

.....N° Ordre/DGM/FSI/UMBB/2023

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE M'HAMED BOUGARA BOUMERDES



Faculté de technologie
Département Génie Mécanique
Mémoire de Master

En vue de l'obtention du diplôme de MASTER en :

Filière : Génie Industriel

Spécialité : Génie Industriel

THEME

Validation et Amélioration de procédé de fabrication du comprimé

« PARALGAN® 1000 mg »

Présenté par :

HOUDACHE Mohamed Nadjib

LAIB Nour El Houda

Promoteur : Dr. AHMED BOUBENIA

Co-promotrice : M.H. BOUCHANDOUKA

Promotion 2022-2023

Remerciements

Nous tenons tout d'abord à exprimer notre profonde gratitude à Allah, qui nous a soutenus, donné la patience et le courage tout au long de ces années d'études.

Nous souhaitons également exprimer nos sincères remerciements aux personnes qui nous ont apporté leur aide et ont contribué à l'élaboration de ce mémoire, ainsi qu'à la réussite de cette année universitaire exceptionnelle.

Nous aimerions adresser nos remerciements les plus chaleureux au **Dr. AHMED BOUBENIA** pour son encadrement exceptionnel, sa disponibilité et sa patience tout au long de la préparation de ce mémoire. Sa contribution précieuse et ses conseils avisés ont grandement enrichi notre travail.

M.YOUCEF SMAILI nous le remercions beaucoup de nous avoir aidés à expliquer certains des points qui nous opposaient dans la réalisation de ce mémoire.

Nous tenons également à remercier notre organisateur de stage le directeur de production du site de production EL HARRACH -SAIDAL, **M. HOURIA BOUCHENDOUKA**, de nous accueillir au sein de leur entreprise. Leur soutien et leur confiance ont été essentiels pour mener à bien notre projet de recherche. Nos remerciements vont également à **Dr. K MERRAOUI** et les chefs de ligne de production **M. HABIB** et **M. TAREK** et à toute l'équipe du service de production, ainsi qu'au personnel du laboratoire de contrôle de qualité. Leur expertise, leur collaboration et leur support ont été d'une valeur inestimable dans la réalisation de ce mémoire.

Enfin, nous tenons à remercier tous nos proches, nos familles et nos amis, qui nous ont soutenus et encouragés tout au long de cette aventure académique. Nous sommes sincèrement reconnaissants envers toutes ces personnes qui ont contribué à la réalisation de ce mémoire, et nous leur sommes profondément reconnaissantes de leur soutien indéfectible.

Dédicace

Pour chaque début il y a une fin, et ce qu'est beau dans toute fin c'est la Réussite et l'atteinte du but.

Je dédie ce projet :

*A mon cher père et mon grand frère **الله يرحمهم**,
Que dieu accueille dans son vaste paradis*

A ma chère mère,

*Qui n'ont jamais cessé, de formuler des prières à mon égard, de me soutenir
Et de m'épauler pour que je puisse atteindre mes objectifs.*

A mes frères, Ahmed, Abdelhak et Abdenour et leurs femmes

A mes sœurs DJAMILA, SOUAD et ASMA et Leur maris,

A ma nièce : faiza

Pour ses soutiens moraux et leurs conseils précieux tout au long de mes études.

A mon binôme , LAIB NOUR EL HOUDA,

Pour son entent et sa sympathie.

*A mes chers ISSAM AMOUR MERABET, ZAIDI MOHAMMED, BAKIR NAIM, FAWZI,
, DAAS, BELAIDI MOHAMMED , ZIDANE SEIFF EDDINE , ANNES , ZAKI ,MASSI,
SIDALI,*

Pour leurs aides et supports dans les moments difficiles.

A toute ma famille,

A tous mes autres ami(e)s,

A tous ceux que j'aime et ceux qui m'aiment.

Nadjib

Merci



Dédicace

Pour chaque début il y a une fin, et ce que est beau dans toute fin c'est la Réussite et l'atteinte du but.

C'est avec toute l'ardeur de mes sentiments que je dédie le fruit de ce modeste travail comme un geste de gratitude :

*A mon cher **père**, que Dieu lui fasse miséricorde et le mette en paix.*

*A ma chère **mère**, Merci pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours. Que Dieu, le Très Haut, Tout puissant vous accorde santé, bonheur et longue vie et faire en sorte que jamais je ne vous déçoive.*

*Je dédie aussi ce travail à : Mes Sœurs **Amel** et **Anghame** mes frères **Aboubaker** et **Moustapha**, pour leur compréhension et encouragement.*

*A mes chères tantes **Fatiha**, **Nacira**, **Malika** Dieu repose son âme, **Souad**, **Fatima** et leurs filles **Romissa**, **Meriem**, **Khawela** et leurs fils **Saad**, **Haitem** ; aussi mon cher oncle **Djamel** et sa fille **Amina** et son fils **Yousef**.*

*Mon chéri **Rachida** qui m'a encouragé chaque fois que j'ai rencontré des difficultés*

*Et mon binôme le sympa **Houdache. Mohamed Nadjib***

Mes amies et toutes personnes que j'aime qui m'ont toujours encouragé et se sont donnés la peine de me soutenir durant mes études.

Houda

Merci



Sommaire

Remerciements	
Dédicace	
Sommaire	
Liste des tableaux	
Liste des figures	
Liste des abréviations :	
Glossaire	
Introduction	1
Présentation de l'organisation d'accueil :	3
Historique :	3
Chapitre I : Généralités sur l'industrie pharmaceutique	9
I.1. Les origines de la pharmacologie :	10
I.1.1. La Grèce antique :	10
I.1.2. La pharmacologie en Chine :	10
I.1.3. L'âge d'or de la pharmacologie dans le monde arabe :	11
I.2. L'industrie pharmaceutique :	14
I.2.1. Définition et enjeux :	14
I.2.2. Historique de l'industrie pharmaceutique en Algérie :	14
I.2.3. L'état des connaissances sur l'industrie pharmaceutique en Algérie :	15
Chapitre II : Le procédé de fabrication des comprimés et la validation.	17
II.1. Le procédé de fabrication des comprimés :	18
II.1.1. Les comprimés :	18
II.1.2. Le procédé de fabrication des comprimés :	21
II.2. La validation du procédé de fabrication des comprimés :	25
II.2.1. Définition :	25
II.2.2. Importance :	25
II.2.3. Historique :	26
II.2.4. Etapes de validation :	27
II.2.5. Types de validation :	27
II.2.6. Logigramme des types de validation :	29
II.2.7. Autres types de validation [22] :	30

II.2.8. Documents de validation :.....	30
Chapitre III : La validation du procédé de fabrication de comprimé « PARALGAN®1000 mg ».....	33
III.1. La validation de procédé de fabrication de comprimé « PARALGAN® 1000 mg » : 34	
III.1.1. Définition de « PARALGAN® 1000 mg » :	34
III.1.2. Le protocole de la validation rétrospective de procédé de fabrication de « PARALGAN® 1000 mg » :.....	34
III.1.2.1. Prérequis à la validation :.....	34
III.1.2.2. La formule de « PARALGAN® 1000 mg » :.....	35
III.1.2.3. Equipements de fabrication :	35
III.1.2.4. Equipements de contrôle :.....	38
III.1.2.5. Matières premières et articles de conditionnement :.....	39
III.1.2.6. Conditions environnementales de stockage et de fabrication :.....	39
III.1.2.7. Description de Procède de fabrication :	40
III.1.2.8. Paramètres critiques du processus :	42
III.1.2.9. Plan de validation :.....	44
III.1.2.10. Contrôle des variables du procédé :.....	47
III.1.2.11. Critères d'acceptation de la validation :.....	51
III.1.2.12. Gestion des déviations :	51
III.1.2.13. Classement et archivage des documents :.....	51
III.1.2.14. Etude de capabilité du procédé de fabrication :	52
III.1.2.15. Etude de stabilité :.....	53
III.1.3. Rapport de validation :.....	53
III.1.3.1. Résultats :.....	53
III.1.3.2. Analyse statique des données :	58
III.1.3.2.1. La maîtrise statique de procédé de fabrication de « PARALGAN® 1000 mg » :	58
III.1.3.2.2. Analyse des performances du procédé existant :	65
III.1.3.3. Conclusion :	65
Chapitre IV : L'amélioration de procédé de fabrication de comprimé « PARALGAN® 1000 mg ».....	66
Objectif :.....	67
IV.1. Méthodes utilisées pour l'amélioration du procédé de fabrication de comprimé « PARALGAN® 1000 mg » :.....	67
IV.1.1. Diagramme Ishikawa :.....	67
IV.1.1.1. Définition :.....	67

IV.1.1.2. Application des 6M sur le procédé de fabrication de « PARALGAN® 1000 mg » :	67
IV.1.2. L'approche 5 PRQ :	70
IV.1.2.1. Définition :	70
IV.1.2.2. Application des 5 PRQ sur le procédé de fabrication de comprimé « PARALGAN® 1000 mg » :	70
IV.1.3. L'AMDEC :	74
IV.1.3.1. Définition :	74
IV.1.3.2. Les différents types d'AMDEC [30]:	74
IV.1.3.3. Application de tableau d'AMDEC processus.....	75
IV .2 Résultats et perspective :	83
IV.3. Les gains potentiels résultant de la mise en œuvre des mesures correctives :	85
IV.4. Conclusion :	85
Conclusion	86
Référence Bibliographique	89
Annexes	92
Résumé :	100

Liste des tableaux

Tableau 01 : Avantages et inconvénients liés à la fabrication et l'utilisation de comprimés	21
Tableau 02 : Matières premières et articles de conditionnement utilisés pour la fabrication de PARALGAN 1000mg	39
Tableau 03 : Les paramètres critiques de procédé de la fabrication de PARALGAN 1000mg	42
Tableau 04 : Principaux indices de capabilité et leurs intérêts	53
Tableau 05 : Résultats de vide de ligne, pesée / fabrication	54
Tableau 06 : Résultats du nettoyage des locaux et des équipements	54
Tableau 07 : Résultats des contrôles de grain	55
Tableau 08 : Résultats de contrôles en cours de compression	55
Tableau 09 : Résultats de contrôles en cours de conditionnement	56
Tableau 10 Résultats des contrôles de produit fini	56
Tableau 11 : Résultats de contrôle microbiologique	57
Tableau 12 : application d'AMDEC sur le procédé de fabrication de PARALGAN 1000mg	75
Tableau 13 : Classement et priorisation par criticité pour le traitement des défaillances de procédé de fabrication de PARALGAN 1000mg	79
Tableau 14 : La réévaluation des différentes actions correctives pour chaque défaut dans les tableaux AMDEC précédente	81

Liste des figures

Figure 01 : Le signe du groupe SAIDAL	03
Figure 02 : Représentation des différents sites de groupe SAIDAL	06
Figure 03 : Site de production d'El Harrach du Groupe SAIDAL	08
Figure 04 : Différentes formes de comprimés non enrobés	18
Figure 05 : Logigramme de procédé de fabrication des comprimés	24
Figure 06 : Logigramme des types de validation	30
Figure 07 : Forme de boîte de comprimé « PARALGAN® 1000 mg »	34
Figure 08 : Balance	36
Figure 09 : Balance de précision	36
Figure 10 : Cuve	36
Figure 11 : Mélangeur Granulateur	36
Figure 12 : LAF de séchage	36
Figure 13 : Calibreur	36
Figure 14 : BIN	37
Figure 15 : Comprimeuse	37
Figure 16 : Blistéreuse	38
Figure 17 : Encartonneuse	38
Figure 18 : Trieuse	38
Figure 19 : Encaisseuse	38
Figure 20 : D'uromètre	39
Figure 21 : Agitateur	39
Figure 22 : Friabilimètre	39
Figure 23 : Appareil de désagrégation des comprimés	39
Figure 24 : Carte contrôle X barre et R de lot 2020	59
Figure 25 : Histogramme de capabilité du procédé pour masse moyenne de lot 2020	59
Figure 26 : Carte contrôle X barre et R de lot 2021	60
Figure 27 : Histogramme de capabilité du procédé pour masse moyenne de lot 2021	60
Figure 28 : Carte de contrôle X barre et R de lot 2022	61
Figure 29 : Histogramme de capabilité du procédé pour masse moyenne de lot 2022	61
Figure 30 : Carte contrôle X barre et R de lot 2023	62
Figure 31 : Histogramme de capabilité du procédé par masse moyenne de lot 2023	62
Figure 32 : 1 ^{er} Diagramme Ishikawa sur le procédé de fabrication de PARALGAN® 1000 mg	69

Liste des figures

Figure 33 : 2 ^{em} Diagramme Ishikawa sur le procédé de fabrication de PARALGAN® 1000 mg	70
Figure 34 : Analyse de causes racines de problème de Machine	71
Figure 35 : Analyse de causes racines de problème de la matière	71
Figure 36 : Analyse de causes racines de problème de main d'œuvre	72
Figure 37 : Analyse de causes racines de problème de méthode	72
Figure 38 : Analyse de causes racines de problème de mesure	73
Figure 39 : Analyse de cause racines de problème de milieu	73

Liste des abréviations :

mg : Milligramme

Kg : Kilogramme

NB : Note

MP : Matières premières

PA : Principe actif

LAF : Lit d'air fluidisé

PVC : Chlorure de Polyvinyle

PVDC : Chlorure de Polyvinylidène

Min : Minutes

Mm : Masse moyenne

Qté : Quantité

HR : Humidité résiduelle

Secs : Seconds

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

T⁰ : Température

IPC : Contrôle In Process

LCQ : Laboratoire de Contrôle Qualité

UV : Ultraviolet

N⁰ : Nombre

ALU : Aluminium

AC : Article de conditionnement

PF : Produit fini

Pp : Performance de procédé

Ppk : Performance réelle de procédé

Cp : Capabilité Potentielle

Cpk : Capabilité réelle

C : Conforme

NC : Non conforme

VA : Valeur accepté

MSP : Maîtrise Statique des Procédés

PRQ : Pourquoi

Liste des abréviations

L'AMDEC : Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité

F : Fréquente

N : Détection de probabilité

G : Gravité

C : Criticité

P : Processus

RCQ : Responsable de contrôle qualité

RF : Responsable de fabrication

RP : Responsable de production

Glossaire

Article de conditionnement : tout matériel destiné à protéger l'intermédiaire ou la substance active pendant le stockage ou le transport.

Assurance qualité : c'est un large concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments fabriqués sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés. L'assurance de la qualité comprend donc les bonnes pratiques de fabrication mais également d'autres éléments. Actuellement la validation de procédé de fabrication est bien acceptée comme une partie de l'assurance de la qualité.

Bin : mot anglais utilisé dans l'industrie pharmaceutique pour désigner un conteneur en acier inoxydable des formes sèches.

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

Conditionnement primaire : tout récipient ou toute autre forme de conditionnement avec lequel le médicament se trouve en contact direct.

Conditionnement secondaire : tout conditionnement dans lequel se trouve placé le conditionnement primaire en vue de devenir un produit fini.

Conditionnement : toutes les opérations que doit subir un produit vrac.

Contrôle de la qualité : le contrôle de la qualité fait partie des bonnes pratiques de fabrication, il concerne l'échantillonnage, les spécifications, le contrôle, ainsi que les procédures d'organisation, de documentation et de libération qui garantissent que les analyses nécessaires et appropriées ont réellement été effectuées et que les matières premières, les articles de conditionnement et les produits ne sont pas libérés pour l'utilisation, la vente ou l'approvisionnement sans que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante.

Contrôle en cours de fabrication : il s'agit de vérifications réalisées pendant la production afin de surveiller et, si nécessaire, d'ajuster le procédé et / ou de s'assurer que l'intermédiaire ou la substance active sera conforme à ses spécifications.

Critères d'acceptation : les critères d'acceptation représentent un ensemble de conditions (numériques ou autre mesure) adaptées pour l'acceptation des résultats des contrôles.

Dossier de lot : ensemble de documents, disponibles à tout moment, constituant l'historique de la fabrication, du conditionnement, du contrôle et du devenir de chaque lot.

Fabrication : toutes les opérations de réception des matières, de production, de conditionnement, de reconditionnement, d'étiquetage, de réétiquetage, de contrôle de la qualité, de libération, de stockage et de distribution des substances actives ainsi que les contrôles associés.

Lot : Quantité spécifiée de matière produite par un procédé ou une série de procédés, de telle sorte qu'elle soit homogène à l'intérieur de limites spécifiées. En cas de production continue, un lot peut correspondre à une fraction définie de la production. La taille du lot peut être définie soit par une quantité fixée, soit par la quantité produite pendant un intervalle de temps fixé.

Matière première : terme général utilisé pour désigner les matières premières de départ, les réactifs et les solvants destinés à être utilisés dans la production des intermédiaires ou des substances actives.

Médicament : forme pharmaceutique dans son conditionnement définitif pour la mise sur le marché.

Numéro de lot : combinaison unique de chiffres, de lettres et/ou de symboles qui identifie un lot et à partir de laquelle la traçabilité de la production et de la distribution peut être établie.

Paramètres critiques d'un procédé : ce sont des paramètres susceptibles d'influer sur la qualité du produit fini. Ils sont identifiés à la lumière d'observations antérieures (phase de développement du médicament), ou de considérations théoriques, et confirmés éventuellement par la réalisation de lots essais avant le lancement de la validation.

Procédure : description documentée des opérations à réaliser, des précautions à prendre et des mesures à appliquer, directement ou indirectement liées à la fabrication d'un intermédiaire ou d'une substance active.

Production : toutes les opérations mises en œuvre dans la préparation d'une substance active, depuis la réception des matières, en passant par le procédé et jusqu'au conditionnement de la substance active.

Produit fini: médicament qui a subi tous les stades de la fabrication, y compris le conditionnement.

Produit intermédiaire: produit partiellement manufacturé qui doit encore subir d'autres étapes de fabrication avant de devenir un produit vrac.

Produit vrac : produit qui a subi toutes les étapes de la fabrication à l'exclusion du conditionnement final.

Protocole de validation : plan écrit précisant comment la validation doit être conduite et définissant les critères d'acceptation. Par exemple, le protocole pour un procédé de fabrication identifie les équipements du procédé, les limites des paramètres critiques ou les limites opératoires critiques, les caractéristiques du produit, l'échantillonnage, les données de contrôle à collecter, le nombre de lots de validation et les résultats acceptables pour les contrôles.

Qualification : opération destinée à démontrer qu'un matériel fonctionne correctement et donne réellement les résultats attendus.

Introduction

Introduction :

L'industrie pharmaceutique a une histoire riche et joue un rôle essentiel dans la santé publique en améliorant les soins de santé à travers la recherche scientifique et la découverte de médicaments. En Algérie, le développement et l'amélioration de l'industrie pharmaceutique revêtent une importance particulière pour répondre aux besoins croissants de la population et garantir l'accès à des médicaments de qualité conformes aux normes internationales, afin d'assurer l'efficacité et la sécurité des traitements, La validation est l'un des principaux outils de l'assurance qualité permettant de démontrer la maîtrise et le contrôle de tous les aspects critiques des opérations de fabrication ainsi que leurs sources de variabilité en cours des années. La validation rétrospective d'un procédé de fabrication consiste à évaluer rétrospectivement la performance d'un procédé de fabrication déjà établi et approuvé leur qualité, cela permet de s'assurer que ce procédé est maîtrisé et qu'il permet de produire le produit fini avec les caractéristiques et la qualité requises. De plus, la reproductibilité de ces caractéristiques et de cette qualité doit être assurée afin de garantir la constance de la production et la conformité aux normes pharmaceutiques.

En collaborant avec le laboratoire SAIDAL, nous pouvons bénéficier de l'expertise d'une équipe de chercheurs chevronnés, spécialisés dans les procédés de fabrication pharmaceutique. En ce qui concerne PARALGAN® 1000 mg dans notre étude qui l'un des plus médicaments demandés dans le marché algérien.

La problématique qui se pose est donc de vérifier si le protocole de fabrication du PARALGAN® 1000 mg, déjà établi et approuvé, est effectivement maîtrisé, et si le produit fini présente les caractéristiques et la qualité requises. Il est également essentiel de s'assurer que la reproductibilité de ces caractéristiques et de cette qualité est garantie, afin d'éviter toute variation indésirable dans la production au fil des années.

Dans cette d'étude est structuré en plusieurs chapitres qui abordent différents aspects de la validation et de l'amélioration des procédés de fabrication du PARALGAN® 1g.

Dans le 1^{er} chapitre nous avons cité les origines de la pharmacologie et son développement à travers les siècles, en mettant l'accent sur l'historique de l'industrie pharmaceutique en Algérie. Dans le 2^{ème} chapitre nous avons expliqué le processus de fabrication d'un comprimé avec les différents types de validation.

Le chapitre 3^{ème} abordera une étude de cas pratique portant sur le comprimé PARALGAN® 1000 mg, Nous validons les différentes étapes de procédé de fabrication.

Et finalement conclu avec le 4^{em} chapitre qui s'inscrit dans une démarche d'amélioration continue du procédé de fabrication du PARALGAN® 1000 mg grâce à une analyse rigoureuse des causes et à la mise en place de solutions adaptées, il vise à garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament, tout en renforçant la réputation de SAIDAL dans l'industrie pharmaceutique en Algérie.

Présentation de l'organisation d'accueil :

Le Groupe industriel SAIDAL est un groupe pharmaceutique Généraliste algérien qui a été créé en 1982. Le groupe SAIDAL est une société par action SPA au capital social de 2 500 000 000 dinars algérien dont la mission principale est de développer ; produire et commercialiser les produits pharmaceutiques à usage humain et vétérinaire.

Le groupe SAIDAL est considéré actuellement comme le leader de l'industrie pharmaceutique en Algérie avec une grande part de marché. Sa vision réside dans sa capacité de se projeter dans le futur et assurer la position d'un laboratoire leader au niveau régional, national tout en perçant le marché international. L'entreprise nationale de production pharmaceutique avait pour mission d'assurer le monopole de la production et de la distribution des médicaments, produits assimilés et réactifs ainsi d'approvisionner des quantités suffisantes pour la couverture du marché algérien [1].



Figure 01 : Le signe du groupe SAIDAL [1]

Historique :

En 1969 ; la pharmacie centrale algérienne PCA a été créée par une ordonnance présidentielle lui confiant la mission d'assurer le monopole de l'état sur l'importation ; la fabrication et la commercialisation de produit pharmaceutique à usage humain.

Dans le cadre de sa mission de production ; elle a créé en 1971 l'unité de production d'el HARRACH et racheté en deux étapes (1971 puis 1975) les unités de biotique et pharma.

A la suite de la restructuration de la Pharmacie Centrale Algérienne (PCA) ; sa branche de production fut érigée en entreprise nationale de production pharmaceutique ENPP par décret 82161 promulgué en avril 1982. son patrimoine était constitué par les unités de production d'Alger. Le projet antibiotique de Médéa ; qui appartenait alors à la SNIC (société national des industries chimiques) ; qui en avait assuré la réalisation ; lui fut intégré officiellement en 1988.

En 1985 ; L'ENPP a changé de dénomination pour devenir SAIDAL ; et en 1989 et la suite à la mise en œuvre des réformes économiques ; SAIDAL devient une entreprise publique économique dotée d'autonomie de gestion et fut choisie parmi les premières entreprises nationales pour acquérir le statut de société par actions.

En 1993 ; Des changements en été apportés au statut de l'entreprise lui permettant de participer à toutes opérations industrielles ou commerciales pouvant se rattacher à l'objet social par voie de création des sociétés nouvelles ou de filiales.

En 1997 ; La société SAIDAL a mis en œuvre un plan de restructuration qui s'est traduit par sa transformation en groupe industriel le 2 février 1998 auquel sont rattachées trois filiales (pharmal ; biotic et antibiotal) issues de cette restructuration.

En 2009 ; SAIDAL a augmenté sa part dans le capital de SOMEDIAL à hauteur de 59%.en 2010 ; elle a acquis 20% du capital d'IBERAL et sa part dans le capital de TAPHCO est passée de 38.75% à 44.51% .En 2011 ; SAIDAL a augmenté sa part dans le capital d'IBERAL à hauteur de 60%.

En 2014, SAIDAL a procédé par voie d'absorption, à la fusion de ses filiales détenues à 100% : pharmal, antibiotal et biotic [1].

Organisation de groupe SAIDAL :

Le groupe SAIDAL a procédé en janvier 2014 à la fusion, par voie d'absorption, des filiales antibiotal, pharmal et biotic [1].

Les entités de groupe SAIDAL :

Dans l'industrie pharmaceutique, on trouve deux grandes entités :

Les ateliers de production.

Les ateliers de contrôle.

Les ateliers de production :

Les ateliers sont séparés en autant de formes à fabriquer :

Formes sèches (comprimés, gélules).

Formes liquides (sirops, ...).

Formes pâteuses (pommades, suppositoires).

Des ateliers doivent être totalement séparés des autres.

Des parties communes :

La centrale de pesée.

La laverie.

Le conditionnement secondaire.

Les laboratoires de contrôle :

Comportent aussi plusieurs unités :

Le contrôle physicochimique : identité, pureté, dosage.

Le contrôle galénique.

Le contrôle microbiologique : unité séparée des autres.

Les contrôles pharmacologiques et toxicologiques sont effectués essentiellement au niveau de la recherche et développement.

Les sites de production :

SAIDAL compte 09 usines de production d'une capacité totale de 200 millions d'unités ventes [1] :

Site de production de Dar El Beida :

L'unité de Dar El Beida existe depuis 1958, l'activité de cette unité était limitée en la fabrication de quelques médicaments et produits cosmétiques, mais actuellement elle produit une gamme de médicaments très large dans plusieurs formes galéniques : Comprimés, Gélules, Sirops (solutés buvables), Forme pâteuses (pommades, gel, crème), Suspension buvable, Sels, et Solution dermique.

L'unité de Dar el Beida est caractérisée par une capacité de production très importante (43 millions unités de vente par an). Aussi l'usine est dotée d'un laboratoire de contrôle de la qualité chargé de l'analyse Physico-chimique et microbiologique et d'une surface de stockage.

