b><u>Motif de la révision :</u></b>  Création		
<b><u>Zones concernées :</u></b>  Direction générale ; Direction du site de production ; Assurance qualité ; Laboratoire contrôle qualité, Production ; Supply chain ; Magasin ; Direction technique de production ; NPI ; Commercial.		
<b><u>SIGNATAIRES</u></b>		
 <b>Amel BOUGUETTAYA</b>  Fonction Stagiaire assurance qualité  Le	 <b>Titem ZIARI</b>  Fonction Responsable assurance qualité  Le	
 <b>Sylvain NOEL</b>  Fonction Directeur du site  Le	 <b>Malik AIT SAID</b>  Fonction Directeur général  Le	

### Liste des abréviations :

<b>Lettre</b>	<b>Abréviation</b>	<b>Signification</b>
A	AC	Article de conditionnement
	AFL	Atelier des Formes Liquides
	AFS	Atelier des Formes Sèches
	AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
	APO	Approvisionnement Planning Ordonnancement
	AQ	Assurance qualité
B	BDP	Box de prélèvement
	BMS	Bristol Myers Squibb
	BPF	Bonnes pratiques de fabrication
C	Can	Constat d'anomalie
	CAPA	Corrective action preventive action
	C.eff	Comprimés effervescents
	CQ	Contrôle qualité
	C.S	Comprimés simples
D	Dsn	Désignation
	DT	Directeur technique
E	EQM	Equipements, Qualification, Métrologie
F	F	Non Applicable
G	GRH	Gestion des ressources humaines
	GMP-EU	Good Manufacturing Practices Européennes
	GMP	Good Manufacturing Practices
H	HSE	Hygiène sécurité et environnement
	HPLC	Chromatographie Liquide Haute Performance
	HR	Humidité Relative
I	ICH	Conférences internationales d'harmonisation
	IR	Infra rouge
J	J	Non Applicable
K	K	Non Applicable
L	LAB	Laboratoire
	LCQ	Laboratoire contrôle qualité
	LOG	Logistique
M	Mth	Méthodologie
	Min	Minutes

	Met	Métrologie
	Mag	Magasin
	MC	Méthode de contrôle
	MP	Matière première
	MAN	Maintenance
N	Nett	Nettoyage
	Num	Numéro
	NC	Non conforme
	NA	Non applicable
	NPI	Introduction des nouveaux produits
O	OF	Ordre de fabrication
	OEE	Overall Equipment Effectiveness
	OOS	Out Of Specification
P	POS	Procédure opératoire standardisée
	PRD	Production
	PDV	Plan directeur de validation
	PV	Procès verbal
	PSF	Produit semi fini
	PA	Principe actif
	PF	Produit fini
Q	QAL	Qualité
R	REG	Règlementaire
S	S	Non Applicable
T	T	Température
	Tr	Tours
	TRS	Taux de rendement synthétique
	TOS	Technique opératoire standardisée
U	Util	Utilisation
	UV	Ultra violet
V	V	Non Applicable
W	W	Non Applicable
X	X	Non Applicable
Y	Y	Non Applicable
Z	Z	Non Applicable

## Liste des tableaux :

Tableau I: Tableau des équipements de l'atelier des formes liquides .....	51
Tableau II: Tableau des équipements de l'atelier forme sèche comprimés simples .....	54
Tableau III: Tableau des équipements de l'atelier forme sèche comprimés effervescents .....	57
Tableau IV : Tableau d'adhérence entre production réalisée et production planifiée .....	62
Tableau V: Tableau des TRS et des durées d'immobilisation de l'atelier des formes liquides .....	64
Tableau VI: Tableau des indicateurs CAPA de 2011 à 2013 .....	66
Tableau VII: Tableau des indicateurs d'audit de Mai à Septembre 2013.....	68
Tableau VIII: Tableau des indicateurs de libération de lots du premier semestre de 2014 .....	69
Tableau IX: Tableau des indicateurs de formations 2014.....	70
Tableau X: Tableau des nombres de réclamations de l'année 2013 .....	70
Tableau XI: Tableau des indicateurs de validation du premier semestre de 2014.....	71
Tableau XII: Tableau des indicateurs de qualification 2014.....	71
Tableau XIII: Tableau des indicateurs de métrologie 2014 .....	72
Tableau XIV: Tableau des objectifs de gestion documentaire pour l'année 2014 .....	72
Tableau XV: Tableau de déblocage des MP, des AC, des PSF et libération des PF .....	75
Tableau XVI: Tableau des procédures à PROPHARMAL .....	83



**Liste des figures**

Figure 1: Domaine d'application du système qualité à Propharmal.....	40
Figure 2: Logigramme des processus à Propharmal .....	42
Figure 3: Pyramide documentaire à Propharmal .....	43
Figure 4: Schéma du process de fabrication avec les machines de l'AFL .....	50
Figure 5: Schéma de procès de fabrication avec les machines de l'AFS – C.S .....	53
Figure 6: Schéma de procès de fabrication avec les machines de l'AFS - C.eff.....	56
Figure 7: La qualité des produits pharmaceutiques à travers les étapes de leur cycle de vie .....	59
Figure 8: Procédé formes liquides .....	80
Figure 9: Procédé formes sèches c.s .....	81
Figure 10: Procédé formes sèches c.eff .....	82
Figure 11: Organigramme général de PROPHARMAL .....	89
Figure 12: Organigramme du service d'assurance qualité de PROPHARMAL.....	90

## Sommaire

<b>1. Présentation de l'entreprise .....</b>	<b>36</b>
<b>2. Caractéristiques de ce document .....</b>	<b>37</b>
2.1 Définitions .....	37
2.2 Objet .....	38
2.3 Domaine d'application .....	39
2.4 Propriété et contrôle des copies .....	40
2.5 Modifications .....	41
2.6 Responsabilités .....	41
2.7 Caractère d'obligation .....	41
<b>3. Système de gestion de la qualité .....</b>	<b>42</b>
3.1 Exigences de la documentation .....	42
<b>4. Responsabilités .....</b>	<b>44</b>
4.1 Responsabilités de la Direction .....	45
<b>4.1.1 Engagement de la Direction .....</b>	<b>45</b>
<b>4.1.2 Politique de la Qualité .....</b>	<b>45</b>
<b>4.1.3 Planification de la Qualité .....</b>	<b>46</b>
<b>4.1.4 Gestion des ressources .....</b>	<b>46</b>
<b>4.1.5 Communication interne .....</b>	<b>46</b>
<b>4.1.6 Gestion des changements de fournisseurs de produits .....</b>	<b>47</b>
4.2 Responsabilités du personnel .....	47
<b>5. Gestion des ressources .....</b>	<b>48</b>
5.1 Ressources humaines .....	48
5.2 Parc Equipement / Matériel .....	49
5.3 Environnement de travail .....	59
<b>6. Production et contrôle des process .....</b>	<b>59</b>
6.1 Transfert technologique .....	59
6.2 Qualification .....	59
6.3 Validation .....	60
6.4 Fabrication .....	60
<b>6.4.1 Contrôle du process .....</b>	<b>60</b>
<b>6.4.2 Les indicateurs de performance .....</b>	<b>61</b>
<b>6.4.3 Contrôle du produit .....</b>	<b>73</b>
<b>6.4.4 Contrôle des achats .....</b>	<b>73</b>

6.4.5	Contrôle des non-conformités .....	73
6.4.6	Identification et traçabilité.....	73
6.4.7	Stockage et distribution .....	73
6.4.8	Contrôle des instruments de mesure et monitoring .....	74
6.5	Cessation de la fabrication .....	74
6.6	Déblocage et libération des produits .....	74
<b>7.</b>	<b>Mesure, analyse et amélioration .....</b>	<b>78</b>
7.1	Auto-inspections.....	78
7.2	Système de monitoring de la performance du process et la qualité du produit .....	78
7.2.1	Monitoring et suivi des process .....	78
7.2.2	Monitoring et suivi des produits.....	78
7.3	Système CAPA.....	79
7.3.1	Actions correctives .....	79
7.3.2	Actions préventives .....	79
7.4	Système de gestion des changements .....	79
<b>8.</b>	<b>Liste des annexes .....</b>	<b>80</b>
8.1	Annexe A : Procédés de fabrication à PROPHARMAL.....	80
8.1.1	Annexe A 1 : Procédés formes liquides .....	80
8.1.2	Annexe A 2 : Procédés formes sèches.....	81
8.1.3	Annexe A 3 : Procédés formes effervescentes.....	82
8.2	Annexe B : Liste des procédures à PROPHARMAL.....	83
8.3	Annexe C : Organigrammes du système qualité de PROPHARMAL .....	89
8.3.1	Annexe C 1 : Organigramme général de PROPHARMAL .....	89
8.3.2	Annexe C 2 : Organigramme du service d'assurance qualité de PROPHARMAL.....	90
<b>9.</b>	<b>LISTE DES DESTINATAIRES .....</b>	<b>91</b>

### **1. Présentation de l'entreprise**

PROPHARMAL est un laboratoire pharmaceutique algérien qui a été créé en 1997 et qui s'est spécialisé dans l'importation de médicaments. En 2005, l'entreprise a commencé la production de médicaments. Il s'agit de médicaments de forme :

- Solide : Comprimés simples (nus et enrobés) ; comprimés effervescents.
- Liquide : Solutions et suspensions buvables.

Le siège social de l'entreprise et l'unité de production se trouvent dans la zone d'activité Amara (Route de Ouled Fayet) à Cheraga, Alger. Avec un deuxième site à 50 mètre de l'entreprise qui sert pour l'instant de dépôt de produits finis. Les bâtiments de production possèdent une surface de 2728 m<sup>2</sup>.

Les installations ont été conçues et bâties en tenant compte des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), de façon à ce que les opérations se réalisent à l'intérieur de salles propres à environnement contrôlé, en vue de protéger les produits de tout type de contamination.

Le personnel a été formé en matière de BPF, afin que tous les process soient conformes aux normes.

PROPHARMAL a endossé le compromis d'assurer la qualité des produits par le biais de l'application des BPF et suivant une gestion d'analyse de risque qualité sur une base scientifique.

Depuis 2002, UPSA, (Actuellement BMS) société de production pharmaceutique internationale, a cédé des licences de fabrication à PROPHARMAL. Les médicaments, sous licence, sont les suivants :

1. Sirop pédiatrique de paracétamol 3%.
2. Comprimés Effervescents Aspirine vitamine C 330 mg.
3. Comprimés Effervescents Vitamine C 1g.
4. Comprimés Effervescents EFFERALGAN Vitamine C 500 mg.
5. Comprimés EFFERALGAN paracétamol 500 mg.
6. Comprimés UPFEN 200mg.

Par ailleurs, PROPHARMAL a initié la fabrication des médicaments dans le cadre d'une sous-traitance pour plusieurs laboratoires locaux à savoir :

1. UNILAB PHARMACEUTICALS
2. DAR EL-DAWA

3. GENIRIC LAB

4. AGD PHARM

Tous ces produits sont fabriqués dans l'unité de production, composée de quatre ateliers:

A) Atelier des formes liquides.

B) Atelier des formes sèches : comprimés simples.

C) Atelier des formes sèches : comprimés effervescents.

D) Atelier de conditionnement piluliers.

La fabrication de ces médicaments est localisée sur ce site qui comprend également un laboratoire de Contrôle Qualité, des locaux pour l'entreposage des matières premières, des articles de conditionnements et les produits finis ainsi que des bureaux.

Les produits PROPHARMAL sont fabriqués pour le marché algérien. Un projet d'extension pour la fabrication d'autres produits pharmaceutiques est initié et ceci par la construction d'une nouvelle usine à 50 mètres du site de production actuel.

## **2. Caractéristiques du document « manuel qualité »**

### **2.1 Définitions**

Qualité : Le degré auquel un ensemble de propriétés d'un produit, système ou process satisfait aux exigences requises.

Système de la Qualité Pharmaceutique : Système de gestion pour orienter et contrôler une entreprise pharmaceutique par rapport à la qualité.

Manuel de la Qualité : Document spécifiant le système de gestion de la qualité d'une organisation.

Objectifs de la Qualité : Un moyen de traduire la politique et les stratégies de qualité en activités mesurables.

Politique de la Qualité : Intentions et direction globale d'une organisation par rapport à la qualité telles qu'elles sont exprimées formellement par la Direction générale.

Direction générale: La ou les personnes dirigeant une entreprise ou site au niveau le plus haut avec l'autorité et la responsabilité pour mobiliser les ressources.

Gestion des connaissances : Une approche systématique pour acquérir, analyser, emmagasiner et partager des informations relatives aux produits, aux process de fabrication, aux matières premières et aux articles de conditionnement.

Gestion du risque pour la qualité : C'est un processus systématique pour l'évaluation, le contrôle, la communication et la revue des risques pour la qualité des produits tout au long de son cycle de vie.

Processus : Ensemble d'activités corrélées ou interactives qui transforme des éléments d'entrée en éléments de sortie.

Processus stratégique : Le processus stratégique consiste, pour une organisation, en une succession d'étapes qui l'amènent à définir son identité propre et ses valeurs, ce qu'elle veut faire et la manière dont elle entend le faire.

Procédure : Manière spécifiée d'effectuer une activité ou un processus.

Process : Ensemble des étapes ou transformations nécessaires à la fabrication d'un produit. Succession des phases d'un mode de fabrication. Le process peut être manuel, mécanisé voire complètement automatisé. Généralement spécifique à chaque entreprise et couvert par le secret de fabrication.

Procédé : C'est une méthode, une technique utilisée pour la réalisation d'une tâche, ou la fabrication d'un matériau ou d'un produit fini. En qualité totale, un procédé est une activité humaine ayant des éléments d'entrées (matières premières ou personnes) et des éléments de sorties (produits finis ou personnes). Il y a donc bien transformation d'objets ayant certaines caractéristiques en objets en possédant d'autres.

### **2.2 Objet**

Ce Manuel a été développé en suivant le référentiel des BPF (version 2014) et à un degré moindre le référentiel de la Directive ICH Q10, sur le « Système de Qualité Pharmaceutique ». Il définit et décrit le Système de la Qualité de PROPHARMAL, détermine les responsabilités du personnel et établit des procédures générales pour tout ce qui concerne la qualité.

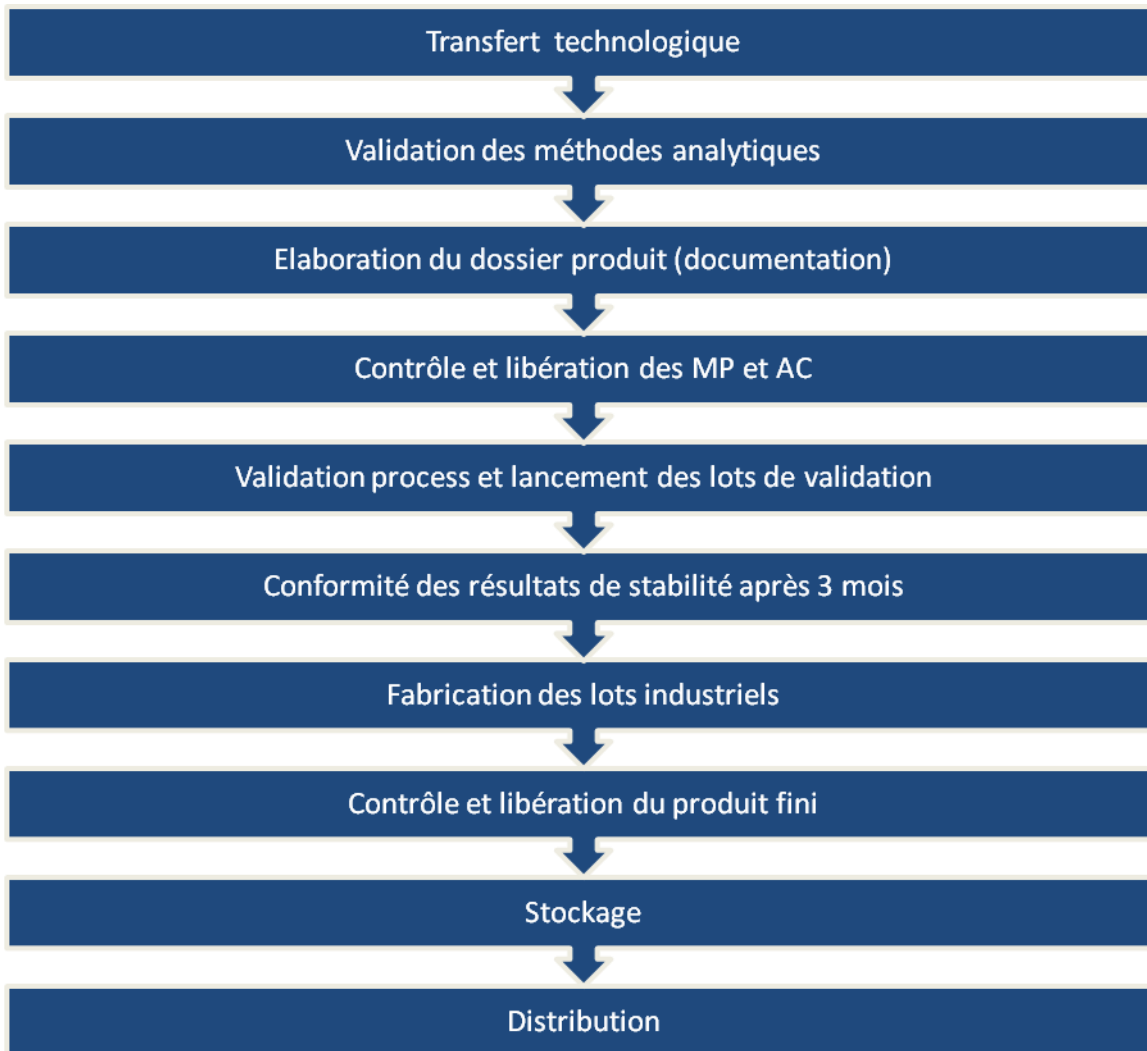
Le Système de Qualité à Propharmal permet :

- D'assurer que chaque lot de produit est fabriqué de façon à ce qu'il soit conforme aux spécifications approuvées selon l'Autorisation de Mise sur le Marché accordée par les autorités locales.
- D'établir et de maintenir de façon effective le contrôle et le monitoring de la performance des process et systèmes mis en place.
- D'analyser le risque qualité et d'évaluer son impact pour le maîtriser et pour qu'il puisse être progressivement réduit dans le cadre de l'amélioration continue.

### **2.3 Domaine d'application**

Le Système de la Qualité de PROPHARMAL s'applique tout au long du cycle de vie des produits :

- Transfert technologique (de la production et contrôle analytique entre laboratoires pharmaceutiques) préparation et constitution de la partie documentaire.
- Validation des méthodes analytiques.
- Elaboration du dossier produit (documentation).
- Contrôle et libération des MP et AC afin d'autoriser leur accès à la production.
- Validation du process ( 03 lots de tailles industrielles ).
- Conformité des résultats de stabilité après 3 mois.
- Fabrication des lots industriels dans des locaux, avec des utilités et équipements déjà qualifiés.
- Libération après contrôle par le laboratoire en vue de mettre le produit sur le marché.
- Stockage dans des dépôts adéquats et distribution vers des clients agréés (grossistes).
- Archivage (sauvegarde de la documentation et d'échantillons et suivi du produit).



**Figure 1: Domaine d'application du système qualité à Propharmal**

#### **2.4 Propriété et contrôle des copies**

Ce Manuel de Qualité appartient à PROPHARMAL et contient des informations et données confidentielles.

L'utilisation et/ou la reproduction, totale ou partielle, de ce Manuel de Qualité ne peut être réalisée qu'avec la permission écrite de la direction générale et dans les conditions spécifiées par elle.

La diffusion de copies de ce Manuel se fera en suivant ce qui est indiqué dans la procédure « Edition, gestion et suivi des documents à PROPHARMAL, référence : POS-QAL-001 en vigueur.



### a) Copies « contrôlées ».

Chacune des Directions de l'entreprise reçoit une copie contrôlée : Direction Générale (DG), service Commerciale, Direction Technique, service Production, service d'Assurance de la Qualité et service de Contrôle de la Qualité.

Ces copies seront accessibles au personnel de ces Directions, à des fins de consultation.

### b) Copies « non contrôlées »

Avec l'autorisation du service Assurance de la Qualité on pourra livrer des copies « non contrôlées » de ce Manuel aux clients, aux autorités responsables, et aux auditeurs externes...etc.

## **2.5 Modifications**

Toute modification portée à ce document exigera une nouvelle version. Ces modifications seront faites en suivant la procédure « Edition, gestion et suivi des documents à PROPHARMAL », référence : POS-QAL-001 en vigueur.

## **2.6 Responsabilités**

Ce Manuel est rédigé sous la responsabilité du service Assurance de la Qualité, révisé par la Direction du site et approuvé par la Direction Générale.

## **2.7 Caractère d'obligation**

Le contenu de ce Manuel de la Qualité doit être connu, compris et appliqué par tout le personnel de Propharmal, en fonction des responsabilités de chaque poste de travail.

