

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT
SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

Université du MALI

FACULTE DE MEDECINE DE PHARMACIE
ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE

REPUBLIQUE DU MALI
Un Peuple Un But Une Foi

Année 1998-1999

N°: 04

**CONTRIBUTION A L'AMELIORATION DE LA MISE
EN OEUVRE DES BONNES PRATIQUES DE
FABRICATION A L'USINE MALIENNE DES
PRODUITS PHARMACEUTIQUES.**

THESE

Présentée et soutenue publiquement
devant

La Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie du Mali

Par

M.ABDULKADER ALI WARSAMA

Pour obtenir le grade de docteur en pharmacie
(DIPLOME D'ETAT)

Président du Jury : Pr Boubacar Sidiki CISSI

Membres : Dr Alou KEITA

Dr Lene Augustin ARAMA

Directeur de thèse : Pr Ousmane DOUMBIA

FACULTE DE MEDECINE , DE PHARMACIE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE
ANNEE UNIVERSITAIRE 1998--1999

ADMINISTRATION

DOYEN : **MOUSSA TRAORE** - PROFESSEUR

1er ASSESSEUR: **AROUNA KEITA** - MAITRE DE CONFERENCES AGREGE

2ème ASSESSEUR : **ALHOUSSEYNI AG MOHAMED** - MAITRE DE CONFERENCES AGREGE

SECRETAIRE PRINCIPAL : **YENIMEGUE ALBERT DEMBELE** - MAITRE DE CONFERENCES

AGENT COMPTABLE : **MAMADOU DIANE** CONTROLEUR DES FINANCES

LES PROFESSEURS HONORAIRES

Mr Aliou BA	Ophthalmologie
Mr Bocar SALL	OrthopédieTraumatologie.Sécourisme
Mr Souleymane SANGARE	Pneumo-physiologie
Mr Yaya FOFANA	Hématologie
Mr Mamadou L.TRAORE	Chirurgie Générale
Mr Balla COULIBALY	Pédiatrie
Mr Mamadou DEMBELE	Chirurgie Générale
Mr Mamadou KOUMARE	Pharmacognosie
Mr Mohamed TOURE	Pédiatrie
Mr Ali Nounoum DIALLO	Médecine Interne
Mr Aly GUINDO	Gastro-Entérologie

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

D.E.R.CHIRURGIE ET SPECIALITES CHIRURGICALES

1. PROFESSEURS

Mr Abdel Karim KOUMARE	Chirurgie Générale
Mr Sambou SOUMARE	Chirurgie Générale
Mr Abdou Alassane TOURE	Orthopédie-Traumatologie, Chef de D.E.R
Mr Kalilou OUATTARA	Urologie

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Amadou DOLO	Gynéco-Obstétrique
Mr Djibril SANGARE	Chirurgie Générale
Mr Abdel Kader TRAORE Dit DIOP	Chirurgie Générale
Mr Alhousseïni Ag MOHAMED	O.R.L. Chef de DER
Mr. Abdoulaye K. DIALLO	Anesthésie- Réanimation
Mr. Gangaly DIALLO	Chirurgie Viscérale

3. MAITRES DE CONFERENCES

Mme SY Aissata SOW	Gynéco-Obstétrique
Mr Salif Diakité	Gynéco-Obstétrique

4. ASSISTANTS CHEF DE CLINIQUE

Mr Mamadou L. DIOMBANA	Stomatologie
Mr Abdoulaye DIALLO	Ophtalmologie
Mme DIALLO Fatimata. S. DIABATE	Gynéco-Obstétrique
Mr Sékou SIDIBE	Orthopédie.Traumatologie
Mr Abdoulaye DIALLO	Anesthésie-Réanimation
Mr Mamadou TRAORE	Gynéco-Obstétrique
Mr Filifing SISSOKO	Chirurgie Générale
Mr Tiéman COULIBALY	OrthopédieTraumatologie
Mme TRAORE J.THOMAS	Ophtalmologie
Mr Nouhoum ONGOIBA	Anatomie & Chirurgie Générale
Mr Zanafon OUATTARA	Urologie
Mr Zimogo Zié SANOGO	Chirurgie Générale
Mr Adama SANGARE	Orthopédie-Traumatologie
Mr Youssouf COULIBALY	Anesthésie-Réanimation
Mr Samba Karim TIMBO	ORL
Mme Konipo Fanta TOGOLA	ORL
Mr Sanoussi BAMANI	Ophtalmologie
Mr Doulaye SACKO	Ophtalmologie
Mr Issa DIARRA	Gyneco-Obstétrique
Mr Ibrahim ALWATA	Orthopédie-Traumatologie
Mr Sadio YENA	Chirurgie Générale

D.E.R. DE SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEURS

Mr Daouda DIALLO	Chimie Générale & Minérale
Mr Bréhima KOUMARE	Bactériologie-Virologie
Mr Siné BAYO	Anatomie-Pathologie Histoembryologie
Mr Gaoussou KANOUTE	Chimie analytique
Mr Yéya T.TOURE	Biologie
Mr Amadou DIALLO	Biologie Chef de D.E.R.
Mr Moussa HARAMA	Chimie Organique
Mr Mamadou KONE	Physiologie

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Ogobara DOUMBO	Parasitologie
Mr Anatole TOUNKARA	immunologie
Mr Flabou BOUGOUDOGO	Bactériologie - Virologie

3. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Yénimégué A.DEMBELE	Chimie Organique
Mr Massa SANOGO	Chimie Analytique
Mr Bakary M.CISSE	Biochimie
Mr Abdrahamane S.MAIGA	Parasitologie
Mr Adama DIARRA	Physiologie

4. MAITRES ASSISTANTS

Mr Mahamadou CISSE	Biologie
Mr Sekou F.M.TRAORE	Entomologie médicale
Mr Abdoulaye DABO	Malacologie, Biologie Animale
Mr N'yenigue Simon KOITA	Chimie organique
Mr Abdrahamane TOUNKARA	Biochimie
Mr Amadou TOURE	Histoembryologie
Mr Ibrahim I.MAIGA	Bactériologie - Virologie
Mr Benoît KOUMARE	Chimie Analytique
Mr Moussa Issa DIARRA	Biophysique
Mr Amagana DOLO	Parasitologie
Mr Kaourou DOUCOURE	Physiologie

5. ASSISTANTS

Mr Mounirou BABY	Hématologie
Mr Mahamadou A.THERA	Parasitologie

D.E.R.DE MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

1. PROFESSEURS

Mr Abdoulaye Ag RHALY	Médecine Interne.
Mr Mamadou K. TOURE	Cardiologie
Mr Mahamane MAIGA	Néphrologie
Mr Baba KOUMARE	Psychiatrie, Chef de DER
Mr Moussa TRAORE	Neurologie
Mr Issa TRAORE	Radiologie
Mr Mamadou M. KEITA	Pédiatrie

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Toumani SIDIBE	Pédiatre
Mr Bah KEITA	Pneumo-Physiologie
Mr Boubacar DIALLO	Cardiologie
Mr Dapa Aly DIALLO	Hématologie
Mr Somita KEITA	Dermato-Leprologie
Mr Hamar A. TRAORE	Médecine Interne
Mr Moussa Y. MAIGA	Gastro-enterologie

3. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Mr Abdel Kader TRAORE	Médecine Interne
Mr Bou DIAKITE	Psychiatrie
Mr Bougouzié SANOGO	Gastroenterologie
Mr Mamady KANE	Radiologie
Mr Saharé FONGORO	Néphrologie
Mr Bakoroba COULIBALY	Psychiatrie
Mr Mamadou DEMBELE	Médecine Interne
Mme Tatiana KEITA	Pédiatrie
Mr Kassoum SANOGO	Cardiologie
Mr Séydou DIAKITE	Cardiologie
Mme Habibatou DIAWARA	Dermatologie
Mr Diankiné KAYENTAO	Pneumologie
Mme TRAORE Mariam SYLLA	Pédiatrie

4

Mr Mamadou B. CISSE	Pédiatrie
Mr Arouna TOGORA	Psychiatrie
Mme Sidibé Assa TRAORE	Endocrinologie
Mr Siaka SIDIBE	Radiologie
Mr Adama D. KEITA	Radiologie

3. ASSISTANT

Mr Cheick Oumar GUINTO	Neurologie
------------------------	------------

D E R DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1 PROFESSEURS

Mr Boubacar Sidiki CISSE	Toxicologie
--------------------------	-------------

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Arouna KEITA	Matière Médicale
Mr Ousmane DOUMBIA	Pharmacie Chimique

3. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Boulkassoum HAIDARA	Législation
Mr Elimane MARIKO	Pharmacologie, Chef de D.E.R

3. MAITRES ASSISTANTS

Mr Drissa DIALLO	Matières Médicales
Mr Alou KEITA	Galénique
Mr Ababacar I. MAIGA	Toxicologie
Mr Yaya KANE	Galénique

D.E.R. DE SANTE PUBLIQUE

1 PROFESSEUR

Mr Sidi Yaya SIMAGA	Santé Publique (chef D.E.R.)
---------------------	------------------------------

2. MAITRE DE CONFERENCES AGREGE

Mr Moussa A. MAIGA	Santé Publique
--------------------	----------------

3. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Yanick JAFFRE	Anthropologie
Mr Sanoussi KONATE	Santé Publique

4. MAITRES ASSISTANTS

Mr Bocar G.TOURE	Santé Publique
Mr Adama DIAWARA	Santé Publique
Mr Hamadou SANGHO	Santé Publique
Mr Massambou SACKO	Santé Publique

CHARGES DE COURS & ENSEIGNANTS VACATAIRES

Mr N'Golo DIARRA	Botanique
Mr Bouba DIARRA	Bactériologie
Mr Salikou SANOGO	Physique
Mr Bakary I.SACKO	Biochimie
Mr Sidiki DIABATE	Bibliographie
Mr Boubacar KANTE	Galénique
Mr Souleymane GUINDO	Gestion
Mme DEMBELE Sira DIARRA	Mathématiques
Mr Modibo DIARRA	Nutrition
Mme MAIGA Fatoumata SOKONA	Hygiène du Milieu
Mr Nyamanto DIARRA	Mathématiques
Mr Mamadou Bocary DIARRA	Cardiologie
Mr Mahamadou Traoré	Génétique

ENSEIGNANTS EN MISSION

Pr A.E.YAPO	BIOCHIMIE
Pr M.L.SOW	MED.LEGALE
Pr D. BA	BROMATOLOGIE
Pr M.BADIANE	PHARMACIE CHIMIQUE
Pr B FAYE	PHARMACODYNAMIE
Pr Eric PICHARD	PATHOLOGIE INFECTIEUSE
Dr G.FARNARIER	PHYSIOLOGIE

DEDICACE

Je dédie ce travail à :

* Feu mon père.