Site de production de Médéa :

Spécialisé dans la production d'antibiotiques pénicilliniques et non pénicilliniques. Le Complexe Antibiotiques, dont la production a démarré en 1988, produit les formes galéniques suivantes : injectables, gélules, pommades, sirops et comprimés.

Le site est caractérisé par une capacité de production importante dans la fabrication de matières premières en vrac et des spécialités pharmaceutiques et des laboratoires d'analyse permettant le contrôle complet de la qualité.

Site de production de Constantine :

Cette usine a été auparavant transférée à Pharmal suite à la dissolution de l'ENCOPHRAM en date du 31 Décembre 1997 et est spécialisée dans la fabrication des formes liquides.

L'usine de Constantine se compose de deux ateliers de sirops.

Site de production du Gué de Constantine :

Il se compose de deux parties distinctes :

La première partie pour la fabrication des formes galéniques : suppositoires, ampoules buvables et comprimés.

Une autre partie dotée d'une technologie très récente est spécialisée dans la production des solutés massifs, poches et flacons. Avec une capacité de production de plus de 18 millions d'unités de vente.

Cette usine est dotée d'un laboratoire de contrôle de la qualité chargé de l'analyse physicochimique, microbiologique et toxicologie et de la gestion technique et documentaire.

Site de production d'El-Harrach :

L'usine El-Harrach dispose de quatre ateliers, un atelier sirops, un atelier solutions, un atelier comprimé et dragées et un atelier pommades avec une capacité de production de 20 millions d'unités de vente.

Site de production de Cherchell :

L'usine de Cherchell se compose d'un atelier de production. Unique producteur algérien du concentré d'hémodialyse, il est doté d'un laboratoire contrôle de la qualité chargée du contrôle physico-technique, microbiologique et pharmaco-toxicologique.

Site de production de Batna :

Spécialisé dans la production des suppositoires.

Site de production d'Annaba :

Cette usine est spécialisée dans la fabrication des formes sèches (comprimés et gélules).

Site de production de Constantine-unité d'Insuline :

Spécialisé dans la production d'insuline humaine à trois types d'action : rapide, lente et intermédiaire.

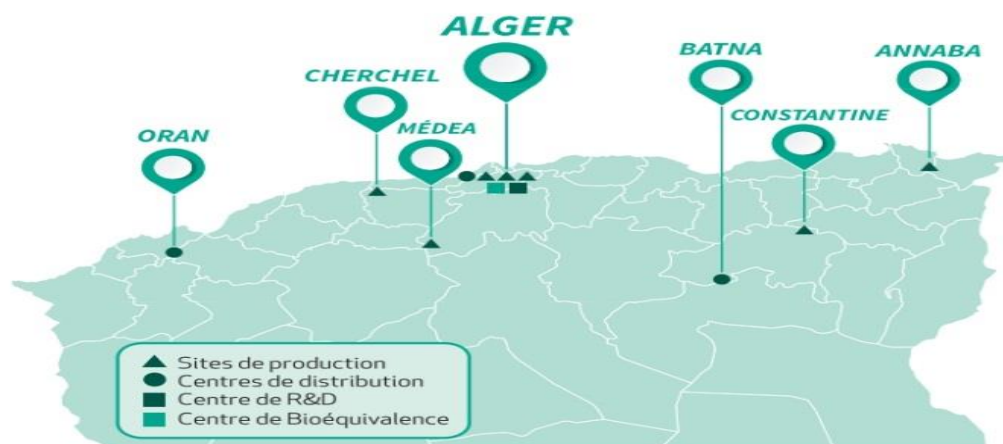
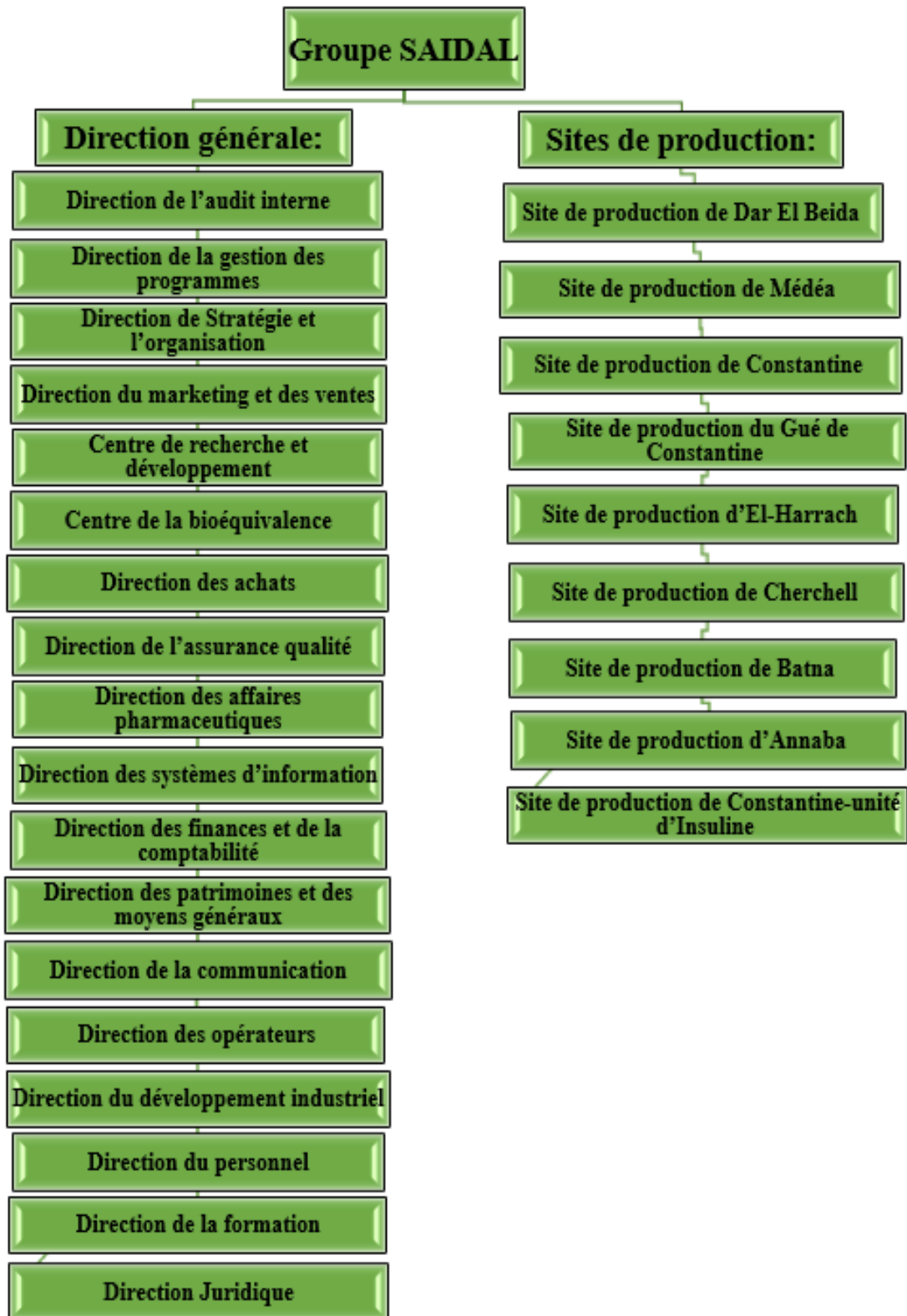


Figure 02 : Représentation des différents sites de groupe SAIDAL

La direction générale du groupe SAIDAL :
Structure décisionnelle regroupant les directions centrales [1] :



La gamme des produits SAIDAL :

Leader national du médicament générique, SAIDAL a pour mission de contribuer autant que possible à prévenir, traiter et améliorer la qualité de vie des citoyens en répondant aux besoins médicaux majeurs.

La gamme des produits SAIDAL comporte un total de 299 produits qui couvrent la majorité des classes thérapeutiques avec notamment des produits innovants comme l'insuline.

Leurs gammes comprennent actuellement 215 médicaments toutes formes et dosages confondus, représentés dans 21 classes thérapeutiques [1].

L'usine de production d'El Harrach :

La nouvelle usine d'El Harrach du Groupe SAIDAL est entrée en production en 2019. Elle est la première réceptionnée dans le cadre du plan de développement 2010-2014.

Ce site qui s'étend sur une superficie de 39 000 mètres carrés est spécialisé dans la production des formes sèches (comprimés et gélules).

Conçue entièrement en normes BPF, cette usine est dotée de quatre lignes de conditionnement avec une capacité de production de 40 millions d'unités vente par an. Le site emploie actuellement 200 agents et devra atteindre un chiffre d'affaires de 2460 millions de DA d'ici 2024 [2].



Figure 03 : Site de production d'El Harrach du Groupe SAIDAL

***Chapitre I : Généralités sur l'industrie
pharmaceutique***

I.1. Les origines de la pharmacologie :

I.1.1. La Grèce antique :

Les premiers pas de la pharmacologie grecque remontent à l'Antiquité, où les penseurs grecs ont commencé à explorer les propriétés curatives des plantes et des substances naturelles. Selon les travaux de Dioscoride, un médecin et pharmacologue du I^{er} siècle.

L'usage des plantes médicinales était déjà bien établi à cette époque. Son ouvrage majeur, le "De Materia Medica", qui répertorie plus de 600 plantes médicinales et décrit leurs propriétés curatives, est considéré comme une référence incontournable dans le domaine de la pharmacologie. Cette contribution majeure a jeté les bases de la classification des plantes médicinales et a servi de référence pour de nombreux autres chercheurs [3].

Un autre acteur majeur dans le domaine de la pharmacologie grecque est Hippocrate, souvent qualifié de père de la médecine moderne. Même s'il ne s'est pas concentré exclusivement sur la pharmacologie, ses écrits ont eu une influence significative sur cette discipline. Hippocrate a préconisé une approche holistique de la santé, mettant l'accent sur l'utilisation rationnelle des médicaments et soulignant l'importance de l'observation clinique. Ses idées ont jeté les bases d'une pratique médicale solide, y compris en pharmacologie [4].

Les avancées majeures de la pharmacologie grecque incluent l'identification de nombreuses substances actives présentes dans les plantes et le développement de techniques d'extraction et de purification pour les isoler. Ces découvertes ont ouvert la voie à l'utilisation de principes actifs spécifiques dans le traitement des maladies. Par exemple, la découverte de l'opium, qui a des propriétés analgésiques et sédatives, a été une avancée significative dans la gestion de la douleur. Les pharmaciens grecs ont joué un rôle clé dans ces découvertes et ont contribué à l'expansion des connaissances en pharmacologie [5].

I.1.2. La pharmacologie en Chine :

La pharmacologie chinoise possède une histoire millénaire et ses origines peuvent être retracées dans les pratiques médicales traditionnelles de la Chine antique, remontant à plusieurs milliers d'années. Les premiers écrits sur la pharmacologie chinoise datent de l'époque de la dynastie Shang et de la dynastie Zhou. Ces textes anciens témoignent de l'usage précoce des plantes médicinales dans les soins de santé en Chine [6].

Les principes fondamentaux de la pharmacologie chinoise reposent sur des concepts essentiels tels que le Qi (énergie vitale), le Yin et le Yang (forces opposées mais complémentaires) et les Cinq Éléments (Bois, Feu, Terre, Métal, Eau). Ces principes fondamentaux constituent la base

de la médecine traditionnelle chinoise, incluant la pharmacologie. L'équilibre de ces forces est considéré comme crucial pour maintenir la santé et prévenir les maladies [7].

Un ouvrage majeur de la pharmacologie chinoise est la "Materia Medica", qui recense des centaines de plantes médicinales et décrit leurs propriétés curatives ainsi que leurs utilisations spécifiques. Ce recueil, compilé au fil des siècles par de nombreux chercheurs et médecins chinois, est une référence essentielle dans le domaine de la pharmacologie chinoise. Il a joué un rôle fondamental dans la transmission des connaissances sur les remèdes traditionnels à base de plantes [8].

I.1.3. L'âge d'or de la pharmacologie dans le monde arabe :

I.1.3.1. Les savants et les médecins arabes renommés en pharmacologie :

L'âge d'or de la pharmacologie dans le monde arabe, qui s'étend du IXe au XIVe siècle, a été marqué par les contributions de nombreux érudits remarquables, Parmi ces érudits, Rhazès (Abu Bakr Muhammad ibn Zakariya al-Razi) occupe une place prépondérante.

Rhazès était un pionnier dans le domaine de la pharmacologie, apportant des avancées significatives dans la compréhension des médicaments et de leur utilisation.

Rhazès, était un médecin et philosophe persan qui vécut au IXe siècle. Rhazès est l'une des figures les plus importantes de l'histoire de la médecine en raison de ses contributions significatives à ce domaine [9].

Rhazès a vécu à une époque où la médecine et la pharmacologie étaient souvent étroitement liées. Cependant, il a joué un rôle essentiel dans la séparation entre la médecine et les médicaments. Rhazès a souligné l'importance d'une approche holistique de la médecine, qui comprenait l'observation attentive des symptômes, le diagnostic précis et le traitement approprié [10].

L'héritage de Rhazès a été poursuivi par Ibn Sina (Avicenne) et Ibn al-Nafis, deux éminents érudits arabes qui ont joué un rôle majeur dans le développement de la pharmacologie.

Ibn Sina a contribué à la pharmacologie avec son œuvre majeure, le "Canon de la médecine", où il a exploré en détail les propriétés des médicaments et leurs utilisations thérapeutiques.

De même, Ibn al-Nafis a apporté des contributions notables en pharmacologie, notamment dans son ouvrage "Livre de la médecine", où il a abordé la classification des médicaments et leur efficacité [11].

Ces érudits arabes de l'âge d'or de la pharmacologie ont élargi les connaissances sur les médicaments et ont développé des méthodes de préparation, de dosage et d'utilisation plus

sophistiquées. Leurs travaux ont été reconnus et utilisés pendant des siècles, influençant grandement la pratique de la pharmacologie en Europe et ailleurs.

En conclusion, l'âge d'or de la pharmacologie dans le monde arabe, de Rhazès à Ibn Sina et Ibn al-Nafis, a été caractérisé par des avancées significatives dans la compréhension des médicaments et de leur utilisation thérapeutique. Les contributions de ces érudits arabes ont laissé un héritage durable, influençant la pratique de la pharmacologie à travers les générations.

I.1.3.2. Les premiers pas de l'industrie pharmaceutique :

Les premiers pas de l'industrie pharmaceutique dans le monde arabe ont été une étape cruciale dans le développement de la médecine et de la pharmacologie.

Au cours de l'âge d'or de la civilisation arabo-islamique, des centres de connaissances et de commerce florissants ont favorisé le développement de la pharmacologie et la production de médicaments. Les savants arabes tels qu'Al-Razi (Rhazès) et Ibn Sina (Avicenne) ont contribué de manière significative aux connaissances médicales et pharmaceutiques de l'époque.

L'un des premiers pas de l'industrie pharmaceutique dans le monde arabe a été la création de bîmâristâns (hôpitaux) où les médicaments étaient préparés et dispensés aux patients. Ces établissements étaient soutenus par des fondations charitables et des institutions religieuses qui veillaient à la disponibilité des médicaments nécessaires.

L'utilisation de processus de production standardisés et de méthodes de formulation avancées a permis d'améliorer la qualité et l'efficacité des médicaments produits. Les pharmacopées arabes, telles que le "Kitab al-Saydah" d'Ibn al-Baytar, ont joué un rôle essentiel en documentant les connaissances pharmaceutiques et en établissant des normes pour la fabrication de médicaments [12].

I.1.3.3. Les principes et les pratiques qui ont perduré jusqu'à nos jours :

Les principes et les pratiques qui ont perduré dans l'industrie pharmaceutique du monde arabe sont le résultat d'une riche histoire et d'une tradition d'excellence.

L'un des principes fondamentaux qui a perduré est celui de l'herboristerie traditionnelle.

La médecine à base de plantes joue un rôle essentiel dans les pratiques de santé et de guérison dans le monde arabe depuis des siècles. Les remèdes à base de plantes sont souvent utilisés en complément des médicaments modernes, et les connaissances sur les plantes médicinales sont transmises de génération en génération.

Un autre principe important est celui de l'éthique et de la responsabilité professionnelle. Les pharmaciens arabes ont toujours été guidés par une forte éthique professionnelle, en veillant à fournir des médicaments de qualité et à offrir des conseils appropriés aux patients. La confiance

et la relation de proximité entre les pharmaciens et les patients sont des valeurs qui ont persisté dans le monde arabe.

La recherche scientifique et l'innovation occupent également une place centrale dans l'industrie pharmaceutique de la région. Les chercheurs arabes ont contribué de manière significative au domaine de la pharmacologie et ont apporté des avancées dans la découverte de nouveaux médicaments, la formulation et la recherche clinique.

La collaboration internationale est un autre aspect important qui a perduré. Les échanges scientifiques et les partenariats entre les institutions académiques et les entreprises pharmaceutiques internationales ont permis aux chercheurs et aux professionnels de la santé arabes d'accéder à de nouvelles connaissances, de bénéficier de formations spécialisées et de participer à des essais cliniques de pointe.

Les principes et les pratiques qui ont perduré dans l'industrie pharmaceutique du monde arabe témoignent d'une combinaison unique de traditions anciennes, d'innovation scientifique et de collaboration internationale. Ils continuent de guider les professionnels de la santé arabes dans leur engagement envers la santé publique et le bien-être des patients [13].

I.1.3.4. L'impact sur le développement de la pharmacologie moderne :

L'impact du monde arabe sur le développement de la pharmacologie moderne est indéniable et a laissé une empreinte durable dans cette discipline.

Le monde arabe a apporté d'importantes avancées dans divers domaines de la pharmacologie moderne. Les chercheurs arabes ont joué un rôle crucial dans la préservation et la traduction des connaissances médicales anciennes, notamment en traduisant des textes grecs, romains et persans. L'une des œuvres les plus influentes est "The Canon of Médecine" d'Avicenne, qui a été une référence essentielle dans le développement de la pharmacologie et de la médecine en général.

L'impact du monde arabe sur le développement de la pharmacologie moderne s'étend également à la recherche scientifique. Les universités et les centres de recherche arabes ont contribué à la production de connaissances scientifiques de pointe dans le domaine de la pharmacologie, en publiant des études et en formant de nouveaux chercheurs. Ces contributions ont enrichi la base de connaissances de la pharmacologie moderne et ont favorisé de nouvelles découvertes et avancées thérapeutiques.

En conclusion, le monde arabe a joué un rôle essentiel dans l'impact et le développement de la pharmacologie moderne. Les travaux de traduction, les pratiques traditionnelles transmises et

la recherche scientifique ont tous contribué à l'enrichissement et à l'évolution de cette discipline cruciale pour la santé et le bien-être de l'humanité [14].

I.2. L'industrie pharmaceutique :

I.2.1. Définition et enjeux :

L'industrie pharmaceutique occupe une place centrale dans le domaine de la santé, jouant un rôle crucial dans la découverte, le développement et la fabrication de médicaments destinés à prévenir, traiter et guérir les maladies.

La définition de l'industrie pharmaceutique englobe un large éventail d'activités, notamment la recherche et le développement, les essais cliniques, la production, la distribution, la réglementation et la commercialisation des médicaments. C'est une industrie hautement réglementée en raison des enjeux liés à la sécurité et à l'efficacité des produits pharmaceutiques. Les enjeux de l'industrie pharmaceutique sont multiples et complexes. Ils incluent la recherche constante de nouvelles molécules et thérapies innovantes pour répondre aux besoins médicaux non satisfaits, la gestion des coûts élevés de recherche et développement, les défis liés à la réglementation et aux normes de qualité, ainsi que la nécessité de garantir l'accès aux médicaments essentiels à travers le monde.

L'industrie pharmaceutique est également confrontée à des questions éthiques et morales, telles que la propriété intellectuelle, l'accès aux médicaments dans les pays en développement et la transparence dans la communication des informations sur les produits. Ces enjeux nécessitent une coordination étroite entre les acteurs de l'industrie, les autorités réglementaires et les professionnels de la santé pour assurer un juste équilibre entre innovation, accessibilité et sécurité des médicaments.

En conclusion, l'industrie pharmaceutique est un pilier essentiel de la santé publique, impliquée dans la recherche, le développement et la production de médicaments vitaux. Comprendre sa définition et ses enjeux est crucial pour une utilisation responsable et éclairée des médicaments, ainsi que pour promouvoir l'innovation et l'amélioration continue des traitements médicaux [15].

I.2.2. Historique de l'industrie pharmaceutique en Algérie :

L'industrie pharmaceutique en Algérie possède un historique riche et complexe, reflétant les évolutions politiques, économiques et sociales du pays.

L'industrie pharmaceutique en Algérie a connu différentes phases au cours de son développement. Dans les années qui ont suivi l'indépendance du pays en 1962, l'État algérien a

joué un rôle central en nationalisant les entreprises pharmaceutiques existantes et en mettant en place des politiques de santé publique visant à garantir l'accès aux médicaments pour l'ensemble de la population.

Au fil des années, l'Algérie a cherché à renforcer son industrie pharmaceutique en promouvant la production locale, la recherche et le développement, ainsi que la formation de professionnels de la santé. Des investissements importants ont été réalisés dans la construction d'usines pharmaceutiques, la modernisation des infrastructures et l'encouragement de la collaboration avec des partenaires étrangers.

L'industrie pharmaceutique en Algérie a également été marquée par des défis et des contraintes, tels que la dépendance aux importations de matières premières, la concurrence internationale et les fluctuations des politiques économiques. Néanmoins, des progrès significatifs ont été accomplis dans le renforcement des capacités de production locale et dans la promotion de médicaments génériques abordables.

De nos jours, l'industrie pharmaceutique en Algérie continue d'évoluer, avec une attention particulière portée à l'innovation, à la qualité des produits et à la conformité aux normes internationales. Des efforts sont déployés pour encourager la recherche scientifique, la collaboration avec des instituts de recherche et le développement de médicaments spécifiques aux besoins du pays.

En conclusion, l'industrie pharmaceutique en Algérie a connu une évolution significative depuis son indépendance, avec des politiques gouvernementales visant à garantir l'accès aux médicaments pour tous les citoyens. Bien que des défis persistent, l'Algérie s'efforce de renforcer sa production locale et de promouvoir une industrie pharmaceutique solide et innovante [16].

I.2.3. L'état des connaissances sur l'industrie pharmaceutique en Algérie :

L'industrie pharmaceutique en Algérie connaît une évolution significative au fil des années. Selon les informations fournies par le Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière en Algérie, le pays a réalisé des progrès notables dans la production de médicaments et dans l'établissement d'une base solide pour l'industrie pharmaceutique locale [17].

L'Algérie a mis en place des politiques visant à développer l'industrie pharmaceutique nationale, à renforcer les capacités de production locale et à réduire la dépendance aux importations.

La recherche scientifique et le développement pharmaceutique sont des éléments clés pour stimuler l'industrie pharmaceutique en Algérie. Le gouvernement algérien encourage la

recherche et le développement en mettant en place des programmes de soutien à la recherche scientifique et à l'innovation dans le domaine pharmaceutique [18].

Ces initiatives visent à améliorer les compétences locales, à favoriser l'innovation et à accroître la production de médicaments de qualité en Algérie.

En termes de réglementation, l'Algérie a mis en place des mesures pour garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments produits sur son territoire. Le Ministère de la Santé a établi des réglementations strictes et des procédures d'enregistrement pour les produits pharmaceutiques, conformément aux normes internationales. Ces mesures visent à assurer la conformité des médicaments produits en Algérie aux exigences de qualité et de sécurité [17].

Malgré les progrès réalisés, l'industrie pharmaceutique en Algérie fait face à certains défis. L'Algérie dépend encore partiellement des importations de médicaments, notamment pour les médicaments innovants et spécialisés [18].

Cela souligne la nécessité de poursuivre les efforts de développement de la production locale, ainsi que d'encourager la recherche et le développement de médicaments innovants en Algérie. En conclusion, l'industrie pharmaceutique en Algérie connaît une évolution prometteuse grâce aux politiques gouvernementales de développement, à l'encouragement de la recherche scientifique et au renforcement de la réglementation. L'accent mis sur la production locale, la recherche et le développement pharmaceutique, ainsi que la conformité aux normes de qualité Parmi Les différentes entreprises les plus fiables dans le domaine de l'industrie pharmaceutiques en Algérie, on trouve le Groupe SAIDAL est l'un des plus grands laboratoires pharmaceutiques en Algérie. Fondé en 1982, il joue un rôle majeur dans la production de médicaments génériques et de produits pharmaceutiques essentiels.

Le Groupe a pour mission principale le développement, la production et la commercialisation des produits pharmaceutiques à usage humain et vétérinaire.

***Chapitre II : Le procédé de fabrication
des comprimés et la validation.***

II.1. Le procédé de fabrication des comprimés :

Les formes médicamenteuses solides dominent le marché du médicament. Environ 80 % des médicaments commercialisés sont préparés à l'état solide.

La voie orale, voie à laquelle sont destinés ces formes est en effet la plus répandue et la plus largement utilisée pour absorber un médicament. Les formes médicamenteuses solides se présentent essentiellement sous forme de gélules, de pastilles, de capsules et de comprimés [19]. Dans notre étude, nous sommes intéressés par la forme de comprimé.

II.1.1. Les comprimés :

II.1.1.1. Définition :

La pharmacopée européenne indique que « les comprimés sont des préparations solides contenant une unité de prise d'une ou plusieurs substances actives. Ils sont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules ou par un autre procédé de fabrication approprié tel que l'extrusion, le moulage ou la cryodessiccation. Les comprimés sont destinés à la voie orale. Certains sont avalés ou croqués, d'autres sont dissous ou désagrégés dans de l'eau avant administration, certains, enfin, doivent séjourner dans la bouche pour y libérer la substance active » [19].

Les particules sont constituées d'une ou plusieurs substances actives, additionnées ou non d'excipients tels que : diluants, liants, désagrégant, agents d'écoulement, lubrifiants (composés pouvant modifier le comportement de la préparation dans le tube digestif), colorants autorisés par l'Autorité compétente, aromatisants.

