

Point d'application des Bonnes Pratiques de Fabrication à l'UMPP

Ministère de l'Enseignement
Supérieur et de la Recherche
Scientifique

République du Mali

Un peuple Un But Une Foi



UNIVERSITÉ DES SCIENCES, DESTÉCHNIQUES
ET DES TECHNOLOGIES DE BAMAKO
FACULTE DE PHARMACIE (FAPH)

Année universitaire : 2013-2014

N°/.



THESE

POINT D'APPLICATION DES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION A L'UMPP

Présentée et soutenue publiquement le 04/12/2014

Devant la Faculté de Pharmacie

Par : *Monsieur Issa DOLO*

Pour obtenir le grade de Docteur en pharmacie (*DIPLOME D'ÉTAT*)

JURY

Président: Pr Elimane MARIKO

Membre : Pr Saibou MAIGA

Dr Boubou Bâ SANGHO

Directeur de thèse : Professeur Alou Amadou KEITA

FACULTE DE MEDECINE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE

ANNEE UNIVERSITAIRE 2013 - 2014

ADMINISTRATION

DOYEN : **ANATOLE TOUNKARA †** - PROFESSEUR

VICE-DOYEN : **IBRAHIM I. MAIGA** - PROFESSEUR

SECRETAIRE PRINCIPAL : **MAHAMADOU DIAKITE**- MAITRE DE CONFERENCE

AGENT COMPTABLE : **MADAME COULIBALY FATOUMATA TALL** - CONTROLEUR DES FINANCES

LES PROFESSEURS A LA RETRAITE

Mr Alou BA †	Ophtalmologie
Mr Bocar SALL	Orthopédie Traumatologie - Secourisme
Mr Yaya FOFANA	Hématologie
Mr Mamadou L. TRAORE	Chirurgie Générale
Mr Balla COULIBALY	Pédiatrie
Mr Mamadou DEMBELE	Chirurgie Générale
Mr Mamadou KOUMARE	Pharmacognosie
Mr Ali Nouhoum DIALLO	Médecine interne
Mr Aly GUINDO	Gastro-Entérologie
Mr Mamadou M. KEITA	Pédiatrie
Mr Siné BAYO	Anatomie-Pathologie-Histoembryologie
Mr Sidi Yaya SIMAGA	Santé Publique

Point d'application des Bonnes Pratiques de Fabrication à l'UMPP

Mr Abdoulaye Ag RHALY	Médecine Interne
Mr Boulkassoum HAIDARA	Législation
Mr Boubacar Sidiki CISSE	Toxicologie
Mr Massa SANOGO	Chimie Analytique
Mr Sambou SOUMARE	Chirurgie Générale
Mr Sanoussi KONATE	Santé Publique
Mr Abdou Alassane TOURE	Orthopédie - Traumatologie
Mr Daouda DIALLO	Chimie Générale & Minérale
Mr Issa TRAORE	Radiologie
Mr Mamadou K. TOURE	Cardiologie
Mme SY Assitan SOW	Gynéco-Obstétrique
Mr Salif DIAKITE	Gynéco-Obstétrique
Mr Abdourahamane S. MAIGA	Parasitologie
Mr Abdel Karim KOUMARE	Chirurgie Générale
Mr Amadou DIALLO	Biologie
Mr Mamadou L. DIOMBANA	Stomatologie

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT PAR D.E.R. & PAR GRADE

D.E.R. CHIRURGIE ET SPECIALITES CHIRURGICALES

1. PROFESSEURS

Mr Kalilou OUATTARA	Urologie
Mr Amadou DOLO	Gynéco Obstétrique

Point d'application des Bonnes Pratiques de Fabrication à l'UMPP

Mr Alhousseini Ag MOHAMED	O.R.L.
Mr Djibril SANGARE	Chirurgie Générale
Mr Abdel Kader TRAORE Dit DIOP †	Chirurgie Générale, Chef de D.E.R
Mr Gangaly DIALLO	Chirurgie Viscérale
Mme TRAORE J. THOMAS	Ophtalmologie
Mr Nouhoum ONGOIBA	Anatomie & Chirurgie Générale
Mr. Mamadou TRAORE	Gynéco-Obstétrique
Mr Youssouf COULIBALY	Anesthésie – Réanimation

2. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Abdoulaye DIALLO	Ophtalmologie
Mr Filifing SISSOKO	Chirurgie Générale
Mr Sékou SIDIBE	Orthopédie. Traumatologie
Mr Abdoulaye DIALLO	Anesthésie - Réanimation
Mr Tiéman COULIBALY	Orthopédie Traumatologie
Mr Sadio YENA	Chirurgie Thoracique
Mr Zimogo Zié SANOGO	Chirurgie Générale
Mr Mohamed KEITA	ORL
Mr Mady MACALOU	Orthopédie/Traumatologie
Mme TOGOLA Fanta KONIPO †	ORL
Mr Ibrahim ALWATA	Orthopédie - Traumatologie
Mr Sanoussi BAMANI	Ophtalmologie
Mr Tiemoko D. COULIBALY	Odontologie
Mme Diénéba DOUMBIA	Anesthésie/Réanimation
Mr Bouraïma MAIGA	Gynéco/Obstétrique
Mr Niani MOUNKORO	Gynécologie/Obstétrique

Point d'application des Bonnes Pratiques de Fabrication à l'UMPP

Mr Zanafon OUATTARA	Urologie
Mr Adama SANGARE	Orthopédie - Traumatologie
Mr Aly TEMBELY	Urologie
Mr Samba Karim TIMBO	ORL
Mr Souleymane TOGORA	Odontologie
Mr Lamine TRAORE	Ophtalmologie
Mr Issa DIARRA	Gynéco-Obstétrique
Mr Djibo Mahamane DIANGO	Anesthésie-réanimation
Mr Adégné TOGO	Chirurgie Générale

3. MAITRES ASSISTANTS

Mr Youssouf SOW	Chirurgie Générale
Mr Moustapha TOURE	Gynécologie/Obstétrique
Mr Mamadou DIARRA	Ophtalmologie
Mr Boubacary GUINDO	ORL
Mr Moussa Abdoulaye OUATTARA	Chirurgie Générale
Mr Birama TOGOLA	Chirurgie Générale
Mr Bréhima COULIBALY	Chirurgie Générale
Mr Adama Konoba KOITA	Chirurgie Générale
Mr Lassana KANTE	Chirurgie Générale
Mr Mamby KEITA	Chirurgie Pédiatrique
Mr Hamady TRAORE	Odonto-Stomatologie
Mme KEITA Fatoumata SYLLA	Ophtalmologie
Mr Drissa KANIKOMO	Neuro Chirurgie
Mme Kadiatou SINGARE	ORL

Point d'application des Bonnes Pratiques de Fabrication à l'UMPP

Mr Nouhoum DIANI	Anesthésie-Réanimation
Mr Aladji Seïdou DEMBELE	Anesthésie-Réanimation
Mr Ibrahima TEGUETE	Gynécologie/Obstétrique
Mr Youssouf TRAORE	Gynécologie/Obstétrique
Mr Lamine Mamadou DIAKITE	Urologie
Mme Fadima Koréissy TALL	Anesthésie Réanimation
Mr Mohamed KEITA	Anesthésie Réanimation
Mr Broulaye Massoulé SAMAKE	Anesthésie Réanimation
Mr Yacaria COULIBALY	Chirurgie Pédiatrique
Mr Seydou TOGO	Chirurgie Thoracique et Cardio Vasculaire
Mr Tioukany THERA	Gynécologie
Mr Oumar DIALLO	Neurochirurgie
Mr Boubacar BA	Odontostomatologie
Mme Assiatou SIMAGA	Ophtalmologie
Mr Seydou BAKAYOKO	Ophtalmologie
Mr Sidi Mohamed COULIBALY	Ophtalmologie
Mr Adama GUINDO	Ophtalmologie
Mme Fatimata KONANDJI	Ophtalmologie
Mr Hamidou Baba SACKO	ORL
Mr Siaka SOUMAORO	ORL
Mr Honoré jean Gabriel BERTHE	Urologie
Mr Drissa TRAORE	Chirurgie Générale
Mr Bakary Tientigui DEMBELE	Chirurgie Générale
Mr Koniba KEITA	Chirurgie Générale
Mr Sidiki KEITA	Chirurgie Générale
Mr Soumaïla KEITA	Chirurgie Générale

Point d'application des Bonnes Pratiques de Fabrication à l'UMPP

Mr Alhassane TRAORE

Chirurgie Générale

4. ASSISTANTS

Mr. Drissa TRAORE

Anatomie

D.E.R. DE SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEURS

Mr Ogobara DOUMBO

Parasitologie – Mycologie

Mr Yénimégué Albert DEMBELE

Chimie Organique

Mr Anatole TOUNKARA †

Immunologie

Mr Adama DIARRA

Physiologie

Mr Sékou F.M. TRAORE

Entomologie Médicale **Chef de DER**

Mr Ibrahim I. MAIGA

Bactériologie – Virologie

2. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Amadou TOURE

Histoembryologie

Mr Mahamadou A. THERA

Parasitologie -Mycologie

Mr Djibril SANGARE

Entomologie Moléculaire Médicale

Mr Guimogo DOLO

Entomologie Moléculaire Médicale

Mr Cheik Bougadari TRAORE

Anatomie-Pathologie

Mr Bokary Y. SACKO

Biochimie

Mr Bakarou KAMATE

Anatomie Pathologie

3. MAITRES ASSISTANTS

Mr Bakary MAIGA Immunologie

4. ASSISTANTS

Mr Mamadou BA Biologie, Parasitologie Entomologie Médicale

Mr Moussa FANE Parasitologie Entomologie

Mr Issa KONATE Chimie Organique

Mr Hama Abdoulaye DIALLO Immunologie

Mr Mamoudou MAIGA Bactériologie

Mr Harouna BAMBA Anatomie Pathologie

Mr Sidi Boula SISSOKO Hysto-Embryologie

Mr Bréhima DIAKITE Génétique

Mr Yaya KASSOUGUE Génétique

Mme Safiatou NIARE Parasitologie

Mr Abdoulaye KONE Parasitologie

Mr Bamodi SIMAGA Physiologie

M. Aboubacar Alassane Oumar Pharmacologie

M. Seidina Aboubacar Samba DIAKITE Immunologie

M. Sanou Khô Coulibaly Toxicologie

D.E.R. DE MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

1. PROFESSEURS

Point d'application des Bonnes Pratiques de Fabrication à l'UMPP

Mr Mahamane MAIGA	Néphrologie
Mr Baba KOUMARE	Psychiatrie
Mr Moussa TRAORE	Neurologie
Mr Hamar A. TRAORE	Médecine Interne
Mr Dapa Aly DIALLO	Hématologie
Mr Moussa Y. MAIGA	Gastro-entérologie – Hépatologie
Mr Somita KEITA	Dermato-Léprologie
Mr Boubakar DIALLO	Cardiologie
Mr Toumani SIDIBE	Pédiatrie
Mr Mamady KANE	Radiologie
Mr Adama D. KEITA	Radiologie
Mr Sounkalo DAO	Maladies Infectieuses Chef de DER
Mr Siaka SIDIBE	Radiologie
Mr Souleymane DIALLO	Pneumologie

2. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Abdel Kader TRAORE	Médecine Interne
Mr Mamadou DEMBELE	Médecine Interne
Mr Saharé FONGORO	Néphrologie
Mr Bakoroba COULIBALY	Psychiatrie
Mr Bou DIAKITE †	Psychiatrie
Mr Bougouzié SANOGO	Gastro-entérologie

Point d'application des Bonnes Pratiques de Fabrication à l'UMPP

Mme SIDIBE Assa TRAORE	Endocrinologie
Mme TRAORE Mariam SYLLA	Pédiatrie
Mr Daouda K. MINTA	Maladies Infectieuses
Mr Seydou DIAKITE	Cardiologie
Mr Mahamadou TOURE	Radiologie
Mr Idrissa Ah. CISSE	Rhumatologie/Dermatologie
Mr Mamadou B. DIARRA	Cardiologie
Mr Moussa T. DIARRA	Hépatogastro-entérologie
Mme Habibatou DIAWARA	Dermatologie
Mr Cheick Oumar GUINTO	Neurologie
Mr Anselme KONATE	Hépatogastro-entérologie
Mr Kassoum SANOGO	Cardiologie
Mr Boubacar TOGO	Pédiatrie
Mr Arouna TOGORA	Psychiatrie
Mr Souleymane COULIBALY	Psychologie
Mme KAYA Assétou SOUCKO	Médecine Interne
Mr Ousmane FAYE	Dermatologie

3. MAITRES ASSISTANTS

Mr Mahamadoun GUINDO	Radiologie
Mr Yacouba TOLOBA	Pneumo-phtisiologie
Mme Fatoumata DICKO	Pédiatrie
Mr Boubacar DIALLO	Médecine Interne
Mr Youssoufa Mamoudou MAIGA	Neurologie
Mr Modibo SISSOKO	Psychiatrie

Point d'application des Bonnes Pratiques de Fabrication à l'UMPP

Mr Ilo Bella DIALL	Cardiologie
Mr Mahamadou DIALLO	Radiologie
Mr Adama Aguisa DICKO	Dermatologie
Mr Abdoul Aziz DIAKITE	Pédiatrie
Mr Boubacar dit Fassara SISSOKO	Pneumologie
Mr Salia COULIBALY	Radiologie
Mr Ichaka MENTA	Cardiologie
Mr Souleymane COULIBALY	Cardiologie
Mr Japhet Pobanou THERA	Médecine Légale/Ophtalmologie

4. ASSISTANTS

Mr Drissa TRAORE	Anatomie
------------------	----------

D.E.R. DE SANTE PUBLIQUE

1. PROFESSEUR

Mr Seydou DOUMBIA	Epidémiologie, Chef de D.E.R.
-------------------	--------------------------------------

2. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Mamadou Souncalo TRAORE	Santé Publique
Mr Jean TESTA	Santé Publique

Point d'application des Bonnes Pratiques de Fabrication à l'UMPP

Mr Massambou SACKO	Santé Publique
Mr Samba DIOP	Anthropologie Médicale
Mr Hamadoun SANGHO	Santé Publique
Mr Adama DIAWARA	Santé Publique

2. MAITRES ASSISTANTS

Mr Hammadoun Aly SANGO	Santé Publique
Mr Ousmane LY	Santé Publique
Mr Cheick Oumar BAGAYOKO	Informatique Médecine

3. ASSISTANTS

Mr Oumar THIERO	Biostatistique
Mr Seydou DIARRA	Anthropologie Médicale
Mr Abdrahamane ANNE	Biblioeconomie-Bibliographie
Mr Abdrahamane COULIBALY	Anthropologie médicale

CHARGES DE COURS & ENSEIGNANTS VACATAIRES

Mr Souleymane GUINDO	Gestion
Mme DEMBELE Sira DIARRA	Mathématiques
Mr Modibo DIARRA	Nutrition
Mme MAIGA Fatoumata SOKONA	Hygiène du Milieu

Point d'application des Bonnes Pratiques de Fabrication à l'UMPP

Mr Cheick O. DIAWARA	Bibliographie	
Mr Ousmane MAGASSY	Biostatistique	
Mr Ahmed BAH dentaire		Chirurgie
Mr Mody A CAMARA		Radiologie
Mr Bougadary	Prothèse scellée	
Mr Jean Paul DEMBELE	Maladies infectieuses	
Mr Rouillah DIAKITE	Biophysique et Médecine Nucléaire	
Mme Djénéba DIALLO	Néphrologie	
Mr Alou DIARRA	Cardiologie	
Mr Ousseynou DIAWARA	Parodontologie	
Mme Assétou FOFANA	Maladies infectieuses	
Mr Seydou GUEYE	Chirurgie buccale	
Mr Abdoulaye KALLE	Gastroentérologie	
Mr Amsalah NIANG	Odonto-Préventive et sociale	
Mr Mamadou KAREMBE	Neurologie	
Mme Fatouma Sirifi GUINDO	Médecine de Famille	
Mr Alassane PEROU	Radiologie	
Mme Kadidia TOURE	Médecine dentaire	
Mr Oumar WANE	Chirurgie dentaire	

ENSEIGNANTS EN MISSION

Pr. Lamine GAYE	Physiologie
-----------------	-------------

Point d'application des Bonnes Pratiques de Fabrication à l'UMPP

*Je rends grâce au bon Dieu et à son prophète
Mohamet Paix et salut sur lui de nous avoir
permis de réaliser ce travail*

Je dédie ce travail :

A mes Parents :

- Feue ma mère **Madina DIARRA YALCOUYE**, que la terre te soit légère Amen

-Et à Mon père **Mamadou DOLLO**

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien être.

C'est à travers vos encouragements que j'ai opté pour cette noble profession et c'est à travers vos critiques que je me suis réalisée.

J'espère avoir répondu aux espoirs que vous avez fondés en moi.

Je vous rends hommage par ce modeste travail en reconnaissance de vos soutiens permanents.

Remerciements :

- Je remercie le corps professoral de la faculté de pharmacie pour la qualité des enseignements reçus

- Je remercie également l'ensemble du personnel de l'UMPP pour m'avoir bien accueilli et permis la réalisation de cette étude

- Mes remerciements vont à l'endroit de l'ensemble des membres de la VI^e promotion du *numerus clausus*

- A mes frères Amadou, Papou, Modibo merci pour vos soutiens et encouragements.

- au Colonel Charles Fau, ma tante Ramata, ma tante Mama, mon tonton Mobo, Dr Issouf Traoré, Dr Madou Coulibaly, Dr Tembely, Dr Camara,

Veillez accepter l'expression de ma profonde gratitude pour vos soutiens et encouragements.

J'espère que vous retrouvez dans la dédicace de ce travail le témoignage de mes sentiments sincères de remerciements.

- A mes amis de tous les jours Hamallah, Samba, Abdou, Lala, Assitan, Madou, Awa

Vous avez toujours été là pour me soutenir, m'aider et m'écouter.

Je tiens à travers cette modeste dédicace à vous exprimer toute mon affection et respect. Que notre amitié reste à jamais.

- Je remercie également tous mes tontons, tantes, cousins, cousines, frères, sœurs

- Je remercie également tous mes amis de la Jeune Chambre Internationale, La fraternité humaine transcende la souveraineté des nations.

A tous ceux ou celles qui me sont chers et que j'ai omis involontairement de citer.

Hommages aux membres du jury

A notre maitre et président du jury :

Professeur Elimane Mariko

- Professeur titulaire de pharmacologie à la faculté de pharmacie**
- Colonel-major du service de santé des armées du Mali**
- Chef DER sciences du médicament**
- Coordinateur de la cellule sectorielle de lutte contre le VIH/SIDA du ministère de la défense et des anciens combattants**

Cher maitre,

Vous nous faites un insigne honneur en acceptant de présider ce jury malgré vos multiples occupations.

Vos qualités pédagogiques et votre maîtrise du métier font de vous l'enseignant qui a acquis la sympathie et l'admiration de vos élèves.

Soyez assuré de notre attachement et de notre sincère reconnaissance.

A notre Maitre et Membre du jury

Professeur Saibou MAIGA

- **Professeur de législation pharmacie à la faculté de pharmacie**
- **Chef DER des sciences pharmaceutiques à la faculté de pharmacie**
- **Pharmacien officine du point G**
- **Chevalier du mérite de la santé du Mali**

Cher Maitre,

C'est un insigne honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Nous avons été touchés par votre simplicité et votre disponibilité.

Veillez trouver ici, cher maitre, l'expression de notre profonde gratitude.

A notre maitre et membre du jury de thèse

Docteur Boubou Bâ SANGHO

- Médecin nutritionniste, système HACCP petite et moyenne entreprise agro-alimentaire

- Expert conseil de l'ANEH

- Assistant cellule sectorielle de lutte contre le VIH / SIDA du ministère de la défense et des anciens combattants

Cher maitre,

C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.

C'est le moment de vous remercier pour tous ceux que vous avez fait pour nous.

Veillez trouver ici, cher maitre, l'expression de notre profonde gratitude.

A notre maitre et Directeur de thèse

Professeur Alou Amadou Keita

- Professeur de galénique à la faculté de pharmacie

- Directeur Général de l'UMPP

- Chevalier de l'ordre du mérite de la santé

Cher maitre,

C'est un insigne honneur que vous nous faites en acceptant la direction de ce travail

Les mots nous manquent pour témoigner notre reconnaissance à votre égard

Qu'il nous soit permis ici cher maitre de vous présenter nos sentiments et sincère reconnaissance.

Liste des sigles & abréviations:

%	Pourcentage
~	Approximative
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AFNOR	Agence Française de Normalisation
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
BPL	Bonnes Pratiques de Laboratoire
CQ	Contrôle de Qualité
DCI	Dénomination Commune Internationale
G	Gramme
MP	Matière Première
Min	Minute
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PA	Principe Actif
PCS	Pharmacopée Chinoise Standard
PF	Produit Fini
PI	Produit Intermédiaire
Sec	Seconde
UMPP	Usine Malienne de Produits Pharmaceutiques
UEMOA	Union Economique et Monétaire Ouest Africaine

SOMMAIRE

1.INTRODUCTION.....	1
2.OBJECTIFS.....	3
3.GENERALITES.....	4
4.METHODOLOGIE.....	63
5.RESULTATS.....	64
6.COMMENTAIRES ET DISCUSSION.....	88
7.CONCLUSION & RECOMMANDATIONS.....	96
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	98
8.ANNEXES	

1. Introduction :

L'industrie pharmaceutique fait partie d'un secteur d'activité très règlementé. Face aux exigences nombreuses et contraignantes, elle a été amenée à s'organiser afin de mettre en place un système qualité solide lui permettant de se conformer aux différents référentiels tout en restant compétitive dans un environnement concurrentiel de plus en plus exigeant.