3. Système de gestion de la qualité

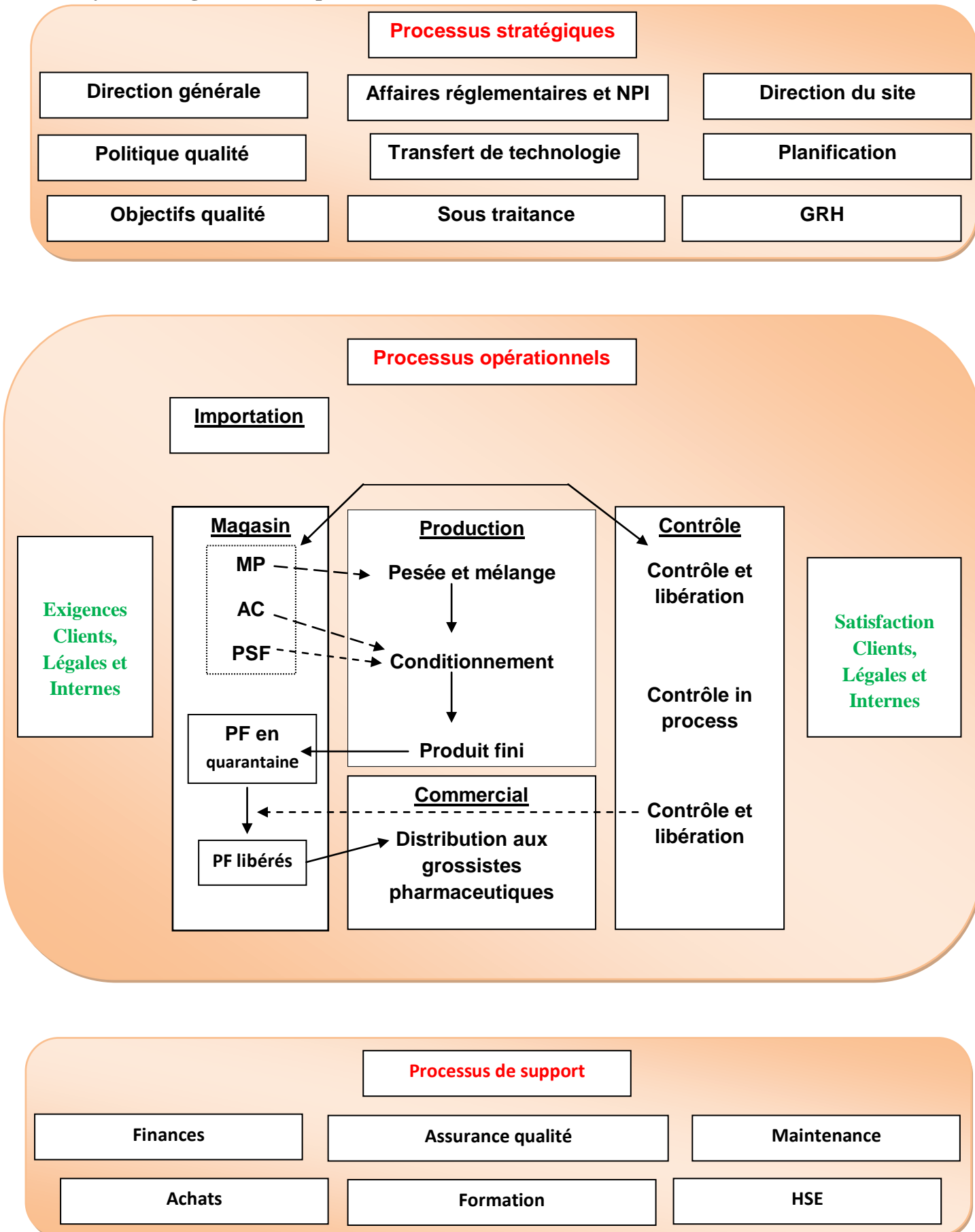


Figure 2: Logigramme des processus à Propharmaal

### 3.1 Exigences de la documentation

La documentation de Propharmal définissant le Système de la Qualité s'organise en quatre niveaux :

- Le **niveau I** définit l'organisation du Système de la Qualité et correspond à ce *Manuel de Qualité ; Plan directeur de validation ; Site Master File et Politique qualité*.
- Le **niveau II** décrit les activités des processus. Ce sont les *Procédures générales du système*.
- Le **niveau III** décrit la façon de réaliser les opérations et est constitué par les *Documents opérationnels* (Techniques opératoires, modes opératoires et protocoles).
- Le **niveau IV** est constitué par les enregistrements ou Relevés (log book ; annexes ; check list ; PV et comptes rendus). Il apporte la preuve du bon fonctionnement du système de management de la qualité.

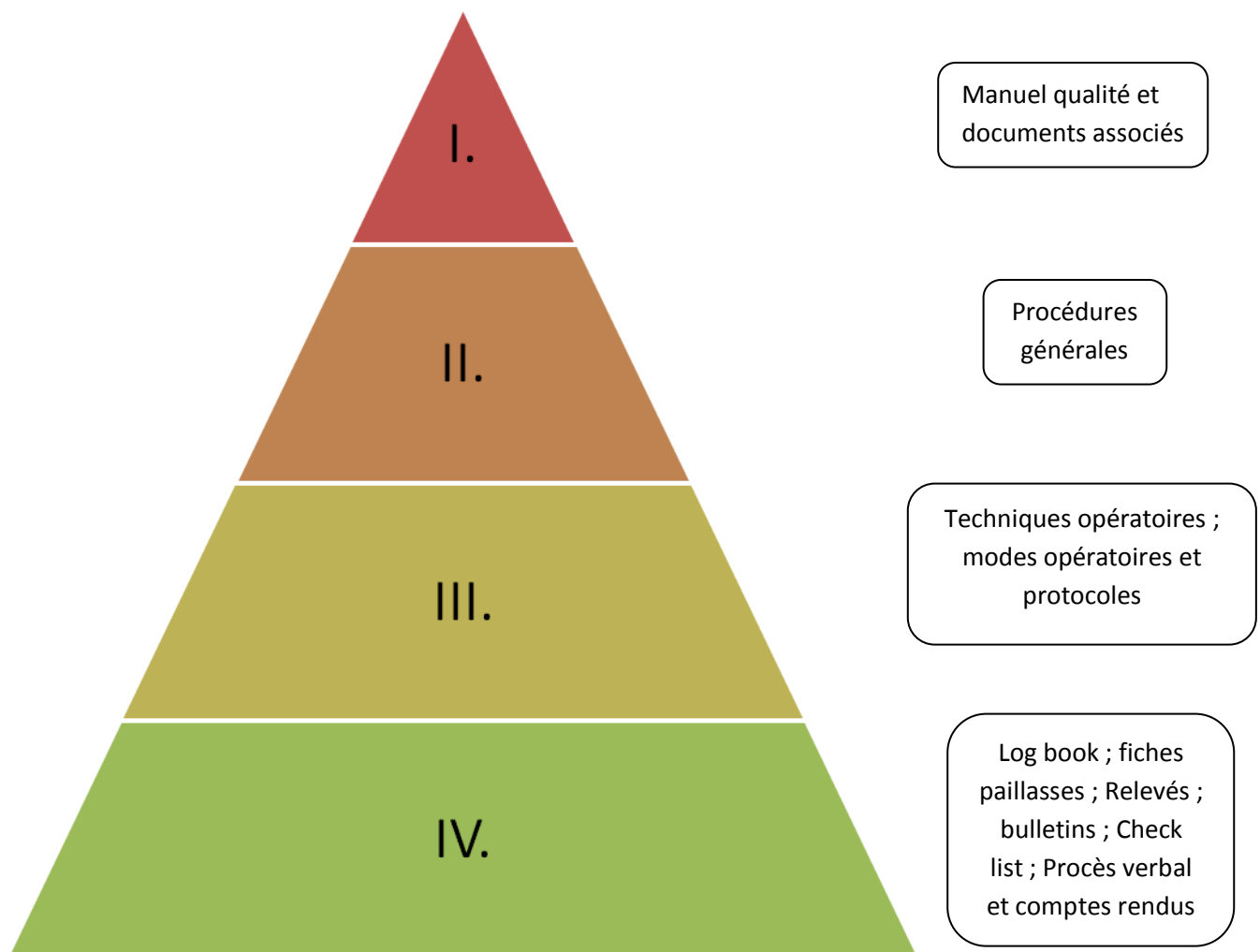


Figure 3: Pyramide documentaire à Propharmal

Le service « Assurance Qualité » a la responsabilité de veiller à l'élaboration des documents, leur révision, leur approbation, leur diffusion, ainsi que leur mise à jour et leur archivage. Les documents sont contrôlés à plusieurs niveaux :

- Ils sont revus et approuvés avant leur application pratique ;
- Ils sont mis à jour lorsque cela s'avère nécessaire ;
- Ils sont identifiés par l'apposition du cachet qui reflète le statut du document (conforme à l'original ; copie contrôlée ; copie non contrôlée ; en projet ; annulée et remplacée,... etc) ;
- La version en vigueur des documents applicables se trouve disponible dans les postes de travail des utilisateurs ;
- Les copies des anciennes versions des documents en vigueur sont détruites lors de la diffusion de la nouvelle version sauf les originaux identifiés qui sont archivés au niveau de l'assurance qualité.
- Ils sont conservés, contrôlés et archivés durant les périodes de temps spécifiés par le logiciel QUALIMS DOC.

#### **4. Responsabilités**

La mise sur le marché de médicaments de qualité est la conséquence de l'engagement de la direction à respecter les normes avec la participation de tout le personnel de l'entreprise.

### **4.1 Responsabilités de la Direction**

#### **4.1.1 Engagement de la Direction**

La Direction générale de PROPHARMAL s'est engagée à développer, à implanter le Système de la Qualité, son monitoring et son suivi afin d'améliorer continuellement son efficacité. Pour ce faire :

- Elle établit la politique de qualité ;
- Elle détermine les objectifs de qualité (par les indicateurs qualité);
- Elle veille à ce que le personnel de l'entreprise connaisse et applique les exigences légales et réglementaires en vigueur concernant la fabrication de médicaments (par la formation continue);
- Elle communique au personnel de l'entreprise la politique et les objectifs de qualité ;
- Elle assure la disponibilité des ressources nécessaires, tant humaines que matérielles.
- Elle donne son support au Système de la Qualité et veille à ce que la communication en rapport à la qualité des produits soit rapide et efficace.

**Signature du directeur de site**

**Signature du directeur général**

#### **4.1.2 Politique de la Qualité de PROPHARMAL**

L'équipe du site de Propharmal veut répondre à la demande du marché pharmaceutique en Algérie. Pour satisfaire l'exigence croissante des clients en termes de qualité, de coût, de délai, de service, Propharmal investit dans les hommes et le matériel et développe une organisation pour répondre aux standards BPF de la norme européenne. En tant que directeur du site, j'adhère au projet de Propharmal et veux en être l'un des artisans avec toute l'équipe.

**Signature du directeur de site**

### **4.1.3 Planification de la Qualité**

- La Direction Générale de PROPHARMAL définit et communique les objectifs de la qualité.
- Tous les échelons de l'entreprise s'engagent à atteindre les objectifs de la qualité.
- Les objectifs de la qualité s'alignent sur la stratégie de l'entreprise et correspondent à la politique qualité.
- Des indicateurs de qualité en rapport avec les objectifs de la qualité sont établis. Ils font l'objet de monitoring et les résultats sont utilisés pour l'amélioration du Système.

### **4.1.4 Gestion des ressources**

La Direction Générale de PROPHARMAL s'engage à déterminer et à fournir les ressources appropriées (humaines et matérielles) afin que le système de la qualité soit implémenté et maintenu de façon appropriée et à améliorer continuellement son activité.

### **4.1.5 Communication interne**

A l'intérieur de l'entreprise la communication entre les différents niveaux et fonctions est assurée par:

- La documentation du système et sa diffusion;
- Les circuits d'information établis pour les activités possédant une incidence sur la qualité des produits.
- Des réunions (comptes rendus).
- Des affiches.

La Direction Générale s'engage à faciliter toutes les lignes de communication internes.

Les principaux types de communication à Propharmal :

Type de communication	Contenu de communication	Moyen de communication
Ascendante	Indicateurs de qualité Propositions d'amélioration	Inputs aux revues de qualité ; Constats d'anomalies
Descendante	Politique de qualité Objectifs	Affichage de la Déclaration de la politique de qualité Plans dérivés des revues de qualité
Interdépartementales	Informations générales Planification Assurance de la qualité Comité des opérations  Avis	Comptes rendus, communications, e-mails Réunions de planification et suivi Revue de qualité ; comité qualité Réunion de tous les responsables des services avec le directeur du site et le directeur général de Propharmal.  E-mail

### **4.1.6 Gestion des changements de fournisseurs de produits**

Lorsqu'il y a un changement en matière de propriété d'un produit les responsabilités de chacune des entreprises impliquées sont définies et l'information nécessaire est transmise.

### **4.2 Responsabilités du personnel**

La Direction Générale de PROPHARMAL a défini la responsabilité et l'autorité des différentes fonctions, ainsi que leurs rapports dans l'organisation. Voir l'organigramme de Propharmal dans l'annexe C.

Si la personne responsable d'une fonction est absente, ses responsabilités seront assumées par son supérieur immédiat, qui pourra, toutefois, déléguer sa réalisation pratique.

La Direction Générale délègue au service Assurance de la qualité l'autorité et la responsabilité pour:

- Assurer le développement, l'application et le suivi du système de gestion de la qualité ;
- Informer la Direction Générale sur le fonctionnement du système et des besoins d'amélioration ;
- Assurer les formations initiales et continues des BPF.

Les responsabilités de l'entreprise sont assumées par les employés des postes clés à Propharmal qui sont le *pharmacien Directeur Technique*, le *responsable Assurance Qualité*, le *responsable de Production* et le *responsable du Contrôle de la Qualité*.

- *Le pharmacien directeur technique* doit certifier avant toute libération que chaque lot de médicament a été fabriqué et contrôlé selon les BPF et selon le dossier d'autorisation de mise sur le marché.
- *Le responsable de production* doit s'assurer que les produits sont fabriqués et stockés en conformité avec les instructions correspondantes, selon les process validés, que les locaux et le matériel de production utilisés dans les process sont entretenus et qualifiés; qu'une formation initiale et continue du personnel de la production est assurée et adaptée aux besoins.
- *Le responsable Assurance qualité* doit identifier et évaluer les problèmes ayant rapport avec la qualité, réalise des auto-inspections périodiques, propose des solutions aux problèmes de qualité et vérifie qu'ils ont été résolus (actions correctives), réalise des actions afin de prévenir l'apparition de problèmes de qualité (actions préventives), contrôle les produits non conformes jusqu'à ce que des actions correctives *aient été prises et communique* à la Direction les problèmes en matière de qualité.
- *Le responsable du laboratoire de Contrôle qualité* doit évaluer et analyser les produits dans toutes les étapes de la fabrication, des matières premières aux produits finis.

## **5. Gestion des ressources**

### **5.1 Ressources humaines**

Le personnel qui est en contact direct avec le produit (préparation, compression, conditionnement primaire et secondaire, contrôle qualité,...etc), ainsi que le personnel chargé de la maintenance des équipements de production doit avoir des compétences bien précises (études, formation, expérience) qui sont définies dans les fiches de poste.



Afin de disposer du personnel nécessaire, en quantité et compétence, le service de Ressources Humaines, en collaboration avec les différents services, indique à la Direction les besoins en matière de personnel. Le responsable du service de Ressources Humaines doit:

- Déterminer et documenter les compétences nécessaires pour chacune des fonctions et postes en matière d'études, de formation et d'expérience.
- Connaître le niveau d'études, la formation et l'expérience du personnel de l'entreprise et maintenir des fiches actualisées.
- Dispenser la formation nécessaire, établir le plan de formation et le maintenir à jour face à de nouvelles nécessités.

Tout le personnel de l'entreprise doit connaître :

- La politique de qualité ;
- Les exigences du Système de la Qualité ;
- La nécessité de satisfaire aux BPF et aux exigences des autorités responsables ;
- L'impact de son travail sur la qualité des produits ;
- Leurs rôles et responsabilités ;
- Les conséquences des déviations dans l'application des procédures.

### **5.2 Parc Equipement /Matériel**

Le matériel ainsi que les équipements font l'objet d'un plan de maintenance. Leur remise en état est menée de façon à ce qu'elle ne nuise pas à la qualité des produits. Le matériel défectueux est retiré du process de production et du contrôle qualité et clairement étiqueté en tant que tel, toute cette gestion (acquisition, emplacement et statut) est gérée par le logiciel Qualims module EQM (logiciel validé), les plans suivants illustrent les différentes lignes existant dans les ateliers de fabrication à Propharmal.

A-Présentation de l'atelier formes liquides :

1- Schéma de process de fabrication avec les machines :

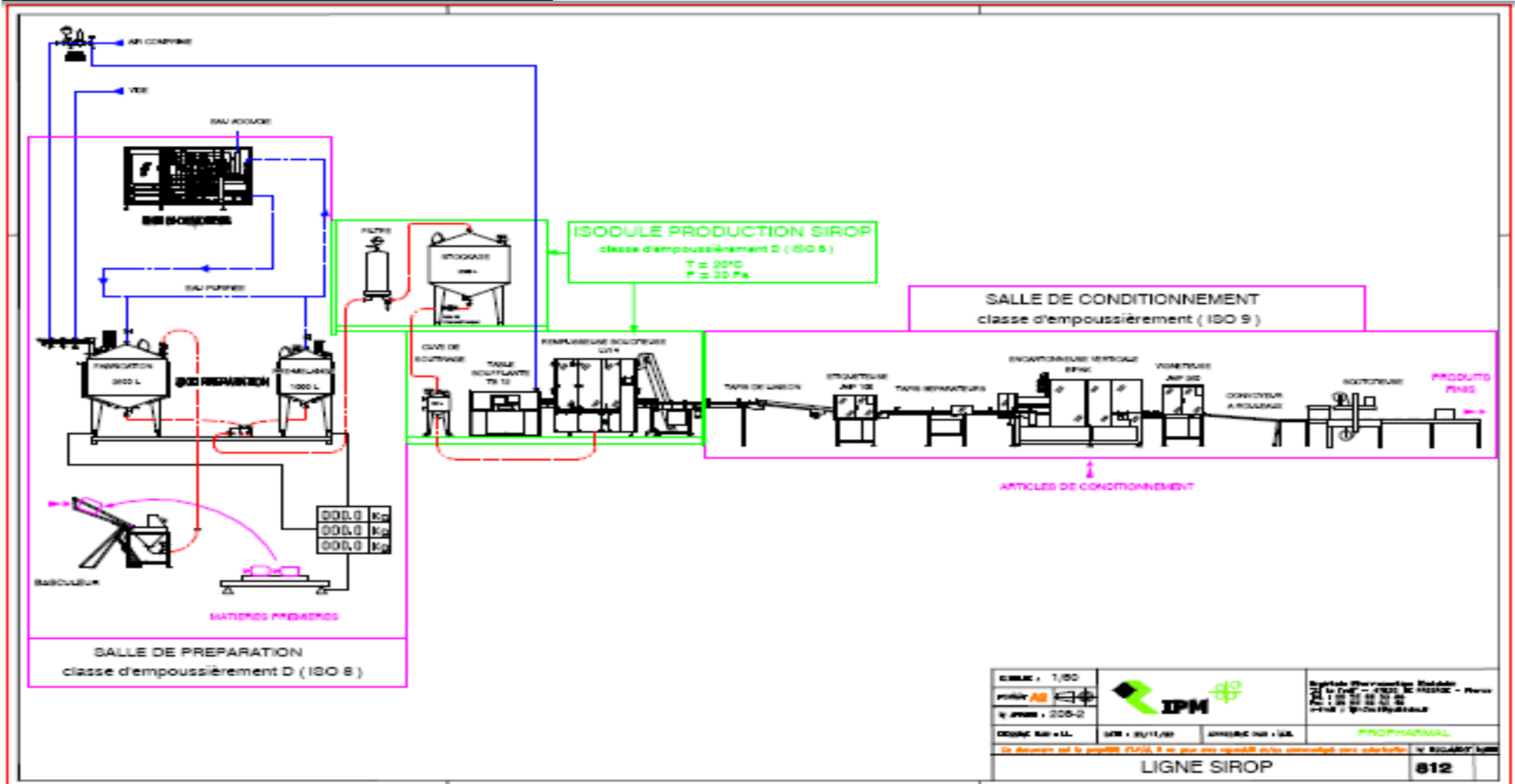


Figure 4: Schéma du process de fabrication avec les machines de l'AFL

## Mémoire de master en pharmacie industrielle

### 2- Identification des équipements :

**Tableau I: Tableau des équipements de l'atelier des formes liquides**

Local	Equipement	Marque / type	Spécifications
Préparation Salle N° : AFL-02 Air : classe D T°C : 20+/-2°C HR inférieur à 65%	Basculeur de sac avec trémie	Marque : CERAM Modèle : SC 200	Inox inoxydable 316 XL
	Cuve de préparation 1 000 Litres	Marque : Lacour sa Modèle : 1000L	- Inox inoxydable316 XL - Double paroi Froid et chaud - transfert sous vide + NEP (Commande automatique) - agitateur avec variateur de vitesse -Système de contrôle du poids automatique -Nettoyage et rinçage automatique
	Cuve de préparation 2 500 Litres	Marque : Lacour sa Modèle : 2500L	- Inox inoxydable 316 XL - Double paroi Froid et chaud - transfert sous vide + NEP (Commande automatique) - agitateur avec variateur de vitesse -Système de contrôle du poids automatique -Nettoyage et rinçage automatique
	Cuve de stockage C3000 litres	Marque : GOAVEC Modèle : 3000L	- Inox inoxydable 316 XL -Nettoyage et rinçage manuel
Salle N° : AFL-03 Air : classe D T°C : 20+/-2°C HR inférieur à 65%	Unité de filtration	Marque : Sartoris Modèle : 392013142TT112C	- Inox inoxydable 316 XL -Système de contrôle de la saturation du filtre (pression) -Mobile
	Cuve de stockage C2500 litres	Marque : S-T-A-I Modèle : 2500L	- Inox inoxydable 316 XL -Système d'agitation -NEP (commande automatique) -Nettoyage et rinçage automatique
Conditionnement	Cuve de soutirage 50L	Marque : Lacour sa Modèle : 50L	-Inox inoxydable 316 XL -Système de détection du niveau du liquide