Les comprimés se présentent généralement sous la forme d'un cylindre droit dont les faces inférieure et supérieure peuvent être plates ou convexes et les bords biseautés. Ils peuvent porter des barres de cassures, un sigle ou une autre marque. Ils peuvent être enrobés [20].

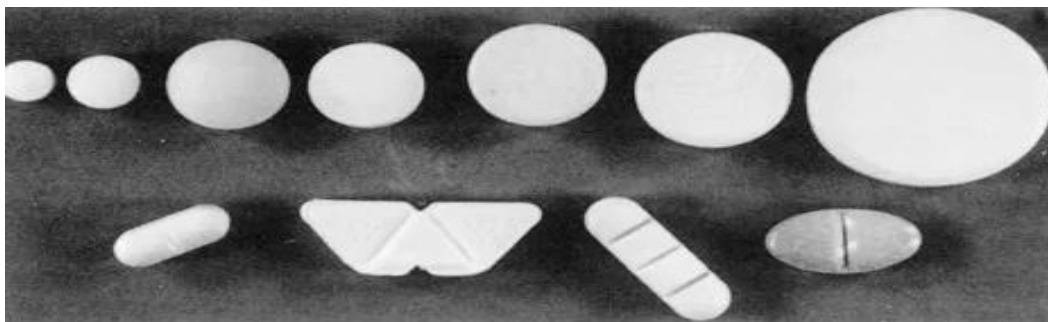


Figure 04 : Différentes formes de comprimés non enrobés

Ils offrent une solidité suffisante (dureté et friabilité) pour permettre les diverses manipulations auxquelles ils sont soumis, sans s'effriter ni se briser tout en permettant leur désagrégation au moment de l'emploi.

Du fait de leur composition, de leur mode de fabrication et de leur utilisation, les comprimés destinés à la voie orale offrent, en plus des caractères généraux, des propriétés particulières [20].

II.1.1.2. Catégories des comprimés :

On distingue plusieurs catégories de comprimés destinés à la voie orale [20] :

Les comprimés non enrobés : Les comprimés non enrobés comprennent des comprimés à couche unique et des comprimés à couches multiples disposées parallèlement ou concentriquement. Les premiers résultent d'une seule compression, les seconds de compressions successives, exercées sur des ensembles différents de particules.

Enrobés : Les comprimés enrobés sont des comprimés recouverts d'une ou plusieurs couches de mélanges de substances diverses telles que : résines naturelles ou synthétiques, gommes, gélatine, charges insolubles inactives, sucres, substances plastifiantes, polyols, cires, colorants autorisés par l'Autorité compétente et, parfois, aromatisants et substances actives.

Effervescents : Les comprimés effervescents sont des comprimés non enrobés contenant généralement des substances acides et des carbonates ou bicarbonates qui réagissent rapidement en présence d'eau en libérant du dioxyde de carbone.

Solubles : Les comprimés solubles sont des comprimés non enrobés ou des comprimés pelliculés. Ils sont destinés à être dissous dans de l'eau avant administration. La solution obtenue peut être légèrement opalescente en raison de la présence d'excipients ajoutés lors de la fabrication des comprimés.

Dispersibles : Les comprimés dispersibles sont des comprimés non enrobés ou des comprimés pelliculés destinés à être dispersés dans de l'eau avant l'administration, en donnant une dispersion homogène.

Orodispersibles : Les comprimés orodispersibles sont des comprimés non enrobés destinés à être placés dans la bouche où ils se dispersent rapidement avant d'être avalés.

Gastros résistants : Les comprimés gastrorésistants sont des comprimés à libération modifiée destinés à résister au suc gastrique et à libérer le ou les substances actives dans le suc intestinal.

À libération modifiée : Les comprimés à libération modifiée sont des comprimés, enrobés ou non, qui sont préparés avec des excipients spéciaux, ou par des procédés particuliers, ou les

deux, visant à modifier la vitesse, le lieu où le moment de la libération de la ou des substances actives.

Les lyophilisats : Les lyophilisats oraux sont des préparations solides destinées soit à être placées dans la bouche, soit à être dispersées (ou dissoutes) dans de l'eau avant administration.

II.1.1.3. Composition :

Les matières premières composants le comprimé sont constituées d'un ou de plusieurs principes actifs et excipients tels que : diluants, liants, désintégrant, agents d'écoulement, lubrifiants, colorants ou encore aromatisants. Ces matières occupent une place prépondérante dans les formulations pharmaceutiques et doivent présenter des caractéristiques parfaitement maîtrisées et contrôlées afin de garantir la reproductibilité du médicament [19].

Le principe actif :

Le principe actif est la molécule qui, dans le médicament, possède un effet thérapeutique, des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales. Le principe actif est utilisé en vue de restaurer, corriger ou modifier des fonctions physiologiques en exerçant une action pharmaceutique, immunologique ou métabolique.

Il est un des composants essentiels du médicament. Une étude complète de ses propriétés chimiques et physiques permet de prévoir les incompatibilités du principe actif avec les autres constituants du médicament et son comportement dans les milieux biologiques. Elles incluent sa solubilité, son taux de dissolution, la porosité de ses particules et son degré de cristallinité.

Les excipients :

Les excipients sont des matières premières destinées à entrer dans la composition des préparations pharmaceutiques à un titre différent de celui des principes actifs. Ils correspondent soit à une entité chimique définie, soit à un mélange plus ou moins complexe, d'origine synthétique ou naturelle et doivent :

Faciliter l'administration des principes actifs et la présentation du principe actif au niveau de l'organisme. La recherche pharmaceutique avançant, des progrès ont été réalisés quant à la découverte des caractéristiques des excipients : fluidité, compressibilité, pouvoir glissant, pouvoir antiadhérent...

Améliorer l'efficacité du principe actif et éventuellement permettre une libération modifiée (flash ou retardée). L'utilisation de certains excipients aux caractères bien définis permet ainsi de régler la vitesse de dissolution du principe actif.

II.1.1.4. Avantages et inconvénients des comprimés pharmaceutiques :

Les avantages et les inconvénients de la fabrication et de l'utilisation des comprimés pharmaceutiques ils sont résumés dans le tableau suivant [19] :

Tableau 01 : Avantages et inconvénients liés à la fabrication et l'utilisation de comprimés

	Avantages :	Inconvénients :
Fabrication	<ul style="list-style-type: none"> - Conversation facilitée. - Utilisation de substances peu ou non-hydrosolubles. - Masquage du goût désagréable des matières premières grâce à l'enrobage. - Prix de revient peu élevé. - Procédés de fabrication connus et contrôlés par les industriels. 	<ul style="list-style-type: none"> - Étapes du développement pharmaceutique délicat. - Grande variété de poudres pharmaceutiques pouvant être utilisées.
Utilisation	<ul style="list-style-type: none"> - Dosage par unité de prise précis. - Emploi facile. 	<ul style="list-style-type: none"> - Possible irritation de la muqueuse du tractus gastro-intestinal du patient. - Dosage fixe ne pouvant pas être modifié au cours du temps.

II.1.2. Le procédé de fabrication des comprimés :

La fabrication industrielle pharmaceutique met en œuvre des machines complexes, des procédures particulières et un personnel qualifié nombreux. Le bon déroulement de la fabrication nécessite une logistique rigoureuse permettant d'obtenir des médicaments de qualité satisfaisante pour le patient [19].

Tout médicament doit être fabriqué au sein d'un établissement pharmaceutique, cette fabrication comprend les opérations concernant l'achat des matières premières et des articles de conditionnement, les opérations de production, de contrôle de la qualité, de libération des lots, ainsi que les opérations de stockage correspondantes telles que définies par les BPF.

II.1.2.1. Définitions :**La Fabrication :**

Est un ensemble d'opérations couvrant l'achat des matières et des produits de départ, la production, le contrôle qualité, la libération, le stockage et la distribution des produits finis, ainsi que les contrôles correspondants [21].

Le Procédé de fabrication :

Un procédé de fabrication correspond à une succession d'étapes déterminées qui vont permettre d'obtenir un produit « output » à partir de différents éléments intrants « inputs ». Dans le domaine pharmaceutique, les « inputs » sont les matières premières, les équipements de production et le personnel aussi, et les « outputs » correspondent au produits finis, c'est-à-dire médicaments. Ce procédé de fabrication est réalisé en suivant différents paramètres définis dans le procédé (vitesse d'agitation, débit de pulvérisation... etc.) [21].

II.1.2.2. Le procédé de fabrication des comprimés :

Ce qui concerne les comprimés, leur fabrication nécessite la réalisation de plusieurs étapes appelées opérations unitaires. Le nombre d'opérations unitaires va dépendre entre autres du type de comprimé à fabriquer, du mode de fabrication et des matières premières utilisées. Généralement, la fabrication est composée de trois grandes étapes qui sont : le mélange des poudres de matières premières, la granulation et la compression qui peut être suivie ou non d'une étape d'enrobage [19].

Le mélange des poudres :

Le mélange des poudres à lieu juste après la pesée des poudres des matières premières et s'effectue dans un mélangeur. Lacey a distingué trois types de mécanismes de mélange :

Mélange par diffusion : un mécanisme lent dans lequel des particules sont déplacées puis redistribuées suite à l'initiation d'un choc.

Mélange par convection : une force extérieure telle qu'une pale d'agitation permet de mettre en mouvement un ensemble de particules.

Mélange par cisaillement : une action mécanique va permettre le mélange grâce à la création de plans de glissement de couches de particules.

Dans la pratique, il est assez difficile de dissocier ces trois mécanismes. La nature des particules à une grande influence sur la prépondérance de l'un ou l'autre de ces mécanismes de même que sur le type de mélangeur utilisé.

La granulation :

La granulation permet la préparation de granulés dont certains peuvent être destinés à la fabrication de comprimés. De manière générale, la modification de la texture initiale de poudre permet l'obtention des caractéristiques suivantes :

- Un meilleur écoulement ;
- Une meilleure conservation de l'homogénéité ;
- Une porosité supérieure qui favorise la dissolution.

La granulation peut s'effectuer selon différents procédés ; on parle de granulation par voie sèche ou par voie humide.

La compression :

L'étape finale conduisant à l'obtention de comprimés pharmaceutiques est la compression.

La compression est une technologie qui consiste à transformer une poudre en comprimés par réduction du volume de lit de poudre en éliminant une partie de l'air interparticulaire. Ceci a pour conséquence d'augmenter la surface de contact entre les particules et de faciliter les liaisons interparticulaires. La cohésion du comprimé résultera donc de mécanismes de liaisons. Il s'agit ici de mécanismes induisant des points solides ou des forces d'attraction entre les particules du mélange. L'importance de ces mécanismes varie en fonction de la nature des particules.

La compression de poudres se décline en quatre étapes de procédé de mise en forme par compression simple en matrice. Plus précisément, on distingue l'étape d'alimentation de la poudre dans la matrice, l'arasage de cette poudre, la compression et l'éjection du comprimé.

Les paramètres à prendre en considération pour l'étape de compression sont nombreux. Des paramètres liés aux caractéristiques intrinsèques des particules de la poudre comme leurs tailles, leurs formes et leurs comportements mécaniques (fragile ou ductile) sont importants. Les paramètres des procédés tels que la vitesse de compression, la forme des poinçons, et le temps d'application de la force influent aussi sur les propriétés des comprimés.

II.1.2.3. Logigramme de procédé de fabrication des comprimés :

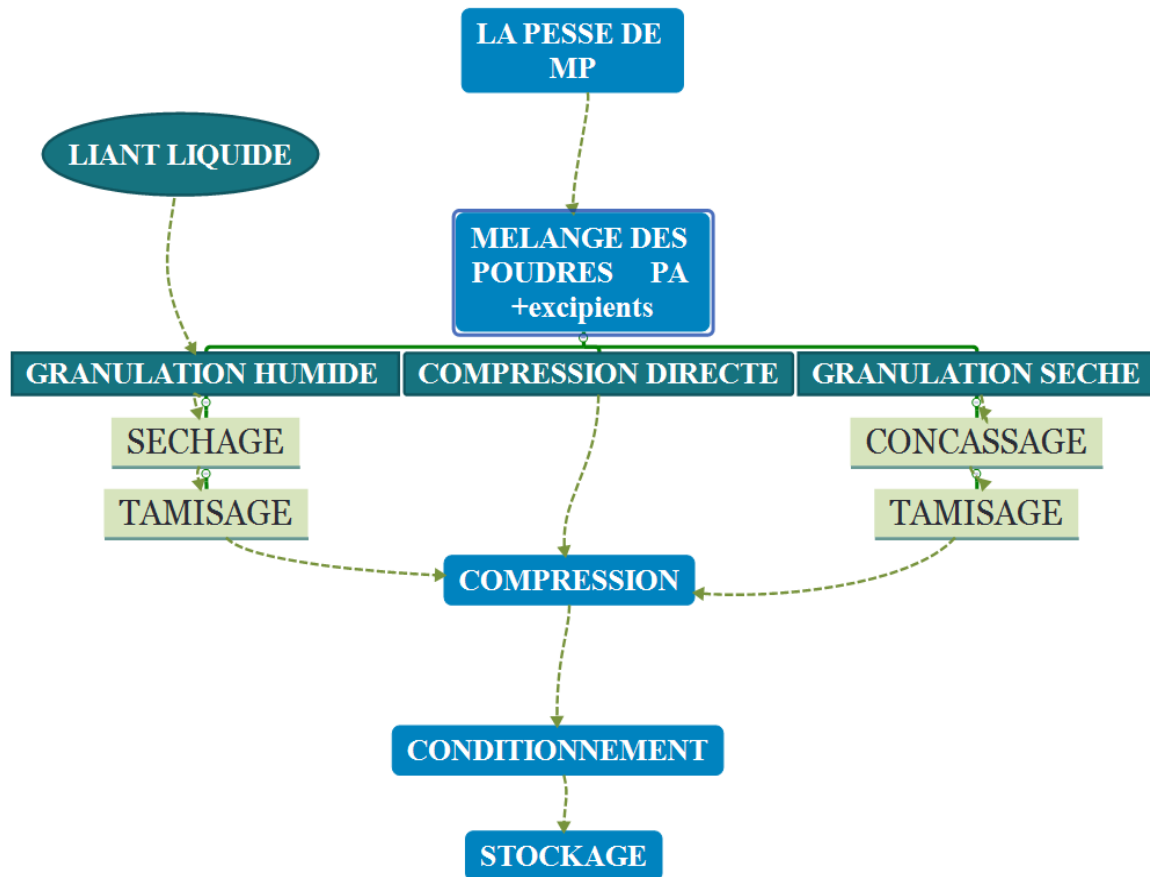


Figure 05 : Logigramme de procédé de fabrication des comprimés

II.1.2.4. Approche traditionnelle du contrôle qualité des comprimés pharmaceutiques :

La qualité des médicaments est de la plus haute importance du point de vue de la santé publique. Lorsqu'un nouveau médicament est créé, il est réglementairement obligatoire d'en établir la qualité. Le contrôle de la qualité d'un médicament indique que les caractéristiques du produit sont adéquates aux spécifications, il est le premier indicateur de son altération. Le contrôle de la qualité fait partie des bonnes pratiques de fabrication (BPF) et est régi par les différentes pharmacopées internationales.

À l'issue de la réalisation de certaines étapes de la fabrication industrielle, des tests de contrôle de qualité sont réalisés. Ces tests sont obligatoires et sont réalisés dans les laboratoires répondant aux Bonnes Pratiques de Laboratoires (BPL). Le contrôle de la qualité de ces produits comporte des analyses physico-chimiques et microbiologiques. Elles permettent de vérifier que les matières premières, les produits intermédiaires, les articles de conditionnement et les produits finis sont conformes aux spécifications pour l'utilisation et la vente.

Tant qu'une matière première ou qu'un produit n'a pas été contrôlé au moyen des analyses, il est placé en quarantaine et ne peut être ni utilisé en fraction, ni distribué et vendu en pharmacie.

Si les analyses sont conformes, les matières ou les produits sont libérés. Dans le cas contraire, ils sont rejetés, ce qui peut conduire à leur destruction [19].

II.2. La validation du procédé de fabrication des comprimés :

II.2.1. Définition :

La validation, dans son terme général, est l'établissement de la preuve, en conformité avec les principes de Bonnes Pratiques de Fabrication, que la mise en œuvre ou l'utilisation de tout processus, procédure, matériel, matière première, article de conditionnement ou produit, activité ou système permet réellement d'atteindre les résultats escomptés.

Le terme de validation est notamment utilisé pour les procédés de fabrication, de nettoyage, les systèmes informatisés et les méthodes analytiques.

Plus précisément, la validation du procédé de fabrication permet de fournir la preuve écrite que le procédé (dans les paramètres de conception indiqués) est capable, avec répétabilité, d'assurer la production d'un médicament de qualité exigée. Il est admis que la validation de procédé doit être achevée avant la commercialisation du produit fini (validation prospective). Dans le cas où cela n'est pas possible, il peut être nécessaire de valider le procédé pendant la production de routine (validation concomitante). Les procédés qui ont déjà été utilisés pendant un certain temps sans aucun changement significatif, peuvent aussi être validés selon un protocole approuvé (validation rétrospective) [22].

II.2.2. Importance :

La validation de procédé pharmaceutique s'est grandement développée pendant ces dernières années. Pour la plupart des industries, elle est, à l'origine, apparue comme une exigence réglementaire et de là, était souvent considérée comme un fardeau. Malgré les critiques initiales, la validation de procédé de fabrication est maintenant bien acceptée et considérée comme une partie de la gestion de qualité.

L'avenir de la validation de procédé est d'un grand intérêt, particulièrement avec l'expansion mondiale de la fabrication pharmaceutique et le désir de normes et d'exigences internationales harmonisées. De nombreux fabricants travaillent sur des stratégies pour réduire le coût de la validation et considèrent la validation dès la conception même du produit et son développement. De nouvelles technologies en développement pour l'analyse à 100 % des médicaments et d'autres innovations dans l'industrie pharmaceutique peuvent aussi avoir un effet significatif sur les concepts de validation de procédé [22].

II.2.3. Historique :

Avant le début des années 1960, la validation n'était pas une exigence réglementaire, les compagnies pharmaceutiques n'avaient pas obligation de prouver la sécurité de leurs médicaments.

Avant 1962, la seule voie pour les autorités pour prouver qu'un procédé n'avait pas fait ce qu'il devait faire était de prendre des échantillons du produit final, les analyser et montrer des écarts aux spécifications.

Les habitudes ont commencé à changer à la fin des années 1960 et au début des années 1970 où de nouveaux événements, tels que des comprimés de teneur non uniforme, fortement dosés et des procédures de stérilisation insuffisantes ont eu des répercussions sérieuses sur les patients. Beaucoup de discours indiquant le besoin d'une validation de procédé ont été faits par les autorités et l'expression « procédé de fabrication validé » a finalement été définie dans le Programme de Conformité d'Inspections de Processus de Médicament.

En mai 1987, une directive sur les Principes Généraux de Validation de Procédé était écrite pour les industries pharmaceutiques et vétérinaires et depuis, des inspections complètes de procédés sont régulièrement exécutées par la FDA.

En 1989, la première édition du Guide européen GMP a remplacé toutes les directives nationales dans l'Union Européenne.

En Europe, la préparation de nouvelles directives sur la validation de procédé commença dans les années 1990 et continua entre 1997 et 2001.

En 1997, S. Roman a trouvé la validation comme étant l'un des outils principaux de l'assurance qualité, aboutissant à des coûts de production et des contrôles réduits.

La plupart des fabricants pharmaceutiques mettent maintenant des ressources substantielles dans la validation de procédé pour des raisons tant réglementaires qu'économiques, mais malgré des efforts continus de l'AFSSAPS et de l'industrie pharmaceutique, les inspections continuent à trouver que certaines industries pharmaceutiques utilisent des procédés non validés ou insuffisamment validés.

La validation de procédé est devenue une partie de gestion stratégique de qualité et d'amélioration de performances ; tous ses avantages (pour les patients aussi bien que les fabricants) ont été reconnus et dorénavant, le défi est de trouver le juste niveau de validation rentable, sans sacrifier la sécurité des patients.

La validation de procédé pharmaceutique s'est grandement développée pendant ces dernières années [22].

II.2.4. Etapes de validation :

Les étapes majeures de la validation peuvent être classées en 3 phases [22] :

II.2.4.1. Phase 1 :

C'est la phase de pré-qualification qui couvre toutes les activités relatives à la recherche et au développement du produit, les études de formulation des lots pilotes, les études de changement d'échelle, le transfert des technologies à l'échelle commerciale, l'établissement des conditions de stabilité et de stockage, qualification d'équipement, et documents maîtres de production. Elle représente l'établissement de l'espace de conception du procédé, pour tous les paramètres, en déterminant les paramètres critiques.

II.2.4.2. Phase 2 :

C'est la phase à proprement parler de validation de procédé. Elle est conçue pour vérifier que toutes les limites établies des paramètres critiques du procédé sont validées et que des produits de qualité satisfaisante peuvent être fabriqués même sous des conditions non favorables.

II.2.4.3. Phase 3 :

Connue comme étant la phase de maintenance de la validation, elle exige la revue fréquente de tous les documents relatifs au procédé, afin d'assurer qu'il n'y a pas eu de changements, déviations, échecs et modifications au procédé de fabrication et que toutes les procédures opératoires (incluant les procédures de maîtrise des changements) ont été respectées. Une conception minutieuse et une validation de contrôle des systèmes et des procédés peuvent établir un haut degré de confiance que tous les lots produits respecteront leurs spécifications. Au cours de la fabrication et du contrôle, les opérations se déroulent conformément aux bonnes pratiques de fabrication.

II.2.5. Types de validation :

II.2.5.1. Validation prospective :

C'est une validation effectuée avant la production de routine de produits destinés à la vente ou sur un produit fabriqué selon un procédé modifié, comportant des modifications importantes pouvant se répercuter sur les caractéristiques du produit. C'est une approche scientifique, planifiée à l'avance, qui englobe [22] :

- Les étapes initiales d'élaboration de la formulation, du procédé et des spécifications du procédé ;
- L'élaboration des méthodes d'analyse en cours de fabrication et des plans d'échantillonnage ;
- La constitution des dossiers de lot de fabrication ;
- La définition des spécifications des matières premières ;

- Le transfert de la technologie des lots de mise à l'échelle à des lots à l'échelle commerciale ;
- Et l'énumération des contrôles applicables aux principaux équipements et à l'environnement.

II.2.5.2. Validation concomitante (ou simultanée) :

C'est une validation réalisée durant la production de routine de produits destinés à la vente qui n'est utilisée qu'à titre exceptionnel et qui doit être justifiée. Dans un nombre limité de cas, il peut être impossible d'achever la validation d'un procédé (manque de données disponibles) parce que [22]:

- Un nombre limité de lots a été produit pour une étude clinique ou un médicament orphelin ;
- Les lots sont rarement produits à cause d'une demande du marché limitée ou d'un procédé complexe multi-étapes et long ;
- Les lots sont produits par un procédé modifié (par exemple, un procédé validé dérive à l'extérieur des critères d'acceptation pour un paramètre critique donné et le lot est soumis à des tests analytiques intensifs).

Dans de tels cas, les industries pharmaceutiques devraient :

- Documenter les raisons pour lesquelles la validation du procédé ne peut être achevée avant l'expédition du lot ;
- Exécuter tous les éléments de la validation prospective, en dehors de la reproductibilité de fabrication, avant la libération d'un lot pour la distribution ;
- Effectuer de manière intensive des contrôles en cours de procédé et des analyses, pour démontrer que chaque production exécutée a abouti à un produit respectant ses caractéristiques prédéterminées de qualité et ses spécifications.

II.2.5.3. Validation rétrospective :

Pour des produits plus anciens, la validation prospective n'était pas encore applicable. Par conséquent, ces produits doivent être à présent validés par une validation rétrospective.

La validation rétrospective est réalisée pour un médicament déjà commercialisé et est définie comme l'établissement de la preuve documentée qu'un système fait ce qu'il prétend faire, « sur la base des données relatives à la fabrication, aux essais et au contrôle du lot ».

Cette revue de toute la fabrication antérieure évalue les données dans le but de prouver que le processus est toujours sous contrôle. Elle peut être utilisée pour les procédés bien établis qui ont été utilisés sans aucun changement majeur qui affecte les attributs qualité critiques du produit (par exemple : changement de matière première, équipement, système...). Elle peut être utilisée par exemple pour d'anciens produits non validés lors de leur mise sur le marché mais devant l'être à présent pour être conformes aux exigences réglementaires.

Cette validation doit être utilisée seulement lorsqu'il existe un historique suffisant du produit, des lots fabriqués, pour démontrer que le procédé produit de manière constante et reproductible, un produit de qualité exigée, et quand [22] :

- Les attributs qualité critiques et les paramètres critiques du procédé ont été identifiés et documentés ;
- Des spécifications et contrôles en cours de fabrication appropriés ont été établis et documentés ;
- Il n'existe pas un nombre excessif de déviations du procédé ou du produit attribuable à des causes autres qu'une erreur d'un opérateur ou un problème d'équipement (indépendant du procédé).

Le protocole de validation doit inclure les critères de sélection des lots et les données analytiques qui seront évalués afin de déterminer la cohérence du procédé. Le nombre de lots à étudier dépendra du procédé, mais en général les données de 10 à 30 lots consécutifs doivent être examinées y compris tous les lots hors spécifications, pour assurer la cohérence du procédé. Tous les lots dans la période de revue sélectionnée doivent avoir été fabriqués avec le même procédé et doivent avoir le même historique de contrôle et essais.

Les données obtenues devraient être évaluées par des personnes appropriées et un rapport final de validation récapitulant les résultats et la conclusion appropriée doit être rédigé. Ce rapport devrait être passé en revue et approuvé par les unités organisationnelles qui ont approuvé le protocole original.

Enfin, la validation rétrospective pourrait aussi être employée pour fournir des données supplémentaires pour compléter la validation prospective et construire la confiance en un procédé de fabrication particulier ou le contester après réception des résultats [22].

Nous sommes intéressés par ce type de validation dans cette mémoire.

