

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
UNIVERSITE ABOU BAKR BELKAID
FACULTE DE MEDECINE – FACULTE DE TECHNOLOGIE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE

Mémoire en vue de l'obtention du diplôme de en Pharmacie Industrielle
Option Production

THEME

GESTION DES INTRANTS :
COMPARAISON ENTRE EXIGENCES BPF
ET NORME
ISO 9001 VERSION 2008

Présenté par
Dr Koudoua DJERAFI

Encadré par
Monsieur Amine ALLAL (université de Tlemcen)
Monsieur Rachid OTHMANI MARABOUT (groupe
pharmaceutique «Vetopharm/Pharmidal»

Sous la direction de Madame Katia TAOULI

Année universitaire : 2013-2014

Remerciements :

Je tiens tout d'abord à remercier mon professeur M.H.BELMAHI, pour avoir toujours cru en moi, de m'avoir encouragé et protégé j'espère que je ne vous ai pas déçu.

Un grand merci à Pr TAOULI et à tous mes maitres, plus particulièrement Pr. A.ALLAL pour m'avoir ouvert les yeux votre collaboration et vos précieux conseils m'en permis de m'améliorer, c'était un honneur d'avoir fait votre connaissance.

A tous mes collègues à VETOPHARM, Lamia et Imène vous êtes des sœurs pour moi, vous m'avez aidé à clôturer ce chapitre, je vous adore.

A Mes parents, sans vous je n'aurais jamais pu me battre, mon vœux le plus cher est de vous rendre fière, je vous aime de tout mon cœur.

A Mes sœurs : Sarah, Kouki et Douda, mon frère Momo et ma petite fille Touta sans vous à mes côtés, je n'aurais pas pu tenir le coup, je vous aime.

A ma grand-mère, mes oncles : Malek, Rachid et Karim et mes tantes : Amel, Karima et Fifi, vous avez toujours été présents à chaque étape de ma vie, j'espère que je vous ai rendu fière.

A Mes cousins : Cherif, Omar, Nounou et Bilel, chacun de vous a contribué à sa façon à ce master, je ne remercierai jamais assez dieu de nous avoir réuni.

A ma sœur Imanou , Chak's , tata Soria et tonton Farid, merci de m'avoir aidé et encouragé à toujours continuer d'avancer, vous êtes ma deuxième famille, MERCI.

A toute la famille BABA AHMED, par votre générosité et votre grande hospitalité je ne me suis pas senti dépaysée, sachez que je vous suis très reconnaissante.

A celui qui m'a fait renaître de mes cendres, mon cousin, frère et meilleur ami...Ismail

A mon ange, saches que tous mes combats je les mène pour toi, je t'aime plus que tout au monde...

TABLE DES MATIERES :

<u>INTRODUCTION :</u>	01
<u>CHAPITRE I-Définitions</u>	02
I-A-Intrants	03
I-B-Bonnes pratiques de fabrication	05
I-C-Système de management de qualité	07
I-D-Le Management de la qualité selon l'ISO 9001 Version 2008 cas d'une entreprise pharmaceutique	14
<u>CHAPITRE II-Réglementation</u>	17
II-A-Document technique commun	18
II-B-DMF	21
II-C-Pharmacopées	23
II-D-Règlementation en Algérie	26
<u>CHAPITRE III- Gestion des intrants comparaison entre les exigences BPF et Norme ISO9001</u>	28
III-A-Gestion des intrants dans une entreprise pharmaceutique	29
III- A-1-Identification des besoins.....	29
III-A-2-Achat.....	30
III-A-3- Réception et gestion de la zone de stockage	45
III-A-4-contrôle qualité	47
III-B-Comparaison entre les exigences BPF et de la norme ISO9001v2008	55
<u>CHAPITRE VI -Application industrielle</u>	61
Exemple d'un excipient au niveau des sites de production du groupe pharmaceutique « Vetopharm/Pharmidal. Ns »	
VI-A-Présentation du groupe pharmaceutique	62
VI-B-Présentation de l'exemple « excipient »	66

VI-C-Gestion du POLYSORBATE 80 comparaison entre PHARMIDAL.NS Et VETOPHARM-PRO.....	74
VI-D-Analyse de la valeur	85
<u>CONCLUSION GENERALE</u>	93
<u>RESUME</u>	94
<u>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</u>	95
<u>ANNEXES</u>	97

Liste des abréviations

LNCPP : Laboratoire national de contrôle de produits pharmaceutiques

ISO : International standard organisation

BPF : Bonnes pratiques de fabrications

AMM : Autorisation de mise sur le marché

SMQ : Système de management de qualité

FIFO : First in first out

DMF : Drug master file

CEP : Certificat de conformité à la pharmacopée européenne

MP : Matière première

AC : Articles de conditionnement

Liste des figures :

Figure 01 : Les différents niveaux de la qualité	08
Figure 02 : Les huit principes du management de la qualité	11
Figure 03 : Modèle d'un système de management de la qualité basé sur les processus	14
Figure 04 : Organisation du format CTD	17
Figure 05 : Digramme de représentation du format CTD	17
Figure 06 : Détails des modules	18
Figure 07 : Plan double d'échantillonnage	43
Figure 08 : Plan multiple d'échantillonnage	43
Figure 09 : Processus Vetopharm.pro	53

Liste des tableaux :

Tableau 01 : Caractéristiques DMF/ASMF	19
Tableau 02 : Avantages et inconvénients des stratégies d'approvisionnement	31
Tableau 03 : Etapes d'agrément fournisseurs	34
Tableau 04 : Qui : qualité/ logistique	36
Tableau 05 : Qui/Quoi : en interne	36
Tableau 06 : Qui/Quoi : en externe	37
Tableau 07 : Comparaison entre exigences BPF et Norme ISO 9001	46

INTRODUCTION :

Afin de garantir : Qualité, Sécurité et Efficacité aux produits de santé, l'industrie pharmaceutique doit maîtriser avec un maximum d'efficacité la gestion des matières premières et articles de conditionnement, car c'est de la qualité de ses intrants que dépend la qualité de ses sortants.

A cet effet, la réglementation nationale et internationale exige un haut niveau d'assurance qualité notamment pour la gestion des intrants pharmaceutiques répondant entre autres aux exigences des bonnes pratiques de fabrication ou BPF mais l'industrie pharmaceutique doit –elle instaurer un système de management de la qualité conforme aux exigences de la norme ISO 9001 version 2008 afin de garantir le bon fonctionnement et la qualité de son système d'assurance qualité ? doit- elle entreprendre une démarche de certification afin de bénéficier des avantages apportés par la certification ISO 9001v 2008 dans l'environnement concurrentiel auquel elle est soumise ?

L'objectif de ce présent travail est de faire une étude comparative entre deux systèmes: l'un appliquant uniquement les BPF dans la gestion de ses intrants et l'autre en plus des BPF s'est dirigé vers la norme ISO 9001 version 2008 pour assurer un bon management de la qualité à chaque étape du circuit des intrants, et bien sûr aider la direction d'une entreprise pharmaceutique à faire un choix stratégique compatible avec ses exigences.

Afin de parvenir à cet objectif il sera nécessaire de diviser le travail en quatre chapitres :

Le premier chapitre consacré aux définitions des intrants, BPF et management de la qualité afin de mieux cerner le sujet.

Le deuxième chapitre englobe la réglementation au quelle l'industrie pharmaceutique est soumise aussi bien au niveau national qu'international concernant la gestion de ces intrants.

Le troisième chapitre décrit les différentes étapes du circuit des intrants et met l'accent sur les différences notables entre les exigences des BPF et celles de la norme ISO 9001v2008.

Et enfin le quatrième chapitre reprend l'application industrielle au niveau de deux entreprises Pharmidal.ns et Vetopharm.pro concernant le Polysorbate 80 pris comme exemple et met en évidence les différences constatées entre les deux systèmes et démontre les avantages et les inconvénients d'un système de management de la qualité et d'une démarche de certification ISO 9001v2008.

CHAPITRE I :

DEFINITIONS

INTRODUCTION :

Dans ce chapitre, on abordera les définitions des intrants, BPF et le management de la qualité ainsi que la norme ISO 9001v2008

I- A-INTRANTS :

Les intrants sont l'ensemble de principes actifs, excipients, articles imprimés, articles de conditionnement primaire, articles de conditionnement secondaire, dispositifs d'administration du médicament utilisés dans l'obtention du médicament dans sa forme finale destinée à la vente

I-A.1- Matière Première :

Selon la définition donnée dans les BPF (1 – Glossaire), une MP correspond à « Toute substance utilisée dans la fabrication d'un médicament, à l'exclusion des AC ». [1]

La MP peut être :

- Principes actifs, les molécules destinées à provoquer une activité pharmacologique ou un autre effet direct dans le diagnostic, la guérison, l'atténuation, le traitement ou la prévention de la maladie, ou d'affecter la structure ou toute fonction du corps de l'homme ou de l'animal.
- Excipients, les matières faisant partie de la composition du produit fini mais qui ne sont pas le principe actif ou un article de conditionnement.

Les origines possibles des MP à usage pharmaceutique sont reprises dans la définition « substance » de la Directive européenne 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain:[2]

« Toute matière quelle qu'en soit l'origine, celle-ci pouvant être :

- humaine, telle que : le sang humain et des produits dérivés du sang humain,

- animale, telle que : les micro-organismes, animaux entiers, parties d'organes, sécrétions animales, toxines, substances obtenues par extraction, produits dérivés du sang,

- végétale, telle que : les micro-organismes, plantes, parties de plantes, sécrétions végétales, substances obtenues par extractions.

- Chimique, telle que : les éléments, matières chimiques naturelles et les produits chimiques de transformation et de synthèse ».

Les MP, composants de médicament, qu'elles soient substances actives ou excipients, sont administrées aux utilisateurs. Leur qualité est déterminante pour assurer la sécurité et l'efficacité du médicament.

I-A.2 Articles de Conditionnement :

Selon la définition donnée dans les BPF (1 – Glossaire), un article de conditionnement correspond à « tout élément utilisé lors du conditionnement d'un médicament, à l'exclusion de l'emballage destiné au transport ou à l'expédition. Les AC sont appelés primaires ou extérieurs selon qu'ils sont respectivement destinés ou non à être en contact avec le médicament ». Un AC est destiné à contenir le médicament, à lui donner une protection efficace et apporter à ses utilisateurs (patients, médecins, infirmiers) les informations nécessaires à son emploi.

Le conditionnement a donc un triple rôle protecteur, fonctionnel, informatif, qui en fait un élément important pour la qualité du médicament.

La Directive européenne 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (Titre 1 – Définitions) précise les différents types d'articles de conditionnement :

- Conditionnement primaire : le récipient ou toute autre forme de conditionnement qui se trouve en contact direct avec le principe actif ou le produit vrac.

-Conditionnement secondaire : sont les articles qui ne sont pas en contact direct avec le produit tels que les articles assurant le conditionnement du produit fabriqué et dont l'ensemble constitue le produit fini. Enfin,

-Conditionnement tertiaire ou emballage extérieur : l'emballage dans lequel est placé le conditionnement primaire.

I-A.3-Articles imprimés :

les articles composant le produit fini tels que les étiquettes, les étuis, les notices contenant les informations réglementaires comme le dosage du médicament, l'indication thérapeutique, les contre-indications ou encore les conseils d'utilisation.

I-B-LES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION (BPF)

Comme leur nom l'indique les bonnes pratiques de fabrication traduction de Good Manufacturing Practices (GMP) désignent un gage de qualité appliqué à la fabrication de médicaments à usage humain ou vétérinaire, elles sont définies comme « un des éléments de l'assurance de la qualité, garantissant que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon des normes de qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché ». [3]

La Commission européenne a adopté deux directives établissant les principes et lignes directrices des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) pour les médicaments. La directive 2003/94/CE s'applique aux médicaments à usage humain tandis que la directive 91/412/CEE s'applique aux médicaments à usage vétérinaire. Des lignes directrices détaillées conformes à ces principes sont publiées dans le guide des bonnes pratiques de fabrication qui est destiné à servir de référence lors de l'examen des demandes d'autorisation de fabrication et lors de l'inspection des fabricants de médicaments.

Le guide des BPF est divisé en trois parties et complété par une série d'annexes : [1]

-Partie I : présente les principes BPF applicables à la fabrication des médicaments, comprend 9 chapitres :

- 1- Gestion de la qualité
- 2- Personnel
- 3- Locaux et Matériel
- 4- Documentation
- 5- Production
- 6- Contrôle de la qualité
- 7- Fabrication et analyse en sous-traitance
- 8- Réclamation et rappels de médicaments
- 9- Auto-inspection

Et 20 lignes directrices particulières.

-Partie II : s'applique aux substances actives utilisées comme matières premières, comprend 18 chapitres :

- 1-management de la qualité
- 2-Personnel
- 3- Bâtiments et installations
- 4- Equipements de fabrication
- 5- Documentation et enregistrements
- 6- Gestion des matières
- 7- Production et Contrôles en cours de procédé
- 8- Conditionnement et étiquetage d'identification des substances actives et des intermédiaires
- 9- Stockage et distribution
- 10- Contrôles en laboratoire
- 11- Validation
- 12- Maîtrise des modifications
- 13- Refus et réutilisation des matières
- 14- Réclamations et rappels

15- Fabricants sous contrat (incluant les laboratoires)

16- Agents, courtiers, négociants, distributeurs, reconditionneurs, et réétiqueteurs

17- Dispositions spécifiques pour les substances actives fabriquées par culture cellulaire/fermentation

18- Substances actives utilisées en essais cliniques

-**La Partie III** : regroupe des documents relatifs aux BPF qui clarifient certaines attentes réglementaires dans le but d'harmonisation internationale, comprend 3 chapitres :

1-Gestion du risque Qualité (ICH Q9)

2-Système Qualité pharmaceutique (ICH Q10)

3-Exigences internationales harmonisées pour la certification d'un lot

I-C-SYSTEME DE MANAGEMENT DE LA QUALITE :

Avant de parler du management de la qualité comme un système en soit il faut d'abord définir la notion de qualité :

I-C-1- Définition de la qualité :

- Selon l'**AFNOR (ISO 8402)**, la qualité est « l'ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou d'un service qui lui confère l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites ». [4]
- La norme **ISO** précise encore qu'il s'agit de « l'aptitude d'un produit ou d'un service à satisfaire les besoins des utilisateurs ». [5]
- **J.M. JURAN**, auteur du **Quality Control Handbook**, définit la qualité comme étant « L'aptitude d'un produit ou d'un service à satisfaire les besoins des utilisateurs », ainsi que par « l'aptitude à l'emploi » et par « la conformité aux spécifications ». [6]
- **TAISNEL** et **MERLE** nous rappellent la définition de la qualité donnée par l'**European Organization for Quality Control (E.O.Q.C)** : « la qualité est la somme de tous les facteurs et caractéristiques d'un produit ou d'un service correspondant à ses possibilités de satisfaire un besoin déterminé. Pour les produits fabriqués, la qualité est principalement le fait de la qualité de conception du projet et de la qualité de la fabrication. »
- Selon **LOTTEAU**, il faut distinguer :

- La qualité « théorique » de conception qui est l'excellence du niveau à atteindre exprimé par des normes, conformité à un modèle ou prototype.

- La qualité de conformité : qui est représentée par le degré atteint par le produit à l'intérieur de ces normes (spécifications). Le degré d'excellence de la qualité est exprimé de manière quantitative par le niveau qualité.

- Dans son essai « La Qualité », **LUCIEN CRUCHANT** nous précise avec justesse la signification du concept général de la qualité : « la Qualité n'est pas la performance

maximale, le luxe, haut de gamme : c'est la réponse ajustée et économique à un besoin donnée. »

➤ Selon les points de vue, la qualité peut être perçue différemment :

-**Le client** : pour un client, ou un utilisateur, la qualité d'un produit s'analyse en divers éléments : Les multiples caractéristiques techniques, l'esthétisme, la sûreté de fonctionnement, le respect des délais, la documentation d'emploi, l'information sur le produit et sur l'entreprise, l'anticipation sur les besoins de l'utilisateur, le respect des exigences réglementaires...résumant la notion de Cuvalité.

-**La production** : pour la production, la qualité d'une production résidera dans son aptitude à produire au moindre coût des produits satisfaisant les besoins de leurs utilisateurs.

-**L'entreprise** : pour l'entreprise, la qualité consiste en la mise en œuvre d'une politique qui tend à la mobilisation permanente de son personnel afin d'améliorer La qualité de ses produits et de ses services, l'efficacité de son fonctionnement et la cohérence de ses objectifs.

A partir de toutes ces définitions on peut définir la qualité comme étant un large concept qui englobe plusieurs facteurs dont notamment :

- Des exigences techniques (utilisateur),
- Des exigences réglementaires (administratives),
- Des exigences économiques (production),
- Des exigences commerciales (marketing).

Pour un médicament, la qualité est définie dans son dossier d'A.M.M. (Autorisation de Mise sur le Marché).

Sur le plan technique, la qualité d'un médicament est déterminée par son efficacité, sa sécurité et ses possibilités d'application. Elle comprend :

- La qualité de conception
- La qualité de l'exécution
- La qualité de suivi.

La définition du **Pharmaceutical Manufactures Association (P.M.A.)** [7] est « la qualité des médicaments et produits apparentés est la somme de tous les facteurs qui contribuent directement ou indirectement à la sécurité, l'efficacité, l'acceptabilité du produit ». Ainsi, un médicament doit donc être avant tout sans danger pour le patient, efficace et assure le confort du malade lors de son administration.

Selon le Professeur **A. LE HIR**, la qualité du médicament peut se décomposer en deux parties:

-**La Qualité Santé Publique** : est celle décrite dans le dossier d'A.M.M. Elle concerne les éléments intervenant dans l'efficacité, l'innocuité, la stabilité, etc. Cette qualité est « figée ».

-La Qualité Commerciale : elle englobe toutes les caractéristiques qui ne figurent pas au dossier. Il s'agit aussi bien de la couleur des étuis que des délais de livraison...

De ce fait il existe différents niveaux de qualité :

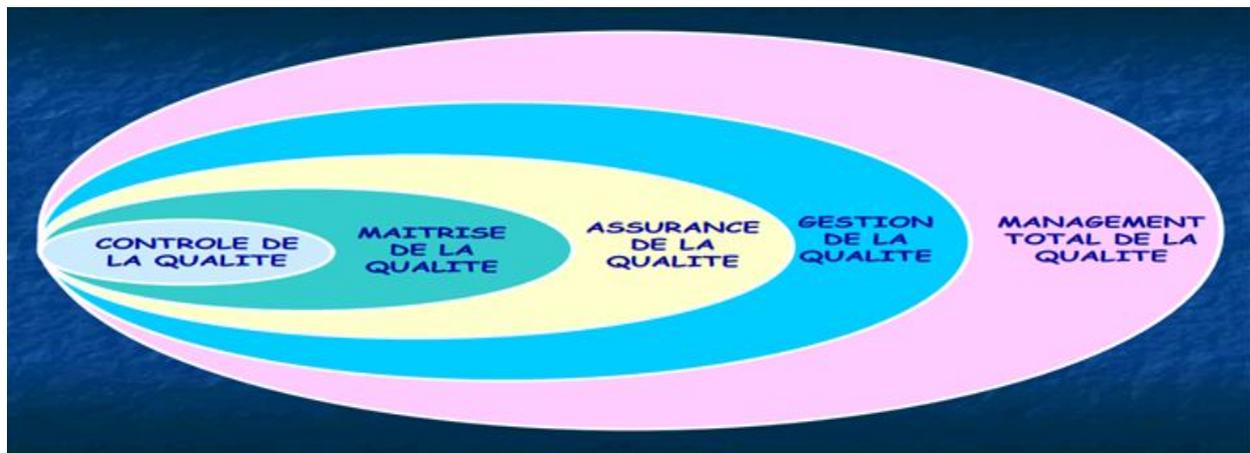


Fig. 1 : Les différents niveaux de la qualité

I-C-1-1. Contrôle de la qualité :

Selon les BPF : « Le contrôle de la qualité concerne l'échantillonnage, l'établissement de spécifications et l'analyse, ainsi que l'organisation, l'établissement des documents et des procédures de libération qui garantissent que des essais nécessaires et appropriés ont bien été effectués, que les matières premières et les articles de conditionnement ne sont pas libérés pour la fabrication, ni les produits finis libérés en vue de leur vente ou de leur distribution, avant que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante. Le contrôle de la qualité ne se limite donc pas aux activités de laboratoire, mais doit participer à toutes les décisions qui peuvent concerner la qualité du produit. L'indépendance du contrôle de la qualité par rapport à la production est un élément fondamental de son bon fonctionnement ». [1]

I-C-1-2. Maîtrise de la qualité :

Selon la norme ISO 9000 : 2008 : « partie du management de la qualité axée sur la satisfaction des exigences pour la qualité. » [5]

La maîtrise de la qualité est l'ensemble des techniques et activités à caractère opérationnel utilisées pour satisfaire aux exigences pour la qualité. Maîtriser la qualité, ce n'est autre chose que de définir et mettre en œuvre les dispositions nécessaires pour créer un produit ayant les caractéristiques voulues ; c'est maîtriser les activités qui concourent à la création du produit et leurs résultats ; c'est maîtriser le processus de création. Elle permet donc toute déviation indésirable de la qualité planifiée du produit ou service fourni.[8]

I-C-1-3. Assurance De La Qualité :

Selon la définition de l'AFNOR, l'Assurance Qualité est l'ensemble des actions préétablies et systématiques mises en œuvre dans le cadre du système qualité, et démontrées en tant que besoin, pour donner la confiance appropriée en ce qu'un produit ou service satisfera aux exigences données relatives à la qualité.

Selon les **BPF**, « l'Assurance Qualité est un large concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments fabriqués sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés.