Père, à toi ce travail, à toi que mes yeux ne peuvent plus distinguer parmi les hommes.
Que la terre soit légère. Aamiin.

* A ma mère

Je ne trouverai jamais assez de mots pour t'exprimer toute mon admiration.
Je te remercie pour l'amour et la tendresse que tu m'as toujours donné.

* A mes tantes

Ce travail est le fruit de votre soutien et de vos sacrifices, puissiez trouver ici les meilleurs satisfactions

* A mes frères et sœurs

Amour fraternel infini:

* A mes compatriotes de Bamako

Abdillahi, Abdi, Mohamed, Houssein, Issa, Fahd, Maouid, Houda, Saïd, Gouled
Mes sincères remerciements.

* A mes amis de toujours

IBRAHIM AHMED (dit Jimaleh)

MOHAMMED HASSAN

ABDOUNASSER AWALEH

ABDILLAHI SAMBA

SEKOU BAH

SEKOU OUMAR DEMBELE

AUGUSTIN N'GANDJI

AWA KANTE

Et tous les autres qui n'ont pas leurs noms iciMerci.

REMERCIEMENTS

A notre maître, président du jury :

Professeur agrégé en toxicologie, recteur de l'Université du Mali.
Vous nous avez fait le grand honneur d'accepter de siéger dans ce jury, nous vous prions de trouver ici le témoignage de notre reconnaissance et notre profond attachement.

Au docteur Ené Augustin ARAMA membre du jury

En accompagnant ce travail, vous nous avez permis de découvrir l'homme pétri de qualités que vous êtes, vous nous avez guidé et conseillé sans jamais vous imposer votre point de vue.

Tout ceci répond à votre goût du travail bien fait et à votre modestie.
Qu'ils nous soit permis de vous exprimer ici toute notre reconnaissance et notre profonde gratitude.

AU docteur Alou KEITA.

Vous nous faites l'insigne honneur d'être de nos juges.
Guide de nos premiers pas en galénique nous nous rappellerons toujours de vos cours simple et parfaitement structurés et qui ont finalement inspiré le choix du secteur d'intérêt qui est celui de cette thèse.
Nous vous sommes parfaitement reconnaissant et vous assurons de notre profond respect.

A mon directeur de thèse Ousmane DOUMBIA

Monsieur le professeur , maître de conférence , agrégé de pharmacie chimique.
Vos grandes qualités pédagogiques et votre constante disponibilité nous ont laissé le souvenir d'un maître accompli et particulièrement attachant.

Vous nous avez fait le grand honneur de nous confier le sujet de thèse , nous vous prions de trouver ici le témoignage de notre reconnaissance et notre profond respect.

SOMMAIRE

	Page
Première partie :	
I) Introduction	2
II) Règles de bonnes pratiques de fabrication des médicaments selon l'O.M.S.	4
A) Historique	6
B) Considérations générales	6
C) Définitions	6
D) Principales règles de bonnes pratiques de fabrication (B.p.f.)	10
Deuxième partie:	
U.M.P.P. présentation et règles de B.p.f. au sein de l'usine.	22
I) Présentation de l'U.M.P.P.	23
II) Les B.p.f au sein de l'U.M.P.P.	26
III) Les comprimés	28
1) Fabrication des comprimés non enrobés	29
2) Production des comprimés	32
2.1) Schéma de fabricatio	32
2.2) Equipement de la chaîne des comprimés	33
2.3) Equipement du laboratoire de contrôle	34
2.4) Processus technologique	35
IV) Sous-unités des SRO	40
Troisième partie :	
Application des règles de bonne fabrication à l'U.M.P.P.	42
I) Application des B.p.f. à l'U.M.P.P.	43

A) Assurance qualité	43
B) Système de contrôle	50
II) Commentaires et discussions	62
_ Propositions et recommandations	64
_ Conclusion	66
Annexe	
Bibliographie	

PREMIERE PARTIE :

I / Introduction

II / Règles de bonnes pratiques de fabrication des médicaments d'après l'Organisation Mondiale de la Santé (O.M.S.)

I/INTRODUCTION

Un des facteurs importants pour résoudre les problèmes actuels de santé dans les pays en développement est la possibilité pour ces pays de s'approvisionner ou de fabriquer des médicaments essentiels qui correspondent aux besoins de chaque pays. C'est dans ce souci de garantir la santé de nos populations qu'est née au Mali une usine de fabrication des produits pharmaceutiques.

L'industrie pharmaceutique s'est toujours attachée à produire et à fournir des médicaments présentant le maximum de garantie souhaitée et depuis longtemps les pharmaciens ont compris qu'un tel objectif ne pouvait être atteint qu'à condition de respecter un certain nombre de règles essentielles. Car la certification des produits importés et l'harmonisation des procédures de contrôle, aussi importantes soient-elles ne peuvent à elles seules constituer une garantie complète de qualité. Des moyens adéquats et un personnel technique compétent restent indispensables pour effectuer les analyses prévues dans les pharmacopées nationale et internationale.

Notre rôle consiste certes à transformer une ou plusieurs matières premières en les présentant sous une forme particulièrement convenable, dite galénique selon le genre thérapeutique et selon le mode d'administration à adopter. Mais avant cette opération de manufacturage, il convient de s'assurer avec le maximum de certitude que les matières premières que nous allons employer sont bien celles prévues dans la qualité annoncée et ceci en tous points. Pour cela il faut donc, tout contrôler.

C'est pourquoi vers les années soixantes (60) l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a préconisé des règles applicables à la fabrication et au contrôle de qualité des médicaments. La pierre angulaire de cette stratégie est le système OMS de certification de la qualité des produits pharmaceutiques entrant dans le commerce international. Cette stratégie est parfaitement en accord avec la philosophie tracée par l'OMS, puisqu'elle préconise une approche globale de l'assurance de la qualité qui, tout en restant rigoureuse doit s'adapter aux besoins et aux circonstances économiques dans les pays en développement. Le système de certification a été publié pour la première fois en 1969 et révisé en 1975. Il est aujourd'hui accepté par 132 pays participants. Il a été amendé en 1988 de façon à couvrir non seulement les produits finis, mais aussi les substances pharmaceutiques et les produits à usage vétérinaire qui présentent un intérêt du point de vue de la santé publique.

Notre travail qui se propose de vérifier la mise en œuvre des bonnes pratiques de fabrication (BPF) à l'usine malienne des produits pharmaceutiques (UMPP) comprend trois parties essentielles.

- La première partie est consacrée aux généralités où nous faisons une revue de la littérature des textes relatifs aux BPF.
- Dans la deuxième partie sont présentées l'UMPP et ses règles de bonne fabrication.
- Nos travaux personnels, consignés dans la troisième partie, font état de l'application réelle de ces BPF à l'UMPP au sein de la chaîne des formes sèches.

* Nos objectifs :

1 Objectif général

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

2 Objectifs spécifiques

- Inventorier les textes relatifs aux BPF
- Décrire la mise en œuvre des BPF au sein de la chaîne des comprimés
- Formuler des propositions et recommandations contribuant à l'amélioration des BPF au sein de l'UMPP.

* Méthodologie

__ Collecte d'informations par la recherche bibliographique et constat, sur le lieu de production.

__ Synthèse des données

Notre étude, qui s'est déroulée de Janvier 97 à Octobre 98, a eu comme cadre l'usine malienne des produits pharmaceutiques.

II / REGLES DE BONNES PRATIQUES DE FABRICATION DES MEDICAMENTS D'APRES L'OMS.

A/ Historique :

Le premier projet de texte de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) sur les bonnes pratiques de fabrication (BPF) a été rédigé à la demande de la vingtième assemblée mondiale de la santé (résolution WHA 20-34) en 1967 par un groupe de consultants. Il a ensuite été soumis à la vingt et unième 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 accepté.

Le texte révisé a été examiné par le comité OMS d'experts des spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques en 1968 et publié en annexe à son vingt-deuxième rapport. Ce texte (légèrement modifié) a été reproduit en 1971 dans le supplément de la deuxième 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. Depuis lors, la portée du système de certification a été élargie pour englober la certification :

- des médicaments vétérinaires administrés aux animaux dont la chair ou les produits sont utilisés pour l'alimentation humaine ;
- des matières premières utilisées dans la fabrication des préparations pharmaceutiques, lorsqu'elles sont soumises à des contrôles aux termes de la loi de l'état membre exportation et de l'état membre importation.
- des informations relatives à la sécurité et à l'efficacité (résolution WHA 41-18, 1988).

Le texte des BPF n'a cependant pas été révisé depuis 1975.

Mais le domaine des BPF a beaucoup évolué depuis lors et on a assisté, tant au niveau national qu'international, à la publication de documents importants, dont certains sont des révisions de textes antérieurs, et parmi lesquels on peut citer les suivants :

- Guide to good pharmaceutical manufacturing practice 1983. Londres, Her Majesty's Stationary Office, 1983 (« orange Guide ») (maintenant remplacé par le Guide CEE 1992).

- Bonnes pratiques de fabrication et de production pharmaceutiques, Paris, Ministère des Affaires Sociales et de la Solidarité Nationale, Secrétaire d'Etat chargé de la santé, direction de la pharmacie et du médicament, 1985 (maintenant remplacé par le guide CEE 1992).