II.2.6. Logigramme des types de validation :

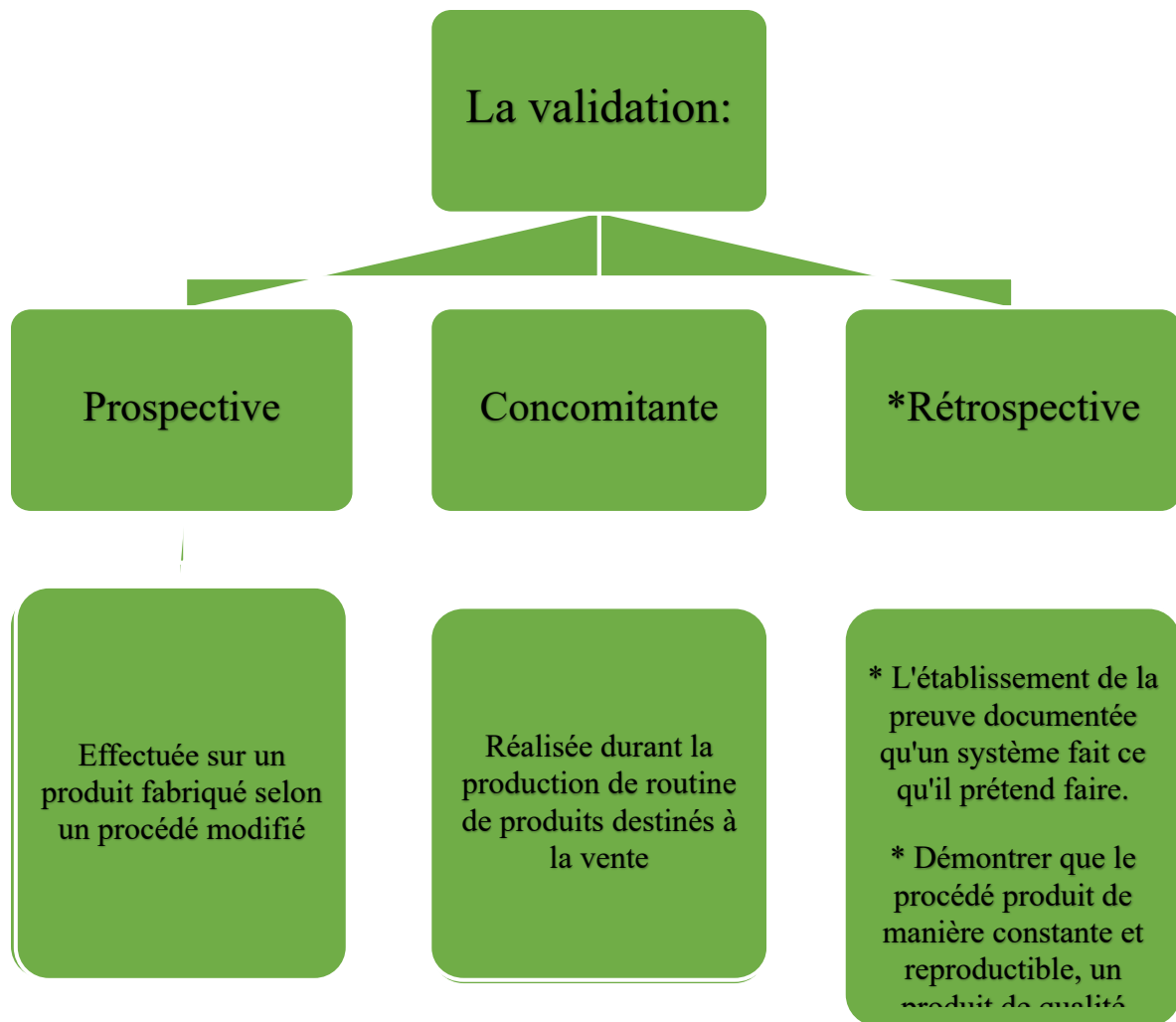


Figure 06 : Logigramme des types de validation

II.2.7. Autres types de validation [22] :

- Validation de la durée de stockage
- Validation des méthodes analytiques
- Validation des équipements : Qualification
- Validation des procédés de nettoyage
- Validation des systèmes informatisés
- Validation des méthodes de prélèvement
- Validation des matières premières.

II.2.8. Documents de validation :

Un programme de validation efficace doit s'accompagner d'une documentation étendue du début du développement du médicament à l'échelle de production. Toute cette documentation peut être référencée comme un dossier de documentation support.

La documentation progressera jusqu'à la production à grande échelle, fournissant une histoire du produit aussi complète que possible. Elle sera constituée de rapports, de procédures, de protocoles, de spécifications, de méthodes analytiques et autres documents critiques se rapportant à la formulation, au procédé et au développement de méthodes analytiques.

Pendant la phase de validation (fabrication des lots de validation), 3 types de documents serviront de référence [22]:

II.2.8.1. Le Plan Directeur de Validation (PDV) :

Selon les BPF, un plan directeur de validation doit inclure au minimum [23] :

- La politique de validation ;
- La structure organisationnelle des activités de validation ;
- Le relevé des installations, systèmes, équipements et procédés à valider ;
- Le format de la documentation ;
- La planification et programmation ;
- La maîtrise des changements ;
- La référence aux documents existants et requis.

II.2.8.2. Le protocole de validation :

La rédaction d'un protocole de validation est une exigence réglementaire qui va spécifier la façon dont la validation d'un procédé particulier doit être conduite.

Il décrit l'ensemble des : opérations à réaliser, les tests à effectuer, les critères d'acceptation. Il doit se baser sur le Plan Directeur de Validation.

Un protocole de validation doit contenir au minimum les éléments suivants [23] :

- L'objectif et le contenu de la validation.
- Les responsabilités concernant l'exécution, la réalisation des analyses, l'approbation...
- La description du procédé de fabrication.
- L'identification des lots et la justification du nombre de lots réalisés.
- L'identification des équipements et des installations utilisées.
- L'identification des matières premières utilisées.
- Les paramètres critiques du procédé et les critères d'acceptation.
- Les IPC à réaliser et leurs spécifications.
- Le plan de prélèvement.
- Les méthodes d'essais analytiques utilisées.
- Les études de stabilité devant être réalisées.
- La conclusion statuant sur le déroulement de la validation.

II.2.8.3. Le rapport de validation :

Toutes les données recueillies durant la phase de validation doivent être compilées au sein d'un rapport de validation. Ce document permet de statuer sur la validation du procédé. Y sont consignés les résultats et commentaires obtenus concernant la fabrication proprement dite, les In-Process Controls (IPC), les tests réalisés sur le produit fini. Pour une meilleure compréhension, les différentes données pourront être présentées sous formes de graphiques ou encore de tableaux. Ces résultats sont ensuite évalués et analysés en les comparant aux limites et critères d'acceptation définis dans le protocole.

Le rapport doit également comporter toutes les modifications et les déviations rencontrées durant la réalisation des lots de validation, incluant leurs investigations, leur conclusion et les actions correctives et préventives prises. Les premières données concernant les études de stabilité peuvent être intégrées au rapport. Les dossiers de lots pourront également être joints à ce rapport. Enfin, une conclusion finale vis-à-vis du statut de la validation sera rédigée. Elle prendra en compte tous les résultats et constatations précédemment évalués [23].

***Chapitre III : La validation du procédé
de fabrication de comprimé
« PARALGAN[®] 1000 mg »***

III.1. La validation de procédé de fabrication de comprimé « PARALGAN® 1000 mg » :

III.1.1. Définition de « PARALGAN® 1000 mg » :

Ce médicament appartient à la classe des antalgiques et antipyrétiques-anilides.

Comprime sécable, ovale biconvexe, blanc à 1000 mg ; boîte de 10 comprimés.



Figure 07 : Forme de boîte de comprimé « PARALGAN® 1000 mg »

III.1.2. Le protocole de la validation rétrospective de procédé de fabrication de « PARALGAN® 1000 mg » :

III.1.2.1. Prérequis à la validation :

Nous avons admis la validation rétrospective comme étant une validation adéquate à notre étude et cela suite à notre objectif qui est d'évaluer la performance passée du procédé, d'identifier les écarts par rapport aux spécifications et aux normes de qualité, et de mettre en place des mesures correctives pour améliorer la performance et garantir la conformité continue du procédé.

Nous avons vérifié les quatre lots des années précédant de 2020 à 2023

Avant le démarrage d'une validation, certains aspects doivent être validés tout comme :

Les informations relatives au développement du médicament (études de compatibilité entre principes actifs et excipients, entre produit fini et matériaux de conditionnement, études de stabilité, ...)

La fourniture des services critiques (eau, air, azote, alimentation électrique, etc.) ;

Chapitre III la validation du procédé de fabrication de comprimé « PARALGAN® 1000 mg »

Le nettoyage des équipements et la désinfection des locaux ;

La qualification des équipements et l'étalonnage des instruments ;

Le personnel conduisant l'étude qui devrait être convenablement formé, motivé, qualifié et compétent pour exécuter ses tâches ;

Toutes les données générées pendant les études antérieures doivent être revues et évaluées contre des critères prédéterminés ;

La documentation complète qui devrait être disponible pour définir un support et enregistrer toute la validation du procédé.

III.1.2.2. La formule de « PARALGAN® 1000 mg » :

Notre étude porte sur la validation du procédé de fabrication des comprimés de PARALGAN® dosés à 1000 mg.

Ce sont des comprimés blancs, ovale biconvexe et sécables, conditionnés dans des boîtes de 10 unités.

Les lots de validation sont de taille égale à 300 Kg et fabriqués selon la formule semi-quantitative suivante :

Carboxyméthyl amidon sodique X kg

Amidon de maïs..... Y kg

Povidone PVP K30..... Z kg

Stéarate de magnésium.....P kg

Paracétamol..... V kg

NB : les quantités des MP ne sont pas déclarées par mesure de confidentialité relevant de l'entreprise.

III.1.2.3. Equipements de fabrication :

Tous les équipements ont été qualifiés.

Centrale de pesée :

Balances pour la pesée des matières premières, les Bins de fabrication, les futs de produit vrac.

Figure 08: Balance



Figure 09: Balance de précision



Ligne de granulation :

Cuve en inox pour la préparation de solution liant.

Mélangeur granulateur destiné à assurer en une seule étape les opérations de mélange et de granulation.

Séchoir à lit d'air fluidisé il permet le séchage des grains déjà obtenus.

Calibreur son rôle majeur est d'homogénéiser la taille des grains fabriqués.

BIN mélangeur en acier inoxydable pour les formes sèches.

Figure 10 : Cuve



Figure 11 : Mélangeur Granulateur



Figure 12 : LAF de séchage



Figure 13 : Calibreur



Figure 14 : BIN



Salle de compression :

Comprimeuse rotative assurant la transformation des grains en comprimés.

Figure 15 : Comprimeuse



Ligne de conditionnement :

Blistéreuse : Elle est utilisée pour former des blisters pleins constitués de PVC, du produit et d'aluminium, et répondant aux critères de qualité requis.

Encartonneuse : Son rôle est d'introduire les blisters et la notice dans leur étui. Pour cela, la machine dispose de magasins à étuis et à notices.

Trieuse : Elle permet de contrôler le poids ou le remplissage de chaque produit ou de les trier en fonction des valeurs mentionnées.

Vigneteuse : Elle permet de déposer automatiquement une vignette autocollante sur la boîte en sortie de l'encartonneuse.

Encaisseuse : Elle regroupe les étuis en caisses pour l'expédition. Cette caisse est ensuite scotchée et marquée avant d'être placée sur la palette.

Figure 16 : Blistéreuse



Figure 17 : Encartonneuse



Figure 18 : Trieuse



Figure 19 : Encaisseuse



III.1.2.4. Equipements de contrôle :

Duromètre utilisé pour mesurer la dureté par détermination de la résistance à la rupture des comprimés.

Agitateur utilisé pour assurer l'homogénéisation d'un milieu.

Friabilimètre pour la détermination de la friabilité.

Appareil de désagrégation pour réaliser le test de désagrégation des comprimés

Figure 20 : D'uoromètre



Figure 21: Agitateur



Figure 22 : Friabilimètre



Figure 23: Appareil de désagrégation des comprimés



III.1.2.5. Matières premières et articles de conditionnement :

Les matières premières et articles de conditionnement utilisés sont représentés dans le Tableau suivants :

Tableau 02 : Matières premières et articles de conditionnement utilisés pour la fabrication de PARALGAN® 1000 mg

Matières premières :	Articles de conditionnement :
Carboxymethyl amidon sodique	Film Aluminium
Amidon de maïs	Film PVC / PVDC
Povidone PVP K30	Notice
Stéarate de magnésium	Etuïs
Paracétamol	Vignette
	Caisse carton

III.1.2.6. Conditions environnementales de stockage et de fabrication :

Pour un bon déroulement du procédé de fabrication il faut vérifier tous les paramètres critiques environnementaux tels que : la température, l'humidité relative.

Ces deux paramètres doivent être mesurés dans toutes les salles de la ligne de production.

III.1.2.7. Description de Procède de fabrication :

Les 4 lots de validation de « PARALGAN® 1000 mg » doivent être fabriqués dans les mêmes conditions.

La fabrication de « PARALGAN® 1000 mg » est réalisée selon un ensemble de documents qui incluent les étapes de fabrication suivante :

La pesée de matières premières :

Les matières premières sont pesées au niveau de local de pesée

Stockage de matières premières après pesée :

Après avoir effectué la pesée des matières premières on :

Stocker les futs dans le local de « matières premières après pesée ».

Tamissage des matières premières :

Transfère le carboxyméthyl amidon sodique au niveau du local de tamissage des matières premières.

Procède au tamissage du carboxyméthyl amidon sodique suivant l'instruction de tamissage.

Granulation :

Préparation de la solution liante :

Dans la cuve en inox introduire l'eau purifiée et le PVP K30 et agiter jusqu'à parfaite dissolution.

Préparation du mélange initiale :

Avec la lance d'aspiration effectuer le chargement des matières premières dans le mélangeur granulateur sous agitations, avec décolmatage fréquent.

Mouillage et granulation :

Pulvériser la solution de mouillage, sous agitation des poudres avec la pompe péristaltique.

Maintenir la solution de mouillage sous agitation.

Continuer la pulvérisation de solution jusqu'à épuisement.

Préchauffage du LAF :

Procéder au préchauffage de LAF.

Procéder au refroidissement du LAF.

Transfer du grain humide vers le LAF, séchage et calibrage :

Transfer du grain vers le LAF et séchage sans la maille tamis calibreur humide.

Calibrage du grain sec et Transfer vers le Bin.

Pesée des BINS et calcul du rendement de granulation :

Il est calculé selon la formule suivante :

$$\text{Rendement} = (\text{Masse du grain fabriqué} / \text{Masse théorique du grain}) \times 100 \%$$

Mélange externe et lubrification :

Transférer le Bin rempli au « local mélangeur ».

Mélange externe :

Procéder au mélange en sélectionnant la recette « PARALGAN® 1000 mg » sur le panel du mélangeur de Bin.

Lubrification :

Ajouter au grain calibré le stéarate de magnésium et mélanger au mélangeur du Bin.

Stockage du grain :

Stocker du grain dans le Bin au niveau du couloir propre.

Compression :

Mise en marche de la presse a comprimé :

Sélectionner la recette « PARALGAN® 1000 mg ».

Introduire le numéro de lot.

Fait marché à vide pendant 15min.

Alimenter la trémie de remplissage en grain en ouvrant la vanne du Bin.

Mettre en marche le dépoussiéreur et le détecteur des métaux.

Réglages des paramètres de compression :

Procéder aux réglages de la machine suivant les spécifications du produit :

⓪

Épaisseur

Mm

Dureté

Friabilité

Lancer la machine pour commencer la compression.

Stockage de comprimé :

Stocker les comprimés dans les futs au niveau du « Local de stockage du vrac ».

Conditionnement :

Conditionnement primaire :

Le conditionnement primaire comprend les opérations suivantes :

Le formage des plaques de PVC ;

Le remplissage des plaques de PVC par les comprimés ;

L'emballage de ces plaques par l'Aluminium ;

Contrôle de réchauffage des plaques de scellage ;

Chapitre III la validation du procédé de fabrication de comprimé « PARALGAN® 1000 mg »

- Impression des données variables sur le blister ;
- Découpe des blisters ;
- Contrôle d'étanchéité des blisters ;
- Stockée ces blisters dans l'entrepôt automatique.

Conditionnement secondaire :

- Après le stockage des blisters on commence le conditionnement secondaire comme suite :
- Empilement des blisters au niveau de l'entrepôt automatique ;
- Contrôle de l'insertion du produit à l'intérieur du tiroir ;
- Préparation de la notice étendue pour l'insertion dans l'étui ;
- Formage de l'étui ;
- Introduction du blister dans l'étui ;
- Contrôle de présence de la notice à l'intérieur de l'étui ;
- Impression des données variables sur l'étui du côté de l'opérateur ;
- Clôture de l'étui à l'encastrement ;
- Application de la vignette sur l'étui ;
- Contrôle de la présence de la vignette et élimination des étuis sans vignette ;
- Disposez les étuis dans des cartons ;
- Sortie des cartons de la machine.

III.1.2.8. Paramètres critiques du processus :

Les paramètres critiques de chaque étape de fabrication de « PARALGAN® 1000 mg » sont traités dans le tableau suivant :

Tableau 03 : Les paramètres critiques de procédé de la fabrication de « PARALGAN® 1000 mg »

Etape de fabrication :	Paramètres critiques a validé :	Attribut qualité de produit :
Tamissage	-Taille d'ouverture de maille de tamis	-La distribution granulométrique
Mélange initiale	-Qté d'eau -Qté de PVP K30 -Temps de mélange	-Homogénéité

Chapitre III la validation du procédé de fabrication de comprimé « PARALGAN® 1000 mg »

	<ul style="list-style-type: none"> -Vitesse d'agitation -Vitesse de la pale de mélangeur -Décolmatage -L'ordre de chargement les Qté des MP 	
Mouillage et granulation	<ul style="list-style-type: none"> -Vitesse de la pale de mélange - Ø de la buse -Vitesse de la pompe -Durée mouillage -Débit 	-Granulation
Séchage	<ul style="list-style-type: none"> -Température du LAF -Consigne décolmatage filtres produit -Ouverture de maille tamis calibreur humide -Vitesse de rotation du calibreur -Déshumidificateur -Batterie de chauffe -Clapet air entrée / sortie -Débit air entrée -Température produit dans le LAF -HR% grain sec -Fréquence de décolmatage des filtres produit 	-Séchage des grains humide
Calibrage	<ul style="list-style-type: none"> -Vanne décharge produit LAF -Pompe d'aspiration -Durée -Ouverture de maile tamis -Vitesse rotation calibreur 	-Réprimande des grains secs
Mélange et lubrification	<ul style="list-style-type: none"> -Vitesse de mélangeur -Durée du mélange -Qté de Stéarate de Magnésium 	-Lubrification des grains secs

	-Vitesse de lubrification -Temps de lubrification	
Compression	-Ø -Epaisseur -Mm -Dureté -Friabilité	-Masse moyenne -Aspect visuel -Variation masse -Désintégration
Conditionnement primaire	-Vitesse de blistereuse -Température de thermoformage -Température de thermoscellage	- Identité visuelle -Étanchéité
Conditionnement secondaire	-Vitesse encartonneuse	-Identité visuelle

III.1.2.9. Plan de validation :

Objectif :

L'objectif de cette validation est de prouver que le processus de fabrication de comprimé PARALGAN® 1000 mg est toujours sous contrôle et pour démontrer que ce processus est produit de manière constante et reproductible un produit de qualité exigée au cours des années. Chaque étape de validation sera documentée et soumise pour approbation.

Le processus de PARALGAN® 1000 mg sera considéré comme validé lorsque les résultats obtenus sur 4 lots de taille industrielle sont reproductibles et conformes aux spécifications.

Rôles et responsabilités :

Plusieurs départements participent à la réalisation de la validation sont les suivants :

Département de l'assurance qualité :

Il est en train d'écrire les protocoles de validation et qualification, encadré l'équipe de réalisation, Établissement des spécifications des tests réalisés sur les matières premières, les articles de conditionnement, le produit fini et lors de l'étude de stabilité.

Département de production :

Il Organise, planifier, réaliser, diriger, contrôler et enregistrer les différentes opérations de production.

Département de contrôle qualité :

Chapitre III la validation du procédé de fabrication de comprimé « PARALGAN® 1000 mg »

Il fait la Validation analytique des méthodes de contrôle, réalise des tests physico-chimiques et microbiologiques requis, étude comparative de profils de dissolution avec le produit princeps, études de stabilité, établissement des bulletins d'analyse.

Département techno-réglementaire :

Fait le suivi du plan de renouvellement et planification, Organisation de la transmission des informations réglementaires dans les services, Préparation et dépôt des dossiers de renouvellement auprès des autorités, Décision quant au statut final des lots de validation, Mise en œuvre de la stratégie techno-réglementaire du renouvellement des AMM.

Stratégie de validation :

La validation du produit pharmaceutique PARALGAN® 1000 mg sera présenté en termes d'opération pharmaceutique.

On doit valider pour chaque opération suivant leurs paramètres nécessaires s'ils sont dans les normes données.

La préparation de solution liant : pour une parfaite dissolution

Volume d'eau purifiée ;

Qté de PVP K30 ;

Temps de mélange ;

Vitesse d'agitation.

Mélange initial : pour un mélange homogène

Décolmatage fréquent des matières premières dans le mélangeur granulateur ;

Vitesse de la pale de mélangeur.

Mouillage et granulation : pour un épuisement des poudres

ϕ de la buse ;

Vitesse de pompe ;

Vitesse de la pale de mélange ;

Durée de mouillage ;

Débit.

Préchauffage du LAF : pour empêcher le mélange de coller dans LAF

Température du LAF (préchauffage / refroidissement)

Transfert du grain humide vers le LAF, séchage : pour séchage des grains

Consigne décolmatage filtres produit ;

Ouverture de maille tamis calibreur humide ;

Vitesse de rotation du calibreur humide ;

Débit air entrée ;

T⁰ produit dans le LAF ;

HR % grain sec.

Calibrage du grain sec : pour obtenir des granulés séparés et de même taille

Vanne décharge produit LAF ;

Pompe d'aspiration ;

Durée ;

Ouverture de maille tamis ;

Vitesse rotation calibreur ;

Mélange externe et lubrification : pour lubrifier les grains secs

Vitesse de mélangeur ;

Durée du mélange ;

Qté de stéarate de magnésium ;

Vitesse de lubrification ;

Temps de lubrification.

Compression : pour l'obtention des comprimés

Réglages de la machine suivant les spécifications du produit PARALGAN® 1000 mg :

φ

Epaisseur

Mm

Dureté

Friabilité

Conditionnement primaire : pour obtenir des comprimés bien conditionnés

Vitesse de la machine à la cadence ;

Température de thermoscellage / thermoformage ;

Aspect du blister ;

Netteté de la découpe ;

Aspect des alvéoles (blister) ;

Marquage sur blister ;

Nombre de comprimés par blister ;

Conditionnement secondaire : pour compléter le conditionnement des comprimés

Aspect des étuis ;

Collage des étuis ;

Marquage sur étui ;
Fermeture des étuis ;
Pliage des notices ;
Présence de notice ;
Nombre de blisters par boîte ;
Présence, qualité et identité de la vignette.

Conditionnement tertiaire : pour la confirmation d'identité des boites

Numéro de lot / Date de fabrication / Date d'expiration / Nombre d'unités de vente ;
Vérifier la présence du logo SAIDAL et l'adresse ;
Le nombre de caisses par palette.

III.1.2.10. Contrôle des variables du procédé :

Contrôle des produits intermédiaires :

Contrôle du grain :

IPC :

Aspect : grain homogène de couleur blanche sans particules étrangères.

LCQ :

Dosage du PA (spectroscopie d'absorption dans l'UV) : 95 à 105 %

Contrôle en cours de compression :

IPC :

Contrôle de l'aspect des comprimés :

Effectuer ce contrôle, au démarrage pour le réglage puis chaque 01 heure sur 10 comprimés.

Normes :

Comprimé ovale biconvexe, blanc sécable.

Contrôle de l'épaisseur des comprimés :

Effectuer ce contrôle, au démarrage pour le réglage et chaque 01 heure sur 10 comprimés.

Contrôle de la résistance à la rupture (dureté) :

Effectuer ce contrôle, au démarrage pour le réglage et chaque 01 heure sur 10 comprimés.

Contrôle de la masse moyenne des comprimés :

Effectuer ce contrôle, au démarrage pour le réglage et chaque 30 min sur 20 comprimés.

Contrôle de l'uniformité de masse :

Effectuer ce contrôle, au démarrage, au milieu et à la fin de compression sur 20 comprimés.

Contrôle de la friabilité :

Effectuer ce contrôle, au démarrage pour le réglage, au milieu et à la fin de compression.

Chapitre III la validation du procédé de fabrication de comprimé « PARALGAN®1000 mg »

Normes : $\leq 1\%$.

Test de désagrégation des comprimés :

Effectuer ce contrôle, au démarrage pour le réglage machine, au milieu et à la fin de compression sur 6 comprimés.

Normes : ≤ 15 min.

Test de sécabilité :

Effectuer ce contrôle au démarrage pour le réglage sur 30 comprimés.

LCQ :

Contrôle de l'aspect des comprimés :

Effectuer ce contrôle, au démarrage pour le réglage de la machine, et chaque 30 min sur 10 comprimés.

Dosage du PA : par spectroscopie d'absorption dans l'UV de 95 à 105 %.

Test de dissolution : par spectroscopie d'absorption dans l'UV en 45 min

Taux de dissolution : $Q \geq 75\%$

Contrôle en cours du conditionnement primaire :

Test d'étanchéité : Test réalisé par l'IPC

Effectuer un test d'étanchéité sur 06 blisters prélevés à la sortie de la blistreuse, au démarrage (à vide et a plein), au milieu et à la fin du conditionnement, suite à un arrêt prolongé ou changement de bobine de PVC / PVDC ou d'Aluminium.