Selon la norme ISO 9000 :2008 : « partie du management de la qualité visant à donner confiance en ce que les exigences pour la qualité seront satisfaites. »

L'Assurance Qualité comprend donc les BPF mais également d'autres éléments qui sortent du sujet de ce guide.

- **L'Assurance Interne De La Qualité :**

L'assurance interne de la qualité consiste à donner confiance à la direction en ce que la qualité visée sera atteinte. Les résultats des audits internes démontrent la conformité ou non, l'efficacité ou l'inefficacité et l'efficience ou l'inefficience du système de management de la qualité mis en place (les résultats des audits internes, les indicateurs des performances internes, le nombre des non-conformités, les réclamations des clients, les coûts de la non qualité, les arrêts de production).

- **L'Assurance Externe De La Qualité :**

L'assurance externe de la qualité consiste à donner confiance au client en ce que les exigences du contrat seront respectées par le fournisseur. Le fonctionnement, le maintien et l'efficacité du système de management de la qualité préviendront les erreurs, les litiges et les situations qui peuvent avoir un impact négatif sur les clients.

I-C-1-4. Gestion De La Qualité :

La gestion de la qualité est un processus regroupant l'ensemble des activités ayant pour but d'assurer la stabilité et la qualité des produits et services offerts à votre clientèle.

La gestion de la qualité s'intéresse à :

- Rechercher des cibles réalistes à atteindre;
- Établir un portrait des attentes de vos clients;
- Établir des seuils critiques en dessous desquels il ne faut pas descendre pour chacun des biens et services;
- Établir une liste d'indicateurs de qualité;
- Identifier les bénéfices apportés par l'adoption d'une norme pour votre entreprise;
- Augmenter et maintenir la satisfaction de votre clientèle.

I-C-1-5. Management De La Qualité :

Selon la norme ISO 9000 :2005 : « activités coordonnées permettant d'orienter et de contrôler un organisme en matière de qualité. »

Note : l'orientation et le contrôle d'un organisme en matière de qualité incluent généralement l'établissement d'une politique qualité et d'objectives qualités, la planification de la qualité, la maîtrise de la qualité, l'assurance de la qualité et l'amélioration de la qualité.

Le management de la qualité repose sur huit principes essentiels qui constituent un outil primordial utilisé par la direction pour mener l'organisme vers de meilleures performances et la base de système de management de la qualité de la famille ISO 9000 :

a- Orientation Client :

Les organismes dépendent de leurs clients, il convient donc qu'ils en comprennent les besoins présents et futurs, qu'ils satisfassent leurs exigences et qu'ils s'efforcent à aller au-devant de leurs attentes.

b- Leadership :

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

c- Implication Du Personnel :

Les personnes à tous les niveaux sont l'essence même d'un organisme et une totale implication de leur part permet d'utiliser leurs aptitudes au profit de l'organisme.

d- Approche processus :

Un résultat escompté est atteint de façon plus efficiente lorsque les ressources et activités sont gérées comme processus.

e- Management Par Approche Système :

Identifier, comprendre et gérer des processus corrélés comme un système contribue à l'efficacité et à l'efficience de l'organisme à atteindre ses objectifs.

f- Amélioration Continue :

Il convient que l'amélioration continue de la performance globale soit un objectif permanent de l'organisme.

g- Approche Factuelle Pour La Prise De Décision :

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

h- Relations Mutuellement Bénéfiques Avec Les Fournisseurs :

Un organisme et ses fournisseurs sont interdépendants et des relations mutuellement bénéfiques augmentent les capacités des deux organismes à créer de la valeur.

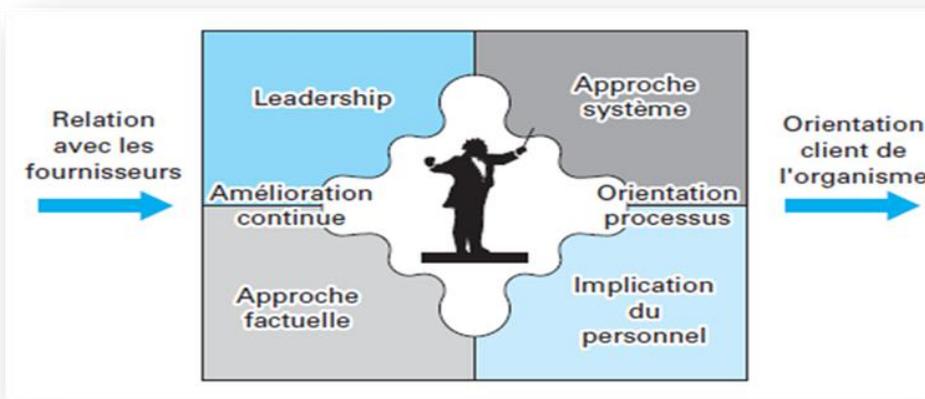


Fig.2: les huit principes du management de la qualité

I-C-2. Système De Management De La Qualité :

La norme ISO 9000 :2008 définit le système management de la qualité comme étant : « un ensemble d'éléments corrélés ou interactifs permettant d'établir une politique et des objectifs et d'atteindre ces objectifs. »

I-C-3. La Norme ISO 9001 :

I-C-3-1. La famille de la norme ISO 9000 :

ISO acronyme pour « International Standard Organisation = l'Organisation Internationale de Normalisation » est la plus grande organisation de normalisation au monde. C'est un réseau d'instituts nationaux de normalisation de 163 pays, selon le principe d'un membre par pays, dont le secrétariat central, situé à Genève en Suisse, assure la coordination d'ensemble.

L'objectif de cette organisation est de favoriser le développement de la normalisation dans le monde, à cette fin, elle organise la coordination et l'unification des normes nationales et publie des normes internationales ; elle encourage et facilite le développement de normes nouvelles contenant des prescriptions communes, susceptibles d'être utilisées dans le domaine internationale ; elle organise l'échange des informations relatives aux travaux de ses comités membres et de ses comités techniques ; elle coopère avec les organisations internationales et peut notamment effectuer tous travaux de normalisation susceptible de faciliter leur tâche. [9]

En 1987 l'organisme introduit pour la première fois la série ISO 9000 regroupant cinq normes :[10]

- La norme ISO 9000 « système de management de la qualité : principes essentiels et vocabulaires »

- La norme ISO 9001 « système qualité : exigences »

- La norme ISO 9002 « gestion de l'assurance qualité pour la production, l'installation et les services »

- La norme ISO 9003 « gestion de l'assurance qualité pour les essais et contrôle pendant le procédé »

-La norme ISO 9004 « gestion des performances durables d'un organisme- approche de management par la qualité »

Depuis l'an 2000 la norme ISO 9001 :2000 a remplacé les 3 normes ISO 9001-9002-9003.

Actuellement la révision des normes a retenue :

-La norme ISO 9000 : 2005 « système de management de la qualité : principes essentiels et vocabulaires » expose les principes essentiels et le vocabulaire utilisés dans toutes les normes de la famille ISO 9000.

-La norme ISO 9001 :2008 « système qualité : exigences » : spécifie les exigences fondamentales se rapportant à un système de management de la qualité auxquelles un organisme doit satisfaire pour démontrer son aptitude à fournir régulièrement des produits (terme englobant les services) qui améliorent la satisfaction des clients tout en étant conformes aux exigences légales et réglementaires applicables.Elle est le référentiel pour une certification, qui aboutit à un document certifiant que le système de management de la qualité d'un organisme est conforme à la norme et s'est imposée dans le monde entier comme la norme la plus largement mise en œuvre.

-La norme ISO 9004 version 2009 : [10] « gestion des performances durables d'un organisme- approche de management par la qualité »: cette norme donne des conseils sur une gamme plus large d'objectifs de système de management de la qualité que ne le fait l'ISO 9001, notamment pour l'amélioration continue des performances globales, de l'efficacité et de l'efficience d'un organisme, ainsi que de la satisfaction des clients et des autres parties intéressées, elle n'est pas destinée à être utilisée pour la certification ou à des fins contractuelles.

Les démarches qualité entreprises en référence aux normes ISO 9000 ont permis des progrès sensibles dans l'organisation, la formalisation des procédures, des processus et des moyens nécessaires pour « donner confiance ».

I-D- Le Management De La Qualité Selon l'ISO 9001 Version 2008 Cas D'une Entreprise Pharmaceutique :

Les exigences en matière de système de management de la qualité spécifiées dans la présente Norme internationale sont complémentaires aux exigences relatives aux produits, le cas des BPF.

Le choix de la **mise en place** d'un tel système vise à :

a) Démontrer son aptitude à fournir régulièrement un produit conforme aux exigences des clients et aux exigences légales et réglementaires applicables,

b) Vise à accroître la satisfaction de ses clients par l'application efficace du système, y compris les processus pour l'amélioration continue du système et l'assurance de la conformité aux exigences des clients et aux exigences légales et réglementaires applicables.

Les exigences relatives à la **documentation** comprennent :

a) L'expression documentée de la politique qualité et des objectifs qualités;

b) Un manuel qualité;

c) Les procédures documentées et les enregistrements exigés par la présente Norme internationale :

-Procédures du système :

- Maitrise des documents
- Maitrise des enregistrements
- Maitrise des produits non conforme
- Actions correctives
- Actions préventives
- Audit interne
- Revue de direction

-Les fiches processus :

- Processus de support : Achat, ressources humaines, maintenance et assurance qualité.
- Processus de réalisation : Stock, production et contrôle qualité.
- Processus de management (amélioration) : Pilotage, mesure et amélioration.

L'ensemble des processus est regroupé sous forme d'une cartographie qui doit figurer obligatoirement dans le manuel qualité.

La figure 1 présente le modèle du système de management de la qualité selon la norme ISO 9001.

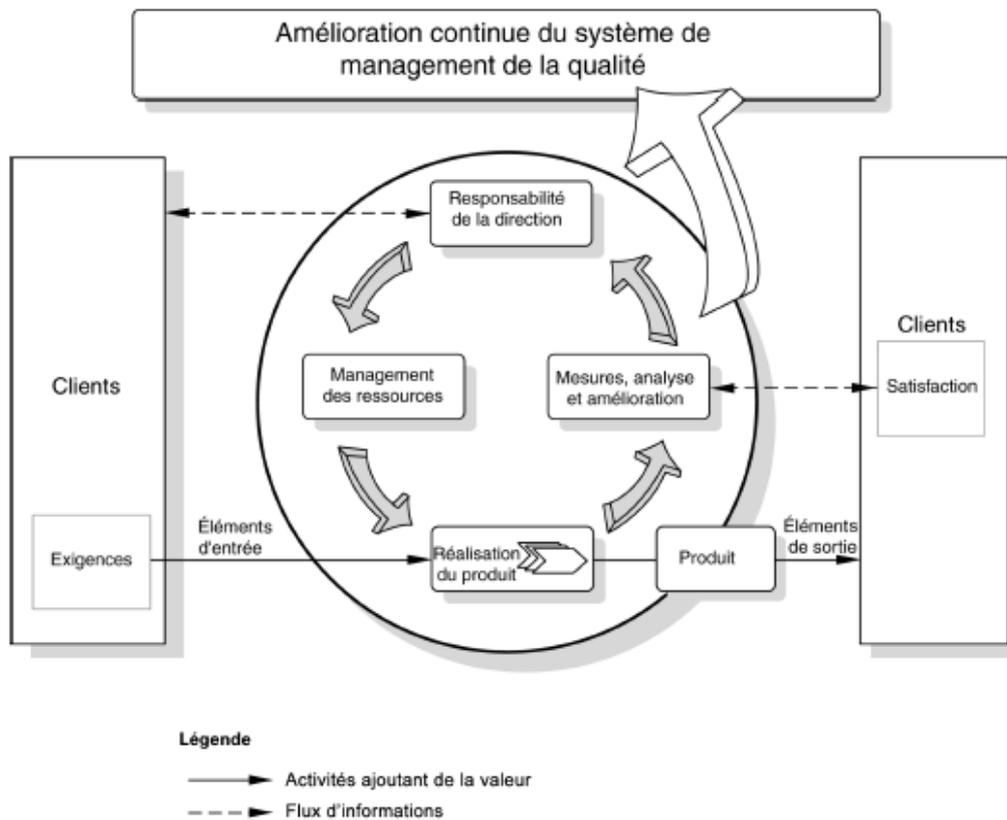


Fig.3 : Modèle d'un système de management de la qualité basé sur les processus [11]

Conclusion :

Les intrants occupent une place très importante en industrie pharmaceutique, leur gestion est sous la responsabilité de l'assurance qualité pour laquelle les BPF constituent le référentiel qualité et pour une meilleure maîtrise de système qualité le recours au management de la qualité devient nécessaire afin d'atteindre les normes internationales.

Mais l'industrie pharmaceutique est soumise en plus à une contrainte réglementaire rigoureuse, car elle doit garantir : qualité, sécurité et efficacité à ses produits de santé.

CHAPITRE II :

REGLEMENTATION

INTRODUCTION :

L'industrie pharmaceutique se situe à un haut niveau d'assurance de la qualité dans le développement, la fabrication et le contrôle des produits. Un système d'autorisation de mise sur le marché garantit que les médicaments commercialisés ont été évalués par une autorité compétente, assurant leur conformité avec les normes en vigueur en matière de sécurité, d'efficacité et de qualité. La qualité lors de la production à grande échelle d'un produit pharmaceutique doit être rigoureusement identique à la qualité du médicament testé en laboratoire et pour lequel on a obtenu l'AMM.

Un système d'autorisation de fabrication garantit que les médicaments autorisés ne sont fabriqués que par des fabricants titulaires d'une autorisation et dont les activités font l'objet d'inspections régulières de la part des autorités compétentes. [12]

Afin d'obtenir l'AMM le laboratoire pharmaceutique doit réunir toute la documentation nécessaire prouvant la qualité, la sécurité et l'efficacité de son produit et la présenter sous format harmonisé dit « format CTD » aux autorités compétentes, ces dernières évalueront l'intégrité des données fournies

II-A.LE DOCUMENT TECHNIQUE COMMUN ou CTD :

Comme son nom l'indique le Document Technique Commun « CTD » sert à harmoniser la présentation du dossier d'enregistrement des médicaments dans le monde.

Ce format a été proposé par la conférence internationale d'harmonisation ou ICH qui a pour objectif de développer des règles communes au niveau de trois régions dans le monde : L'Union Européenne, le Japon et les Etats-Unis d'Amérique.

Ces règles peuvent aussi s'appliquer aux pays et organisations ayant rang d'observateurs comme les pays de l'Association Européenne de Libre Echange (l'Islande, le Liechtenstein, la Norvège et la Suisse), le Canada et l'Organisation Mondiale de la Santé. [13]

Les principes du format CTD se résument en 5 points : [14]

- Harmoniser l'interprétation et l'application des directives techniques et des exigences relatives à l'enregistrement des produits.
- Maintenir des exigences de mise sur le marché (Q/S/E).
- Faciliter l'évaluation et les échanges d'information.
- Répondre aux besoins en termes de Santé Publique.
- Evaluer l'impact sur la sécurité et la traçabilité.

Il est organisé en cinq modules :

Module 1	informations administratives (exigences régionales)
Module 2	résumé sur la qualité du produit , information non clinique et clinique
Module 3	Qualité 3.2.S Substance Active (DS) 3.2.P Produit Fini (DP)
Module 4	Pré cliniques (données toxico pharmacologiques)
Module 5	Rapports des études cliniques

La fig.4 résume l'organisation du format CTD

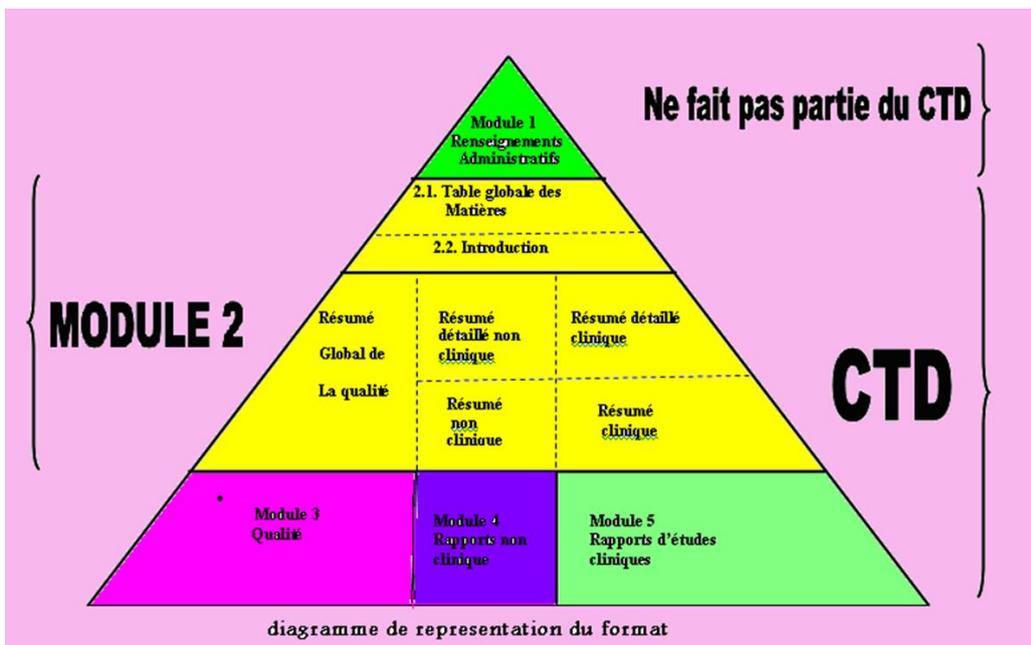


Fig.5: DIAGRAMME DE REPRESENTATION DU FORMAT CTD

Module 2: Common Technical Document Summaries

- 2.1 CTD Table of Contents (Module 2 – 5)
- 2.2 CTD Introduction
- 2.3 Quality Overall Summary
- 2.4 Nonclinical Overview
- 2.5 Clinical Overview
- 2.6 Nonclinical Written and Tabulated Summary
 - Pharmacology
 - Pharmacokinetics
 - Toxicology
- 2.7 Clinical Summary
 - Biopharmaceutics and Associated Analytical Methods
 - Clinical Pharmacology Studies
 - Clinical Efficacy
 - Clinical Safety
 - Synopses of Individual Studies

Module 3: Quality

- 3.1 Module 3 Table of Contents
- 3.2 Body of Data
- 3.3 Key Literature References

Module 4: Nonclinical Study Reports

- 4.1 Module 4 Table of Contents
- 4.2 Study Reports
- 4.3 Literature References

Module 5: Clinical Study Reports

- 5.1 Module 5 Table of Contents
- 5.2 Tabular Listing of All Clinical Studies
- 5.3 Clinical Study Reports
- 5.4 Literature References

Fig.6 : DETAILS DES MODULES 2, 3, 4,5.

En ce qui concerne la qualité des intrants, elle est résumée dans le module 2 et détaillée dans le module 3 extrait 3.2.S pour la substance active et l'extrait 3.2.P.4 pour les excipients.

3.1	Table des matières	3.2.S.2.2	Description du process de fabrication et des contrôles en cours
3.2	Corps des données	3.2.S.2.3	Contrôle des matières
3.2.S	Substance active	3.2.S.2.4	Contrôle des étapes critiques et intermédiaires
3.2.S.1	Information générale :	3.2.S.2.5	validation et/ou évaluation du procédé
3.2.S.1.1	Nomenclature	3.2.S.2.6	Développement du procédé de fabrication
3.2.S.1.2	Structure	3.2.S.3	Caractérisation
3.2.S.1.3	Propriétés générales	3.2.S.3.1	Elucidation de la structure et autres caractéristiques
3.2.S.2	Fabrication	3.2.S.3.2	Impuretés
3.2.S.2.1	Fabricant(s)	3.2.S.4	Contrôle de la substance active
		3.2.S.4.1	Spécifications
		3.2.S.4.2	Procédures analytiques

3.2.S.4.3	Validation des procédures analytiques	3.2.P.3.4	Contrôle des étapes critiques et intermédiaires
3.2.S.4.4	Lots analysés	3.2.P.3.5	Procédé de validation et/ou évaluation
3.2.S.4.5	Justification des spécifications	3.2.P.4	Contrôle des excipients
3.2.S.5	Normes ou substances de Référence	3.2.P.4.1	Spécifications
3.2.S.6	Conditionnement et Système de fermeture de la substance active	3.2.P.4.2	Procédures analytiques
		3.2.P.4.3	Validation des procédures analytiques
		3.2.P.4.4	Justification des spécifications
3.2.S.7	Stabilité	3.2.P.4.5	Excipient d'origine humaine ou animale

Pour le module 3.2.S.2 les données concernant la fabrication du PA (description du process, contrôles en cours, contrôle des matières, contrôle des étapes critiques et intermédiaires,...) sont fournies dans le dossier ASMF ou DMF constitué par le fabricant de la substance active.

Pour les modules 3.2.S.4 et 3.2.P.4 concernant le contrôle qualité des PA et excipients on se confère aux exigences de la pharmacopée de référence choisit par le laboratoire ou imposé par la réglementation nationale.

II-B. Drug Master File « DMF » :

Un DMF (ou dossier confidentiel de substance active à usage pharmaceutique) est un dossier confidentiel déposé directement par un fabricant ou par son représentant officiel auprès des autorités, en support d'une demande d'AMM. Il contient des informations sur le mode de préparation de la SA ainsi que sa qualité.[15]

Il existe plusieurs types de DMF dont les USA- DMF et EDMF appelée actuellement ASMF pour active substance master file.

Les DMF et les ASMF diffèrent aussi bien par leur présentation que par les domaines qu'elles couvrent. Le tableau suivant résume les caractéristiques de chacune d'elle.