- ASEAN good manufacturing practices guidelines association of south east asian nations, 1988.

- Guide de bonnes pratiques de fabrication des médicaments dans la communauté européenne, commission des communautés européennes, 1992.

- Guide to good manufacturing practice for pharmaceutical products, convention for the mutual recognition of inspection in respect of the manufacture of pharmaceutical products, 1992.

De nouveaux types de directives sont apparus au cours des dernières années ; il s'agit des textes de BPF applicables à la fabrication des produits pharmaceutiques en vrac par opposition à la fabrication de préparations galéniques (PIC guidelines, 1987, divers documents nationaux). Une nouveauté importante pour l'ensemble de l'industrie a été la publication par l'organisation internationale de normalisation (ISO) des normes ISO 9000 à 9004 relatives aux systèmes de qualité (1987, révision 1990). La nouvelle situation ainsi créée, ainsi que les projets d'extension et de révision du système de certification ont rendu indispensable la révision du texte de BPF de l'OMS.

Le projet de BPF révisé se présente sous la forme d'un document constitué de trois parties.

- première partie : « Gestion de la qualité dans l'industrie pharmaceutique : principes et éléments essentiels » expose les principes généraux de l'assurance de la qualité et décrit les principaux éléments ou sous-systèmes des BPF, qui relèvent à la fois de la direction générale de l'entreprise et des directions des services de production et de contrôle de la qualité : hygiène, validation, auto-inspection, personnel, locaux, matières premières, produits finis et documentations.
- Deuxième partie : « bonnes pratiques de production et de contrôle de la qualité » indique les mesures qui doivent être prises par le personnel du service de production d'une part, et du service de contrôle de la qualité

d'autre part, pour assurer la mise en œuvre des principes généraux d'assurance de la qualité.

La troisième partie renferme pour l'instant deux séries de directives supplémentaires, mais il est prévu que d'autres s'y ajouteront à l'avenir, par exemple pour les produits biologiques, les produits destinés aux essais cliniques et les méthodes de validation.

B/ CONSIDERATIONS GENERALES

Toute entreprise pharmaceutique doit mettre en œuvre une politique de la qualité qui a pour objet de garantir, dans l'intérêt de la santé publique, que les médicaments délivrés offrent et conservent la qualité requise pour l'usage prévu.

Pour maîtriser cette qualité, l'entreprise pharmaceutique doit concevoir et mettre en application un système d'assurance de la qualité ; ce système recouvre toutes les phases du développement, de la production et de la distribution des médicaments. La partie de ce système concernant la production constitue les bonnes pratiques de fabrication et de production pharmaceutiques. Les bonnes pratiques de fabrication décrites ci-après doivent être considérées comme des indications générales. Elles pourront être adaptées aux situations particulières, à condition que les normes de qualité établies pour les substances pharmaceutiques soient satisfaites (7) Elles sont destinées à s'appliquer aux procédés de fabrication (y compris le conditionnement et l'étiquetage) utilisés pour produire ces substances.

Après ces considérations générales, nous nous proposons de donner un certain nombre de définitions nécessaires à la compréhension des règles de BPF qui seront décrites ultérieurement.

C/ DEFINITIONS :

1°) Qualité :

Sur un plan général, la qualité peut être définie comme « l'aptitude d'un produit ou d'un service à satisfaire les besoins des utilisateurs ».

Dans le cas particulier du médicament, la qualité est celle qui est décrite dans son dossier. Ce dossier comprend les éléments suivants :

- Composition qualitative et quantitative.
- Description du procédé de fabrication.
- Contrôle des matières premières et des articles de conditionnement.
- Contrôles effectués sur le produit semi-fini.
- Contrôles des produits finis.

- Description des conditions de conservation et du mode d'administration.

Ce dossier est établi en fonction d'un dossier dit scientifique, c'est-à-dire des données de l'étude fondamentale des éléments de qualité qui peuvent intervenir dans l'efficacité, l'innocuité et la stabilité du médicament.

2°) Assurance de la qualité :

L'assurance de la qualité est obtenue par la mise en œuvre d'un ensemble approprié de dispositions préétablies et systématiques destinées à donner confiance en l'obtention de la qualité requise ». Cet ensemble de dispositions est appelé système d'assurance de la qualité. Elle couvre toute la phase de production et se fonde sur les données recueillies au cours du développement. Elle tire les conséquences des informations recueillies lors de l'exploitation du médicament.

3°) Bonnes pratiques de fabrication :

Les bonnes pratiques de fabrication des médicaments constituent un des éléments de l'assurance de la qualité ; elles garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente et selon les normes de qualité adaptées à leur emploi et requises par l'autorisation de mise sur le marché.

4°) Contrôle de la qualité :

Le contrôle de la qualité est la partie des BPF qui concerne l'échantillonnage, l'établissement des spécifications et le contrôle, ainsi que les procédures d'organisation, de documentation et de libération qui garantissent que les analyses nécessaires et appropriées ont réellement été effectuées et que les matières premières ne sont pas libérées en vue de leur utilisation, ni les produits finis en vue de la vente ou de la distribution avant que leur qualité ait été jugée satisfaisante. Le contrôle de la qualité ne se limite pas aux examens de laboratoire, mais doit intervenir dans toutes les décisions concernant la qualité du produit.

5°) Auto-inspection et audit de qualité :

Afin d'évaluer l'efficacité du système d'assurance de la qualité et d'assurer l'application des bonnes pratiques de fabrication et de production pharmaceutiques il est recommandé de procéder à des auto-inspections et à des audits de qualité.

L'auto-inspection consiste en un examen détaillé périodique des conditions et procédures de travail en usage par une équipe du lieu de production, en vue de vérifier l'application des bonnes pratiques de fabrication et de production pharmaceutiques et de proposer aux responsables d'éventuelles mesures correctives.

L'audit de qualité consiste en un examen et une évaluation de tout ou partie du système d'assurance de la qualité. Il doit être effectué par un spécialiste ou une équipe désignée à cet effet ; il peut également être effectué, si besoin, auprès des fournisseurs et des sous-traitants.

Dans tous les cas, un compte rendu détaillé des observations et des mesures correctives doit être transmis au pharmacien responsable. Ce même rapport doit être remis au responsable du lieu de production.

6°) Médicament :

On entend par médicament « toute substance ou composition fabriquée, mise en vente ou présentée comme pouvant être employée :

- pour traiter, atténuer, prévenir ou diagnostiquer une maladie, un état physique anormal ou leurs symptômes chez l'homme ou l'animal.

7°) Fabrication :

La fabrication comprend toutes les opérations de production d'un médicament, notamment le traitement des matières premières, la composition du mélange, la mise en forme galénique, la répartition en récipients définitif, le conditionnement et l'étiquetage.

8°) Spécification :

C'est le document décrivant en détail les caractéristiques auxquelles doivent répondre les matières premières, articles de conditionnement, ou produits utilisés ou obtenus au cours de la fabrication. Les spécifications servent de base à l'évaluation de la qualité.

9°) Matières premières :

Les matières premières sont toutes substances entrant directement dans la fabrication des médicaments, qu'elles soient actives ou inactives et qu'elles restent inchangées ou modifiées au cours du processus.

10°) Lot :

Un lot est la quantité d'un médicament qui est fabriqué au cours d'un cycle donné de fabrication. La qualité essentielle d'un lot de fabrication est son homogénéité.

11°) Numéro de lot :

On appelle « numéro de lot » le numéro qui, imprimé sur l'étiquette du médicament, identifie le lot auquel il appartient et permet de connaître lors d'une éventuelle enquête toute la série d'opérations de fabrication et de contrôle qui ont abouti à sa production.

12°) Quarantaine :

Est en quarantaine un matériel ou produit qui est mis à part et ne pourra être employé avant d'avoir fait l'objet d'une autorisation officielle.

13°) Conditionnement :

Ensemble des opérations, y compris le remplissage et l'étiquetage que doit subir un produit vrac avant de devenir un produit fini. Normalement le remplissage stérile n'est pas considéré comme faisant partie du conditionnement ; dans ce cas le récipient primaire rempli, mais non encore conditionné est considéré comme le produit vrac.

14°) Article de conditionnement :

Tout élément, y compris les articles imprimés, utilisés lors du conditionnement d'un médicament à l'exclusion de l'emballage prévu pour le transport ou l'expédition. Les articles de conditionnement sont dits primaires ou secondaires selon qu'ils sont destinés ou non à être en contact direct avec le médicament.

15°) Fabricant :

Société qui effectue au moins une étape de la fabrication.

16°) Contamination croisée :

Contamination d'une matière première, d'un produit intermédiaire ou d'un produit fini par une autre matière première ou un autre produit en cours de fabrication.

17°) Contrôle en cours de fabrication :

Vérifications effectuées en cours de fabrication, en vue de surveiller et au besoin de modifier le processus pour s'assurer que le produit est conforme à ses spécifications. Le contrôle de l'environnement ou du matériel peut également être considéré comme faisant partie du contrôle en cours de fabrication.

18°) Dossier de lot :

Ensemble des documents se rapportant à la fabrication d'un lot de produit vrac ou de produit fini. Ces documents retracent l'histoire de chaque lot de produit et toutes les circonstances pouvant avoir une incidence sur la qualité du produit final.

19°) Principe actif :

Substance ou composé destiné à entrer dans la fabrication d'un produit pharmaceutique en tant qu'élément pharmaceutiquement actif.

20°) Production :

Ensemble des opérations concernant la préparation d'un produit pharmaceutique, depuis la réception des matières premières et articles de conditionnement en passant par leur transformation et le conditionnement jusqu'à l'obtention du produit fini.

21°) Produit pharmaceutique :

Tout médicament destiné à l'usage humain ou tout produit vétérinaire administré à des animaux dont la chair ou les produits sont utilisés dans l'alimentation humaine, présenté sous sa forme posologique définitive ou comme matière première en vue de la fabrication d'une forme posologique et soumis aux dispositions de la législation pharmaceutique du pays exportateur ou du pays importateur.