Contrôle des systèmes de détection de la caméra : Test réalisé par la production en présence de l'IPC

Effectuer les contrôles suivants au démarrage, au milieu et à la fin puis renseigner le dossier de lot :

- Détection absence de comprimés.
- Détection de la présence d'un demi-comprimé dans une alvéole.

Contrôle de l'aspect de mise sous blister : Test réalisé par la production

Effectuer les contrôles suivants au démarrage, au milieu et à la fin en cas de changement de bobine sur 15 blisters prélevés à la sortie de la blistreuse puis renseigner le dossier de lot :

- Identité et aspect du film aluminium ;
- Identité et nombre de comprimés ;
- Aspect des comprimés ;
- Aspect du PVC/PVDC (alvéoles) et du scellage ;
- Qualité de la découpe ;

Conformité du compostage (N⁰ de lot et date d'expiration).

Contrôle en cours du conditionnement secondaire :

Contrôle du système de détection de la caméra : Ce test est réalisé par l'IPC.

Il consiste à effectuer les contrôles suivants au début, milieu et fin du chaque lot :

Détection d'absence de comprimé.

Détection de la présence d'un comprimé cassé.

Contrôle de l'aspect du produit fini :

Effectuer les contrôles suivants sur 42 unités de ventes au début, au milieu et à la fin sur le produit fini (contrôle effectué sur différentes caisses) :

Contrôle d'étui :

Identité et aspect de l'étui

Identité et présence de 01 blister/ étui

Identité et présence de 01 notice/ étui

Identité et présence de 01 vignette/ étui

Compostage étui conforme.

Contrôle de blister :

Identité et aspect du film aluminium

Identité et nombre de comprimés

Aspect des comprimés

Aspect du PVC/PVDC (alvéoles) et de l'ALU

Qualité de la découpe

Le compostage des blisters

Contrôle de caisse :

Nombre d'unités de vente par caisse ;

Impression étiquette caisse.

Contrôle qualité :

Procéder au prélèvement de 18 unités de vente au total selon la procédure échantillonnage MP/AC/PF et renseigner la fiche de prélèvement du produit fini conformément au relevé de contrôle.

Contrôle du lot :

A la fin du conditionnement, vérifier :

Le nombre total de caisses de produit fini produites (y compris l'incomplète) ;

Le nombre d'unités de vente dans la caisse incomplète.

Contrôle du produit fini :

Echantillonnage : un plan d'échantillonnage précis est adopté.

Contrôle visuel des éléments suivants : Etui, vignette, blister, notice, comprimés sous blisters.

Contrôle physico-chimique :

Test de pharmaco-technique : il contient les éléments suivants :

Aspect : comprimé ovale biconvexe, blanc sécable.

Masse moyenne : $1055,56 \leq Mm \leq 1166,66$

Uniformité des préparations unidoses par variation de masse :

Niveau 01 : Valeur d'acceptation $\leq 15\%$ avec $k = 2,4$

Niveau 02 : Valeur d'acceptation $\leq 15\%$ avec $k = 2$

Test analytique :

Test d'identification du PA :

Par spectrophotométrie d'absorption en IR : spectre superposable avec le spectre de référence de paracétamol.

Par réaction chimique : aucun précipité, coloration violette qui ne vire pas au rouge.

Dosage du PA :

Par spectroscopie d'absorption dans UV : $95.0 \% \leq D \leq 105 \%$.

Test de dissolution :

Les niveaux de la solution échantillon :

Niveau 1 : $Q \geq 75\%$ en 45 Min.

Niveau 2 : la moyenne des 12 unités $(S1+S2) \geq Q$.

Niveau 3 : la moyenne des 24 unités $(S1+S2+S3) \geq Q$.

Substances apparentées : se fait par méthode chromatographique

Contrôle microbiologique :

Equipements : Etuve de stérilisation, balance, bain marie, Etuves.

Milieus utilisés :

Solution tampon peptone au Na Cl pH = 7.0 ;

Milieu liquide aux peptones de caséine et de soja ;

Milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja liquéfié ;

Milieu Sabouraud dextrose gélosé liquéfié ;

Milieu liquide de Mac Conkey ;

Milieu gélosée de Mac Conkey.

Tests :

Dénombrement des Germes Aérobie viable Totaux (DGAT) : $< 10^3$ UFC/g.

Dénombrement des moisissures/levures totales (DMLT) : $< 10^2$ UFC/g.

Recherche d'Escherichia coli : Absence.

III.1.2.11. Critères d'acceptation de la validation :

Le procédé sera considéré comme validé si :

- Les lots sont réalisés dans les conditions définies dans le protocole de validation.
- Les contrôles décrits dans le protocole sont respectés et les résultats obtenus sont conformes aux spécifications décrites dans le protocole de validation et reproductible au cours des années.
- Les produits finis sont conformes aux spécifications du produit fini.

III.1.2.12. Gestion des déviations :

La gestion des déviations consiste à suivre un processus structuré pour enquêter sur les déviations identifiées, en déterminer les causes sous-jacentes, et prendre les mesures appropriées pour résoudre les problèmes et prévenir leur récurrence. Cela implique souvent la collecte de données, l'analyse approfondie des informations disponibles, la mise en place de mesures correctives et préventives, ainsi que la documentation de toutes les actions entreprises

Les étapes typiques de la gestion des déviations comprennent [24]:

Notification et enregistrement de la déviation.

Investigation de la déviation.

Analyse des risques.

Mesures correctives et préventives.

Suivi et documentation

III.1.2.13. Classement et archivage des documents :

Le classement et archivage des documents font référence à l'organisation et à la conservation des documents et des enregistrements pertinents tout au long du processus de validation.

Lors de la validation d'un procédé de fabrication, de nombreux documents sont générés, tels que les protocoles de validation, les rapports d'essais, les procédures opératoires normalisées (PON), les résultats d'analyses, les certificats de conformité des matières premières, etc. Il est

essentiel de classer et d'archiver ces documents de manière appropriée afin de faciliter leur consultation ultérieure, de maintenir la traçabilité des activités et de répondre aux exigences réglementaires [25].

Voici quelques étapes clés du classement et de l'archivage des documents dans la validation de procédé de fabrication d'un comprimé [25] :

- Identification des documents pertinents.
- Établissement d'une structure de classement.
- Numérotation et étiquetage.
- Conservation des documents originaux.
- Enregistrement des modifications.
- Conservation à long terme.
- Accès contrôlé.

III.1.2.14. Etude de capabilité du procédé de fabrication :

Définition :

L'étude de capabilité est une analyse statistique qui vise à évaluer la capacité d'un processus à produire des résultats conformes aux spécifications. Elle permet de déterminer si un processus est capable de respecter les limites de tolérance définies pour les caractéristiques clés d'un produit ou d'un service.

L'étude de capabilité est définie comme « une étude statistique qui mesure la capacité d'un processus à atteindre les objectifs de performance spécifiés par les clients et/ou les spécifications de conception » [26].

Indices de capabilité et leurs intérêts :

Tableau 04 : Principaux indices de capabilité et leurs intérêts

Indice :	Symbole :	Intérêt :
Performance	Pp et Ppk	-Intègre les effets de causes assignables. -Traduit la capacité du procédé à produire sur un long terme.
Capabilité intrinsèque du procédé	Cp et Cpk	-Traduit les possibilités du procédé en l'absence de causes assignables.
Capabilité à court terme Capabilité machine	Cm et Cmk	-Traduit la capabilité du moyen de production à partir d'un essai ponctuel.
Capabilité	Cpm	-Indice global intégrant la moyenne et l'écart type.

III.1.2.15. Etude de stabilité :

Définition :

L'étude de stabilité est une évaluation systématique et scientifique des propriétés chimiques, physiques, biologiques et microbiologiques d'un produit pharmaceutique ou d'un produit chimique dans le temps, dans le but de déterminer sa stabilité et sa durée de conservation. Elle est réalisée conformément aux directives et aux normes réglementaires internationales.

Objectif :

L'objectif général de l'étude de stabilité est de fournir des informations fiables sur la durée de conservation d'un produit, c'est-à-dire la période pendant laquelle le produit reste efficace et sûr dans des conditions de stockage recommandées. Les résultats de l'étude de stabilité permettent de déterminer les conditions de stockage appropriées, de définir les instructions de manipulation et d'étiquetage, et de fournir des informations aux autorités réglementaires sur la sécurité et la qualité du produit.

L'objectif principal de l'étude de stabilité dans les procédés de fabrication est de démontrer et d'évaluer la stabilité des produits pharmaceutiques ou chimiques sous des conditions spécifiques de stockage et de transport. Les principales mesures de stabilité comprennent les caractéristiques physiques, la teneur en principe actif, l'impureté, la pureté, la dissolution, la microbiologie [26].

III.1.3. Rapport de validation :

III.1.3.1. Résultats :

Les résultats obtenus pour les 4 lots sont représentés dans les tableaux ci-dessous :

Fiche de vide de ligne, pesée et fabrication :

Tableau 05 : Résultats de vide de ligne, pesée / fabrication

Paramètres :	Résultats :							
	001	C/NC	002	C/NC	003	C/NC	004	C/NC
Document	Réalisé	C	Réalisé	C	Réalisé	C	Réalisé	C
Matières premières	Réalisé	C	Réalisé	C	Réalisé	C	Réalisé	C
Produits vrac et intermédiaires	Réalisé	C	Réalisé	C	Réalisé	C	Réalisé	C
Accessoires de fabrication	Réalisé	C	Réalisé	C	Réalisé	C	Réalisé	C
Fûts /contenants	Réalisé	C	Réalisé	C	Réalisé	C	Réalisé	C
Equipements	Réalisé	C	Réalisé	C	Réalisé	C	Réalisé	C
Déchets	Réalisé	C	Réalisé	C	Réalisé	C	Réalisé	C

Nettoyage des locaux et des équipements :

Tableau 06 : Résultats du nettoyage des locaux et des équipements

Type de nettoyage :	Résultats :							
	001	C/NC	002	C/NC	003	C/NC	004	C/NC
Nettoyage des locaux :								
-Local des MP								
-Local de pesée								
-Local de MP après pesée	Réalisé	C	Réalisé	C	Réalisé	C	Réalisé	C
-Local de fabrication								
-Local mélangeur								
-Local de compression								
-Local de stockage de produit vrac								

Chapitre III la validation du procédé de fabrication de comprimé « PARALGAN®1000 mg »

-Local de conditionnement									
Nettoyage des équipements	Réalisé	C	Réalisé	C	Réalisé	C	Réalisé	C	

Contrôle des produits intermédiaires :

Contrôle du grain :

Tableau 07 : Résultats des contrôles de grain

Paramètres :	Normes :	Résultats :			
		001	002	003	004
Aspect	Grain homogène de couleur blanche sans particules étrangères	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Dosage du PA	$95\% \leq D \leq 105\%$	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme

Contrôles en cours de compression :

Tableau 08 : Résultats de contrôles en cours de compression

Paramètres :	Normes :	Résultats :			
		001	002	003	004
Aspect	Comprimé ovale biconvexe, blanc sécable	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Masse moyenne	$1055,56\text{mg} \leq M_m \leq 1166,66\text{mg}$	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Épaisseur	6,9 à 7,2mm	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Uniformité de masse	Pas plus de 02 comprimés en dehors de l'intervalle de la $M_m \pm 5\%$. Aucun comprimé en dehors de $M_m \pm 10\%$.	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Friabilité	$\leq 1\%$	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme

Chapitre III la validation du procédé de fabrication de comprimé « PARALGAN® 1000 mg »

Temps de désagrégation	≤ 15 min	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Résistance à la rupture	10 à 18 kp	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Dosage du PA	95% ≤ D ≤ 105 %	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Test dissolution	Q ≥ 75 % en 45 min	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme

Contrôles en cours du conditionnement :

Tableau 09 : Résultats de contrôles en cours de conditionnement

Paramètres :	Résultats :			
	001	002	003	004
Test d'étanchéité	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Etui :				
Identité et aspect de l'étui				
Identité et présence de 01 blister/ étui	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Identité et présence de 01 notice/ étui				
Identité et présence de 01 vignette/ étui				
Compostage étui conforme.				
Blister :				
Identité et aspect du film aluminium				
Identité et nombre de comprimés				
Aspect des comprimés	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Aspect du PVC / PVDC et de l'Alu				
Qualité de la découpe				
Le compostage des blisters				
Caisse :				
Présence de 100 étuis par caisse	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Impression étiquette caisse				

Contrôle du produit fini :

Tableau 10 : Résultats des contrôles de produit fini

Paramètres :	Normes :	Résultats pour les 4 lots 001/002/003/004 :
Aspect	Comprimé ovale biconvexe, blanc sécable.	Conforme
Masse moyenne	$1055,56 \leq MM \leq 1166,66$	Conforme
Uniformité des préparations unidose par variation de M :		
Niveau 1 :	$VA \leq 15\%$ avec $k = 2,4$	Conforme
Niveau 2 :	$VA \leq 15\%$ avec $k = 2$	Conforme
Identification du PA :		
-Par spectrophotométrie d'absorption en IR	Spectre superposable avec le spectre de référence de paracétamol.	Conforme
-Par réaction chimique	Aucun précipité, coloration violette qui ne vire pas au rouge.	Conforme
Dosage du PA	$95.0 \% \leq D \leq 105 \%$	Conforme
Dissolution :		
Niveau 1 : $Q \geq 75\%$ en 45min	Aucune unité $< Q + 5\%$	Conforme
Niveau 2 : la moyenne des 12 unités $\geq Q$	Aucune unité $< Q - 15\%$	Conforme
Niveau 3 : la moyenne des 24 unités $\geq Q$	02 unités $< Q - 15\%$ et aucune unité $< Q - 25\%$.	Conforme
Substances apparentées par méthode chromatographique :		
- aminophénol	$\leq 0.1\%$	Conforme
- chloroacétanilide	≤ 10 ppm	Conforme
- aucune autre impureté	≤ 0.25	Conforme

Contrôle microbiologique :

Tableau 11 : Résultats de contrôle microbiologique

Paramètres :	Normes :	Résultats pour les 4 lots 001/002/003/004 :
Contamination microbienne :		
DGAT (UFC/g)	$\leq 10^3$	Conforme
DMLT (UFC/g)	$\leq 10^2$	Conforme
Escherichia coli/g	Absence	Conforme

III.1.3.2. Analyse statique des données :

III.1.3.2.1. La maîtrise statique de procédé de fabrication de « PARALGAN® 1000 mg » :

Définition de la MSP :

La maîtrise statistique des procédés (MSP) est une méthode simple de maîtrise de la production basée sur l'analyse statistique. Elle peut être utilisée à différentes étapes du procédé pour analyser les variations de celles-ci avec pour objectif de réduire et maîtriser ces variations pour rester à l'intérieur des limites de contrôle. Les objectifs à atteindre sont :

- De garantir une même qualité du produit ;
- D'assurer la stabilité dans le temps ;
- De satisfaire les exigences du client.

Il existe deux types de variation : les variations dites naturelles au procédé, qui fait que la qualité varie, c'est la variation normale. A côté de cette variation naturelle, il existe un autre type de variation lié à des causes spéciales qui vient s'ajouter à la variation naturelle : c'est la variation anormale. Cette dernière pousse les paramètres du procédé à sortir des limites de contrôle.

A l'aide d'une carte de contrôle, outil graphique de visualisation du procédé dans le temps, les variations anormales peuvent être détectées. La carte met en évidence la stabilité du procédé et surveille les causes spéciales. Cette carte permet d'effectuer les réglages opportuns du procédé afin de diminuer la dispersion des valeurs mesurées autour de la moyenne. Elle permet en plus de déterminer si le procédé est « capable » [22].

L'application de MSP sur le procédé de fabrication de « PARALGAN® 1000 mg » :

On a choisi l'application de « MINI TAB » pour appliquer la maîtrise statique sur le procédé de fabrication de « PARALGAN® 1000 mg »

Définition de logicielle « MINI TAB » :

C'est un logiciel de statistiques qui automatisent les calculs et la création de graphiques à partir des données d'un utilisateur, ce qui lui permet de se concentrer davantage sur l'analyse des données et l'interprétation des résultats [27].

Les cartes de contrôles : Les cartes sont **Xbarre-R** dans notre étude.