## Mémoire de master en pharmacie industrielle

primaire Salle N° : AFL-04 Air : classe D T°C : 20+/-2°C +- HR inférieur à 65%			-Mobile -Vanne de fermeture -Nettoyage et rinçage automatique
	Souffleuse de flacons	Marque : MACOFAR Modèle : TB12	-Alimentation manuelle des flacons -Commande automatique relié avec la remplisseuse des flacons
	Unité de remplissage sertissage	Marque : MACOFAR Modèle : LVI 4	-Commande automatique -Adaptable à différents formats (volumes) -Sertissage capsule en aluminium -Cadence réelle : 3 000 coups /heure
Conditionnement secondaire Salle N° : AFL-05 Air : classe D T°C : 20+/-2°C HR inférieur à 65*%	Imprimante et poseuse d'étiquette	<b>Poseuse étiquette :</b> Marque : JMP Modèle : 100 <b>Imprimante étiquette :</b> Marque : TOSHIBA Modèle : B-372-QP	-pose et impression d'étiquette automatique -Cadence réelle : 3 500 coups /heure
	Encartonneuse	Marque : PROMATIC Modèle : BIPAK	-Machine semi automatique -Cadence réelle machine 40coup /minute (40 botte/minute) -Sur le convoyeur transporteur des flacons dispose d'un système de fixation des gobelets sur les flacons
	Vigneteuse	<b>Poseuse des vignettes</b> Marque : JMP Modele : 250 <b>Imprimante vignette</b> Marque : TOSHIBA Modele : B-372-QP	-Pose des vignettes -Cadence réelle : 5 000 coups /heure
	Scotcheuse	Marque : SIAT Modèle : SK2A	-Machine semi automatique. -Elle a la possibilité de scotcher plusieurs formats des caisses

**B-Présentation de l'atelier formes sèches comprimés simples :**

**1- Schéma de procès de fabrication avec les machines :**

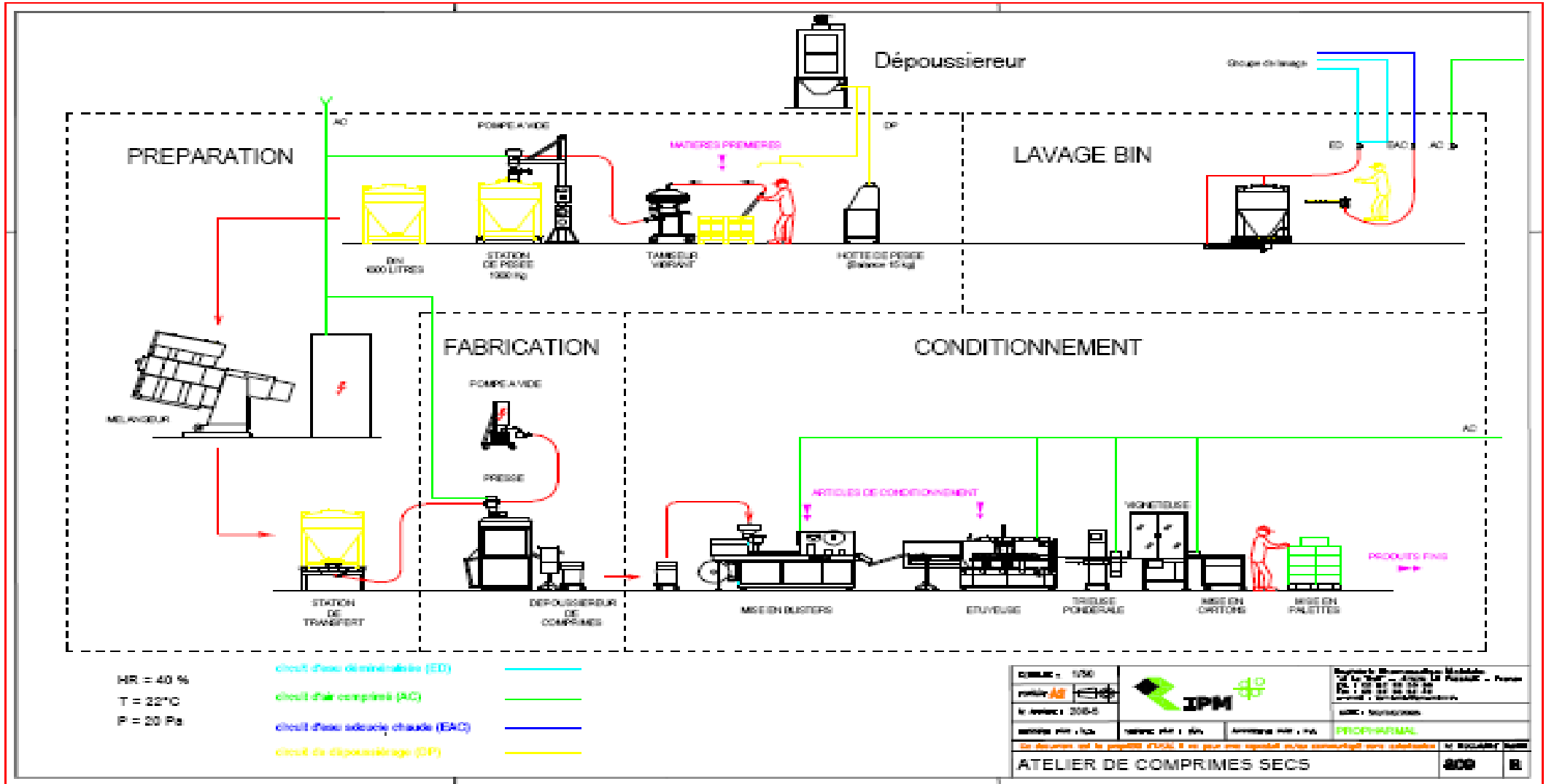


Figure 5: Schéma de processus de fabrication avec les machines de l'AFS – C.S

## Mémoire de master en pharmacie industrielle

### 2- Identification des équipements :

**Tableau II: Tableau des équipements de l'atelier forme sèche comprimés simples**

Local	Equipement	Marque / type	Spécifications
préparation Salle N° : AFS-03 Air : classe D T°C : 20+/-2°C HR inférieur à 50%	Mélangeur	Marque : ZANCHETTA Modèle : FSA 1200	-Commande automatique -Inox inoxydable 316 XL -Variateur de vitesse de mélange en fonction du temps -Capacité du bin 1000 kg(1000 m) -Fixation magnétique du bin -Système de sécurité très sophistiqué pendant son fonctionnement
	Pupitre-mélangeur	Marque : ROMACO Modèle : N/A	-System pour contrôler automatiquement le mélangeur
	Système de transfert de poudre	Marque : ZANCHETTA Modèle : 3VT22	-Transfert de la poudre sous vide -Commande automatique
	Cabine de pesée	Marque : TELSTAR Modèle : CCP 1350	-Relie avec un system de dépoussiérage -Possède un système de filtration
compression Salle N° : AFS-02 Air : classe D T°C : 20+/-2°C HR inférieur à 50%	Presse a comprimé	Marque : RONCHI Modèle : PA30	-Commande automatique -La machine possède d'un détecteur de métaux -Cadence réelle : 50 000 comprimés /heure -Transfert automatique de la poudre (utilisation d'un filtre, pompe à vide) -Système d'éjection automatique des comprimés non conforme
	Détecteur de metal	Marque : LOCK inspection Modèle : MET 30	-Détection automatique du métal dans les comprimés au cour de la production -Système d'éjection automatique des comprimés non conformes
Conditionnement	Thermoscelleuse	Marque : HORN+NOACK Modèle : DPN 760	-Machine automatique -Système d'éjection automatique des blisters non conformes -Cadence réelle machine 35 coup /minute (105 blister/minute)
	Caméra	Marque : LAETUS Modèle : polyphem 1030 plus	-Surveillance automatique des blisters au cours de la production (présence comprimés dans les blisters)
	Contrôleur code à barre	Marque : LAETUS Modèle : Polyphem 1030 plus	-Contrôle automatique du code à barre sur les blisters

## Mémoire de master en pharmacie industrielle

Salle N° : AFS-05 Air : classe D T°C: 20+/-2°C HR inférieur à 50%	<b>Etuyeuse</b>	<b>Marque : PROMATIC</b> <b>Modèle : AS60</b>	-Machine automatique -Système de contrôle présence notice et étuis -Système d'éjection automatique des boites non conformes -Cadence réelle machine 45 coups/minute (45 boite/minute)
	<b>Contrôleur code à barre</b>	<b>Marque : LAETUS</b> <b>Modèle : ARGUS 1000</b>	-Contrôle automatique du code à barre sur les notices et les étuis
	<b>Trieuse pondérale</b>	<b>Marque : GARVENS</b> <b>Modèle : S2</b>	-Contrôle automatique du poids ou cour de la production -Système d'éjection automatique des boites non conformes
	<b>Vigneteuse</b>	<b>Marque : AVERY DENNISON</b> <b>Modèle : ALS 230</b>	-Machine automatique -Système de contrôle présence vignette sur les boites -Système d'éjection automatique des boites non conformes
	<b>Scotcheuse</b>	<b>Marque : SIAT</b> <b>Modèle : S8-S</b>	-Machine semi automatique. -Elle a la possibilité de scotcher plusieurs formats des caisses

C-Présentation de l'atelier formes sèches comprimés effervescents :

1- Schéma de procès de fabrication avec les machines :

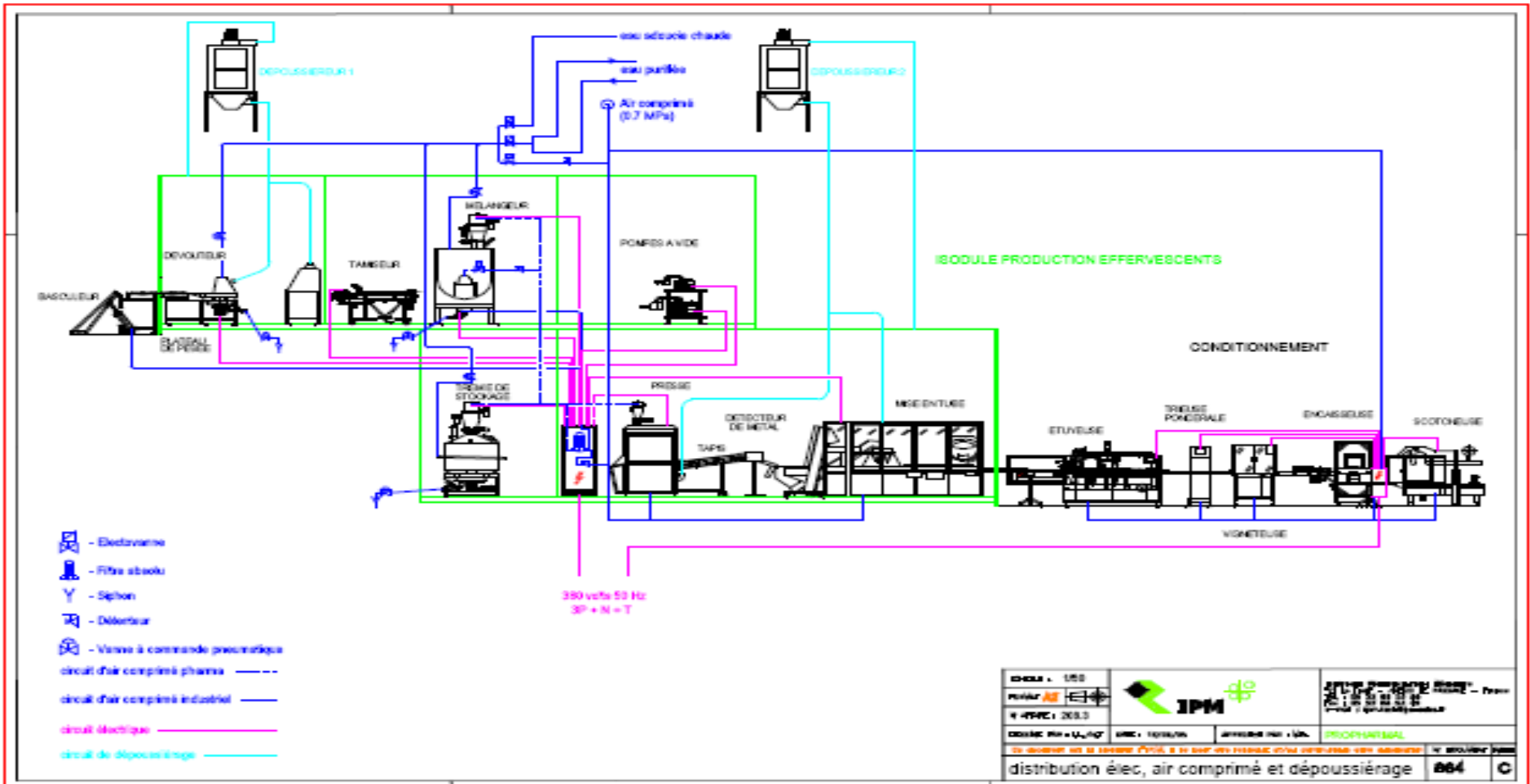


Figure 6: Schéma de processus de fabrication avec les machines de l'AFS - C.Eff



## Mémoire de master en pharmacie industrielle

### 2- Identification des équipements :

**Tableau III: Tableau des équipements de l'atelier forme sèche comprimés effervescents**

Local	Equipement	Marque / type	Spécifications
Salle de pesée N° : AFEF-01 Air : classe D T°C : 20+/-2°C HR inférieur à 30%	Basculeur	Marque : CERAM Modèle : C250	-Système à commande pneumatique -Poids maximum opérationnelle 40 kg
	Dévouteur	Marque : CERAM Modèle : C250	-Relie avec un système de dépoussiérage -Possède un système de filtration
	Haute de pesé	Marque : DEFINDUSTRIES Modèle : N/SP	-Relie avec un system de dépoussiérage -Possède un système de filtration
Salle préparation N° : AFEF-01 Air : classe D T°C : 20+/-2°C HR inférieur à 30%	Mélangeur	Marque : NUOVA GUSEO Modèle : MG20-RB-S	-Commande automatique -Inox inoxydable 316 XL -Variateur de vitesse de mélange -Transfert de la poudre sous vide -Nettoyage et rinçage automatique -NEP (Commande automatique)
	Tamiseur centrifuge	Marque : CERAM Modèle : TS4	-Tamisage de la poudre au cour de transfert
	Cuve de stockage	Marque : CERAM Modèle : EC500R/C820	-Inox inoxydable 316 XL -Transfert de la poudre sous vide -Nettoyage et rinçage automatique -NEP (Commande automatique)
	Pompe avide	Marque : BECKER Modèle : U4-100 SA/K	-commande automatique
	Pompe avide	Marque : BECKER Modèle : VT4-40	-commande automatique
Compression/Mise en tube Salle N° : AFEF-02	Presse a comprimé	Marque : FETTE Modèle : Perfecta 2100	-Commande automatique -La machine possède un détecteur de métaux -Cadence réelle : 50 000 comprimés /heure -Transfert automatique de la poudre (utilisation d'un filtre, pompe avide)

## *Mémoire de master en pharmacie industrielle*

<b>Air : classe D</b> <b>T°C : 20+/-2°C</b> <b>HR inférieur à 30%</b>	Data control	Marque : FETTE Modèle : 386SX	-Système de sécurité et de contrôle machine -Surveillance automatique de la machine -Facile à utiliser
	Détecteur de metal	Marque : LOCK inspection Modèle : MET 30+	-Détection automatique du métal dans les comprimés au cour de la production -Système d'éjection automatique des comprimés non conformes
	Entubeuse des comprimés	Marque : PHARMACHINE Modèle : TP 1500	-Machine semi automatique, -Système de contrôle quantité des comprimés dans les tubes -Système d'éjection automatique des tubes non conformes -Cadence réelle : 65 tubes / minute.
<b>Local conditionnement</b> <b>Salle N° : AFEF-04</b> <b>Air : classe D</b> <b>T°C : 20+/-2°C</b> <b>HR inférieur à 30%</b>	Etuyeuse	Marque : PROMATIC Modèle : P100	-Machine automatique -Système de contrôle présence notice et étuis -Système d'éjection automatique des boites non conformes -Cadence réelle machine 45 coup /minute (45 blisters/minute)
	Trieuse pondérale	Marque : GARVENS Modèle : S2	-Contrôle automatique du poids au cours de la production -Système d'éjection automatique des boites non conformes
	Contrôleur code à barre	Marque : LAETUS Modèle : ARGUS 6012	-Contrôle automatique du code à barre sur les notices et les étuis
	Vigneteuse	Marque : AVERY DENNISON Modèle : ALS 230	-Machine automatique -Système de contrôle présence vignette sur les boites -Système d'éjection automatique des boites non conformes
	Scotcheuse	Marque : SIAT Modèle : SM11.PC	-Machine semi automatique. -Elle a la possibilité de scotcher plusieurs formats des caisses

## 5.3 Environnement de travail

Les conditions environnementales susceptibles d'affecter les produits, le personnel et/ou l'environnement extérieur ont été identifiées et les mesures nécessaires ont été prises afin de s'assurer qu'elles font l'objet de monitoring et sont maintenues sous contrôle.

Le personnel de Propharmal a la responsabilité de contribuer à l'instauration d'une ambiance de travail appropriée de par un comportement professionnel, en communiquant par exemple les défaillances détectées.

## 6. Production et contrôle des process

La qualité des produits est le résultat de l'ensemble des étapes du cycle de vie.

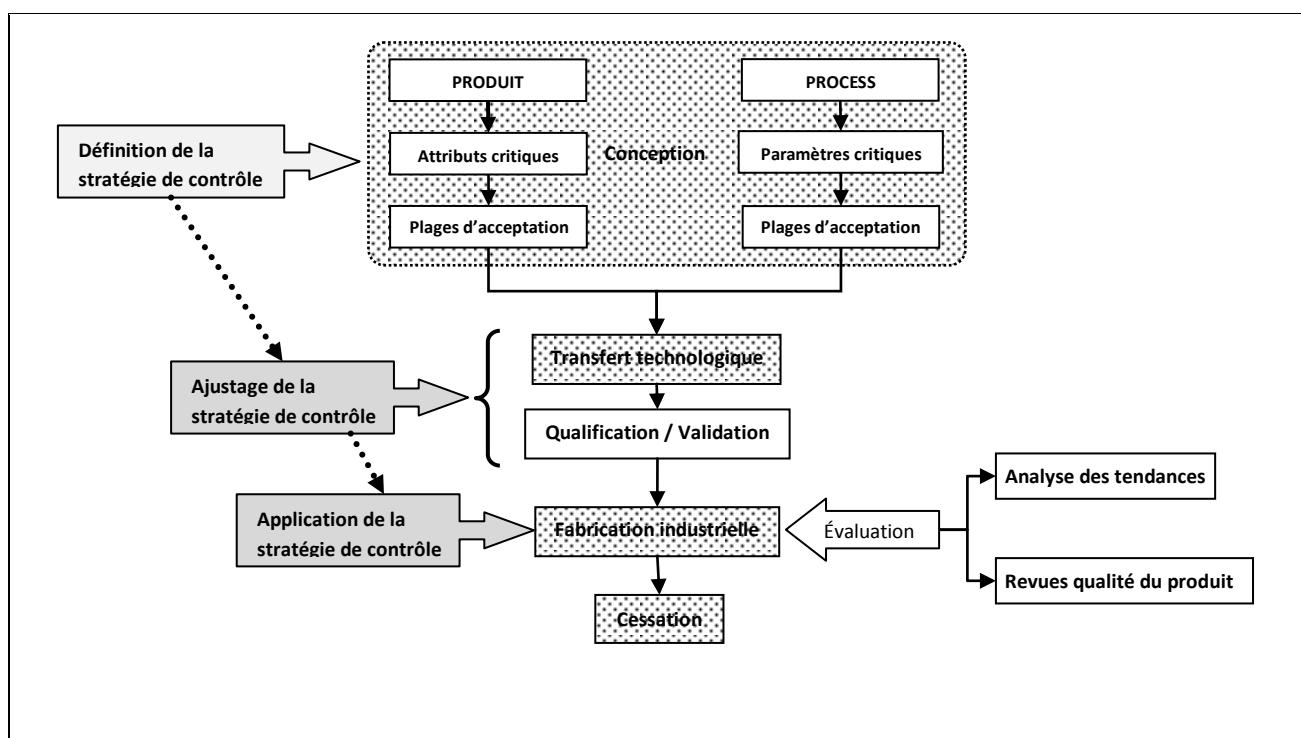


Figure 7: La qualité des produits pharmaceutiques à travers les étapes de leur cycle de vie

### 6.1 Transfert technologique

Le transfert de technologie permet à l'entreprise d'acquérir le savoir faire dans la fabrication des médicaments, ce qui l'aide à améliorer la maîtrise du produit et du process de fabrication, ainsi qu'à établir une bonne stratégie de monitoring et de gestion du risque.