22°) Produit fini :

Produit qui a subi les étapes de la production y compris le conditionnement dans le récipient définitif et l'étiquetage.

23°) Produit intermédiaire :

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

24°) Produit vrac :

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

25°) Validation :

Opération destinée à démontrer, document à l'appui, qu'une procédure, un procédé, un matériel, une substance, une activité ou un système conduit effectivement aux résultats escomptés.

D/ PRINCIPALES REGLES DES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION

Les BPF comportent plus d'une dizaine de rubriques dont entre autres :

- Le personnel.
- Les locaux.
- L'hygiène.
- Le matériel.
- Les matières premières.
- Le processus de fabrication.
- L'étiquetage et le conditionnement.
- Le système d'assurance de la qualité.
- L'auto-inspection et audit de qualité.
- Les dossiers de distribution.
- Validation.
- Plaintes et rapports en cas de réactions adverses etc.

Notre étude se limitera à certaines d'entre elles :

- Le personnel.
- Les locaux.
- L'hygiène.
- Le matériel.
- Les matières premières.
- Le processus de fabrication.
- L'assurance de la qualité.

- Documentation.

1°) Le personnel (1,2,3) :

La mise en place et le maintien d'un système d'assurance de la qualité satisfaisant, de même que la qualité de la fabrication et du contrôle des produits pharmaceutiques ou de leurs principes actifs reposent sur le personnel. Le fabricant doit donc disposer d'un personnel qualifié et en nombre suffisant pour mener à bien toutes les tâches qui lui incombent. Les responsabilités individuelles doivent être clairement comprises par les intéressés et mises par écrit. Tous les membres du personnel doivent être au courant des principes des BPF qui les concernent.

Pour cela, le fabricant doit assurer la formation conformément à un programme écrit, de tout le personnel appelé à pénétrer dans les zones de production ou dans les laboratoires de contrôle (personnels techniques, d'entretien et de nettoyage inclus) ; de même que de toute autre personne dont les activités peuvent influencer sur la qualité des produits.

Outre une formation de base sur la théorie et les pratiques des BPF les membres du personnel nouvellement recrutés doivent recevoir une formation appropriée aux tâches qui leur sont attribuées. Leur formation continue doit également être assurée et son efficacité pratique périodiquement évaluée.

Il doit exister des programmes de formation approuvés selon le cas soit par le chef du service de production soit par le chef du service de contrôle de qualité. Les comptes rendus des séances de formation doivent être conservés.

Il convient aussi d'assurer une formation spéciale aux personnes travaillant dans les zones où les contaminations peuvent constituer un risque, par exemple les zones d'atmosphère contrôlée ou les zones où il y a des produits très actifs, toxiques ou sensibilisants.

En principe, les visiteurs ou le personnel non formé ne devraient pas pénétrer dans les zones de production et de contrôle de la qualité. Si cela s'avérait indispensable une information suffisante devrait leur être donnée au préalable au sujet de l'hygiène et des exigences en matière des vêtements protecteurs. Ces personnes doivent alors être accompagnées en permanence.

D'autre part tout membre du personnel doit subir des visites médicales lors de l'embauche et à intervalles appropriés par la suite. Le

personnel chargé des inspections visuelles doit aussi subir périodiquement des examens de la vue.

Aucune personne présentant des signes apparents de maladie ou des lésions ouvertes susceptibles de compromettre la qualité des produits ne devrait être autorisée à manipuler des matières premières, des articles de conditionnement, des produits intermédiaires ou des médicaments.

Afin d'éviter la contamination des produits, le personnel doit porter des vêtements protecteurs propres adaptés aux tâches à accomplir notamment des couvre-chefs appropriés. Il doit être interdit de fumer, de manger, de boire ou d'avoir toute autre attitude pouvant compromettre la qualité des produits.

2°) Locaux :

La situation, la conception et la construction des bâtiments, locaux et installations doivent être prévues en fonction de la nature des opérations à y effectuer. Leur plan et leur conception doivent tendre à réduire au minimum les risques d'erreur et à permettre un nettoyage et un entretien efficace en vue d'éviter les contaminations (ex. les contaminations croisées), le dépôt de poussières ou de saletés, en somme tout ce qui peut porter préjudice à la qualité des produits.

Les locaux doivent être suffisamment spacieux pour les opérations effectuées et il est souhaitable que les différentes étapes de la production se déroulent dans des locaux reliés selon un ordre logique. Cet ordre doit correspondre à la succession des opérations.

En gros les locaux se repartissent en :

a) zones annexes :

Les zones de repos et de restauration doivent être séparées des autres zones. Les vestiaires et les sanitaires doivent être facilement accessibles et adaptés au nombre d'utilisateurs. Les toilettes ne doivent pas communiquer directement avec les zones de production ou de stockage. Les ateliers d'entretien doivent être autant que possible isolés des zones de production et lorsque des pièces détachées et des outils sont conservés dans une zone de production, ils doivent être rangés dans des locaux ou armoires réservés à cet effet.

Les animaleries doivent aussi être bien isolées des autres zones.

b) Zones de stockage :

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

c) Zone de production :

Afin de réduire au maximum les risques d'accidents sérieux imputables à des contaminations croisées, des locaux autonomes doivent être réservés exclusivement à la production de médicaments particuliers, comme certains agents hautement sensibilisants (par exemple les pénicillines) ou des préparations biologiques (par exemple celles obtenues à partir de micro-organismes vivants). La production de certains autres médicaments, comme certains antibiotiques, certaines hormones, certains cytostatiques, certains médicaments très actifs, ou de produits non pharmaceutiques ne devrait pas s'effectuer dans les mêmes locaux.

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

Ces zones doivent être régulièrement surveillées pendant les périodes de travail et en dehors de celles-ci pour s'assurer de la conformité aux spécifications.

d) Zone de contrôle de la qualité :

Les laboratoires de contrôle doivent normalement être séparés des zones de production.

Les laboratoires de contrôle doivent être conçus en fonction de l'utilisation pour laquelle ils sont prévus. Ils doivent être suffisamment spacieux pour éviter les confusions et les contaminations croisées. Une zone de stockage convenable doit être prévue pour les échantillons et les substances de référence ainsi que pour l'archivage des dossiers.

3°) Hygiène :

Des normes rigoureuses d'hygiène et de propreté doivent être respectées tout au long du processus de fabrication des produits

pharmaceutiques. Ces normes s'appliquent au personnel, aux locaux, au matériel et appareils, aux matières premières et aux récipients, aux produits de nettoyage et de désinfection et à tout ce qui pourrait être une source de contamination du produit fini. C'est ainsi que l'hygiène doit faire l'objet d'un programme écrit. Ce programme doit préciser les procédures à utiliser pour le nettoyage des locaux et du matériel, les normes de qualité de l'eau, les instructions relatives à la santé, à l'hygiène personnelle et à la tenue vestimentaire des employés ainsi que les procédures d'élimination des déchets et des résidus inutilisables.

4°) Matériel :

Le matériel comprend les machines et équipements utilisés pour la fabrication, la réparation, le conditionnement, le stockage, le contrôle, l'expédition et le transport des matières premières, des produits et des médicaments. La conception, la fabrication et l'implantation de ce matériel doivent être adaptées à ces opérations ; le matériel doit être maintenu propre et en bon état de fonctionnement pour la réussite de ces opérations pharmaceutiques. Pour cela on doit respecter les exigences suivantes :

- Le matériel de fabrication et de contrôle doit être conçu, installé et entretenu en fonction de sa destination.

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

- Le matériel de fabrication doit être conçu de façon à permettre un nettoyage facile et minutieux.

- Le matériel de lavage et de nettoyage doit être choisi et utilisé de façon à ne pas être une source de contamination.

- Le matériel doit être installé de façon à éviter tout risque d'erreur ou de contamination.

- Le matériel de production ne doit présenter aucun risque pour les produits. Les surfaces en contact avec les produits ne doivent pas réagir avec ceux-ci, ni absorber, ni libérer d'impuretés au point de compromettre la qualité du produit.

- Les balances et autres appareils de mesure doivent avoir une portée ou une capacité et une précision appropriées aux opérations de production et de contrôle. Ils doivent être étalonnés à intervalles définis.

- Les conduites fixes doivent être clairement étiquetées pour indiquer leur contenu et le cas échéant le sens du courant.

- Le matériel défectueux devrait, autant que possible, être retiré des zones de production et de contrôle de la qualité, ou du moins clairement étiquetés en tant que tel.

5°) Matière premières :

La qualité des médicaments terminés étant en grande partie conditionnée par celle des matières premières on doit prendre et respecter certaines précautions dont voici quelques unes :

- L'achat des matières premières doit être effectué par un personnel possédant une connaissance particulière et approfondie des produits et des fournisseurs et ceci auprès de fournisseurs agréés.

- A chaque livraison, l'intégrité des emballages ou des récipients doit être contrôlée, ainsi que leur fermeture et la correspondance entre le bon de livraison et l'étiquette du fournisseur. De plus toutes les matières premières réceptionnées doivent être vérifiées pour s'assurer que la livraison correspond à la commande.

- Lorsqu'une livraison est constituée de différents lots, ceux-ci doivent être considérés séparément pour l'échantillonnage, l'analyse et l'acceptation.

- Les matières premières stockées doivent être correctement étiquetées et les étiquettes doivent porter les informations suivantes :

- Le nom utilisé dans l'établissement pour le produit et, le cas échéant, le code interne.
- Un numéro de lot attribué lors de la réception.
- Le statut du contenu, par exemple en quarantaine en cours d'analyse, accepté ou refusé
- Le cas échéant, la date de péremption ou une date après laquelle un nouveau contrôle s'impose.

- Seules peuvent être utilisées en fabrication les matières premières qui ont été libérées par le service de contrôle de la qualité et qui sont en cours de validité.