DMF	ASMF
Dossier unique avec une seule partie uniquement	2 parties : partie ouverte et partie fermée <ul style="list-style-type: none"> ➤ Partie ouverte ou applicant part : contient les données non confidentielles ➤ Partie fermée ou Restricted part : contient les données confidentielles.
5 types de DMF : <ul style="list-style-type: none"> ➤ Type I : sur les sites de fabrication n'est plus être en vigueur. ➤ Type II : principes actifs, les intermédiaires de synthèse ou les produits finis ➤ Type III: les matériaux de conditionnement (systèmes contenu-contenant) ➤ Type IV: les excipients, arômes, 	Concerne uniquement les SA sauf SA d'origine biologique. <ul style="list-style-type: none"> ➤ Nouvelle SA ; ➤ SA figurant dans la Ph Eur ou dans les pharmacopées nationales des pays membres de l'UE. ➤ SA existante mais ne figurant pas dans la Ph Eur ou dans les pharmacopées nationales des pays membres de l'UE.

colorants; ➤ Type V : certaines informations qui pourraient être référencées dans d'autres dossiers	
--	--

Tableau 1 : Caractéristiques des DMF et ASMF.

En ce qui concerne l'ASMF : [16]

La partie ouverte est fourni par le fabricant au demandeur avec une lettre d'accès autorisant ce dernier à accéder aux informations non confidentielles :

- un bref résumé du procédé,
- les spécifications,
- les méthodes analytiques,
- le conditionnement,
- les données de stabilité.
- La partie fermée est fourni par le fabricant aux autorités compétentes avec une lettre d'accès autorisant ces dernières en support du dossier d'AMM à examiner les données confidentielles :
 - Le procédé de fabrication du principe actif;
 - La qualité des ingrédients utilisés au cours de la synthèse;
 - Les contrôles en cours de et la validation du procédé.

II-C.LES PHARMACOPEES:

Selon l'**Organisation Mondiale de la Santé (OMS)**, les pharmacopées nationales de plus de 38 pays détaillent les spécifications et méthodes test pour les excipients et principes actifs les plus couramment employés. Les plus connues sont la **Pharmacopée Américaine (USP)** et la **Pharmacopée Européenne (Ph.Eur.)**, harmonisant les réglementations de plusieurs états ainsi que la **Pharmacopée Japonaise (JP)**.

Les pharmacopées sont un recueil officiel des exigences légales concernant l'identité, la teneur, la qualité, la pureté, le conditionnement, le stockage et l'étiquetage des principes actifs et autres produits à visée thérapeutique. Elles sont essentielles à connaître pour ceux qui souhaitent produire, tester ou distribuer des produits médicaux.

L'ensemble des critères permettant d'assurer une qualité optimale est regroupé et publié sous forme de monographies. Une monographie est composée d'un ensemble de spécifications qui définissent les caractéristiques qualitatives et quantitatives d'une substance en vue d'assurer une qualité optimale compatible avec les exigences de santé publique.[17]

Les monographies de la pharmacopée comportent les rubriques suivantes :

- Caractères, Identification, Essai, Dosage, Conservation, Etiquetage.

Des méthodes d'analyses non monographiées peuvent être utilisées. Les nouvelles méthodes ou des modifications apportées à une méthode de la pharmacopée doivent être validées.

Le rôle de la Pharmacopée est de participer à la protection de la santé publique en élaborant des spécifications communes et reconnues pour les matières premières à usage pharmaceutique. Les

normes de cet ouvrage réglementaire font autorité pour toute substance figurant dans la Pharmacopée ; celle-ci constitue un référentiel scientifique régulièrement mis à jour.

La Pharmacopée est indispensable à tous les utilisateurs de matières premières pharmaceutiques, aux laboratoires (publics ou privés) chargés des contrôles de qualité et aux services d'enregistrement des médicaments.

II-C-1.Pharmacopée européenne Ph Eur : [17]

C'est un ouvrage de référence en matière de contrôle de la qualité des médicaments au sein des pays signataires de la convention relative à son élaboration. Cette pharmacopée a connu plusieurs éditions, avec une révision et un enrichissement continus.

Son champs d'application se limite aux :

- Les substances actives.
- Les excipients.
- Les récipients.
- Les formes pharmaceutiques.
- Les réactifs.
- Les méthodes de dosage et d'analyse.

II-C-1-1.Certificat De Conformité A La Pharmacopée Européenne « CEP » :

Dans le cas d'une MP faisant l'objet d'une monographie à la pharmacopée, le fabricant doit fournir à l'entreprise pharmaceutique un certificat de conformité à la pharmacopée (CEP). Ce document contient les données suivantes : voie de synthèse, normes et méthodes de contrôle. [18]

La mission de la procédure de Certification de conformité aux monographies de la Pharmacopée européenne consiste à :

- Evaluer et valider la capacité des monographies à contrôler la pureté chimique et la qualité microbiologique de toute substance couverte par une monographie de la Pharmacopée européenne,
- Vérifier sur le terrain que le/les site(s) de fabrication et/ou de distribution couverts par des Certificats de conformité aux monographies de la Pharmacopée européenne (CEP) respectent les bonnes pratiques de fabrication (BPF) de médicaments à usage humain ou vétérinaire et le CEP accordé sur la base des informations fournies dans la/les demande(s) de CEP.

En se fondant sur une évaluation centralisée des demandes décrivant la fabrication et le contrôle de la qualité de substances à usage pharmaceutique, la procédure :

- Facilite et simplifie les échanges entre les régulateurs et l'industrie pour s'assurer que la qualité des substances utilisées dans la production de produits pharmaceutiques soit

garantie et que ces substances soient conformes à la Pharmacopée européenne, et donc aux exigences de la législation européenne,

- Facilite la gestion des demandes d'autorisation de mise sur le marché de médicaments,
- Sert de complément et de relais entre les monographies de la Pharmacopée européenne et la nécessité de déposer un dossier d'AMM pour un médicament,
- Fait le lien entre les autorités de santé et l'industrie
- Optimise l'utilisation des ressources limitées dont disposent les autorités de santé publique,
- Optimise l'utilisation des maigres ressources disponibles en matière d'inspection par une collaboration étroite avec les autorités européennes et non européennes.

Les titulaires d'un certificat de conformité aux monographies de la Pharmacopée européenne (CEP) sont tenus d'informer la DEQM de tout changement dans les informations figurant dans la demande initiale.

II-C-2.Pharmacopée Américaine USP-NF :

C'est une organisation scientifique (peut être assimilée à une fondation) à but non lucratif publié par The United States Pharmacopeial Convention. L'USP englobe les monographies relatives aux matières premières et les produits finis ainsi qu'aux suppléments alimentaires figurant dans des rubriques particulières. NF pour National Formulary est la source des monographies relatives aux excipients.

L'USP –NF s'organise en trois parties :

- Les monographies.
- les chapitres généraux.
- Les fiches générales (General Notices).

II-C-3.La Pharmacopée Internationale :

Edité par l'OMS, cet ouvrage constitue un recueil de normes et de procédures de qualité et de méthodes recommandées pour l'analyse des substances, excipients et préparations pharmaceutiques, proposées comme sources de référence ou comme modèles aux Etats Membres de l'OMS qui désirent établir des normes pour leur propre pharmacopée. [19]

II-D.REGLEMENTATION EN ALGERIE :

La législation algérienne s'inspire beaucoup de la législation européenne en effet pour pouvoir fabriquer et/ ou commercialiser un médicament sur le territoire nationale l'octroi d'une Décision d'Enregistrement « DE » analogue à l'AMM auprès des autorités compétentes est impératif conformément à l'Art 174,175 et 176 de la loi N°08-13 du 20 juillet 2008 modifiant et complétant la loi du N°85-05 du 16 février 1985 relative à la protection et la promotion de la santé. [20]

Une décision d'enregistrement se présente conformément à l'Art 06 du décret 92-284, du 06 juillet 1992 lequel prévoit et régleme les mentions que le document doit contenir. Elle est accordée par le ministre de la sante après avis de la commission nationale de nomenclature.

Concernant les matières premières et les AC : [21]

- La présentation du dossier technique sous format CTD est obligatoire.
- Une copie des certificats DMF, CEP et BPF du fabricant de matières premières est obligatoire dans le dossier technique.
- Déclaration obligatoire de tout changement de fabricant de substance active sur la base d'un ASMF ou d'un CEP conformément à la Note 02/MSPRH/LNCP/SEQ/07.
- Validation des packagings non réglementaires en application de la Note N° 384/MSPRH/ DP/ 07 et Note N° 02/MSPRH/ LNCP/ SEQ/ 07
- Application de la Note N° 005/LNCP/AR/MSPRH/07 relative au dépôt des variations (administratives et/ou qualitatives SA et PF) approuvées par les autorités du pays d'origine pour une réévaluation par les autorités réglementaires Algériennes.
- Les certificats d'analyse de la substance active ayant servie à la fabrication du lot du produit fini; Certificats d'analyse de recontrôle de la SA par le fabricant produit fini doivent être fournies conformément à la note N°314/LNCP/DTR/DG/2008.
- Conditionnement primaire et secondaire conformes au cahier des charges articles 12 et 13 JO N° 70 du 14 Décembre 08
- L'évaluation documentaire, analytique, pharmacologique, pharmaco technique, microbiologique et toxicologique est confiée selon l'article 14 du décret N°92-284 au **Laboratoire Nationale du Contrôle des Produits Pharmaceutiques « LNCP »** dont les conclusions seront transmis au ministre de la sante (direction de la pharmacie).

Conclusion :

La réglementation nationale est conforme à la réglementation internationale, elle applique le format CTD pour les dossiers technique avec une étude rigoureuse de ce dernier, et les industrielles sont dans l'obligation d'apporter tous les documents prouvant la qualité de leurs matières premières et articles de conditionnement : CEP, DMF, bulletin d'analyse... La pharmacopée constitue le référentiel incontournable du contrôle qualité.

CHAPITRE III :

GESTION DES INTRANTS

COMPARAISON ENTRE EXIGENCES

BPF ET NORMES ISO 9001v2008 :

INTRODUCTION :

Les intrants d'une entreprise pharmaceutique constituent l'élément de base qui détermine la qualité des produits finis et ayant une influence directe sur son efficacité et sécurité. La connaissance parfaite ainsi que la maîtrise de leur circuit sont primordiales pour faciliter leur gestion, éviter toute sources d'erreur et de contamination surtout si la gamme de produits est diversifié et en grande quantité mais aussi rester compétitive dans un domaine en perpétuelle innovation.

Dans ce chapitre on identifiera les étapes clés constituant le circuit des intrants de l'achat au contrôle qualité, puis on comparera entre les exigences des BPF et de la norme ISO 9001v2008.

III-A.LA GESTION DES INTRANTS DANS UNE ENTREPRISE PHARMACEUTIQUE :

Dans ce qui suit les articles de conditionnement primaires ou imprimés doivent recevoir la même attention que celle portée aux matières premières. (Point 5.40 des BPF)

III-A-1.Identification des besoins:

Dans chaque entreprise notamment pharmaceutique la collaboration étroite entre les différents services est indispensable pour faire face aux contraintes financières, la dépendance commerciale et l'environnement concurrentiel.

Dans une entreprise pharmaceutique : [22]

- Suite à une étude de marché le service commerciale établit le prévisionnel annuel de vente mentionnant : la liste des produits et la quantité souvent en fonction des saisons.

-L'assurance qualité établit la liste de MP et AC entrant dans la fabrication des produits ainsi que les exigences qualitatives et quantitatives.

-Suite à un inventaire annuel de stock, le gestionnaire de stock établit une liste des reliquats et une liste des manquants.

-La production étudie la capacité de production en fonction de la cadence des équipements, la disponibilité du personnel mais aussi l'obligation d'honorer les contrats de sous -traitance s'ils existent.

-Le service d'achat procède à une évaluation des références mais aussi à une vérification des commandes en cours.

Après concertation et consultation des données de chaque service on valide une liste définitive décrivant les produits à acheter avec les spécifications qualitatives et quantitatives de chacun.

III-A-2.Achat :

L'achat est un terme utilisé souvent pour décrire l'action d'acquisition de bien ou de service.
[23]

Selon le domaine on distingue plusieurs définitions :

-Financière : L'achat est l'acte pour une personne physique ou morale d'obtenir d'une autre personne un bien ou un service contre le paiement d'une somme d'argent. Dans le processus comptable on distingue l'achat de biens et de services entrant dans le processus d'exploitation d'une part et les achats d'immobilisations d'autre part. Les premiers, qui sont destinés à être consommés, transformés ou revendus sont alors comptabilisés comme des charges de l'exercice tandis que les immobilisations sont inscrites à l'actif du bilan. [24]

-Marketing : Terme utilisé pour décrire la déclinaison des bases de la stratégie marketing appliquée à la fonction achats. L'objectif est alors d'observer la position de l'entreprise par rapport à ses fournisseurs, puis de rechercher les meilleurs contacts en termes de coûts, de qualité, de régularité et sécurité des approvisionnements, de logistique, de modalités de paiement... On parle parfois de marketing inversé. « Le marketing achat est un outil marketing à la disposition de l'acheteur, qui lui permet d'intervenir de façon active dans la relation d'échange avec le marché amont afin d'adapter les besoins de l'entreprise aux possibilités de ce marché et réciproquement, dans l'intérêt à court et long terme de son entreprise » définit **Marie- Joseph Sostènes**. [25]

-Juridique : L'achat est l'opération commerciale qui aboutit à l'acquisition d'un bien ou d'un droit. L'acheteur est dans la position inverse du vendeur. [26]

D'après ces définitions l'achat est défini comme un processus mettant en jeu :

- Un client demandeur (entreprise) qui établit ces propres spécifications de produits.
- Un fournisseur pouvant satisfaire les exigences de son client.
- Un cahier de charge ou contrat reliant et protégeant les deux parties.

Selon le guide des Bonne Pratiques de Fabrication (1 – Chapitre 5- point 5.25), il est dit que « l'achat des matières premières est une opération importante qui requiert un personnel possédant une connaissance particulière et approfondie des fournisseurs ».

Le service Achat est à l'interface des différents services de l'entreprise mais aussi les fournisseurs pour obtenir des matières premières et des articles de conditionnement avec le meilleur rapport qualité/prix/délai optimal de livraison conformément à la réglementation en vigueur .

Selon la norme ISO 9001 version 2008, il est exigé que « L'organisme doit assurer que le produit acheté est conforme aux exigences d'achat spécifiées. Le type et l'étendue de la maîtrise appliquée au fournisseur et au produit acheté doivent dépendre de l'incidence du produit acheté sur la réalisation ultérieure du produit ou sur le produit final.

III-A-2-1.Les spécifications produits :

a.Qualitatives :

Selon les BPF (13 – Chapitre 4), « les spécifications décrivent en détail les exigences auxquelles doivent répondre les produits utilisés ou obtenus au cours de la fabrication. Elles servent de base

à l'évaluation de la qualité ». De plus, il est exigé que « des spécifications, dûment approuvées et datées, doivent être établies pour les MP, les AC et les PF ».

L'assurance qualité en collaboration avec le laboratoire de contrôle qualité établi les exigences qualité des produits entrant dans la fabrication des produits à commercialiser conformément aux spécifications du dossier d'enregistrement ayant servi à l'obtention d'une AMM.

Selon les BPF « les spécifications pour les MP et les AC doivent comporter :

- Leur description, y compris :
 - Le nom utilisé dans l'établissement et le numéro de code interne
 - La référence, le cas échéant, à une monographie de la pharmacopée
 - Le nom des fournisseurs agréés et, si possible, le producteur d'origine des produits
- Des instructions pour l'échantillonnage et le contrôle ou les références des procédures correspondantes
- Les caractéristiques qualitatives et quantitatives avec leurs limites d'acceptation
- Les conditions et les précautions de stockage
- La durée maximale de stockage avant re-contrôle »

Une veille réglementaire et technique permet la mise à jour de ces spécifications.

b. Quantitatives :

Les quantités de produits requises sont précisées dans toutes les commandes. Il est essentiel de quantifier les besoins avec exactitude pour éviter un manque ou un excès de stock.

c. Logistiques :

Les délais de livraison doivent être rigoureusement étudiés en tenant compte des contraintes de transport : moyens, cout, durée, réglementation notamment la durée de dédouanement qui peut devenir extrêmement contraignante (dépassant les 30 jours).

Les délais de livraison sont définis en fonction du planning de la production pharmaceutique. Il faut donc s'assurer que le fournisseur est capable d'approvisionner en quantité et en fréquence prédéterminées et prédéfinies.

Lors du transport la préservation de la conformité des produits à livrer est très importante pour les deux parties afin d'éviter toute réclamation conduisant à des pertes.

L'entreprise pharmaceutique doit spécifier pour chaque produit (MP ou AC) les données suivantes, afin de leur permettre une protection adéquate :

- Les emballages possibles à utiliser
- L'identification des marchandises

- Les contraintes de manutention
- Les conditions de stockage (citées plus haut)
- Les conditions de livraison.

Ces spécifications doivent être validées pour démontrer leur aptitude à produire des résultats planifiés.

d.Cahier de charge :

Selon les BPF :

5.26. Il est souhaitable que le fabricant du médicament discute avec les fournisseurs les spécifications qu'il a établies pour les matières premières. De même, il est utile que tous les aspects de la production et du contrôle des matières premières en question, y compris la manutention, l'étiquetage, les exigences de conditionnement ainsi que les procédures de réclamation et de refus soient discutés avec le producteur ou le fournisseur.

Selon la norme NF X 50-151, le cahier des charges est un « document par lequel le demandeur exprime son besoin en terme de fonctions, de services et de contraintes ».

Donc un cahier de charge doit regrouper et définir avec exactitude toutes les spécifications concernant le produit à acheter afin de le présenter aux fournisseurs potentiels. La signature du cahier de charge par le fournisseur l'engage par écrit à respecter toutes les exigences.

L'élaboration du cahier de charge est une étape critique qui aura une incidence sur la qualité du produit c'est pour cela elle doit se faire en concertation avec les responsables les différents services :

-Responsable SMQ, AQ, réception et gestion de stock, CQ , fabrication, marketing...en suivant une procédure écrite et validée. Le recours à la norme NF X50-151, NF EN 16271 (02/2013) peut être utile. [27]

Dans la rédaction du cahier de charge il est très important de noter : [28]

- Les responsabilités de chaque parties notamment les clauses de confidentialité car un cahier de charge est un document confidentiel.
- Les engagements du fabricant :
 - Pas de modifications ayant incidence sur la qualité du produit sinon obligation d'informer le client.
 - Pas de sous- traitance lors de la fabrication d'une partie ou la totalité du produit sans accord du client.
 - L'obligation de fournir toutes les données scientifiques nécessaires et cela au frais du fournisseur.
 - Le client se réserve le droit d'auditer le fabricant.
- Les spécifications qualitatives, quantitatives et logistiques.
- Les engagements du client :
 - A fournir précocement les informations au fabricant en cas de nouvelles spécifications (veille règlementaire, nouvelle certification, statut fournisseur...).

L'intérêt d'un tel document est :

- D'être opposable en cas de litige (possibilité d'appel auprès des tribunaux s'il n'est pas respecté). En effet, il fixe les responsabilités de chacune des deux parties ;
- D'avoir un rôle informatif et normatif ;
- D'éviter toute dérive orale.

III-A-2-2. Sélection des fournisseurs :

- Selon la norme ISO 9000 version 2005 :

Un fournisseur est défini comme étant un organisme ou une personne qui procure un produit.

Note 1 Un fournisseur peut être interne ou externe à l'organisme.

Note 2 Dans une situation contractuelle, le fournisseur peut être appelé « contractant »

Un fournisseur peut être directement le fabricant ou un revendeur.

- Selon le guide des BPF partie 1-chapitre 5 :

5.25- L'achat de matières premières est une opération importante qui requiert un personnel possédant une connaissance particulière et approfondie des fournisseurs.

5.26. Les matières premières ne doivent être achetées qu'auprès de fournisseurs agréés, cités dans les spécifications correspondantes ; si possible, l'achat doit se faire directement chez le producteur. Il est souhaitable que le fabricant du médicament discute avec les fournisseurs les spécifications qu'il a établies pour les matières premières. De même, il est utile que tous les aspects de la production et du contrôle des matières premières en question, y compris la manutention, l'étiquetage, les exigences de conditionnement ainsi que les procédures de réclamation et de refus soient discutés avec le producteur ou le fournisseur.

- Selon la norme ISO 9001 décrivant les exigences du processus d'achat :

7.4.1-... L'organisme doit évaluer et sélectionner les fournisseurs en fonction de leur aptitude à fournir un produit conforme aux exigences de l'organisme. Les critères de sélection, d'évaluation et de réévaluation doivent être établis. Les enregistrements des résultats des évaluations et de toutes les actions nécessaires résultant de l'évaluation doivent être conservés.

En tenant compte de ces exigences on peut diviser le processus de sélection des fournisseurs en plusieurs étapes :

a. Pré-sélection :

Après validation des « spécifications produit » par l'entreprise pharmaceutique un appel d'offre est lancé aux différents fournisseurs susceptibles de satisfaire cette demande. Un recueil de données générales sur les fabricants de MP et AC est absolument nécessaire afin de vérifier la capacité de ces derniers à fournir des produits répondant aux « spécifications produits » mais aussi à la réglementation en vigueur. Lors du processus de pré-sélection des choix stratégiques

s'impose devant une très grande source d'approvisionnement allant des grandes firmes jusqu'au plus petite. [29]

En effet la pression sur le coût final des médicaments expliqué notamment par le prix de l'innovation (une nouvelle molécule coûterait 1 milliard de dollars) et la pression financière de la santé publique a poussé les industriels à une délocalisation géographique essentiellement vers la Chine et l'Inde dont les coûts de main d'œuvre sont environ 55 % moins importants que dans la Zone ICH.