Sur le plan mondial le premier projet de texte de l'OMS sur les Bonnes Pratiques de Fabrication a été rédigé à la demande de la 20^e Assemblée Mondiale de la Santé (résolution WHA 20.34) en 1967 par un groupe de consultants. Il a ensuite été soumis à la 21^e Assemblée Mondiale de la Santé sous le titre «Production et contrôle de la qualité des médicaments et spécialités pharmaceutiques : projet de règles de bonne pratique de fabrication » et il a été adopté.

Le texte révisé a été examiné par le comité des experts de l'OMS des spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques en 1968 et publié en annexe à son 22^e rapport. Ce texte légèrement modifié a été reproduit en 1971 dans le supplément de la 2^e édition de la pharmacopée internationale.

Lorsque l'assemblée mondiale de la santé a recommandé par sa résolution WHA 22.50 (1969) l'adoption de la première version du système OMS de certification de la qualité des produits pharmaceutiques entrant dans le commerce international, elle a accepté que le texte des BPF fasse partie intégrante de ce système. Les versions révisées du système de certification et du texte des BPF ont été adoptées par la résolution WHA 28.65 de 1975 [2].

La réglementation pharmaceutique malienne selon l'arrêté N°91-4320/MSP-AS-PF du 03 octobre 1991 impose à tout fabricant la mise en place des bonnes pratiques de fabrication et son application stricte [1].

Les entreprises se sont adaptées en adoptant des approches qualité de plus en plus sophistiquées et qui permettront de fournir des produits conformes aux attentes des

clients. Elles sont passées du contrôle de conformité des produits, aux méthodes statistiques en passant par l'assurance qualité et les Bonnes Pratiques de Fabrication et actuellement aux méthodes de management de la qualité, plus précisément la qualité totale.

Notre travail consiste à étudier la disponibilité des règles de bonnes pratiques de fabrication des médicaments et son application stricte au sein de l'Usine Malienne de Produits Pharmaceutiques, elle est divisée comme suit :

- Une revue théorique des règles de Bonnes Pratiques de Fabrication,
- Son existence et son application au sein de l'UMPP,
- De tirer une conclusion et de faire des recommandations.

2. OBJECTIFS :

2.1 Objectif général :

Evaluer le système d'assurance qualité au sein de l'UMPP

2.2 Objectifs spécifiques :

- Décrire la mise en œuvre des BPF au sein de l'UMPP,
- Evaluer l'adéquation des procédures de fabrication, des équipements, des locaux, de la documentation et leurs conformités par rapport aux directives du Mali et de l'OMS,
- Formuler des propositions et recommandations contribuant à l'amélioration des BPF au sein de l'UMPP.

3. GÉNÉRALITÉS :

Les Bonnes Pratiques de Fabrication :

3.1 Gestion de la qualité :

3.1.1 Principe :

Le pharmacien responsable de l'établissement de fabrication doit pouvoir fabriquer des médicaments adaptés à l'emploi, répondant aux exigences du dossier d'AMM en n'exposant pas le patient au risque lié à des carences en matière de sécurité, de qualité ou d'efficacité.

Il doit pouvoir s'assurer que dans une boîte de médicament, prise au hasard à la sortie de son entreprise, le contenu correspond bien à la composition figurant sur l'étiquette, alors qu'il ne l'avait jamais vue.

La réalisation de cet objectif de qualité engage la responsabilité de la direction de l'entreprise et du pharmacien responsable. Elle requiert la participation et l'engagement du personnel dans les différents départements et à tous les niveaux de l'entreprise.

Pour atteindre plus sûrement cet objectif, l'entreprise doit posséder un système d'assurance qualité bien conçu, correctement mis en œuvre et effectivement contrôlé, ce système qui inclut le concept des BPF permet le contrôle de qualité et implique une participation active des responsables et du personnel des différents services [2].

3.1.2 Définition :

La gestion de la qualité est une fonction interne pour chaque fabricant.

La gestion de la qualité selon le guide des BPF est définie : comme activité résultant de la mise en œuvre d'un ensemble de systèmes, de procédures et de ressources selon une logique maîtrisée de conception, de réalisation, de vérification et d'amélioration continue. Elle englobe notamment les systèmes de spécification, de documentation, de contrôle de la qualité et d'assurance de la qualité requis par

les bonnes pratiques de fabrication.

Le mot « gestion » dans ce contexte fait référence à l'acte ou l'art de gérer. Il comprend la politique qualité, les systèmes de gestion, les procédures, et le système de technologie de la qualité qui est employé pour atteindre la qualité nécessaire du produit en maîtrisant les coûts et donnent au fabricant confiance dans le fait que la qualité nécessaire au succès sur le marché est bien atteinte et maintenue. La gestion de la qualité comporte à la fois des aspects contrôle qualité et des aspects assurance qualité interne.

3.1.3 Aspects contrôle de qualité :

Ils sont décrits ci-après :

- a) Concevoir le système qualité en matière d'éléments à y inclure, la technologie qualité à utiliser pour chacun des éléments, les procédures d'organisation, de compétences et de formation nécessaire, les critères de mesure de la qualité atteinte et les critères de maîtrise des coûts ;
- b) Atteindre la qualité nécessaire pour le produit, quantifier les niveaux atteints, mesurer et contrôler les coûts de la qualité ;
- c) Documenter le système qualité ;
- d) Documenter la qualité atteinte ;
- e) Gérer les coûts, risques et bénéfices provenant de la conception et le fonctionnement du système qualité.

3.1.4 Aspects Assurance qualité interne :

Ils se déclinent de la manière suivante :

- a) Evaluer l'adéquation système qualité et les matières d'éléments qui y sont inclus, la technologie qualité mise en œuvre dans ces éléments, les procédures d'organisation, de compétences et de formation nécessaire, le critère de mesure de la qualité atteinte, et les critères de mesure de la maîtrise des coûts ;
- b) Auditer le fonctionnement du système qualité défini

- c) Evaluer l'adéquation des réalisations en matière de qualité ;
- d) Evaluer l'adéquation de la documentation du système qualité ;

Les évaluations périodiques, audits et critiques doivent refléter les coûts, les risques et bénéfices qui proviennent de l'organisation comme résultat du fonctionnement du système qualité.

3.1.5 Mise en œuvre de la gestion de la qualité :

La norme gestion de la qualité ISO 9004, fournit au fabricant un guide pour des objectifs se rapportant à la fois au contrôle de la qualité et à l'assurance de qualité interne.

Le guide s'applique à toutes les étapes du « cycle de vie » d'un produit : détermination du besoin, élaboration des spécifications, conception du produit, production, distribution ou vente, installation, utilisation et maintenance, et appréciation de la satisfaction de l'utilisateur ISO 9004 envisage également les coûts de la qualité : coûts et efforts pour prévenir les défauts, coûts d'évaluation de la qualité atteinte et coûts des défauts. Les analyses des coûts approfondies montrent d'une manière caractéristique que des réductions de coûts en matière de qualité dans certaines parties du système peuvent aboutir à des augmentations de coûts bien plus élevées en d'autres points.

Cela implique que les systèmes visant à rendre compte des réalisations en matière de qualité et de coûts de la qualité doivent être conçus avec soin, de façon à éviter de déclencher des actions qui vont à l'encontre de l'ensemble des objectifs de gestion de la qualité.

Une analyse approfondie des coûts de la qualité dans un réseau de système de gestion de la qualité montre de façon caractéristique que l'accent doit être mis pour les systèmes primaires sur les activités de prévention des défauts. Seules les activités du système qualité dirigées vers la prévention des défauts apportent une amélioration directe de la qualité du produit lui-même.

Donc, le concept de gestion de la qualité peut être caractérisé comme étant ce que fait le fabricant pour atteindre et améliorer la qualité du produit lui-même et les coûts de la qualité du produit ainsi que ce qu'il fait pour demeurer sûr qu'il a atteint bien cette qualité ; de façon caractéristique en mettant l'accent sur les éléments du système qualité qui préviennent les défauts, ISO 9004 fournit un guide pour la mise en œuvre d'un système de gestion de la qualité efficace.

La gestion de la qualité est définie par l'AFNOR comme étant l'aspect de la fonction générale de gestion qui détermine la politique qualité et la met en œuvre. Elle comprend notamment, en fonction de la politique qualité de l'entreprise :

- La fixation des objectifs ;
- La conception de l'organisation et des moyens ;
- La formation et la motivation du personnel ;
- La mise en œuvre des moyens et la coordination des différents secteurs impliqués dans la réalisation
- L'évaluation des résultats ;
- Les actions correctives.

Il est d'une importance capitale de rappeler, que la responsabilité de la gestion de la qualité relève de la direction générale. La gestion de la qualité inclut la planification stratégique, l'allocation des ressources et les autres activités systématiques [3].

3.2 Personnel :

L'application des BPF, la fabrication et le contrôle des médicaments reposent sur le personnel.

En effet, rien ne servirait d'investir des sommes considérables dans les locaux et les équipements pour éviter, par exemple des contaminations croisées, si les opérateurs devaient annuler par leurs fautes de manipulations toutes les précautions prises.

Pour cette raison, le guide des BPF indique que le fabricant doit disposer de personnel qualifié, en nombre suffisant pour mener à bien toutes les tâches qui lui incombent, il impose aussi :

- Une répartition rigoureuse des tâches et des responsabilités ;
- Une formation initiale et continue appropriée aux tâches attribuées de même que des instructions d'hygiène en rapport avec l'activité exercée ;
- Enfin, une motivation entretenue par l'information et la communication dans l'entreprise.

3.2.1 Répartition des tâches et des responsabilités :

Un organigramme de l'entreprise fixant les positions hiérarchiques doit être établi. Les tâches spécifiques du personnel d'encadrement doivent être détaillées dans des fiches de fonctions.

Pour le personnel d'exécution, les tâches peuvent être définies par poste de travail. Cela permet de savoir à tout moment qui dépend de qui, qui a autorité sur qui et, aussi, qui fait(ou a fait) quoi [4].

3.2.2 Formation :

La formation est une nécessité absolue pour une entreprise moderne, en l'occurrence pharmaceutique, en raison de l'évolution rapide des techniques mais aussi dans le but d'avoir des employés créatifs, imaginatifs et surtout critiques.

Selon le guide de BPF, le personnel doit recevoir, initialement puis de façon répétée, une formation comprenant les aspects théoriques et pratiques du concept d'assurance de la qualité et des bonnes pratiques de fabrication.

A côté de cette formation de base, les membres du personnel nouvellement recrutés doivent recevoir une formation appropriée aux tâches qui leur seront attribuées.

La formation continue doit être assurée et son efficacité pratique périodiquement évaluée.

Ses principaux objectifs se résument comme suit :

- Apporter au personnel des connaissances spécifiquement pharmaceutiques ;
- Fournir aux stagiaires un complément d'enseignement adapté à la pratique industrielle ;
- Faciliter la compréhension des tâches quotidiennes tout en gardant une vision d'ensemble de manière à mieux comprendre les exigences de secteurs autres que le sien.

Une formation n'est efficace que si l'on établit un plan de formation.

L'élaboration d'un plan de formation recommandé par les BPF, doit être abordée avec méthode. Ce n'est qu'après avoir établi un diagnostic, fixé l'objectif à atteindre et définir les priorités que le plan de formation sera arrêté [4].

3.2.3 Hygiène :

La fabrication des médicaments est une tâche noble et lourde à la fois : noble parce qu'elle concerne la capitale santé ; lourde car toute erreur, du moins d'ordre hygiénique, peut avoir des répercussions néfastes directes ou indirectes sur le patient, pouvant même mettre en jeu son pronostic vital.

Dans ce type d'industrie, le personnel, à quelque niveau et dans quelle activité que ce soit, doit prendre conscience de la nécessité de maintenir un bon niveau d'hygiène individuelle et collective, particulièrement en ce qui concerne les zones propres et stériles.

Le programme de formation générale doit inclure une partie spécialement réservée à ce sujet.

Ainsi, les BPF expriment clairement la nécessité de la protection du produit vis-à-vis du personnel.

Elles prévoient des mesures concernant à la fois la protection par des vêtements de travail adaptés, et d'autres concernant la santé des opérateurs proprement dite.

Il appartient également au fabricant d'inciter son personnel à signaler de lui-même toute affection dont il serait porteur [4].

3.2.4 Motivation :

Un individu ne fait bien correctement un travail que ce qui l'intéresse, d'où l'importance de tenir compte de ses motivations, de ses aptitudes et de ses goûts avant toute affectation à un poste donné.

Dans le contexte des BPF, il faut disposer d'un personnel motivée et formé pour accomplir les tâches qui lui incombent.

L'information sur la vie de l'entreprise, sur le matériel et les produits qu'il manipule et sur la destination des médicaments fabriqués est indispensable pour la motivation du personnel, dont les erreurs peuvent être dues à un manque d'intérêt.

C'est une donnée importante de la maîtrise de la qualité [2].

3.3 Locaux et matériel :

En matière de système d'assurance de qualité point n'est besoin de disposer de locaux neufs et ultramodernes. Il suffit de l'adapter à l'objectif visé, d'assurer la cohérence dans leur usage, en particulier en matière de circulation du personnel, des matériaux et d'organisation de l'espace.

Les locaux et le matériel doivent être situés, conçus, construits, adaptés et entretenus de façon à convenir au mieux aux opérations à effectuer. Un haut niveau d'hygiène et de propreté doit être maintenu tout au long du processus de fabrication des produits pharmaceutiques [4].

3.3.1 Locaux :

Le site d'implantation d'une usine pharmaceutique et l'orientation des bâtiments doivent être choisis de manière à limiter dans la mesure du possible des pollutions.

L'agencement des locaux doit être rationnel et être conçu pour éviter les confusions, les omissions et les contaminations (l'importance des risques variant avec la destination du produit et la nature du contaminant) [2].

3.3.1.1 Zones de production :

Certains produits présentent un risque potentiel de contamination pendant leur

fabrication.

Parmi ces contaminants particulièrement dangereux on peut citer : les cytotoxiques, certaines hormones, les produits biologiques contenant les organismes vivants et les produits allergiques.

Afin de réduire les risques d'accidents sérieux imputables à des contaminations croisées, les locaux autonomes doivent être réservés à la production de ces produits.

Pour ces produits et dans des cas exceptionnels, le principe des fabrications « par campagne » dans les mêmes locaux peut être accepté à condition que des précautions particulières soient prises et les validations nécessaires réalisées.

Par ailleurs, les zones de production doivent être correctement ventilées par des installations de traitement d'air (température, humidité et, le cas échéant, filtration) adaptés à la fois aux produits manipulés, aux opérations effectuées et à l'environnement.

Enfin, les locaux doivent être, en règle, bien propres. Cela revient à une bonne conception, un bon agencement des lieux et du matériel mais aussi la manière selon laquelle le nettoyage pourra être exécuté.

Le guide des BPF insiste beaucoup sur ce sujet ; nous illustrons cela par quelques passages importants :

- Les canalisations, les appareils d'éclairage, les conduites de ventilation et les autres équipements devraient être conçus et situés de façon à éviter la création de recoins difficiles à nettoyer. Dans la mesure du possible, ils devraient être accessibles par l'extérieur de la zone de fabrication pour en assurer l'entretien ;
- Lorsque des matières premières, des articles de conditionnement primaires, des produits intermédiaires ou des produits vrac sont directement en contact avec l'air ambiant, les surfaces intérieures (murs, plafonds et sols) doivent être lisses, exemptes de fissures ou de joints ouverts et ne doivent pas libérer des particules ;

elles doivent permettre un nettoyage aisé et efficace et, si nécessaire la désinfection ;

-Aux endroits où la poussière est libérée (par exemple lors de l'échantillonnage, de la pesée, du mélange, de fabrication et du conditionnement de formes sèches), il convient de prendre des dispositions spécifiques pour éviter les contaminations croisées et faciliter le nettoyage.

En résumé, compte tenu de l'importance du nettoyage pour la maîtrise de la qualité des médicaments, cette opération doit se faire selon des procédures écrites, détaillées et précises en utilisant des moyens appropriés [2,4].

3.3.1.2 Zones de stockage :

Compte tenu que le stockage doit s'effectuer dans un milieu ambiant ne présentant pas de risque quant à la qualité des produits, des zones d'emménagement doivent être suffisamment spacieuses, équipées et organisées de manière à permettre un stockage ordonné des produits, dans un environnement propre, sec et sous une température acceptable.

Dans des cas particuliers, certains paramètres doivent être scrupuleusement contrôlés : température et humidité par exemple.

Bien plus, il faut assurer la sécurité aux zones de stockage ; ainsi les produits en quarantaine, refusés, rappelés ou retournés doivent être bien identifiés et gardés dans les zones distinctes [4].

3.3.1.3 Zone de contrôle de la qualité :

Comme pour la zone de production les laboratoires de contrôle doivent être suffisamment spacieux pour permettre d'éviter les confusions et les contaminations croisées.

La manipulation des produits biologiques et microbiologiques exigent que les laboratoires de contrôle soient séparés les uns des autres.

Il convient de rappeler que l'indépendance de ce département par rapport au site de

production est un élément important du système d'assurance de la qualité [4].

3.3.2 Matériel :

Le matériel de fabrication et de contrôle doit être conçu, installé et entretenu en fonction de sa destination. Il doit être conçu également de façon à être facilement nettoyable.

Les opérations de réparation et d'entretien ne doivent présenter aucun risque pour les produits.

Il est par ailleurs préférable d'affecter chaque matériel nettoyé d'une fiche comportant :

- La date de nettoyage précédent ;
- Le nom de la personne qui a effectué ce nettoyage ;
- Le produit précédemment fabriqué.

Il est hautement souhaitable que cette fiche de nettoyage soit incorporée au dossier de fabrication de lot.

Le matériel de fabrication ou de contrôle doit être, bien entendu, situé dans un endroit approprié, en fonction de ses objectifs, de façon à éviter tout risque d'erreur ou de contamination ; il doit faire l'objet d'un étalonnage régulier.

Pour ce qui est du bon usage du matériel, information correcte sur celui-ci doit être assurée [3,4].

3.4. Documentation :

Une bonne documentation est un élément essentiel du système d'assurance de la qualité ; elle doit donc couvrir tous les aspects des bonnes pratiques de fabrication.

Une documentation écrite et claire prévient les erreurs inhérentes aux communications verbales et permet de retracer l'historique d'un lot.

De plus, elle facilite le dialogue entre exécutants et constitue une base pour la formation du personnel.

Les spécifications, les formules de fabrication, les instructions de fabrication et de

conditionnement, les procédures et relevés, compte rendus et enregistrements des différentes opérations ne doivent pas contenir d'erreurs et doivent être disponibles par écrit et tenus à jour.

On distingue deux types de documents écrits :

- Les procédures : elles acheminent l'information descendante de l'encadrement vers le personnel d'exécution, elles donnent des instructions précises pour produire et pour contrôler ;
- Les recueils de données : ils véhiculent l'information ascendante et permettent de recueillir toutes les informations données concernant les opérations en cours de production et de contrôle [2, 3, 4].

3.4.1 Procédures :

Il s'agit d'un ensemble d'instructions que le personnel d'exécution est tenu de suivre à la lettre. Ce sont les éléments nécessaires à l'application des BPF.

Il existe plusieurs types de procédures parmi lesquelles les procédures de comportement du personnel, les procédures de formation, les procédures de contrôle et de maintenance, etc.

3.4.1.1 Rédaction d'une procédure :

Tous les membres du personnel peuvent participer à la rédaction des procédures, chacun dans le cadre de ses fonctions, mais des directives doivent être données pour assurer la rigueur et l'homogénéité des documents de l'entreprise. Ces procédures doivent être rédigées de manière claire, simple, synthétique et surtout compréhensible par tous, sans exception.

Elles doivent donner le principe des opérations de production à effectuer et, de façon suffisamment détaillée, les moyens à mettre en œuvre et les méthodes à suivre.

En ce qui concerne les gestes à effectuer, l'infinitif est à préférer à l'impératif.

A chaque phrase ne doit correspondre qu'une seule action. Des schémas rendent la

compréhension plus aisée. L'intérêt non évident de certains gestes ou précautions demande parfois un commentaire.

En bref, les procédures doivent être des directives dynamiques, vivantes, donnant des consignes précises, ne prêtant ni à la confusion ni à l'interprétation [2].

3.4.1.2 Modifications ou mises à jour :

Lorsqu'un document doit être modifié, l'original doit faire l'objet d'une nouvelle édition qui prend la place de l'édition précédente et toutes les copies sont détruites pour être remplacées par des copies du nouvel original.

Si au moment de l'utilisation des copies, il s'avère nécessaire une modification, le changement doit être alors écrit à la main, daté et suivi de la signature de l'auteur qui en prend ainsi la responsabilité, car ces copies ne doivent comporter ni retouches ni observations manuscrites.

Il est très important de rappeler que pour éviter toute erreur de gestion, chaque document doit comporter un en-tête :

- Un numéro de référence qui lui est propre ;
- Un titre situant son objet ;
- Le numéro d'édition ;
- La date d'émission de cette édition ;
- Le nombre de pages ;

Et éventuellement :

- Le nombre de copies à réaliser ;
- La liste des destinataires.

3.4.2 Recueils des données :

Ces documents comportent des parties fixes et des cases à remplir.

Les règles à suivre pour la présentation, la rédaction et les modifications du document vierge, sont exactement les mêmes que pour les instructions écrites.