6°) Processus de fabrication :

Les différentes étapes de la fabrication doivent être effectuées en respectant la technique de fabrication et l'ensemble des procédures qui doivent avoir été préalablement validées. Des précautions particulières doivent être prises pour éviter tous risques d'omission, de contamination ou de confusion. La mise en œuvre et le bon déroulement de chaque opération doivent être aussitôt consignés par la personne l'ayant effectivement réalisée. Toute anomalie doit être également consignée et signalée au responsable de la fabrication qui décide des suites à donner. Mais préalablement avant d'entreprendre la fabrication d'un lot, il doit être vérifié :

- qu'il ne subsiste dans le local aucune matière première, article de

conditionnement, produit en cours ou semi-ouvré, documents ou marquages provenant de la fabrication d'un lot autrement et pouvant entraîner une confusion,

- que le local a été convenablement nettoyé selon la procédure établie et que l'opération a été consignée par écrit,
- que tout le matériel nécessaire à la fabrication est en place et en bon état de fonctionnement et de propreté,
- que tous les documents nécessaires à la fabrication sont disponibles,
- que les matières premières nécessaires sont disponibles sans confusion possible.

Pour la mise en œuvre des matières premières les procédures doivent donner toutes garanties sur l'identité et les quantités de matières premières à mettre en œuvre :

- les matières premières ne doivent être délivrées à la salle des pesées ou à l'atelier que par des personnes autorisées.
- Chacune des matières premières doit être pesée, mesurée ou dénombrée avec une précision appropriée puis placée dans des récipients correctement étiquetés.
- Le responsable de l'atelier auquel sont livrées les matières premières, doit vérifier la concordance qualitative et quantitative des étiquetages des produits et des indications des mentions figurant sur la fiche de fabrication.
- Le numéro de lot de chaque matière première et les quantités respectivement mises en œuvre doivent être consignés sur le dossier de fabrication du lot, si un enregistrement automatique des quantités mesurées ne peut être obtenu, une vérification doit être effectuée par un deuxième opérateur,
- Dans le cas particulier de matières premières produites extemporainement, par exemple l'eau pour préparations injectables, les éléments permettant de garantir sa qualité doivent être consignés sur le dossier de fabrication du lot.

Pour que soient plus facilement consignées toutes les informations concernant chacune de ces opérations de fabrication, il est souhaitable et dans certains cas (par exemple stérilisation par la chaleur) indispensable, de procéder à l'enregistrement automatique du ou des paramètres témoins du bon déroulement de l'opération.

A tout moment au cours de la fabrication, le nom du produit, la forme pharmaceutique et éventuellement son dosage, le numéro de lot et le stade de fabrication doivent pouvoir être connus sans la moindre ambiguïté, au moyen de marquage ou d'étiquettes apposées sur le matériel et les récipients.

Quand les opérations sont conduites pendant plusieurs jours, toute mesure doit être prise pour que le produit en attente ne puisse subir l'altération.

Les contrôles en cours de fabrication prévus dans les techniques de fabrication doivent être effectués selon la périodicité définie. Les résultats de ceux réalisés en atelier doivent être notés sur le dossier du lot. Parallèlement, certains échantillons peuvent être prélevés et transmis au Laboratoire de contrôle. Le rendement global de chaque lot doit être enregistré. Si l'écart entre la quantité de produit prévue et celle effectivement obtenue au cours de l'opération est anormalement supérieur ou inférieur aux spécifications, il convient d'arrêter l'opération et d'en trouver la cause.

A la fin des opérations, le produit semi-ouvré ou le produit semi-conditionné doit être placé dans des récipients adaptés, convenablement étiquetés et acheminés vers un lieu de stockage ou un autre atelier de fabrication ou de conditionnement, accompagné du dossier de fabrication du lot. Il doit être accompagné ou pris en charge par une personne habituée à cet effet.

7°) Assurance de la qualité :

L'assurance de la qualité est un concept étendu couvrant tout ce qui peut individuellement ou collectivement influencer sur la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les produits sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés.

Tout établissement pharmaceutique doit donc concevoir et mettre en place un système d'assurance de la qualité qui est un ensemble organisé de dispositions préétablies, actualisées et systématiquement appliquées et vérifiées, destinées à garantir que chaque unité fabriquée aura cette qualité requise. La conception et le fonctionnement de ce système, l'élaboration et l'application des responsables des différents services impliqués : développement, production, contrôle de qualité, etc...

Ces dispositions doivent être élaborées à partir des données scientifiques et techniques concernant le médicament ; elles doivent être adaptées aux conditions de production de chaque établissement et constitués ainsi, pour cet établissement, les règles internes qu'il met en application conformément aux principes des bonnes pratiques de fabrication et de production pharmaceutiques. La pratique de l'auto-inspection et de l'audit de qualité doit permettre de vérifier leur bonne application et d'améliorer l'efficacité du système.

8°) Formes orales :

A ces principales règles des bonnes pratiques de fabrication citées ci-dessus, nous nous intéresserons surtout à celles spécifiques aux formes orales sèches qui constituent l'objet principal de notre étude.

La fabrication de ces formes pharmaceutiques pose principalement des problèmes particuliers de maîtrise de la contamination croisée due notamment à l'émission de poussières. Et la meilleure solution, quand elle est possible, pour éviter cette contamination croisée due à la dissémination des poussières est d'empêcher cette dernière par l'utilisation de systèmes de fabrication et de transferts fermés ou par l'emploi d'appareillage de captage des poussières à la source. De même, il faut éviter de mettre en œuvre simultanément des fabrications différentes dans le même local.

Les risques de contamination doivent être limités en travaillant dans de conditions de propreté les meilleures possibles, notamment :

- en utilisant des contenants non générateurs de poussières,
- en dépoussiérant l'extérieur des contenants de produits,
- en nettoyant soigneusement les sols et plans de travail entre chaque fabrication de produits différents,
- en nettoyant périodiquement le plafond et les murs des locaux,
- en nettoyant soigneusement matériel et appareillage entre chaque fabrication de produits différents,
- en s'assurant qu'il ne reste aucun produit de l'opération précédente avant d'entreprendre toute nouvelle opération,
- en portant des tenues vestimentaires adaptées,
- en limitant les déplacements du personnel affecté à des opérations génératrices de poussières,

Dans les locaux où sont effectuées des opérations présentant un risque important de contamination par les poussières, une attention toute

particulière doit être portée au traitement de l'air et en utilisant de préférence un système en « air perdu » sans recyclage.

La pesée des matières premières doit être effectuée dans des locaux spécialement aménagés à cet effet car c'est l'une des opérations qui libère beaucoup de poussières, en particulier, on doit veiller à la propreté du matériel de pesée et de transfert et à l'évaluation des récipients vidés de leur contenu.

Il est recommandé aussi d'adapter la dimension des locaux aux volumes des matières premières mises en œuvre pour la fabrication d'un même produit.

En ce qui concerne, les opérations de mélange, de granulation et de dessiccation, le nettoyage des appareils doit être particulièrement adapté et minutieux afin d'éviter les contaminations croisées.

Des précautions doivent être prises au cours de la préparation et de l'utilisation des solutions servant à la granulation pour éviter les risques de contamination microbienne.

L'utilisation des séchoirs à lit fluidisé doit nécessiter, du fait de leur conception, des dispositions particulières : utilisations des filtres propres entre chaque type de produit semi-ouvré, filtration de l'air servant à la dessiccation, traitement de l'air sortant du séchoir, etc.

Pour les étuves, des précautions particulières doivent être observées quant à leur conception et à leur utilisation :

- autonomie du traitement de l'air de chaque étuve,
- accessibilité pour le nettoyage de l'enceinte et du dispositif de traitement de l'air,
- indication extérieure des paramètres du procédé : température, durée etc., et du dispositif d'alarme,
- introduction d'un seul produit dans l'étuve.

De la même manière les machines servant à la division en vrac ou en unité de prises (comprimés, gélules, etc.) doivent être installées de manière à éviter les contaminations croisées et être de préférence carénées.

Le matériel de division (poinçon, matrices, compresse-doseurs, etc.) doit être vérifié (mesures, contrôle de l'aspect) après chaque utilisation et conservé propre et intact avant toute nouvelle utilisation. Et les contenants de produits divisés en vrac doivent être scellés et étiquetés.

Pour l'enrobage des précautions doivent être prises au cours de la préparation et de l'utilisation des solutions d'enrobage pour éviter les risques de contamination microbienne.

Enfin pour l'identification visuelle des comprimés et des capsules, il est recommandé dans la mesure du possible de différencier comprimés ou capsules par un moyen approprié (dimension, forme, couleur, marquage, etc.) afin d'éviter tout risque de confusion à l'intérieur de l'entreprise et de faciliter les enquêtes en cas de réclamation.

DEUXIEME PARTIE

Usine Malienne des Produits Pharmaceutiques (UMPP):
Présentation et règles de bonnes pratiques de fabrication
au sein de l'usine.

I/ PRESENTATION ET HISTORIQUE DE L'USINE MALIENNE DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES (UMPP)

L'usine malienne des produits pharmaceutiques (UMPP) créée en 1983 (1), est située dans la zone industrielle à l'Est de BAMAKO, sur la route de Sotuba et occupe une superficie de 2383 hectares dont une surface bâtie de 7687 mètres carrés. Elle est née de l'idée de création d'un laboratoire de conditionnement des produits pharmaceutiques par la République Populaire de Chine au Mali. Aujourd'hui cette usine est pleinement fonctionnelle.

L'usine s'insère parfaitement dans la stratégie sanitaire du Mali. Son rôle consiste entre autres d'assurer, du moins à long terme :

- l'autosuffisance en médicaments essentiels,
- l'indépendance progressive vis à vis des laboratoires pharmaceutiques étrangers,
- une meilleure utilisation des résultats de la médecine traditionnelle,
- les soins de santé primaire à des coûts compétitifs,
- les jalons d'une industrie pharmaceutique malienne.