Figure 24 : Carte contrôle X barre et R de lot 2020

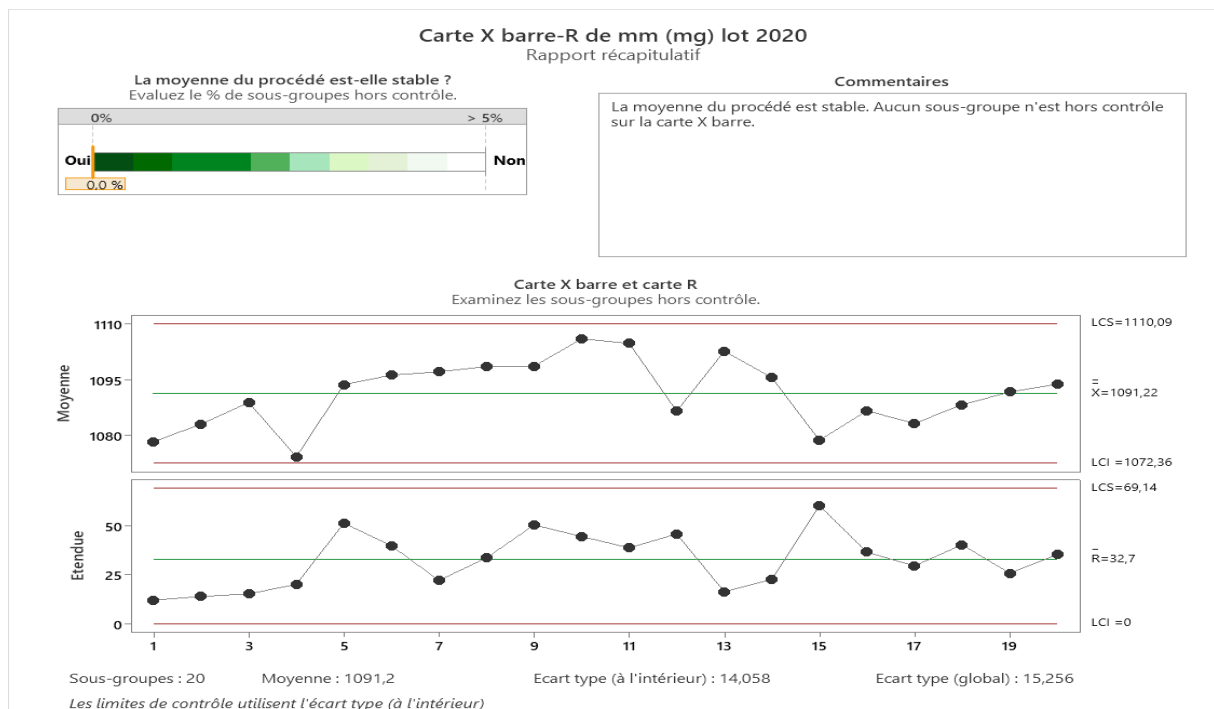


Figure 25 : Histogramme de capacité du procédé pour masse moyenne de lot 2020

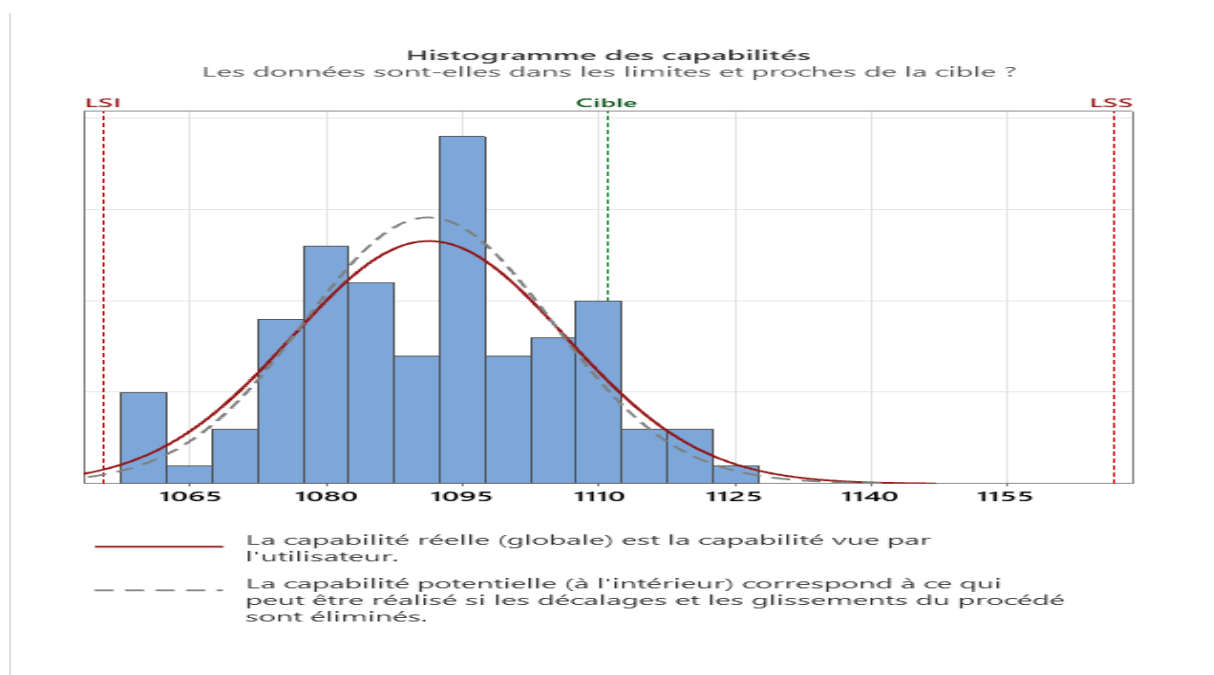


Figure 26 : Carte contrôle X barre et R de lot 2021

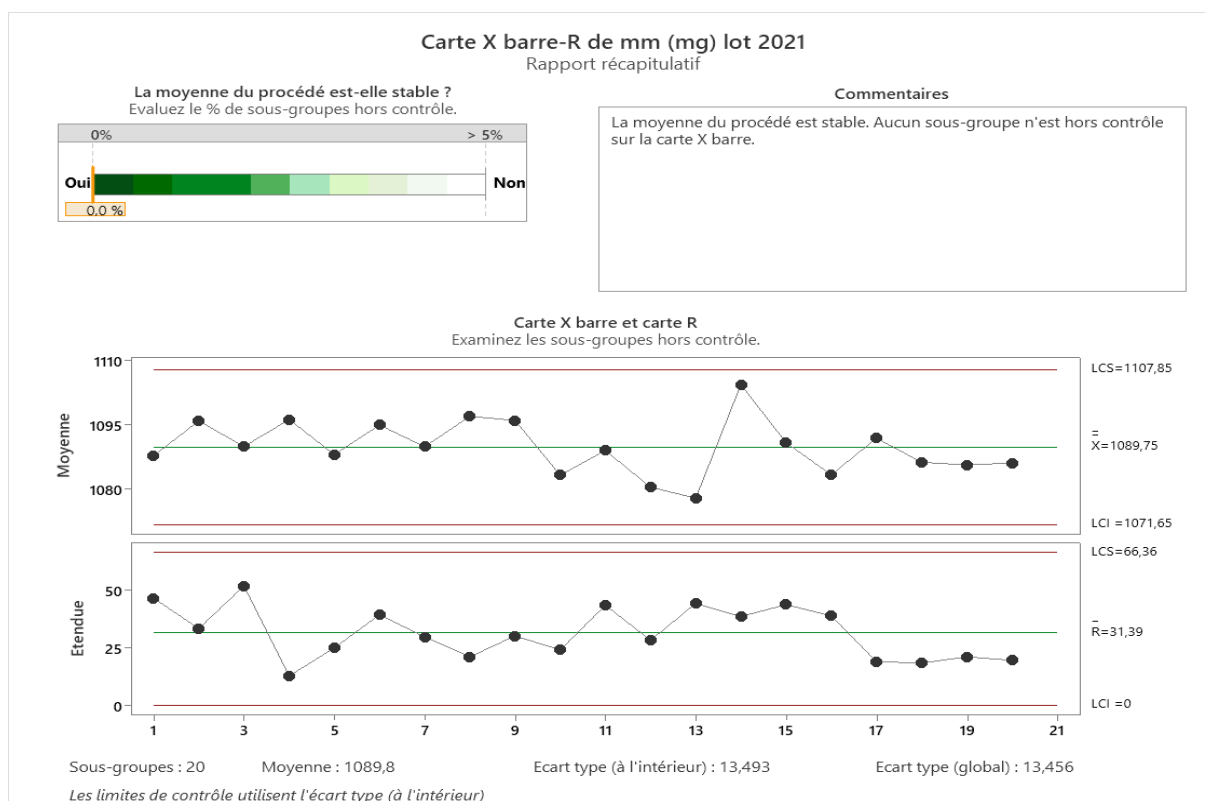


Figure 27 : Histogramme de capacité du procédé pour masse moyenne de lot 2021

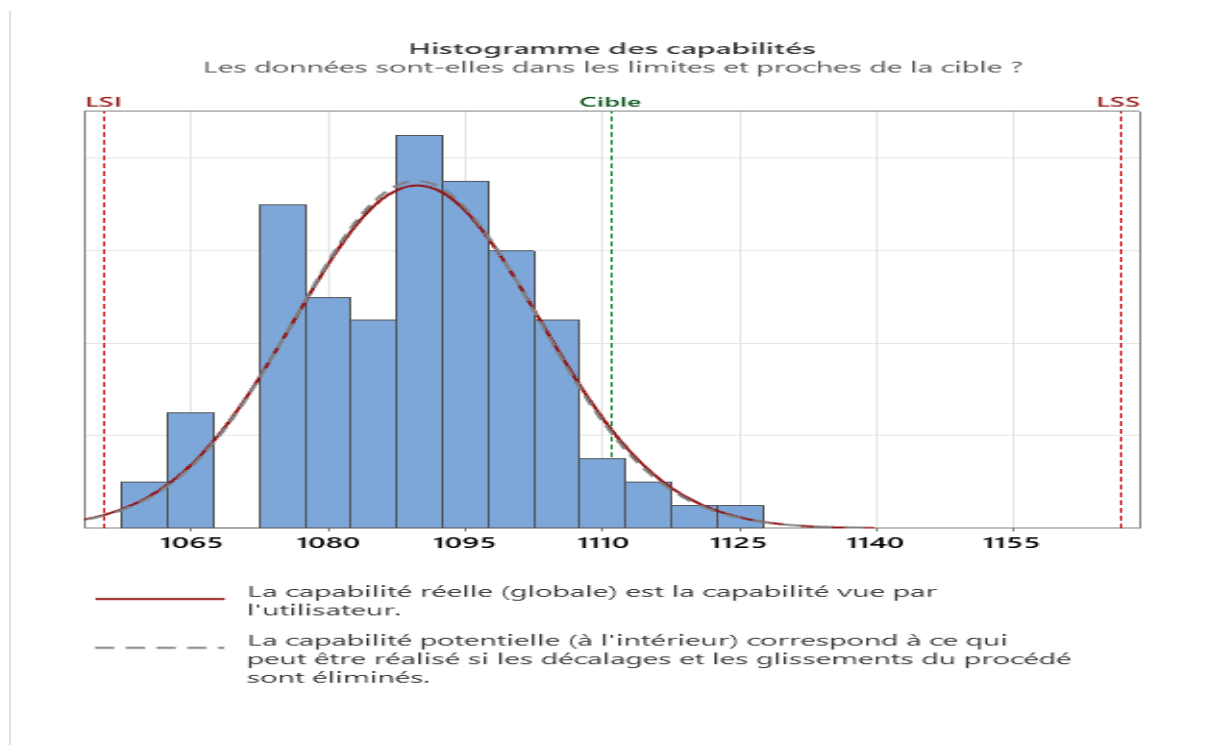


Figure 28 : Carte de contrôle X barre et R de lot 2022

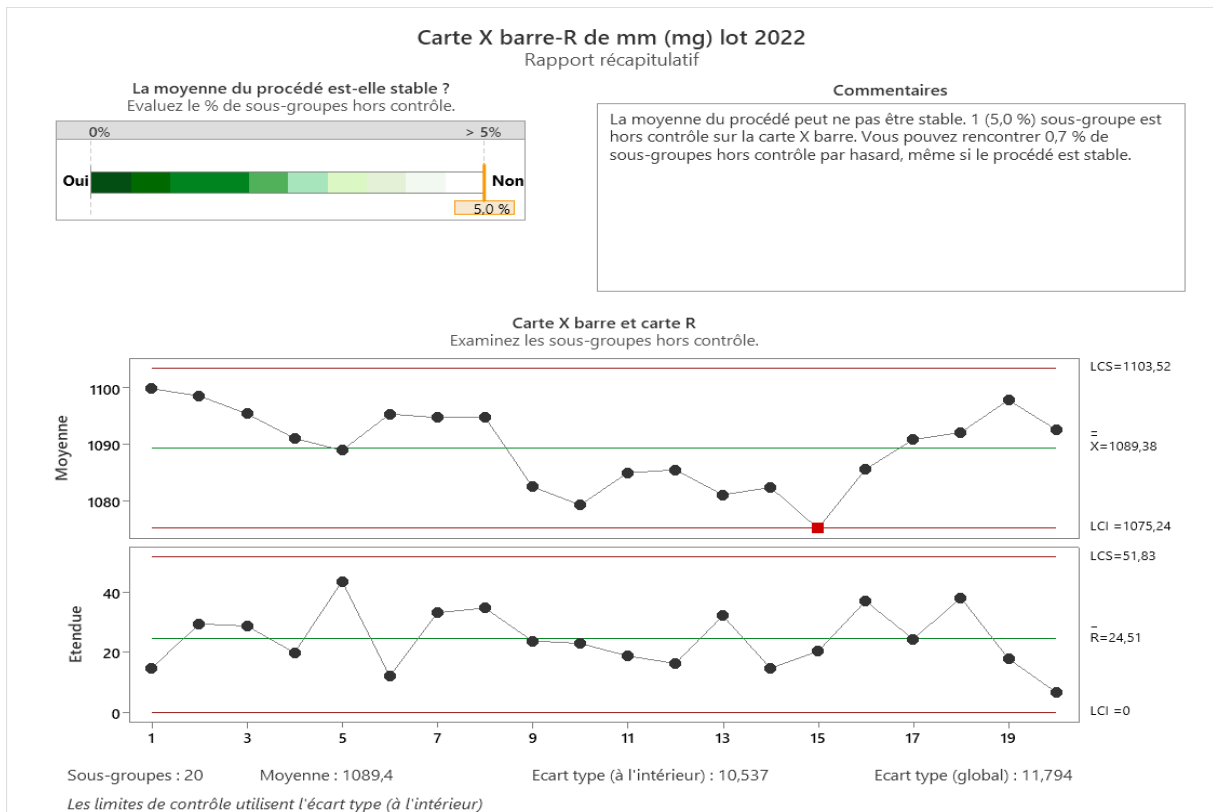
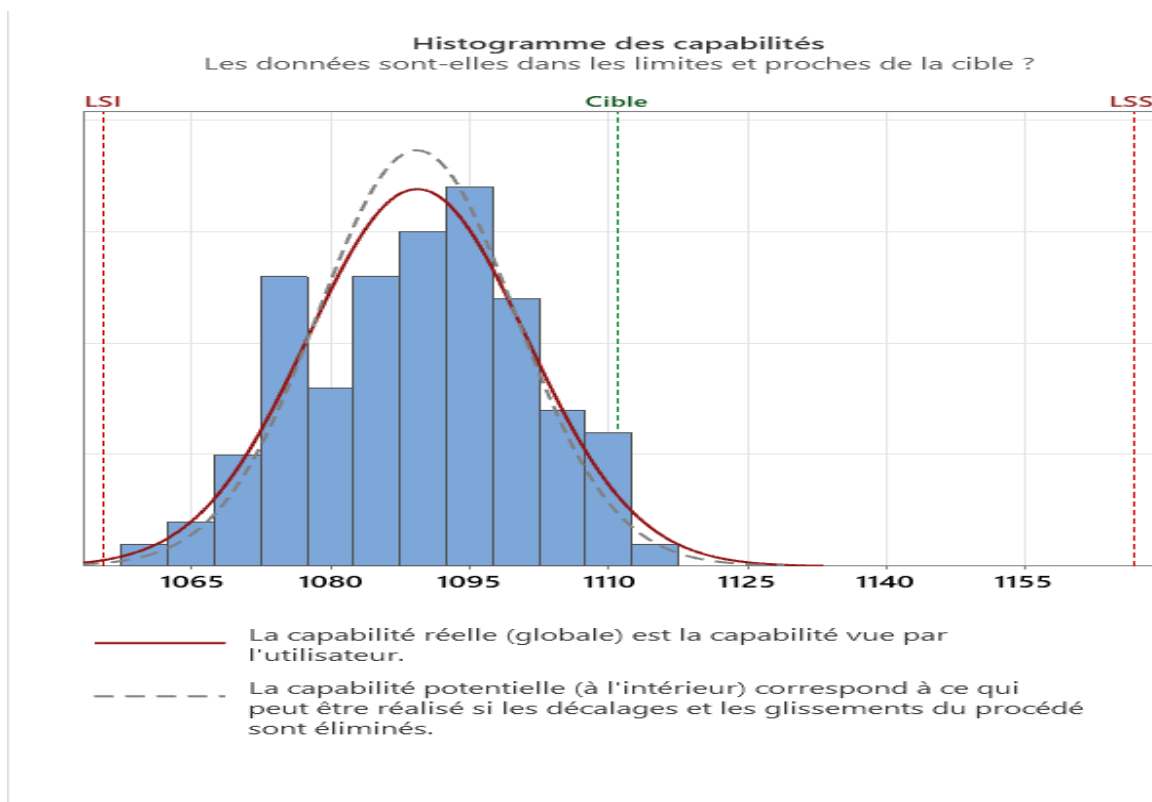


Figure 29 : Histogramme de capacité du procédé pour masse moyenne de lot 2022



Interprétations des résultats :

Dans le but de valider rétrospectivement les paramètres critiques de chaque étape du procédé de fabrication de PARALGAN® 1000 mg nous avons réalisé de nombreux contrôles sur des différents lots autour de la masse moyenne de produit vrac. Les résultats de l'ensemble des contrôles réalisés sont les suivants :

Pour le lot de 2020 :

Nous avons observé sur la carte X-barre et R (Figure 24) un schéma continu qui alterne entre des périodes de croissance et de décroissance. Il s'agit d'une tendance de variable qui se manifeste sous la forme de courbes, avec peu ou pas de points proches de la ligne centrale X barre. Cependant, nous avons repéré un point proche de la limite inférieure de contrôle (LCI) qui présente des fluctuations multiples, ce qui indique que des ajustements ont été effectués à plusieurs reprises, à la hausse ou à la baisse. Malgré cela, la moyenne du processus reste stable. Aucun sous-groupe ne se situe en dehors des limites de contrôle sur la carte X barre.

Dans la Figure 25 (rapport de capabilité) nous notons qu'aucun point n'est hors contrôle, mais quand en visant la Cible par apport aux limites naturelles du procédé (LSI / LSS) la courbe de capabilité est biaisée vers la gauche et la moyenne de procédé est significativement différente de la cible. Avec un étendue et écart type élevé, qu'indiquer un processus moins fiable et moins capable de produire des résultats conformes aux spécifications.

X barre = 1091,3 < la cible = 1111.1, R = 32,19, Ecart type = 15,012

D'après les résultats obtenus nous constatons que le procédé est capable et n'est pas performant ($1,33 < C_p = 1,35 < 2$) et la capabilité réelle du moyen de production C_{pk} est décentrée et est inférieure à 1 ($C_{pk} = 0,87 < 1$), de ce fait le processus a besoin d'être amélioré.

Pour le lot de 2021 :

Sur la Figure 26 nous avons observé aucun des sous-groupes ne se situe en dehors des limites de contrôle sur les cartes avec des points qui se rapprochent de la ligne moyenne du processus et présentent une variabilité avec un schéma récurrent alternant entre des périodes de croissance et de décroissance. Ces observations suggèrent l'existence d'une tendance en forme de courbe dans la variable étudiée. Cela signifie que la machine peut avoir une variation de précision avec le temps de travail.

Dans la Figure 27 (rapport de capabilité) nous notons qu'aucun point n'est hors contrôle, mais la moyenne de procédé est significativement différente de la cible et la courbe de capabilité est biaisée vers la gauche. Avec un étendue et écart type élevé, qu'indiquer un processus moins fiable et moins capable de produire des résultats conformes aux spécifications

Chapitre III la validation du procédé de fabrication de comprimé « PARALGAN®1000 mg »

$X_{\text{barre}} = 1089,75 < \text{la cible} = 1111,1$, $R = 31,39$, Ecart type = 13,456

D'après les résultats obtenus nous constatons que le procédé est capable et n'est pas performant ($1,33 < C_p = 1,40 < 2$) et la capacité réelle du moyen de production C_{pk} est décentrée et est inférieure à 1 ($C_{pk} = 0,86 < 1$), de ce fait le processus est besoin d'amélioration.

Pour le Lot 2022 :

Lors de l'observation de la carte X-barre et R (Figure 28) nous avons remarqué un mouvement progressif à la baisse jusqu'à atteindre un point hors de la limite de contrôle, suivi d'un retour progressif à leur niveau initial. Cela suggère un phénomène appelé "glissement". Le glissement peut parfois être dû à un retard dans l'intervention et le réglage de la machine. La variation du procédé est stable. Aucun sous-groupe n'est hors contrôle sur la carte R. Cependant, la moyenne du procédé peut être instable. 1 (5,0 %) sous-groupe est hors contrôle sur la carte X barre.

Dans la Figure 29 (rapport de capacité) les données sont dans les limites mais ne sont pas proches de la cible avec la moyenne du procédé diffère significativement de la cible.

$X_{\text{barre}} = 1089,4 < \text{la cible} = 1111,1$, $R = 24,51$, Ecart type = 11,79.

D'après les résultats obtenus nous constatons que le procédé est capable et n'est pas performant ($1,33 < C_p = 1,73 < 2$) et la capacité réelle du moyen de production C_{pk} est décentrée et inférieure à 1,33 ($C_{pk} = 1,06 < 1,33$).

Pour le Lot de 2023 :

Nous avons remarqué un grand nombre de points situés en dehors des limites de contrôle sur la carte X barre (Figure 23) nous avons observé la présence de 5 sous-groupes qui se trouvent en dehors du contrôle. Ces observations indiquent que la variation du processus n'est pas stable et que la moyenne du processus n'est pas stable non plus, et celui-là à cause des événements inattendus comme les défaillances techniques dans la machine.

Dans la Figure 31 nous notons qu'aucun point n'est hors contrôle par rapport aux limites de spécification, mais quand en visant la Cible par rapport aux limites naturelles du procédé (LSI / LSS) la courbe de capacité est biaisée vers la gauche et la moyenne de procédé est significativement différente de la cible. $R = 18,62$, Ecart type = 8,12

D'après les résultats obtenus nous constatons que le procédé est performé ($2 < C_p = 2,28$) mais la moyenne du processus n'est pas stable car elle est décentrée par rapport la cible ($X_{\text{barre}} = 1091,7 < \text{la cible} = 1111,1$).

III.1.3.2.2. Analyse des performances du procédé existant :

D'après les interprétations trouvées on remarque que le procédé de fabrication de comprimé « PARALGAN® 1000 mg » est capable toujours et dans les limites de contrôle mais il ne reste pas stable au cours des années Aussi on trouve que le procédé n'est pas centré aucune fois cela se réfère à la possibilité de divers problèmes.

III.1.3.3. Conclusion :

En analysant l'ensemble des résultats, nous pouvons constater que le procédé de fabrication du comprimé « PARALGAN® 1000 mg » est considéré comme validé mais sa maîtrise peut être amélioré pour assurer une stabilité et une performance optimales à la cour des années. De plus, la non-centralisation de la moyenne du processus soulève la possibilité de divers problèmes qui devront être abordés dans la suite de l'étude.

***Chapitre IV : L'amélioration de
procédé de fabrication de comprimé***

« PARALGAN[®] 1000 mg »

Objectif :

Dans le but de réduire la variabilité de procédé de fabrication de PARALGAN® 1000 mg, de recentrer la moyenne du procédé par rapport à la cible et d'accroître la stabilité globale du procédé nous avons investigué sur les défauts existants et leurs causes potentiels qui nous permettent d'apporter des améliorations et pour cela nous avons utilisé quelques méthodes d'analyse des causes.

IV.1. Méthodes utilisées pour l'amélioration du procédé de fabrication de comprimé « PARALGAN® 1000 mg » :

Pour résoudre efficacement le problème au sein de notre entreprise, nous avons utilisé la méthode Ishikawa et l'approche des "5 pourquoi" afin d'identifier les points clés qui influencent notre problème.

IV.1.1. Diagramme Ishikawa :

IV.1.1.1. Définition :

Le diagramme d'Ishikawa, également connu sous le nom de diagramme de causes et effets ou diagramme en arête de poisson, est un outil visuel utilisé pour identifier et représenter les causes potentielles d'un problème spécifique ou d'une situation indésirable. Il a été développé par Kaoru Ishikawa, un ingénieur et statisticien japonais renommé.

Selon Ishikawa, le diagramme d'Ishikawa permet de visualiser les causes multiples et variées qui peuvent contribuer à un effet ou à un problème donné. Le diagramme est structuré comme une épine de poisson, avec l'effet ou le problème principal représenté à l'extrémité de la tête de poisson et les causes potentielles représentées par les arêtes de poisson. Chaque arête représente une catégorie ou une dimension de causes qui peuvent être liées au problème.

Les causes et sous-causes d'un effet peuvent être regroupées en cinq familles principales, à savoir le (5M) Milieu, Main-d'œuvre, Matières, Méthodes et Mesure". Il existe également d'autres familles de causes, telles que Machine et Moyen financiers et les ressources [28].

Nous avons choisi la méthode 6 M, en six catégories distinctes : Main-d'œuvre, Machines, Matières, Méthodes, Mesure et Milieu.

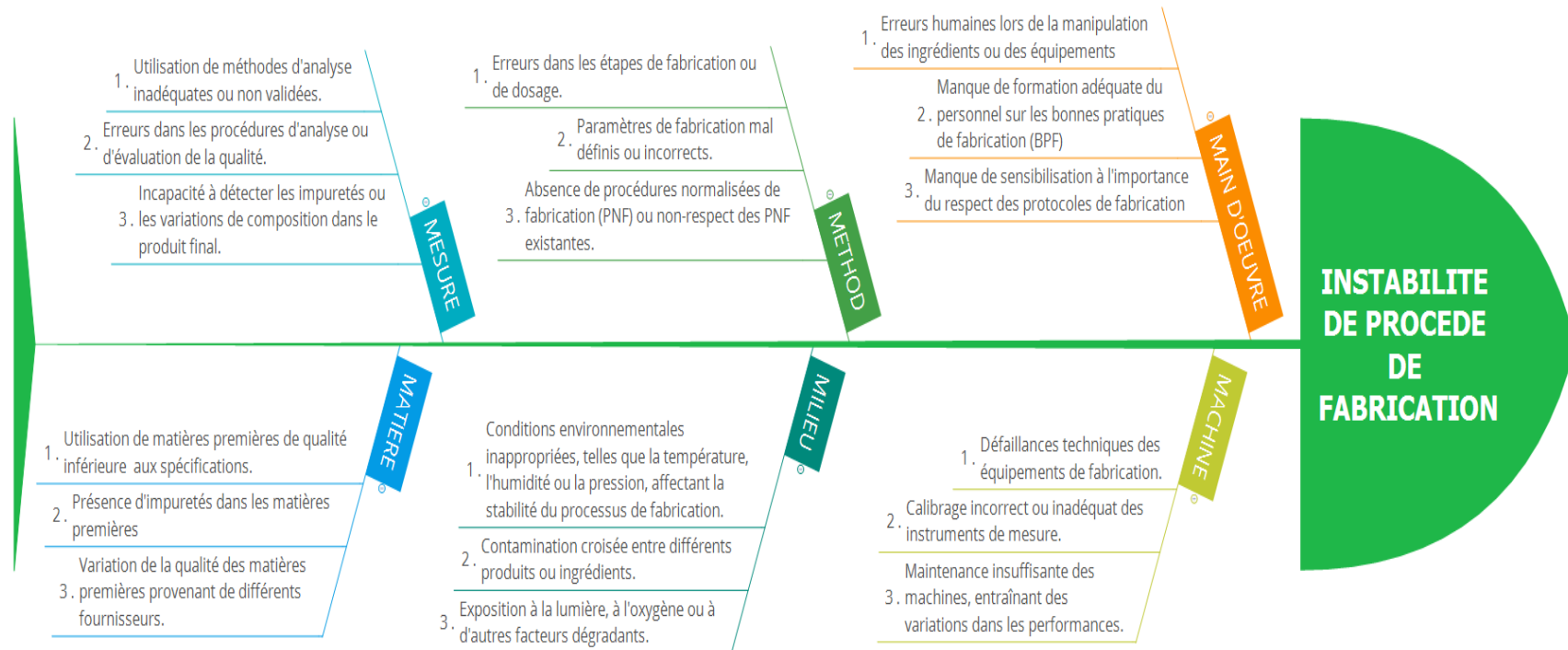
IV.1.1.2. Application des 6M sur le procédé de fabrication de « PARALGAN® 1000 mg » :

Nous avons commencé par la première étape, qui consiste à identifier les problèmes racine de l'instabilité de notre processus de fabrication. Pour ce faire, nous avons effectué une surveillance attentive de tous les problèmes rencontrés pendant notre période de formation.

Chapitre IV L'amélioration de procédé de fabrication « PARALGAN® 1000 mg »

Ensuite, nous avons procédé à une classification des problèmes identifiés à l'aide d'un diagramme Ishikawa, comme illustré dans la figure ci-dessous.

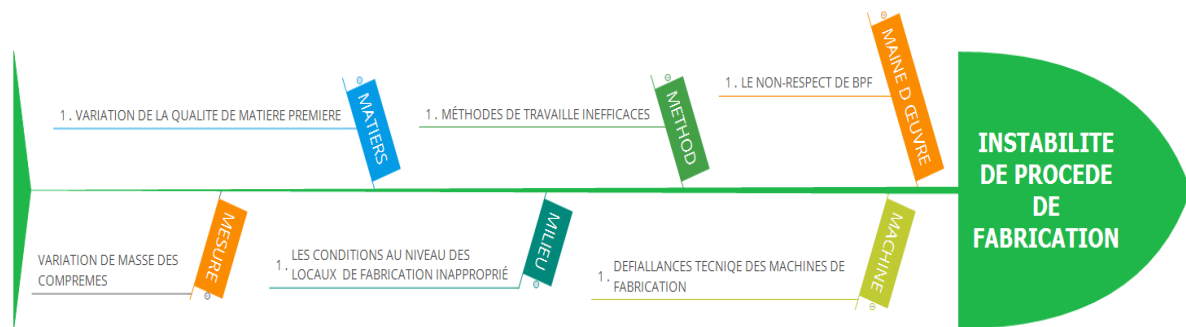
Figure 32 : 1^{er} Diagramme Ishikawa sur le procédé de fabrication de PARALGAN® 1000 mg



Chapitre IV L'amélioration de procédé de fabrication « PARALGAN® 1000 mg »

Pour parvenir à un résultat précis concernant l'instabilité des procédés de fabrication, nous sommes allés à la deuxième étape qui est l'organisation d'une séance de brainstorming avec le personnel de production. Nous avons suivi toutes les conditions de cette séance et à la fin, nous avons identifié tous les problèmes dans chaque branche du diagramme d'Ishikawa, comme défini dans la figure ci-dessus :

Figure 33 : 2^{em} Diagramme Ishikawa sur le procédé de fabrication de PARALGAN® 1000 mg



En utilisant la méthode Ishikawa, nous avons pu analyser les différentes causes possibles qui contribuent à notre problème. Cela nous a permis d'avoir une vision plus claire des facteurs qui influencent notre processus de fabrication et de concentrer nos efforts sur les points les plus critiques.

IV.1.2. L'approche 5 PRQ :

IV.1.2.1. Définition :

L'approche des "5 Pourquoi" est une méthode d'analyse des causes profondes utilisée pour comprendre et résoudre les problèmes. Elle consiste à poser successivement la question "Pourquoi ?" de manière itérative, en creusant de plus en plus profondément pour identifier les causes sous-jacentes d'un événement indésirable ou d'une défaillance.

Cette approche a été développée par Toyota pour améliorer la qualité et la fiabilité de leurs processus de production. Elle est basée sur le principe de remonter la chaîne causale pour identifier la cause première d'un problème, plutôt que de se contenter de traiter les symptômes visibles [29].