La pression économique conduit à rechercher les fournisseurs les moins chers pour tous les composants du médicament. Cette même pression économique (diminution des coûts en matière de Santé Publique), sociale et budgétaire conduit à rechercher les médicaments les moins chers possibles. [29]

Or si on prend en considération les risques engendrés par cette politique : [29]

- Risque de pénurie
- Risque de sécurité sur la qualité :
 - sur le seul second semestre 2010, le Conseil de l'Europe (DEQM) a suspendu 14 certificats de conformité (CEP) à la Pharmacopée européenne et en a retiré 5 : 75 pour cent d'entre eux correspondaient à des sites localisés en Inde ou en Chine,
 - seulement une centaine de sites a été inspectée par la FDA pour plus d'un millier de sites de fabrication de principes actifs situés en Chine et en Inde,
 - les sites européens sont inspectés en moyenne 5 fois plus que les sites chinois ou indiens.

Les fabricants de produits finis doivent améliorer leur capacité à sélectionner des fournisseurs de MP/AC conformes aux BPF. Ils doivent les auditer et les suivre en conséquence. Ainsi la sélection d'un fournisseur fiable et efficace est une décision stratégique influençant directement la performance globale de l'entreprise.

Deux problèmes se posent lors du processus de sélection :

a-1.Le Nombre De Fournisseurs :

La problématique qui se pose est le choix entre un ou plusieurs fournisseurs :

- Mono-sourcing ou stratégie à un seul fournisseur.
- Multi-sourcing ou stratégie à plusieurs fournisseurs.

Le tableau suivant résume les avantages et les inconvénients de chaque stratégie.

	Mono-sourcing	Multi-sourcing
Avantages	<ul style="list-style-type: none"> -Relation de partenariat -Synchronisation des systèmes de production et de livraison <ul style="list-style-type: none"> *livraison multiple à intervalle régulier. *réduction des stocks 	<ul style="list-style-type: none"> -Augmentation des performances par obligation concurrentielle. -Augmente le pouvoir de négociation. -Diminue le comportement opportuniste des fournisseurs -Diminue la dépendance à un seul fournisseur -Partage de la commande <ul style="list-style-type: none"> *diminue l'incertitude des délais de livraison *diminue le cout de stockage
Inconvénients	<ul style="list-style-type: none"> -Réaction monopolistique et opportuniste des fournisseurs -Dépendance -Risque de diminution des performances : nécessité d'évaluation dynamique périodique du fournisseur 	<ul style="list-style-type: none"> -Peu de relation de partenariat à long terme. -Plus le nombre est réduit plus la gestion est efficace et plus on améliore la performance qualité.

Tableau 2:Avantages et inconvénients des stratégies d'approvisionnement.

a-2.La Sélection Des Meilleurs Fournisseurs :

L'étude faite par **Venderembse et Al (1995)** a permis de classer les critères de sélections des fournisseurs dans cet ordre : qualité, performance du produit, fiabilité de la livraison, disponibilité du produit, cout, délai, capacité technique du fournisseur, service après-vente, situation financière et en dernière position la localisation géographique.

L'étude de **Verma et Pullema (1998)** a réduit les critères de sélection à quatre : qualité, prix, délai de livraison et flexibilité. Elle montre qu'en pratique le prix et le délai de livraison l'emportent sur la qualité.

La nature de la relation entre le fournisseur et l'entreprise est aussi importante. L'étude de **Kannan et Tan (2002)** renforce l'idée de voir le fournisseur comme un prolongement de l'entreprise et non pas comme une entité indépendante. [29]

En industrie pharmaceutique la qualité des MP et AC est indiscutable et de ce fait la conformité des matières aux normes internationales et à la réglementation nationale et internationale est indissociable des paramètres de choix économique et technique.

b. Audits terrains des fournisseurs :

Selon la norme ISO 9001 version 2008 :

7.4.3. Vérification du produit acheté : « ... Lorsque l'organisme ou son client a l'intention d'effectuer des vérifications chez le fournisseur, l'organisme doit faire état, dans les informations

relatives aux achats, des dispositions pour la vérification et des modalités de libération du produit prévues.

« L'audit qualité est un examen méthodique et indépendant en vue de déterminer si les activités et résultats relatifs à la qualité satisfont aux dispositions préétablies, et si ces dispositions sont mises en œuvre de façon efficace, et aptes à atteindre les objectifs ». [30]

« L'audit fournisseur est une activité indépendante et objective qui contrôle le degré de maîtrise d'une organisation pour des opérations définies dans un contrat, un cahier des charges, un accord technique... ». [31]

L'audit qualité d'un fournisseur ou audit externe est un examen méthodique et indépendant qui s'effectue selon des référentiels (cahier de charge, manuel qualité, BPF, ISO,...) qui définissent l'objectif qualité.

Pour garantir l'objectivité et la neutralité de l'audit ce dernier l'audit fournisseur suppose une totale indépendance entre auditeur et audité.

b-1. Objectifs de l'audit fournisseur :

- Déterminer si le niveau de qualité d'un fournisseur correspond aux attentes de l'entreprise.
- Vérifier la cohérence et l'efficacité de son système propre à lui garantir la qualité de ses approvisionnements.
- Permet au fournisseur de participer à l'amélioration de son niveau de qualité.
- Développer des relations de confiance et de partenariat.

b-2.Types d'audit :

Pour évaluer un fournisseur plusieurs visites successives sont nécessaires :

- **Audit D'évaluation :**

Pour trancher sur le choix d'un fournisseur pour un produit, l'évaluation des documents relatifs à sa qualité permet d'évaluer son attitude à produire la qualité exigée.

- **Audit De Suivi :**

N'ont lieu que si une entente commerciale est établie et sont planifiés périodiquement (1 ou 2ans selon la disponibilité des deux parties) cela dans le but de vérifier le respect des exigences du cahier de charge et prévenir toute déviation conduisant à une non-conformité ainsi que les mesures d'identification et de correction.

- **Audit De Qualification :**

Consiste à vérifier les exigences établies par l'entreprise afin d'attribuer le statut du « fournisseur qualifié » au fournisseur agréé.

b-3.Avantages de l'audit fournisseur :

- ✓ Sourcing stratégique : L'audit est un outil fiable et factuel pour connaître le niveau d'organisation d'un fournisseur et évaluer les risques qualité/délais ainsi que les opportunités de gain de productivité. Il est le complément nécessaire de l'analyse financière, de l'étude de l'offre : qualité produits, délais, prix, etc : Audit de sélection Marketing / Achat. L'audit assure la comparaison factuelle du niveau de performance de plusieurs fournisseurs d'un même segment : Audit d'optimisation du panel fournisseur.
- ✓ Gestion de la relation contractuelle : Suivi d'un processus dédié par vérification de l'application des clauses contractuelles et/ou des spécifications techniques du cahier des charges et dans ce cas il permet de sécuriser un processus externalisé ainsi qu'un acte d'achat à risque élevé.
- ✓ Répondre à une obligation normative ou réglementaire.
- ✓ Amélioration de la performance fournisseur : l'audit permet d'orienter le fournisseur vers les causes de non-conformité et donc il participe dans l'élaboration d'un plan d'action.

Concrètement, le choix s'effectue par l'évaluation des réponses des fournisseurs au projet de cahier des charges mais aussi au résultat d'audit .Généralement, l'entreprise pharmaceutique retiendra en réponse aux exigences des BPF au moins deux fournisseurs pour l'approvisionnement d'une MP ou d'un AC. Il s'ensuivra l'intégration du ou des fournisseurs retenus dans le processus d'agrément puis de qualification des fournisseurs afin de rendre nul « les risques liés à des carences en matière de sécurité, de qualité et d'efficacité ».

c.Agrément fournisseur :

-Selon les BPF :

5.26. Les matières premières ne doivent être achetées qu'auprès de fournisseurs **agréés**, cités dans les spécifications correspondantes ; si possible, l'achat doit se faire directement chez le producteur.

-Selon la norme ISO 9001 version 2008 :

7.4.1 Le type et l'étendue de la maîtrise appliquée au fournisseur et au produit acheté doivent dépendre de l'incidence du produit acheté sur la réalisation ultérieure du produit ou sur le produit final.

La notion d'agrément fournisseur est une exigence BPF et constitue le statut minimum sans toutefois avoir été défini tandis que les exigences de la norme ISO 9001/2008 ne précise aucun statut pour le fournisseur laissant le choix à l'entreprise d'attribuer le statut convenable à ses fournisseurs en fonction de sa politique qualité et l'impact du produit fourni sur la qualité du produit fini.

Pour définir la notion d'**agrément** fournisseur on se réfère à la définition donnée par les ateliers nationaux des médicaments : « le recueil de données écrites sur le fabricant et le produit donnant au client une confiance suffisante dans ses propres prélèvements et analyses sur le produit pour libérer les lots ». [28]

Donc le fournisseur doit présenter des preuves écrites (certificats, enregistrements,...) afin d'assurer à son client une garantie sur la qualité des produits demandés.

En suivant la réglementation algérienne conforme à la réglementation et les normes internationales tout fabricant doit fournir dans la mesure du possible tous les certificats de conformité qu'il possède : [21]

-Certificat Bonne Pratique de Fabrication BPF

-Certificat de conformité à la pharmacopée européenne CEP

-Certificat Drug Master File DMF

-Les différentes certifications ISO surtout ISO 9001

- Fiche de données de sécurité/stabilité.

- Déclarations de conformité spécifiques tels que :

* Déclaration de conformité à la réglementation relative aux solvants résiduels :

« Il convient de rechercher dans l'ensemble des substances et produits (principes actifs, excipients et médicaments) les traces de solvant pouvant subsister après la fabrication ». Chapitre 5.4 « Solvants résiduels » de la pharmacopée européenne. [32]

* Déclaration de conformité à la réglementation relative aux métaux lourds pour les articles de conditionnement et les emballages :

« La somme des niveaux de concentration en plomb, cadmium, mercure et chrome hexavalent présents dans l'emballage ou dans ses éléments ne devra dépasser :

- 100 ppm en masse s'ils sont fabriqués après le 30 juin 2001 » l'article 4 de la directive européenne 94/62/CE du 12 décembre 1994 relative à la gestion des emballages.

L'envoi d'un échantillon est indispensable afin de vérifier sa conformité avec les spécifications produits (contrôle qualité, réalisation d'essai de fabrication...)

La démarche d'agrément fournisseur est propre à chaque entreprise.

Le tableau suivant résume le schéma général des étapes de l'agrément des fournisseurs :

Etapes	Agrément des fournisseurs d'AC	Agrément des fournisseurs de MP
1	Recherche de fournisseurs Envoi des spécifications et projet de cahier des charges	Recherche de fournisseurs Envoi de spécifications et projet de cahier des charges
2	Choix du fournisseur Critères et demande d'échantillons	Tri des réponses des fournisseurs
3	Audit d'évaluation du fournisseur fabricant	Choix d'un (ou deux) fournisseur(s)
4	Essai industriel par le client	Contact de ce(s)

	Machinabilité et étude de stabilité (suivi)	fournisseur(s) Demande d'information complémentaire, d'échantillons pour analyse et envoi du questionnaire Qualité préliminaire
5	Information aux Autorités de Santé Examen du dossier d'enregistrement	Contrôle des échantillons de MP reçus Des lots pilotes et/ou industriels
6	Cahier des charges (plan AQ produit)	Audit d'évaluation du fournisseur et/ou fabricant
7	Agrément du fournisseur d'AC	Transposition pharmaceutique Lots pilotés et/ou industriels, stabilité du médicament
8	Pérennité (surveillance) Audit de suivi	Information des autorités compétentes
9		Cahier des charges finalisé
10		Agrément du fournisseur de la MP
11		Pérennité (surveillance) Audit de suivi

Tableau 3 - Les différentes étapes d'agrément des fournisseurs

D'après les Ateliers Nationaux du Médicament – « La Qualité » -Tours – Février 1998 [28]

Afin de faciliter ce recueil de données et garder une traçabilité de cet acte l'établissement d'un questionnaire qualité fournisseur s'impose ce dernier étant un document confidentiel établi par l'entreprise est applicable pour chaque fournisseur et chaque produit.

On distingue deux types de questionnaires :

-Questionnaire pour les fournisseurs de PA et excipients

-Questionnaire pour les fournisseurs d'AC

d. Qualification fournisseur :

Les Ateliers Nationaux du Médicament, définissent la qualification d'un fournisseur comme étant un « ensemble documenté de preuves et engagements réunis, entre autres, sur l'organisation, les méthodes de fabrication, les contrôles du produit, donnant au client le niveau de confiance approprié pour tenir compte, dans sa libération des lots, des données reçues du fabricant ». [28]

La qualification concerne les fournisseurs déjà agréés depuis 2 ans minimum et elle est axée sur la connaissance du produit chez le fabricant afin d'atteindre « niveau de confiance approprié ».

L'avantage de la qualification est de pouvoir se baser sur les documents et les données tels que les bulletins d'analyse du fournisseur afin de prouver la conformité des produits ce qui engendre :

- « La mise sous Assurance Qualité Produit (AQP) », des matières premières et articles de conditionnement approvisionnés par l'entreprise pharmaceutique.

- Une meilleure connaissance du besoin et une meilleure maîtrise du procédé du fournisseur, dont le résultat attendu est une fiabilité accrue du produit.

- Une diminution des risques, c'est à dire une réduction du nombre et des coûts des non-conformités, aussi bien pour le fournisseur que pour l'entreprise pharmaceutique.

- Rentabiliser les investissements qui ont été nécessaires à la mise en place de la démarche, investissements techniques et économiques aussi bien par la réduction des résultats non-conforme que par la suppression de certain contrôle à la réception..

e.Evaluation du système d'approvisionnement :

L'évaluation du système d'approvisionnement est basée sur le questionnement suivant : [31]

- Qui** est concerné par cette évaluation ?
- Quand** est-ce qu'on procède à cette évaluation ?
- Comment** est gérée cette évaluation ?

QUI ?:

- La qualité et la logistique sont les principaux concernés car leur rapprochement est inévitable vu les objectifs commun et l'obligation du respect des organisations.

Qualité	Logistique
-Au niveau de qualité attendue	-Livrer les produits attendus
-En respectant les exigences et/ou les engagements de service	-Les quantités désirées au bon endroit en temps et en heures

Tableau 04 : Qui : qualité/logistique

- L'environnement de la fonction achats doit entretenir un haut niveau de communication avec ses différents « partenaires » donc il y a l'environnement interne et l'environnement externe.

QUI ? en interne	QUOI ?
R&D	Définition de spécifications produits
Affaires réglementaires	Accès aux textes opposables, voire participation et commentaires
Production	Participation à l'élaboration du CDC et au Plan Qualité pour les aspects industriels
CQ	Connaissances méthodes de contrôles Participation à l'élaboration du CDC
AQ	Rédaction des SOP avec les achats Participation à l'élaboration du CDC Définition de l'audit et du suivi fournisseur
Marketing-Service commerciaux	Participation à la conception des packaging (I et II)+ Recherche emballages innovants
Logistique	Optimisation des flux physique, tailles Logistique de lots, délais

Finance	SOP de traitement, des factures et règlement Gestion de l'engagement fournisseur Politique d'investissement chez les fournisseurs Traitement des litiges (avoirs – indemnisation)
---------	--

Tableau 05 : Qui /Quoi : en interne

QUI ? en externe	QUOI ?
Les Fournisseurs	Degré d'exigences identiques entre les différentes catégories de fournisseurs selon les types de produits

Tableau 06 : Qui /Quoi : en externe

Quand ? :

- En amont : Évaluation préliminaire du fournisseur
 - Données financières
 - Capacité de l'organisme
 - Références
 - Système QSE
 - Produits
- En aval : Évaluation de la capacité du fournisseur
 - Analyse documentaire
 - Visites et Audits : évaluation
 - Évaluation du produit
 - Fabrications tests
 - Qualification en périodes probatoires

Qualification du couple produit - fournisseur

- Définition des critères d'aptitude
- Définition des conditions ou seuils à satisfaire pour que le fournisseur soit déclaré apte à fournir le produit : qualité/ cout/délai.

Comment ? :

Pour l'évaluation du fournisseur on doit respecter les exigences réglementaires, les référentiels, les spécifications du cahier de charge et les clauses du contrat DO-Fournisseurs.

III-A-3.Réception Et Gestion Des Stocks :

Après avoir désigné le couple Produit – Fournisseur, le responsable d'achat passe une commande que le fournisseur doit honorer en respectant toutes les spécifications détaillées dans le cahier de charge notamment les conditions et les délais de livraison.

A l'arrivée des produits ils passeront par une procédure de dédouanement de durée variable selon le pays destinataire. En Algérie "Le délai de dédouanement ne doit pas dépasser les 8 jours de la

déclaration jusqu'à l'enlèvement de la marchandise notamment à l'importation... ", a expliqué M. Bouzina, sous-directeur de la technique douanière à la Direction régionale des Douanes d'Alger port. [33]

Après l'enlèvement des produits, cette dernière arrive à l'entreprise où elle sera réceptionnée par le gestionnaire de stock qui a deux tâches principales :

- La gestion de la zone de stockage
- Contrôle à la réception

III-A-3-1. Gestion De La Zone De Stockage :

-Selon les BPF :

3.18. Les zones de stockage doivent être de taille suffisante pour permettre un stockage ordonné des différentes catégories de produits : matières premières et articles de conditionnement, produits intermédiaires, vrac et finis, produits en quarantaine, libérés, refusés, retournés ou rappelés.

3.19. Les zones de stockage doivent être conçues et adaptées en vue d'assurer de bonnes conditions de stockage. En particulier, elles doivent être propres et sèches et maintenues dans des limites acceptables de température. Les conditions spéciales de stockage éventuellement requises (par exemple température, humidité) doivent être respectées, mesurées et contrôlées.

-Selon la norme ISO 9001 version 2008 :

7.5.5 Préservation du produit

L'organisme doit préserver le produit au cours des opérations internes et lors de la livraison à la destination prévue afin de maintenir la conformité aux exigences. Selon le cas, cette préservation doit inclure l'identification, la manutention, le conditionnement, le stockage et la protection. La préservation doit également s'appliquer aux composants d'un produit.

La zone de stockage doit être:

-De taille suffisamment grande

-Des emplacements spécifiques et étiquetés doivent exister :

- Une zone de **réception** et de **distribution** codifiée en BLANC
- Une zone **quarantaine** codifiée en orange :
- Une zone **produit conforme** codifiée en vert
- Une zone **produit non conforme** codifiée en rouge
- Une zone produit retour fournisseur
- Une zone produit périmé
- Une zone articles de conditionnement imprimés
- Une salle pour les produits toxiques –actifs fermée à clé codifiée en rouge
- Et d'autres zones selon les activités de l'entreprise

-Comportant des indicateurs de T⁰ et HR

-Le traitement de l'air ainsi que des mesures d'hygiène et de sécurité doivent garantir le maintien de l'intégrité des produits.

La gestion des stocks est basée sur les deux règles suivantes :

-Concernant les PA et les excipients la règle à suivre est : FEFO ou First Expire First Out ça veut dire que c'est le produit qui expire le premier qui est mis à la disposition de la production.

-Concernant les AC la règle à suivre est : FIFO ou First In First Out ça veut dire que c'est le produit qui arrive le premier qui est mis à la disposition de la production.

Un logiciel ERP est généralement utilisé afin d'assurer une bonne gestion des stocks

III-A-3-2. Contrôle A La Réception :

La réception des matières a lieu au niveau de la zone de stockage dans un endroit dédié à cette activité et répondant aux exigences des BPF où on doit vérifier par examen visuel :

-la correspondance entre la commande, le bordereau de livraison et les étiquettes du fournisseur : Nom des matières, des fournisseurs, quantités, numéros des lots, ...

-L'intégrité des emballages et des sceaux de la cargaison et l'uniformité des contenants.

-L'absence de contamination, trafique ou endommagement.

-La quantité livrée : nombre de colis, quantité par colis, si la livraison comporte plus d'un seul lot, elle est subdivisée conformément aux numéros de lot du fournisseur...

Toute détérioration du contenant et tout autre problème susceptible de nuire à la qualité du produit est enregistré et fait l'objet d'une enquête.

Si tout est conforme lors de la réception on introduit les matières dans le système informatisé (s'il existe) où on attribuera un numéro de lot interne au lot reçu puis on procédera directement à la mise en quarantaine des matières pour un contrôle de leur qualité : Situation des matières premières, des articles de conditionnement, des produits intermédiaires, vrac ou finis, isolés physiquement ou par d'autres moyens efficaces, dans l'attente d'une décision sur leur libération ou leur refus.

Cette mise en quarantaine se fait suivant le système informatisé au niveau de la zone de stockage et dans un endroit qui lui spécifiquement est dédié.

Une étiquette portant la mention « Produit en quarantaine » et ayant une couleur spécifique doit être collée sur l'emballage externe des matières reçues.

III-A-4. Contrôle De La Qualité :

-Selon le principe des BPF :

« Le contrôle de la qualité concerne l'échantillonnage, l'établissement de spécifications et l'analyse, ainsi que l'organisation, l'établissement des documents et des procédures de libération qui garantissent que des essais nécessaires et appropriés ont bien été effectués, que les matières premières et les articles de conditionnement ne sont pas libérés pour la fabrication, ni les

produits finis libérés en vue de leur vente ou de leur distribution, avant que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante. Le contrôle de la qualité ne se limite donc pas aux activités de laboratoire, mais doit participer à toutes les décisions qui peuvent concerner la qualité du produit. L'indépendance du contrôle de la qualité par rapport à la production est un élément fondamental de son bon fonctionnement ».

« La qualité d'un lot de MP peut être validée grâce au prélèvement et à l'analyse d'un échantillon représentatif ». Lignes directrices n°6

-Selon la norme ISO 9001 version 2008 :

7.4.3 Vérification du produit acheté

L'organisme doit établir et mettre en œuvre le contrôle ou autres activités nécessaires pour assurer que le produit acheté satisfait aux exigences d'achat spécifiées.