### 6.2 Qualification

Le parc d'équipements est qualifié selon le planning établi dans le logiciel QUALIMS, module EQM et tel que c'est décrit dans le Plan Directeur de Validation (PDV – 001 en vigueur).

### **6.3 Validation**

Tous les process de fabrication et de conditionnement sont validés et doivent être revalidés tous les 2 ans, tel que c'est décrit dans le Plan Directeur de Validation (PDV – 001 en vigueur).

### **6.4 Planification**

La fabrication des lots se fait selon les ordres de fabrication lancés par le service Supply Chain comme dicté par la procédure d'édition des OF (POS LOG 015 en vigueur).

### **6.5 Fabrication**

La fabrication a pour but la réalisation des produits conformément aux exigences de l'AMM et des BPF, en assurant l'amélioration continue de sa qualité.

Des procédures et modes opératoires décrivent la manière de réaliser les opérations selon le logigramme des process pour chaque produit (voir **annexe A**).

Tout incident ou dérive éventuels lors de la fabrication sont signalés par un constat d'anomalie qui sera suivi par une investigation selon la procédure : Déviations aux BPF, gestion et suivi : POS QAL 002 en vigueur.

Le dossier de lot est revu afin de vérifier que tout a été fait conformément aux procédures avant d'être libéré et de s'assurer que toutes les anomalies majeures et critiques sont levées.

#### **6.5.1 Contrôle du process**

Le process est contrôlé par :

- L'utilisation de procédures et modes opératoires validés et en vigueur,
- L'entretien et qualification des équipements (étalonnage compris),
- L'habilitation du personnel intervenant dans le process.
- Plan CAPA suite aux constats d'anomalies et vérification des dossiers de lots.
- Les revues annuelles des produits.
- Les indicateurs de performance production et qualité.

### 6.5.2 Les indicateurs de performance

#### **6.5.2.1 Key Performance Indicators (KPI) ou indicateurs de performance de production**

Les KPI sont des variables catégorisées qui sont utilisés pour évaluer, analyser et suivre les processus existants. Ces mesures de performance sont communément employées pour évaluer le taux de réussite par rapport aux objectifs. PROPHARMAL utilise les KPI suivants :

##### **6.5.2.1.1 Taux de rebut**

Les processus de fabrication produisent parfois des rebuts. On les mesure par le taux de rebut. La minimisation des rebuts aide Propharmal à atteindre les objectifs de rentabilité ; il est par conséquent important de vérifier si la quantité de rebuts produits reste ou non dans les limites de tolérance.

A propharmal les rebuts (rejets) sont notés sur les modes opératoires de chaque phase de production et sont reportés sur la revue annuelle des produits et des process. Ces taux de rebuts ne sont pas encore exploités sous forme de tableau indicateur de performance.

## *Mémoire de master en pharmacie industrielle*

### 6.5.2.1.2 Objectif

L'un des objectifs mis en place en production à « Propharmal » est le taux d'adhérence qui correspond au pourcentage de productivité réelle par rapport à la productivité planifiée, cet indicateur aide à motiver les salariés pour l'atteinte des objectifs de performance.

**Tableau IV : Tableau d'adhérence entre production réalisée et production planifiée**

Atelier	janv-14			févr-14			mars-14			avr-14			mai-14		
	Qte planifiée	Qte produite	taux d'adhérence	Qte planifiée	Qte produite	taux d'adhérence	Qte planifiée	Qte produite	taux d'adhérence	Qte planifiée	Qte produite	taux d'adhérence	Qte planifiée	Qte produite	taux d'adhérence
Forme Liquide	429 643	428 307	100%	364 184	418 312	115%	698 955	696 513	100%	510 101	520 918	102%	532 496	398 972	75%
Forme Sèche	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Forme effervescente	201 600	157 054	78%	177 408	118 999	67%	215 309	332 448	154%	375 782	391 182	104%	479 808	542 092	113%
Piluliers	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Total</b>	<b>631 243</b>	<b>585 361</b>	<b>93%</b>	<b>541 592</b>	<b>537 311</b>	<b>99%</b>	<b>914 264</b>	<b>1 028 961</b>	<b>113%</b>	<b>885 883</b>	<b>912 100</b>	<b>103%</b>	<b>1 012 304</b>	<b>941 064</b>	<b>93%</b>

Production de Janvier à Mai 2014.

**Formes liquides :** La quantité produite dépasse la quantité planifiée sauf pour le mois de Mai.

**Formes effervescentes :** La quantité produite dépasse la quantité planifiée sauf pour les mois de Janvier et Février.

**Formes sèches :** Pas de production.

**Piluliers :** Pas de production.

### **6.5.2.1.3 Cycle**

Le cycle est la durée d'une étape ou durée totale nécessaire pour exécuter un travail. En faisant ressortir ces indices, les fabricants peuvent rapidement se rendre compte à quel endroit des goulets d'étranglement se manifestent dans un processus.

A Propharmal, la durée de chaque étape de production est calculée, validée et notée sur les modes opératoires de chaque phase de production mais ces durées ou cycles ne sont pas encore exploités sous forme de tableau indicateur de performance.

### **6.5.2.1.4 Overall Equipment Effectiveness (OEE ) ou Taux de rendement synthétique (TRS)**

L'efficacité globale de l'installation est un paramètre obtenu en multipliant la disponibilité avec la performance et la qualité dans le but de déterminer les ressources consommées. A Propharmal, le responsable de production souhaite une augmentation des valeurs TRS parce qu'elles indiquent une meilleure efficacité du personnel et un meilleur taux de disponibilité machine.

### **6.5.2.1.5 Durée d'immobilisation**

La durée d'immobilisation est considérée comme un des indices observables les plus importants - indépendamment du fait qu'elle soit due à un dysfonctionnement technique ou à une simple adaptation de la machine. Quand les machines ne fonctionnent pas, on ne génère pas de rentrée d'argent ; la réduction des durées d'immobilisation est ainsi une manière simple d'augmenter la rentabilité. PROPHARMAL fait un suivi des durées d'immobilisation et exige des opérateurs machines qu'ils saisissent tous les arrêts (Cause ; service intervenant et durée de l'arrêt) afin de pouvoir exploiter plus tard les causes les plus fréquentes.

## Mémoire de master en pharmacie industrielle

**Tableau V: Tableau des TRS et des durées d'immobilisation de l'atelier des formes liquides**

		janv-14	févr-14	mars-14	avr-14	mai-14
<b>Jour ouvrable</b>		20	21	24	21	22
<b>Equipe ouvrable</b>		60	63	72	63	66
<b>Quantité produite en boîte/Jour</b>		428 307	418 318	696 513	520 918	398 972
<b>% TRS</b>	Réel	37%	41%	42%	42%	27%
	Objectif	60%	60%	60%	60%	60%
<b>% des arrêts</b>	Réel	61%	56%	54%	51%	67%
	Objectif	< 35%	< 35%	< 35%	< 35%	< 35%
<b>% Non expliqué</b>	Réel	2%	3%	4%	7%	5%
	Objectif	< 5%	< 5%	< 5%	< 5%	< 5%
<b>% Rendement</b>		50%	56%	57%	53%	58%
<b>TOTAL DES ARRETS (min)</b>		17604	17022	18573	15479	20374
<b>PROD</b>	Operation de lancement	5%	3%	2%	3%	1%
	réglage machine ( niveau 1)	10%	13%	20%	20%	8%
	Montage des équipement	0%	0%	0%	0%	0%
	Nettoyage fin de semaine	1%	2%	1%	0%	0%
	Changement de format	0%	0%	1%	1%	0%
	Operation d'enchaînement des produits	0%	0%	0%	0%	0%
	Vide d'atelier	6%	11%	10%	9%	5%
	Absentéisme	0%	0%	0%	0%	0%
	Grand nettoyage	9%	9%	7%	6%	9%
	transfert	1%	3%	1%	2%	1%
	Lancement nvlle campagne (Préparation)	9%	11%	2%	4%	3%
	Retard préparation	0%	0%	0%	3%	0%
	Retraitement	8%	4%	7%	2%	0%
	Communication	0%	0%	1%	0%	0%
<b>LOGI</b>	Manque matière première	0%	0%	0%	1%	0%
	Manque A.C	6%	0%	0%	13%	0%
	Retard de livraison	0%	0%	0%	0%	0%
	Manutention de produit fini	0%	0%	0%	0%	0%
	Machine à l'arrêt (manque de programme)	0%	0%	0%	0%	42%
<b>MAIN</b>	Panne des machine	0%	1%	0%	0%	0%
	réglage machine ( niveau 2)	23%	9%	13%	11%	4%
	Validité des équipements	0%	0%	0%	0%	0%
	Manque d'eau	0%	0%	0%	0%	21%
	Condition environnemental	0%	0%	0%	0%	0%
	Refroidissement	0%	0%	0%	0%	0%
<b>LAB</b>	Manque air comprimé	0%	0%	0%	1%	0%
	Matière premier non conforme	0%	0%	0%	0%	0%
	AC non conforme	0%	0%	0%	0%	0%
	Retard de prélèvement pour les control	0%	0%	0%	0%	0%
<b>DIV</b>	Attente des résultat eaux de rincage	20%	30%	34%	20%	4%
	Retard de transport	1%	1%	0%	1%	0%
	AUTRE	0%	0%	0%	0%	0%
<b>AQ</b>	Rupture de l'électricité sonal gaz	0%	0%	0%	0%	1%
	Formation BPF	0%	0%	0%	0%	0%
	Qualification l'air comprimé	0%	0%	0%	0%	0%
	FORMATION	0%	0%	0%	0%	0%
	Validation temps de stockage	0%	0%	0%	0%	0%
	Qualification balances	0%	1%	0%	0%	0%
Pause		0%	0%	1%	2%	0%



Le tableau ci-dessus englobe à la fois, deux indicateurs de performance de production, à savoir le TRS et le % des arrêts de production selon le service qui a émis l'arrêt.

On observe que le TRS théorique n'est pas atteint durant les premiers mois de 2014. Les arrêts les plus importants sont dus au service « laboratoire » (104% : Attente des résultats de l'eau rinçage) ensuite le service « production » (82% : Réglage machine niveau 1 ; vide d'atelier) ; le service « maintenance » (77% : réglage machine niveau 2 et manque d'eau) et enfin le service « logistique » (42% : manque programme).

**6.5.2.2 Indicateurs de qualité du service assurance qualité :**

**6.5.2.2.1 Indicateur CAPA**

**Tableau VI: Tableau des indicateurs CAPA de 2011 à 2013**

Service	Statut	AOÛT				Nbre CAPAs total ouverts 2011,2012 et 2013	SEPTEMBRE			Nbre CAPAs total ouverts 2011,2012 et 2013
		CAPA 2011	CAPA 2012	CAPA 2013	CAPA 2011		CAPA 2012	CAPA 2013		
AQ	Critique	0	0	0	20	0	0	0	21	
	Majeur	0	4	5		0	4	7		
	Mineur	0	5	6		0	5	5		
LCQ	Critique	0	0	0	100	0	0	0	102	
	Majeur	0	44	27		0	44	29		
	Mineur	7	17	5		7	17	5		
LOG	Critique	0	0	1	127	0	0	0	137	
	Majeur	0	28	20		0	28	20		
	Mineur	0	35	43		0	35	54		
PROD	Critique	0	0	5	87	0	0	5	102	
	Majeur	2	16	27		2	16	37		
	Mineur	4	15	18		4	15	23		
MAINT	Critique	0	0	0	152	0	0	0	158	
	Majeur	6	18	43		6	18	46		
	Mineur	33	44	8		33	44	11		
HSE	Critique	0	0	0	6	0	0	0	5	
	Majeur	0	0	1		0	0	0		
	Mineur	2	2	1		2	2	1		
ENG	Critique							0	1	
	Majeur							1		
	Mineur							0		
<b>TOTAL</b>		54	228	210	492	54	228	244	525	

## *Mémoire de master en pharmacie industrielle*

---

Le tableau ci-dessus montre l'évolution des indicateurs CAPA pour le mois d'Août et Septembre des années 2011, 2012 et 2013 :

Service AQ : On a 1 CAPA mineur clôturé et 2 CAPA majeurs édités en Septembre 2014 en plus de ceux du mois précédent (Août 2014).

Service LCQ : On a 2 CAPA majeurs ouverts en Septembre 2014 en plus de ceux du mois précédent.

Service PROD : On a 15 CAPA (10 majeurs et 5 mineurs) édités en Septembre 2014 en plus de ceux du mois précédent. Et ainsi de suite pour les autres services (LOG ; MAINT ; HSE ; ENG).

## Mémoire de master en pharmacie industrielle

### 6.5.2.2.2 Indicateur d'audit

Tableau VII: Tableau des indicateurs d'audit de Mai à Septembre 2013

MAI 2013	Total des écart ouverts MAI 2013	Evolution sur le mois	Evolution depuis l'audit	JUIN 2013	Total des écart ouverts JUIN 2013	JUILLET 2013	Total des écart ouverts JUILLET 2013	AOUT 2013	Total des écart ouverts AOUT 2013	SEPTEMBRE 2013	Total des écart ouverts SEPTEMBRE 2013	Evolution sur le mois	Evolution depuis l'audit
0	4	-43%	-64%	0	4	0	4	0	4	0	4	0%	-64%
3				3		3		3					
1				1		1		1					
0				0		0		0					
1	1	0%	-94%	1	1	1	1	1	1	1	1	0%	-94%
0				0		0		0					
0				0		0		0					
0				0		0		0					
0	5	-29%	-91%	0	5	0	5	0	5	0	5	0%	-91%
2				2		2		2					
3				3		3		3					
0				0		0		0					
0	1	-91%	-91%	0	1	0	1	0	1	0	1	0%	-91%
0				0		0		0					
1				1		1		1					
0				0		0		0					
1	7	0%	-67%	1	7	1	7	1	7	1	7	0%	-67%
2				2		2		2					
4				4		4		4					
0				0		0		0					
1	17	0%	-32%	1	17	1	17	1	17	1	17	0%	-32%
5				5		5		5					
11				11		11		11					
0				0		0		0					
				0	13	0	13	0	13	0	13	0%	0%
				11		11		11		11			
				2		2		2		2			
				0		0		0		0			

Ce tableau représente les indicateurs d'audit de Mai à Septembre 2013. On remarque que la valeur des écarts de chaque mois et du total des écarts ouverts en Mai, Juin, Juillet et Septembre 2013 sont les mêmes c'est-à-dire que depuis Mai 2013 il n'y a pas eu d'écart ouvert jusqu'à fin Septembre 2013.

## 6.5.2.2.3 Indicateur de libération des lots

**Tableau VIII: Tableau des indicateurs de libération de lots du premier semestre de 2014**

		janv-14		févr-14		mars-14		avr-14		mai-14		juin-14		
Nbre des lots fabriqués		68		39										
Nombre théorique des dossiers à libérer dans le mois		54		29		21								
Nombre théorique des dossiers à libérer mois + reliquat		54		50		51								
Nombre réel des dossiers libérés		33		20										
Reliquat non libéré		21		30		51		0		0		0		
Taux de libération		61%		40%		0%		0%						
Objectif liberation		85%		85%		85%		85%		85%		85%		
		Nmb Dossier conforme	% REEL	CIBLE	Nmb Dossier conforme	% REEL	CIBLE	Nmb Dossier conforme	% REEL	CIBLE	Nmb Dossier conforme	% REEL	CIBLE	Nmb Dossier conforme
Revue documentaire conforme dès la première vérification	Dossier fabrication	4	12%	25%	4	20%	25%		25%		25%		25%	
	Dossier Conditionnement I	6	18%	25%	4	20%	25%		25%		25%		25%	
	Dossier Conditionnement II	1	5%	25%	6	30%	25%	0%	25%		25%		25%	
	Dossier impression des vignettes	17	48%	80%	16	80%	80%		80%		80%		80%	
	Dossier impression des étiquettes	13	48%	80%	15	75%	80%	-6%	80%		80%		80%	
	Dossier de contrôle	1	3%	80%	6	30%	80%		80%		80%		80%	
	Dossier de lot complet	0	0%	10%	1	5%	10%		0%	10%		10%		10%

### Janvier 2014 :

Dossier de fab: 12% conforme au lieu de 25% ; dossier de cond I<sup>aire</sup>: 18% au lieu de 25% ; dossier de cond II<sup>aire</sup>: 5 % au lieu de 25% ; dossier d'impression des vignettes : 48 % au lieu de 80% ; dossier d'impression des étiquettes : 48 % au lieu de 80% ; dossier de contrôle : 3 % au lieu de 80% ; dossier de lot complet : 0 % au lieu de 10%.

### Février 2014 :

Dossier de fab: 20% conforme au lieu de 25% ; dossier de cond I<sup>aire</sup>: 20% au lieu de 25% ; dossier de cond II<sup>aire</sup>: 80 % avec une cible de 80% ; dossier d'impression des vignettes : 75 % au lieu de 80% ; dossier d'impression des étiquettes : 75 % au lieu de 80% ; dossier de contrôle : 30 % au lieu de 80% ; dossier de lot complet : 5 % au lieu de 10%.

### 6.5.2.2.4 Indicateur des formations

**Tableau IX: Tableau des indicateurs de formations 2014**

Indicateur des formations 2014										
Mois	Formations planifiées	Formations effectuées	Pourcentage %	Personnels Planifiés	Personnels Formés	Pourcentage %	Heurs planifiés	Heurs réalisés	Pourcentage %	Observations
Janvier	11	11	100	13	13	100	9,5	9	94,74	RAS
Février	49	49	100	58	53	91,4	34	33	97,1	5 personnes en congé
Mars	12	12	100	66	66	100,0	13:00	12:50	98,7	RAS
Avril	28	9	32,14	2	2	100,0	10	11	110	Absence de la chargée des formations (accident de travail)
Mai	28	14	50	94	77	81,9	16	15	93,75	RAS

Le pourcentage de formation est de 100% pour Janvier, Février et Mars ; 32,14% pour Avril et 50% pour Mai 2014 à cause de l'absence de la chargée de formations (accident de travail).

### 6.5.2.2.5 Indicateur des réclamations clients

**Tableau X: Tableau des nombres de réclamations de l'année 2013**

Nombre de réclamations													
Désignation produits	janv-13	févr-13	mars-13	avr-13	mai-13	juin-13	juil-13	août-13	sept-13	oct-13	nov-13	dec-2013	TOTAL 2013
Eff Ped (90 ml)	1	2	3	1	0	1	1	0	1	0	0	0	10
Humex toux sèche adulte 125 ml	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Humex Toux sèche enfant 125 ml	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Humex toux grasse adulte 125 ml New	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Humex Toux grasse enfant 125 ml New	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ALGIFEN 180 ml	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Lactulose 200 ml	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
BIOCALYPTOL 200 ml	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Sous-Total formes Liquides</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>à</b>
Efferalgan 500 comprimés	2	3	4	2	1	1	0	1	1	0	0	0	13
Capocard + 30 cp	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Loratan 30 cp (3 lots de validation de 30 cp)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Prednisolone 5mg 30 CP*	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Prednisolone 20mg 20 CP*	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	3
<b>Sous-Total Formes sèches</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>17</b>
Aspirine Vit C Effervescent (20 cp)	1	1	2	0	3	0	0	0	0	0	0	0	7
Vitamine C 1000 mg (20 cp)	1	1	2	1	0	0	0	1	0	0	0	0	6
Efferalgan vitaminé C	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Sous-Total Formes effervescentes</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>10</b>
<b>GRAND TOTAL RECLAMATIONS</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>11</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>38</b>

Le nombre de réclamations de l'année 2013 à « Propharmal » pour les produits de chaque forme pharmaceutique est :

**Formes liquides:** Efferalgan ped : 10; Lactulose : 1.

**Formes sèches:** Efferalgan 500 mg cp : 13; Prednisolone 20 mg cp: 3.

**Formes effervescentes :** Aspirine Vitamine C effervescent cp: 7; Vitamine C 1000 mg cp: 6.

**6.5.2.2.6 Indicateur des validations**

**Tableau XI: Tableau des indicateurs de validation du premier semestre de 2014**

	févr-14	mars-14	avr-14	mai-14	juin-14	juil-14
<b>Nombre théorique des validations dans le mois selon PDV</b>	2	2	3	2	2	1
<b>Nombre des validations analytiques réalisés dans</b>	0	0				
<b>% de réalisation</b>	0%	0%				
<b>Reliquat de validation non réalisé</b>	2	4				
<b>Objectif validation</b>	100 % réalisé selon le planning					

Selon le nombre théorique de validations dans le plan directeur de validation (PDV), le pourcentage de réalisation des validations analytiques du premier semestre de l'année 2014 est de 0%. Il y'a un reliquat de 12 validations non réalisées à cause de la démission de la chargé de la validation et du retard de recrutement de sa remplaçante. De plus cet indicateur de validation est récent à « Propharmal ». Il a été instauré en 2014 pour surveiller l'efficacité du processus de validations au sein du système qualité pharmaceutique.