L'usine constitue aussi un marché d'emplois pour l'état. En effet depuis sa création, l'effectif de l'UMPP a évolué de la manière suivante :

- en 1984 : 149 travailleurs,
- en 1985 : 182 travailleurs,
- en 1986 : 196 travailleurs,
- en 1988 : 199 travailleurs, (uniquement maliens)

Ces travailleurs se composent d'experts chinois (une dizaine), des fonctionnaires et des conventionnaires maliens ; soit au total 199 maliens plus 10 experts chinois ; donc au total 209 travailleurs. L'UMPP permet aussi la valorisation des ressources locales (alcool) de l'Office du Niger et d'autres industries de transformation (cartons, emballage etc.). L'usine se compose comme nous le montre l'organigramme ci-après, d'une direction, d'un laboratoire de contrôle de la qualité, des magasins de stockage des matières premières et des produits finis, d'un atelier de maintenance et de quatre chaînes de fabrication de produits.

Sur le plan juridique, la production pharmaceutique n'étant jusqu'à présent déléguée à aucun opérateur économique, elle relève de la

souveraineté de l'état. Cette usine est donc par essence un établissement public. De plus, eu égard aux critères de classification des établissements publics, la nature des activités de cette usine renferme trois composantes distinctes :

- approvisionnement en matières premières,
- transformation,
- vente.

Ces composantes lui confèrent le caractère industriel et commercial. L'UMPP s'apparente donc à un établissement public à caractère industriel et commercial (E.P.I.C) (1).

NB : Récemment un Conseil de Ministre a décidé l'ouverture des capitaux de l'UMPP à des opérateurs privés, ce qui va certainement modifier son caractère d'établissement public d'une manière exclusive. D'un autre côté, son mode de gestion, son organisation et ses rapports avec les tiers sont analogues à ceux des entreprises privées.

Du reste, l'usine est il n'y a pas de doute, un instrument de la politique sanitaire de l'état. A ce titre, elle peut réaliser des bénéfices (1) mais pas nécessairement. Le taux de profit dégagé peut être destiné à réaliser d'autres infrastructures sanitaires, selon la politique que le Gouvernement aura défini dans ce domaine. Cependant, si pour les exigences d'une politique délibérée de prix bas, l'usine ne parvient pas à sécréter de surplus, rien ne s'oppose dans cette hypothèse, aux possibilités dont dispose l'état à lui octroyer des subventions. Sur le plan de la production l'usine présente un avantage particulier par la diversité et par la flexibilité de sa production, ce qui va lui permettre d'adapter cette production à la liste des médicaments essentiels en vigueur au Mali.

La liste de la gamme des médicaments essentiels que fabrique l'UMPP ; figure en annexe.

L'aspirine et la chloroquine constituent 52% de la production des comprimés et dragées et 40% du prix de vente en valeur (1).

La création d'une unité de production des médicaments essentiels révèle une importance cruciale car une industrie de production locale, comme l'UMPP permet la fabrication de médicaments à la fois indispensables et moins chers. C'est aussi une amorce de la création des conditions d'indépendance (relative il est vrai) vis à vis des laboratoires étrangers car elle permet une diminution des médicaments importés de l'extérieur, ce qui

permet d'économiser sur les dépenses dues au transport, aux nombreuses fluctuations des prix sur le marché mondial, c'est aussi une source d'entrée de devises si on crée une capacité et des voies d'exportation.

Mais autant les avantages d'une industrie de production locale sont multiples, autant sont nombreux les problèmes et les contraintes liés à la production elle-même, au contrôle de qualité et à la création d'un cadre législatif adéquat. C'est ainsi que l'UMPP s'est dotée d'un service de contrôle de la qualité fonctionnant de façon autonome dans le cadre de ses attributions. Ce laboratoire permet à l'UMPP d'effectuer à tout moment un contrôle de qualité dans toutes les situations de santé. Ce service contrôle toutes les matières premières, surveille la qualité des opérations et vérifie la qualité et la stabilité des médicaments produits.

Pour s'acquitter de ses responsabilités, le service de contrôle de qualité prélève des échantillons en quantité suffisante selon les méthodes prescrites, conserve les comptes rendus des analyses et une fiche d'analyse de chaque lot de médicaments fabriqués.

Ensuite les échantillons sont convenablement étiquetés et conservés pour qu'on puisse s'y reporter ultérieurement car la garantie de la qualité dans un système d'approvisionnement vise à assurer la sûreté, la qualité et l'efficacité des médicaments qui seront consommés par le malade.

II/ LES REGLES DE BONNES PRATIQUES DE FABRICATION AU SEIN DE L'USINE (UMPP).

Dans l'étude de factibilité de l'usine (1) nous avons pu retrouver un résumé des règles de bonnes pratiques de fabrication de l'usine. Ce résumé concerne l'ensemble des 4 chaînes de production mais au niveau de chaque chaîne nous avons de manière beaucoup plus détaillée des règles propres à la chaîne.

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

1°) Ces règles de bonnes pratiques de fabrication comportent les points suivants :

- Les règles relatives au produit fini,
- la tenue des fiches de fabrication,
- une description des stades de fabrication,
- la notion de responsabilité de l'opérateur,
- le respect des règles d'hygiène et de sécurité lors de la fabrication.

2°) Ces règles de bonnes pratiques de fabrication doivent être conformes à la pratique et à l'esprit scientifique de l'organisation du travail.

3°) Ces règles de bonne pratiques de fabrication comportent :

- a) Les spécifications du produit fini, qualité standard,
- b) Les qualités standards des matières premières originales et les matériels d'emballage,
- c) les remarques et notices relatives aux indications,
- d) les différentes étapes du processus de fabrication,
- e) la notion de responsabilité des agents,
- f) l'hygiène des procédés de fabrication,
- g) la sécurité de la production et les schémas des processus de fabrication avec les tableaux des équipements essentiels.

4°) Les règles de bonnes pratiques de fabrication doivent être strictement respectées par tous les agents de l'usine.

Chaque section de chaque chaîne doit s'y conformer et ceci en tout point.

5°) L'élaboration et la rectification de ces règles doivent s'effectuer comme suit :

a) L'établissement du processus de fabrication de chaque produit doit être faite par les chefs de chaîne. Ce document comporte les spécifications du produit fini, les qualités standard des principes actifs et des adjuvants, l'emballage, les indications, les remarques et notices de manipulation.

Les fiches techniques de fabrication sont les instructions essentielles pour les préparateurs.

b) 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 chemin.

c) De même les principes de responsabilité au poste sont soumis aux mêmes exigences.

d) 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 assimilé et maîtrisé les manipulations qu'ils seront autorisés à opérer à leur poste.

6°) Contrôle de connaissance au niveau des processus de fabrication.

a) Les règles de bonnes pratiques de fabrication, une fois distribuée, doivent être strictement appliquée. Les techniciens doivent veiller à cette stricte application. A ce titre, ils sont chargés de contrôler la connaissance des ouvriers qui sont sous leur responsabilité. En cas de défaillance, rapporter les faits au directeur technique.

Tous les semestres, le directeur technique procède à un contrôle de connaissance au niveau de toute l'usine.

Les mauvais opérateurs (n'ayant pas entraîné un rejet de la production) seront critiqués et corrigés. En revanche 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.

b) 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.

7°) Analyse technique des résultats : au 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, la recrudescence des accidents de travail ou des pannes, il en tire les enseignements.

III/ LES COMPRIMÉS :

« Les comprimés sont des préparations, de consistance solide contenant chacun une unité de prise d'un ou plusieurs principes actifs et obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules ».

Les comprimés sont destinés, dans la plupart des cas, à être absorbés tels quels par la voie orale, néanmoins certains d'entre eux doivent être préalablement dissous dans l'eau, (comprimés dits effervescents, par exemple). D'autres doivent séjourner dans la bouche en vue d'y exercer une action locale ou permettre l'absorption directe du médicament (comprimés sublinguaux). Certains comprimés peuvent être placés dans une autre cavité naturelle de l'organisme ou encore être introduits sous la peau (comprimés d'implantation). D'autres comprimés sont adaptés à la préparation de solutions injectables ou non.

La monographie « comprimés » de la pharmacopée concerne essentiellement les comprimés destinés à la voie orale. Pour les autres des propriétés particulières peuvent être exigées en fonction de la voie d'administration. Les comprimés peuvent être nus ou enrobés. Cette forme pharmaceutique est assez récente. C'est en 1843 que l'anglais Brockedon fit breveter la première presse à comprimé et ce n'est qu'en 1875 que les premières machines furent fabriquées aux Etats-Unis par Remington.

L'usage des comprimés n'a commencé à se généraliser qu'à la fin du siècle dernier. La première édition de la pharmacopée française qui en fasse mention est celle de 1937. Actuellement la moitié environ des médicaments est administrée sous cette forme.

L'importance prise par cette forme s'explique par ses avantages qui sont les suivants :

- emploi facile : les comprimés sont d'un volume réduit et leur solidité est suffisante pour subir les manipulations de conditionnement et de transport,
- dosage précis par unité de prise,

- milieu sec et condensé favorable à une bonne conservation,
- forme particulièrement intéressante pour les principes actifs peu solubles,
- fabrication industrielle à grande échelle d'où prix de revient peu élevé,
- la saveur désagréable des principes actifs déjà moins perceptible qu'en milieu liquide, peut être complètement masquée par enrobage.

Ses inconvénients sont moins nombreux :

- le comprimé constitue une forme concentrée, ce qui, si le délitement n'est pas rapidement assuré, peut être nuisible pour la muqueuse du tube digestif,
- la mise au point est délicate ; si le mode de fabrication n'est pas parfaitement étudié, le comprimé risque de ne pas se déliter dans le tube digestif,
- les principes liquides et les mélanges déliquescents, sauf s'ils sont en quantités très réduites, ne peuvent être mis en comprimés.

Pour leur étude les comprimés destinés à la voie orale peuvent être classés en :

- 1°) comprimés non enrobés,
- 2°) comprimés enrobés,
- 3°) comprimés spéciaux.

- effervescents,
- à utiliser dans la cavité buccale,
- à revêtement gastro-résistant,
- à couches multiples,
- à libération modifiée, mais dans nos travaux nous nous limiterons aux comprimés non enrobés.