On peut préciser cependant que :

- Les espaces libres doivent être suffisants et bien délimités ;
- Des emplacements doivent être prévus pour le nom ou la signature de chaque opérateur qui engage ainsi sa responsabilité ;
- Les tirages des copies sont effectués en fonction du planning, soit pour une opération (ex : lancement de fabrication d'un lot), soit périodiquement (ex : relevés de nettoyage) ;
- Les informations notées à la main doivent être facilement lisibles et indélébiles.

Les opérations terminées, les documents sont vérifiés. Il est du ressort des chefs de services, de veiller à ce que les espaces libres soient bien remplis et que les signatures soient apposées au moment des opérations et non avant ou après, par exemple en fin de journée. Les documents sont ensuite regroupés et classés, soit pour constituer un dossier de lot, soit pour permettre de suivre l'évolution du fonctionnement des équipements et des services et pour orienter les décisions en vue de l'amélioration de qualité.

Le dossier de lot est l'élément majeur qui permet de caractériser la conformité aux spécifications énoncées dans le dossier d'AMM. Dans les faits, la mise en œuvre des dossiers de lot doit permettre de satisfaire différents objectifs :

- Etre le support des informations concernant les consignes de fabrication de lot ;
- Etre le support de l'enregistrement des informations relatives aux opérations réellement exécutées pour la fabrication et le conditionnement du lot ;
- Contenir toutes les informations nécessaires aux pharmaciens responsables pour décider de la libération du lot ;
- Contenir toutes les informations qui permettront, lors d'une contre-analyse à posteriori sur un élément de l'échantillon, de confirmer l'acceptation du lot ;
- Garantir la non-modification des données du dossier du lot.

A noter finalement que d'autres documents de recueils de données peuvent exister comme :

- Les fiches de nettoyage ;
- Les relevés des vérifications des appareils de contrôle, etc.

3.5 Production :

Les éléments essentiels de la gestion de la qualité ayant été étudiés, il reste à voir sa mise en pratique tout au long du flux matière.

Dans une entreprise pharmaceutique, le transfert de matière se fait dans un seul sens depuis la réception des fournitures jusqu'à l'expédition du produit fini.

La grande préoccupation tout au long de flux matière est d'éviter le dysfonctionnement, toutes les dérives susceptibles de conduire à des défauts : omissions, erreurs opératoires, pollution, altération, etc.

3.5.1 Réception des fournitures :

Tout commence par l'entrée des MP dans l'industrie pharmaceutique. Ces MP sont essentiellement constituées par :

- Les principes actifs ;
- Les substances auxiliaires ou excipients ;
- Les articles de conditionnement ;
- Les produits venant de la sous-traitance.

Les fournitures sont réceptionnées dans un quai d'embarquement, à l'abri des intempéries, le bon état des emballages est vérifié.

C'est à ce niveau que sont prises les premières mesures pour éviter les confusions ultérieures :

- Après vérification de la conformité de la commande, chaque livraison fait l'objet d'un enregistrement avec un numéro d'ordre chronologique ;
- Pour chaque récipient, l'étiquetage d'origine est complété par un étiquetage comprenant la dénomination interne de l'entreprise pharmaceutique et le numéro de code correspondant ;
- Pour chaque produit, le réceptionnaire remplit une fiche de réception sur laquelle

il inscrit tous les enregistrements propres à chaque livraison.

Il est important de rappeler que le contrôle à réception n'apporte pas la sécurité absolue pour plusieurs raisons :

- D'abord, il ne détecte que les impuretés qu'il recherche. En effet les monographies des pharmacopées, comme les cahiers des charges ne donnent de méthodes de contrôle que pour les impuretés prévisibles ;
- Ensuite, le contrôle sur échantillon n'a de sens que sur des lots homogènes et l'homogénéité des livraisons des MP dépendent du système d'assurance qualité du fournisseur.

On en conclut qu'avec un système d'assurance qualité bien conçu, un fabricant arrive à maîtriser ce qui se fait dans sa propre entreprise mais pour ce qui est des MP, il est dépendant du système d'assurance qualité du fournisseur.

Les formalités de réceptions terminées, les produits sont mis en quarantaine après avoir subi un dépoussiérage ou un nettoyage extérieur des récipients.

Cette situation de quarantaine doit se manifester sur l'étiquette identifiant une MP et précisant son statut.

Les articles de conditionnement doivent recevoir le même traitement que les MP, les articles de conditionnement imprimés ne peuvent être sortis du magasin que par du personnel autorisé et conformément à une procédure agréée et détaillée [2,4].

3.5.2 Quarantaine :

La quarantaine pharmaceutique est définie comme étant la situation des MP, des AC, des produits intermédiaires, vrac ou finis, isolés physiquement ou par d'autres moyens efficaces, dans l'attente d'une décision sur leur libération, leur refus ou leur retraitement.

A ce niveau, sont à craindre les confusions et les altérations, au cours des prélèvements, les souillures et contaminations croisées.

Des obligations de quarantaine sont énoncées dans le guide des BPF.

3.5.3 Magasin de stockage :

Après avoir été libérées, les fournitures vont être stockées dans des magasins.

La gestion du magasin doit être faite de manière que toute confusion ou altération soit écartée. Aussi faut-il qu'on pense à la création de séparations par produits dangereux où à conditions particulières de conservation.

3.5.4 Pesée :

Elle a lieu dans un local dit salle de pesée.

Cette pesée doit être faite par une personne jouissant d'une qualification appropriée pour ne rien oublier, ne rien confondre, ne rien contaminer mais aussi bien se protéger.

Des précautions particulières doivent être prises avant, pendant et après chaque pesée.

3.5.5 Opération de fabrication :

Selon le guide des BPF : «les opérations de production doivent être exécutées selon des procédures de fabrication clairement définies et en conformité avec les autorisations de fabrication et de mise sur le marché, en vue d'obtenir des produits de la qualité requise ».

Des précautions à prendre avant, pendant et après chaque fabrication d'un lot doivent, en principe, suffire pour éviter toute confusion ou contamination entre lots successifs. Les procédures de fabrication ont été rédigées pour éviter toute dérive par rapport aux exigences du dossier d'AMM et aux conclusions des rapports de validation qui ont fixé les limites des paramètres critiques.

3.5.5.1 Avant la fabrication :

Il faut contrôler :

- Le vide de l'atelier ;
- La présence des procédures ;
- Le bon état du matériel ;

- La présence de toutes les MP.

3.5.5.2 Pendant la fabrication :

Il est indispensable de veiller à la bonne marche du travail en contrôlant les paramètres critiques et en remplissant au fur et à mesure les cases correspondantes du dossier de fabrication du lot.

Des vérifications seront effectuées à intervalles réguliers et les résultats devront être enregistrés.

Toute dérive par rapport aux limites prévues devra être enregistrée mais aussi, faire penser aux opérations nécessaires.

3.5.5.3 Après la fabrication :

Les produits seront conduits vers le lieu de stockage ou de conditionnement.

Au terme de chaque opération de fabrication, l'atelier sera vidé et nettoyé ; il en est de même pour le matériel.

Afin d'éviter toute contamination croisée, certains produits nécessitent soit une fabrication «campagne» soit le travail dans des locaux bien distincts [4].

3.5.6 Conditionnement :

Le conditionnement a lieu dans un atelier dit de conditionnement dans lequel vont être introduits :

3.5.6.1 Les articles de conditionnement :

On distingue deux types :

- Les articles de conditionnement primaire : ceux qui sont en contact direct avec le médicament
- Les articles de conditionnement secondaire : ceux qui ne sont pas en contact direct avec le contenu.

Ces articles ne sont introduits dans l'atelier de conditionnement qu'après avoir été acceptés par le laboratoire de contrôle, tout en vérifiant leur quantité et leur identité

Les articles de conditionnement imprimés doivent faire l'objet d'une attention bien

particulière.

En effet, ils proviennent d'un magasin spécial dans lequel ils ont été mis en boîte scellée, étiquetée et en nombre correspondant exactement au conditionnement d'un lot.

3.5.6.2 Les médicaments à conditionner :

Ils se présentent soit en vrac soit dans leur conditionnement primaire.

3.5.6.3 Les documents de suivi du lot :

Ils doivent aussi accompagner le lot de médicament à conditionner.

Une bonne pratique de conditionnement oblige la vérification de la bonne marche des appareils et plus particulièrement les détecteurs d'anomalies, le vide de l'atelier (vide de chaîne) mais aussi la concordance entre les produits à conditionner et les articles de conditionnement, et ce avant le lancement de toute opération de conditionnement.

3.5.7 Stockage et expédition :

Une fois le conditionnement terminé, le lot est bloqué dans un magasin où le laboratoire de contrôle fera des prélèvements : une partie est destinée au contrôle du produit fini tandis que l'autre est conservée dans l'échantillonnière.

Après examen du dossier de lot, une décision sera prise au sujet de son devenir : soit la libération pour l'expédition, et les médicaments seront rassemblés en unité d'expédition ; soit le refus et le lot doit être détruit selon des procédures préétablies.

Après tout ce parcours, le dossier de lot parfaitement constitué, sera archivé.

S'il y a une réclamation, le numéro de lot servira pour la recherche des explications à l'anomalie signalée.

3.6 Contrôle de la Qualité :

3.6.1 Généralités :

Le contrôle de qualité concerne l'échantillonnage, les spécifications et l'analyse, ainsi que l'organisation, l'établissement de la documentation et des procédures de

libération qui garantissent que les 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 la vente ou de la distribution, avant que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante.

Dans une entreprise pharmaceutique, le département de contrôle de la qualité est placé sous l'autorité d'une personne qui doit posséder une qualification et une expérience suffisante et disposer d'un ou plusieurs laboratoires de contrôle suffisamment équipés. Comme tous les autres, ce service doit suivre des règles générales de gestion de la qualité, adaptées à ses objectifs.

Le guide de BPF précise les principales attributions du contrôle de la qualité et insiste plus particulièrement sur son rôle primordial au niveau de l'acceptation des MP et dans la libération des lots de produits finis.

L'indépendance de ce département par rapport à celui de la production est un élément essentiel du système d'assurance de la qualité.

Un bon contrôle nécessite :

- Un bon système de prélèvements d'échantillons représentatifs de l'homogénéité d'un lot ;
- Un bon système d'analyses subséquentes sur ces échantillons (bonnes pratiques de laboratoire de contrôle) ;
- Un examen critique du dossier de fabrication des lots de produits finis ;
- Une prise de décision : libération ou rejet.

3.6.2 Principales attributions d'un laboratoire de contrôle :

3.6.2.1 Chef de laboratoire :

Les principales tâches attribuées au responsable de contrôle qualité sont résumées comme suit :

- a) Accepter ou refuser les MP, les AC, les produits intermédiaires, en vrac et finis ;
- b) Evaluer le dossier de lot ;

- c) Approuver les instructions d'échantillonnage les méthodes d'analyse et les autres procédures de contrôle de la qualité ;
- d) Agréer et contrôler les sous-traitants chargés de l'analyse ;
- e) Contrôler l'entretien de son service, de ses locaux et de son matériel ;
- f) Vérifier que la formation initiale ou continue requise pour le personnel de son département est assurée et adapté aux besoins.

3.6.2.2 Département de contrôle :

Le département de contrôle de qualité dans son ensemble a encore d'autres attributions telles que l'établissement, la validation et la mise en œuvre des procédures de contrôle de la qualité, la tenue de l'échantillonnage, la vérification de l'étiquetage des récipients, le contrôle de la stabilité des produits, une participation aux enquêtes effectuées à la suite de plainte concernant la qualité des produits de même que l'évaluation du produit fini, en vue de leur libération pour la vente ou la distribution.

D'autres obligations incombent parfois au laboratoire de contrôle notamment :

- a) Vérifier les renseignements fournis par les fabricants à propos de l'efficacité thérapeutique de leurs produits ;
- b) Déterminer si le mode d'emploi indique dans la notice du produit est clair et approprié ;
- c) Donner son avis sur les achats des médicaments prévus par le secteur public.

3.6.3 Rappel de la chaîne de contrôle :

Pour un produit donné, de nombreux contrôles sont effectués à différents stades de sa fabrication. Il s'agit à chaque fois de vérifier la conformité à des normes préétablies dans la période de recherche et de développement.

3.6.3.1 Matière première :

De plus en plus, on tient compte pour leur contrôle du système d'assurance de la qualité du fournisseur.

3.6.3.2 En cours de fabrication :

C'est un contrôle qui peut être lourd au départ mais qui pourra s'alléger par la suite en fonction de la régularité des premières fonctions donc de l'expérience acquise.

Pour ce contrôle, on peut distinguer les contrôles des produits à différents stades intermédiaires et les contrôles du bon fonctionnement du matériel de fabrication.

Les appareils doivent au préalable avoir subi des épreuves de qualification et les procédés de validation.

Par convention nous utiliserons le mot «qualification» lorsqu'il s'agit d'une illustration ou d'un appareil.

En effet, la validation est l'établissement de la preuve, en conformité avec les principes des BPF, que la mise en œuvre ou l'utilisation de tous processus, procédure, matériel, MP, AC ou produit, activité ou système permettant d'atteindre les résultats.

Cependant, on ne peut parler de validation sans parler de qualification. Cette dernière est définie comme étant une opération destinée à démontrer qu'un matériel fonctionne correctement et donne les résultats attendus.

3.6.3.2.1 Programme de qualification :

La qualification des équipements pharmaceutiques s'effectue en trois étapes :

- Qualification d'installation :

Il s'agit de vérifier que les systèmes et les sous-systèmes de l'installation mis en place correspondent bien au cahier des charges établi. En d'autres termes, on va vérifier visuellement sur le site la présence et le positionnement de tous les composants de l'équipement par rapport au cahier des charges et aux fiches techniques du matériel.

Elle consiste à contrôler :

- Que le matériel reçu correspond à ce qui été commande selon le cahier des charges ;

- Que l'ensemble des éléments et documents nécessaires à la bonne utilisation du matériel est présent et installé correctement selon les cahiers des charges ;
- La présence d'éléments optionnels livrés avec le matériel selon le détail technique du fournisseur.

- Qualification opérationnelle :

Il s'agit de vérifier que les systèmes et les sous-systèmes de l'installation fonctionnent normalement, à vide, tel que prévu dans le cahier des charges. Cette qualification concerne la fonction dynamique de chaque élément et de l'ensemble du système.

Elle consiste à réaliser :

- Les essais de fonctionnement en réel et à vide ;
- Des essais de sécurité, d'avertissement à vide ;
- Des contrôles d'étalonnage ;
- Des mesures de paramètres, à vide.

- Qualification de performance :

Il s'agit de vérifier que les systèmes et les sous-systèmes de l'installation fonctionnent normalement, en charge, selon les performances prévues dans le cahier des charges.

Elle consiste :

- A réaliser des essais de fonctionnement en réel avec une charge ;
- A contrôler l'influence des paramètres de fonctionnement sur cette charge ;
- A s'assurer de la reproductibilité des performances obtenues sur cette charge sur plusieurs essais et selon les cahiers des charges.

3.6.3.3 Contrôle du produit fini :

C'est la vérification classique de la conformité à des spécifications préétablies :

- Avant la mise en vente, c'est-à-dire immédiatement après la fabrication, ils conditionnent la libération des lots ;

- Après la mise en vente, ce sont des vérifications de bonne conservation dans des conditions diverses.

3.6.3.4 Etudes approfondies périodiques :

Les contrôles précédents apportent les bonnes garanties de qualité mais ne permettent pas de déceler à temps toutes les dérives cachées.

Par une véritable dissection du produit, il s'agit de vérifier l'absence des défauts peu apparents. Des audits périodiques peuvent éviter une amplification des dérives qui, si elles ne sont pas décelées dès leur début, peuvent coûter cher.

3.6.4 Bonnes Pratiques de Laboratoire :

La première réglementation des bonnes pratiques de laboratoire ayant une portée internationale a été mise en place aux Etats-Unis pour faire face à une crise de confiance résultant des pratiques laxistes et/ou frauduleuses d'un certain nombre de scientifiques.

Ces pratiques ont été observées au cours des essais visant à évaluer la sécurité d'emploi des produits chimiques, plus particulièrement les produits pharmaceutiques et agrochimiques.

Les principes de la réglementation BPL sont clairs : fixer les règles de base pour la planification, la réalisation, la documentation, le contrôle et la diffusion des résultats des études.

La mise en place d'une législation américaine a été suivie par la naissance d'une série de mesures réglementaires sanitaires dans tous les pays industrialisés.

L'industrie, consciente des bénéfices qu'elle peut tirer de la mise en place des BPL, cherche à les optimiser et à en reporter les effets favorables vers d'autres disciplines ou, par leur application concrète, elles améliorent la qualité et l'efficacité des activités développées.

Le guide des BPF fait état de l'essentiel de ces textes réglementaires :

- Les laboratoires doivent normalement être séparés des zones de production, ils

doivent être conçus en vue de leur usage. Une zone de stockage convenable doit être revue pour les échantillons et les dossiers ;

- Quant au personnel et au matériel, ils doivent être adaptés aux tâches imposées par la nature et l'importance de la fabrication ;
- Le recours à des laboratoires extérieurs est acceptable pour des raisons particulières, mais ce recours doit être mentionné dans les dossiers de contrôle de la qualité.

3.6.4.1 Documentation :

Le laboratoire doit disposer d'un certain nombre de documents.

Un nombre important de ces documents traite du contrôle de la qualité.

Les éléments suivants doivent être facilement disponibles pour ce département :

- Les spécifications ;
- Les procédures de l'échantillonnage ;
- Les procédures de contrôle et les enregistrements (y compris les documents de travail utilisés lors de l'analyse et les cahiers de laboratoires) ;
- Les rapports d'analyse et les certificats ;
- Les dossiers concernant la surveillance de l'environnement, lorsque cela s'impose.

Les procédures et les enregistrements concernant l'étalonnage des instruments et la maintenance des instruments.

Il convient de rappeler que, tout document de contrôle de la qualité concernant un lot doit être conservé un an après la date de péremption et au moins 5 ans après la libération de ce lot. Toutefois, il est conseillé de conserver certaines données (comme les résultats d'analyse, les rendements, les données de surveillance de l'environnement) de façon à permettre l'étude de leur évolution dans le temps.

3.6.4.2 L'échantillonnage :

Après l'échantillonnage effectué par un personnel habilité et selon une

méthodologie bien définie, les échantillons pour contrôle suivent en général trois étapes au laboratoire.

3.6.4.2.1 Réception de l'échantillon :

Un certain nombre d'informations doivent être connues lors de la réception des échantillons.

Ces informations figurent dans divers documents associés tels que le suivi de prélèvement, l'avis de réception, les instructions de fabrication, et sur l'étiquette identifiant l'échantillon et mentionnant le contenu, le numéro de lot, la date de l'échantillonnage ainsi que les récipients à partir desquels les échantillons ont été prélevés, ce qui permet ainsi de s'assurer de la conformité par rapport aux documents associés.

3.6.4.2.2 Enregistrement :

Cette étape consiste à attribuer aux échantillons un numéro identifiant la matière et intégrant la date effective de réception au laboratoire.

Cet enregistrement est soit manuel (registre de laboratoire), soit informatisé.

3.6.4.2.3 Stockage intermédiaire :

Après l'enregistrement et avant l'analyse, les échantillons sont déposés dans une zone de stockage appropriée tenant compte de la stabilité et des consignes de sécurité correspondant au produit concerné. En général les échantillons sont conservés à la température de laboratoire.

Le prélèvement de l'échantillon fait l'objet d'une attention particulière et doit s'effectuer selon des procédures écrites et approuvées précisant :

- La méthode d'échantillonnage ;
- Le matériel à utiliser ;
- La quantité d'échantillons à prélever ;
- Le type et la nature du récipient à utiliser ;
- L'identification des récipients à partir desquels des échantillons ont été prélevés ;

- Les conditions de stockage ;
- Les instructions de nettoyage et de stockage du matériel d'échantillonnage.

Il convient de rappeler que, les échantillons qui devront éventuellement servir de référence doivent être représentatifs du lot dont ils sont issus.

D'autres échantillons peuvent être prélevés pour suivre les étapes délicates d'une production (par exemple du début à la fin d'une production).

3.6.4.3 Contrôle :

Le contrôle proprement dit doit s'effectuer selon des méthodes validées.

Tous les contrôles décrits dans l'AMM doivent être effectués conformément aux méthodes approuvées.

Les résultats doivent être enregistrés et vérifiés en vue de s'assurer de leur cohérence.

Tout calcul doit être soigneusement vérifié les contrôles effectués doivent être enregistrés et les enregistrements doivent comprendre au moins les données suivantes :

- Le nom du produit, le cas échéant, son dosage ;
- Le numéro de lot et, le cas échéant, le nom du fabricant et du fournisseur ;
- Les références aux spécifications correspondantes et aux procédures de contrôle ;
- Les résultats des analyses, y compris les observations et les calculs, ainsi que les références à tout certificat d'analyse ;
- Les dates de contrôles ;
- Les initiales des opérateurs ;
- Une décision claire d'acceptation ou de refus et la signature, datée, du responsable désignée.

Une attention particulière doit être portée à la qualité des réactifs, de la verrerie graduée, des solutions titrées, des étalons et des milieux de culture.

Leur préparation doit se faire selon des procédures écrites.

En outre, les produits ou les solutions de réactifs destinés à un usage prolongé doivent porter la date de leur préparation et la signature de celui qui les a préparés. Enfin, lorsque cela s'avère nécessaire, la date de réception des produits utilisés pour les analyses (par exemple les réactifs et substances de référence) doit être désignée sur le récipient. Les instructions pour l'utilisation et la conservation doivent être respectées.