**6.5.2.2.7 Indicateur des qualifications 2014**

**Tableau XII: Tableau des indicateurs de qualification 2014**

		janv-14	févr-14	mars-14	avr-14	mai-14	juin-14	juil-14	août-14	sept-14	oct-14	nov-14	déc-14
<b>Qualifications programmées</b>		1	1	1	14	9							
<b>Qualifications réalisées</b>		0	0	0	13	8							
<b>Qualification non réalisées</b>		1	2	3	6	6							
<b>Ecart</b>	Cr	0	0	0	0	0							
	Maj	1	2	3	6	6							
	Min	0	0	0	0	0							

Le nombre des écarts majeurs de qualifications est de 1 (Janvier);2 (Février);3 (Mars);6 (Avril) et 6 (Mai 2014).

### 6.5.2.2.8 Indicateur de métrologie 2014

**Tableau XIII: Tableau des indicateurs de métrologie 2014**

		janv-14	févr-14	mars-14	avr-14	mai-14	juin-14	juil-14	août-14	sept-14	oct-14	nov-14	déc-14
Etalonnages/ vérifications programmées		7	78	36	2	30							
		3	47	69	2	30							
		4	36	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Ecart	Cr	1	29	2	2	2							
	Maj												
	Min	3	7	1	1	1							

En métrologie, le nombre des écarts mineurs est de 3 (Janvier);7 (Février);1 (Mars);1 (Avril) et 1 (Mai 2014). Concernant le nombre des écarts critiques, on a 1 (Janvier);29 (Février);2 (Mars);2 (Avril) et 2 (Mai 2014).

### 6.5.2.2.9 Indicateur de gestion documentaire

**Tableau XIV: Tableau des objectifs de gestion documentaire pour l'année 2014**

Service	Nbre documents total	Nombre documents périmés Dece 2013	Nombre documents périmés Avril 2014	% évolution sur le mois	Nombre documents périmés dans les 3 mois	Objectif fevrier	Objectif Mars	Objectif Avril
AQ	27	0	0	/	1	0	0	0
LCQ	139	11	24	-54%	2	9	14	13
LOG	107	19	23	-17%	5	13	7	0
REG/ NPI	26	7	4	75%	0	0	0	0
PROD	139	27	13	108%	11	19	9	0
MAINT	53	31	31	0%	2	10	12	0
INGENERING	3	3	3	0%	0	3	0	0
<b>Total</b>	<b>494</b>	<b>98</b>	<b>98</b>	<b>0%</b>	<b>21</b>	<b>54</b>	<b>42</b>	<b>13</b>

Cible 2014 : 0 obsolètes

Concernant l'AQ : Pas de documents périmés de décembre 2013 à Avril 2014.

Pour les autres services, le pourcentage d'évolution sur le mois du nombre de documents périmés est:

LCQ : -54%, LOG -17% ; REG/ NPI : 75% ; PROD :108% ; Maint : 0% ; Engineering : 0%.



### **6.5.3 Contrôle du produit**

Le produit est contrôlé sur la base des spécifications des matières premières, des articles de conditionnement, des produits intermédiaires, du vrac et du produit fini selon les procédures validées en vigueur.

### **6.5.4 Contrôle des achats**

PROPHARMAL vérifie dès réception, la correspondance des achats (MP et AC) par rapport aux bons de commande lancés, à savoir le code d'article, les quantités et les numéros de lot. Elle vérifie également l'état approprié des produits achetés.

Les spécifications des matières et articles de conditionnement primaire des produits Propharmal sont établies par BMS dans le dossier d'AMM. Il en est de même pour les services et l'achat du matériel afin de répondre aux exigences des cahiers de charge. Propharmal veille à ce que les acquisitions satisfont ses exigences.

### **6.5.5 Contrôle des non-conformités**

Les produits considérés non conformes sont traités selon la procédure des OOS (POS LAB 046 /003). Si la non conformité est confirmée, une déviation et un rapport d'investigation sont lancés. Le responsable assurance qualité détermine s'ils doivent être détruits ou bien faire l'objet de retraitement dans des conditions déterminées.

### **6.5.6 Identification et traçabilité**

L'identification et la traçabilité des matières, articles et produits sont assurées comme suit:

- Etiquetage et identification effectués pendant toutes les phases de la fabrication (réception, stockage, production et conditionnement) ;
- Numéro de lot de production réunissant matières premières, process de production, articles de conditionnement, process de conditionnement, monitoring, contrôle en cours de fabrication et contrôle du produit fini.

### **6.5.7 Stockage et distribution**

Le stockage des matières premières, des articles de conditionnement et des produits (intermédiaires, vrac et finis) se fait dans des conditions spécifiées (température appropriée, protection contre insectes, rongeurs, etc.) et ces conditions font l'objet de monitoring.

L'emballage, l'expédition et la distribution se font de façon à ce que les produits soient protégés et restent dans des conditions appropriées jusqu'à leur livraison à un grossiste pour les produits Propharmal ou au donneur d'ordre pour les produits sous traités à Propharmal. Des mesures sont prises pour vérifier et éviter les vols, mauvaises manipulations et contrefaçons.

### **6.5.8 Contrôle des instruments de mesure et monitoring**

Propharmal s'engage à s'assurer de la fiabilité des instruments par un programme de qualification et de vérification, en utilisant uniquement des équipements de référence appropriés. Des comptes-rendus sont émis par le service Assurance Qualité.

### **6.6 Cessation de la fabrication**

L'arrêt de la fabrication du produit est géré de façon appropriée, tout en assurant l'archivage de la documentation et des échantillons. La vigilance sur le produit (réclamations et stabilité) est maintenue tant que le produit existe sur le marché.

### **6.7 Déblocage et libération des produits**

La procédure de déblocage des MP, des AC, des PSF et libération des PF : POS LAB-040/007 décrit la méthodologie de libération des inputs et outputs qui est résumée dans le tableau suivant :

**Tableau XV: Tableau de déblocage des MP, des AC, des PSF et libération des PF**

Mth Dsn	Personnes habilitées à autoriser la libération des MP, AC, PSF et PF	Eléments nécessaires à la libération	Libération
MP	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Responsable contrôle qualité (excipients)</li> <li>-Responsable AQ (PA)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Avis de réception</li> <li>-Vide de BDP.</li> <li>-Fiche de nettoyage du SAS et du BDP.</li> <li>-Fiche « Opération en cours du SAS et du BDP.</li> <li>-Bulletin d'analyse MP.</li> <li>-Plan d'échantillonnage</li> <li>-Copies des cahiers de laboratoire avec résultats bruts.</li> <li>-Copies des chromatogramme, spectres IR, UV-vis</li> <li>-Bulletin d'analyse.</li> </ul>	<p><b>A-Déblocage complet:</b></p> <p>* Cas de libération de MP après contrôle à la réception :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-L'avis de réception consacré au prélèvement et aux résultats de contrôle renseigné sur INTELLIX.</li> <li>-Le libérateur de lot vérifie l'exactitude des informations et compare celles du magasin au bulletin d'analyse fournisseur.</li> <li>-Si discordance des informations, le libérateur de lot édite un Can. Après investigation, Seul le libérateur de lot peut modifier les mentions et attribuer l'accepté.</li> <li>-L'avis de réception renseigné est imprimé et classé avec le dossier de libération de la MP au LCQ.</li> <li>-Etiquette « accepté » par contenant MP renseignée par libérateur de lot.</li> <li>-Le libérateur de lot transmet les documents de libération aux opérateurs CQ pour libération physique de la MP.</li> <li>-L'opérateur CQ appose les étiquettes « accepté » / contenant.</li> <li>-Le responsable mag MP / AC Transfert la MP de zone quarantaine à l'accepté.</li> <li>-Fiche de stock accepté.</li> <li>-Archivage de tous les dossiers de libération des MP.</li> <li>-Les MP NC sont libérés en statut refusé : transfert de la zone magasin quarantaine à zone « refusé ».</li> </ul> <p>* Cas de libération de MP après re-contrôle (Expiration de la validité d'analyse) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-En plus des étapes ci-dessus , les parties avis de re-contrôle sont renseignées.</li> <li>-Les MP NC sont libérés en statut refusé : transfert de la zone magasin quarantaine à la zone « refusé ».</li> </ul> <p><b>B – Déblocage partiel</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Identique à celle de libération à la réception mais la fiche de prélèvement / libération partielle est renseignée.</li> <li>-Les MP NC sont libérés en statut refusé : transfert à partir des ateliers de production vers la zone refusé au magasin.</li> <li>-A libération complète du lot, l'avis de réception est renseigné par le libérateur de lot puis attribut au lot le statut adéquat suivant les résultats de contrôle.</li> </ul>

## *Mémoire de master en pharmacie industrielle*

AC	Responsable contrôle qualité	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Avis de réception (AC primaire)</li> <li>-Vide de BDP pour AC I aires</li> <li>-Fiche de nettoyage du sas BDP (AC I aire)</li> <li>-Fiche opération en cours du SAS et BDP</li> <li>-Plan d'échantillonnage et résultats du contrôle technique</li> <li>-Echantillons des Principaux défauts sur une fiche « défaut »</li> <li>-Méthode de contrôle de l'AC concerné</li> <li>-Dossier de spécification de l'AC</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-L'avis de réception consacrée au prélèvement et aux résultats de contrôle renseigné sur INTELLIX, imprimé avec attribution du statut « accepté » est classé avec le dossier de libération de l'AC au LCQ.</li> <li>-Etiquette accepté / palette d'AC.</li> <li>-Le libérateur de lot transmet les documents de libération aux opérateurs CQ pour libération physique de l'AC.</li> <li>-L'opérateur CQ appose les étiquettes « accepté » / palette.</li> <li>-Le responsable magasin MP / AC Transfert l'AC de zone quarantaine à l'accepté.</li> <li>-L'imprimé de l'opération de transfert renseigné.</li> <li>-Dossiers de contrôle des AC sont archivés.</li> <li>-Les AC NC sont libérés en statut refusé : transfert de la zone magasin quarantaine à la zone refusé.</li> </ul>
PSF	Responsable contrôle qualité	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Fiche de contrôle technique des PSF</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Les opérateurs du contrôle qualité effectuent les contrôles techniques des PSF.</li> <li>Le responsable de l'unité de la physico-chimie vérifie les résultats et le RCQ approuve les résultats.</li> <li>-L'opérateur du CQ après contrôle technique renseigne les fiches de contrôle technique du dossier de contrôle.</li> <li>-Les doc de contrôles techniques des PSF sont joints et archivés dans le dossier de contrôle du PF concerné.</li> </ul>
PF	<p>Libération du lot :</p> <p>Responsable AQ</p> <p>Libération PF sur marché :</p> <p>Pharmacien responsable de la production</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Dossier de fabrication et de conditionnement</li> <li>-Fiche de fin de cycle de fabrication</li> <li>-Dossier de contrôle du lot à débloquent</li> <li>Contrôle volant et contrôle technique des PF</li> <li>-Check list-Acceptation du dossier technico réglementaire</li> <li>-Copie de la décision d'enregistrement du PF</li> <li>-Autorisation d'impression de</li> </ul>	<p style="text-align: center;">* Déblocage complet</p> <p><b>Le responsable AQ.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Vérification du dossier de fabrication et de conditionnement.</li> <li>-Fiche fin de cycle.</li> <li>-Vérification du dossier analytique.</li> <li>-Contrôle technique du PSF.</li> <li>-Contrôle volant et contrôle technique des PF</li> <li>-Check list-Acceptation du dossier de lot (Annexe 1)</li> <li>-Fiche fin de cycle fabrication avec quantité réelle présente au magasin.</li> <li>-Transmettre le dossier complet pour libération du PF sur marché.</li> </ul> <p style="text-align: center;">* Déblocage partiel</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Dossier de fabrication.</li> <li>-Dossier de conditionnement.</li> <li>-Bilan du lot partiel.</li> <li>-Dossier analytique et certificat d'analyse.</li> <li>-Contrôle technique PSF.</li> <li>-Contrôle volant et contrôle technique du PF.</li> <li>-Transmettre le dossier complet pour libération de la fraction du PF sur le marché.</li> </ul>

	vignettes	<p>* Libération du PF sur le marché</p> <p><b>A-Libération du dossier de lot :</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>-Vérification du dossier de lot par le responsable AQ qui libère en interne le lot et remet le dossier au pharmacien responsable.</li><li>-Le pharmacien responsable dépose 03 échantillons du lot libéré au LNCPP avec le dossier technico-règlementaire.</li><li>-Le LNCPP accuse réception des échantillons et du dossier technico-règlementaire sur la fiche de réception « technico-règlementaire » Production / conditionnement ainsi que sur le bordereau d'envoi technico-règlementaire.</li><li>-Le LNCPP garde à son niveau des copies de la documentation nécessaire.</li><li>-Le LNCPP retourne au pharmacien responsable certaines copies et le bordereau d'envoi avec accusé de réception du LNCPP.</li><li>-A ce stade le produit peut être libéré sur le marché.</li></ul> <p><b>B-Libération physique du lot :</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>-Le pharmacien responsable enregistre le lot de PF libéré sur le log book de suivi du contrôle et de libération des produits finis (Annexe 03).</li><li>-Le pharmacien responsable renseigne la fiche fin de cycle de fabrication et attribut le statut adéquat au lot suivant la décision puis la joint au dossier de lot.</li><li>-Le pharmacien responsable constitue le dossier de libération du PF.</li></ul> <p><b>*Dossier technico-règlementaire</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>-Dossier de libération du PF.</li><li>-Le pharmacien responsable renseigne la partie Directrice Technique de l'OF.</li></ul> <p><b>*OF</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>-Le pharmacien responsable transmet au CQ les étiquettes accepté.</li><li>-Le CQ en présence d'un agent du magasin appose les étiquettes accepté sur les bons de palettes,</li></ul> <p>Le chargé des plannings de production établit alors l'ordre de libération.</p> <p>Le magasin procède au transfert physique du PF L'imprimé de l'opération de transfert (Fiche de transfert du PF) est renseigné sur le système INTELLIX.</p>
--	-----------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

## **7. Mesure, analyse et amélioration**

Les éléments suivants sont employés pour s'assurer que la performance du Système de la qualité est appropriée.

### **7.1 Auto-inspections**

Les auto-inspections ou audits internes permettent de vérifier si le Système de la qualité est conforme aux directive ICH Q10 et aux BPF, s'il fonctionne de façon effective et s'il est maintenu à jour.

Ces audits internes sont programmés en fonction de la nature et l'importance des activités à auditer et des résultats des audits précédents. Ils sont réalisés par un personnel formé et qualifié, indépendant du processus audité.

Les résultats des audits sont transmis aux responsables des structures auditées afin qu'ils puissent réaliser les actions correctives nécessaires dans un délai accordé. Le personnel responsable des audits ou une personne désignée par eux est chargé du suivi des actions correctives afin de vérifier qu'elles sont réalisées et qu'elles sont effectives.

Le suivi des actions correctives est enregistré, archivé et joint au compte rendu de l'audit.

### **7.2 Système de monitoring de la performance du process et la qualité du produit**

Ce système a pour but de s'assurer de la capacité du process à trouver des perspectives d'amélioration.

#### **7.2.1 Monitoring et suivi des process**

Les process font l'objet de monitoring à l'aide d'indicateurs. Les déviations sont contrôlées et évaluées afin de choisir les meilleures actions à entreprendre. Les non-conformités déclenchent des actions préventives et correctives. Les réclamations sont étudiées pour appliquer les mesures correctives et préventives nécessaires.

#### **7.2.2 Monitoring et suivi des produits**

Propharmal s'engage à n'autoriser la distribution d'un produit, que si toutes les vérifications prévues ont été réalisées et trouvées satisfaisantes.

Pour chaque produit ont été détaillées les vérifications à réaliser et les critères d'acceptation établis. Ces résultats, leur vérification et l'approbation formelle sont enregistrés et archivés.

### **7.3 Système CAPA**

PROPHARMAL possède un système d'actions correctives et préventives pour éliminer les causes de déviation et éviter qu'elles réapparaissent. Ces actions sont enregistrées. Les déviations sont détectées au cours de la fabrication ; du contrôle qualité ; des audits ; de réclamations...etc.

#### **7.3.1 Actions correctives**

PROPHARMAL applique des actions correctives afin d'éliminer les causes de déviation, cela comporte :

- L'investigation des causes ;
- Le développement d'actions ;
- Le suivi des actions afin d'évaluer leur efficacité.

#### **7.3.2 Actions préventives**

Propharmal développe des actions préventives afin d'éliminer les causes potentielles de déviation, cela comporte :

- L'utilisation de sources d'information appropriées pour déceler des causes potentielles de déviation.
- L'analyse des risques.
- Le suivi des actions pour évaluer leur efficacité.

### **7.4 Système de gestion des changements**

PROPHARMAL a mis en place un système de gestion des changements afin d'évaluer, d'approuver et d'implémenter ces changements de façon à ce qu'ils n'aient pas de conséquences non souhaitées.

#### **7.4.1 Change contrôle**

Tous les changements sont soumis à la procédure de change contrôle POS QAL 013 en vigueur. Cette procédure a pour objet d'assurer que tout changement pouvant avoir un impact direct ou indirect sur la qualité du produit est examiné, évalué et approuvé avant sa mise en place par l'assurance qualité et la direction technique .Ce changement peut affecter chaque processus, procédure, méthode analytique, spécification, fournisseur, équipement...etc.

## 8. Liste des annexes

### 8.1 Annexe A : Procédés de fabrication à PROPHARMAL

#### 8.1.1 Annexe A 1 : Procédés formes liquides

Le procédé de forme liquide permet à ce jour la production de sirop et suspension buvable. Ci-dessous le diagramme du procédé de fabrication est schématisé.

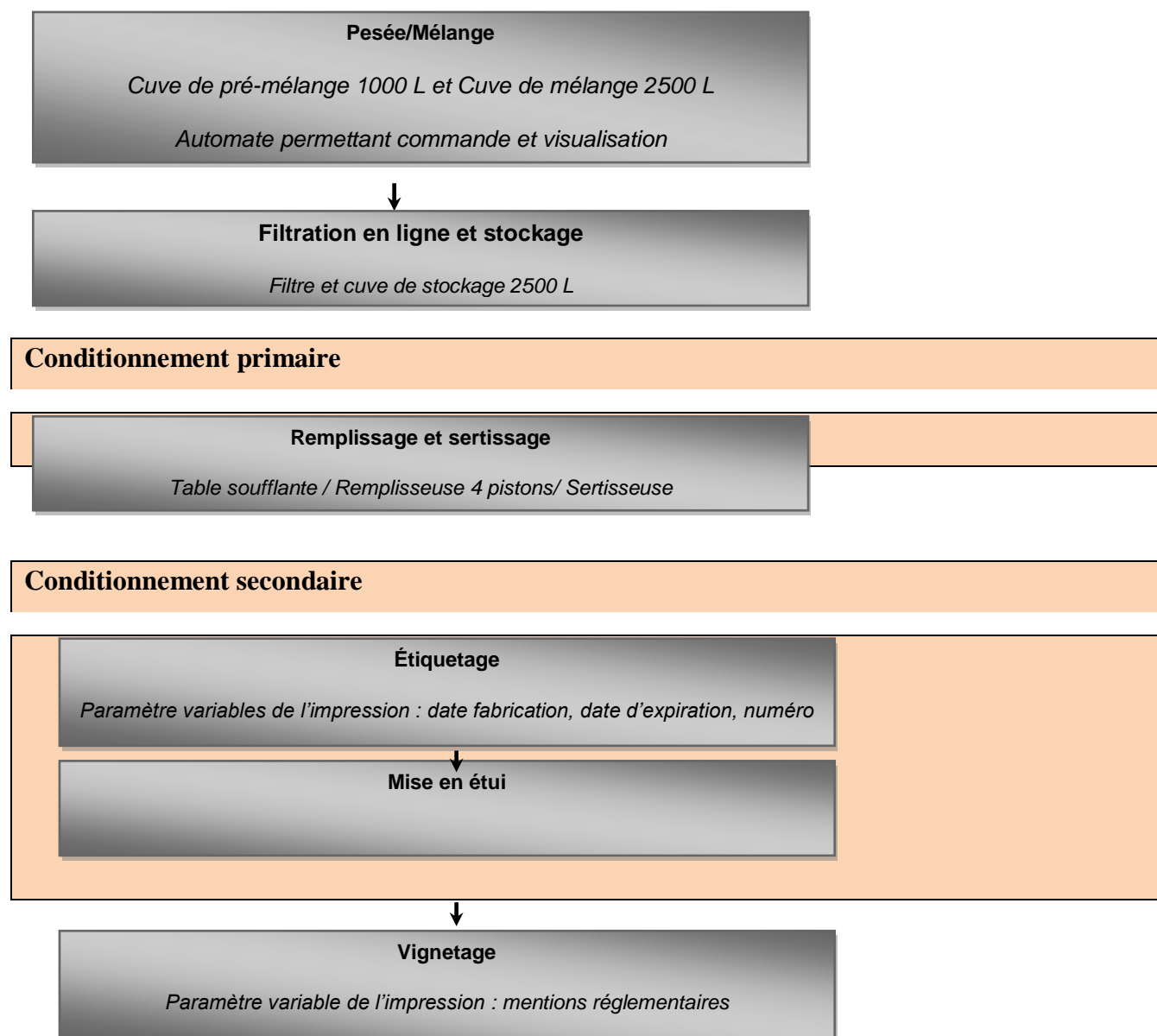


Figure 8: Procédé formes liquides



## 8.1.2 Annexe A 2 : Procédés formes sèches

La ligne de comprimés simples permet de produire les comprimés simples.  
Le diagramme du procédé de fabrication est schématisé ci-dessous.