Comprimés non enrobés :

1°) Fabrication :

Le principe de la fabrication est très simple mais la réalisation est en fait assez complexe : il ne suffit pas de placer la dose de poudre destinée à faire un comprimé dans la matrice d'une machine et de la comprimer entre deux poinçons, pour avoir un comprimé, il faut d'abord que la poudre à comprimer ou grain ait des propriétés physiques et mécaniques très particulières.

Le grain doit d'une part avoir une granulométrie et une fluidité qui assure un remplissage précis et rapide de la chambre de compression et d'autre part être constitué de particules capables de s'agglutiner pour rester liées les unes aux autres après la compression et donner ainsi un comprimé solide non friable. Toutefois cette propriété d'agglutination ne doit pas être telle que le grain adhère aux poinçons et à la matrice ou que le comprimé se délite mal dans un peu d'eau ou dans le tube digestif.

En fait peu de principes actifs peuvent être comprimés directement. Parmi ceux qui le sont, peuvent être cités :

- le chlorure de sodium,
- le bromure de sodium,
- l'iodure de potassium,
- le chlorure d'ammonium,
- l'acide borique,
- l'hexaméthylènetétramine, etc. et dans la pratique la grande majorité des principes actifs nécessite à la fois la présence d'adjuvants et un traitement spécial, la granulation, pour l'obtention des deux qualités essentielles des comprimés qui sont :

- une cohésion entre les grains suffisante,
- et un délitement facile.

Ces adjuvants sont classés en plusieurs catégories apportant chacune au principe actif les qualités qui lui manquent.

a) Diluants :

Ce sont des poudres inertes (exemple. lactose, amidon).

b) Agglutinants ou liants :

Leur rôle est de lier entre elles les particules qui ne peuvent l'être sous la seule action de la pression. Leur présence permet de réduire la force de compression. Comme liants on peut citer la plupart des excipients hydrophiles qui donnent des solutions visqueuses : gomme arabique et adragante, méthylcellulose et carboxyméthylcellulose, gélatine, amidon (très utilisé sous forme d'empois mais aussi à l'état sec).

c) lubrifiants : ils jouent un rôle triple dans la fabrication :

- amélioration de la fluidité du grain donc du remplissage de la chambre de compression ce qui est important pour la régularité de poids,
- diminution de l'adhérence du grain aux poinçons et à la matrice,
- réduction des frictions entre les particules pendant la compression ce qui assure une meilleure transmission de la force de compression dans la masse du grain.

A ces trois rôles importants vient s'ajouter un intérêt supplémentaire des lubrifiants : ils donnent un bel aspect, brillant et non poussiéreux aux comprimés. Comme lubrifiants on peut citer : le talc, les amidons l'acide stearique, le stearate de magnésium.

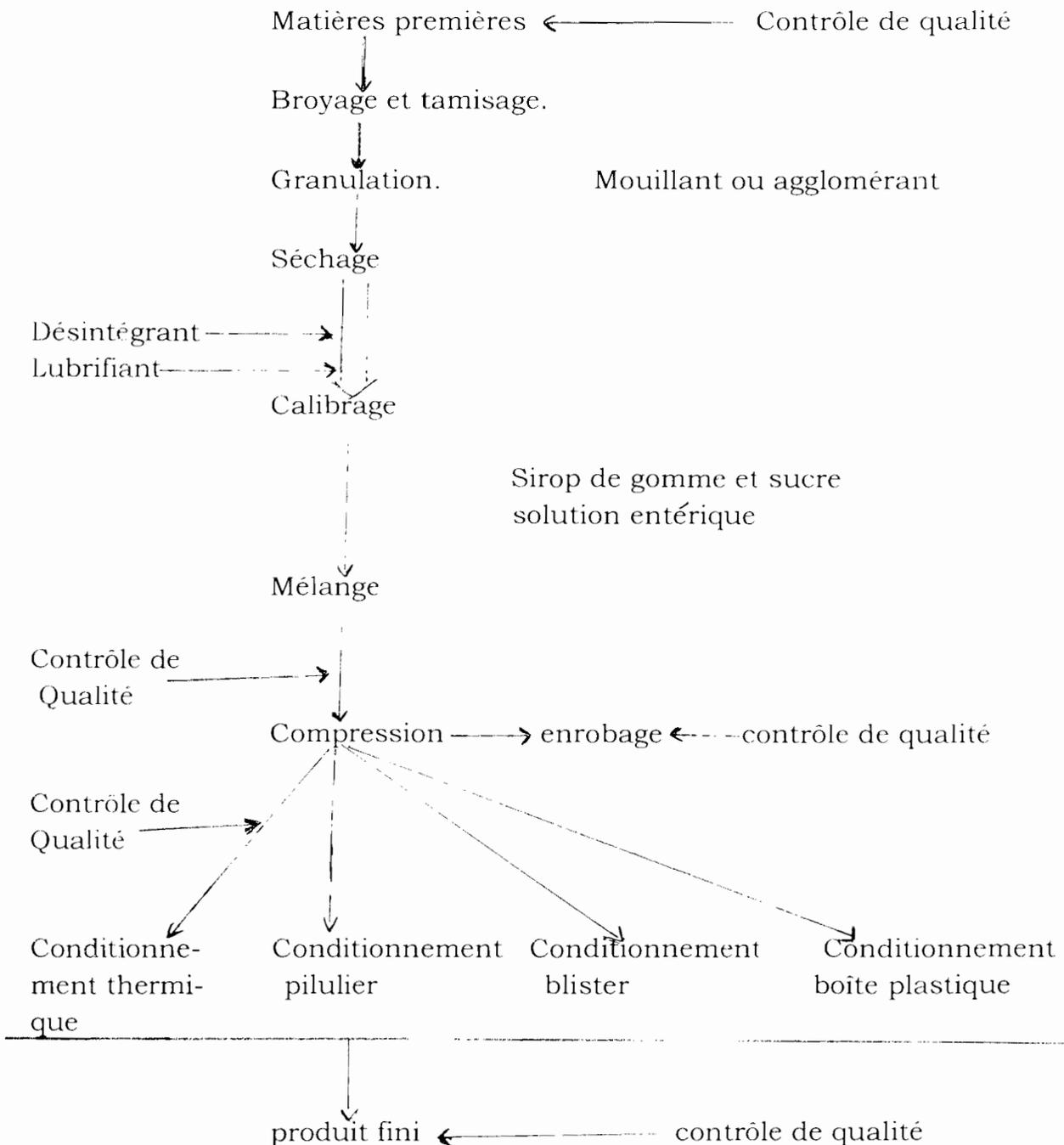
d) délitants ou désagregants :

Leur rôle est d'accélérer la désintégration du comprimé donc la dispersion du principe actif dans l'eau ou les sucs digestifs.

2°) -PRODUCTION DES COMPRIMÉS :

Les opérations de production des comprimés doivent être exécutées selon des procédures bien définies, conformes aux autorisations de mise sur le marché, de façon à obtenir des produits présentant la qualité requise. Pour l'UMPP voici le schéma de fabrication des comprimés selon le document technique.

2 1) Schéma de fabrication ou processus technologique (4)



2.2) TABLEAU DES EQUIPEMENTS PRINCIPAUX DE LA CHAINE DES COMPRIMES.

Numéro D'ordre	Désignation (nom)	Spécification et type
1	Broyeur universel	
2	Crible vibratoire	
3	Broyeur à boulets	280
4	Mélangeur de forme de rainure	
5	Granulateur vibratoire	
6	Mélangeur pour les granules sèches	
7	Machine rotative à comprimé (19 poinçons)	Type Top
8	Machine de monopresse à comprimer	By - 800 By - 1000
9	Machine à dragéfier	
10	1 Machine à compter les comprimés	
11	Machine thermosoude à emballer	
12	Machine à thermofermer	
13	Appareil de levage (chargement Poudre)	
14	Machine à brunir les poinçons	
15	Machine rotative à 33 poinçons	
16	Machine à blister	
17	Etuve à 3 portes	
18	Machine à scheller	LSB-W-1
19	Balance électronique	
20	Bascule électronique	
21	Appareil de délitement.	

2.3) TABLEAU DES EQUIPEMENTS PRINCIPAUX DU LABORATOIRE DE CONTROLE

N° d'ordre	Nom des appareils	Marque	Spécification
1	Etuve		10 - 280°C
2	Etuve		10 - 200°C
3	Four électrique	ECW 1200°C	1200°C
4	Incubateur	Réf MP	160 L.
5	Table à flux laminaire		1 poste
6	Balance électronique	Shang princ FA 1004	Cap S 0,1g 200g
7	Balance trebuchet	TG 328 A	Cap : 280 S 0,1 mg
8	Spectrophotomètre UV, Vis	Perkin elmer & 12 1mm	& 12 1 mm
9	Spectrophotomètre IR	IR 470 Shimaszy	1IR 470
10	HPLC.	Fasco	
11	Polarimètre	WZZ - 1	
12	Melting point apparatus	Electrothem al (R)	
13	pH mètre	PUS - 25	
14	Désagregateur	ZB-IB	
15	Dissolutest		6 postes
16	Flamme analyseur	Gallenkemli	

2.4) PROCESSUS TECHNOLOGIQUE :

Pendant notre séjour dans la chaîne des comprimés, nous avons essayé de suivre au mieux, le cheminement du processus technologique des comprimés. Nos descriptions des différentes opérations qui constituent ce processus technologique sont les suivantes :

Tamisage et broyage :

Après analyse des différents produits, c'est-à-dire les substances médicamenteuses et les adjuvants, on procède à un mélange de ceux-ci. Ensuite on broye et on tamise et cela plusieurs fois s'il le faut. Si nécessaire on peut moulin avec le broyeur à boulet après addition d'une quantité d'amidon (soit $\frac{1}{2}$ à $\frac{3}{5}$ par rapport à la capacité totale).

On pèse ensuite correctement les substances selon les besoins et on les introduit dans des sacs en plastique ou encore dans des sacs en coton. On met ces sacs contenant les produits dans des fûts et on les fait passer à la salle de granulation. Dans cette opération de broyage et de tamisage il existe des produits qui ne subissent pas le broyage.