Dans certains cas, il peut être nécessaire d'effectuer une identification et d'autres contrôles des réactifs lors de leur réception ou avant leur emploi.

3.7. Sous-traitance :

3.7.1 Généralités :

Le coût des services, les variations de charge de travail, l'évolution des techniques et la spécification qui en résultent peuvent conduire les laboratoires pharmaceutiques à rechercher les solutions extérieures pour la résolution de certains de leurs problèmes.

La principale forme de sous-traitance est celle relative aux opérations de production : fabrication des produits en vrac /et ou conditionnement (primaire et/ou secondaire).

3.7.2 Définition :

La sous-traitance est l'exécution par une personne ou un organisme indépendant dit « sous-traitant », de tout ou une partie d'une fabrication ou d'une analyse pour le compte d'une entreprise pharmaceutique dite « donneur d'ordre ».

Il est recommandé de la consigner par un contrat écrit fixant les obligations de chaque partie.

3.7.3 Condition de la sous-traitance :

3.7.3.1 Le donneur d'ordre :

Le donneur d'ordre a la responsabilité d'évaluer la capacité du sous-traitant de réaliser correctement le travail demandé, ainsi que le niveau atteint en matière de

respect des bonnes pratiques de fabrications.

Le donneur d'ordre peut se permettre de demander tout document nécessaire pour cette évaluation. C'est ainsi qu'il peut requérir :

- Le manuel d'assurance qualité ;
- Le cahier de maintenance des appareils ;
- La validation des méthodes utilisées ;
- La qualification des appareils.

Le donneur d'ordre doit mettre à la disposition du sous-traitant tous les documents nécessaires pour une production pharmaceutique et une analyse de qualité, conforme aux BPF, à savoir la copie de l'AMM et les dossiers techniques pharmaceutiques de fabrication, de conditionnement et de contrôle si le produit est à la phase de développement, il est indispensable de s'appuyer sur le protocole même simplifié, rédigé par le donneur d'ordre.[4]

3.7.3.2 Le sous-traitant :

En vue d'effectuer de façon satisfaisante le travail recommandé par le donneur d'ordre, le sous-traitant doit disposer des locaux et du matériel adéquats ainsi qu'un personnel qualifié et bien expérimenté.

Les opérations liées à la fabrication et les analyses réalisées en sous-traitance doivent être en conformité avec l'AMM du produit concernée.

Le sous-traitant doit s'engager à respecter le cahier des charges établi avec le donneur d'ordre.

Le sous-traitant ne peut en aucun cas, sous-traiter tout ou partie du travail, qui lui est confié, à une tierce personne sans avis favorable du donneur d'ordre [4].

3.7.3.3 Le contrat :

Dans les bonnes conditions, une sous-traitance peut être assimilée à une collaboration entre le donneur d'ordre et le sous-traitant, néanmoins, cette collaboration doit être effectuée dans le cadre d'un contrat établi entre les 2 parties

prenantes, précisant leur responsabilité respectives dans la fabrication et le contrôle du produit.

Les accords pris pour la fabrication et l'analyse doivent être en conformité avec l'AMM et agréés entre les 2 parties.

La première finalité de ce contrat est de garantir l'application et le respect des principes et lignes directrices des BPF par le sous-traitant.

Afin d'éviter tout malentendu entre les 2 parties, le contrat doit préciser le responsable de l'achat et contrôle des MP, des AC, du contrôle qualité, les modalités de communication des résultats.

Par ailleurs, le contrat doit mentionner en clair l'autorisation du donneur d'ordre d'effectuer périodiquement les audits chez le sous-traitant au moment de la production.

3.7.4 Type de sous-traitance :

Le recours à la sous-traitance peut être mis en œuvre par les laboratoires pour diverses motivations.

Deux types de sous-traitances à distinguer :

- Sous-traitance conjoncturelle ou sous-traitance de capacité a pour but de pallier les insuffisances momentanées ou imprévues du laboratoire donneur d'ordre. C'est le cas par exemple, chaque fois que l'entreprise subit une surcharge de travail ou un défaut de main d'œuvre.
- Sous-traitance structurelle ou sous-traitance de spécialité est mise en œuvre chaque fois que le laboratoire donneur d'ordre ne souhaite pas acquérir une compétence ou un matériel dans un secteur d'analyse trop spécialisé, ou qu'il juge peu rentable pour sa structure.

3.8 Réclamations et rappel des médicaments :

L'obtention de la qualité totale, ne pourra jamais éviter à l'industrie pharmaceutique d'être confrontée à une situation de crise.

Tout fabricant doit mettre en œuvre un système d'enregistrement et de traitement des réclamations ainsi qu'un système de rappel rapide et permanent des médicaments présents dans le circuit de distribution.

3.8.1 Réclamations :

Une réclamation est un jugement résumant un défaut de qualité concernant un médicament nommément désigné ; la réclamation peut être accompagnée ou non d'un retour de ce médicament.

Selon le guide des BPF :

- « tout fabricant doit mettre en œuvre un système d'enregistrement et de traitement des réclamations... » ;
- « toute réclamation concernant un défaut de fabrication doit être enregistrée et étudiée par le fabricant » ;
- « toute réclamation ou autre information concernant un médicament supposé défectueux doit être examinée soigneusement selon des procédures écrites. Pour parer à cette éventualité, un système de rappel des médicaments doit être organisé, donnant la possibilité de retirer rapidement et efficacement du marché tout médicament défectueux ou suspecté de l'être ».

Ainsi toute firme pharmaceutique est tenue de répondre à toute plainte portant sur la qualité des produits ; pour cette fin, un système de traitement des réclamations doit être conçu et mis en place.

Ce système doit concevoir des procédures écrites signalant la personne à qui incombe la tâche d'étudier les réclamations et de décider les mesures à prendre.

Pratiquement c'est le pharmacien responsable qui doit se situer au sommet de ce système ; cette fonction peut être déléguée à une tierce personne, mais cela ne le dispense pas d'être au courant de toute plainte ou enquête.

3.8.2 Rappel des médicaments :

Le rappel est défini comme étant toutes les actions prises en urgence, par le

pharmacien responsable, et le personnel désigné à cet effet, en vue d'enlever du marché un lot spécifique ou de plusieurs lots d'un produit.

Le rappel peut être à la demande des autorités de tutelle ou de la firme elle-même.

Comme pour la réclamation le rappel doit nécessairement s'appuyer sur des procédures écrites, claires, régulièrement actualisées, mais aussi prêtes à l'emploi chaque fois que cela s'avère nécessaire.

Un produit enlevé de la chaîne de distribution doit être identifié et gardé séparément ; dans le cas où on suspecte une altération du contenu, du conditionnement ou un manque d'étiquetage ou toute chose que ce soit pouvant soulever des soupçons quant à la qualité, le produit doit être détruit.

3.9 Auto-inspection :

3.9.1 Généralités :

On entend par auto-inspection, une opération faite de façon périodique. Sa finalité est de s'assurer de la mise en œuvre et le respect des BPF ainsi que de proposer aux responsables d'éventuelles mesures correctives.

L'auto-inspection doit être menée par des personnes compétentes dans leur domaine et familières des BPF, choisies à cet effet et appartenant à l'entreprise ou venant de l'extérieur [2].

3.9.2 Buts de l'auto-inspection :

L'auto-inspection permet au pharmacien responsable de s'assurer et de vérifier que le système qualité fonctionne.

Elle permet également de s'assurer que les moyens nécessaires à l'obtention de la qualité (personnel, matériel, locaux,...) sont disponibles et utilisés au mieux, tout en prenant en compte les objectifs économiques de l'entreprise.

L'auto-inspection doit participer à l'amélioration de la qualité des produits, l'efficacité du travail ainsi que la sécurité des personnes.

Enfin le système d'auto-inspection doit avoir aussi comme objectif la motivation du

personnel qui n'est possible que dans la mesure où l'on gère le système avec un esprit positif et constructif.

3.9.3 Les grandes phases de l'audit qualité interne :

Les différentes phases de l'audit qualité interne sont :

- L'information préalable ;
- La préparation de la visite ;
- La visite ;
- La réunion de synthèse ;
- Le rapport d'audit qualité interne.

3.9.3.1 Information préalable :

L'auditeur informe par écrit le responsable du service.

Les données suivantes sont communiquées : date, bien/service, durée, thème/sujet, domaine d'application, nom des participants (nom des auditeurs et précisions sur le rôle de chacun des membres).

3.9.3.2 Préparation de la visite :

3.9.3.2.1 But :

Définition des points suivants :

- Référentiel(S) avec préparation ou non de questionnaire ;
- Sujet et organisation de la visite (diagramme de flux, avec un bref descriptif de chaque étape) ;
- Questions clefs à poser, points critiques.

3.9.3.2.2 Etapes :

Préparation de l'audit par l'auditeur :

- Etablissement d'une liste des questions clefs au responsable audit ;
- Présentation d'un plan à l'équipe audit ;
- Discussion : modification éventuelles du plan ou check-list ;
- Définition avec le responsable du secteur audité, des interlocuteurs du secteur

visite.

3.9.3.3 Réalisation de l'audit qualité interne :

L'audit commence par un rappel du plan et de l'organisation de la visite.

Au cours de la visite est effectué le recueil des observations points positifs et écarts constatés par rapport au (x) référentiel (s) suivi(s).

3.9.3.4 Réunion de clôture et synthèse :

Effectuer la synthèse en présence de l'équipe audit et du responsable du secteur audité, présenter les points positifs et les écarts constatés.

3.9.3.5 Rapport d'audit qualité :

A l'issue de la visite, un compte rendu doit être rédigé par le responsable audit qualité interne. Le rapport doit refléter fidèlement l'esprit et le contenu de l'audit.

Le rédacteur du rapport doit être le plus objectif possible afin d'éviter toute interprétation.

3.9.4 Champs ou pratiques de l'audit :

Plusieurs types d'audits peuvent être « subis » ou réalisés : audit de système, de procédé, de secteur ou de produit.

En fonction des contraintes d'organisation, géographiques ou documentaires ces différents types permettent :

- Une vision globale ou une vision approfondie ;
- Une évaluation de la cohérence ;
- Une extension de l'expérience à d'autres secteurs ou activités.

3.9.5 Suivi des actions correctives :

Un suivi des actions correctives à réaliser doit être effectué avec une fréquence régulière. Les relances peuvent se présenter sous forme de tableau avec un espace réserve aux commentaires, permettant au responsable de l'action de répondre directement avec visa et date. Les réponses sont à retourner au responsable audit interne qui en assurera le suivi.

On peut envisager d'utiliser une fiche de suivi, facilement informatisable elle sert de support aux échanges documentés entre les différents secteurs responsables des actions de correction, correctives et préventives et l'assurance qualité, chargée de la vérification de la mise en place de ces mesures. L'exploitation de ces fiches permettra d'envoyer régulièrement aux secteurs impliqués un bilan des écarts en attente de résolution, et aux dirigeants de l'entreprise une synthèse de l'état d'avancement des plans d'action.

Règles des Bonnes Pratiques de Fabrication à l'UMPP

Rappel historique de l'UMPP :

Suite aux correspondances échangées le 27 juin 1971 entre le Gouvernement de la République Populaire de Chine et le Gouvernement de la République du Mali, les travaux de construction de l'Usine Malienne de Produits Pharmaceutiques ont démarré en octobre 1980 et ont pris fin en avril 1983. La partie chinoise avait en charge l'élaboration du projet, son organisation et son exécution pour un coût de 2 500 000 000 de Francs CFA (deux milliards cinq cent millions de francs CFA) dont 190 000 000 de Francs CFA (cent quatre-vingt-dix millions de francs CFA) de participation malienne. Placée au sein de l'Office Malien de Pharmacie en tant que Division de Production un accord d'assistance technique est signé le 29 juin 1983. Le 14 octobre 1984 un protocole biannuel d'accord de cogestion sino-malienne de l'usine voit le jour en lieu et place de l'accord d'assistance technique. Ce protocole conférant à l'UMPP une autonomie de gestion au sein de l'OMP, fut reconduit à partir de 1986 sans les dispositions relatives à la tutelle de ce dernier. En 1989 l'UMPP devient effectivement une société d'état sous la loi N°89-11/AN-RM du 9 février 1989 et le décret N°89-299/P-RM du 30 septembre 1989 fixe ses statuts.

Erigée en Etablissement Public à Caractère Industriel et Commercial (EPIC) par la loi N°89-11 du 9 février 1989, elle a pour but la fabrication et la commercialisation des produits pharmaceutiques pour la satisfaction prioritaire des besoins nationaux en se conformant aux normes de la législation pharmaceutique en vigueur.

En 1990 avec la libéralisation du marché pharmaceutique, l'UMPP a perdu le monopole pour les produits qu'elle fabrique.

L'UMPP vise entre autres ambitions :

- L'autosuffisance en médicaments essentiels ;
- L'indépendance progressive du Mali vis à vis des laboratoires pharmaceutiques étrangers ;

- L'accès aux soins de santé primaires à des coûts compétitifs ;
- La formation des cadres maliens à la technologie pharmaceutique ;
- La valeur ajoutée à l'économie nationale.

Le 30 septembre 1998, un projet de loi autorisant l'ouverture du capital de l'UMPP fut adopté par le gouvernement et fut voté par l'assemblée nationale le 25 janvier 1999.

Par la loi N°99-001 du 25 février 1999, le gouvernement de la république du Mali a autorisé la privatisation de l'UMPP par l'ouverture de son capital à des partenaires privés en fixant les objectifs ci-après :

- Transférer au secteur privé les activités de production de produits pharmaceutiques précédemment assurées par l'état ;
- Poursuivre et développer les activités de production pharmaceutique et accessoires dans les meilleures conditions en vue de :
 - Atteindre les règles de bonnes pratiques de fabrication de produits pharmaceutiques (GMP) conformément aux prescriptions de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et conformément aux articles 9 et 10 de l'arrêté N°91-4320/MPS-AS-PF/CAB du 03 octobre 1991, fixant les règles relatives aux établissements de fabrication de produits pharmaceutiques ;
 - Promouvoir l'exportation dans la sous-région ;
 - Diminuer les coûts de production et d'améliorer la compétitivité des produits.
- Développer les offres d'emploi sur le marché ;
- Assurer les ressources financières additionnelles pour le trésor public

En tant qu'entreprise, c'est une cellule économique et sociale mettant en œuvre des idées, des hommes, des biens et des capitaux. Elle constitue un des maillons essentiels de la politique pharmaceutique nationale du Ministère de la santé.

Lieu d'implantation :

L'UMPP est située à l'Est de Bamako dans la zone industrielle, sur la route de

SOTUBA. Elle occupe une superficie de 2,393 hectares avec une surface bâtie de 9024 mètres carrés.

Structure de L'UMPP :

L'UMPP est structuré comme suit :

- Deux bâtiments à deux niveaux pour l'administration abritant
- Un bâtiment pour la production à quatre niveaux abritant par niveaux :
 - Une chaîne des injectables et solutés massifs (non fonctionnelle)
 - Une chaîne des antibiotiques poudre orale (non fonctionnelle)
 - Une chaîne des sirops et pommade
 - Une chaîne des comprimés

Un bâtiment à deux niveaux pour le laboratoire de contrôle de qualité des MP, AC et des produits finis, avec une annexe pour l'animalerie.

-Le service de Maintenance assurant une large couverture technique des équipements.

-Des magasins de stockage des MP, d'emballage, de pièce de rechange et de produits finis.

Administration :

L'organisation de l'usine est composée de 5 Divisions et de 10 services structurés comme suit :

- **La Direction Générale** : elle est assurée par un Directeur Général par intérim
- **Le Secrétariat** : Il reçoit, enregistre, distribue et classe les courriers. Il programme les audiences, gère les archives et assure la protection des cachets.
- **La division comptabilité** : Elle assure toutes les opérations financières de l'usine.
- La Division Administration et du Personnel** : Elle assure la gestion du patrimoine et des ressources humaines au niveau de la qualité et du rendement, harmonise le travail et s'occupe de la vie socioprofessionnelle des travailleurs et de l'infirmerie. Elle assure la permanence des rapports avec l'extérieur.

- **La Division Approvisionnement Commerciale** constituée du :

- **Service d'approvisionnement** : Il a pour mission principale l'approvisionnement de l'usine en matières premières, en fourniture et en consommables en fonction des besoins exprimés par les autres divisions et services.

-**Service commercial** : chargé de mettre les produits à la disposition de la clientèle, traite les réclamations des clients en ce qui concerne les omissions et les avoirs.

-**La Division Production** : Elle a pour mission d'exécuter le planning de production défini par la direction, organise le travail technique, élabore les normes et les procédures de fabrication des différents produits. Elle supervise le travail des différentes chaînes :

- La chaîne des sirops\pommades

- La chaîne des comprimés

- **Le Département de la Maintenance** : Il assure l'entretien et la maintenance des outils de production et d'autres biens immeubles.

- **La Division Contrôle de qualité** s'occupe du contrôle des produits :

- En amont par le contrôle de qualité des matières premières (principes actifs et adjuvants et articles de conditionnement) ;

- En aval celui des produits semi-finis et des produits finis.

Nombre de personnel :

L'UMPP emploie 130 personnes dont 2 pharmaciens.

✓ Hommes : 114

✓ Femmes : 16

Liste du personnel par division :

Division	Nombre
Production	60
Contrôle de qualité	09
Approvisionnement et commercialisation	14
Maintenance	15
Administration et Personnel	24
Comptabilité	08

Produit de l'UMPP :

L'UMPP produit une gamme variée de médicaments que nous allons classer en trois formes pharmaceutiques :

- Comprimés :

Nom du produit	Dosage
Aspirine	500 mg
Aspirine-phenacetine-caféine (A.P.C)	220/150/35 mg
Paracétamol	500 mg
Cimétidine	200 mg
Chloramphénicol	250 mg
Sulfaguanidine (ganidan)	500mg
Metronidazole	250 mg
Sulfamethoxyypyridazine (Sultirene)	500 mg
Cotrimoxazole	480 mg

- Sirops:

Nom du produit	Dosage
Citrate de Carbetapentane compose (carbetux)	0,2 %
Promethazine base	0,1%

- Pommades :

Nom du produit	Dosage
Chlortetracycline (Auréomycine ophtalmique)	1%
Chlortetracycline (Auréomycine dermique)	3%

A. Règles de Bonnes Pratiques de Fabrication au sein de l'UMPP

Dans l'étude de factibilité de l'usine nous avons pu trouver un résumé des bonnes pratiques de fabrication de l'usine. Ce résumé concerne l'ensemble des chaînes et au niveau de chaque chaîne nous avons de manière plus détaillée les règles propres à la chaîne [6].

Nous allons essayer de retracer de manière sommaire les grandes lignes des règles de bonnes pratiques de fabrication propres à l'usine.

Ces règles de bonne pratique de fabrication comportent les points suivants :

- Les règles relatives au produit fini,
- Les fiches de fabrication,
- Un descriptif des stades de fabrication,
- La notion de responsabilité de l'opérateur,
- Le respect des règles d'hygiène et de sécurité lors de la fabrication.

Les règles de bonne pratique de fabrication doivent être conformes à la pratique et à l'esprit scientifique de l'organisation du travail.

Les règles de bonne pratique de fabrication comportent :

- a) Les spécifications du PF,

- b) Les qualités standards des matières premières originales et les AC,
- c) Les remarques et fiches relatives aux indications,
- d) Les fiches techniques de fabrication,
- e) Les différentes étapes du processus de fabrication,
- f) La notion de responsabilité des agents,
- g) L'hygiène des procédés de fabrication,
- h) La sécurité de la production et les schémas du processus de fabrication avec les tableaux des équipements essentiels.

Les règles de bonne pratique de fabrication doivent être strictement respectées par tous les agents de l'usine.

Ce sont les seules règles qui régissent l'ensemble de la production.

Chaque section doit s'y conformer sans réserve surtout en ce qui concerne les spécifications des principes actifs, excipients et AC.

L'élaboration et la rectification de ces règles doivent s'effectuer comme suit :

- L'élaboration du processus de fabrication de chaque produit incluant les spécifications du produit fini, les qualités standards de principe actif, des adjuvants, et de l'emballage, les indications, les remarques et notices de manipulation, doit être faite par les chefs de chaîne. Les fiches techniques de fabrication sont les instruments essentiels des préparateurs ;
- Les procédés techniques doivent être élaborés par les spécialistes du domaine concerné. Ces documents sont soumis à l'approbation du directeur technique. Ce n'est qu'après qu'ils deviennent fonctionnels. Toute rectification au niveau de ces documents doit suivre le même ordre ;
- Les principes de responsabilités au poste sont soumis aux mêmes exigences ;
- Les ouvriers doivent maîtriser les règles relatives à leur poste de travail. Une fois ces règles déterminées et bien établies, les techniciens seront chargés de les enseigner aux ouvriers de leur section. Ce n'est que lorsque ceux-ci auraient

assimilés la théorie et maîtriser les manipulations qu'ils seront autorisés à opérer à leur poste.

Le contrôle de connaissance au niveau des processus de fabrication

- Les règles de bonne pratique de fabrication, une fois distribuée, doivent être strictement appliquées. Les techniciens veillent à cette stricte application. A ce titre, ils sont chargés d'effectuer des contrôles de connaissance aux ouvriers sous leur responsabilité. Ils doivent contrôler l'exactitude des manipulations. En cas de défaillance, rapporter le fait au directeur technique.