8.2.4 L'organisme doit surveiller et mesurer les caractéristiques du produit afin de vérifier que les exigences relatives au produit sont satisfaites. Ceci doit être effectué à des étapes appropriées du processus de réalisation du produit conformément aux dispositions planifiées. La preuve de la conformité aux critères d'acceptation doit être conservée.

Le contrôle de la qualité des produits est indispensable afin d'assurer la qualité, efficacité et sécurité des matières entrant dans la composition du produit fini.

Après le contrôle à la réception un prélèvement est effectué sur les matières et sera directement acheminé au laboratoire de contrôle de la qualité qui après analyse physico-chimique et microbiologique décidera de conformité ou non des produits.

III-A-4-1. Prélèvement :

Une personne chargée du prélèvement des MP/ AC doit être nommé. Le prélèvement doit suivre une méthode bien définie : Échantillonnage, matériel...

Lors du prélèvement deux problèmes se posent :

- Quelle est la méthode d'échantillonnage la mieux adaptée ?
- Quelle est la quantité adéquate à prélever qui sera représentatif des lots ?

a. L'échantillonnage :

-Selon les BPF :

4.25. Des procédures écrites d'échantillonnage doivent être établies et comporter des indications sur les méthodes et le matériel à utiliser, sur les quantités à prélever et sur toutes précautions éventuelles à observer en vue d'éviter la contamination du produit ou toute détérioration de sa qualité.

6.11. Le prélèvement d'échantillons doit être effectué selon des procédures écrites et approuvées précisant :

- la méthode d'échantillonnage

- le matériel à utiliser
- la quantité d'échantillons à prélever
- les instructions pour toute division de l'échantillon
- le type et la nature du récipient à utiliser pour le prélèvement
- l'identification des contenants prélevés
- toute précaution particulière à observer, spécialement lors de l'échantillonnage de produits stériles ou dangereux
- les conditions de stockage
- les instructions de nettoyage et de stockage du matériel de prélèvement

L'échantillonnage est défini comme étant : « une opération au cours de laquelle on ne prélève qu'une partie du lot. »

La Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques (SFSTP) définit l'échantillonnage comme un « processus de prélèvement ou de constitution d'un échantillon comprenant :

- le plan d'échantillonnage (c'est-à-dire l'organisation des prélèvements),
- les prélèvements eux-mêmes, qui peuvent être définis comme « l'acte de soustraire un sous-ensemble à un ensemble en vue de la constitution d'un échantillon ;
- la constitution de l'échantillon à partir des prélèvements ».

L'échantillon doit être aussi homogène et représentatif du lot que possible. Un échantillonnage correct constitue donc un élément essentiel du système d'assurance qualité.

b. Plan D'échantillonnage :

Dans la ligne directrice 4 des BPF, il est précisé que la détermination d'un plan d'échantillonnage doit être fonction de :

- La quantité d'articles reçus
- La qualité exigée
- La nature du matériel
- La méthode de production
- La connaissance du système AQ du fabricant de ces articles

Un plan d'échantillonnage doit donc exister et consiste à définir une règle de décision aboutissant au rejet ou à l'acceptation du lot.

Il est défini par :

- Type du contrôle

- Procédure de prélèvement (plan simple, double, multiple)
- Effectif de l'échantillon

Types De Contrôles : [34]

Il existe trois types de contrôles :

- **Contrôle par attribut** :

Selon la norme NFX06-004 (AFNOR NFX 06-004), le contrôle par attribut est une méthode d'estimation de la qualité relevant, pour chacun des individus de l'échantillon prélevé dans la population, la présence ou l'absence d'un certain caractère qualitatif (attribut) et à compter combien d'entre eux possèdent ou non ce caractère.

Ça concerne surtout le contrôle visuel permettant d'inspecter l'aspect général des AC, et sont parfois menés à l'aide des références suivantes :

- contrôle des couleurs par rapport à un nuancier, ou un triptyque couleur,
- contrôle des AC imprimés par rapport à leur bon à tirer (BAT),
- contrôle de l'aspect général par rapport à un article standard.

La décision finale sur la conformité de la population est prise en fonction du nombre d'individus défectueux détectés dans l'échantillon.

- **Le contrôle par mesure**

Selon la norme NFX 06-004, le contrôle par mesure consiste à prélever un échantillon constitué d'un certain nombre d'individus et à mesurer certaines dimensions ou caractéristiques. Ça concerne les paramètres quantitatifs dont la conformité est comprise entre des valeurs limites.

La décision d'acceptation ou de refus de lot est basée sur le calcul de la moyenne et de la variabilité des mesures, c'est-à-dire leurs dispersions selon une loi normale centrée réduite d'une moyenne m et d'écart type σ (courbe de gauss).

- **Le Contrôle Par Décompte Du Nombre De Défauts**

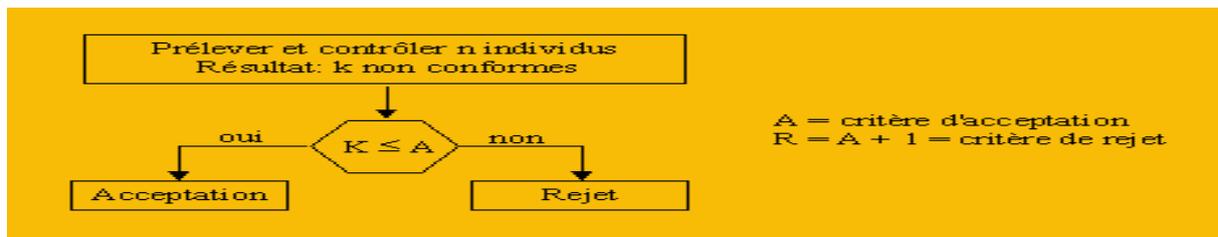
Le nombre de défauts constatés sur chaque individu contrôlé est enregistré.

La décision finale est prise d'après le nombre moyen de défauts par individu.

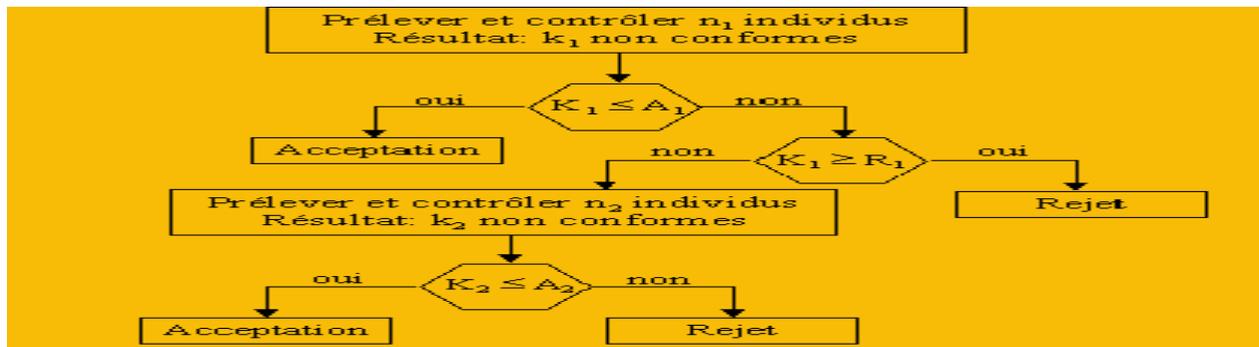
Procédures de prélèvement : [35]

Trois types de prélèvement peuvent être utilisés :

- Plan simple : 1 tirage
- Plan double : 1 ou 2 tirages
- Plan multiple : 1 ou n tirages



-Fig .07 - Plan double



- Fig.07 -Plan multiples

Effectifs De L'échantillon :

La détermination des paramètres d'échantillonnage s'effectue à l'aide des tables de Military Standard : [36]

- MS105D (AFNOR NFX 06-022, 1983) pour le contrôle par attribut

- MS414 (AFNOR NFX 06-023, 1987) pour le contrôle par mesure.

Ainsi la puissance du contrôle est proportionnelle à la taille de l'échantillon ce qui minimise le risque patient et le risque économique.

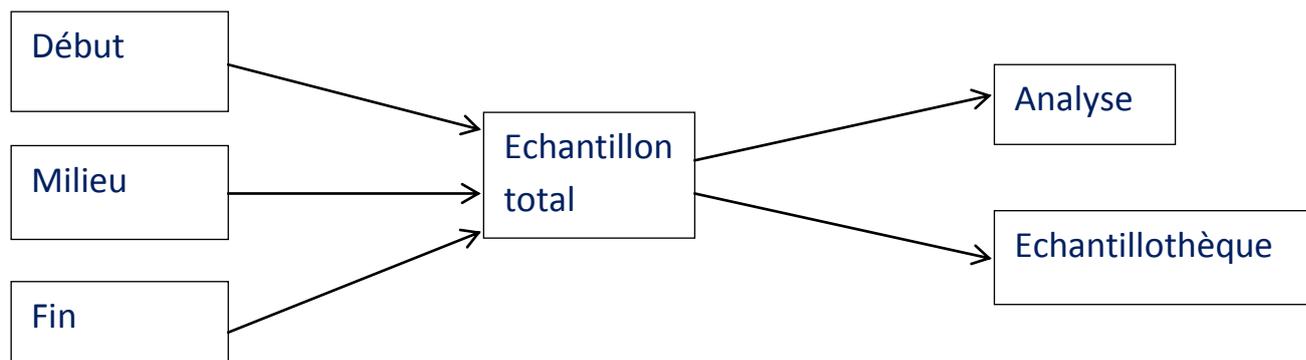
c.Points De Prélèvement :

Selon les BPF : une zone appropriée doit être dédiée au prélèvement des MP et AC, à défaut le prélèvement se fera dans une zone ayant les mêmes conditions requises (classe, T⁰, HR), souvent on a recourt à la salle de pesée.

L'échantillonnage de matières premières uniformes n'exige pas de matériel compliqué : [35]

- Pipettes munies de poires, des tasses ou gobelets, et des louches et des entonnoirs pour les liquides de faible viscosité.
- Une tige de verre pour les liquides très visqueux;
- Spatules ou des pelles pour les solides en poudre et en granulés.
- Cuillère en porcelaine ou en acier inoxydable stérilisable par la chaleur pour les poudres stériles

Le prélèvement s'effectue selon le schéma suivant :



Une fois le prélèvement effectué, il doit être acheminé directement au laboratoire de contrôle qualité afin d'effectuer les différentes analyses exigées.

III-A-4-2. Contrôle Qualité Au Laboratoire :

Chaque entreprise doit être dotée de son propre laboratoire de contrôle qualité ou à défaut sous – traiter une partie ou la totalité de ces analyses dans un laboratoire contrôlé et validé par les autorités compétentes.

a. Contrôle Qualité Des MP :

Il est obligatoire pour toutes les MP quel que soit leur origine, et il doit se référer aux documents suivants :

-Pharmacopées

-Monographies « maison », pour des spécifications propre à l'entreprise non mentionnés dans les monographies des pharmacopées.

-Exigences des autorités sanitaires : Contrôles des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique ou encore des solvants résiduels.

Le contrôle physico- chimique doit être effectué selon la monographie de la MP contenue dans la pharmacopée de référence et elle comporte les paramètres suivant :

- Dénomination ou définition du composé
- Caractères
- Identification
- Essai
- Dosage
- Impuretés
- Conservation

Bien évidemment même si le fournisseur fournit son CEP / DMF, on ne peut pas se prononcer sur la conformité des MP réceptionnées à partir de son bulletin d'analyse.

b. Contrôle Qualité Des AC :

On compte 4 types de méthodes pour le contrôle des AC :

- Les méthodes de contrôle d'aspect
- Les méthodes de contrôle dimensionnel :
- Les méthodes de contrôle par tests (étanchéité, résistance,...)
- Les méthodes de contrôle des matériaux

Suite à ces contrôles on classe les défauts en 4 classes qu'on pourra utiliser par la suite comme des indicateurs de performances pour l'évaluation des fournisseurs :

- classe 1 : défauts rédhibitoires
- classe 2 : défauts critiques
- classe 3 : défauts majeurs
- classe 4 : défauts mineurs

III-B.COMPARAISON ENTRE LES EXIGENCES BPF ET LA NORME ISO 9001-2008 :

Bien que des similitudes existent concernant les exigences de base de la norme ISO 9001.2008 et ceux des BPF. La mise en place ainsi que l'application de ces dernières diffère d'une entreprise à une autre.

On résume les différences entre les exigences BPF et ISO 9001v2008, dans un tableau traitant des quatre étapes clés du circuit des intrants : Achat, sélection des fournisseurs, réception et gestion de la zone de stockage et enfin le contrôle qualité.

ETAPES	BPF	ISO 9001v2008
Achat	<p>5.25 : « L'achat de matières premières est une opération importante qui requiert un personnel possédant une connaissance particulière et approfondie des fournisseurs ».</p> <p>« les spécifications décrivent en détail les exigences auxquelles doivent répondre les produits utilisés ou obtenus au cours de la fabrication. Elles servent de base à l'évaluation de la qualité ».</p> <p>-La notion d'achat ne prend pas en considération la pression commerciale.</p> <p>-Pas de procédure obligatoire.</p> <p>-Exigence de conformité par rapport aux spécifications détaillées dans les BPF.</p> <p>-</p>	<p>« L'organisme doit assurer que le produit acheté est conforme aux exigences d'achat spécifiées. Le type et l'étendue de la maîtrise appliquée au fournisseur et au produit acheté doivent dépendre de l'incidence du produit acheté sur la réalisation ultérieure du produit ou sur le produit final ».</p> <p>-Exigence « Processus achat ».</p> <p>-Exigence « Procédure achat ».</p> <p>-Exigence « Spécification produit ».</p> <p>-Exigence « Maitrise du produit ».</p> <p>-Exigence « Tableau de bord indicateurs de performances » : mesurable avec une fréquence d'analyse, une formule de calcul et un seuil.</p>

<p>Évaluation fournisseurs</p>	<p>5.26. Les matières premières ne doivent être achetées qu'auprès de fournisseurs agréés, cités dans les spécifications correspondantes ; si possible, l'achat doit se faire directement chez le producteur. Il est souhaitable que le fabricant du médicament discute avec les fournisseurs les spécifications qu'il a établies pour les matières premières. De même, il est utile que tous les aspects de la production et du contrôle des matières premières en question, y compris la manutention, l'étiquetage, les exigences de conditionnement ainsi que les procédures de réclamation et de refus soient discutés avec le producteur ou le fournisseur.</p> <ul style="list-style-type: none"> -Exigence d'agrément fournisseur sans toutefois expliquer le sens. -L'achat direct chez le fournisseur peut avoir une incidence entre autres sur les délais de livraison ayant un impact direct sur la rentabilité de l'entreprise. -Pas de procédure obligatoire concernant l'évaluation des fournisseurs. -Les négociations ne concernent que les aspects techniques « Qualité ». 	<p>7.4.1-... L'organisme doit évaluer et sélectionner les fournisseurs en fonction de leur aptitude à fournir un produit conforme aux exigences de l'organisme. Les critères de sélection, d'évaluation et de réévaluation doivent être établis. Les enregistrements des résultats des évaluations et de toutes les actions nécessaires résultant de l'évaluation doivent être conservés.</p> <p>7.4.3. Vérification du produit acheté : « ... Lorsque l'organisme ou son client a l'intention d'effectuer des vérifications chez le fournisseur, l'organisme doit faire état, dans les informations relatives aux achats, des dispositions pour la vérification et des modalités de libération du produit prévues.</p> <ul style="list-style-type: none"> -Exigence « Procédure évaluation fournisseurs » avec une liste de critères sous forme de grille d'évaluation. -Exigence « Classement fournisseurs » selon le résultat de l'évaluation. -Vérification possible par « Audit terrain ». -Selon l'exigence « relation mutuellement bénéfique avec le fournisseur » toutes informations doit être communiquées à ce dernier et une relation de collaboration doit être prioritaire.
--------------------------------	---	---

<p>Réception et gestion de la zone de stockage</p>	<p>3.18. Les zones de stockage doivent être de taille suffisante pour permettre un stockage ordonné des différentes catégories de produits : matières premières et articles de conditionnement, produits intermédiaires, vrac et finis, produits en quarantaine, libérés, refusés, retournés ou rappelés.</p> <p>3.19. Les zones de stockage doivent être conçues et adaptées en vue d'assurer de bonnes conditions de stockage. En particulier, elles doivent être propres et sèches et maintenues dans des limites acceptables de température. Les conditions spéciales</p>	<p>7.5.5 Préservation du produit L'organisme doit préserver le produit au cours des opérations internes et lors de la livraison à la destination prévue afin de maintenir la conformité aux exigences. Selon le cas, cette préservation doit inclure l'identification, la manutention, le conditionnement, le stockage et la protection. La préservation doit également s'appliquer aux composants d'un produit.</p> <ul style="list-style-type: none"> -Exigence « Processus gestion de la zone de stockage ». -Exigence « Procédure gestion de la zone de stockage ». -Exigence « tableau de bord indicateurs
--	---	--

	<p>de stockage éventuellement requises (par exemple température, humidité) doivent être respectées, mesurées et contrôlées.</p> <p>4.22. La réception de chaque matière première (dont les produits vrac, intermédiaires et finis) et des articles de conditionnement primaire, extérieur ou imprimé doit faire l'objet d'une procédure et d'enregistrement écrits à réception pour chaque livraison.</p> <p>4.24. L'étiquetage interne, la quarantaine, le stockage des matières premières, des articles de conditionnement et des autres produits doivent faire l'objet de procédures écrites.</p> <p>-Exigence « Procédure gestion des stocks ». -Exigence « Procédure Réception MP/AC ». -Exigence« Procédure d'étiquetage ». -Exigences technique :Espace, conditions...</p>	<p>de performances ».</p>
<p>Contrôle qualité</p>	<p>« Le contrôle de la qualité concerne l'échantillonnage, l'établissement de spécifications et l'analyse, ainsi que l'organisation, l'établissement des documents et des procédures de libération qui garantissent que des essais nécessaires et appropriés ont bien été effectués, que les matières premières et les articles de conditionnement ne sont pas libérés pour la fabrication, ni les produits finis libérés en vue de leur vente ou de leur distribution, avant que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante. Le contrôle de la qualité ne se limite donc pas aux activités de laboratoire, mais doit participer à toutes les décisions qui peuvent concerner la qualité du produit. L'indépendance du contrôle de la qualité par rapport à la production est un élément fondamental de son bon fonctionnement ».</p> <p>4.25. Des procédures écrites</p>	<p>7.4.3 Vérification du produit acheté L'organisme doit établir et mettre en œuvre le contrôle ou autres activités nécessaires pour assurer que le produit acheté satisfait aux exigences d'achat spécifiées.</p> <p>8.2.4 L'organisme doit surveiller et mesurer les caractéristiques du produit afin de vérifier que les exigences relatives au produit sont satisfaites. Ceci doit être effectué à des étapes appropriées du processus de réalisation du produit conformément aux dispositions planifiées. La preuve de la conformité aux critères d'acceptation doit être conservée.</p> <p>-Exigence « Processus contrôle qualité ». -Exigence « Procédure contrôle qualité ». -Exigence «Tableau de bord indicateurs de performances »</p>

<p>d'échantillonnage doivent être établies et comporter des indications sur les méthodes et le matériel à utiliser, sur les quantités à prélever et sur toutes précautions éventuelles à observer en vue d'éviter la contamination du produit ou toute détérioration de sa qualité.</p> <p>4.26. Des procédures écrites doivent être établies pour le contrôle des produits aux différentes étapes de fabrication, détaillant les méthodes et le matériel à utiliser. Les contrôles réalisés doivent être enregistrés.</p> <p>*6.7.Documentation exigée :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les spécifications ; - les procédures d'échantillonnage - les procédures de contrôle et les enregistrements (y compris les documents de travail et/ ou les cahiers de laboratoire) - les rapports et/ou les certificats d'analyse ; - les données concernant la surveillance de l'environnement, lorsque cela s'impose ; - les enregistrements obtenus lors de validation des méthodes de contrôle, le cas échéant ; - les procédures et les enregistrements concernant l'étalonnage des instruments et la maintenance du matériel. <p>-Exigence « Procédure maitrise des non-conformité ».</p>	<p>8.3 L'organisme doit assurer que le produit qui n'est pas conforme aux exigences relatives au produit est identifié et maîtrisé de manière à empêcher son utilisation ou fourniture non intentionnelle. Une procédure documentée doit être établie pour définir les contrôles ainsi que les responsabilités et autorités associées pour le traitement du produit non conforme.</p> <p>-Exigence « Procédure maitrise de produits non conforme et traitement de non-conformité ».</p>
---	---

L'élément essentiel pour faire fonctionner une entreprise, c'est le personnel. Et là aussi des différences existent entre la norme ISO 9001v2008 et les BPF.

	BPF	ISO 9001v2008
Personnel	<p>Le chapitre 2 donne les exigences concernant le personnel d'une entreprise pharmaceutique :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Nombre suffisant -Qualifié : formation initiale + expérience pratique. -Formations continues -Exigence de procédure définissant : Responsabilités, fiches de fonction et un organigramme. -trois postes clés : pharmacien responsable, chef du département de production et chef du département du contrôle de la qualité. 	<p>6.2 Ressources humaines, englobe les exigences de la norme pour le personnel afin d'atteindre les objectifs :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Organigramme -Qualifié : formation initiale et professionnelle, du savoir-faire et de l'expérience. -Exigence « processus gestion des ressources humaines». -Exigence « procédure recrutement personnel » avec un plan annuel. -Exigence « fiche de poste » -Exigence « Procédure évaluation des compétences » : évaluation des cadres, évaluation des maîtrises et exécution, un système de notation basée sur des critères bien définis... -Exigence « Procédure de formation » comprenant les formations en interne, en externe et un plan de formation.