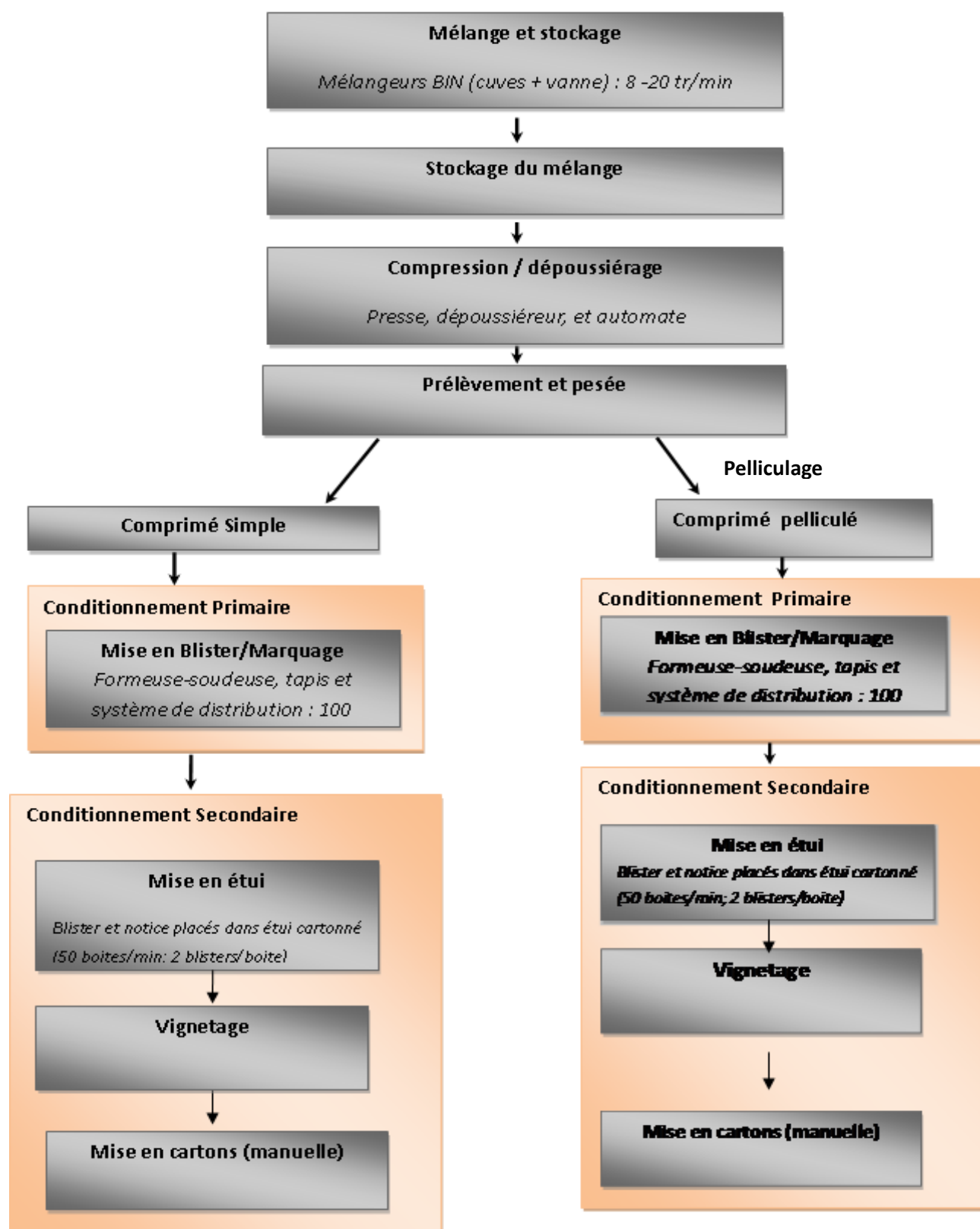
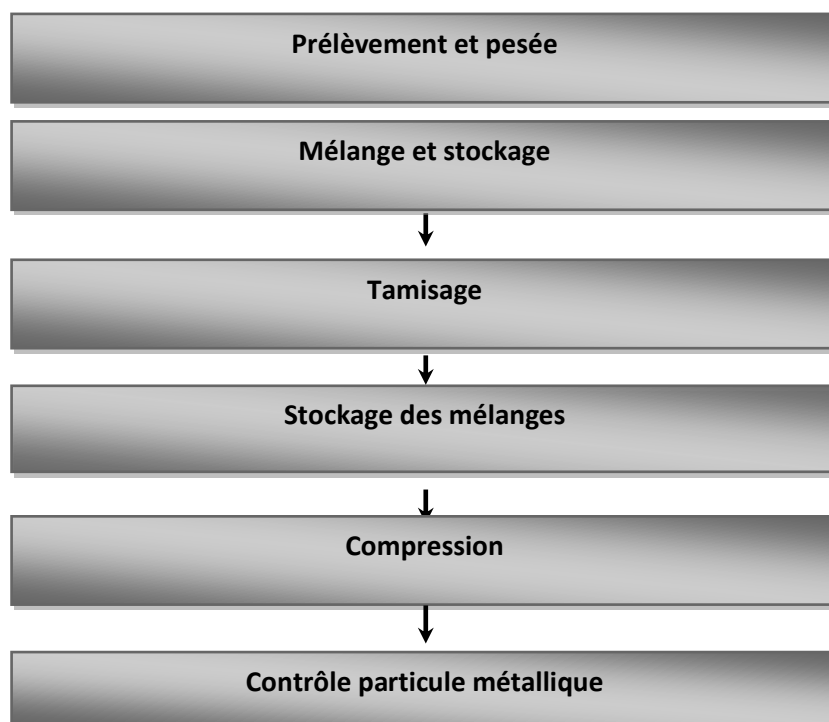


Figure 9: Procédé formes sèches - Comprimés simples

## 8.1.3 Annexe A 3 : Procédés formes effervescentes

La ligne de formes effervescentes permet de produire les comprimés effervescents  
Le diagramme du procédé type de fabrication est schématisé ci-dessous.



### Conditionnement primaire

#### Mise en tube / Marquage

*Trémie, élévateur et compteuse*

### Conditionnement secondaire

#### Aiguillage et mise en étui

*Tubes et notice placés dans étui cartonné*

#### Contrôle poids

#### Vignelage et mise en carton (semi-automatique)

Figure 10: Procédé formes sèches - Comprimés effervescents

**8.2 Annexe B : Liste des procédures à PROPHARMAL**

**Tableau XVI: Tableau des procédures à PROPHARMAL**

<b>Chapitre</b>	<b>Num</b>	<b>Titre</b>
POS/LAB	003	Procédure de prélèvement, contrôle et libération des matières premières.
POS/LAB	004	Procédure d'organisation des prélèvements, du contrôle et de la libération des articles de conditionnement.
POS/LAB	007	Procédure de réception, gestion et suivi des colonnes HPLC.
POS/LAB	020	Procédure de gestion des standards de référence.
POS/LAB	021	Procédure de gestion des déchets du laboratoire de contrôle qualité.
POS/LAB	022	Procédure de prélèvement des résidus de l'ibuprofène pour la validation de nettoyage de la ligne des formes liquides.
POS/LAB	023	Procédure de prélèvement des résidus du bromhydrate de dextrometorphane pour la validation de nettoyage du carter de filtration de la ligne des formes liquides.
POS/LAB	024	Procédure de prélèvement des résidus pour la validation de nettoyage.
POS/LAB	027	Procédure de gestion des réactifs.
POS/LAB	028	Procédure de prélèvement de l'eau.
POS/LAB	030	Procédure de réception des échantillons au laboratoire.
POS/LAB	032	Procédure de repiquage et d'entretien des souches bactériennes de référence.
POS/LAB	038	Procédure de vérification de la méthode analytique pour la validation nettoyage.
POS/LAB	046	Procédure de traitement des résultats hors spécification au niveau du laboratoire.
POS/LAB	051	Procédure d'utilisation des fiches de paillasse pour les contrôles microbiologiques et physico-chimiques.
POS/LAB	052	Procédure de contrôle de la température et de l'humidité réelle des enceintes climatiques.

## *Mémoire de master en pharmacie industrielle*

POS/LAB	054	PROCEDURE ET TECHNIQUES D'IDENTIFICATION BACTERIENNE.
POS/LOG	015	Procédure de lancement des OF.
POS/LOG	018	Procédure Codification PF, PSF; MP; AC et CONSOMMABLE.
POS/LOG	021	Procédure de gestion des étiquettes.
POS/MAN	012	Procédure d'utilisation et d'entretien de la centrale de traitement de l'air de la salle de préparation formes liquides.
POS/MAN	020	Procédure de maintenance de la centrale de pesé et système de transfert de poudre formes sèches.
POS/MAN	021	Procédure de maintenance du mélangeur FSA 1200 de l'atelier des formes sèches- comprimés simples.
POS/MAN	022	Procédure d'entretien de la presse à comprimé RONCHI PA30.
POS/MAN	023	Procédure de maintenance de la thermoscelleuse DPN 760.
POS/MAN	024	Procédure de maintenance de l'étuyeuse AS 60.
POS/MAN	025	Procédure d'entretien de la vigneteuse AVERY DENNISON.
POS/MAN	026	Procédure de maintenance de la trieuse pondérale formes sèches.
POS/MAN	027	Procédure de maintenance du dépoussiéreur UMA252K5 de l'atelier des formes sèches (comprimé simple).
POS/MAN	033	Procédure d'entretien du Dévouteur TYPE EC 500 R Dans l'atelier forme sèche comprimés effervescents.
POS/MAN	036	Procédure de maintenance Cuve de stockage et système de transfert.
POS/MAN	040	Procédure de maintenance de la trieuse pondérale.
POS/MAN	042	Procédure de maintenance de la scotcheuse SM11-P.
POS/MAN	047	Procédure d'utilisation de la caméra POLYPHEM 1030.
POS/MAN	057	Procédure de maintenance de la scotcheuse Atelier des formes sèches - Comprimés simples.

## *Mémoire de master en pharmacie industrielle*

---

POS/MAN	059	Procédure d'entretien général des équipements dans les ateliers de la production, laboratoire contrôle qualité et les utilités.
POS/MAN	064	Procédure d'entretien de la presse à comprimés CADMACH.
POS/MAN	065	Procédure de changement de format de la ligne effervescent.
POS/PRD	007	PROCEDURE DE VIDE D'ATELIER des locaux de l'atelier des formes liquides.
POS/PRD	045	Procédure de vide d'atelier local de pesée et préparation de l'atelier des formes sèches- Comprimés.
POS/PRD	067	Procédure de retraitement du PSF/PF des ateliers comprimés simples.
POS/QAL	001	Rédaction, Edition et suivi des documents PROPHARMAL.
POS/QAL	002	Déviations aux Bonne Pratiques de Fabrication, Gestion et suivi.
POS/QAL	003	Procédure générale d'étiquetage au sein du site de production PROPHARMAL.
POS/QAL	006	Procédure de formation et habilitation technique du personnel.
POS/QAL	008	Procédure d'auto inspection.
POS/QAL	010	Procédure d'utilisation du logiciel Quali'ms Proce – Documentation.
POS/QAL	011	Procédure de validation du nettoyage.
POS/QAL	012	Procédure réclamation clients.
POS/QAL	014	Procédure d'utilisation du logiciel Quali'ms Proce – Formation.
POS/QAL	015	Procédure d'autorisation de lancement des lots de fabrication.
POS/QAL	017	PROCEDURE D'ANALYSE DU RISQUE.
POS/QAL	018	Procédure de validation du procédé.
POS/QAL	019	Procédure de qualification de fournisseur.
POS/REG	002	Procédure de " Rappel de Lot ".

## *Mémoire de master en pharmacie industrielle*

---

POS/REG	003	Procédure de gestion des dossiers de lots.
TOS/MC	005	Procédure de contrôle des étiquettes.
TOS/MC	006	Procédure de contrôle des flacons.
TOS/MC	046	Procédure de Contrôle à Réception des Gobelets / Cuillères mesures/ Pipettes doseur.
TOS/MC	055	Procédure de contrôle des capsules.
TOS/MC	082	Procédure de validation de l'applicabilité de la méthode de dénombrement et recherche des micro-organismes pathogènes en présence et en absence du produit à examiner.
TOS/Met	002	Procédure de vérification périodique et suivie des thermo-hygrographes Testo et des enregistreurs de température testo.
TOS/Met	003	Procédure de calibration des pieds à coulisse.
TOS/Met	007	Procédure de suivi d'étalonnage en externe des appareils de l'unité de production de PROPHARMAL.
TOS/Met	014	Procédure de calibration du régulateur de vitesse du mélangeur MV de la salle de préparation de l'atelier des formes sèches comprimés simples.
TOS/Met	015	Procédure de vérification périodique du spectrophotomètre à infrarouge JASCO.
TOS/Met	016	Procédure de vérification périodique du dissolutest PHARMA TEST P3/0035.
TOS/Met	022	Procédure d'étalonnage et qualification des équipements de mesure.
TOS/Nett	047	Procédure de démontage et nettoyage de la presse à comprimés FETTE P1200.
TOS/Nett	051	Procédure de Nettoyage des équipements de conditionnement secondaire (II) manuel.
TOS/Nett	052	Procédure de nettoyage du matériel utilisé en microbiologie.
TOS/Nett	053	Procédure de nettoyage de l'unité de microbiologie.

## *Mémoire de master en pharmacie industrielle*

TOS/Util	001	Procédure d'utilisation des étuves JOUAN de l'unité de microbiologie.
TOS/Util	002	Procédure d'utilisation et d'entretien de l'incubateur FISHERBRAND code M2/0052 de l'unité de microbiologie.
TOS/Util	003	Procédure d'utilisation de la hotte à flux laminaire de l'unité de microbiologie.
TOS/Util	004	Procédure d'utilisation de l'étuve réfrigérée Heraeus ST/0046 de l'unité microbiologie.
TOS/Util	006	Procédure d'utilisation de l'HPLC PERKINELMER series 200.
TOS/Util	009	Procédure d'utilisation des balances.
TOS/Util	010	Procédure d'utilisation de l'incubateur Binder de l'unité de microbiologie.
TOS/Util	012	Procédure d'utilisation des locaux de production Atelier des Formes Liquides.
TOS/Util	013	Procédure d'utilisation des équipements de préparation de l'atelier des formes liquides.
TOS/Util	014	Procédure d'utilisation de CPG.
TOS/Util	016	Procédure d'utilisation des équipements du conditionnement primaire de l'atelier des formes sèches- comprimés simples.
TOS/Util	019	Procédure d'utilisation des locaux de production Atelier des Formes Sèches-EFFERVESCENT.
TOS/Util	030	Procédure d'utilisation et entretien de l'autoclave GETING AVOR 60/vertical code interne M4/0011.
TOS/Util	031	Procédure D'utilisation Du Collecteur D'air Sertorius Airport Md8 code interne M3/030.
TOS/Util	032	Procédure D'utilisation Du Four A Moufles code interne P5/0048.
TOS/Util	033	Procédure d'utilisation du Titreur Karl Fischer Metrohm 870 KF P3/002.
TOS/Util	034	Procédure d'utilisation du pH-mètre P6/0028.

## Mémoire de master en pharmacie industrielle

TOS/Util	035	Procédure D'utilisation Du Réfractomètre D'abbé code interne P3/0061.
TOS/Util	036	Procédure d'utilisation et entretien du microscope Binoculaire Paralux code interne M2/0054.
TOS/Util	038	Procédure d'utilisation des Thermo-hygrographes et des enregistreurs de température.
TOS/Util	039	Procédure d'utilisation de l'étuve PROLABO de l'unité de Physico-chimie code interne M6/0045.
TOS/Util	040	Procédure d'utilisation du spectrophotomètre PERKIN ELMER P6/0063.
TOS/Util	049	Procédure d'utilisation du petit matériel du laboratoire contrôle qualité.
TOS/Util	050	Procédure d'utilisation et d'entretien de la hotte chimique Captair filtair type 804 NU.
TOS/Util	055	Procédure d'utilisation de la salle de conditionnement secondaire-2-(AFS-09-).
TOS/Util	057	Procédure d'utilisation du potentiomètre METROHM 794 Basic titrino P3/003.
TOS/Util	058	Procédure d'utilisation et d'entretien de l'autoclave SELECTRA code interne M4/0012.
TOS/Util	059	Procédure d'utilisation du pH-mètre P6/0030.
TOS/Util	061	Procédure d'utilisation et d'entretien de la hotte chimique Captair filtair P6/0051.
TOS/Util	063	PROCEDURE D'UTILISATION DU SPECTROPHOTOMETRE infra rouge FT/IR - 460 PLUS.
TOS/Util	064	Procédure d'utilisation de l'appareil de dissolution PTDT 7.
TOS/Util	065	Procédure d'utilisation de l'HPLC Waters Alliance.
TOS/Util	066	Procédure d'utilisation de la presse à comprimés " CADMACH ", des deux détecteurs de métaux, des deux dépoussiéreurs et du logiciel « SCADA ».
TOS/Util	068	Procédure d'utilisation du local de compression CADMACH de l'atelier des formes sèches- Comprimés simples.
TOS/Util	069	Procédure d'utilisation de l'étuve PROLABO de l'unité de microbiologie code interne P6/0010.