Tous les semestres, le directeur technique procède à un contrôle de connaissance au niveau de toute l'entreprise. Les mauvais opérateurs ayant entraîné un rejet de la production seront critiqués et corrigés. Les cas graves ayant entraîné un rejet feront l'objet d'attention toute particulière. Les ouvriers exemplaires seront gratifiés et rémunérés en fonction de leur travail.

- Tout agent ayant dénoncé ou arrêté toute mauvaise action portant préjudice à la qualité du produit sera également rémunéré dans le même cadre qu'un ouvrier exemplaire.

Analyse technique des résultats :

En temps opportun le directeur technique procède à l'analyse des faits et causes ayant entraîné l'amélioration ou la dégradation de la qualité des produits ; ainsi que la recrudescence des accidents de travail ou des pannes. Il en tire les enseignements.

A.1 Les règles d'hygiène relatives aux processus de fabrication :

i) Hygiène de l'environnement :

- Les halls, l'escalier et les couloirs doivent être parfaitement propres, les sols doivent être luisants. Ils doivent être nettoyés avant et après le travail.

Il est formellement interdit de jeter du papier ou tout autre déchet dans le couloir. L'entretien des halls et des escaliers est assuré par les manœuvres de nettoyage.

Quant aux couloirs les préparateurs sont chargés de nettoyer la partie qui leur concerne.

- Il est formellement interdit de laisser trainer dans le bâtiment des ateliers de production du papier, des bouts de cigarettes ou toute autre saleté. L'aspect des services de production en matière de propreté est la première image de marque de l'entreprise pour un étranger qui visite les lieux. Donc la première impression est très importante.

- Les entrées du bâtiment principal doivent être bien propres. Dans les ateliers de production, les matériels doivent être entretenus proprement et parfaitement bien rangés dans des lieux appropriés. Il est formellement interdit de les laisser trainer ou déposer n'importe comment. Il faut qu'il y ait une place pour chaque chose et chaque chose à sa place.

ii) l'hygiène du personnel :

- Tout agent avant de pénétrer dans la salle de préparation doit porter des vêtements de travail, des chaussures, le bonnet propre et d'une manière correcte.

Après le travail ils seront déposés dans les lieux appropriés, il est formellement interdit de sortir avec ces habits.

Il est interdit à toute personne étrangère de pénétrer dans les ateliers de fabrication sans au préalable avoir porté des vêtements de travail.

- Tous les agents, avant le travail, doivent se laver les mains avec du savon. D'une manière générale après les toilettes, se nettoyer et se désinfecter les mains.

Les préparateurs qui sont en contact direct avec les médicaments doivent porter des masques et des gants.

- Après le travail tous les matériels doivent être automatiquement nettoyés et bien rangés.

- Les salles seront nettoyées avant et après le travail et maintenues dans un état de propreté correcte. Les verreries doivent être parfaitement transparentes une fois par

semaine, les locaux subiront un nettoyage général.

- Il est formellement interdit d'apporter dans les salles de travail des objets personnels, source de contamination.
- Les locaux doivent être exempts d'insectes de quelque nature que ce soit.
- Les matériaux et déchet après fabrication doivent être bien rangés. Il faut bien entretenir l'intérieur et l'extérieur des salles.

iii) l'hygiène des salles de rechange :

- L'intérieur de ces salles doit être parfaitement propre, sans peau de fruit, bout de papier ou crachats.
- Il est formellement interdit de manger dans ces salles ou d'y déposer des objets nauséabonds.
- Les objets personnels (habits, chaussures, chapeaux) doivent être bien rangés dans des endroits appropriés.
- Il y est interdit d'essorer les objets personnels.

iv) l'hygiène individuelle :

- Avant et après le repas, le travail et les toilettes, il est recommandé de se laver les mains et de respecter les règles d'hygiène.
- Il faut prendre des bains très fréquemment, se changer et couper les ongles le plus souvent. La prévention des maladies contagieuses et des maladies courantes sont indispensables. Des bilans de santé périodique doivent être systématiques (le Directeur Général veille à l'application de ceux-ci).

Une personne atteinte de maladie contagieuse ne doit pas participer à la production.

- Les habits de travail, les chaussures, les bonnets sont strictement personnels, il est formellement interdit de les prêter.
- Il est formellement interdit de fumer dans le hall, dans les escaliers, dans les couloirs et dans les ateliers. En cas de besoin il faut se rendre dans des endroits prévus à cet effet.

Forme comprimé :

Avant de s'approvisionner en matières premières au magasin, contrôler la qualité (emballage externe, dénomination, quantité, aspect externe et absence de substance étrangère).

- Au moment du broyage des composants du médicament, on doit placer un aimant à l'intérieur de la trémie d'alimentation pour retenir les débris ferreux pendant l'opération. Il faut chercher à réduire le plus possible les opérations de pelletage et les émissions de poussières.
- Vérifier le numéro et l'état du tamis. S'assurer de la bonne uniformité des mailles pour éviter les phénomènes de fuite.
- Peser correctement et avec précision. Bien ranger les contenants selon leur type, bien identifier avec une étiquette bien lisible. Les séparateurs sont interposés entre différentes MP.
- Au moment de prendre les produits, revérifier les quantités, les confronter avec les besoins. En cas d'écart avertir le responsable de la fabrication.
- Les quantités restantes sont bien rangées et bien conservées.
- Rejeter les produits non conformes (MP humides, renfermant des débris de métaux ou autres substances).
- ajuster la teneur des cartes de préparation conformément aux notes de fabrication.
- Situer les responsabilités en cas d'accidents.

La granulation :

- Au moment de réceptionner les produits de la phase de coordination, contrôler les quantités et les qualités, les confronter avec les données de la carte de production.
- pour mieux maîtriser la qualité, il faut faire attention à certains paramètres tels que : la quantité de mouillant à introduire dans le mélangeur, le temps d'agitation, la quantité optimale de charge. Tous ceux-ci doivent être choisis pour garantir une bonne homogénéité du mélange et l'obtention de bons granulés. En cas de fausse

manœuvre il faut situer les responsabilités.

- Se conformer strictement aux instructions écrites pour obtenir des grains de taille identique. Etaler la matière en une fine couche pour le séchage ; stabiliser la température de séchage ; veiller à l'obtention de grains conformes pour la compression.

- Veiller à la propreté du plateau, du récipient, à la précision des mesures. Ajuster correctement le grain et situer les responsabilités dans les cas de grosses pertes de consommation exorbitantes, de contamination croisée de produits résultants d'un nettoyage inapproprié.

- La quantité doit être conforme aux normes ; en cas d'écarts rechercher les causes et avertir le responsable de la fabrication en temps opportun.

- La pesée de matière et le calcul du nombre de comprimés doivent être exacts. Bien remplir la fiche de production. Les comprimés séchés dans la journée sont transférés pour le compte de la phase de coordination.

- Situer les responsabilités en cas de fausse manœuvre survenue.

La compression :

Il est formellement interdit de quitter son poste au démarrage de la machine. Contrôler souvent l'écart de poids des comprimés, le temps de délitement et l'aspect externe. En cas de besoin urgent pour quitter son poste, s'assurer de l'intérim de la surveillance.

- Contrôler à tout moment la machine, s'assurer du bon écoulement du lubrifiant dans les ouvertures prévues à cet effet. En cas de bruit anormal, chercher immédiatement la cause et au besoin avertir le chef de la fabrication.

- Bien polir et ranger les poinçons.

- Il faut prévoir la récupération des déchets pour le truchement du broyage, de l'homogénéisation et enfin leur compression. Eviter la production d'une grande quantité de poussière. Les pertes de fabrication ne doivent pas dépasser les limites

admises, sinon rechercher les causes.

- Il est formellement interdit de procéder à la compression de deux produits différents dans la même salle. En cas de changement de production procéder à un nettoyage minutieux pour éviter les contaminations croisées.
- Les produits semi-finis doivent être mis dans des récipients parfaitement fermés et bien conservés à l'abri de toute contamination croisée.
- Relever correctement les notes de production. Les remettre en même temps que le produit à l'agent chargé de la phase de coordination.
- Situer les responsabilités en cas de fausses manœuvres.

La conditionneuse thermo plastique :

- Conditionner les comprimés obtenus à partir de la phase de coordination, vérifier la qualité, trier et dépoussiérer.
- Contrôler les articles de conditionnement tant par la justesse que l'exactitude des mentions portées sur le film.
- Contrôler et au besoin régulariser la température de soudure thermique. S'assurer par des contrôles réguliers de la bonne fermeture des alvéoles pour comprimés.
- Vérifier la conformité du chiffre de comprimés au besoin. Eliminer les produits non conformes.
- Ne jamais quitter son poste de travail que par nécessité. Vérifier et éliminer les comprimés coincés dans la plaque. Eviter les alvéoles vides.
- Noter la quantité de poudre fine, de granulé, de déchets de comprimés sur la fiche de production pour l'étape suivante.
- Bien nettoyer la machine lors de changement de lot.
- Situer les responsabilités dans les cas d'accidents survenus.

La dragéification :

- Bien contrôler la dénomination, la spécification, le numéro de lot mentionnés sur la fiche de production, des produits issus de la phase ou des produits à dragéifier.

Voir la conformité avec les résultats d'analyse.

- Préparer selon la concentration et les protocoles mentionnés dans la note de production, les solutions de gomme, de sucre, de colorants et de polymère entéro-soluble (talc).
- Tamiser les comprimés avant leur introduction dans la turbine, éliminer les fragments de comprimés, les comprimés abimés source de collage.
- Rechercher les différentes phases de dragéification (gommage, montage (grossissage), coloration, lissage). Veiller à ce que chaque couche sèche complètement.
- On utilise les solvants organiques pour la dissolution des polymères entéro solubles. Il faut faire attention au risque d'incendie.
- S'assurer de l'obtention d'un comprimé enrobé lisse, luisant, uniforme en poids et bien sphérique.
- Bien nettoyer les matériels en fin d'opération.
- Les comprimés enrobés sont laissés sécher dans une étuve pendant une nuit avant son conditionnement dans un récipient. Bien noter les différentes opérations et transmettre à la phase de coordination.
- Situer les responsabilités en cas de fausse manœuvre.

Phase de coordination :

- Préparer les produits provenant de la granulation et de la compression. Bien vérifier la dénomination, les spécifications, les numéros de lot, les quantités, le nombre de fûts, le poids des comprimés, la fiche de fût et ensuite remplir la fiche de production.
- S'assurer de la réception des granulés et des comprimés.
- Remplir la fiche de contrôle pour le laboratoire. Libérer pour les besoins des différents ateliers, les produits contrôlés et reconnus conformes aux normes.
- Les produits prélevés pour l'échantillonnière doivent être conservés dans un

même lieu aussi bien pour les granulés que les comprimés d'un même lot.

- Veiller à la récupération des déchets résultants du conditionnement, de la dragéification, de la compression et à les regrouper en tenant compte de la dénomination, de la spécification et quantité et les mentionner sur les cartes de production.
- Récupérer les déchets à temps et les traiter, mentionner sur les notes de production et en rendre compte périodiquement à la direction par le truchement de tableau des déchets afin de faciliter leur ventilation.
- S'assurer de l'envoi des déchets pour contrôle, et de la représentativité du lot.
- Situer les responsabilités en cas de fausse manœuvre.

Conditionnement en fût métallique :

- S'assurer de l'expédition des granulés et des comprimés venus de la phase de coordination. Vérifier l'étiquette et emballer ensuite.
- Contrôler les conditionnements utilisés. Contrôler et utiliser sans erreur.
- Garantir l'exactitude de la quantité. Fermer hermétiquement les sacs en plastiques. Eviter les mouvements brusques pour ne pas casser les comprimés lors du remplissage du sac.
- Garder son poste. Contrôler à tout moment l'intérieur de la plaque tournante, la qualité et la quantité de comprimés et le fonctionnement de la machine, s'assurer de la bonne lubrification. Eliminer les poudres fines.
- Bien enregistrer et expédier à la phase de coordination les granules, les déchets, les comprimés cassés et la quantité de produits finis.
- En cas de changement de produit ou de numéro de lot, il faut bien nettoyer l'aire de travail, éviter de mélanger les médicaments des différents lots.
- Situer les responsabilités en cas de fausse manœuvre.

Forme pommade :

Préparation :

- Fournir à la préparation de la vaseline suivant la qualité et quantité demandées,
- Nettoyer les fûts de vaseline avant leur introduction dans l'aire de travail,
- Vérifier scrupuleusement les nomenclatures, les aspects externes des MP avant l'engagement. La pesée et l'engagement des MP doivent être strictement surveillés à temps,
- Assurer le lavage et le changement du tissu de filtration d'huile,
- Contrôler la température et le temps de stérilisation du stérilisateur électrique. Bien faire les relevés de note. Défense de quitter son poste sans autorisation préalable,
- Fournir au poste suivant de la pommade ayant une dureté conforme, sans points noirs ni saletés,
- Bien remplir les fiches de production. Procéder à la transmission en phase intermédiaire,
- Assumer la responsabilité des accidents et des erreurs provenant d'un manque de concentration ou d'une erreur de manipulation.

Remplissage :

- Enlever les matières du magasin selon les programmes de production,
- Bien remplir les tubes au moment de leur dépôt dans la plaque, les ranger correctement et les prendre avec soins. Réparer ou redresser les bouts des tubes tordus ou recourbés avant de les utiliser,
- Assurer la stérilisation des tubes de la pommade ophtalmique à l'UV,
- Assurer la transmission et le relevé des notes concernant les pommades conformes préparés,
- A tout moment, pesé la quantité mise dans les tubes afin qu'elle reste dans les normes établies,

- Contrôler la température à l'intérieur de l'entonnoir de répartition de pommade, elle ne doit être ni trop élevée, ni trop basse,
- Récupérer la pommade contenue dans les tubes rejetés.

Le conditionnement :

Encartonnage :

- Contrôler la dénomination, la spécification, le numéro de lot et la date de péremption du produit. S'assurer de l'identité des mentions portées à l'extérieur et à l'intérieur, éviter les mélanges de différents lots.
- Placer correctement les tubes au moment du conditionnement. Nettoyer leurs extrémités. Retourner les tubes non conformes au remplissage en vue de la récupération du produit.
- Dans les cartons moyens vérifier la position des tubes.

Ficelage et emballage :

- S'assurer de la quantité exacte et de la bonne présentation des tubes dans le carton.
- S'assurer de la conformité de l'étiquette à la liste d'emballage.
- Bien ficeler le carton.
- Remplir la fiche de produits finis et procéder à l'emmagasinage.

Forme sirop :

Préparation du sirop simple :

- Selon les instructions écrites, prendre le sucre en grain au niveau du magasin. Contrôler son aspect externe et en cas d'anomalie au niveau de la couleur, saisir le chef de l'atelier,
- Retourner les sacs de sucre déjà utilisés au magasin,
- Il est formellement interdit de quitter son poste pendant la préparation du sirop. Eviter le contact avec le sirop à l'ébullition, les projections de matières de la cuve,
- Au moment d'ouvrir ou de fermer les robinets, il faut veiller à ne pas se tromper

pour éviter une éventuelle perte du sirop simple,

- S'assurer de la bonne qualité de filtration. Le sirop après filtration est limpide sans impureté et permet la préparation du sirop médicamenteux,
- Laver les pâtes à papier après filtration. En cas d'observation de phénomène de la granulation de la pâte, la bouillir jusqu'à la disparition des grains,
- Situer les responsabilités en cas de fausse manœuvre.

La préparation du sirop médicamenteux :

- Prendre les matières selon les ordres de production donnés. Examiner les aspects externes. En cas d'anomalie, signaler au responsable de la forme,
- Contrôler minutieusement les quantités à introduire. Appliquer le principe de contrôle à deux. Bien noter les opérations,
- Les robinets doivent être maniés sans erreur afin d'éviter les pertes de matières ou de médicaments,
- Ravitailler en produit le poste de remplissage. Lorsque la moitié de la quantité totale est passée, remplir les fiches techniques de production et les transmettre au stade suivant,
- Au changement de produits, écrire le nom, la spécification, le numéro de lot, les quantités et la date sur la plaque de la cuve de préparation et la cuve à haute position,
- Nettoyer proprement la cuve de préparation, la cuve de MP, la cuve à haute position et les tuyaux au moment de changement de produits,
- Après préparation, retourner les quantités de MP et excipients restantes au magasin,
- Situer les responsabilités en cas de fausse manœuvre.

Lavage des flacons, conditionnement et étiquetage du sirop médicamenteux :

- Prendre les flacons au magasin conformément aux instructions écrites,
- S'assurer du bon lavage, du bon rinçage et du bon séchage des flacons ;

Approvisionner à temps les stades suivants.

La machine remplit les flacons de sirop, ensuite les bouchons sont portés manuellement sur les flacons et le vissage se fait par la machine. Après le remplissage on procède à l'étiquetage puis au conditionnement qui se fait manuellement.

L'animalerie :

- Elever, reproduire, bien gérer les animaux selon les principes d'élevage des animaux pour expériences. Garantir l'obtention d'animaux sains en quantités suffisantes pour les expériences pharmacologiques,
- Maintenir l'intérieur et l'extérieur de l'animalerie propre. En dehors de l'entretien du lavage des outils de travail, il faut souvent laver proprement le sol de l'animalerie, changer d'air, ramasser les déchets. Bien traiter les animaux. Ne jamais les jeter n'importe comment ;
- Faire des relevés des matières entrant dans l'alimentation ainsi que leur usage. Contrôler souvent les aliments. Bien les stocker pour prévenir les moisissures et les changements de qualité ;
- En cas de défaillance de santé des animaux, rapporter immédiatement les faits à la personne responsable afin de prendre des mesures promptes et adéquates ;

Le contrôle :

- Les agents de ce poste doivent avoir pour objectif essentiel le contrôle de qualité des MP et des produits finis. En effet, la bonne ou la mauvaise qualité des médicaments influe directement sur leur sécurité d'usage et leur efficacité clinique. Il faut garantir correctement la qualité : bien faire le contrôle des MP (PA et adjuvants) selon les normes standard, pour les produits finis, procéder aux essais de qualité suivant les normes et méthodes établies.
- Les agents du contrôle doivent être très minutieux dans leur travail : obtenir des résultats d'analyse corrects et procéder à des relevés très consciencieux de ces

derniers. Il est en effet interdit de transformer sous quelque prétexte que ce soit les résultats obtenus ;

- En cas de non-conformité aux normes, il faut reprendre l'analyse avec les mêmes MP ou les mêmes produits finis. Si dans ce cas, les résultats demeurent non conformes, il faut avertir le pharmacien ou la personne responsable du contrôle afin d'analyser et de discuter le problème. Le rapport d'analyse doit être rédigé suivant la réalité des faits. Il ne faut jamais faire de faux rapports étant entendu que les responsables de tels actes seront systématiquement recherchés et sanctionnés ;

- Pour faciliter l'exécution et la bonne marche du travail au niveau du contrôle, l'analyste doit maîtriser l'usage de tous les instruments et réactifs qui se trouvent à son poste. Il doit bien les entretenir et les protéger. Il est interdit de transporter les réactifs et instruments hors de la salle ;

- Il faut respecter très consciencieusement les règles établies par l'usine.

Les instruments de précision :

Dans la salle des instruments, il est interdit de crier ou de faire de grands bruits, de courir etc. Il est conseillé de garder un environnement silencieux.

- La porte doit être refermée immédiatement après chaque entrée et chaque sortie pour maintenir la température ;

- Bien ranger les appareils, éviter les fortes expositions solaires, la pénétration des poussières et de l'humidité, changer constamment le dessicant, nettoyer la table de travail, et interdire d'y apporter des objets sans rapport avec le travail ;

- Avant de brancher chaque appareil, vérifier son voltage. Contrôler l'interrupteur (position zéro et en marche) ;

- Maintenir le spectrophotomètre propre et sec. Interdire l'utilisation de verres à indice de réfraction très élevé, de verres comportant des rayures ou des taches qui sont de nature à fausser les résultats ;

- La membrane en verre du pH-mètre doit être manipulée avec soin afin de ne pas

l'abimer. Immerger constamment l'anode du pH-mètre dans de l'eau distillée.

Renouveler cette eau de temps à temps ;

- Dans le cas d'un nouveau pH-mètre n'ayant pas le même potentiel électrique avant son utilisation, l'immerger dans de l'eau distillée pendant une nuit en vue d'éliminer la différence de potentiel électrique de l'anode ;

- Interdire à l'opérateur de s'éloigner de son poste de travail pendant la marche de son appareil ;

- Après usage, arrêter l'appareil et replacer son couvercle ou sa housse ;

- Enregistrer correctement les résultats provenant de l'utilisation des appareils ;

- Assurer la maintenance des instruments par des personnes spécialisées ;

Les balances de précision et d'analyse :

- Dégager le couvercle avant l'utilisation ;

- Eviter de poser des produits dont le poids est supérieur à la tare de la balance ;

- Au cours de la pesée, éviter que l'expiration et le gaz carbonique influencent la pesée. Utiliser pour cela les portes de côtés ;

- Eviter de peser des produits très chauds ou très froids, les laisser atteindre la température ambiante dans la salle. Ne pas utiliser la balance de précision pour peser des produits volatils, humidifiés, impropres ou corrosifs.

Dans la nécessité, les placer dans des récipients appropriés et hermétiques.