CHAPITRE VI :

APPLICATION INDUSTRIELLE

INTRODUCTION :

Dans ce chapitre, on verra en pratique la gestion des intrants au niveau de deux entreprises pharmaceutique PHARMIDAL.NS et VETOPHARM.PRO possédant chacune un système d'assurance qualité basé sur les bonnes pratiques de fabrication et aussi pour VETOPHARM.PRO un système de management de qualité conforme aux exigences de la norme ISO9001v2008 pour lequel l'entreprise a obtenu sa certification.

Afin de mettre en évidence les différences entre ces deux systèmes, on a pris comme exemple un excipient en commun : le polysorbate 80.

VI-A.PRESENTATION du groupe PHARMIDAL.NS /VETOPHARM PRO :

Le groupe pharmaceutique VETOPHARM leader algérien de la distribution des médicaments vétérinaires comprend trois filiales : Pharmidal.ns, Vetopharm Pro et Vetopharm commercial, le client exclusif de Vetopharm pro.

Créé en 2002 par les deux fondateurs du groupe Mr KHATTABI Ali et Dr KHATTABI Brahim ; entrée en activité en 2003 par le conditionnement primaire et secondaire des formes sèches à usage vétérinaire.

En 2006, la naissance de PHARMIDAL est marquée par l'acquisition d'une ligne complète de fabrication de sirop et suspension.

En 2008 : création d'une nouvelle unité de conditionnement primaire et secondaire des antibiotiques (formes sèches).

En 2011 : mise en service d'une nouvelle unité de fabrication des poudres solubles.

L'année 2012 a connu la fusion du groupe avec le laboratoire tunisien « PHARMAGHREB » et sa division en trois filiales :

-Pharmidal.ns partenaires de PHARMAGHREB dans la production des médicaments à usage humain.

-Vetopharm.PRO, dédiée à la production des médicaments à usage vétérinaire.

-Vetopharm commercial, dédiée à la distribution des produits à usage vétérinaire et client exclusif de vetopharm.pro.

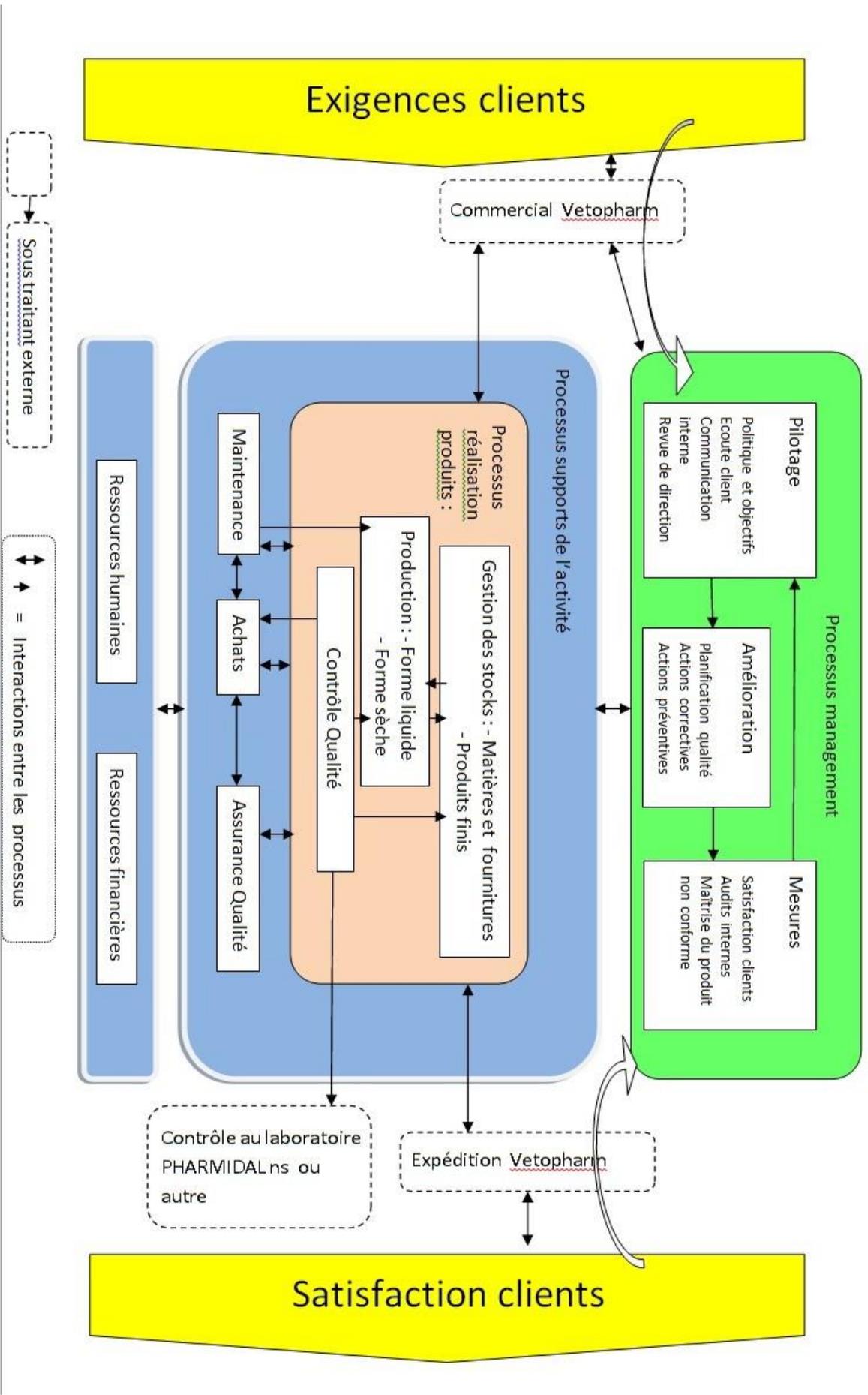
Ainsi que l'inauguration et la mise en service d'une unité de fabrication des formes injectables stériles (1ere unité à l'échelle nationale destinée à l'usage vétérinaire).

En 2013, validation du laboratoire de contrôle qualité au niveau de Pharmidal.ns par le laboratoire national de contrôle des produits pharmaceutiques.

En 2014, validation ministérielle et la mise en service de la nouvelle unité de formes sèches destinées à l'usage humain au niveau de Pharmidal.ns.

Fig.09 :Processus VETOPHARM.PRO

Cartographie des processus Vetopharm Pro



VI-A-1.LA GAMME DES PRODUITS VETOPHARM.PRO :

Poudre solubles:

- Oxytetracycline 50%
- Trialplucine
- oxomid
- biorepas
- biacalcium
- V.M.O
- Suramox
- Bioamoxy

Formes liquides:

- Procox (anti-coccidien)
- Verzol (anti-parasitaire)
- Albendavet (anti-parasitaire)
- Biaprim(anti-infectieux)
- Doxynil (anti-infectieux)
- Aminovitol (vitamines)
- Vit AD3E (vitamines)
- Vit E 15% (vitamine)
- Ivoral(anti-parasitaire)

VI-A-2.La GAMME DES PRODUITS PHARMIDAL.NS :

Forme liquides :

- Narufene 2%
- Dipril
- Laxafine
- Ponctuel
- Minoxidil 2% et 5%
- Ascalol
- Rivastig
- Carbodal 5%

Forme sèche :

- Acticarbinecps (charbon + papavérine)
- Diosmine 600
- Trimetazedine 20mg
- Timoferol (fer sérique + vit C)
- Loperamide 2mg
- Acebutolol
- Antarene (ibuprofene200mg et 400mg)

VI-B.PRESENTATION DU POLYSORBATE 80 :

Le polysorbate 80 ou TWEEN 80, fait partie de la famille des Tween®, esters d'acides gras et d'anhydrosorbitoléthoxylé

(X = OH ou O-(CH₂CH₂)_n-H ou RCO₂ (résidus d'acides gras)).

Ce sont des tensioactifs non ioniques dérivés polyoxyéthylène des tensioactifs Span®, esters d'acides gras et d'anhydrosorbitol.

Les tensioactifs Tween® sont hydrophiles, généralement solubles ou dispersibles dans l'eau, et solubles à des degrés variés dans les liquides organiques. Ils sont utilisés pour des émulsifications H/E, dispersions ou solubilisations d'huiles, et mouillages.

Le polysorbate 80 de formule générale : C₆₄H₁₂₄O₂₆ et également connu sous le nom de polyoxyéthylène- sorbitan -20 mono- oléate, est obtenue par un mélange de sorbitol partiellement estérifié et de ses mono- et dianhydrides avec de l'acide oléique commercial alimentaire, condensé avec environ 20 moles d'oxyde d'éthylène par mole de sorbitol et de ses anhydrides grâce à un procédé particulier en trois étapes : De l'eau est d'abord retirée du sorbitol pour former un sorbitane, qui est ensuite partiellement estérifié avec un acide gras naturel, finalement l'oxyde d'éthylène est ajouté en présence d'un catalyseur pour donner un produit final pratiquement exempt de résidus d'oxyde d'éthylène et une très faible concentration en dioxydes. [37]

CARACTERISTIQUES :

Selon la pharmacopée européenne 7^{ème} édition : [39]

- Aspect à 20°C Liquide jaune clair
- Indice d'acide ≤ 2.0 mg KOH / g
- Indice de saponification 45 - 55 mg KOH / g
- Indice d'hydroxyle 65-80 mg KOH / g
- Teneur en eau ≤ 3 %
- Teneur en Dioxane ≤ 10
- Teneur en oxyde d'éthylène ≤ 1
- pH (1%) 6-7.5
- Couleur (Gardner) ≤ 6
- Indice de peroxyde ≤ 10
- Métaux lourds ≤ 10 ppm
- Cendre totales ≤ 0.25%
- HLB 14.9
- Comportement dans l'eau à 20°C Miscible
- Soluble dans Ethanol, IPA (10% à 25°C)

PROPRIETES :

Le polysorbate 80 est un excipient utilisé comme un agent solubilisant agissant comme un tensio-actif en industrie pharmaceutique et cosmétique entrant dans la préparation des lotions, des huiles de vitamines, des vaccins, des préparations injectables mais aussi des comprimés. [38]

PRESENTATIONS :

Fût plastique de 200 kg – tonnelet de 25 kg.

FICHE TECHNIQUE DU POLYSORBATE 80 :

Selon la pharmacopée européenne 7^{ème} édition :

POLYSORBATE 80

Polysorbatum 80

DÉFINITION :

Mélange d'esters partiels d'acides gras, principalement d'*Acide oléique (0799)*, et de sorbitol et de ses anhydrides, éthoxylés par environ 20 moles d'oxyde d'éthylène par mole de sorbitol et d'anhydrides de sorbitol.

CARACTÈRES :

Aspect : liquide limpide ou légèrement opalescent, huileux, incolore ou jaune-brun.

Solubilité : dispersible dans l'eau, dans l'éthanol anhydre, dans l'acétate d'éthyle et dans le méthanol, pratiquement insoluble dans les huiles grasses et dans la paraffine liquide.

Densité : environ 1,10.

Viscosité : environ 400 mPa·s à 25 °C.

IDENTIFICATION :

Première identification : A, D.

Seconde identification : B, C, D, E.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (2.2.24).

Comparaison : spectre de référence du polysorbate 80 de la Ph. Eur.

B. Indice d'hydroxyle (voir Essai).

C. Indice de saponification (voir Essai).

D. Composition en acides gras (voir Essai).

E. Dissolvez 0,1 g de polysorbate 80 dans 5 mL de *chlorure de méthylène R*. Ajoutez 0,1 g de *nitrate de cobalt R* et 0,1 g de *dithiocyanate de potassium R*. Agitez à l'aide d'une baguette de verre. La solution devient bleue.

ESSAI :

Indice d'acide (2.5.1) : au maximum 2,0.

Dissolvez 5,0 g de polysorbate 80 dans 50 mL du mélange de solvants prescrit.

Indice d'hydroxyle (2.5.3, Procédé A) : 65 à 80.

Indice de peroxyde : au maximum 10,0.

Introduisez 10,0 g de polysorbate 80 dans un vase à précipiter de 100 mL et dissolvez dans 20 mL d'*acide acétique glacial R*.

Ajoutez 1 mL de *solution saturée d'iodure de potassium R*, agitez et laissez reposer pendant 1 min. Ajoutez 50 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et un agitateur magnétique.

Titrez par le *thiosulfate de sodium 0,01 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (2.2.20). Effectuez un titrage à blanc.

Déterminez l'indice de peroxyde à l'aide de l'expression suivante :

n_1 = volume de thiosulfate de sodium 0,01 M nécessaire pour la substance à examiner, en millilitres,

n_2 = volume de thiosulfate de sodium 0,01 M nécessaire pour le titrage à blanc, en millilitres,

M = molarité de la solution de thiosulfate de sodium, en moles par litre,

m = masse de substance à examiner, en grammes.

Indice de saponification (2.5.6) : 45 à 55, déterminé sur 4,0 g de polysorbate 80.

Utilisez 30,0 mL d'hydroxyde de potassium alcoolique 0,5 M, chauffez à reflux pendant 60 min et ajoutez 50 mL d'éthanol anhydre R avant le titrage.

Composition en acides gras (2.4.22, Procédé C). Utilisez le mélange de substances d'étalonnage du tableau 2.4.22.-3.

Colonne :

— matériau : silice fondue,

— dimensions : $l = 30$ m, $\varnothing = 0,32$ mm,

— phase stationnaire : macrogol 20 000 R (épaisseur du film 0,5 μ m).

Gaz vecteur : hélium pour chromatographie R.

Vitesse linéaire : 50 cm/s.

Température :

	Intervalle (min)	Température (C°)
Colonne	0-14	80 → 220

	14-54	220
Chambre à injection		250
Détecteur		250

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 µL.

Composition du mélange des acides gras constitutifs du polysorbate 80 :

- acide myristique : au maximum 5,0 pour cent,
- acide palmitique : au maximum 16,0 pour cent,
- acide palmitoléique : au maximum 8,0 pour cent,
- acide stéarique : au maximum 6,0 pour cent,
- acide oléique : au minimum 58,0 pour cent,
- acide linoléique : au maximum 18,0 pour cent,
- acide linoléique : au maximum 4,0 pour cent.

Oxyde d'éthylène et dioxane : au maximum 1 ppm d'oxyde d'éthylène et 10 ppm de dioxane.

Chromatographie en phase gazeuse à espace de tête (2.2.28).

Solution mère d'oxyde d'éthylène. Prélevez 0,5 mL d'une solution commerciale d'oxyde d'éthylène dans du chlorure de méthylène (50 mg/mL) et complétez à 50,0 mL avec de l'eau R.

[NOTE] : cette solution reste stable pendant 3 mois si elle est conservée à - 20 °C en flacons munis d'une capsule à sertir avec membrane silicone/polytétrafluoroéthylène]. Laissez la solution atteindre la température ambiante, puis prélevez-en 1,0 mL et complétez à 250,0 mL avec de l'eau R.

Solution mère de dioxane. Prélevez 1,0 mL de dioxane R et complétez à 200,0 mL avec de l'eau R. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'eau R.

Solution mère d'acétaldéhyde. Dans une fiole jaugée de 100 mL, pesez environ 0,100 g d'acétaldéhyde R et complétez à 100,0 mL avec de l'eau R. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'eau R.

Solution étalon. A 6,0 mL de solution mère d'oxyde d'éthylène, ajoutez 2,5 mL de solution mère de dioxane, puis complétez à 25,0 mL avec de l'eau R.

Solution à examiner (a). Dans un flacon à espace de tête de 10 mL, pesez 1,00 g de polysorbate 80. Ajoutez 2,0 mL d'eau R, puis scellez immédiatement le flacon avec une membrane silicone/polytétrafluoroéthylène et une capsule d'aluminium.

Mélangez soigneusement.

Solution à examiner (b). Dans un flacon à espace de tête de 10 mL, pesez 1,00 g de polysorbate 80. Ajoutez 2,0 mL de solution étalon, puis scellez immédiatement avec une membrane silicone/polytétrafluoroéthylène et une capsule d'aluminium.

Mélangez soigneusement.

Solution témoin. Dans un flacon à espace de tête de 10 mL, introduisez 2,0 mL de solution mère d'acétaldéhyde et 2,0 mL de solution mère d'oxyde d'éthylène, puis scellez immédiatement avec une membrane silicone/polytétrafluoroéthylène et une capsule d'aluminium. Mélangez soigneusement.

Colonne :

— matériau : silice fondue,

— dimensions : l = 50 m, Ø = 0,53 mm,

— phase stationnaire : poly (diméthyl)(diphényl)siloxane R (5 µm).

Gaz vecteur : hélium pour chromatographie R.

Débit : 4,0mL/min.

Rapport de division : 1:3,5.

Conditions d'espace de tête statique pouvant être utilisées :

— température d'équilibrage : 80 °C,

— durée d'équilibrage : 30min.

Température :

	Intervalle (min)	Température (C)
Colonne	0-18	70 → 250
	18-23	250
Chambre à injection		85
Détecteur		250

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1,0 mL des solutions à examiner (a) et (b) et de la solution témoin.

Rétention relative par rapport à l'oxyde d'éthylène (temps de rétention = environ 6,5 min) :
acétaldéhyde = environ 0,9 ; dioxane = environ 1,9.

Conformité du système : solution témoin :

— résolution : au minimum 2,0 entre les pics dus à l'acétaldéhyde et à l'oxyde d'éthylène.

Calculez la teneur en oxyde d'éthylène à l'aide de l'expression suivante :

$$2 C_{EO} * A_a / A_b - A_a$$

C_{EO} = concentration en oxyde d'éthylène ajouté dans la solution à examiner (b), en microgrammes par millilitre,

A_a = surface du pic dû à l'oxyde d'éthylène dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a),

A_b = surface du pic dû à l'oxyde d'éthylène dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b).

Calculez la teneur en dioxane à l'aide de l'expression suivante :

$$2 \cdot 1,03 \cdot C_D \cdot A_{a1} / A_{b1} - A_{a1}$$

C_D = concentration en dioxane ajouté dans la solution à examiner (b), en microlitres par millilitre, 1,03 = masse volumique du dioxane, en grammes par millilitre,

$A_{a'}$ = surface du pic dû au dioxane dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a),

$A_{b'}$ = surface du pic dû au dioxane dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b).

Métaux lourds (2.4.8) : au maximum 10 ppm.

2,0 g de polysorbate 80 satisfont à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de solution à 10 ppm de plomb (Pb) R.

Eau (2.5.12) : au maximum 3,0 pour cent, déterminé sur 1,00 g de polysorbate 80.

Cendres totales (2.4.16) : au maximum 0,25 pour cent, déterminé sur 2,0 g de polysorbate 80.

CONSERVATION :

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

VI-C. Gestion du POLYSORBATE 80 comparaison entre PHARMIDAL.NS et VETOPHARM-PRO :

VI-C-1.ACHAT :

Selon le guide des Bonne Pratiques de Fabrication (1 – Chapitre 5- point 5.25), il est dit que « l'achat des matières premières est une opération importante qui requiert un personnel possédant une connaissance particulière et approfondie des fournisseurs ».

Selon la norme ISO 9001 version 2008, il est exigé que « L'organisme doit assurer que le produit acheté est conforme aux exigences d'achat spécifiées. Le type et l'étendue de la maîtrise appliquée au fournisseur et au produit acheté doivent dépendre de l'incidence du produit acheté sur la réalisation ultérieure du produit ou sur le produit final.

L'achat du polysorbate 80 au niveau des laboratoires PHARMIDAL.NS et VETOPHARM-PRO est de la responsabilité du service achat auquel sont attribués :

-Deux responsables achat l'une pour l'achat international et l'autre pour l'achat national ayant une formation initiale en biologie animale.

-Des locaux dédiés à cet effet.

-Un système informatique QAD lié aux différents services.

Par absence de procédure écrite, la transmission des informations au niveau de PHARMIDAL.NS s'est faite oralement par les responsables.

Par contre l'application de la norme ISO 9001 version 2008 au niveau de VETOPHARM-PRO impose l'identification des différents processus de l'entreprise notamment PROCESSUS ACHAT (codifié PO.ACH.001 H) contenant le logigramme suivant :

Entrants	Actions	Sortant	Procédures
	Besoin d'acheter ou de s'approvisionner		
Demande d'achat	Prise en charge de la demande	Demande d'achat	PRO. Achat + deux instructions internes
Demande d'achat	Consultation fournisseur	Demande d'offre	PRO. Evaluation fournisseur
Bon de commande	ACHAT	Produit acheté	Instruction interne

Et par conséquent toutes les informations communiquées ont été renforcées par l'appui documentaire.

VI-C-1-1.L'identification des besoins :

Au niveau des deux laboratoires l'achat s'effectue par un appel d'offre lancé aux fabricants, fournisseurs ou encore les revendeurs locaux après l'identification des besoins :

Qualitatifs :

Au niveau des deux laboratoires le service de contrôle qualité établit les spécifications qualité à partir de la pharmacopée, du dossier technique mais aussi des observations et les réserves sur l'ancien arrivage, en collaboration avec le service d'assurance qualité.

Dans le cas du polysorbate 80 c'est essentiellement sa viscosité qui diffère d'un fournisseur à un autre et qui a un impact direct sur la qualité du produit fini.

Pour tous les excipients on exige un CEP conformément à la réglementation en vigueur.

Quantitatifs :

Au niveau du laboratoire PHARMIDAL.NS, on identifie les besoins quantitatifs à partir des données suivantes :

- L'inventaire de fin d'année des stocks établi par le responsable des stocks.
- Les bons de commande en cours
- Le prévisionnel annuel des ventes établi par le service commercial en collaboration avec le service d'assurance qualité et la direction technique.
- Le programme d'importation annuel.
- Les capacités de production établies par le responsable de production.
- Les capacités financières établies par le service des finances.