IV.1.2.2. Application des 5 PRQ sur le procédé de fabrication de comprimé « PARALGAN® 1000 mg » :

Figure 34 : Analyse de causes racines de problème de Machine



Figure 35 : Analyse de causes racines de problème de la matière

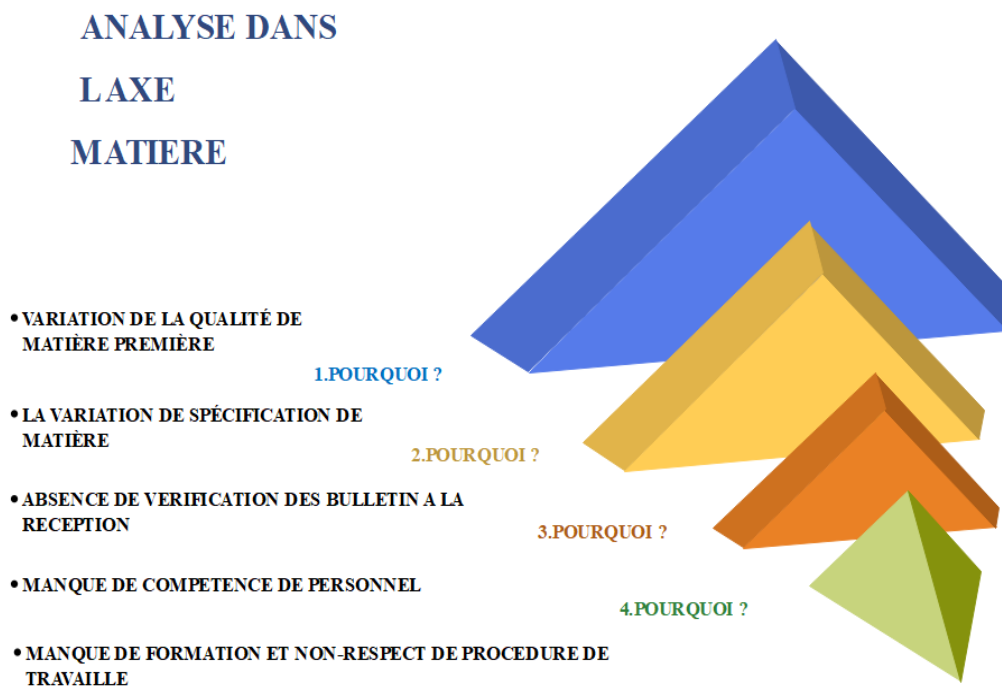


Figure 36 : Analyse de causes racines de problème de main d'œuvre



Figure 37 : Analyse de causes racines de problème de méthode

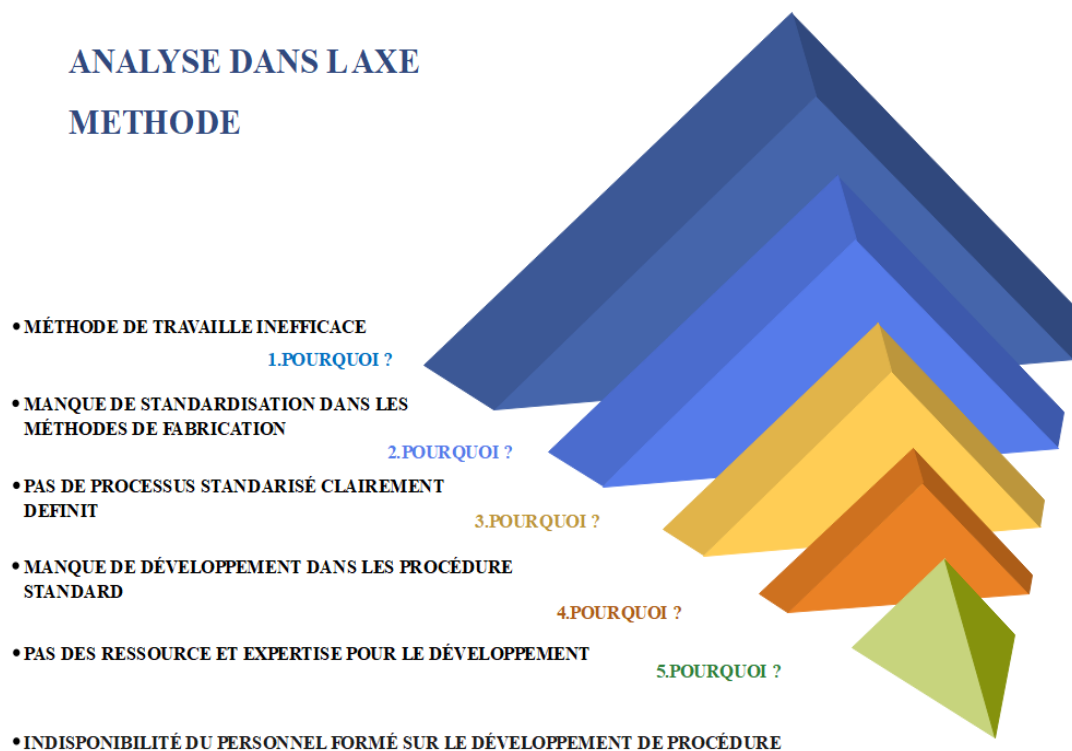


Figure 38 : Analyse de causes racines de problème de mesure

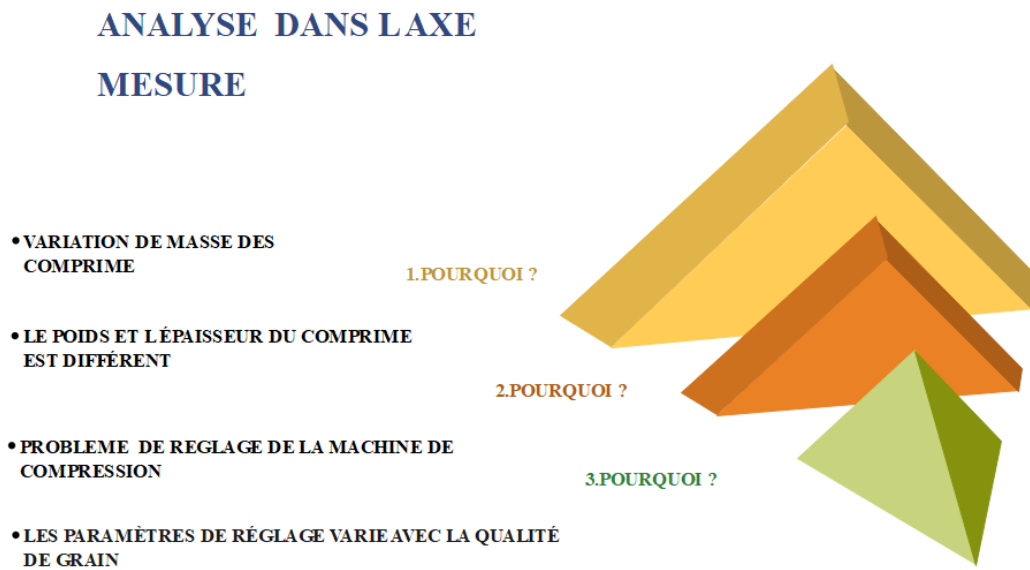
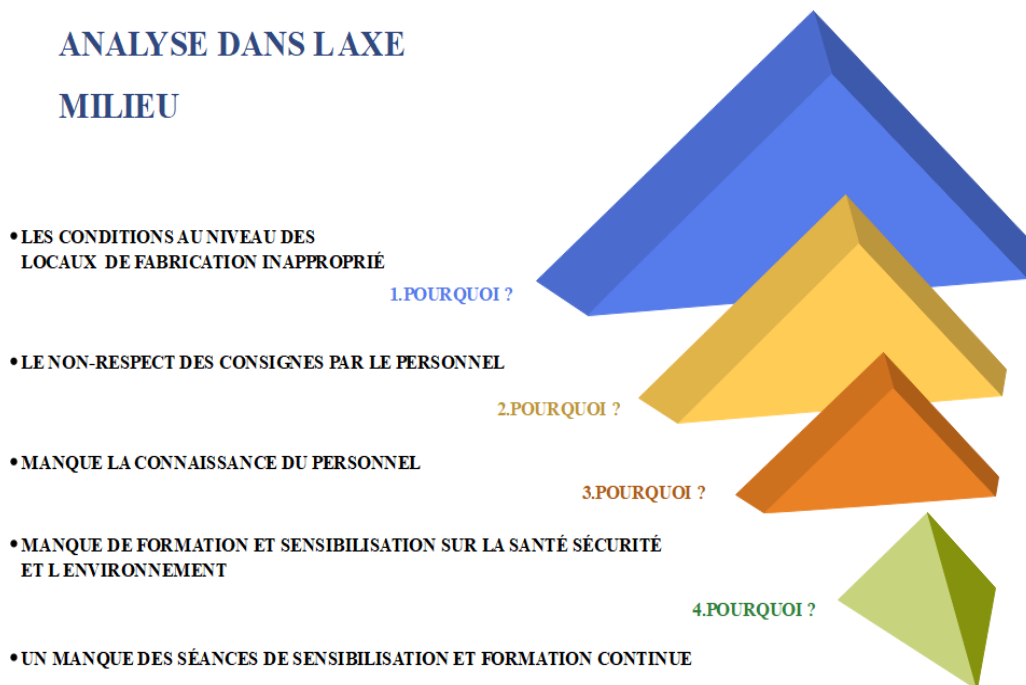


Figure 39 : Analyse de cause racines de problème de milieu



Parallèlement, nous avons également utilisé l'approche des "5 pourquoi" pour creuser plus profondément et comprendre les causes profondes de chaque problème identifié. En posant plusieurs fois la question "pourquoi" à propos d'un problème spécifique, nous avons pu remonter à sa cause fondamentale.

En combinant la méthode Ishikawa et l'approche des "5 pourquoi", nous avons pu obtenir une meilleure compréhension des problèmes de notre entreprise et élaborer des solutions ciblées pour résoudre les causes sous-jacentes.

Et pour cela nous avons choisi le tableau AMDEC pour classer certains problèmes et trouver des solutions ciblées.

IV.1.3. L'AMDEC :

IV.1.3.1. Définition :

L'AMDEC (Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité) est une méthode d'analyse préventive utilisée dans le domaine de la gestion de la qualité et de la sûreté de fonctionnement. Elle vise à identifier et à évaluer les défaillances potentielles d'un système, d'un processus ou d'un produit, ainsi que leurs conséquences, en vue de mettre en place des actions correctives ou préventives.

AMDEC est couramment utilisée dans l'industrie, notamment dans les secteurs de l'aérospatiale et de la fabrication. Elle l'un des outils et techniques pouvant être utilisés pour l'identification des risques et l'amélioration des processus. Elle repose sur une approche systématique et structurée, impliquant généralement une équipe multidisciplinaire [30].

IV.1.3.2. Les différents types d'AMDEC [30]:

AMDEC de conception (AMDEC produit) : Cette méthode est utilisée lors de la conception d'un produit pour identifier les modes de défaillance potentiels et évaluer leur impact sur les performances et la sécurité du produit. Elle permet de prendre des mesures préventives pour éviter ou réduire les défaillances avant la mise en production.

AMDEC de processus : Cette approche est utilisée pour analyser les modes de défaillance possibles dans un processus de fabrication, d'assemblage ou de prestation de services. Elle permet d'identifier les étapes critiques du processus, d'évaluer les risques associés aux défaillances et de mettre en place des actions correctives ou préventives.

IV.1.3.3. Application de tableau d'AMDEC processus

Tableau 12 : application d'AMDEC processus sur le procédé de fabrication de PARALGAN® 1000 mg

Logo Entreprise : (Notre proposition)	ANALYSE DES MODES DE DEFAILLANCE LEURS EFFETS ET LEUR CRITICITE		Date : 20/06/23	Page :
	AMDEC			
Processus : FABRICATION PARALGAN 1000 mg		AMDEC Processus		Pilote :
Atelier :		AMDEC Produit		
Poste :		AMDEC Machine		

Opération Processus	PRODUIT		PROCESSUS	PPREVU / EXISTANT				ACTIONS	Priorisation	Code	
	Défauts potentiels	Effets défauts	Causes défauts	Plan surveillance	Notes			C			Mesures correctives
					F	N	G				
1. Réception et pesée des matières premières.	Variation des spécifications des matières premières à la réception	Non-conformité de produit Pert en valeur, et des frais en plus pour l'incinération Produit en rupture.	Problème de fournisseur ne délivre pas la matière avec les spécifications recommandées	Inspection qualitative du contrôle de réception	3	3	5	45	Créer des procédures de contrôle matière première au niveau du fournisseur (pour le contrôle de spécification et mode opératoire). Lancer des séances de sensibilisation (la mise en œuvre des procédures de contrôle) et formation sur les techniques de contrôle.	2	P1

			Manque de qualification du technicien contrôle MP								
2. Mouillage et granulation	Colmatage du calibreur humide.	L'arrêt de production. Quantité de perte de produit important. Les frais de charge personnel à l'arrêt. Rupteur de produit	Erreurs humaines lors de la manipulation au niveau des paramètres de mouillage Préventive d'équipement non réalisé.	Double inspection visuelle et Contrôle de % d'humidité	3	3	5	45	Vérifier et ajuster les paramètres de mouillage (ajuster la vitesse de pulvérisation de solution de mouillage, avec la vitesse d'agitation des poudres avec la pompe péristaltique). Planifier le préventive. Selon le programme de production (l'arrêt technique).	3	P2
3. Compression	Problème de réglage compresseur (réglage paramètre)	Risque de non conformité de produit (variation de masse). Pert de temps (le réglage répétitif de	Les paramètres de réglage varient avec la qualité de grain.	Double vérification : contrôle d'épaisseur et de masse moyenne	4	3	4	48	Mettre en place des procédures de contrôle de l'aréologie de grain avant la compression. Ajuster les réglages des paramètres pharmacotechnie (uniformité et variations des masses, en fonction de	1	P3

	pharmacotechnie)	masse et épaisseur de comprimé). Quantité de perte de produit important Retard dans la production et la non atteinte des objectifs	Manque de formation de personnel						l'archéologie de grain et les sauvegardés. Former les techniciens responsables à la compression sur le réglage des paramètres pharmacotechniques.		
4. Conditionnement	Problème de détection de la caméra au niveau de la blistereuse	Arrêt dans ligne Pertes des articles des conditionnements. Risque de non conformité de produit (blisterieuse vide ou comprimé cassé). Les frais des charges de personnel. Retard de réalisation et la non atteinte des objectifs.	Mauvais réglage de la caméra Manque de formation et non-respect de la procédure de travail. Mauvaise qualité des articles des conditionnements	Contrôle visuel selon la méthode	3	3	4	36	Etablir les paramètres de caméra en fonction des spécifications des AC. Etablir un mode d'utilisation détaillé et abélié l'opérateur. Créer un système de sauvegarde des paramètres de réglage de la caméra par rapport aux spécifications des AC avec un mot de passe.	5	P4

5. Conditionnement	Problème d'étanchéité	Non-conformité de produit. Pert de temps. Pert des articles des conditionnent. Risque de contamination de produit. Retard de réalisation et la non attente les objective. Les frais de perte les AC.	Mauvais réglage des paramètres de scellage et thermoformege du blister. Mauves qualité des articles de conditionnent PVC et Aluminium. Manque de formation de personnel.	Teste d'étanchéité solen l'IPC	2	4	5	40	Régler les paramètres de thermoformage (Réglages des paramètres de chauffage des panneaux d infrarouge en fonction des spécifications d'aluminium utilisé. Régler la température et la pression de sellage en fonction des spéciations de PVC. Utiliser la bonne qualité d'AC. Former le technicien responsable sur les réglages des paramètres de thermoformage et sellage.	4	P5
------------------------------	-----------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------	---	---	---	----	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---	----

La hiérarchisation (classement par criticité):

La difficulté essentielle d'une étude qui veut anticiper les problèmes et rechercher les solutions préventives provient de la très grande variété des problèmes potentiels à envisager. D'où le besoin d'une hiérarchisation, qui permet de classer les modes de défaillances et d'organiser leur traitement par ordre d'importance.

D'après notre tableaux AMDEC processus réalisé dans le but d'analyser les modes de défaillance possibles dans un processus de fabrication PARALGAN® comprimé 1000 mg, il est crucial d'identifier et de traiter les défauts potentiels qui peuvent compromettre la qualité du produit final. Les défauts potentiels identifiés comprennent la variation des spécifications des matières premières à la réception, le colmatage du calibreur humide, le problème de réglage de la machine de compression, le problème de détection de la caméra au niveau de la blistéreuse et le problème d'étanchéité des blisters

La hiérarchisation suivant l'échelle de criticité permet de décider des actions prioritaires, Le classement est fait sur trois catégories.

Tableau 13 : Classement et priorisation par criticité pour le traitement des défaillances de procédé de fabrication de PARALGAN® 1000 mg

Les valeurs Criticité	Priorité	Code Dans le tableau AMDEC
De 1 à 25 : C < 20%	Criticités négligeables (Basse priorité) : cela signifie que ces défauts représentent un risque relativement faible pour la sécurité ou la qualité du produit.	
De 26 à 62 : 20% < C < 50%	Criticités tolérables (Priorité moyenne) : cela signifie que ces défauts représentent un risque relativement moyen pour la sécurité ou la qualité du produit.	P3, P1, P2, P5, P4
De 63 à 125 : 50% < C < 100%	Criticités intolérables (Haute priorité) : cela signifie que ces défauts représentent un risque élevé pour la sécurité ou la qualité et nécessitent une action immédiate et prioritaire.	

Ces défauts ont été évalués et classés par ordre de priorité comme suit :

Chapitre IV L'amélioration de procédé de fabrication « PARALGAN® 1000 mg »

1. Problème de réglage comprimeuse (réglage paramètre pharmacotechnie) a été évalué comme ayant une criticité modérée avec un score de C = 48 P3.
2. La variation des spécifications des matières premières à la réception a été évaluée comme ayant une criticité modérée avec un score de C = 45 P1.
3. Le colmatage du calibreur humide a également été évalué comme ayant une criticité modérée avec un score de C = 45 P2.
4. Le problème d'étanchéité des blisters a été évalué comme ayant une criticité modérée avec un score de C = 40 P5.
5. Le problème de détection de la caméra au niveau de la blistéreuse a été évalué comme ayant une criticité avec un score de = 36 P4.

Nous avons déterminé la hiérarchisation (classement par criticité) des défauts potentiels précédents dont nous avons cité auparavant

Tous les défauts sont dans la zone orange donc ces défauts présentent un risque modéré pour la sécurité ou la qualité et nécessitent une attention et une gestion appropriées.

Après le classement des différents modes de défaillances potentielles d'après les indices de criticité, nous avons présenté les différentes actions correctives pour chaque défaut dans les tableaux AMDEC précédente avec la réévaluation dans le tableau suivant et pour cela, nous avons utilisé le champ « Code » afin d'éviter la répétition des données introduites dans ces tableaux.

Le champ **Diffé** représente la différence entre la criticité actuelle, et la criticité estimée après l'implémentation de l'action suggérée, le champ % c'est le pourcentage représente le taux d'amélioration estimé.

La réévaluation des différentes actions correctives pour chaque défaut dans les tableaux AMDEC précédente

Tableau 14 : La réévaluation des différentes actions correctives pour chaque défaut dans les tableaux AMDEC précédente

N° CODE	DELAIS	LIBELLE DES ACTIONS	RESPNSABLES	RESULTATS DES ACTIONS					
				Notes					
				F'	N'	G'	C	Diffé	%
P1		Créer des procédures de contrôle matière première au niveau du fournisseur (pour le contrôle de spécification et mode opératoire). Lancer des séances de sensibilisation (la mise en œuvre des procédures de contrôle) et formation sur les techniques de contrôle.	RCQ	2	2	2	8	37	82,2
			RF						%
P2		Vérifier et ajuster les paramètres de mouillage (ajuster la vitesse de pulvérisation de solution de mouillage, avec la vitesse d'agitation des poudres avec la pompe péristaltique). Planifier le préventive. Selon le programme de production (l'arrêt technique).	RP	1	3	2	6	39	86,6
			RP						%

P3		<p>Mettre en place des procédures de contrôle de l'aréologie de grain avant la compression.</p> <p>Ajuster les réglages des paramètres pharmacotechnie (uniformité et variations des masses, en fonction de l'archéologie de grain et les sauvegardé.</p> <p>Former les techniciens responsables à la compression sur le réglage des paramètres pharmacotechnies.</p>	RQC	2	2	2	12	38	79,16 %
P4		<p>Etablir les paramètres de camera en fonction des spécifications des AC.</p> <p>Etablir un mode d'utilisation détaillé et abélite l'opérateur.</p> <p>Créer un système de sauvegarde des paramètres de réglage de la caméra par rapport aux spécifications de AC avec un mot de passe.</p>	RCQ RP	1	3	2	6	34	85%
P3		<p>Régler les paramètres de thermoformage (Réglages des paramètres de chauffage des panneaux d infrarouge en fonction des spécifications d'aluminium utilisé.</p> <p>Régler la température et la pression de sellage en fonction des spéciations de PVC.</p> <p>Utiliser la bonne qualité d'AC.</p> <p>Former le technicien responsable sur les réglages des paramètres de thermoformage et sellage.</p>	RP RF	1	3	2	6	30	83,3 %

IV .2 Résultats et perspective :

Les actions correctives pour le défaut potentiel de P3 :

- Mettre en place des procédures de contrôle de l'aréologie de grain avant la compression.
- Ajuster les paramètres de réglage de machine en fonction de l'aréologie de grain et les sauvegardé.
- Former les techniciens responsables aux compressions.

Une réévaluation de la criticité a été effectuée et la criticité a été réduite à $C = 12$.

Les nouveaux critères utilisés dans cette réévaluation sont F', N' et G', avec les valeurs suivantes : $F' = 2$, $N' = 2$ et $G' = 2$.

La réduction de la criticité de $C = 48$ à $C = 12$ indique une amélioration significative de la situation. Cela suggère que les mesures correctives et préventives mises en place ont été efficaces pour réduire les conséquences potentielles du problème de réglage compresseur.

La réduction du risque de 79,16% démontre une amélioration considérable en termes de gestion des risques associés à ce problème spécifique de réglage paramètre pharmacotechnie.

Cette réduction significative du risque témoigne de l'efficacité des actions prises pour atténuer les impacts négatifs, renforcer la sécurité et garantir la qualité des processus de pharmacotechnie.

Les avantages de cette action sont multiples. Tout d'abord, la réduction de la criticité permet de minimiser les risques pour la production de médicaments et d'améliorer la conformité aux normes et réglementations en vigueur. En réduisant les problèmes de réglage compresseur, il est possible de prévenir les erreurs de fabrication, d'optimiser les performances des équipements et de garantir la stabilité et la qualité des produits pharmaceutiques.

De plus, cette réduction de la criticité peut entraîner des économies de coûts significatives en termes de retouches, et par l'optimisation de temps de procédé de fabrication.

Estimation de l'optimisation de temps pour les actions correctives de P3 :

D'après la réduction de pourcentage de criticité nous voulons de transformer ce pourcentage en valeur de temps pour les actions correctives.

Nous avons choisi le process 3 (P3) comme exemple :

Nous convertissons le pourcentage de réduction en une valeur décimale en le divisant par 100.

Dans notre exemple, 79,16 % devient 0,7916.

Nous Multiplions la valeur décimale par le temps de retard de procédé de la compression sur une taille de lot complet. Le temps de retard été estimée de moyenne 6h chaque semaine, la

valeur de temps correspondante serait de $0,7916 * 6 = 4,7496$ heures, et égale = 285 min de gagne par semaine.

Elle peut également renforcer la réputation de l'entreprise en démontrant son engagement envers la qualité et la sécurité des produits.

Il est important de souligner que la réévaluation de la criticité avec de nouveaux critères (F', N'et G') indique une approche proactive de l'analyse des risques et de la gestion des problèmes. Cela démontre une volonté d'amélioration continue et d'adaptation des méthodes d'évaluation pour une prise de décision plus précise et mieux informée.

Les actions correctives pour le défaut potentiel de P1 :

- Créer des procédures de contrôle de matière première au niveau du fournisseur (pour le contrôle de spécification et mode opératoire).
- Lancer des séances de sensibilisation (la mise en œuvre des procédures de contrôle) et formation sur les techniques de contrôle.

Les actions correctives pour le défaut potentiel de P2 :

- Vérifier et ajuster les paramètres de mouillage (ajuster la vitesse de pulvérisation de solution de mouillage, sous agitation des poudres avec la pompe péristaltique).
- Planifier le préventive. Selon le programme de production (l'arrêt technique).

Les actions correctives pour le défaut potentiel de P5 :

- Régler les paramètres de thermoformage (Réglages des paramètres de chauffage des panneaux d'infrarouge en fonction des spécifications d'aluminium utilisé).
- Régler la température et la pression de scellage en fonction des spécifications de PVC.
- Utiliser la bonne qualité d'AC et former le personnel responsable

Les actions correctives pour le défaut potentiel de P4 :

- Etablir les paramètres de caméra en fonction des spécifications des AC.
- Etablir un mode d'utilisation détaillé et abélite l'opérateur Crié un système de sauvegarde les paramètres de réglage la caméra par rapport les spécifications de AC avec un mot de passe.

IV.3. Les gains potentiels résultant de la mise en œuvre des mesures correctives :

Les gains potentiels résultant de la mise en œuvre des mesures correctives pour améliorer la qualité des procédés de fabrication de médicaments sont nombreux. Voici quelques gains attendus :

- Amélioration de la conformité aux normes de qualité : En réduisant les défauts potentiels et en améliorant les procédés de fabrication, l'entreprise sera en mesure de produire des médicaments conformes aux normes de qualité les plus élevées. Cela garantit la sécurité et l'efficacité des produits, renforçant ainsi la confiance des patients et des autorités réglementaires.
- Réduction des rejets et des pertes : En identifiant et en traitant les problèmes potentiels dès le stade de la fabrication, l'entreprise peut réduire les rejets et les pertes de matières premières, ce qui entraîne des économies significatives en termes de coûts de production.
- Augmentation de l'efficacité opérationnelle : En éliminant les problèmes potentiels et en optimisant les procédés de fabrication, l'entreprise peut améliorer son efficacité opérationnelle. Cela se traduit par une augmentation de la productivité, une réduction des temps d'arrêt non planifiés et une meilleure utilisation des ressources.
- Amélioration de la réputation de l'entreprise : En fournissant des produits de haute qualité, l'entreprise renforce sa réputation et sa crédibilité sur le marché. Cela peut conduire à une plus grande satisfaction des clients, à une fidélité accrue et à une meilleure position concurrentielle.
- Réduction des coûts liés aux rappels et aux réclamations : En minimisant les défauts potentiels et les problèmes de qualité, l'entreprise peut éviter les coûts élevés associés aux rappels de produits, aux réclamations des clients et aux litiges juridiques.

IV.4. Conclusion :

En appliquant ces mesures correctives, l'entreprise pharmaceutique sera en mesure d'améliorer la qualité de ses procédés de fabrication, de réduire les défauts potentiels et d'assurer la production de médicaments conformes aux normes de qualité les plus élevées. Cela renforcera la réputation de l'entreprise, inspirera confiance chez les consommateurs et contribuera à la croissance et à la réussite à long terme de l'entreprise sur le marché pharmaceutique.

Conclusion

Conclusion

Au cours de ce mémoire, nous avons exploré plusieurs aspects essentiels de la validation et de l'amélioration des procédés de fabrication du PARALGAN® 1000 mg. Nous avons tout d'abord retracé l'évolution de l'industrie pharmaceutique en Algérie, en soulignant son importance pour répondre aux besoins de la population en matière de médicaments de qualité. Ensuite, nous avons examiné le processus de fabrication d'un comprimé, en mettant en évidence les différents types de validation utilisés.

Dans le cadre d'une étude de cas pratique, nous avons spécifiquement validé les différentes étapes du procédé de fabrication du PARALGAN® 1000 mg. Cette démarche a confirmé que le protocole de fabrication était maîtrisé et qu'il permettait de produire le médicament avec les caractéristiques et la qualité requises. Cela garantit la constance de la production et la conformité aux normes pharmaceutiques.

Notre recherche s'est inscrite dans une démarche d'amélioration continue du procédé de fabrication du PARALGAN® 1000 mg. À cet égard, nous avons examiné les méthodes MSP (Méthode des Spécifications de Processus), les "5 pourquoi" et l'AMDEC (Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité) comme des outils potentiels pour une analyse plus approfondie des causes de variabilité et la mise en place de solutions adaptées. Ces méthodes pourraient contribuer à optimiser davantage le procédé de fabrication et à renforcer la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament, en outre pourraient être envisagées dans des études futures pour approfondir l'analyse du procédé de fabrication et identifier d'autres moyens d'amélioration

En termes de perspectives futures, il est recommandé de mise en œuvre les mesures correctives et les actions qui nous avons démontré dans la fin de ce travail pour arriver à une amélioration continue de la performance des processus et de la qualité des produits, et d'explorer ces méthodes complémentaires et de les appliquer au procédé de fabrication du PARALGAN® 1000 mg afin d'identifier et de résoudre les éventuels problèmes ou sources de variabilité.

De plus, les perspectives non réalisées mais qui pourraient améliorer le travail, pourraient être étudiés plus en détail pour approfondir la compréhension et apporter des améliorations supplémentaires.