- Poser des papiers d'aides H-250, des papiers de verre sur les deux plateaux afin d'éviter des frottements avec les plateaux ;

- Interdire de toucher au récipient après dessiccation à l'étuveuse. Utiliser des pinces ou porter des gants spéciaux. Utiliser du papier double ou triple. Eviter la sueur. Chaque balance comporte son propre coffret de contrepoids, s'en servir correctement. S'il est insuffisant pour une pesée, vérifier s'il ne s'est pas produit des erreurs de pesée ;

- Raffiner les gestes en travaillant. Protéger les couteaux et la barre de la balance ;

- Après la pesée, contrôler les contrepoids s'ils sont bien à leurs places. Vérifier l'équilibre, utiliser une brosse mousse pour nettoyer les plateaux. Remplir correctement la fiche d'utilisation.

Sécurité à l'intérieur du laboratoire :

- Porter des habits de travail à l'intérieur du laboratoire, ne pas pénétrer dans le hall et dans les toilettes avec ces mêmes habits. Assurer la propreté à l'intérieur du labo.

Ne pas y apporter à manger ou à fumer ;

- Garder le silence dans la salle ;

- Laver les équipements utilisés conformément aux instructions données par les fabricants ;

- Pour la manipulation des produits volatils, dangereux et de ceux provenant de la distillation des produits organiques, dégager les sous-produits par la cheminée ;

- Pour les produits toxiques, inflammables ou toxiques, éviter tout contact avec le feu ;

- Eviter l'attaque de la peau ou des habitats par les acides forts, les bases fortes et les oxydants forts ;

- Après expérience, les déchets liquides doivent être reversés dans un récipient à déchets liquides ou dilués à une grande quantité d'eau dans la bassine. Ne pas les verser n'importe comment et n'importe où ;

- Installer quelques extincteurs dans la salle, les gérer par quelques spécialistes afin qu'en cas d'incendie, ils puissent s'en servir ;

- Ne pas déposer dans le réfrigérateur ou dans l'étuve des objets personnels ;

- Après le travail, fermer les portes, les fenêtres et les robinets ;

Les réactifs chimiques, les produits toxiques et les produits anesthésiques :

- Ne pas conserver à l'intérieur du labo de grande quantité de réactifs, de produits explosifs, inflammables ou dangereux ;

- Ils doivent soigneusement être identifiés. Les réactifs et les produits inflammables

doivent être conservés à basse température dans un réfrigérateur ;

- Le chef du labo doit exprimer les besoins éventuels dans son rapport ;
- Conserver les produits toxiques ou anesthésiques dans des armoires appropriés comportant des serrures. Veiller scrupuleusement à l'utilisation de ces produits et préparer une note après chaque usage.

Le contrôle de qualité :

Processus : les centres d'activités envoyant les échantillons de MP et d'adjuvants doivent mentionner explicitement les procédés demandés pour l'analyse. L'échantillonnage doit être fait selon les règles de prélèvement des échantillons.

Les règles de prélèvements : (MP et adjuvants)

- Le prélèvement doit s'opérer en collaboration avec les agents intéressés ;
- Le prélèvement est procédé selon des règles strictes et selon le numéro des lots ;

La méthode est la suivante : chiffres de MP et chiffres de pièces à prélever.

1 à 3 pièces	1 pièce
4 à 10 pièces	2 pièces
11 à 20 pièces	3 pièces

- Veiller à la conformité des pièces : le nom, la nomenclature, la spécification, le numéro du lot et l'unité de production. Vérifier l'emballage.

Prélèvements des produits finis :

- Les échantillons de comprimés et de poudre d'antibiotiques doivent être prélevés par le groupe chargé de l'emballage de l'atelier ;
- Les échantillons de produits injectables doivent être prélevés selon les règles précises ;
- Les autres prélèvements sont exécutés par le personnel du laboratoire. Le nombre d'échantillons doit satisfaire à trois (3) essais différents.

Le rapport d'analyse :

Le rapport d'analyse des MP, adjuvants et produits finis doit se faire en trois (3)

exemplaires (un pour le laboratoire, un pour l'atelier et un pour la direction).

Au besoin, un rapport peut être destiné au directeur technique pour le magasin.

L'échantillonnage des produits finis (échantillonthèque)

- Disposer d'un échantillon très important pour certains produits faciles à se désagréger sur le plan qualité, changement de principe ou de couleur, précipiter (les comprimés et les injectables par exemple) ;

- La durée prévue doit être supérieure à la date de péremption d'un an.

L'échantillon doit satisfaire à trois essais différents.

Les balances :

La salle des balances doit être sèche, propre et à l'abri de certaines lumières.

- Travailler en silence et surtout ne pas s'amuser dans cette salle ;

- Marcher doucement dans la salle ;

- Refermer la porte immédiatement après chaque entrée ou sortie ;

- Ne pas y apporter des objets sans rapport avec le travail ;

- Maintenir les tables dans un bon état de propreté. Changer de gel aussi souvent que possible ;

- Enregistrer correctement les résultats.

Les échantillons d'analyse :

- Prélever des échantillons qui peuvent représenter tout le produit en vue de garantir les résultats de l'analyse.

Matières premières et adjuvants :

- Le magasinier élabore une fiche de prélèvement dans laquelle doit figurer le nom, la nomenclature, la spécification du produit, etc. ;

- Le personnel du labo procède au prélèvement conformément aux règles édictées en la matière.

Les produits altérables à l'air, à l'humidité, et à la lumière doivent être conservés dans des récipients appropriés afin de ne pas fausser les résultats. Il en est de même

pour les produits toxiques et explosifs. Eviter aussi l'utilisation d'instruments métalliques notamment pour les substances facilement altérables au contact d'un métal.

- L'agent chargé du prélèvement doit avoir en main la liste des produits à prélever ; il doit vérifier la conformité de cette liste avec les spécifications mentionnées sur l'emballage des produits ;
- Dans le cas d'un mauvais emballage, procéder séparément aux prélèvements des échantillons et les analyser séparément ;
- Si le produit est visqueux, s'assurer de l'homogénéité du prélèvement ;
- La quantité prélevée doit être conforme à la qualité demandée pour l'analyse. Cette quantité doit subir trois (3) essais différents. Dans le cas où une anomalie serait constatée, prélever un deuxième échantillon ;
- Dans le cas d'un produit onéreux, prélever un échantillon par lot, (exemple de la vitamine B12). Après analyse, retourner l'échantillon restant à son centre d'activité de provenance et remplir la fiche de prélèvement d'échantillon ;
- Pour les antibiotiques, prélever deux échantillons par lot dans la salle aseptique selon les méthodes appropriées pour examen :
 - Microbiologique,
 - Physico-chimique,
 - Pharmacologie.
- Les pommades et sirops : l'atelier informe le labo pour effectuer les prélèvements après le remplissage,
- Les comprimés : à la compression 1/3, l'atelier informe le labo,
- L'agent chargé du prélèvement doit préciser son nom dans le cahier d'analyse, le dater et le signer.

4. METHODOLOGIE :

Type d'étude :

Il s'agit d'une étude transversale.

Cadre d'étude :

Notre étude s'est réalisée à l'UMPP

Collecte et saisie des données :

Les données ont été collectées à partir des informations sur la recherche bibliographique et constats sur le site de l'usine.

Le logiciel Microsoft Word 2003 a servi à la saisie des documents.

Période de l'étude :

Notre travail s'est déroulé de Mai 2013 à Aout 2014

Méthode d'étude :

Dans cette partie de nos travaux, nous allons adopter la méthodologie suivante pour juger l'application des règles de bonnes pratiques de fabrication au sein de l'UMPP avec les éléments suivants :

- Le personnel,
- La documentation,
- Le matériel,
- Les locaux,
- Les matières premières,
- Les étapes de la fabrication,
- Le contrôle de qualité,

5. Résultats :

5.1 Le personnel :

Question	OUI	NON
Organigramme fonctionnel du site	✓	
Organigramme opérationnel pour chaque personne	✓	
Un responsable de production	✓	
Un responsable du contrôle de la qualité	✓	
Le responsable du contrôle de qualité est-il indépendant de la production	✓	
Fiche de fonction par postes clés	✓	
Personne autorisée pour la libération du lot de produit fini	✓	

Formation du personnel :

Question	OUI	NON
La formation de base aux BPF est-elle assurée pour l'ensemble du personnel concerné par des tâches pharmaceutiques ?	✓	
Existe-il un programme de formation continue aux BPF ?		✓
Une formation spécifique existe-il pour le personnel nouvellement recruté ?		✓
Une formation d'habilitation au poste de travail		✓
Programme de formation continue pour les postes clés		✓

Hygiène du personnel :

QUESTION	OUI	NON
Visite médicale à l'embauche pour le personnel	✓	
Visite médicale pour les stagiaires		✓
Dossier médicale pour chaque membre du personnel		✓
Formation de base du personnel sur les pratiques d'hygiène corporelle	✓	
Formation de recyclage sur les pratiques d'hygiène corporelle		✓
Règlement intérieur incluant l'ensemble de ces consignes d'hygiène	✓	
Les consignes générales d'hygiène sont-elles affichées ?		✓
Procédure générale d'habillement existe-il ?	✓	
Procédure générale d'habillement sont-elles affichées ?		✓

5.2 Documentation :

Une bonne documentation est un élément essentiel du système d'assurance de la qualité ; elle doit donc couvrir tous les aspects des BPF. Les buts du système documentaire sont de définir les spécifications et d'établir les procédures relatives à tous les produits et aux méthodes de fabrication et de contrôle ; de s'assurer que tout le personnel participant à la fabrication sait ce qu'il doit faire et quand il doit le faire ; de s'assurer que le pharmacien responsable a bien toutes les informations nécessaires pour décider de la libération, ou non, d'un lot pour la vente ; de permettre de constituer une traçabilité et des preuves écrites et de fournir les enregistrements et les pistes pour toute investigation. Les enregistrements garantissent la disponibilité des données requises pour les études de validation, les revues et les analyses statistiques.

A l'UMPP les instructions utilisées concernent la fabrication, le conditionnement et le contrôle sont disponibles. Une liste de toutes les instructions correspondantes à la fabrication, au conditionnement et au contrôle de qualité existe, mais cette liste n'est pas actualisée. Il existe une procédure écrite pour la préparation des dossiers de lots, pour la fabrication, le conditionnement et le contrôle de qualité. L'ensemble de ces procédures et documents sont sous la responsabilité des chefs de section qui sont supervisés par les chefs de chaînes.

Les méthodes d'essais utilisées sont validées. Les spécifications données pour les matières premières, les articles de conditionnement, les produits intermédiaires et vrac ainsi que les produits finis sont approuvées, le problème à ce niveau est qu'elles ne sont pas régulièrement tenues à jour.

Un dossier de lot existe pour chaque produit fabriqué. Il indique les contrôles pratiques en cours de fabrication avec les résultats documentés, les indications des rendements pour les différentes étapes intermédiaires de la fabrication.

Le dossier final de fabrication est approuvé et signé par la personne responsable de la fabrication.

L'étape de conditionnement existe dans le dossier de lot.

Une liste des méthodes d'essais et des fiches de spécifications utilisées existe.

Le laboratoire de contrôle de la qualité à sa possession des éditions de la pharmacopée utilisée ; le problème à ce niveau est qu'elle n'est pas régulièrement mise à jour. Les documents correspondant à l'analyse (feuille de travail, feuille de paillasse...) sont vérifiés par le chef du contrôle.

La vérification finale et l'acceptation du dossier d'analyse ainsi que la signature du certificat d'analyse sont effectuées par une personne autorisée (chef du contrôle).

5.3 Locaux :

Les médicaments sont fabriqués, conditionnés, étiquetés et contrôlés dans des locaux spacieux, qui ne sont utilisés qu'à cette fin, sont entretenus en fonction des

opérations à effectuer. Les locaux ne disposent de SAS pour le contrôle des flux des matières et du personnel.

Les différentes étapes de la production se déroulent dans des locaux reliés selon un ordre logique, qui correspond à la succession des opérations. L'allée de circulation est suffisamment large mais le problème qui existe à ce niveau est que les opérations se font dans deux rangées qui se font face ; c'est-à-dire qu'en fin de compte la salle dans laquelle se déroule la première étape du processus de fabrication et celle dans laquelle se déroule la dernière étape se retrouvent parfois face à face ou dans des bâtiments distincts cas du conditionnement final des comprimés.

D'autre part les murs des locaux sont facilement nettoyables mais sont dans des états de dégradations ne bénéficiant de rénovation depuis longtemps ; l'ensemble des sols est conçu pour offrir une résistance suffisante aux pressions, aux chocs. Ils sont lavables et sont munis de dispositifs.

L'aspirateur d'air des locaux ne fonctionnent plus correctement pour certains locaux de la production.

Les vestiaires et les sanitaires sont installés à proximité des zones de travail et permettent au personnel d'avoir accès.

Les chaînes de production ne disposent pas de procédure écrite requis de nettoyage indiquant :

- Les endroits à nettoyer et la fréquence de nettoyage,
- Le personnel chargé du nettoyage,
- Le suivi du nettoyage,
- Les produits utilisés pour le nettoyage.

Le problème que nous déplorons à ce niveau est que le même personnel est employé pour le travail et pour le nettoyage. Les nettoyages s'effectuent après chaque opération.

Enfin toutes les salles ne disposent pas de leurs propres poubelles adaptées pour la collecte des déchets.

5.4 Matériel :

A l'UMPP le matériel de fabrication est conçu, installé et entretenu en fonction de sa destination. Le matériel de l'usine est vieillissant tombe souvent en panne au cours de la production et ne fonctionne pas au plein de sa capacité. Il est inerte vis-à-vis des produits traités c'est-à-dire qu'il n'y a pas d'interaction entre les produits et le matériel.

Le matériel est facilement nettoyable.

Les appareils de broyage lors des opérations de broyage de certains produits de la forme comprimé dégagent des soulèvements de poussière qui peuvent être source de contamination pour les produits en cours de fabrication et pour le personnel.

Le matériel est automatiquement lavé et nettoyé à la fin de chaque opération (lot) pour éviter que les produits précédemment traités ne contaminent les suivants.

Les différents équipements sont suffisamment distants pour éviter l'encombrement et les risques d'erreurs.

Mais le matériel une fois nettoyé ne porte pas d'étiquette et il n'y a aucun document écrit mentionnant :

- La procédure de nettoyage utilisée,
- La date et le responsable du nettoyage avec signature de celui-ci,
- Le produit utilisé pour le nettoyage,
- La désignation et le numéro de lot du produit précédemment fabriqué.

5.5 Matières premières :

A l'UMPP l'approvisionnement en MP est effectué par un personnel possédant une connaissance particulière et approfondie des produits et des fournisseurs. Les MP sont achetées auprès de fournisseurs agréés, cités dans les spécifications correspondantes. A chaque livraison, une commission de réception des MP se

réunit pour la réception dont la présidence est assurée par la division production et comprenant un membre de chaque division de l'Usine ; un contrôle rigoureux des emballages ou des récipients ainsi que leur fermeture et la correspondance entre le bon de livraison et l'étiquette du fournisseur, ensuite on vérifie si la livraison correspond à la commande. Après elles sont inventoriées et inscrites sur des fiches qui indiquent leur nom, leur origine, la date de réception et éventuellement la date d'analyse et d'approbation du service de contrôle.

Enfin les MP sont stockées et on sépare bien les MP acceptées de celles qui sont refusées. Et seules sont utilisés en fabrication les MP qui sont libérées par le service de contrôle de la qualité et qui sont en cours de validité, en plus la nature de chaque substance délivrée, ainsi que son poids sont vérifiés indépendamment et la vérification notée.

5.6 Les étapes de la fabrication :

Les opérations de production sont exécutées selon des procédures bien définies, conforme aux Bonnes Pratiques de Fabrication, mais la production ne disposant pas de spécialiste notamment de pharmacien pour coordonner les opérations comme recommandées par le BPF.

Toutes les manutentions de produits, à l'occasion de la réception, du stockage, de l'étiquetage, de la fourniture aux ateliers des opérations de production, du conditionnement et de la distribution sont effectuées conformément à des procédures ou à des instructions écrites, toutes ces procédures sont suivies aussi exactement que possible. Le problème à ce niveau est que ces procédures ne sont plus révisées depuis plus de 20 ans pour les adapter aux normes des BPF.

Des dossiers de fabrication sont établis pour qu'on puisse vérifier ultérieurement si le lot a été fabriqué selon les instructions.

Mais pour accompagner cela des vérifications de rendement et des bilans comparatifs sont effectués pour s'assurer en cas d'écarts que les différences ne

dépassent pas les limites acceptables.

5.6.1 Propreté et précaution contre la contamination croisée :

Avant chaque opération de fabrication le personnel vérifie le matériel, le plus important conformément aux normes, le plus souvent ceux-ci ne sont pas identifiés par une étiquette ou tout autre moyen indiquant le nom du produit fabriqué, son dosage (s'il y a lieu) et le numéro du lot et éventuellement le stade de la production. Les locaux et le matériel destinés à la fabrication de médicaments ne servent pas à la fabrication d'autres produits. Certains contrôles en cours de fabrication, comme le poids et le temps de désintégration sont généralement prélevés dans la zone de production par les techniciens du laboratoire.

Enfin pendant notre séjour dans la production nous n'avons observé ni confusion, ni contamination car le personnel respecte les consignes données.

Le matin avant de commencer certaines opérations de production, le personnel se lave les mains et porte les vêtements de protection même si elles ne sont pas conformes pour tout le personnel de travail comme recommande ; en plus nous n'avons pas remarqué des personnes atteintes de maladies transmissibles ou présentant des plaies ouvertes employées dans la production.

5.6.2 Opérations de conditionnement :

Avant le début de toute opération de conditionnement, on vérifie que la zone de travail, les milieux de conditionnement, les machines à imprimer et tout autre matériel sont propres et débarrassés de tout produit, élément ou document utilisés précédemment et devenus inutiles. On effectue aussi une vérification de la concordance du produit à conditionner avec les AC, en conformité avec les instructions de conditionnement.

5.6.3 Dossiers de fabrication de lots :

Des instructions écrites sont établies disponibles pour la fabrication de chaque médicament bien que des mises à jour n'ont pas été faites.

Ensuite on établit pour chaque lot de médicaments un dossier de fabrication retraçant tout le chemin suivi par le médicament, ce qui permettra au cas échéant de vérifier si le lot a été fabriqué, expertisé et analysé conformément aux instructions données, et les personnes qui l'ont exécutés.

Ainsi pendant la fabrication les informations suivantes sont relevées au fur et à mesure des opérations de production avec la date et la signature du responsable.

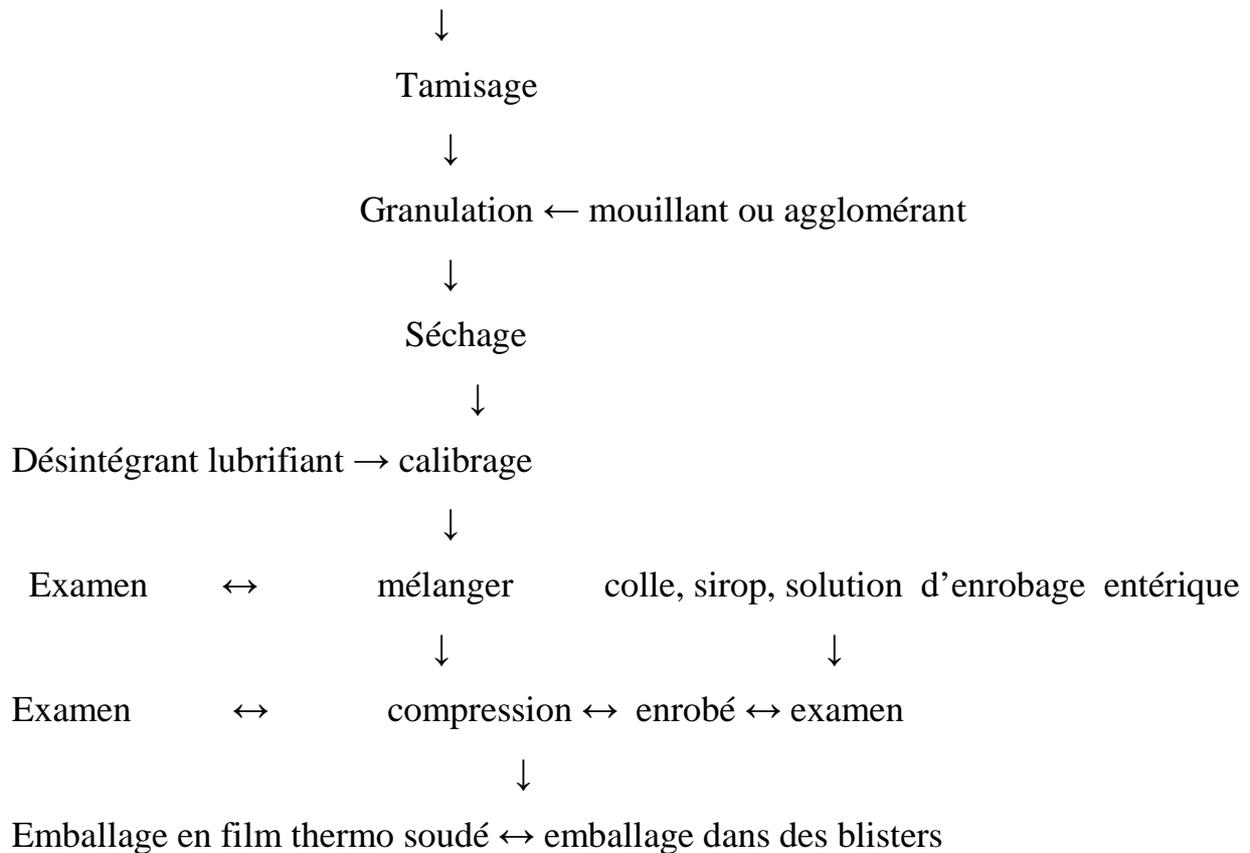
- Nom du produit,
- Nom du responsable de la fabrication (chaîne),
- Numéro de lot fabriqué,
- Taille du lot,
- Date et heure du début de la fabrication,
- Nom du responsable de chaque étape de fabrication,
- Initiales des opérateurs responsables des différentes étapes importantes de fabrication et du responsable de la vérification de ces opérations (cas de la pesée),
- Quantité de chaque matière engagée,
- Contrôles pratiques en cours et en fin de fabrication et initiales des personnes qui les ont effectués avec les résultats obtenus.
- Quantités de produits obtenues à différentes étapes intermédiaires de la fabrication (rendement), écart, etc.