Les besoins quantitatifs sont calculés par le système informatique QAD option Planification en tenant compte des données logistiques.

La différence observée au niveau de VETOPHARM-PRO, est que le prévisionnel des ventes s'effectue par le service commercial de l'entreprise VETOPHARM, le grossiste exclusif du laboratoire, puis il est validé par le gérant. Cette étape est identifiée au niveau de la cartographie comme un processus externalisé.

Logistiques :

Pour la préservation des produits il faut préciser la qualité de l'emballage souhaité mais aussi les mentions légales conformément aux BPF mais aussi aux spécifications internes et cela est valable pour les deux laboratoires.

Avant de passer commande il faut prendre en considération :

- Les délais de livraison :
 - Fournisseur étranger : au moins 3 mois.
 - Fournisseur local : selon la localisation du fournisseur par rapport à l'entreprise mais généralement les délais n'excède pas 1 mois.

Au niveau de VETOPHARM-PRO, les délais de livraison sont retenus comme critère pour l'évaluation des fournisseurs.

- Les modalités de transport : Avion, bateau... selon l'évaluation des frais de transport.
- Le programme d'importation prévisionnel déposé au niveau du ministère de commerce.
- La durée de dédouanement : qui ne doit pas dépassée 1 mois car en cas de retard l'entreprise paye des frais supplémentaires.
- La durée du contrôle qualité des MP et AC qui dure au minimum une semaine (dépend de la disponibilité du personnel, des réactifs et des équipements).

Le point positif chez VETOPHARM-PRO s'observe au niveau du questionnaire qualité envoyé par le laboratoire à ces différents clients et soulevant des paramètres critiques : qualité, quantité et logistique mais aussi d'éventuelles remarques et cela conformément à l'exigence « orientation client » de la norme ISO 9001/2008.

VI-C-2.Le choix des fournisseurs :

Il n'y a ni procédure écrite, ni système d'évaluation des fournisseurs et donc pas de classement des fournisseurs au niveau de PHARMIDAL.NS.

Suite à l'appel d'offre lancée aux différents fournisseurs susceptibles de fournir les MP/AC, les fournisseurs intéressés envoient leurs bulletins d'analyses accompagnés du prix unitaire.

Le laboratoire de contrôle qualité avec le service d'assurance qualité valident les bulletins d'analyses et une liste de fournisseurs agréés est établit.

Ici les fournisseurs ne répondent à aucun questionnaire qualité, seules les CEP, DMF, GMP et la lettre d'accès sont exigés.

Pour le choix définitif du fournisseur le prix reste le paramètre décisif. L'entreprise passera la commande auprès du fournisseur le moins cher, ayant le bulletin d'analyse validé et présentant les certificats CEP/DMF exigés auquel on a communiqué les exigences logistiques.

Les délais de livraison ne sont pas retenus comme critère de choix fournisseur.

Pour le polysorbate 80 on s'approvisionne généralement auprès du fabricant direct (dont le nom n'a pas été communiqué) conformément aux BPF mais aussi parce que c'est lui qui offre le prix le moins cher sauf que l'origine asiatique (Chine ou Inde) pose un problème de transport ayant un impact sur les délais de livraison mais aussi sur les frais de transport et de dédouanement.

La dernière commande a pris un retard de 3 mois avant d'être réceptionnée.

Contrairement à PHARMIDAL.NS le laboratoire VETOPHARM-PRO choisi ces fournisseurs en appliquant une procédure validée : « PRO. Evaluation fournisseurs »

L'évaluation est réalisée annuellement suivant un planning ou à chaque fourniture si celle-ci se fait à un intervalle supérieur à une année pour chaque catégorie (MP, AC, consommables, services). Elle est basée sur une grille d'évaluation comprenant différents paramètres incluant aussi un système de notation :

- Qualité-coefficient 12
- Livraison-coefficient 9
- Prix-coefficient 4
- Relation fournisseur après-vente - coefficient 3
- Développement fournisseur - coefficient 2

A l'issu de l'évaluation les fournisseurs sont classés en 4 catégories :

A : très satisfaisant =3	B : Satisfaisant =2	C : Acceptable =1	D : Insatisfaisant =0
-----------------------------	------------------------	----------------------	--------------------------

Le résultat de l'évaluation permet de classer les fournisseurs :

- Soit en fournisseurs classés et agréés (A, B, C) (IMP.ACH.013)
- Soit en liste rouge des fournisseurs (IMP.ACH.012)
- Le statut de fournisseur qualifié est attribué au fournisseur des MP –VRAC.

Les résultats sont regroupés sous forme d'un compte rendu (IMP.SMQ.019) et les informations concernant chaque fournisseur sont communiquées à l'intéressé, toujours en respectant les exigences de la norme ISO 9001/2008 : « Relation mutuellement bénéfique avec les fournisseurs ».

Concernant le polysorbate 80 le laboratoire a évalué plusieurs fournisseurs, et une liste de classement fournisseurs a été établie :

PINTALUBA /Espagne	Satisfaisant
SINTOFARM/Espagne	Satisfaisant
Source NOUN*	Insatisfaisant → Liste rouge

*Ce fournisseur a été classé en liste rouge suite au non -respect des délais de livraison, il a obtenu une note éliminatoire = 0.

Donc suite à la demande achat (sur logiciel QAD) le responsable achat lance un appel d'offre aux fournisseurs classés. Suite aux réponses des fournisseurs, on établit un tableau comparatif des offres contenant les mentions : Fournisseur, Désignation produit, N° proformat, date, prix, délais de livraison et classement fournisseur.

Le choix final sera validé par le gérant du laboratoire et un bon de commande est lancé par le responsable achat. Ce dernier est le seul interlocuteur avec le fournisseur.

VI-C-3. Réception et gestion de la zone de stockage :

VI-C-3-1. Gestion de la zone de stockage :

Conformément aux BPF, les deux entreprises possède un espace consacré au stockage de leurs intrants mais aussi leurs sortants.

Au niveau de PHARMIDAL.NS elle est divisée en deux grandes zones :

ZONE I : MP/AC

- Une zone de réception délimitée par une ligne jaune
- Une zone quarantaine délimitée par une ligne blanche
- Une zone MP/AC conforme délimitée par une ligne verte
- Une zone MP /AC non conforme délimitée par une ligne rouge
- Une salle pour les produits dangereux et toxique fermée à clé et dont l'accès est limité aux personnels autorisés
- Une zone produits retour

ZONE II : Produits finis et semis -finis

- Une zone quarantaine délimitée par ligne blanche
- Une zone produit conforme délimitée par une ligne verte
- Une zone produit non conforme délimitée par une ligne rouge
- Une zone produit périmé

Toutes les informations sont reportées sur le système informatique QAD afin de maîtriser la gestion des stocks : les codes articles, descriptions d'articles, les dates de réception, les quantités et dates de péremptions.

La mise à disposition des PA et excipient est soumise à la règle FEFO (le cas du polysorbate 80).

La mise à disposition des AC est soumise à la règle FIFO.

Les problèmes évoqués par le personnel :

-Espace de stockage insuffisant rendant difficile le respect des zones.

-Espace de stockage insuffisant rendant très difficile l'accès à certains produits.

-Travail contraignant nécessitant beaucoup d'effort physique : l'accès à certains produits ne se fait que manuellement (impossible par un transpalette)

-Absence de planification : en effet les ordres de fabrication sont lancés le jour même que la date de prévue pour la fabrication donc les gestionnaires de stocks ne sont pas prévus à l'avance pour la préparation de la commande de la production ce qui a pour conséquence un retard retentissant directement sur les délais de fabrication (ceci concerne les employés de PHARMIDAL.NS).

L'espace de stockage au niveau de VETOPHARM-PRO est divisée en trois grandes zones : zone MP et semi fini, zone AC et zone produits finis. Avec le même système de zoning : zone réception, quarantaine, conforme, non- conforme, retour, périmé,...

En effet au niveau de VETOPHARM-PRO, les OF (ordres de fabrication) sont lancés directement sur logiciel QAD comprenant : une date de création, une date de lancement, une date d'échéance et quantité. Avertissant ainsi le responsable des stocks des fabrications à venir.

Le logigramme contenue dans le processus « gestion des stocks » reprend les étapes clés de la gestion :

Entrants	Actions	Sortants	Procédures
Inventaire	Gestion quantitative	Prévisionnel	PRO.Gestion des stocks
Programme production	Demande d'achat	Demande d'achat	
Livraison	Réception	Contrôle visuel Vérification BL Contrôle quantitatif	Instruction de réception et de contrôle quantitatif
	Mise à jour du stock		Logiciel QAD

VI-C-3-2. Contrôle à la réception :

Au niveau des deux laboratoires, lors de la réception au niveau de la zone de réception le responsable de stocks vérifie:

- Les mentions sur les étiquettes d'emballage, elles doivent contenir :
 - Nom du fournisseur
 - Nom du produit : polysorbate 80
 - Date de fabrication
 - Date de péremption
 - Numéro de lot du fournisseur
- La conformité de ces mentions avec les bulletins d'analyse mais aussi le bon de livraison.
- l'aspect externe de l'emballage : le polysorbate 80 est conditionné dans des futs de 200 KG.

→ Vérification de la quantité mentionnée par la pesée de chaque fut.

Si la conformité du contrôle à la réception est déclarée une étiquette de réception de couleur blanche est collée sur chaque fut.

Le responsable déplace la matière au niveau de la zone quarantaine et colle une étiquette MP en quarantaine de couleur jaune sur chaque fut et procède à une demande de prélèvement auprès du laboratoire de contrôle qualité.

La différence notée : au niveau de PHARMIDAL.NS il y'a une procédure validée « PRO.contrôle à la réception » mais au niveau de VETOPHARM-PRO il y'a plutôt une instruction « INT. Réception et contrôle quantitatif » et l'ensemble est régi par une procédure validée « PRO.Gestion des stocks ».

VI-C-4. Le Contrôle Qualité :

Conformément aux BPF le laboratoire PHARMIDAL.NS possède un laboratoire de contrôle qualité validé par les autorités compétentes (LNCPP) et équipé :

-Laboratoire de contrôle physico-chimique : HPLC, IR, UV/VISIBLE, viscosimètre, four à moufle, étuve, dissolu-test, désagrégateur, friabilimètre, Karl Fisher, balances, Ph mètre, centrifugeuse, réfractomètre...

-Laboratoire de contrôle microbiologique : Etuves bactériologiques à $32,5^{\circ}\text{C}\pm 2,5^{\circ}\text{C}$, $22,5^{\circ}\text{C}\pm 2,5^{\circ}\text{C}$, $37^{\circ}\text{C}\pm 1^{\circ}\text{C}$, agitateurs, compteur de colonie...

VI-C-4-1. Prélèvement :

Au niveau de Phamidal.Ns , en réponse à la demande de prélèvement du responsable des stocks un agent de prélèvement procède selon une procédure validée au prélèvement d'échantillons de MP/AC.

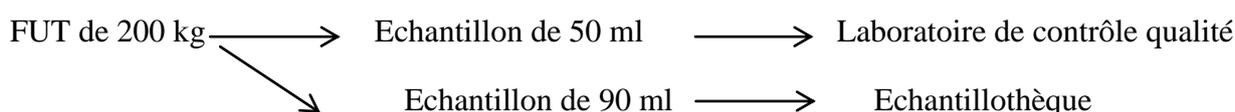
Suite à l'absence d'une salle dédiée au prélèvement ce dernier est effectué au niveau de la salle de pesée par correspondance de l'environnement souhaité (salle classe D munie d'une hotte aspirante).

-Avant chaque prélèvement une fiche est remplie minutieusement et affichée à l'entrée de la salle afin d'avertir l'ensemble du personnel de l'unité de production du déroulement de l'activité mais aussi le matériel nécessaire est préparé (pipettes, flacons de prélèvement, étiquettes...).

-Une étiquette de prélèvement de couleur bleue est collée sur chaque fut de polysorbate 80 portant : le nom du produit, le numéro de lot interne, les initiales de l'agent, date et quantité prélevée.

Une procédure d'échantillonnage validée précise les quantités à prélevée selon la nature de la matière (liquide, poudre...) et la quantité reçue :

Sur les trois futs de polysorbate 80 réceptionnés et numérotés six prélèvements sont effectués :



Les flacons propres de prélèvement sont étiquetés avec une étiquette blanche portant : le nom du produit, N° FUT, N° lot interne, date de prélèvement, date de péremption, la quantité prélevée.

-Après le nettoyage des futs, du matériel, de la payasse et aussi le vide de poubelle afin d'éviter la contamination croisée, les prélèvements sont acheminés respectivement au niveau du laboratoire mais aussi au niveau de l'échantillothèque.

Au niveau de Vetopharm.Pro, le prélèvement suit le protocole du laboratoire sous-traitant, et est réalisé par son agent de prélèvement.

VI-C-4-2.Le contrôle qualité au laboratoire :

Pour le polysorbate 80 on procède uniquement à un contrôle physico-chimique selon une procédure validée et correspond exactement à la monographie du polysorbate 80 de la septième édition (7.0) de la pharmacopée européenne.

Par contre au niveau de VETOPHARM-PRO, le processus de contrôle qualité est considéré comme un processus externalisé par absence d'un laboratoire de contrôle qualité.

Le laboratoire sous-traite cette étape clé avec un laboratoire de contrôle qualité validée par les autorités compétentes notamment celui de PHARMIDAL.NS, et cela est conforme aux exigences BPF.

Le responsable contrôle qualité pilote cette étape selon une procédure validée « PRO. Contrôle qualitatif », mais suivant le protocole du laboratoire sous-traitant.

Suite au contrôle qualité deux éventuels résultats peuvent être discutés :

1. Résultat conforme : MP déclarée conforme peut être utilisée pour la fabrication, le résultat est diffusé sur le système informatique QAD mais aussi au responsable des stocks : une étiquette MP conforme verte est collée sur chaque fut de polysorbate 80 et puis l'ensemble est transféré dans la zone MP conforme au niveau de la zone de stockage.
2. Résultat non conforme : application de la procédure « Maitrise des non-conformité », on refait le contrôle pour éliminer la probabilité d'une erreur humaine de la part des manipulateurs :
 - Résultat conforme : on déclare la MP conforme, avec enregistrement de tous les résultats.
 - Résultat non-conforme :

Au niveau de PHARMIDAL.NS, on déclare la MP non- conforme, on la stocke dans la zone MP non-conforme jusqu'à la date prévue de péremption et le responsable des achats signale le résultat au fournisseur pour procéder au remboursement avec le lancement d'une nouvelle commande avec le bon produit (pas de procédure « Retour fournisseur »).

Par opposition, une instruction «INT. Traitement réclamation et retour fournisseur » appliquée au niveau de VETOPHARM-PRO, divise les cas de non – conformité en deux catégories :

Catégorie 1 : Non-conformité qualitative

-Le responsable contrôle qualité rédige un PV ou constat de non-conformité qualitative.

-Dans le cas où la non-conformité concerne une MP (le cas du polysorbate 80) il y aura soit un retour fournisseur soit une substitution, mais si ça concerne un AC il y aura uniquement un retour fournisseur.

-Le responsable achat adresse un rapport de produit non conforme au fournisseur.

-Le responsable des stocks établit un bon de retour MP/AC.

Catégorie 2 : Non –conformité quantitative

-le responsable des stocks établit un PV ou constat de non-conformité quantitative (excès ou manque).

-Le responsable achat adresse un rapport au fournisseur pour procéder selon le cas soit à un complément de produit, soit à un avoir sur facture.

VI-D.ANALYSE DE LA VALEUR :

- ❖ La première analyse est basée sur les trois principales étapes du circuit des intrants au niveau des deux laboratoires, afin de mettre en évidence les différences entre les exigences des BPF et ceux de la norme ISO 9001v2008 :

Achat :

-Au niveau de PHARMIDAL.NS :

- L'absence de procédure achat rend très difficile l'identification des acteurs et les facteurs clés de cette opération importante d'un point de vue BPF, et par conséquent identifier les causes d'anomalies lorsqu'elles surviennent.
- L'absence d'exigences en management de la qualité a eu comme conséquence un manque de planification, pas d'études de risque et surtout pas d'étude d'impact.
- L'absence d'une procédure ou même d'une instruction orientant le responsable d'achat sur le choix du fournisseur, rend impossible une prise décisionnelle factuelle.
- Suite à l'absence d'une évaluation des fournisseurs et d'une liste de fournisseur agréés, le risque de non-conformité augmente, les réclamations ainsi que les retours fournisseurs peuvent avoir un impact financier très important.
- La réduction de la facture d'achat est la priorité pour le responsable d'achat, donc tous les autres facteurs ayant un impact sur l'entreprise ne sont pas pris en compte, en effet les délais de livraison ont un impact très important sur la rentabilité de l'entreprise :
- Le retard de trois mois accumulé lors de la dernière livraison du POLYSORBATE 80 a coûté très cher, ce dernier étant un excipient entrant dans la composition de nombreux médicaments, l'arrêt de la production, plus des salariés payés mais sans rendement et aussi des pertes de parts du marché pharmaceutique a eu un impact très négatif : financier, commercial-marketing mais aussi sur l'image de l'entreprise (ruptures des stocks).
- Le manque de collaboration avec les autres services, a rendu l'opération d'achat et les demandes d'achat anarchiques.
- Le personnel se plaint de l'absence des fiches de poste, rendant les responsabilités non déterminées.

-Par contre au niveau de VETOPHARM -PRO :

- Les exigences de la norme ISO 9001V2008 ont obligé l'entreprise à revoir tout son système.
- Dans le processus achat : le domaine d'application, le pilote de processus, les limites de fonctionnement, étapes, entrants, sortants, les responsabilités et les supports de réalisation sont identifiés et approuvés par la direction générale.
- L'obligation d'une procédure d'achat, détaillant les étapes du processus dont découle une série d'instructions adapté au besoin de l'entreprise.

-Les responsables d'achat sont satisfaits de l'application de la norme : un plus en organisation interne et surtout toutes les responsabilités sont définies avec les limites de chacun.

-La norme ISO 9001 v2008 rend inséparable le service d'achat des autres services, et toute plainte ou remarque est prise en considération.

- Des modifications et des mises à jours, imposées suite à une analyse des résultats issues du tableau de bord des indicateurs de performances, facilite en continue les taches des responsables d'achat.

-La norme exige une procédure d'évaluation fournisseur, avec une grille d'évaluation basée sur un ensemble de facteurs étudiés et identifiés comme ayant un impact majeur sur le processus achat citons : Qualité, livraison, prix et relations avec le fournisseur. Le système de notation permet de classer les fournisseurs par ordre décroissant et d'établir une liste de fournisseurs agréés, qualifiés et aussi une liste rouge.

-Le questionnaire client mais aussi la collaboration avec les autres services, permettent d'affiner les besoins et de cibler les caractéristiques des matières premières et articles de conditionnement afin de diminuer le nombre de non-conformité.

- ✓ Pour l'achat, on a pas besoin d'une norme pour savoir qu'une entreprise doit s'assurer avant d'assurer à quelqu'un d'autre que le produit acheté est conforme aux exigences d'achat spécifiées.
- ✓ L'application des BPF uniquement pour cette opération, ne peut orienter l'entreprise que dans les spécifications de qualité, par contre la norme ISO 9001 v 2008 impose une série d'exigences qui permettent une meilleure gestion de ce processus avec une perpétuelle amélioration.

Réception et gestion de la zone de stockage :

-Au niveau de PHARMIDAL NS :

-Bien que les procédures exigées par les BPF existent, leur application pose souvent problème aux personnels, car non adaptées aux ressources humains et matériels attribuées à la gestion des stocks.

-Le manque de planification, notamment dans l'élaboration des ordres de fabrication, oblige souvent les gestionnaires des stocks à préparer plusieurs commandes en même temps, ce qui augmente considérablement le risque d'erreur.

-Pas de fiche de poste.

-Au niveau de VETOPHARM PRO:

- La fiche processus « gestion de la zone de stockage » met en évidence toutes les étapes clés ainsi que les tâches et les responsabilités de chacun.

-Le personnel satisfait de la traçabilité de leurs actions : avant la mise en place du SMQ, l'absence d'une procédure laisser la responsabilité aux personnels pour définir l'ordre de priorité

à chaque tâche. Par contre l'exigence d'une procédure «gestion de stocks » par la norme a rendu le flux des opérations plus précis.

-La collaboration avec les différents services apporte de la valeur ajoutée et une amélioration continue de ce processus :

- Les demandes d'achat de MP/AC sont effectuées par le responsable des stocks et adressée au service d'achat, quand un seuil critique est atteint.

-Les indicateurs de performances permettent une évaluation en continue de ce processus et donc l'étude et l'application des actions préventives adoptées lors des revues de direction.

-Par contre le problème d'espace pose aussi un problème au personnel.

-Les BPF sont un outil majeur et indispensable pour satisfaire les exigences technico-règlementaire aussi bien lors de la réception que dans la gestion des stocks.

- ✓ Pour la gestion des stocks la norme apporte de l'organisation et de la traçabilité afin que le personnel effectue ses tâches avec plus de précision.
- ✓ L'application des exigences des BPF est obligatoire (réglementation en vigueur).
- ✓ Les BPF est un outil technique pour le SMQ afin d'atteindre les objectifs.

Contrôle qualité :

Au niveau de PHARMIDAL NS :

-L'existence d'un laboratoire de contrôle qualité indépendant de la production et équipé conformément aux BPF.

-L'ensemble des procédures et enregistrements, exigé par les BPF existent, validés et mise à jour.

-Le laboratoire est validé par les autorités compétentes LNCPP.

-Personnel qualifié (formation initiale et formation continue).

-Les responsabilités sont définies.

Au niveau de VETOPHARM PRO :

-Absence d'un laboratoire de contrôle qualité (en phase de construction).