8.3 Annexe C : Organigrammes du système qualité de PROPHARMAL

8.3.1 Annexe C 1 : Organigramme général de PROPHARMAL

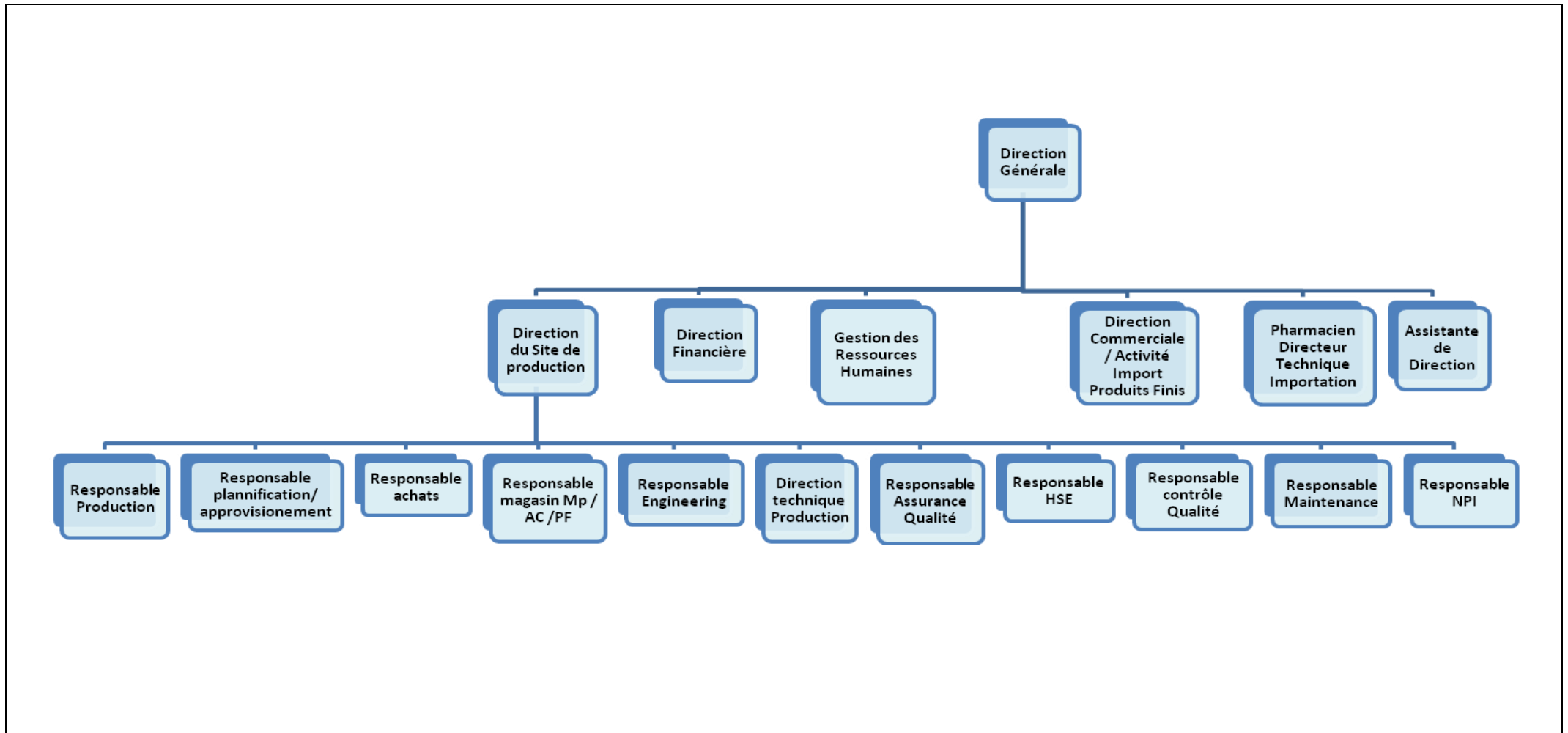


Figure 11: Organigramme général de PROPHARMAL

8.3.2 Annexe C 2 : Organigramme du service d'assurance qualité de PROPHARMAL

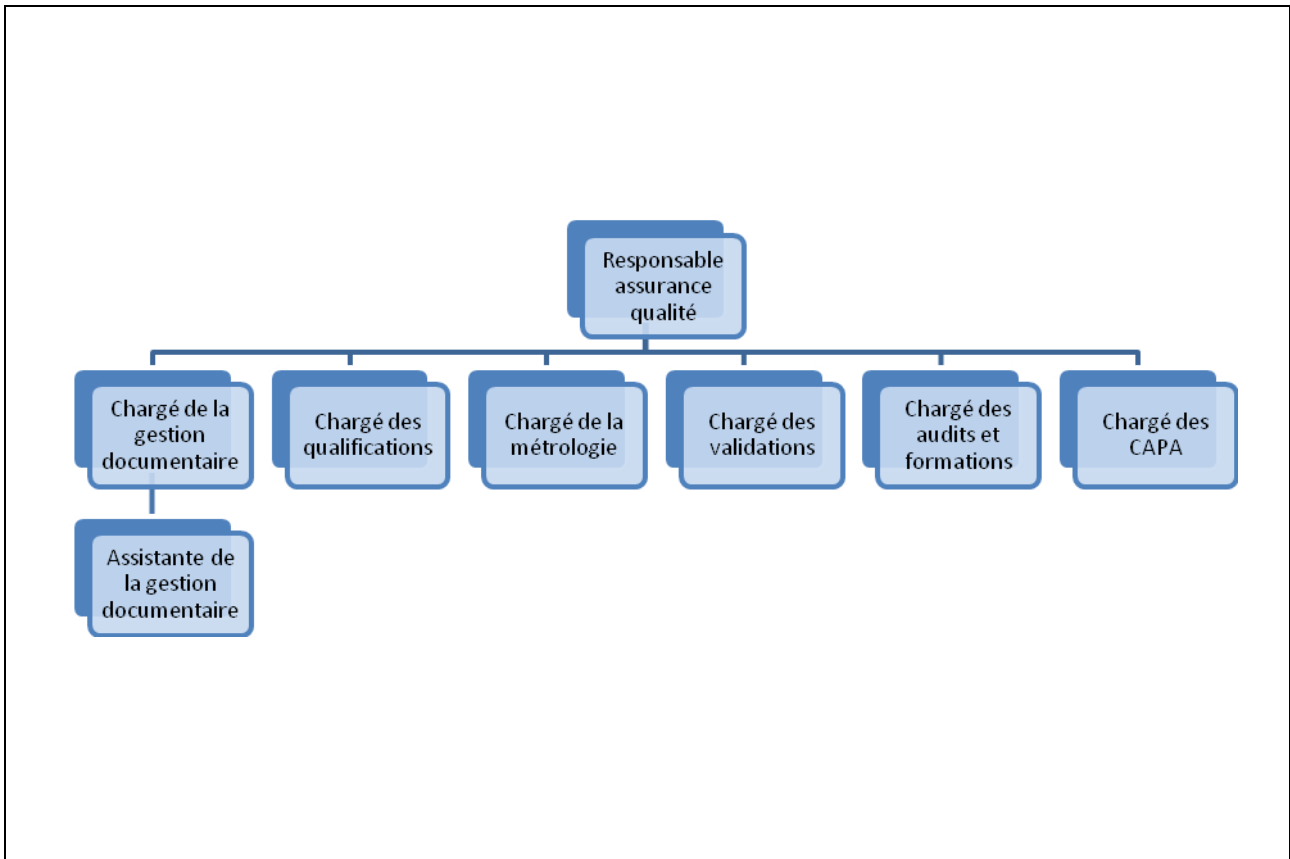


Figure 12: Organigramme du service d'assurance qualité de PROPHARMAL

## 9. Liste des destinataires

**Tableau XVII: Tableau des destinataires du manuel qualité à Propharmal**

<b>Numéro d'exemplaire</b>	<b>N° du classeur</b>	<b>Détenteur</b>	<b>Nom et Prénom</b>	<b>Date de réception</b>	<b>Signature</b>	<b>Date de retour</b>	<b>Signature</b>
1		Directeur général					
2		Directeur du site de production					
3		Responsable AQ					
4		Responsable production					
5		Responsable LCQ					
6		Responsable supply chain					
7		Responsable magasin					
8		Directrice technique production					
9		Responsable NPI					
10		Responsable commercial					

## **II.4. Discussion**

Le Système Qualité est très important dans une entreprise de production. Le manuel qualité étant le document officiel qui décrit le Système Qualité, ce qui a fait l'objet de notre étude.

La discussion de chaque chapitre du manuel qualité de propharmal selon le guide des BPF 2014 et la ligne directrice ICH Q10 - 2014 nous mène aux points suivants :

### **II.4.1. Présentation de l'entreprise**

Le manuel qualité présente le statut de Propharmal (une entreprise de production pharmaceutique) et précise la taille et la complexité des activités de l'entreprise. Ce qui rejoint le guide des BPF 2014 chapitre 1 paragraphe 1.3) : « La taille ... est modifié » et paragraphe 1.4 (iii).

### **II.4.2. Caractéristiques du document « manuel qualité »**

On a présenté quelques définitions au début du manuel qualité pour être d'accord sur la terminologie. Ce n'est pas exigé par les BPF 2014. Une autre possibilité serait de présenter ces définitions dans un glossaire à la fin de ce manuel comme il est présenté à la fin de l'ICH Q 10 - 2014.

L'objet du manuel a été développé conformément à ce qui a été établi dans les BPF 2014 paragraphe 1.7 ; paragraphe 1.4 (i) ; paragraphe 1.8 ; 1.9 (v) et selon l'ICH Q 10 -2014, section 1 paragraphe 1.5.

Domaine d'application : Le système qualité pharmaceutique s'applique aux étapes du cycle de vie, depuis le transfert de technologie, la fabrication commerciale jusqu'à l'arrêt du produit. Ce qui correspond au guide des BPF 2014 chapitre 1 paragraphe 1.2 ; 1.4 (ii) ; (xvi) ; paragraphe 1.9 (viii) pour toutes les étapes et correspond à l'ICH Q10-2014, section 1 paragraphe 1.2 sauf pour la phase de développement pharmaceutique qui n'est pas réalisée au sein de Propharmal.

Propriété et contrôle des copies et modification : Il y'a des copies contrôlées, des copies non contrôlées pour la version actuelle et des modifications pour les nouvelles versions. Ce n'est pas mentionné sur les BPF 2014 ou ICH Q10. Cela fait partie de l'organisation de l'entreprise.

La responsabilité de rédaction, vérification, approbation et révision du manuel qualité ont été établis selon le guide des BPF 2014 chapitre 1 paragraphe 1.5 et la ligne directrice ICH Q10 - 2014 section 2.

Le caractère d'obligation correspond à ce qui est exigé par le guide des BPF 2014 chapitre 1 paragraphe 1.7 et ICH Q 10 – 2014 section 1 paragraphe 8.

### **II.4.3. Système de gestion de la qualité**

Le logigramme des processus (figure 2) sur le manuel qualité de Propharmal, représente les processus stratégiques ou de direction, opérationnels ou de routine et les processus de support. Ce qui correspond au guide des BPF 2014 chapitre 1 paragraphe 1.1; paragraphe 1.3 : « La conception ...des outils adaptés » ; Paragraphe 1.4 (iv) ; (xiv) et correspond à la ligne directrice ICH Q10 – 2014 section 1 paragraphe 1.8 c).

Les exigences de la documentation : La pyramide documentaire du système qualité de Propharmal a été établit conformément à la norme ISO 9001 version 2008. Les documents de la fabrication (instructions ; procédures ; relevés ; ...), qui sont exigés par le guide des BPF 2014 chapitre 1 paragraphe 1.8 (iv) ; (v) ;(vi) et paragraphe 1.9 (iv), sont organisés dans la pyramide documentaire de Propharmal conformément à la norme ISO 9001 version 2008.

### **II.4.4. Responsabilités**

Les responsabilités de la direction correspondent au guide des BPF 2014 chapitre 1 paragraphe 1.4 (v) et à l'ICH Q10 section 1 paragraphe 1.8 - d.

- Engagement de la Direction : La direction est engagée dans tous les processus de l'entreprise. On peut le remarquer dans l'organigramme général de l'entreprise dans l'annexe C1. Le directeur de site est le supérieur hiérarchique direct de tous les responsables des services. Il a une idée générale de tout ce qui se déroule dans les services par les différents moyens de communication de l'entreprise. Il s'engage par écrit dans tout ce qu'il entreprend.

L'engagement de la direction présenté dans le manuel qualité correspond à la ligne directrice ICH Q10 section 2 paragraphe 2.1.

- Politique de la Qualité de PROPHARMAL a été rédigée et approuvée par le directeur du site de Propharmal. Elle montre l'engagement de la direction pour assurer et maintenir un niveau de qualité satisfaisant par rapport aux exigences de la ligne directrice ICH Q10 - 2014 section 2 paragraphe 2.2.
- Dans le manuel qualité, on parle de planification de la qualité pour être transparent et impliquer le personnel de Propharmal dans l'atteinte des objectifs qualité. Ce qui correspond à la ligne directrice ICH Q10 section 2 paragraphe 2.3.

- La direction de Propharmal met les moyens nécessaires à la disposition du personnel. Elle prend en charge la gestion des ressources humaines et matérielles en s'assurant d'une utilisation rationnelle de ces ressources. Ce qui correspond à la ligne directrice ICH Q10 - 2014 section 2 paragraphe 2.4.
- Le manuel qualité énumère les moyen de communication interne à Propharmal. Cela se fait par écrit afin de conserver la traçabilité de la communication descendante, ascendante et interdépartementale. Ainsi on peut assurer une communication efficace conformément à la ligne directrice ICH Q10 section 2 paragraphe 2.5.
- La gestion des changements de fournisseurs de produits est mentionnée dans le manuel qualité conformément à la ligne directrice ICH Q10 section 2 paragraphe 2.8. La direction doit considérer la complexité de ce changement. Cette dernière s'assure que les responsabilités sont définies pour toutes les entreprises impliquées et que l'information nécessaire a bien été transférée.
- Les responsabilités du personnel citées dans le manuel correspondent au guide des BPF 2014 chapitre 1 paragraphe 1.8 (v).

### **II.4.5. Gestion des ressources**

Ce chapitre a été établis dans le manuel qualité conformément au guide des BPF 2014 et à la ligne directrice ICH Q10 section 2 paragraphe 2.4.

- Ressources humaines : Correspond au guide des BPF 2014 chapitre 1 paragraphe 1.4 (x) ; 1.8 (iii).
- Parc Equipement /Matériel : Correspond au guide des BPF 2014 chapitre 1 paragraphe 1.4 (x) ; 1.8 (iii).
- Environnement de travail : Correspond au guide des BPF 2014 chapitre 1 paragraphe 1.8 (iii).

### **II.4.6. Production et contrôle des process**

Le séquençement des processus du système qualité pharmaceutique devrait se faire dans le manuel des processus. C'est un document qui sera associé au manuel qualité dans la pyramide documentaire (niveau I). Il est en cours de rédaction par le service Assurance Qualité.

La partie développement n'est pas réalisée au sein de Propharmal, donc elle n'est pas abordée. Par contre, les autres étapes du cycle de vie du médicament sont mentionnées sur le manuel qualité :

- Transfert technologique : Conformément au guide des BPF 2014 chapitre 1 paragraphe 1.2 et à la ligne directrice ICH Q10 section 3 paragraphe 3.1.2.
- Contrôle des achats: Les composants achetés doivent répondre à des critères bien définis. Ils sont soumis au contrôle à réception. Ce qui correspond à ce qui est exigé par le guide des BPF 2014 chapitre 1 paragraphe 1.9 (ii) ; (vi) ; (viii) et à la ligne directrice ICH Q10 section 2 paragraphe 2.7.
- Stockage : Conformément au guide des BPF 2014 chapitre 1 paragraphe 1.2 ; 1.4 (xvi) et à la ligne directrice ICH Q10 section 1 paragraphe 1.2.
- Qualification : Conformément au guide des BPF 2014 chapitre 1 paragraphe 1.8 (iii).
- Contrôle des instruments de mesure et monitoring : Conformément au guide des BPF 2014 chapitre 1 paragraphe 1.9 (i).
- Validation : Conformément au guide des BPF 2014 chapitre 1 paragraphe 1.4 (x) ; 1.8 (ii).
- Planification : Conformément au guide des BPF 2014 chapitre 1 paragraphe 1.4 (i).
- Fabrication : On peut voir les séquencements du processus de production dans l'annexe A conformément au guide des BPF 2014 chapitre 1 paragraphe 1.2 et à la ligne directrice ICH Q10 section 3 paragraphe 3.1.3.
- Contrôle du process : Conformément à la ligne directrice ICH Q10 section 3 paragraphe 3.2.1.
- Contrôle du produit : Conformément au guide des BPF 2014 chapitre 1 paragraphe 1.9 (i) ; (iii).
- Les indicateurs de performance : Conformément au guide des BPF 2014 chapitre 1 paragraphe 1.4 (viii) ; (xvii) ; paragraphe 1.8 (viii) ; (xi) et à la ligne directrice ICH Q10 section 1 paragraphe 1.7 g ; section 4 paragraphe 4.1 b.
- Contrôle des non-conformités : Conformément au guide des BPF 2014 chapitre 1 paragraphe 1.8 (xi).
- Déblocage et libération des produits : Conformément au guide des BPF 2014 chapitre 1 paragraphe 1.4 (ix) ; (x) ; (xv) ; 1.8 (iv) ; paragraphe 1.9 (v) ; (vi) ; (vii).
- Identification et traçabilité : Conformément au guide des BPF 2014 chapitre 1 paragraphe 1.8 (viii).
- Cessation de la fabrication : Conformément au guide des BPF 2014 chapitre 1 paragraphe 1.2 et à la ligne directrice ICH Q10 section 3 paragraphe 3.1.4.
- Distribution : Conformément au guide des BPF 2014 chapitre 1 paragraphe 1.2 ; 1.4 (xvi) et à la ligne directrice ICH Q10 section 1 paragraphe 1.2.

Les liens et interdépendances entre les différents processus du système qualité pharmaceutique devraient également être détaillés dans le manuel des processus. Cependant on peut voir de façon superficielle les liens entre les processus dans le manuel qualité (figure 7). Ce qui correspond au guide des BPF 2014 chapitre 1 paragraphe 1.2 et à la ligne directrice ICH Q10 section 1 paragraphe 1.8 c.

### **II.4.7. Mesure, analyse et amélioration**

Le manuel qualité a traité les éléments de performance du système qualité à savoir :

- Auto-inspections : Conformément au guide des BPF 2014 chapitre 1 paragraphe 1.4 (xvii) et à la ligne directrice ICH Q10 section 4 paragraphe 4.1 b3.
- Système de monitoring de la performance du process et la qualité du produit : conformément au guide des BPF 2014 chapitre 1 paragraphe 1.4 (xi)
- Système CAPA : Conformément au guide des BPF 2014 chapitre 1 paragraphe 1.4 (ix) ; (xiv) ; Paragraphe 1.8 (vii) et à la ligne directrice ICH Q10 section 3 paragraphe 3.2.2.
- Système de gestion des changements : Conformément au guide des BPF 2014 chapitre 1 paragraphe 1.4 (xiii) et à la ligne directrice ICH Q10 section 3 paragraphe 3.2.3.

### **II.4.8. Liste des annexes**

- L'annexe A (Procédés de production à PROPHARMAL) figure sur le manuel afin de détailler le processus de production. Ce qui correspond aux BPF 2014 chapitre 1 paragraphe 1.8 (i) et à l'ICH Q10 section 1 paragraphe 1.8 c.
- Annexe B (Liste des procédures à PROPHARMAL) est mentionnée dans le manuel conformément au guide des BPF 2014 chapitre 1 paragraphe 1.4 (x) ; 1.8 (iii).
- Annexe C (Organigrammes du système qualité de Propharmal) fait partie de la présentation de l'entreprise.

### **II.4.9. Liste des destinataires**

Cette liste concerne les destinataires internes de l'entreprise. Elle doit figurer à la fin de chaque document du système qualité de Propharmal.



## Les limites de cette étude

Je n'ai pas pu assister à la vérification / Approbation du manuel qualité par les managers de Propharmal. Les limites de cette étude étaient essentiellement liées au temps de l'étude (6 mois). Ce qui a fait que le manuel qualité ne contient pas tous les points exigés par les BPF Européennes 2014 et / ou par les ICH Q 10 - 2014. Ces points manquants sont de deux types :

### **.A. Les points exigés par les BPF et ou ICH non appliqués à Propharmal**

- Sous traitance de la production des médicaments (ICH Q10 – 2014 Section 2 paragraphe 2.7 et BPF 2014 chapitre1 paragraphe 1.4 (vii) : L'entreprise Propharmal ne sous traite pas la fabrication de ses médicament. Cependant certaines activités hors production sont sous-traitées. Il s'agit essentiellement des étalonnages des équipements de production et de contrôle qualité et éventuellement de la maintenance curative.
- Revue de direction : Le manuel qualité ne parle pas de revue de direction comme exigé par les ICH Q 10 (Absente à Propharmal). L'entreprise fait cependant des réunions « comités des opérations » chaque mois. Ce qui permet aux différents responsables de présenter en présence du directeur, les faits essentiels qui ont eu lieu dans leur service durant le mois écoulé et qui touche de près ou de loin la qualité du produit. Le directeur prend acte et décide. (Ce n'est pas un écart BPF 2014) ;

### **.B. Les points exigés par les BPF et ou ICH appliqués à Propharmal mais non mentionnés sur le manuel qualité**

- Présentation de l'entreprise : Liens de Propharmal avec Eurapharma et le groupe CFAO.
- Revues de qualité périodiques (BPF 2014 chapitre1 : Paragraphes 1.6 ; 1.10 et 1.11) ;
- Revues annuelles (BPF 2014 chapitre1 : paragraphe 1.10);
- Méthodes de prélèvement et échantillonnage (BPF 2014 chapitre1 paragraphe 1.9 (ii));
- Gestion du risque qualité (Exigé par les BPF 2014 chapitre 1, paragraphe 1.12 , 1.13 et par la ligne directrice ICH Q10 -2014, section 1, paragraphe 1.6.2) ;
- Contrôle de la qualité (BPF 2014 chapitre 1 paragraphe 1.9) ;
- Fournisseurs et chaine d'approvisionnement approuvés (BPF 2014 chapitre1 paragraphe 1.4 (vi)) ;
- Système de rappel de lot de produits (Correspond au guide des BPF 2014 chapitre 1 paragraphe 1.8 (x)) ;
- Amélioration continue du système qualité pharmaceutique (ICH Q10 – 2014, section 4).

## **Conclusion**

Le manuel qualité, exposé dans ce mémoire, soumis à vérification et approbation par les responsables de propharmal, devrait s'intégrer au système documentaire de l'entreprise.

Il fera partie de la pyramide documentaire qui avec les techniques de management de la qualité constituera un système qualité pharmaceutique performant et facilitera la communication avec les clients et les auditeurs. Après approbation, il faudrait l'appliquer dans tous les services concernés de l'entreprise.

La question est de savoir si l'application du « manuel qualité » après son approbation pourrait réellement être suffisante dans le projet de mise en place du système qualité de Propharmal. Car ce travail n'est pas complet et il faudrait l'améliorer par plus de recherches et de documentation.

Pour compléter la mise en place du système qualité, il faut préciser qu'une partie du travail est à la charge de l'entreprise, c'est-à-dire la rédaction d'un manuel des processus et l'application du management de qualité.

## Perspectives

Le manuel qualité n'est ni un document fixe ni un document définitif, il reste ouvert à toute proposition qui pourrait l'améliorer.

Certes il y'a des normes en matière de qualité. L'application et la conformité à ces normes ne doivent souffrir d'aucun manquement. On doit cependant régulièrement réadapter le manuel qualité (minimum une fois par an) aux nouveautés en matière de normes de qualité. Le domaine de la qualité est en permanence revu et corrigé.