Ce qui fait que chaque lot de médicament possède sa propre carte d'identité qui sera conservée pendant un certain temps pour qu'on puisse s'y référer ultérieurement.

Chaîne des comprimés :

Schéma de préparation des comprimés :

Substances médicamenteuses ↔ examen



Listes des principaux équipements :

- Broyeur universel
- Crible vibratoire
- Mélangeur de forme de rainure
- Granulateur vibratoire
- Mélangeur pour les granulés séchés
- Calibreur
- Séchoir
- Comprimeuse rotative
- Turbine pour la dragéification
- Machine pour emballage thermo soudeuse

- Machine à blister (blistreuse)

Préparation des comprimés :

La production des comprimés au sein de l'UMPP se fait selon différentes étapes :

Broyage :

Le broyage s'effectue dans des locaux spacieux et utilisé uniquement à cette fin.

Un broyeur est une machine pharmaceutique qui sert à broyer les poudres en différents niveaux de finesse.

A L'UMPP le broyage s'effectue avec le broyeur universel.

Les MP entrent dans la chambre de pulvérisation par le dessus de la machine d'alimentation. Ensuite, elles sont simultanément frappées et broyées par les couteaux. Puis elles sont déchargées par la force centrifuge du broyeur pharmaceutique universel.

Lors du processus de broyage nous avons constaté un soulèvement de poussière qui peut être source de contamination pour le personnel et les produits en cours de fabrication. Les sacs de stockage du produit en cours de broyage ne convient pas aux exigences en plus les tenues de travail du personnel ne conviennent pas à la tâche demande.

Pesée :

L'opération de pesée est effectuée dans une salle dite de pesée.

Chaque opération de pesée est effectuée par deux personnes pour les risques d'erreurs.

Elle consiste à déterminer la quantité exacte des MP et AC pour chaque lot fabriqué à l'UMPP

Granulation :

La granulation s'effectue dans des locaux spacieux et utilisée pour cette fin. La granulation consiste à modifier la texture du mélange pour augmenter sa densité, ceci afin qu'il coule bien dans les matrices et qu'il y ait le moins d'air possible

entre les particules. La présence d'air en proportion importante générerait la compression.

L'opération se déroule dans un granulateur vibratoire. L'UMPP utilise la granulation par voie humide. Le mélange est d'abord effectué à sec pendant 10-15 minutes dans le mélangeur, ensuite il est effectué en humide (ajout des agglomérats) dans le même mélangeur pendant 10-15 minutes puis passe au tamis en nylon pour obtenir le granulé proprement dite.

Avant l'opération de granulation le personnel se lave les mains, les différentes opérations critiques sont tous consignées dans le dossier de lot et signé par le responsable de la section.

Séchage :

Un séchoir est une enceinte munie de serpentins où circule la vapeur d'eau chauffée qu'élimine l'humidité du MP.

Les granulés sont séchés dans les séchoirs à 60°C. Un séchoir est une enceinte qui adopte la chaleur pour éliminer l'humidité dans les MP. A L'UMPP le séchage est effectué dans le séchoir par vapeur pendant 5-6 heures (aspirine).

Calibrage :

Les granulés secs sont calibrés avec le granulateur en tamis en fer de 10 mailles.

Après cette opération les granulés sont recueillis dans des fûts. Un échantillon est prélevé par le service de contrôle de qualité pour analyser.

Lubrification :

Les lubrifiants ont pour rôle de faciliter les opérations mécaniques de la compression. Ex : le talc donne un aspect brillant au comprimé.

Les lubrifiants jouent trois rôles :

- Rôle glissant : augmenter la fluidité des particules dans les tubulures des machines ;
- Rôle anti-adhérent : empêché que les particules ne collent aux matrices et

poinçons après compression ;

- Rôle antifriction : permettre une bonne répartition des forces de compression en réduisant les frictions entre les particules. Ex : stéarate de magnésium ou d'aluminium, talc, silice.

Compression :

La compression est effectuée dans une salle dite de compression. C'est une opération qui permet la mise en forme de poudre en comprimés.

La compression se fait avec des comprimeuses rotatives. C'est une opération très importante car elle définit le devenir de la forme comprime elle doit être effectuée par un personnel qualifié et attentif. A l'UMPP trois personnes s'occupent de la compression et chaque phase est notée dans le dossier de lot.

Durant cette phase l'opérateur vérifie chaque 10 minute le poids moyen du comprimé et celui de vingt comprimés en vue d'un éventuel réglage obtenir des comprimés de poids standard. On vérifie la dureté des comprimés pour voir la solidité du comprime et règle la machine en fonction de leur fragilité et de leur dureté.

Dragéification :

La dragéification ou enrobage à base de sucre se réalise dans des turbines.

Une turbine est un récipient plus ou moins sphérique tournant autour d'un axe qui est incliné à 45 ° environ. Elle est en cuivre ou acier inoxydables. Elles peuvent être munies de déflecteur qui facilite le malaxage des comprimés, et d'un dispositif pour insufflation d'air servant au séchage des dragées.

Les comprimés nus sont placés dans la turbine à dragéfier qui tourne à 45°.

L'opération comporte 4 phases :

- Isolement du noyau,
- montage ou grossissage,
- Coloration,

- Lissage,

Au cours de notre séjour dans la salle de dragéification nous avons constaté que le mélange est effectué manuellement à main nu par l'opérateur et que pour deux machines il n'y a qu'une seule personne pour l'opération.

Conditionnement :

Pour les formes comprimés l'UMPP utilise deux types d'emballages : l'emballage en film polypropylène (PPKA) thermo-soudés et celui en blister polychlorure de vinyle (PVC).

- Les comprimés en PVC :

Les comprimés sont contenus dans des plaquettes de polychlorure de vinyle en blisters d'aluminium. On compte 12 comprimés par plaquette.

Le principe consiste à placer un rouleau de feuille en PVC et un rouleau de feuille d'aluminium.

- Les comprimés en film polypropylène :

Les comprimés sont contenus dans des films en polypropylènes PPKA1 en plaquette de 50 comprimés.

Le principe consiste à placer un rouleau de films imprimés et un rouleau de films neutres dans la machine thermo-soudeuse à conditionner.

La chaîne des sirops :

Liste des principaux :

- cuve à fondre les sucres,
- Pompe pour le sirop,
- Cuvette de mélange,
- Cuve à position haute,
- Cuve de préparation,
- Cuve de stockage d'eau distillée,
- Machine à remplir et à fermer,

- Machine à rincer les flacons et filtre à l'eau chaude
- Machine à broser et à nettoyer,
- Séchoir.

Préparation du sirop simple :

La préparation du sirop simple s'effectue en deux étapes car la contenance de la cuve ne permet pas de fabriquer un lot de sirop simple. Le sucre est pesé et ajouté à l'eau distillée et chauffe pendant 30 minutes pour éviter la caramélisation. On recueille les impuretés du sucre grâce à un bâton munie de filet.

On filtre le sirop simple grâce à une pompe aspirante, en passant par un premier filtre et puis une deuxième fois.

Préparation du filtre on ouvre le filtre et on le lave avec de l'eau courante. On place ensuite dans une tasse métallique 4 couches de compresses puis une pâte de papier buvard (2cm d'épaisseur environ). On place un tamis métallique et on recouvre le tout d'un couvercle.

Le sirop est ensuite refroidi à une température inférieure à 60 °c, ensuite on ajoute les différents PA dissoute dans l'eau distillée du sirop.

Le sirop une fois prêt, un échantillon est prélevé par le laboratoire pour contrôler.

Les flacons sont lavés avec de l'eau distillée et rincés ensuite séchés au séchoir pendant 4H à 80-110°C.

L'appareil de distribution du sirop est nettoyé avec de l'alcool à 75°C. Chaque flacon en verre refermé d'un bouchon en plastique contient 100 ± 5 ml de sirop.

Les bouchons sont portés manuellement sur les flacons et le vissage se fait par la machine. Après le remplissage on procède à l'étiquetage qui se fait manuellement.

Système de contrôle de la qualité :

Laboratoire de contrôle de la qualité :

Pour produire et fournir des médicaments de qualité convenable l'UMPP dispose d'un laboratoire de contrôle de qualité fonctionnant de façon autonome par rapport

à la production dans le cadre de ses attributions.

Les contrôles de la qualité effectués par ce laboratoire concernent l'échantillonnage, l'établissement des spécifications et analyses, ainsi que l'organisation et l'établissement des documents et procédures de libération qui garantissent que les 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 la vente ou de la distribution, avant que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante. Les contrôles de la qualité effectués par ce laboratoire ne se limitent donc pas seulement aux activités de laboratoire mais interviennent aussi dans toutes les décisions qui peuvent concerner la qualité du produit.

Locaux :

Les locaux utilisés par les différents services de contrôle sont conçus, aménagés, entretenus et suffisamment spacieux pour que les analyses ou essais puissent être convenablement mis en œuvre, que les documents et les échantillons puissent être conservés et disponibles. Ces locaux sont séparés des locaux de fabrication et de conditionnement.

Des procédures de nettoyage et d'entretien adaptées à l'activité du laboratoire sont rédigées ainsi que leurs suivis. Ces locaux comportent :

- Une échantillonthèque :

Dans cette échantillonthèque sont conservés les matières premières, les produits semi-finis et les produits finis. C'est un local fermé à clé, spécialement destiné à cet effet et permettant d'assurer la conservation de ces produits. Le classement permet de retrouver aisément toute matière première ou tout produit fini ou semi-fini détenus et les quantités conservées permettant d'effectuer plusieurs fois la totalité des contrôles prévus dans le dossier du médicament conservé.

- Salle de conservation des résultats de laboratoire :

Le laboratoire possède une salle d'archivage dans laquelle sont conservés tous les résultats des analyses. Le classement permet de retrouver aisément les résultats des analyses effectuées sur chaque matière première ou tout produit fini détenus. Les résultats sont archivés par lot de matière première ou de produit fini, mais ne sont pas archivés ou enregistrés de manière à regrouper les résultats obtenus sur les lots successifs de chaque MP et de chaque produit fini pour qu'on puisse faire des comparaisons et suivre l'évolution dans le temps de leur qualité.

Ce qui faciliterait le travail dans le cas d'une réclamation ou de constatation d'un lot de médicaments ne répondant pas aux prévisions de qualité escomptées, pour déterminer si la défectuosité constatée est d'ordre humaine, c'est-à-dire consécutive à des erreurs commises pendant les différentes étapes de fabrication et de contrôle ou si elle est inhérente à la MP elle-même.

Les contrôles effectués en cours de fabrication :

Au cours de la fabrication il y a des contrôles qui sont effectués. Ces contrôles s'effectuent sur le granulé, puis sur les comprimés au cours de la fabrication.

a) Sur le granulé :

Le matin avant de commencer la compression, le personnel chargé de la compression avertit le laboratoire de contrôle, qui vient prélever des échantillons afin de vérifier l'homogénéité du mélange et faire le dosage du PA.

Après cela, comme la méthode de granulation utilisée dans la chaîne est la granulation par voie humide, on vérifie l'humidité résiduelle.

b) Sur les comprimés :

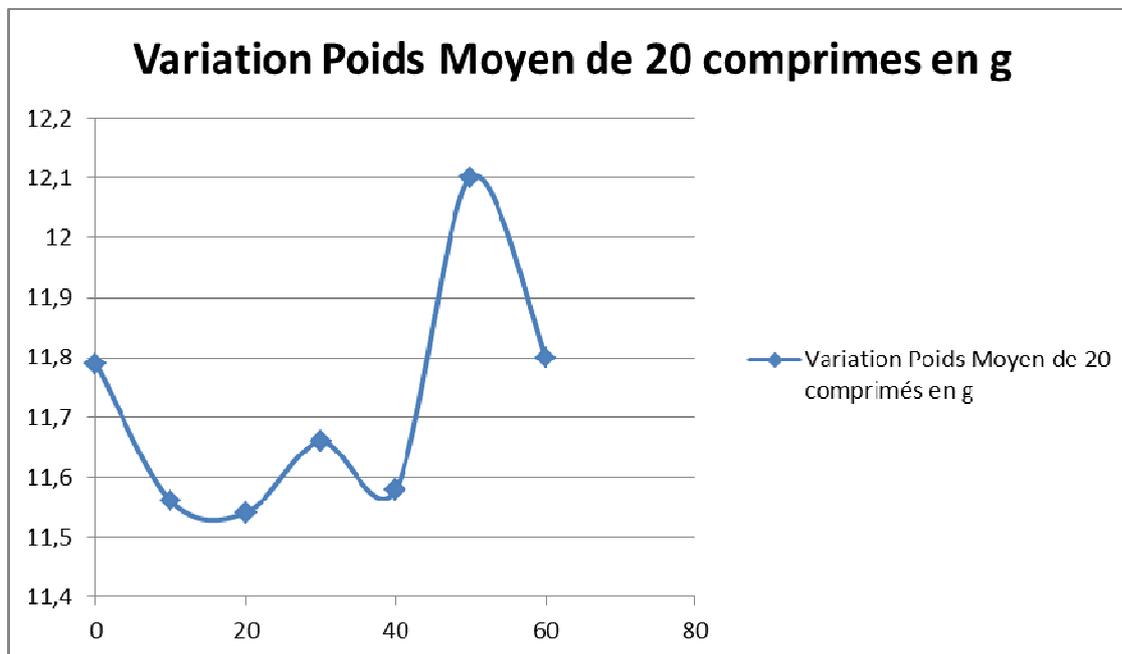
Pour éviter que la machine de compression des comprimés ne se dérègle en cours de fabrication, on procède dans la salle de compression généralement à deux vérifications qui sont :

- **La dureté :** cet essai est destiné à déterminer, dans des conditions définies, la

résistance à la rupture des comprimés, mesurée par la force nécessaire pour provoquer leur rupture par écrasement, à défaut de duromètre on vérifie si les comprimés se cassent entre les doigts ; la dureté des comprimés est un paramètre qui influence le délitement, pour cela il doit être contrôlé à intervalle de temps régulier au cours de la compression pour ajuster la force de compression si nécessaire.

- **La masse des comprimés :** pour la masse on vérifie le poids moyen d'un comprimé et celui d'un échantillon de 20 comprimés, pour contrôler que celui-ci reste dans les limites fixées par la pharmacopée chinoise standard (PCS) qui est de 11,62 g pour 20 comprimés et 0,500 g pour un comprimé. Et pour rendre cette évolution plus expressive on établit des cartes de contrôle de poids, donc voici quelques exemples ci-dessous :

Diagramme I :



Commentaire :

Diagramme montrant la variation de poids d'un lot d'aspirine N° 110714 au cours de la compression on prend le poids d'un comprimé et celui de 20 comprimés et on

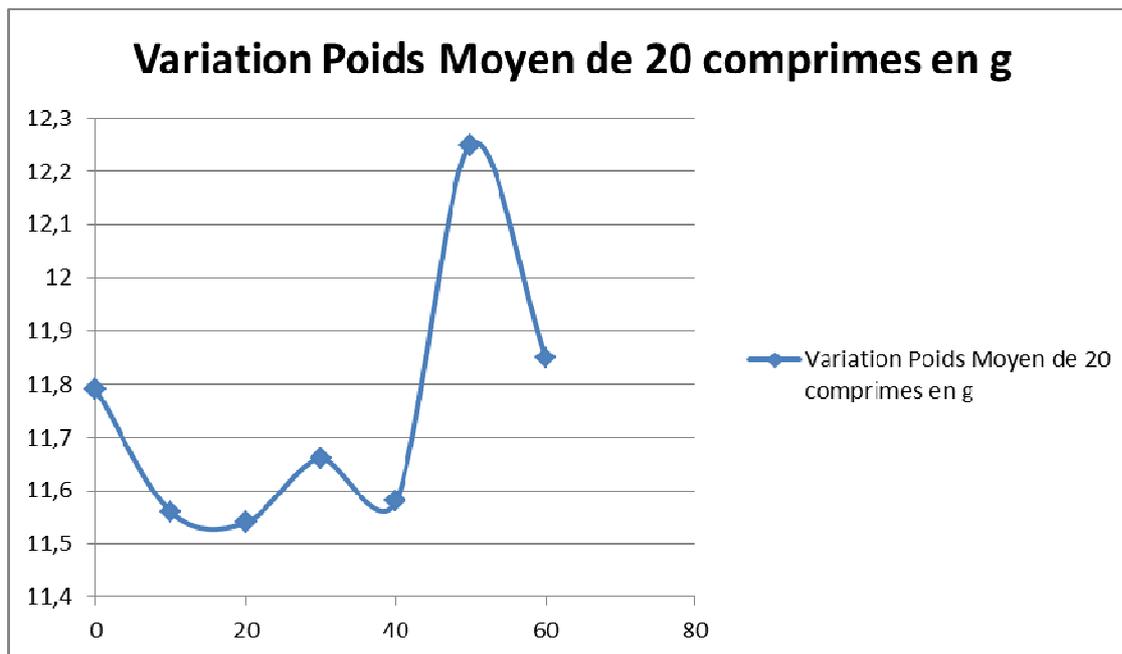
établit les variations de poids prélevé chaque 10 min.

Poids de 20 comprimés norme : 11,66 g

Poids théorique d'un comprimé : 0,585 g

Poids de 20 comprimés varie entre : 11,54 g et 12,1 g soit par comprimé 0,590 g et 0,609 g pour une spécification de 0,576g. Nous pouvons dire que ce lot est conforme à la PCS.

Diagramme II :



Commentaire :

Diagramme montrant la variation de poids d'un lot d'aspirine N° 110614 au cours de la compression on prend le poids d'un comprimé et celui de 20 comprimés et on établit les variations de poids prélevé chaque 10 min.

Poids de 20 comprimés norme : 11,66 g

Poids 1 comprimé norme : 0,500g

Poids de 20 comprimés varie entre : 11,54 g et 12,25 g soit par comprimé 0,571 g et 0,657 g pour une spécification de 0,576g. Nous pouvons dire que ce lot est conforme à la PCS.

-Le test de friabilité sur les comprimés non enrobés : cet essai est destiné à déterminer, dans des conditions définies, la friabilité des comprimés non enrobés, c'est-à-dire le phénomène par lequel la surface des comprimés est endommagée ou présente des signes d'abrasion ou de rupture sous l'effet de chocs mécaniques ou d'une attrition. Elle peut estimer également la résistance des comprimés lors des opérations de conditionnement, d'éventuel enrobage et pendant le transport. Le test se réalise à l'aide d'un friabilimètre ; l'UMPP n'en dispose pas pour le moment.

Tableau I

Tableau des contrôles en cours d'opération de fabrication de préparations pharmaceutiques dans le cadre d'un contrôle intégré de la qualité

	Comprime	Comprime enrobe	pommade	sirop
Poids moyen	+	+		
Variation de poids	+	+		
Diamètre épaisseur	+			
Temps de désintégration	+	+		
Dureté	+			
P H			+	
Limpidité				+

Temps de désagrégation :

Tableau II :

Produits d'essai : acide acétylsalicylique (aspirine) :

Numéro de lot	Nombre de comprimés	Temps de délitement
020114	5	0 minute 17 secondes
020214	5	0 minute 40 secondes
020314	5	2 minutes 06 seconde
020414	5	0 minute 59 secondes
020514	5	0 minute 59 secondes

Commentaire : ce tableau nous donne le temps de désagrégation pour 5 lots d'aspirine qui varie entre 17 secondes et 2 minutes 06 secondes, le temps de délitement maximum toléré par la PCS est de 15 minutes. Donc nos différents lots sont conformes.

Tableau III :

Produit d'essai : paracétamol

Numéro de lot	Nombre de comprimés	Temps de délitement
010114	5	03 minutes 21 secondes
010214	5	03 minutes 48 secondes
010314	5	03 minutes 12 secondes
010414	5	01 minute 59 secondes
010514	5	04 minutes 40 secondes

Commentaire : ce tableau nous donne le temps de désagrégation pour 5 lots de paracétamol, les résultats sont entre 01 minute 59 seconde et 04 minutes 40 secondes, le temps de désagrégation maximale fixe par la PCS est de 15 minutes, donc nos différents lots sont conformes aux normes.

Tableau IV :

Produit d'essai : Aspirine

N° lot	PM ~	PM	Poids 20 comprime	intervalle	Degré dissociabilité	Temps désagrégation
020114	0,573	0,5936	11,8720	0,5663-0,6233	99,58%	0 min 17 sec
020214	0,577	0,5965	11,9300	0,5704-0,6263	99,34%	0 min 40 sec
020314	0,576	0,5897	11,7841	0,5696-0,6192	98,35%	2min 06 sec
020414	0,577	0,5921	11,8425	0,5704-0,6217	98,61%	0 min 59 sec
020514	0,576	0,5914	11,8283	0,5697-0,6210	98,62%	0 min 59 sec

Commentaire : Ce tableau retrace les résultats de différents tests effectués sur 5 lots d'aspirine en conformité avec la PCS.