-Le contrôle se fait uniquement à la réception selon deux procédures validées :

- « contrôle quantitatif » sous la responsabilité du responsable des stocks.
- « Contrôle qualitatif » sous la responsabilité du responsable contrôle qualité.

- Le contrôle visuel s'effectue au niveau de la zone de réception MP/AC par le responsable CQ.
 - La partie analyse est sous traitée avec d'autre laboratoire de contrôle qualité notamment celui de PHARMIDAL.NS. Notons que cette sous-traitance est en conformité avec les BPF : choix du laboratoire, audit, contrat...
 - La norme ISO 9001v2008 a permet à l'entreprise de justifier la suppression d'un certain nombre de contrôle avec les différents statuts attribués aux fournisseurs : agréé, qualifié...
 - Les indicateurs de performances exigés par la norme permettent une analyse complète et une amélioration continue.
-
- ✓ Les BPF englobe toutes les exigences à respecter au niveau d'un laboratoire de contrôle qualité.
 - ✓ La norme est un plus en organisation mais surtout en amélioration continue.

Conclusion 1 :

Dans la gestion des intrants d'une entreprise pharmaceutique, les BPF sont une exigence incontournable conformément à la réglementation en vigueur et sont utilisées comme une référence et outil technique lors de la mise en place d'un SMQ en vue d'une certification ISO 9001v2008.

Le SMQ favorise entre autres une bonne organisation, l'indentification des tâches et responsabilités de chacun, une excellente traçabilité, une perpétuelle amélioration et très bonne communication entre les différents services.

- ❖ La deuxième analyse est basée sur les huit principes du SMQ, adoptés par la norme ISO 9001v2008 afin de mettre l'accent sur les avantages tirés par le laboratoire VETOPHARM PRO dans sa démarche de certification:

Orientation client :

« Comprendre les besoins de nos clients pour anticiper sur leurs attentes et agir pour les satisfaire »

« Diversifier la gamme de produits »

Deux objectifs énoncés dans la politique qualité de l'entreprise et visant directement l'entente des besoins du client et sa satisfaction.

S'orienter client est la meilleure solution afin d'anticiper les besoins du client, répondre aux exigences du marché et rester concurrentiel.

❖ C'est un gage de confiance que l'entreprise est en mesure de livrer systématiquement des biens et des services qui :

-Répondent aux besoins et attentes des clients.

-Conformes à la réglementation en vigueur.

Leadership :

« Nous croyons que la qualité est un principe fondamentale de développement et que la gestion de la qualité est un engagement de chaque instant de tous les collaborateurs quelque soit leur niveau de responsabilité ».

-Etablissement de la politique qualité : objectifs clairement identifiés et compris.

-Pour l'atteinte des objectifs, la direction doit fournir toutes les ressources nécessaires.

-Décentralisation du pouvoir décisionnel : il faut l'approbation de la direction générale avant toutes actions.

-Des revues de direction plus efficace : activités évaluées et remise à niveau permanente.

-Réduction des défauts de communication entre les différentes structures.

Implication du personnel :

« Développer la compétence au sein du personnel par des formations adaptées, pour une meilleure maîtrise des tâches »

-Plan de communication interne : réunions de coordination entre les pilotes des processus VETOPHARM-Pro, réunions de coordination avec le commercial.

-Personnel motivé : l'entreprise offre à ces employés des formations adaptés à leurs besoins (selon la procédure formation du personnel) après évaluation de leurs compétences (selon la procédure évaluation des compétences et analyse des résultats) mais aussi suite à une demande individuelle.

-Les responsabilités et les tâches identifiées : suppression des réclamations et diminution notable des conflits.

-Le personnel est appelé à apporter des modifications selon la nécessité: mise à jour de la documentation.

Approche processus :

- Identification des flux : entrants, actions, sortants.
- L'utilisation des ressources de manière plus efficace : gain de temps et réduction des couts.
- Résultats améliorés, cohérents et prévisibles.
- Classement des taches par ordre de priorité.

Management par approche système :

- Gestion des processus comme un système augmente l'efficiance de l'entreprise.
- Maitrise de l'interaction entre les différents processus.
- Concentrer les efforts sur les processus les plus importants : achat, gestion des stocks et contrôle qualité dans la gestion des intrants.

Amélioration continue :

- «Améliorer la qualité des produits »
- « Diversifier la gamme de produits »
- Mise en place des actions préventives et des actions correctives.
- Audits internes : vérification, de l'efficacité du système.
- Avantage concurrentiel : réactivité par rapport aux opportunités.

Approche factuelle dans la prise décisionnelle :

- Retours d'informations : revues de directions, audits, réclamations, questionnaire clients...
- Indicateurs de performances : analyse des tableaux de bords.
- Grille d'évaluation des fournisseurs pour le choix des fournisseurs.

Relation mutuellement bénéfique avec les fournisseurs :

- « Développer des relations de partenariat avec nos fournisseurs »
- Statut de fournisseurs agréés et qualifiés permettant d'instaurer une relation de confiance, permettant la suppression de certaines étapes de contrôle qualité tout en garantissant la qualité du produit fini.
- Tous les résultats des évaluations, les remarques, les réserves mais aussi la liste de classement sont communiqués aux fournisseurs dans un but d'amélioration continue et réduction des non-conformité.

Conclusion 2 :

L'entreprise pharmaceutique doit se référer aux exigences de la Norme ISO 9001v2008 dans la mise en place de son système de management de qualité, et doit mettre tout en œuvre afin d'obtenir une certification pour profiter de ses avantages concurrentiels et de faciliter la communication avec les fournisseurs et les clients à l'échelle internationale.

CONCLUSION GENERALE:

Les Bonnes Pratiques de Fabrication établissent toutes les spécifications qualité des matières premières et articles de conditionnement entrant dans la fabrication des médicaments et constituent le référentiel de l'assurance qualité exigé aussi bien par la réglementation nationale et internationale.

Toujours dans la démarche qualité, l'entreprise pharmaceutique doit instaurer un système de management de qualité basé afin d'orienter et de contrôler le système qualité mis en place. Dans notre travail, l'étude comparative entre les exigences des BPF et de la norme ISO 9001 v 2008 a démontré les avantages apportés par la norme :

- Des produits conformes à la réglementation mais aussi répondants aux besoins des clients.
- Une centralisation de la prise décisionnelle avec respect de la hiérarchie et des responsabilités de chacun.
- Une organisation par approche processus : mise en évidence des flux et des interactions permanentes entre les différentes structures : Les sortants des achats constitue les entrants des stocks et ainsi de suite.
- Un personnel motivé, formé et impliqué.
- Le choix des fournisseurs se fait selon des critères déterminés et après évaluation.
- L'avantage apporté par la mesure des performances par des tableaux de bords et analyse des résultats des indicateurs.

Cette étude a démontré l'intérêt d'une organisation selon un système de management de la qualité basé sur les huit principes adoptés par la norme ISO 9001v2008, et incite les entreprises pharmaceutiques à profiter des avantages apportés par la certification ISO 9001v2008 dans un domaine aussi concurrentiel et en perpétuel changement.

Et pour conclure l'industrie pharmaceutique dans sa démarche d'amélioration continue a besoin en plus d'appliquer des outils de mesure et de contrôle statistique afin d'atteindre le Total Qualité Management pour une meilleure maîtrise de son système qualité.

RESUME

La gestion des intrants exige un haut niveau d'assurance qualité régie par les bonnes pratiques de fabrication (BPF) dont le respect est imposé par la réglementation en vigueur.

Afin d'assurer le bon fonctionnement de ce système, l'entreprise pharmaceutique peut instaurer un système de management de qualité conforme aux exigences de la norme ISO 9001.

A cet effet, l'étude comparative entre les exigences de ces deux référentiels qualité, et en s'appuyant sur l'exemple de deux entreprises pharmaceutique dont l'une est certifiée ISO9001V2008, nous a permis de mettre l'accent sur les avantages apportés par cette démarche concernant aussi bien l'organisation que l'avantage concurrentiel qu'offre la certification.

The inputs management requires a high level of quality insurance governed by the good manufacturing practices where the respect is imposed by the regulations in force. To ensure the proper functioning of this system, the pharmaceutical company can establish a system of quality management compatible with the requirements of ISO 9001.

For this purpose, a comparative study between the requirements of both quality reference, and based on the example of two companies, which one is certified ISO 9001 has focused on the benefits of this initiative concerning both of the organization and the advantage competitive provided by the certification process.

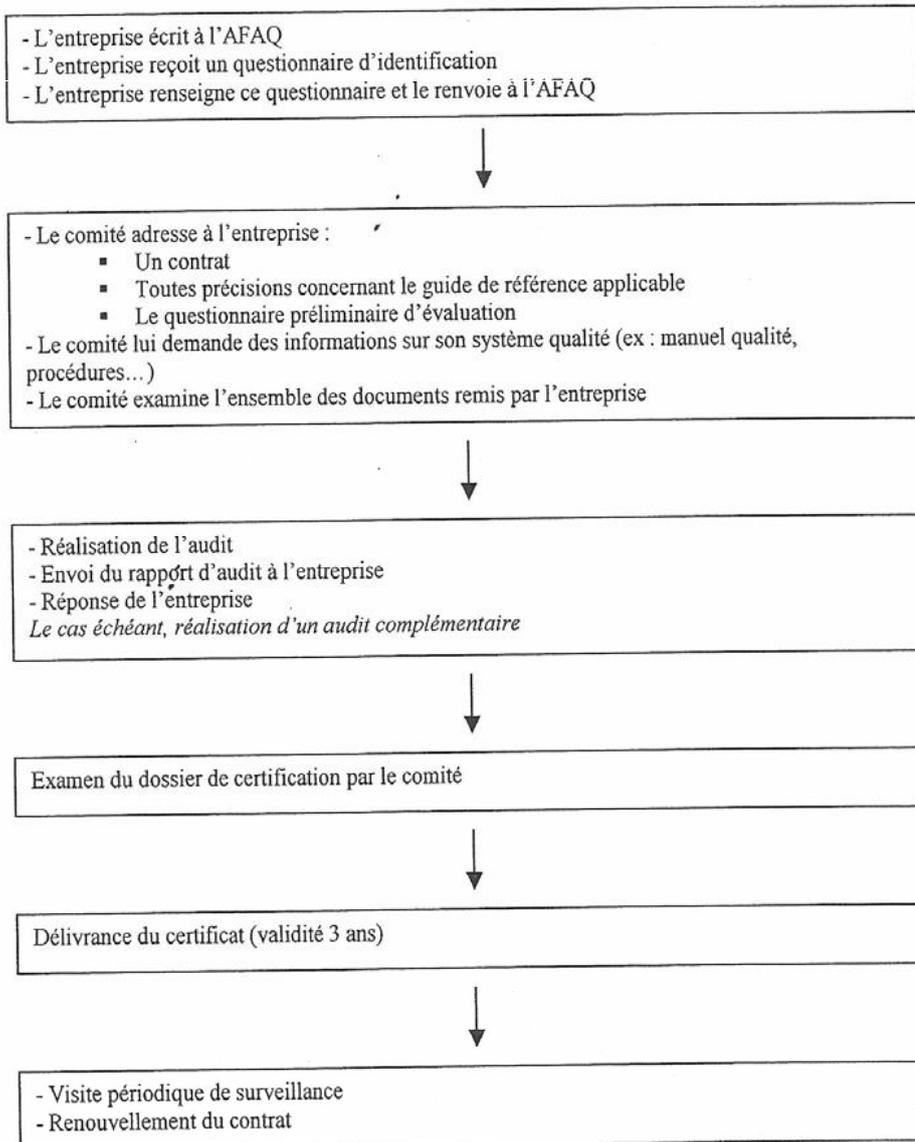
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

- [1] Guide des bonnes pratiques de fabrication, ansm, Décision et annexe du 04/12/2013.
- [2] Directive européenne 2001/83/CE. PDF
- [3] Comité OMS d'experts des spécifications relatives aux bonnes pratiques de fabrication des produits pharmaceutiques. OMS, Série de rapports techniques, N° 823, annexe 1, Genève, 1992.
- [4] AGENCE FRANCAISE DE NORMALISATION, Recueil de normes AFNOR, Gérer et assurer la qualité, 4e éd., Tome 2 : Management et assurance qualité, Paris, AFNOR, 1992, 376p.
- [5] Norme INTERNATIONALE ISO 9000v 2005 vocabulaire.
- [6] JURAN J.M., Gestion de la Qualité, AFNOR gestion, 1993.
- [7] LANET J., La Qualité Pharmaceutique, Coll. Le médicament : Ethique et réalité industrielle, Ed. de Santé, 1993.
- [8] <http://production-management.over-blog.com/article-le-management-de-la-qualite-les-principales-composantes-42475121.html>, page consultée le 18/04/2014
- [9] Crusilleau M, Dragomir R et Halais B, « Petite histoire de la qualité », Paris, Édition de l'industrie, 1998, p50.
- [10] Site officiel de l'ISO, www.iso.org, page consultée le 23/03/2014
- [11] Norme internationale ISO 9001, Version 2008. « Système de management de la qualité ».
- [12] AFSSAPS, Bonnes Pratiques de Fabrication, bulletin officiel N° 2011 /8 bis.
- [13] Site officiel de l'ICH, www.ich.org, page consultée le 23/02/2014
- [14] cours « Format CTD », Dr BOUTARENE, LNCPP, Février 2013.
- [15] www.sante.dz/lncpp/lncpp-formation/DMF-2010.pdf, page consultée le 14/02/2014
- [16] GUIDELINE ON ACTIVE SUBSTANCE MASTER FILE PROCEDURE.PDF
- [17] Cours « Les Pharmacopées », DR CHERAIT, LNCPP, Janvier 2014.
- [18] Site officiel de l'EDQM, <http://www.edqm.eu>, page consultée le 14/02/2014
- [19] Rapport sectoriel N°1, L'industrie pharmaceutique : Etat des lieux, enjeux et tendances lourdes ... dans le monde et en Algérie, Janvier 2011.pdf
- [20] Cours « Aspect règlementaire en Algérie », LNCPP, Février 2013.

- [21] Cours « Procédures d'enregistrement d'un médicament en Algérie », BOUTARENE EL KHALDIA NABIHA, LNCPP, Février 2013
- [22] AFNOR, NF X 50 – 151 (Correspondance ISO 9000), Système de management de la qualité – Concepts et vocabulaires, Edition AFNOR, (2000).
- [23] <http://www.linternaute.com/dictionnaire/fr/definition/achat/>, page consultée le 10/04/2014
- [24] http://www.lesechos.fr/finance-marches/vernimmen/definition_achat.html, page consultée le 10/04/2014
- [25] <http://www.e-marketing.fr/Definitions-Glossaire-Marketing/Marketing-achats-5767.htm>, page consultée le 10/04/2014
- [26] <http://www.dictionnaire-juridique.com/definition/achat.php>, page consultée le 10/04/2014
- [27] <http://www.normadoc.com/fr/norme-79698-nf-x50-151-nf-en-16271-022013.html>, page consultée le 11/04/2014
- [28] les Ateliers Nationaux du Médicament – « La Qualité » -Tours – Février 2008
- [29] Compte rendu de la séance thématique « Matières premières pharmaceutiques, Mondialisation et Santé publique » du Mercredi 20 avril 2011. Accueil par Pr Henri-Philippe HUSSON, Président de l'Académie nationale de Pharmacie France.
- [30] NF X 50-136-1, Edition AFNOR, (1991).
- [31] Formation évaluation des fournisseurs, Danièle BORDI, CVQ consulting, 2006.
- [32] Pharmacopée européenne 7ème Edition.
- [33] <http://www.radioalgerie.dz/fr/algerie/societe/37945-port-dalger-baisse-du-delai-de-traitement-du-passage-des-voyageurs>, page consultée le 16/04/2014
- [34] Norme NFX 06-004.pdf
- [35] Cours « METHODES D'ECHANTILLONNAGE DANS LE LABORATOIRE DE CONTRÔLE QUALITÉ », DR KARECH, LNCPP, Février 2013.
- [36] Tables de military standard.pdf
- [37] <http://www.additifs-alimentaires.net/E433.php>, page consulté le 25/05/2014.
- [38] <http://www.DRUGS.COM>, page consultée le 25/5/2014.
- [39] [http:// www.interchimie-fiche technique polysorbate 80.fr](http://www.interchimie-fiche technique polysorbate 80.fr), page consultée le 25/05/2014

ANNEXES :

Déroulement de la procédure de certification ISO 9000 par l'AFAQ



D'après le Secrétariat Général AFAQ – « Déroulement de la procédure de certification »
AFAQ, (1991)

Modèle de formulaire d'agrément

AGREMENT				
				Référence.....
(Selon la procédure).....				
du fabricant :				
pour le produit :			référence :	
utilisé dans :				
Technique de contrôle :				
Cahier des charges n°			référence :	
DMF n°			Date :	
CCP n°			date :	
Lettre d'engagement (date.....) de M.....				
Conformité des échantillons / n° de contrôle.....				
Questionnaire Qualité (référence.....date.....)				
Audit Qualité (rapport du.....de M.....)				
Inscription sur la liste n°.....des fournisseurs agréés, le.....				
Service	Nom	Titre	Date	Signature
Achats				
Développement				
Contrôle Qualité				
Assurance Qualité				

D'après les Ateliers Nationaux du Médicament – « La Qualité »
Tours – février 1998

European Directorate for the Quality of Medicines
Certification Unit

Certificate No. R0-CEP 2002 [REDACTED]

1 Name of the substance:
2 [REDACTED]

3 Name of holder:
4 [REDACTED]
5 [REDACTED]
6 [REDACTED]
7 [REDACTED]

8 Site of production:
9 [REDACTED]
0 [REDACTED]
1 [REDACTED]
2 [REDACTED]

3 THIS CERTIFICATE SUPERSEDES THE PREVIOUS CERTIFICATE
4 R0-CEP 2002 [REDACTED]

5 After examination of the information provided on the manufacturing method and subsequent
6 processes (including purification) for this substance on the site of production mentioned above,
7 IND [REDACTED], we certify that the quality of the substance is suitably controlled
8 by the current version of the monograph [REDACTED] of the European
9 Pharmacopoeia, current edition including supplements, only if it is supplemented by the test(s)
0 mentioned below, based on the analytical procedure(s) given in annex.

1 Any other impurity than those mentioned in the monograph and detected by the test for
2 related substances by liquid chromatography of the monograph is individually limited to not
3 more than 0.10%.

4 — Test for [REDACTED] (Annex 1)
5 [REDACTED] not more than 500 ppm

6 — Test for residual solvent by gas chromatography (Annex 2)
7 Methanol not more than 3000 ppm

8 The submitted dossier must be updated every five years or after any significant modification of
9 the manufacturing method that may alter the quality, safety or efficacy of the product or require
0 changing the specifications of the monograph.

1 Manufacture of the substance shall take place in accordance with the Good Manufacturing
2 Practice and in accordance with the dossier submitted.

3 Failure to comply with these provisions will render this certificate void.

Postal Address: 226 Avenue de Colmar (entrance rue Schertz) B.P. 907 — F 67029 Strasbourg Cedex 1
Telephone: 03.88.41.30.30 - Fax 03.88.41.27.71 - E-mail: certification@pheur.org

34 This certificate is granted within the framework of the procedure established by the European
35 Pharmacopoeia Commission [Resolution AP-CSP (93) 5 as amended] for a period of five years
36 starting from 10 March 2003. Moreover, it is granted according to the provisions of Directive
37 2001/83/EC and Directive 2001/82/EC and any subsequent amendment, and the related
38 guidelines.
39 This certificate has 39 lines and two annexes, the first of 2 pages and the second of 3 pages.



Dr. A. ARTIGES
Director of the Quality of Medicines

Strasbourg, [REDACTED] 2004

DECLARATION OF ACCESS (to be filled in by the certificate holder under their own responsibility)

[REDACTED] LABORATORIES LIMITED, as holder of the certificate of suitability
R0-CEP 2002 [REDACTED] for [REDACTED]

hereby authorises [REDACTED]
(name of the pharmaceutical company)

to use the above-mentioned certificate of suitability in support of their application(s) for the following Marketing
Authorisation(s): (name of product(s) and marketing number(s), if known)

[REDACTED] mg Capsule
[REDACTED] mg capsule

Date and Signature (of the CEP holder): DR. [REDACTED]
DIRECTOR - DRUG REGULATORY AFFAIRS

Postal Address: 226 Avenue de Colmar (entrance rue Schertz) B.P. 907 - F 67029 Strasbourg Cedex 1
Telephone: 03.88.41.30.30 - Fax 03.88.41.27.71 - E-mail: certification@pheur.org

Modèle de formulaire de Qualification

Référence.....					
QUALIFICATION					
(Selon la procédure.....)					
Du fabricant (nom + site) :					
pour le produit : référence.....					
utilisé dans les médicaments :					
Étapes de la démarche				Noms, fonctions, date et signature	
Contrôles (méthodes, normes) du fabricant (document) identiques (ou équivalentes) à ceux de l'AMM de l'utilisateur (document) sur les déterminations suivantes :					
Pour ces déterminations, les résultats du fabricant et de l'utilisateur sont comparables et corrélés, sur Lots (cf. étude statistique n°).					
Réponses appropriées au questionnaire (.....) de pré-audit.					
L'audit (rapport) n'a pas révélé d'anomalie majeure.					
Le nouveau cahier des charges (.....) en vue de cette « qualification » a été signé le					
Conformément aux données ci-dessus, nous proposons, à partir dede réaliser sur chaque récipient, les analyses suivantes :					
<ul style="list-style-type: none"> ▪ sur chaque lot..... ▪ sur un lot sur..... 					
Décision finale (nom, titre, date et signature) :					
Achat	CQ	AQ	Pharmacien Responsable	Fabricant	Exploitant d'AMM (Pharmacien Responsable)

D'après les Ateliers Nationaux du Médicament – « La Qualité »
Tours – février 1998