Selon le chapitre « Discussion des résultats », les propositions d'amélioration du manuel qualité seraient la rédaction (et application) des points suivants :

### A court terme :

- Présentation de l'entreprise : Liens de Propharmal avec Eurapharma et le groupe CFAO.
- Revues de qualité périodiques (Revue annuelle;...);
- Contrôle de la qualité (Méthodes de prélèvement et échantillonnage;...);
- Gestion du risque qualité;
- Fournisseurs et chaîne d'approvisionnement approuvés ;
- Système de rappel de lot de produits;
- L'entreprise Propharmal ne sous traite pas la fabrication de ses médicaments. Cependant certaines activités hors production sont sous-traitées. Il s'agit essentiellement des étalonnages des équipements de production et de contrôle qualité et éventuellement de la maintenance curative.
- La mise à jour des indicateurs de performance en utilisant les données de l'année 2014.
- La mise à jour de la politique qualité.

### A long terme :

- Amélioration continue du système qualité pharmaceutique (Revue de direction ;...).

# Les annexes

III. Annexes

III.1. Annexe 1 : La pyramide documentaire du système qualité

Structure documentaire du système qualité

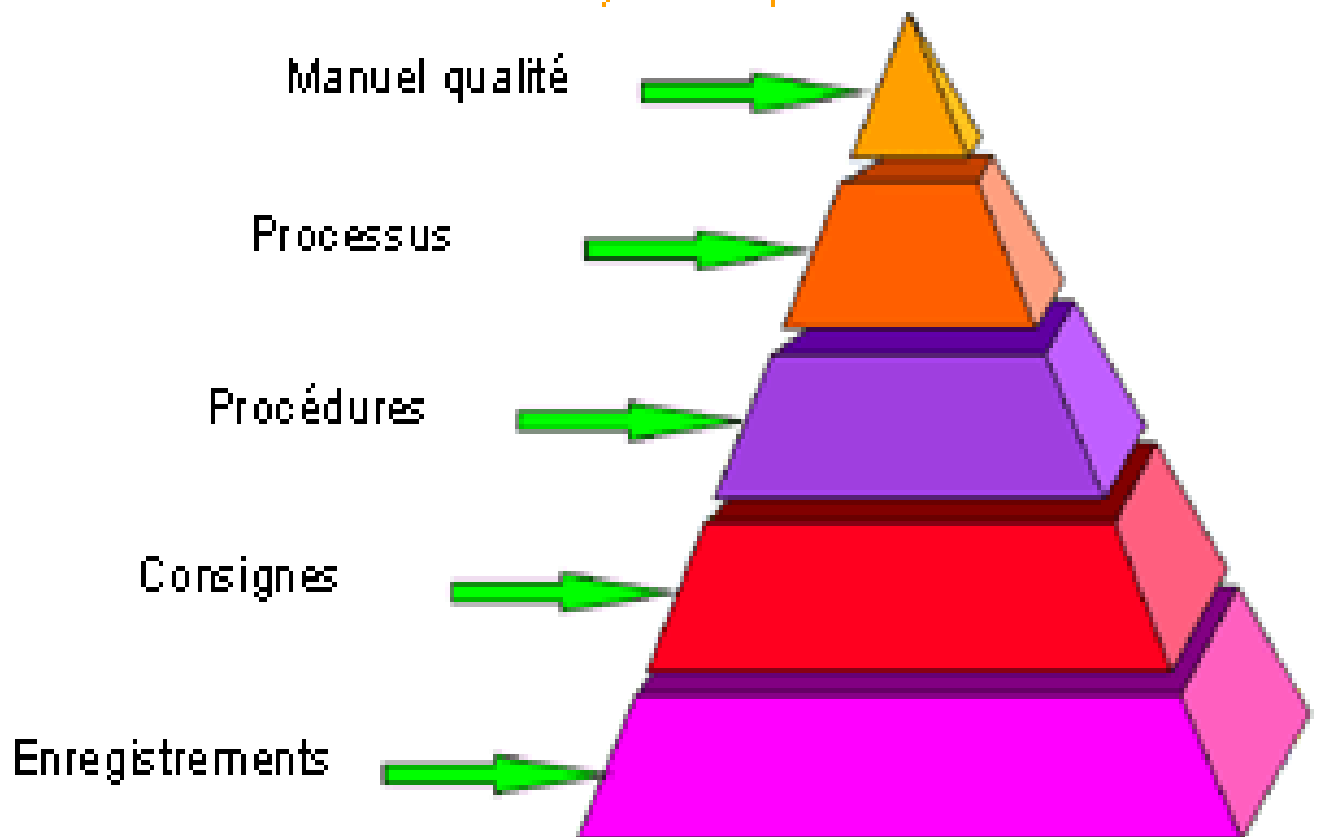


Figure 13: Model de structure documentaire du système qualité d'une entreprise

III.2. Annexe 2 : La boucle d'amélioration permanente du management de la qualité

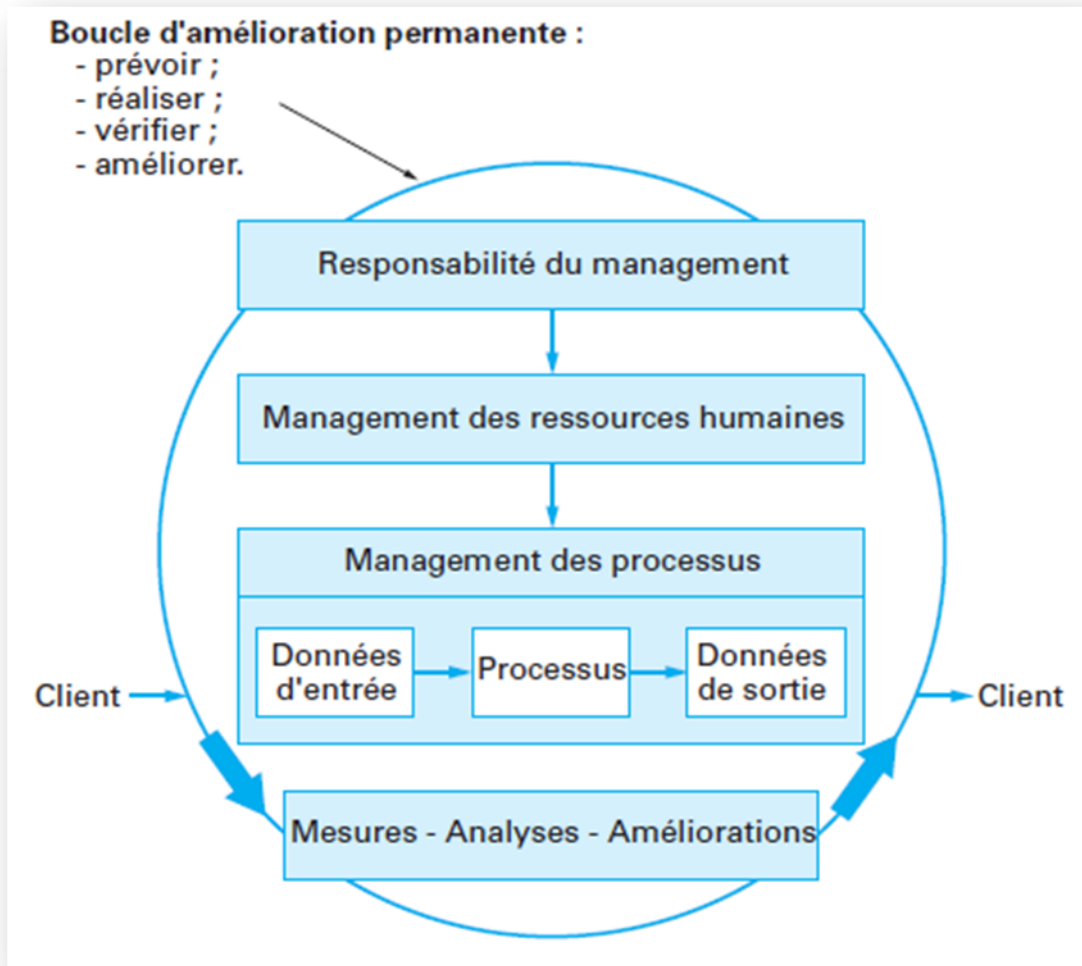


Figure 14: Boucle d'amélioration permanente du management de la qualité

III.3. Annexe 3 : Les principes du management de qualité

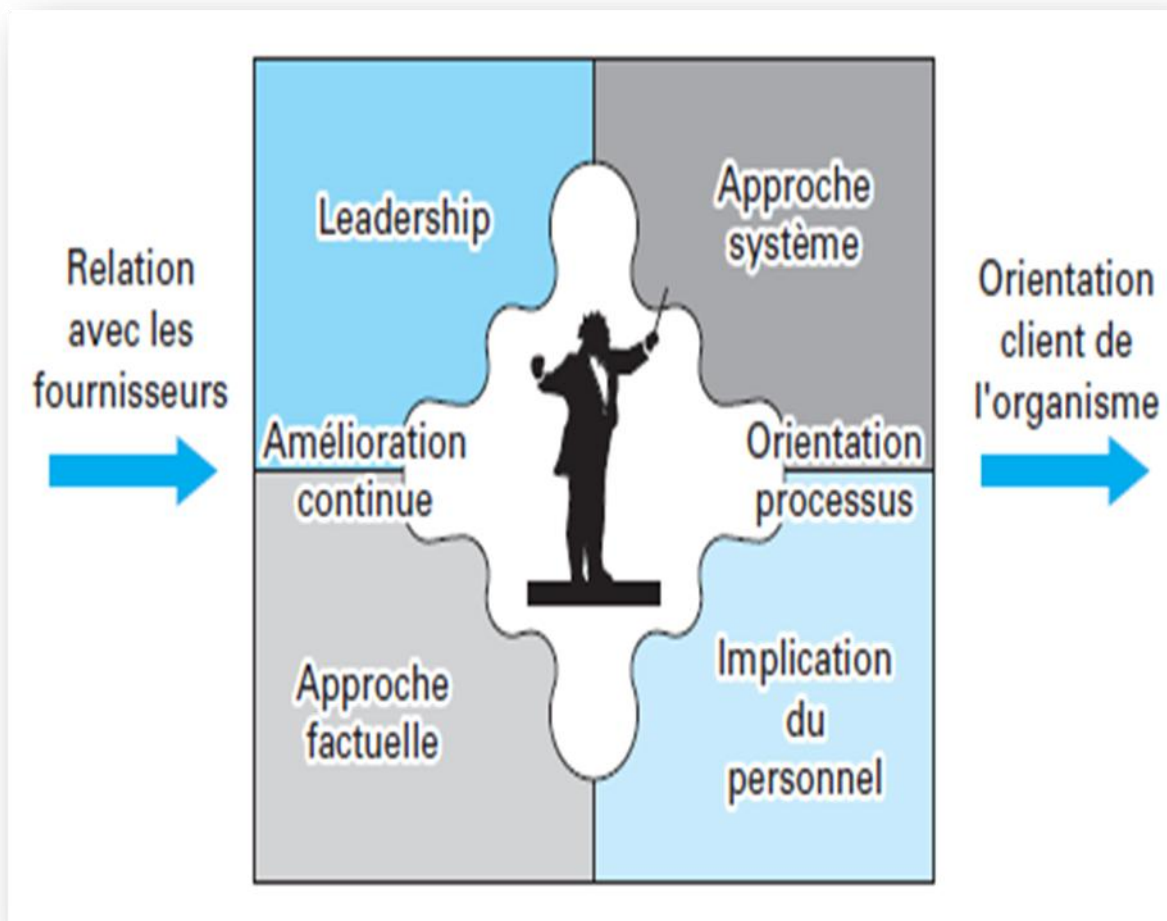


Figure 15: Le système de management de la qualité

# Les références bibliographiques



## IV. Références bibliographiques

- [1] Organisation internationale de normalisation. NORME INTERNATIONALE ISO 9000. Systèmes de management de la qualité — Principes essentiels et vocabulaire. [Internet] : Deuxième édition ; c2000 [updated 2000 Des 15; cited 2014 Mar 4]. Available from: <http://niits.ru/public/2003/071.pdf>
- [2] Philippe DETRIE. Conduire une démarche qualité . Éditions d'Organisation : Paris 4<sup>ème</sup> édition © ; 2001.
- [3] Alain Branger et all. Alimentation et processus technologiques. [Internet] : Edition EDUCAGRI ; c2007 [cited 2014 Fev 13]. Available from: <http://books.google.dz/books?id=njoDOtCz8IkC&printsec=frontcover&hl=fr#v=onepage&q&f=false>
- [4] Secrétariat central de l'ISO. Principe du management de la qualité. ISO 9000:2005, ISO 9004:2009. [Internet]. c2012 [updated 2012 Mai ; cited 2014 Fev 23]. Available from: [http://www.iso.org/iso/fr/qmp\\_2012.pdf](http://www.iso.org/iso/fr/qmp_2012.pdf)
- [5] Agence nationale de sécurité des produits de santé. Bonnes pratiques de fabrication. Bulletin officiel ; 2014/1 *bis*. Chapitre I, Page : 16.
- [6] Agence nationale de sécurité des produits de santé. Bonnes pratiques de fabrication. Bulletin officiel ; 2014/1 *bis* Chapitre 1, Paragraphe 1.1
- [7] Agence nationale de sécurité des produits de santé. Bonnes pratiques de fabrication. Bulletin officiel ; 2014/1 *bis* Chapitre 1, Paragraphe 1.2
- [8] Agence nationale de sécurité des produits de santé. Bonnes pratiques de fabrication. Bulletin officiel ; 2014/1 *bis*: Chapitre 1, Paragraphe 1.3
- [9] Agence nationale de sécurité des produits de santé. Bonnes pratiques de fabrication. Bulletin officiel ; 2014/1 *bis* Chapitre 1, Paragra :phe 1.4
- [10] Agence nationale de sécurité des produits de santé. Bonnes pratiques de fabrication. Bulletin officiel ; 2014/1 *bis*: Chapitre 1, Paragraphe 1.5
- [11] Agence nationale de sécurité des produits de santé. Bonnes pratiques de fabrication. Bulletin officiel ; 2014/1 *bis*: Chapitre 1, Paragraphe 1.6

- [12] Agence nationale de sécurité des produits de santé. Bonnes pratiques de fabrication. Bulletin officiel ; 2014/1 *bis*: Chapitre 1, Paragraphe 1.7
- [13] Agence nationale de sécurité des produits de santé. Bonnes pratiques de fabrication. Bulletin officiel ; 2014/1 *bis*: Chapitre 1, Paragraphe 1.8
- [14] Agence nationale de sécurité des produits de santé. Bonnes pratiques de fabrication. Bulletin officiel ; 2014/1 *bis*: Chapitre 1, Paragraphe 1.9
- [15] Agence nationale de sécurité des produits de santé. Bonnes pratiques de fabrication. Bulletin officiel ; 2014/1 *bis*: Chapitre 1, Paragraphe 1.10
- [16] Agence nationale de sécurité des produits de santé. Bonnes pratiques de fabrication. Bulletin officiel ; 2014/1 *bis*: Chapitre 1, Paragraphe 1.11
- [17] Agence nationale de sécurité des produits de santé. Bonnes pratiques de fabrication. Bulletin officiel ; 2014/1 *bis*: Chapitre 1, Paragraphe 1.12
- [18] Agence nationale de sécurité des produits de santé. Bonnes pratiques de fabrication. Bulletin officiel ; 2014/1 *bis*: Chapitre 1, Paragraphe 1.13
- [19] Organisation internationale de normalisation. Norme ISO 9000 – Le système qualité en entreprise – Manuel Qualité. [Internet]. c2000 [Cited 2014 Fev 20]. Available from: <http://www.blogqualite.com/2011/01/manuel-qualite-et-management-de-la.html>.
- [20] Agence nationale de sécurité des produits de santé. Bonnes pratiques de fabrication. Bulletin officiel ; 2014/1 *bis* : Partie III (DOCUMENTS RELATIFS AUX BONNES PRATIQUES DE FABRICATION - Système Qualité pharmaceutique ICH Q10).
- [21] Cabinet conseil en management AXESS Qualité. Manuel qualité iso 9001. [Internet]. c2008 [Cited 2014 Mars 20]. Available from: <http://www.axess-qualite.fr/manuel-qualite-iso-9001.html>
- [22] Christiane JOFFIN. Qualité dans les industries. [Internet]. [Cited 2014 Fev 10]. Available from: <http://www.ac-creteil.fr/biotechnologies/fichiers%20pdf/qualite.pdf>
- [23] SGS Sgs International Certification Services EESV. SYSTEME QUALITE CERTIFICAT ISO 9001 version 2000 .[Internet]. [Cited 2014 Fev 12]. Available from: [http://www.udi.hec.ulg.ac.be/cours/seminaire\\_echange\\_pratiques/fiches/2005\\_7\\_2.pdf](http://www.udi.hec.ulg.ac.be/cours/seminaire_echange_pratiques/fiches/2005_7_2.pdf)

[24] Alain Antoine et all. LE SYSTÈME DOCUMENTAIRE. [Internet]. [Cited 2014 MAR 17]. Available from:

<http://ressources.auneg.fr/nuxeo/site/esupversions/99afc402-6880-4600-8d1e-78cec830d84f/QUAL-001/qualiteweb/lpdf/14sysdoc.pdf>

[25] Office des nations unies contre la drogue et le crime. Lignes directrices pour l'application d'un système de management de la qualité dans les laboratoires d'analyse des drogues. [Internet]. c2009 [Cited 2014 MAR 12]. Available from: [http://www.unodc.org/documents/scientific/QMS\\_F.pdf](http://www.unodc.org/documents/scientific/QMS_F.pdf)

[26] Clémence DELATTRE et all. Les acteurs métiers de l'industrie pharmaceutique. [Internet]. c2006 [updated 2006 Mai 22; Cited 2014 Fev 15]. Available from: <http://www.simed.com.tn/imagecommun/metier.pdf>

[27] Organisation mondiale de la santé. Assurance de la qualité des produits pharmaceutiques - Recueil de directives et autres documents Volume 1. [Internet]. C1998 [Cited 2014 Fev 17]. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/h1814f/h1814f.pdf>

[28] Corporate Fiction. Manuel qualité INERIS [Internet]. C2010 [Cited 2014 Fev 8]. Available from: <http://www.ineris.fr/centredoc/qualite.pdf>

### **Références spécifiques (Service Assurance Qualité de Propharmal)**

- Rapport d'activité assurance qualité à Propharmal.
- QUALIMS Doc : Logiciel de gestion documentaire à Propharmal.
- Site master file de Propharmal.
- Plan directeur de validation Propharmal « PDV ».
- Classeur des procédures Propharmal « PDP ».

## Résumé

La direction de l'entreprise pharmaceutique « Propharmal » s'est engagée à mettre en place un système qualité qui réponde aux normes BPF, et ce tel que préconisé par l'auditeur « Astellas ». L'objectif de ce mémoire était la rédaction du manuel qualité pour « Propharmal ». Pour cela un plan a été établis pour le manuel et développé en se référant aux normes BPF ; ICH Q10 et des documents des différents services de l'entreprise.

Une fois rédigé, le manuel qualité a été soumis à la responsable assurance qualité pour vérification et probablement approbation par la direction. Il permettrait la mise en place du système qualité et faciliterait la communication avec les clients et les auditeurs.

Pour compléter la mise en place du système qualité, il faut préciser qu'une partie du travail est à la charge de l'entreprise, c'est-à-dire la rédaction d'un manuel des processus et l'application du management de qualité.

**Mots clés :** Entreprise pharmaceutique "Propharmal"; BPF ; Système qualité ; Manuel qualité ; Auditeur.

## Abstract

The managers of the pharmaceutical company "Propharmal" are committed to implement a quality system that meets the GMP standards, and as recommended by the auditor "Astellas". The objective of this thesis was the redaction of the quality manual for "Propharmal". The plan has been established for the manual and developed by referring to GMP standards; ICH Q10 and documents of various departments of the company. Once written, the quality manual has been submitted to the quality assurance manager for verification and probably approval by the company manager. The manual would allow the implementation of the quality system and facilitate communication with customers and auditors. To complete the implementation of the quality system, it should be noted that some work is the responsibility of the company, that is to say, writing a process manual and the application of quality management.

**Key words:** Pharmaceutical company "Propharmal"; GMP ; Quality system; Quality Manual; Auditor.

## ملخص

التزمت مديرية الشركة الصيدلانية " بروفارمال " بتنفيذ نظام الجودة الذي يلبي شروط " الممارسات التصنيعية الجيدة "، وعلى النحو الموصى به من قبل المدقق شركة " أستيلاس ". كان الهدف من هذه المذكرة إعداد دليل الجودة. لهذا تم وضع مخطط للدليل و توسيعه وفقا لمتطلبات " الممارسات التصنيعية الجيدة " ؛ " المؤتمر الدولي للانسجام في الجودة (10) " و وثائق من مختلف مصالحات الشركة

بعد الانتهاء من كتابته ، تم تقديم دليل الجودة إلى مديرة ضمان الجودة للمراجعة و ربما مصادقة مدير الشركة عليه. سيسمح الدليل بتنفيذ نظام الجودة وبتسهيل التواصل مع الزبائن والمدققين

لاستكمال تنفيذ نظام الجودة، تجدر الإشارة إلى أن بعض الأعمال ستتكلف بها الشركة، وهذا يعني كتابة دليل العمليات وتطبيق إدارة الجودة

**الكلمات المفتاحية :** الشركة الصيدلانية" بروفارمال " ؛ الممارسات التصنيعية الجيدة؛ نظام الجودة؛ دليل الجودة؛ المدقق