- Le poids moyen est entre 0,5897 g et 0,5965 g pour un poids moyen approximatif situé entre 0,573 g et 0,577 g donc les poids moyens de nos échantillons sont dans la limite de 0,500 g fixée par la PCS, nos 5 lots sont donc conformes.
- Le poids de 20 comprimés est entre 11,7841 g et 11,9300 g nos poids sont dans la limite fixée par la PCS qui est de 11,66 g, donc conformes.
- Le degré de dissociabilité est le dosage de la quantité étiquetée sur l'emballage, nos échantillons sont entre 98,61% et 99,58%, elles sont dans la limite fixée par la PCS qui est de 95%-105 %, donc conformes.
- Les temps de désagrégation sont entre 0 min 17 sec et 02 min 06 sec sont

inférieures à la limite fixe par la PCS qui est de 15 min, donc conforme.

Tableau V :
Paracétamol :

N° lot	PM ~	PM	Poids 20 comprime	intervalle	Degré dissociabilité	Temps désagrégation
010114	0,550	0,5655	11,3100	0,5432-0,5938	98,88%	03 min 21 sec
010214	0,550	0,5657	11,3144	0,5440-0,5940	98,79%	03 min 48 sec
010314	0,548	0,5632	11,2647	0,5415-0,5914	98,80%	03 min 12 sec
010414	0,548	0,5671	11,3424	0,5404-0,5955	99,70%	01 min 59 sec
010514	0,550	0,5649	11,2970	0,5439-0,5931	98,67%	04 min 40 sec

Commentaire : Ce tableau retrace les résultats de différents tests effectués sur 5 lots de paracétamol en conformité avec la PCS.

- Le poids moyen est entre 0,5632 g et 0,5671 g pour un poids moyen approximatif situé entre 0,548 g et 0,550 g donc les poids moyens de nos échantillons sont dans la limite de 0,500 g fixée par la PCS, nos échantillons sont donc conformes.
- Le poids de 20 comprimés est entre 11,2647 g et 11,3424 g nos poids sont dans la limite fixée par la PCS qui est de 11,66 g, donc conformes.
- Le degré de dissociabilité est le dosage de la quantité étiquetée sur l'emballage, nos échantillons sont entre 98,67% et 99,70%, elles sont dans la limite fixée par la PCS qui est de 95%-105 %, donc conformes.

Point d'application des Bonnes Pratiques de Fabrication à l'UMPP

- Les temps de désagrégation sont entre 01 min 59 sec et 04 min 40 sec sont inférieures à la limite fixe par la PCS qui est de 15 min, donc conforme.

6. COMMENTAIRES & DISCUSSION :

Nos commentaires et discussion font référence aux textes relatifs aux BPF, (BPF selon l'OMS, BPF selon les textes maliens (Décret 95 003 du 11/01/1995 et son arrêté d'application N° 2084 du 20/03/1995, relatif au visa des produits pharmaceutiques, arrêté N°4320 du 03/11/1991 relatif au BPF et les règles des BPF internes fixées par l'UMPP elle-même).

Ils porteront essentiellement sur les éléments suivants :

- Formation du personnel,
- Documentation,
- Locaux et équipements,
- Hygiène du personnel et des locaux,
- Fabrication,

6.1 Formation du personnel :

L'UMPP dispose d'un personnel expérimenté ; mais compte tenue de la situation difficile qu'elle connaît l'usine a peu de personnel qualifié notamment des pharmaciens qui doivent occuper les postes clés et du personnel d'exécution ceux qui partent à la retraite ne sont pas remplacé.

Le personnel a bénéficié d'une formation de base théorique et pratique, mais cette formation ne peut être mise à profit que si le personnel est recyclé et qu'elle comprenne une partie pratique couplée d'une partie théorique adéquate. Cette exigence doit concerner aussi bien la formation initiale que les recyclages. En plus nous avons constaté que le personnel a une connaissance limitée des BPF, il serait bon d'y remédier pour améliorer la qualité de production des produits de l'UMPP.

6.2 Documentation :

A l'UMPP les instructions concernant la fabrication, le conditionnement, le contrôle de qualité ainsi que les spécifications existent mais nous déplorons à ce niveau est qu'elles ne sont pas tenues régulièrement à jour.

L'usine doit avoir à sa possession la dernière édition de la pharmacopée en vigueur et les tenir à jour régulièrement de même que les procédures et les instructions utilisées.

Un registre doit être tenu pour le nettoyage des locaux et des matériels ; pour les travaux d'entretien des machines et de désigner la personne responsable ainsi que les opérations importantes.

Des procédures écrites et des enregistrements des actions réalisées et, le cas échéant, des conclusions obtenues doivent être disponibles pour :

- Montage des matériels et validations ;
- Montage des appareils et étalonnage ;
- Entretien, nettoyage et désinfection ;
- Questions de personnel, y compris la qualification, la formation, l'habillement et l'hygiène ;
- Surveillance de l'environnement ;
- La lutte contre les nuisibles ;
- Réclamations ;
- Rappels ;
- Retours.

Les équipements importants ou essentiels doivent être accompagnés « d'un cahier de route » mentionnant, si nécessaire, toutes les validations, les étalonnages, les opérations d'entretien, de nettoyage ou de réparation, avec les dates et le nom des personnes ayant effectué ces opérations ; chaque utilisation de matériel important doit être convenablement enregistrée, de façon chronologique de même que les locaux où se sont effectuées les opérations de fabrication.

6.3 Locaux :

Les locaux sont repartis de façon logique selon l'ordre des opérations effectuées. Mais la disposition actuelle de ces locaux et le sens des mouvements du personnel et des produits peuvent être source de confusion donc de contaminations croisées. Ce qui fait qu'à défaut de pouvoir changer la disposition, il serait bon de mieux coordonner les mouvements des personnes et des produits, et d'élaborer un calendrier des opérations à effectuer et de faire des affichages indiquant le sens de passage du personnel et des produits dans la chaîne des comprimés et celui des sirops et pommades.

6.4 Equipements :

Il doit être affiché à côté de chaque équipement de l'UMPP un protocole d'utilisation et la date du dernier calibrage (entretien).

Le nettoyage effectué sur l'équipement doit mentionner :

- Les produits utilisés,
- Qui a effectué ce nettoyage,
- Quand il l'a effectué et les techniques de nettoyage
- Et le produit fabriqué auparavant avant le nettoyage de cet équipement.

Cependant, il serait utile de disposer dans certains locaux, certains types de matériels plus fonctionnels.

Exemples :

- Aspirateurs des particules en suspension dans les salles de broyage, tamisage et de granulation,
- De duromètre pour tester la dureté des comprimés,
- De friabilimètre pour estimer la résistance des comprimés lors des opérations de conditionnement, d'éventuel enrobage et pendant le transport.

A défaut de disposer d'une salle à atmosphère contrôlée, surtout en ce qui concerne les formes sèches, cette salle doit disposer :

- Hygromètre pour mesurer le degré hygrométrique,
- Humidimètre pour mesurer l'humidité résiduelle des poudres et des grains.

D' autre part l'hygiène individuelle est passable du fait que le personnel de production sort et rentre dans les locaux avec la même tenue de travail qui peut être source de contamination ; cependant le fait que les toilettes ne soient pas équipées de robinets avec commande à pieds et l'absence d'essuie-mains jetables peut être source de contamination.

L'usine doit penser à remplacer ses équipements vieillissant qui tombe souvent en panne au cours de la production.

6.5 Hygiène du personnel :

Nous avons constaté au cours de nos travaux que le personnel de travail ne dispose pas de tenue de travail adéquat, en plus certaines opérations de production se font

manuellement comme les opérations de broyage, de granulation, de dragéification, de compression ; si l'opérateur n'a pas pris de mesure d'hygiène, il peut être source de contamination pour le produit et lui-même, que le même personnel est employé pour la production et pour le nettoyage ce qui peuvent être source de contamination ; aussi le personnel de production utilise la même tenue de travail dans et en dehors de la production qui peuvent être source de contamination.

6.6 Hygiène des locaux :

L'UMPP souffre d'un problème de salubrité et d'hygiène qui doivent être améliorés et ne pas s'arrêter seulement au sol mais doivent prendre en compte les murs, les plafonds des bâtiments, la cour et les alentours de l'usine ; aussi l'usine doit penser à une politique de rénovation de ses bâtiments.

Propositions :

Les BPF qu'elles soient de l'OMS ou qu'elles soient nationales (celles-ci s'inspirent largement de dispositions des textes de l'OMS), constituant des directives, donc l'UMPP doit appliquer et s'en servir pour fabriquer les médicaments de qualité requise.

Pour bien classer nos propositions et recommandations nous allons suivre le plan des principales règles de BPF en les regroupant parfois. C'est-à-dire :

- Personnel
- Locaux et matériel
- Organisation de la fabrication

- Personnel :

L'UMPP doit remédier au manque de formation et de recyclage du personnel existant ainsi que du personnel nouvellement recruté et les stagiaires. En plus la formation pratique acquise par le personnel exécutant au fur des années doit être accompagnée d'une formation théorique de recyclage pour une mise à niveau. Le mouvement du personnel doit être limité davantage.

De doter l'UMPP de personnel qualifié notamment de pharmacien à chaque poste clé.

De doter le personnel des tenues de travail réglementaires.

- Locaux et matériel :

Vu que l'UMPP ne dispose pas de SAS pour contrôler le flux des matières et du personnel, il serait mieux d'établir un calendrier des mouvements.

Vu aussi que la forme comprimé est génératrice de poussières, il faut rendre les aspirateurs des particules en suspension plus fonctionnels. Pour lutter contre les dépôts de poussière, il faut rendre plus fréquent le nettoyage des murs et des plafonds et penser à rénover les bâtiments. Pour éviter les contaminations que pourrait engendrées le personnel, il serait souhaitable de doter le personnel de tenue de travail adéquat, les sanitaires doivent être équipés d'essuie-mains jetables et de robinets avec commande à pied. Tout le matériel nettoyé à un moment donné doit porter les étiquettes nécessaires pour la vérification avec toutes les mentions utiles :

- Quand cela a été fait,
- Qui a fait et comment et le nom du produit fabriqué au préalable.

D'innover technologiquement pour donner à l'UMPP ses chances de revenir sur le marché.

- Organisation de la fabrication :

Le but poursuivi par l'organisation de la fabrication est la protection du médicament et du personnel. Des consignes existent à l'UMPP mais ces consignes ne sont pas affichées de façon à sensibiliser en permanence le personnel. Pour cela elles doivent l'être. C'est ainsi que par exemple des panneaux du type suivant doivent être placés à l'entrée de chaque atelier.

Entrée strictement réservée au personnel du service

- Ne pénétrer dans ce local qu'avec les vêtements réglementaires
- Se laver les mains avant d'entrée dans ce local
- Respecter les règles d'hygiène
- Ne pas manger, boire, ni fumer dans ce local
- Se protéger et protéger le médicament
- Veiller à l'état du local, du matériel
- Isoler les vêtements utilisés

De même que des consignes de nettoyage et d'entretien contenant les procédures et une description détaillée de l'ensemble des opérations à effectuer doivent être données pour mener à bien ces opérations de nettoyage et d'entretien, et les détergents autorisés à être utilisés doivent y figurer pour lutter contre les contaminations et les risques de confusion, il faut en particulier en matière de circulation donner des ordres précis, comme :

- Jamais possibilité de retour en arrière pour le produit ou de croisement dans les couloirs entre deux produits différents et entre un même produit mais qui se trouve à des stades différents de la fabrication ;
- Faire des étiquettes précises sur l'état d'avancement de la fabrication du produit ;
- Faire le plombage des contenants passant d'un atelier à un autre, avec étiquette du contenant.

7. CONCLUSION & RECOMMANDATIONS :

7.1 Conclusion :

L'UMPP occupe une place de choix dans la politique de santé du Mali qui est la fabrication et la commercialisation des produits pharmaceutiques en vue de satisfaire les besoins prioritaires nationaux et promouvoir l'exportation dans la sous-région.

Ce travail dont l'objectif principal était d'évaluer l'application des bonnes pratiques de fabrication à l'Usine Malienne de Produits Pharmaceutiques.

Nos travaux montrent que les textes maliens relatifs aux BPF ainsi que les normes de production aux seins de l'usine s'inspirent largement de celles de l'OMS et l'UEMOA.

Nous ont permis de connaître l'état d'application des BPF à l'UMPP qui ne répond plus aux normes recommandées par l'OMS. Nous avons fait le constat que depuis l'adoption par l'Assemblée Nationale du Mali de la Loi N° 99001/ du 25 février 1999 autorisant la privatisation de l'UMPP entraînant l'arrêt de la cogestion sino-malienne, la baisse des prix de 11 produits de l'UMPP figurant sur le Décret n°07-087 du 16 mars 2007, le retrait de la chloroquine qui représentait 40% du chiffre d'affaire de l'usine, la libéralisation du marché pharmaceutique du Mali en 1990 qui a entraîné du coût la levée du monopole de l'usine.

L'UMPP est confrontée à des difficultés financières qui compromettent la satisfaction des objectifs de l'usine et de s'imposer sur le marché.

7.2 Recommandations :

Après l'échec du processus de privatisation, nous estimons nécessaires que l'Etat fasse des efforts pour :

Point d'application des Bonnes Pratiques de Fabrication à l'UMPP

- Aider l'UMPP à maintenir ses objectifs de production de médicaments de qualité à moindre frais, la mise à niveau de la structure de l'usine (technologie, procédure de fabrication et des locaux) qui ne répondent plus aux normes de BPF.
- De diversifier la gamme de production de l'UMPP qui était de 35 produits est passée à 13 produits aujourd'hui ; avec de nouveaux médicaments tels que les antipaludéens, les antirétroviraux, les sérums, etc. ainsi de créer de l'emploi, de diminuer les charges de l'état et de générer de nouvelle profit pour l'usine.
- De faire un audit de l'UMPP, ses chances de renaître et des moyens qui pourraient y concourir,

A l'UMPP :

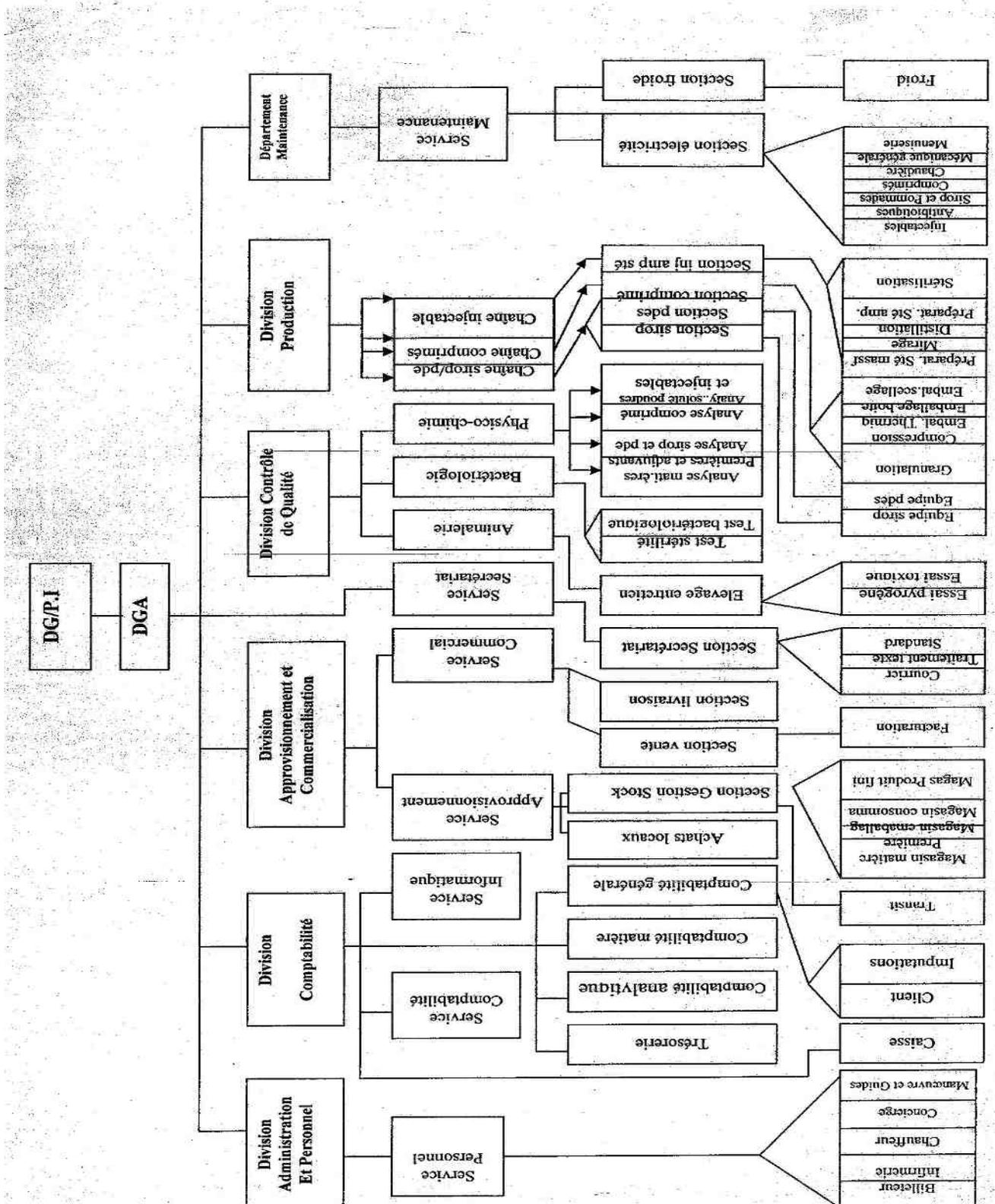
- D'organiser des séances de formation et une mise à niveau pour le personnel et les stagiaires sur les BPF,
- De prévoir la rénovation de ces locaux et du matériel,
- De prévoir en perspective des recrutements pour renforcer le personnel existant,
- D'organiser des audits de qualité interne pour maintenir la qualité au sein de l'usine et de corriger les faiblesses.

8. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

- 1- Arrêté N° 91-4320/MS-AS-PF/CAB du 03 /11/1991, fixant les règles relatives aux établissements de fabrication de produits pharmaceutiques, et les règles de bonnes pratiques de fabrication
- 2- Bonnes Pratiques de Fabrication des produits pharmaceutiques, OMS, Genève, 1998
- 3- La qualité pharmaceutique, Association MERI, Editions Santé, 1991
- 4- Annexe à la décision N°08/2010/CM/UEMOA, guide de Bonnes Pratiques de Fabrication des produits pharmaceutiques à usage humain dans les états membres de l'UEMOA, 2010
- 5- Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments, direction de la pharmacie et du médicament, Mali, 2006
- 6- Etude de factibilité de l'Usine Malienne de produits pharmaceutiques, 1983
- 7- OMS, assurance de la qualité, recueil des directives et autres documents volume 1, Genève, 1998
- 8- Guide des normes relatives aux bonnes pratiques de fabrication, OMS, Genève, 2001
- 9- Livret technologique des comprimés, UMPP
- 10- Livret technologique des sirops, UMPP
- 11- Livret technologique des pommades, UMPP
- 12- Pharmacopée chinoise standard édition 1990

- 13- Autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain notamment d'origine multi-source (génériques), Genève, 2008
- 14- Etude des règles de Bonne Pratique de Fabrication des médicaments à l'Usine Malienne de Produits Pharmaceutiques, thèse pharmacie, Nouhoum Konaté, 1989
- 15- Contribution à l'amélioration de la mise en œuvre des Bonnes Pratiques de Fabrication à l'UMPP, thèse pharmacie, Abdoul Kader Ali Warsama, 1999
- 16- Bonne Pratique de Fabrication, thèse pharmacie, Mehdi Hammoumi, 2002
- 17- Règles de bonnes pratiques applicables par les laboratoires de contrôle qualité pharmaceutique, OMS, Genève, 2010

Point d'application des Bonnes Pratiques de Fabrication à l'UMPP



Fiche signalétique

Nom : DOLO

Prénom : Issa

Titre de thèse : Evaluation des Bonnes Pratiques de Fabrication à l'UMPP

Année : 2013-2014

Ville de soutenance : Bamako

Pays d'origine : Mali

Lieu de dépôt : bibliothèque de la faculté de pharmacie

Secteur d'intérêt : industrie pharmaceutique

Résumé :

Notre objectif était d'évaluer l'application des Bonnes Pratiques de Fabrication à l'UMPP comme l'exige la réglementation pharmaceutique malienne et préconisé par l'OMS et l'UEMOA pour le commerce de médicament à l'internationale.

Les BPF sont un ensemble de directive réglementaire garantissant qu'un produit pharmaceutique est fabriqué et contrôlé conformément aux règles de qualité établies et à leur AMM.

L'UMPP a la vocation de fournir à la population malienne des médicaments essentiels génériques à des coûts abordables. Elle connaît aujourd'hui des moments difficiles qui jouent sur certains aspects de la production et du travail de l'usine notamment le manque de ressource financière de l'usine, le manque de matériel, l'état dégradé des locaux, le manque de personnel ayant les qualifications requises.

Notre étude a également touche sur les phases de production du médicament, du contrôle de qualité, des locaux, du personnel.

Mots clés : Bonnes Pratiques de Fabrication, Mali, UMPP, OMS, UEMOA, industrie pharmaceutique

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- D'exercer dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et de sa dignité humaine ;
- En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels ;
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ;
- Que je sois couverte d'opprobres et méprisée de mes confrères si j'y manque.

Je le jure!