En définitive, ce mémoire a apporté des éclaircissements sur l'importance de la validation rétrospective et de l'amélioration continue des procédés de fabrication pharmaceutique pour garantir des médicaments de qualité et conformes aux normes internationales.

Référence
Bibliographique

Bibliographie :

- [1] : **LASSOUED M**, « Validation d'un procédé de fabrication d'un médicament générique suivie par une comparaison avec son médicament breveté », Mémoire de Master, Université Badji Mokhtar-Annaba – Alger, 2017/2018.
- [2] : <https://lapatrienews.dz/groupe-saidal-lusine-de-production-del-harrach-en-quelques-chiffres/> site consulté le 26/06/2023 à 15 :50.
- [3] : Riddle, John M. "Dioscorides on pharmacy and medicine." University of Texas Press, 2012.
- [4] : Lloyd, Geoffrey E.R. "Hippocratic Writings." Penguin Classics, 1983.
- [5] : Nutton, Vivian. "Ancient medicine." Routledge, 2013.
- [6] : Zhang, Enquin. "Essentials of Traditional Chinese Medicine." Springer, 2019.
- [7] : Chen, John K., and Tina T. Chen. "Chinese Medical Herbology and Pharmacology." Art of Medicine Press, 2015.
- [8] : Li, Shizhen. "Compendium of Materia Medica." Foreign Languages Press, 2003.
- [9] : Ullmann, Manfred. "Islamic Medicine." Islamic Publications, 1978.
- [10] : Rhazès "Kitab al-Hawi" (Le grand livre).
- [11] : Pormann, Peter E., and Emilie Savage-Smith. "Medieval Islamic Medicine." Edinburgh University Press, 2007.
- [12] : L'ouvrage "The History of Pharmacy in the Arab-Islamic World" par Abdullah al-Dabbagh.
- [13] : L'ouvrage "Pharmacy Practice in Developing Countries : Achievements and Challenges" par Ahmed Fathelrahman, Mohamed Ibrahim, et Albert Wertheimer.
- [14] : L'ouvrage "Islamic Medicine: A History" par Peter E. Pormann et Emilie Savage-Smith.
- [15] : Shayne Cox Gad - "Pharmaceutical Manufacturing Handbook: Production and Processes".
- [16] : Khaled Brahmi - "L'industrie pharmaceutique en Algérie : entre le droit national et les engagements internationaux".
- [17] : Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière. "Plan national des industries pharmaceutiques 2017-2020.

- [18] : Article intitulé "Pharmaceutical Industry in Algeria : Current Status and Prospects" (L'industrie pharmaceutique en Algérie : état actuel et perspectives), de Nabil Adjeroud et Amina Satta.
- [19] : **Kétsia Yekpe**, « Relier les attributs de matériaux et les paramètres de procédés de fabrication à un test de contrôle qualité, une application du concept de la qualité by design », Thèse Présentée pour l'obtention du grade de : docteur de l'université de Montpellier 1 ; philosophie docteur de l'université de Sherbrooke, 22 Juillet 2014.
- [20] : <https://clemedicine.com/les-comprimés/> site consulté le 17/06/2023 à 23 : 28.
- [21] : **Mesrane H, Terrai O**, « Production et Contrôle qualité d'une forme sèche, comprimé générique antidiabétique « Glimépiride 2mg » », Mémoire du diplôme de Master Professionnalisant, Université des frères Mentouri Constantine 1- Algérie, 2019/2020.
- [22] : **Marianne Raynaud**, « validation du procédé de fabrication dans l'industrie pharmaceutique appliquée aux formes solides orales », Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie, université de limoges, 2010/1011.
- [23] : Cours de Dr. Ouahab Ammar sur le site : Http://staff.univ-batna2.dz/sites/default/files/ouahab-ammar/files/validation_du_procede.pdf
- [24] : « Gestion des déviations, processus et meilleurs pratiques » de John Doe, 2020.
- [25] : « Guide BPF Algérie » le 17/09/2022.
- [26] : American Society for Quality (ASQ). (2021). Capability Analysis.
- [27] : <https://datafranca.org/wiki/Minitab> site consulté le 03/07/2023 à 03 : 28.
- [28] : Le livre "Guide to Quality Control" de Kaoru Ishikawa, publié en 1976.
- [29] : Le Toyota Production System (TPS).
- [30] : La norme internationale ISO 9000 : 2015.

Annexes

Annexes :

Annexe I : Résultats de la masse moyenne sur les 4 lots de validation

Résultats de la masse moyenne sur les 4 lots de validation

Masse moyenne 2020	Masse moyenne (mg) lot2021	Masse moyenne (mg) lot 2022	Masse moyenne lot 2023
1072,8	1095,4	1095,4	1102,3
1076,3	1077,4	1095,4	1091,3
1084,8	1064	1099,8	10803
1077,3	1091,6	1110,2	1092,7
1079,8	1110,5	1098,2	1092,6
1081,6	1077,3	1096	1088,8
1081,6	1087,2	1114,9	1104,8
1078,5	1110,6	1085,4	1082,8
1092,4	1100,7	1106	1094,1
1080,6	1104	1090,3	1093,5
1096,2	1097,7	1094,3	1089,5
1095,6	1116,3	1079,7	1088,7
1087,4	1064,5	1095,1	1105
1081	1092,2	1099,2	1105,8
1083,6	1079	1108,5	1105
1082,1	1093,4	1089,9	1086,9
1062	1101	1083,8	1086,9
1074,4	1092,3	1086,6	1105
1072,4	1091	1091,1	1105,5
1079,8	1103,7	1103,7	1104,5
1090,7	1072,5	1083,5	1110,3
1095,9	1097,4	1111,3	1095,1
1119	1096,6	1095	1102,3
1094,6	1088,5	1067,6	1108,1
1067,7	1085,3	1087	1110,9

Annexes

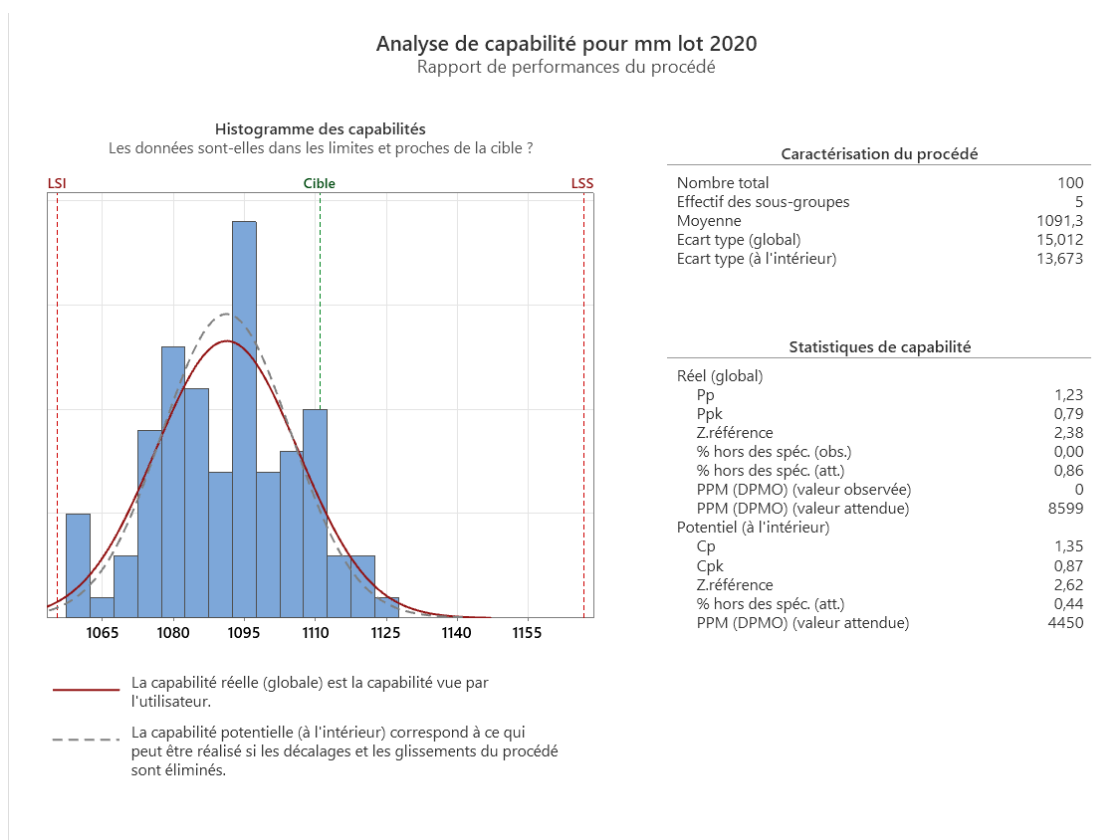
1105,9	1081,2	1088,1	1100,2
1096	1076,1	1100,1	1095,7
1072,8	1106	1097,7	1108,2
1112,6	1115,4	1095,8	1101
1093,4	1096,2	1094,9	1094,7
1099,4	1095,3	1083,4	1102,2
1086,1	1091,9	1093,6	1103,9
1105,3	1104	1111,4	1111,7
1108,2	1074,4	1106,8	1101
1086,2	1083,9	1078,2	1105,4
1092,8	1095,9	1073,1	1114,6
1118,3	1094,3	1107,9	1100,2
1084,7	1084,9	1097,7	1089,6
1102,3	1104,2	1102,8	1100,6
1094,2	1105,9	1092,4	1110,1
1061,2	1105,2	1096,9	1082,1
1104,2	1075,1	1092	1096,5
1104,2	1099,5	1077,1	1080,6
1111,4	1096,7	1073,1	1083
1111,6	1103,8	1073,1	1100,7
1117,1	1073	1071,9	1082,6
1080,5	1078,1	1066,7	1082,4
1125	1097	1089,7	1071,2
1112	1088,6	1089,6	1075,4
1096,9	1079,5	1078,2	1070,6
1094,6	1087,8	1083,1	1078,7
1082,8	1087,4	1094,4	1086,1
1121,5	1062,7	1094,3	1096,3
1110,1	1101,1	1077,1	1095,1
1114,4	1106,1	1075,6	1080,3
1061	1093,4	1080,5	1102
1080,4	1076,4	1083,6	1087,5
1083,8	1076,4	1092,4	1083,1

Annexes

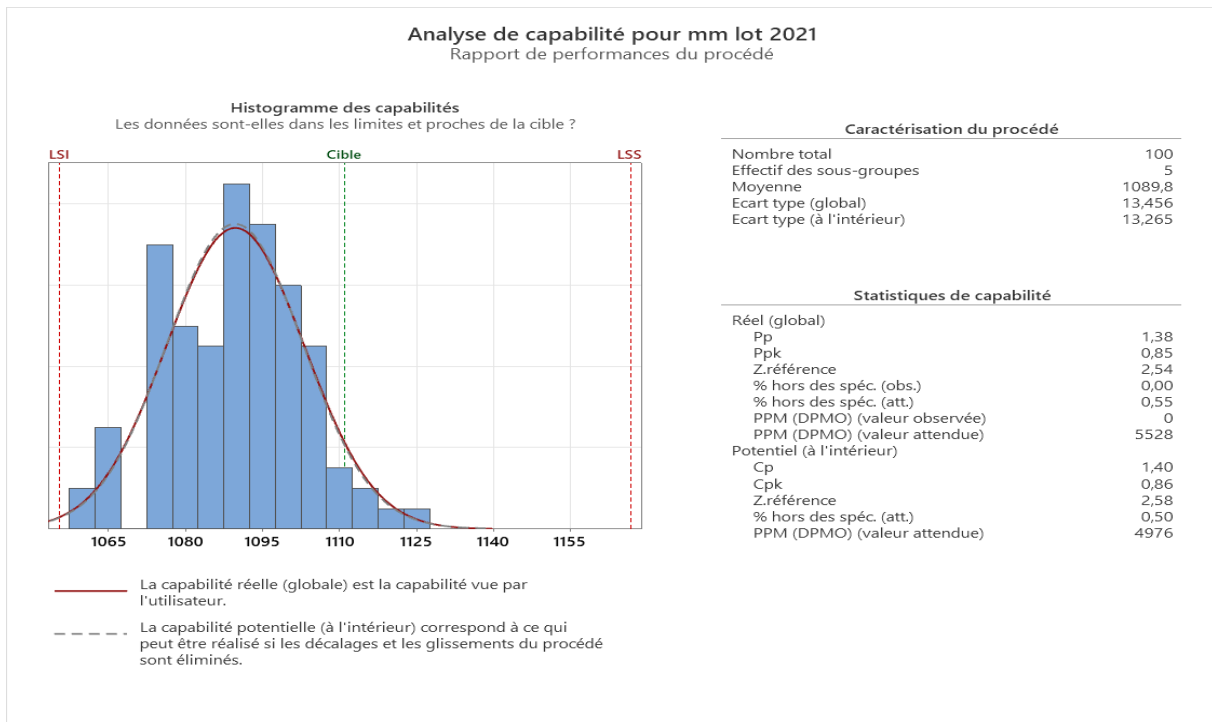
1106,8	1065,2	1077,2	1077
1100,1	1090,6	1093,5	1092,8
1096,7	1074,1	1080,1	1087,9
1094,2	1079,8	1070,7	1098,2
1110,5	1058	1079,8	1082,9
1060,9	1102,2	1071,6	1083,3
1107,5	1075,1	1102,9	1091,8
1087,6	1090,3	1080,8	1097,3
1092,9	1118,3	1091,4	1087,4
1092,5	1087,7	1076,8	1095,8
1110,2	1099,9	1076,7	1084,7
1094,2	1126,2	1085,9	1087,1
1082,9	1080,2	1062,4	1091,3
1069	1108,6	1072,7	1087,3
1050	1064,9	1082,8	1094,8
1080,6	1100,9	1076	1080
1110,3	1099,6	1081,5	1085,5
1094,8	1092	1065,9	1071,3
1093,9	1075,1	1074,1	1086,6
1095,3	1100,1	1086,8	1094,2
1089,8	1061,3	1097,9	1081,7
1058,8	1088,1	1103	1081,6
1102,2	1086,7	1101	1088,4
1072,7	1082,1	1100	1080,1
1082,8	1101	1085,9	1072,2
1076,6	1090,9	1076,6	1087,2
1081,3	1098,8	1090,5	1087,2
1065,9	1077,9	1087,9	1101,6
1106,2	1096,2	1108	1085,1
1080,2	1084,9	1094,2	1099,6
1087,9	1084,3	1100,4	1096,4
1100,5	1088	1069,8	1077,4
1103,1	1094,8	1100,1	1095,9

1098,7	1094,3	1101,2	1086,4
1077,3	1081,3	1096	1074,6
1091	1073,8	1086,9	1074,6
1087,8	1083,9	1104,8	1087,2
1076,8	1076,8	1090,5	1099
1098,2	1078	1090,5	1095,3
1096	1089,5	1090,5	1098,7
1112,1	1089,9	1094,2	1082
1085,4	1096,3	1097,2	1073,4

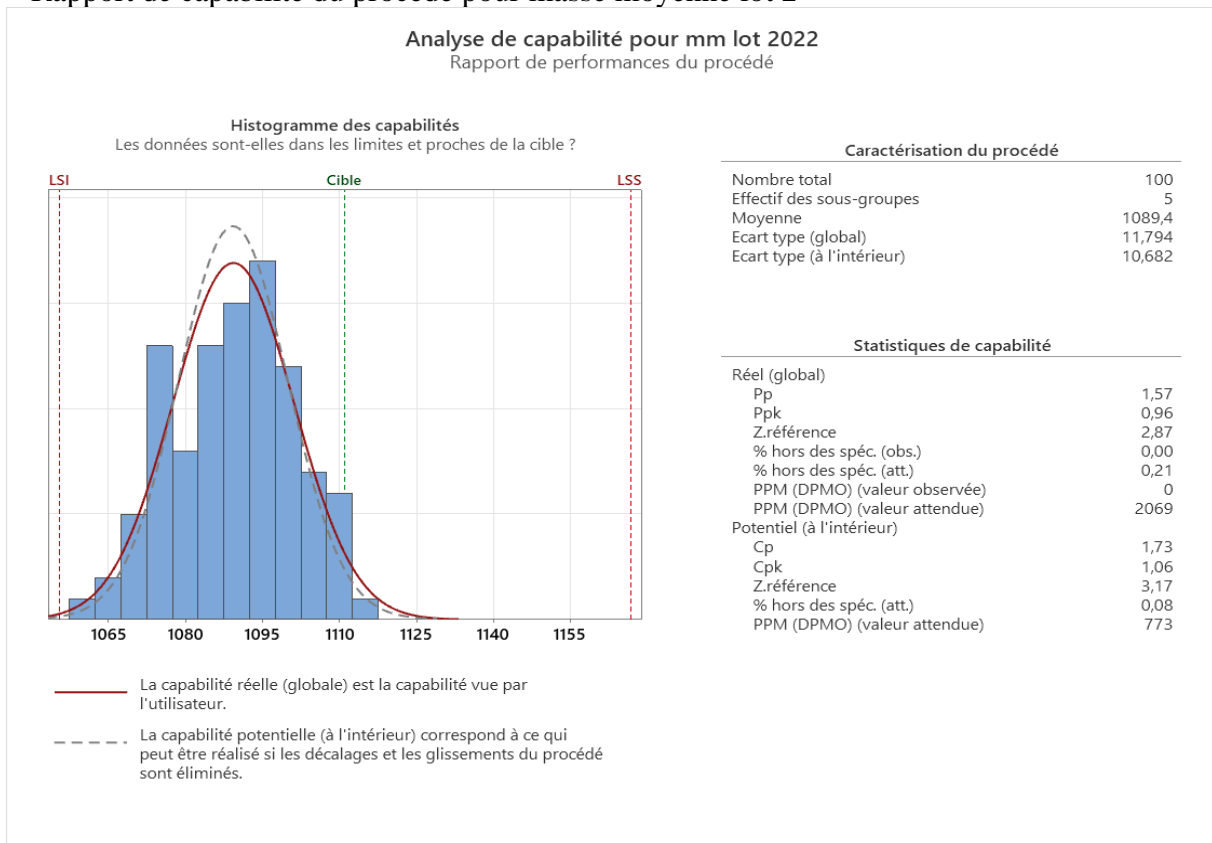
Annexe II : Rapport de capacité du procédé



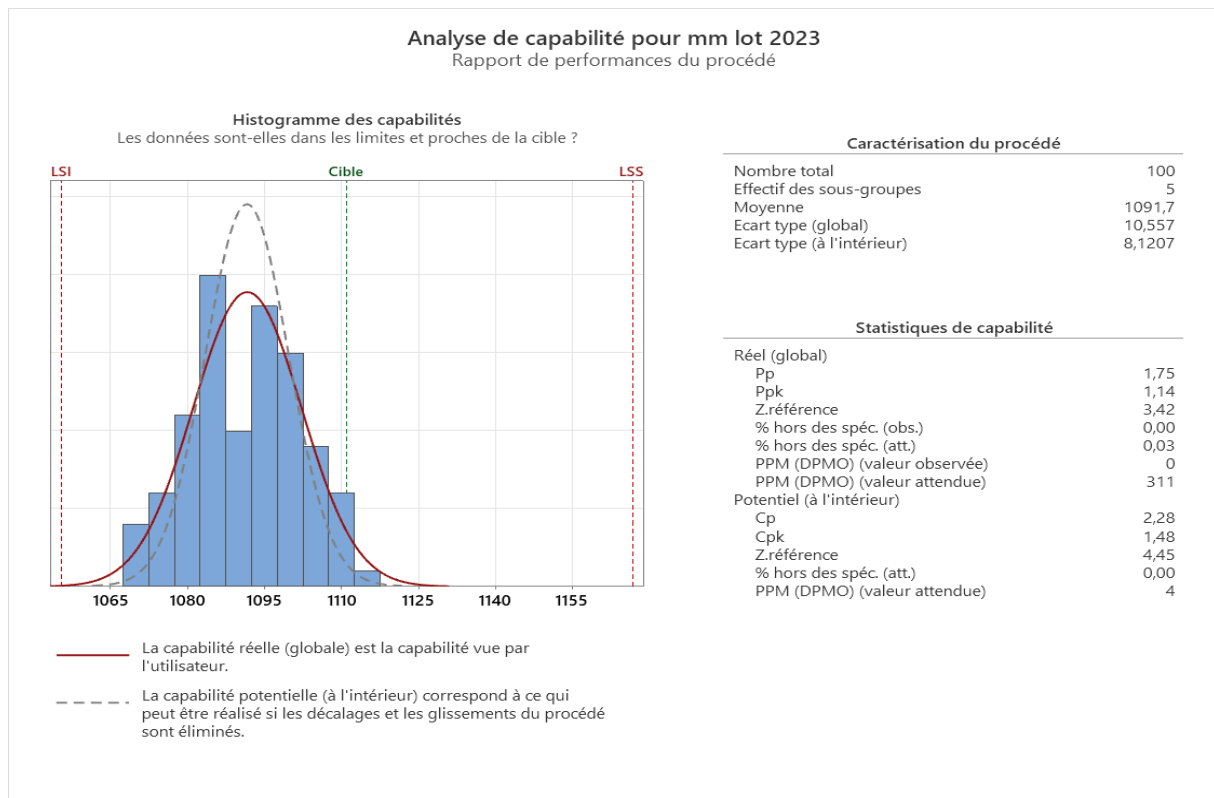
Rapport de capacité du procédé pour masse moyenne lot 1



Rapport de capacité du procédé pour masse moyenne lot 2



Rapport de capacité du procédé pour masse moyenne lot 3



Rapport de capabilité du procédé pour masse moyenne lot 4

Annexe III : Critères de pondération sur F, N et G pour le tableau de criticité d'AMDEC

Critères de pondération

Critère :	Pondération :
Critère F	
Extrêmement rare	1
Occasionnelle	2
Fréquente	3
Récurrente	4
Très fréquente	5
Critère N	
Détection certaine à chaque fois	1
Détection probable	2
Détection incertaine, nécessite des contrôles supplémentaires	3
Détection difficile, nécessite des contrôles spéciaux	4
Très difficile ou impossible à détecter	5

Critère G	
Négligeable, sans impact sur la sécurité ou la qualité	1
Mineure, impact minime sur la sécurité ou la qualité	2
Modérée, impact modéré sur la sécurité ou la qualité	3
Majeure, impact significatif sur la sécurité ou la qualité	4
Catastrophique, risque imminent pour la sécurité ou la qualité	5

Résumé :

Le médicament est l'un des produits les plus sécurisés et les plus contrôlés dans le domaine industriel où la réglementation est toujours plus exigeante, dans ce but notre projet été lancer au sein du Site de Production El-Harrach" de SAIDAL pour valider rétrospectivement le procédé de fabrication du PARALGAN® 1000 mg avec l'amélioration continue de la performance des processus et de la qualité des produits

L objective de notre projet c'est de vérifier si le protocole de fabrication du PARALGAN® 1000 mg, déjà établi et approuvé, est véritablement maîtrisé ou fil des années précédant, tout en garantissant les caractéristiques et la qualité requises du produit fini. Une attention particulière est accordée à la reproductibilité de ces caractéristiques et de cette qualité pour éviter toute variation indésirable dans la production sur le long terme. Grâce à une approche rigoureuse et des méthodes de validation adaptées, ce travail explore les étapes de fabrication, évalue la conformité aux normes pharmaceutiques internationales, et propose des solutions d'amélioration continue pour renforcer la qualité et l'efficacité du médicament PARALGAN® 1000 mg. Le travail de recherche contribue ainsi à garantir la sécurité et la satisfaction des patients tout en consolidant la réputation du site de production El-Harrach dans l'industrie pharmaceutique.

Summary:

The drug is one of the most secure and controlled products in the industrial field where the regula« PARALGAN® 1000 mg » tions are always more demanding, for this purpose our project was launched within the SAIDAL El-Harrach Production Site "to retrospectively validate the process of manufacture of PARALGAN® 1000 mg with continuous improvement of process performance and product quality

The objective of our project is to verify whether the manufacturing protocol of PARALGAN® 1000 mg, already established and approved, is truly mastered or over the years preceding, while guaranteeing the characteristics and quality required of the finished product. Particular attention is paid to the reproducibility of these characteristics and quality to avoid any undesirable variation in production over the long term. Thanks to a rigorous approach and appropriate validation methods, this work explores the manufacturing steps, assesses compliance with international pharmaceutical standards, and proposes continuous improvement solutions to enhance the quality and efficacy of the drug PARALGAN® 1000 mg . The research work thus contributes to guaranteeing patient safety and satisfaction while consolidating the reputation of the El-Harrach production site in the pharmaceutical industry.

ملخص

يعتبر الدواء من أكثر المنتجات أمانًا وتحكمًا في المجال الصناعي حيث تكون اللوائح دائمًا أكثر تطلبًا، ولهذا الغرض تم إطلاق مشروعنا داخل سيدال موقع إنتاج الحراش للتحقق بأثر رجعي من عملية تصنيع PARALGAN® 1000 mg مع التحسين المستمر لأداء العملية وجودة المنتج

الهدف من مشروعنا هو التحقق مما إذا كان بروتوكول تصنيع PARALGAN® 1000 mg ، الذي تم إنشاؤه واعتماده بالفعل ، قد تم إتقانه بالفعل أو على مدار السنوات السابقة ، مع ضمان الخصائص والجودة المطلوبة للمنتج النهائي . يتم إيلاء اهتمام خاص لاستنساخ هذه الخصائص والجودة لتجنب أي تباين غير مرغوب فيه في الإنتاج على المدى الطويل . بفضل النهج الصارم وطرق التحقق المناسبة، يستكشف هذا العمل خطوات التصنيع ، ويقيم الامتثال للمعايير الصيدلانية الدولية ، ويقترح حلول التحسين المستمر لتعزيز جودة وفعالية عقار PARALGAN® 1000 mg وبالتالي يساهم العمل البحثي في ضمان سلامة المرضى ورضاهم مع ترسيخ سمعة موقع إنتاج الحراش في صناعة الأدوية.