Granulation et séchage :

On vérifie d'abord les substances médicamenteuses et les adjuvants provenant du tamisage d'après le nom et le nombre inscrits sur la carte de note courante qui accompagne les produits et on examine l'aspect.

Ensuite comme le malaxeur ne peut pas recevoir en une seule fois les quantités reçues, on divise ces différents produits tout en respectant les quantités voulues de chacun des produits. Ensuite on les met dans le malaxeur et on met en marche la machine pour procéder d'abord au mélange par voie sèche. Après avoir mélangé par voie sèche on ajoute de façon homogène des mouillants ou des agglomérants indiqués et là aussi en quantités voulues.

Pendant ce temps de mélange qui dure environ 30 à 40 minutes, on prépare le granulateur vibratoire qui est le plus souvent utilisé, en choisissant bien le tamis qu'il faut. Ensuite on arrête la machine c'est-à-dire le malaxeur, on met les produits ainsi mélangés dans un chariot et on passe à la granulation avec le granuleur vibratoire. On étale convenablement les granulés obtenus dans des plateaux et on dispose de haut en bas dans le véhicule de séchage, puis on les pousse dans le séchoir. On fait sécher par la ventilation à la température et à la pression indiquée en prenant soin au

retournement du produit par intervalle de temps défini et à l'évacuation de l'humidité.

Après séchage, on retire les plateaux et on sépare les granules par le granulateur vibratoire avec un tamis bien choisi (Ces granules passent par l'action du Fer magnétique installé sous le granulateur vibratoire). On met les granules dans des sacs en coton puis dans des sacs en plastique. Ces sacs sont à leur tour introduits dans des fûts dans lesquels sont mises les cartes de note courante déjà remplies. On donne des échantillons de granules à analyser au laboratoire. Ensuite on fait passer les fûts contenant les granules dans la salle de compression.

Compression :

Après vérification des granules reçus, il faut passer à la compression. Mais avant de faire démarrer la machine on prépare tous les accessoires nécessaires à cette compression, c'est à dire on prépare la machine. Pour cela, on choisit d'abord deux choses.

- La matrice, qui peut changer suivant la nature et la forme du comprimé.
- Les poinçons correspondant à la matrice.

La base de ces poinçons est légèrement concave, car elle peut recevoir un dessin en relief destiné à graver le nom du médicament sur les comprimés et à éviter ainsi les erreurs.

Avant le démarrage, de la machine on fait tourner celle-ci de quelques tours à la main et on ne la met en marche que si elle est considérée comme normale. Une fois la machine mise en marche, on examine immédiatement l'aspect, le poids, l'écart limité et le temps de délitement pour vérifier qu'ils respectent les normes établies pour chaque médicament.

Pour les produits où la désagrégation est difficile ou variable on examine 2 à 3 fois de plus pendant la compression. Ce temps de désagrégation est inférieur à 15 minutes pour les comprimés nus et dès qu'il y a changement de lot, on examine le temps de désagrégation et on vérifie souvent le poids des comprimés. Ces comprimés sont recueillis dans des fûts propres, tamisés et aussitôt introduits dans des sacs en coton employés avec des sacs en plastiques et placés dans des fûts pour les mettre à l'abri de la lumière. A la fin de la compression les fûts sont pesés et leurs poids doit

correspondre au poids des granules reçus ; sinon on cherche immédiatement la cause.

On remplit la fiche de note courante et on place chaque fiche dans son fût. Ces fûts sont par la suite transportés à l'emballage ou à l'enrobage selon le cas.

Enrobage :

Pour éviter l'oxydation, l'humidification ou la mauvaise odeur de certains comprimés et pour que les comprimés soient plus présentables et répondent à ces besoins spéciaux, certains sont recouverts d'enrobages sucrés ou entériques.

Préparation des substances :

- agglomérant : On prend une certaine quantité de gomme arabique, de sucre en poudre et d'eau. On mélange, on chauffe jusqu'à l'ébullition et on filtre avec la gaze.
- Sirop : On pèse du sucre qui est mis dans une quantité appropriée d'eau chaude et on procède au chauffage jusqu'à dissolution complète du sucre. Ensuite on filtre la solution avec la gaze en faisant passer par le tamis de soie de maille 120 mn.
- Solution d'enrobage entériques : On met l'acétophtalate de cellulose dans le sceau en acier inoxydable, on ajoute de l'acétone pour la dissolution complète, puis de l'alcool anhydre et du diethylester orthophtalique. Après agitation on conserve jusqu'au lendemain.
- Opération d'enrobage : Elle se passe dans la cuvette à drageifier de 500 mm de diamètre. On commence d'abord à faire tourner les comprimés dans la bassine pour supprimer toutes les arêtes. On enlève alors les poussières dans un séparateur.

L'enrobage comporte plusieurs opérations qui se déroulent de la manière suivante :

- Couche de colle : suivant les différents produits, les comprimés peuvent être enrobés de 2 à 8 couches. On introduit une quantité suffisante de comprimés dans la cuvette, on la fait tourner et on ajoute la solution de colle en quantité suffisante appropriée sur les comprimés tournants. Au moment d'ajouter la colle, on ferme le radiateur électrique pour faire baisser la température de la cuvette et en attendant le poudrage.

Quand il n'y a plus de poudre sur les comprimés, on ouvre le radiateur électrique pour augmenter la température de la cuvette par le vent chaud. L'opération se déroule pendant 30 à 40 mn pour faire une couche.

- Couche de poudre : addition de sirops et le poudrage. Les sirops sont employés en quantité suffisante et les toiles sont ajoutés en quantité appropriée. Après le séchage complet, on continue pour faire la couche prochaine et ceci jusqu'à ce que la surface des comprimés devienne plate avec un poids uniforme en diminuant au fur et à mesure la quantité de poudre.

- Couche de sucre :

Dans ce cas on emploie uniquement des sirops. Au début la quantité de sirop est relativement abondante pour devenir de moins en moins abondante par la suite.

- Couche de coloration :

Les sirops en couleur sont préparés au moment de l'emploi. On dissout une quantité fixée de colorant dans un peu d'eau chaude, à laquelle on ajoute une quantité appropriée de sirop, on chauffe jusqu'à ébullition pour la dissolution, on agite convenablement et on conserve pour l'emploi. Avant la coloration on ferme le radiateur électrique, et on abaisse la température de la cuvette. Vers la fin de l'opération les comprimés ont une couleur uniforme. Après la dernière couche de coloration les comprimés sont séchés naturellement et puis sont lustrés.

Lustrage :

On lustre les comprimés dans un environnement où l'humidité est convenable en ajoutant quelques fois une quantité appropriée de poudre de cire jusqu'à l'obtention d'une surface lisse qui est obtenue entre 30 à 50 mn environ. On retire les comprimés de la cuvette et on les conserve jusqu'au lendemain dans le plateau de la boîte de dessiccation.

Après le prélèvement de l'échantillon pour l'analyse on met les comprimés dragéifiés dans des fûts à sacs, puis on les transporte à la salle d'emballage.

Emballage :

Avant de commencer l'emballage, on vérifie tous les critères c'est-à-dire la carte de note courante, la quantité de comprimés, les matériaux

d'emballage, la capacité des récipients, le diamètre et l'épaisseur des orifices du compteur et le fonctionnement de la machine.

- **Emballage en pilulier** : On vérifie d'abord les dragées et on élimine les comprimés cassés. A l'aide d'un compteur à 32 places, on met 32 dragées dans un pilulier et on ferme bien. Ainsi on met 55 piluliers dans une boîte. On note sur la boîte le nom du produit, la spécification, la quantité, le numéro de lot et la validité du produit. On ferme bien la boîte, et on met 20 boîtes dans un carton. On attache bien les cartons avec les bandes et on stocke.

- **Emballage thermosoudé et plastique** : On examine les caractères imprimés sur le film en plastique, comme le nom du produit, la spécification et la température de la machine à thermosouder. On élimine la poudre meuble des comprimés et on emballe. Le découpage se fait dans la salle d'emballage en plaquettes. On met dans des boîtes, on ferme puis on note la spécification, la quantité, la validité et le nom du produit. On attache bien les cartons avec les bandes et on stocke.

IV/ SOUS UNITE DES SELS DE REHYDRATION ORALE (SRO)

Dans la chaîne des comprimés il existe aussi une sous-unité de fabrication de sels de rehydratation orale. Cette sous-unité comme le reste de la chaîne a aussi ses propres exigences qui consistent entre autres à vérifier lors de la réception des matières premières si les indications d'identification comme l'étiquetage, le nom du produit, le numéro du lot, le nom et adresse du fabricant, poids net et pays d'origine sont bien conformes à celles attendues. Tout produit ne satisfaisant pas à ces critères doit être écarté du reste du lot, d'où la nécessité d'une très grande vigilance lors de la réception et d'analyse des matières premières.

Analyse des matières premières :

Les produits qui composent les sels de rehydratation orale sont :

- le glucose anhydre,
- le chlorure de sodium,
- le citrate trisodique dihydraté,
- le chlorure de potassium.

Lors de l'analyse des matières premières ce sont les substances qui sont recherchées et elles doivent être conformes aux spécifications.

Et une fois ces matières premières analysées et approuvées on passe à la fabrication des sachets de sels de rehydratation orale.

Différentes phases de fabrication des sachets de sels de rehydratation orale :

Broyage : A l'aide du broyeur universel au niveau de la chaîne des comprimés, on broye les matières premières mélangées à des proportions bien définies, ensuite on tamise à l'aide d'un tamis vibratoire de maille 80 mm et bien conditionnées afin d'éviter l'humidité et toute confusion de matières premières.

Pesage : Après le broyage on pèse des quantités données et bien définies de matières premières broyées et tamisées, sur une balance de capacité appropriée. On met dans des fûts, on ferme et on transporte à la salle de mélange. Ces quantités pesées et mélangées de matières premières doivent permettre de fabriquer une quantité bien définie de sachets de SRO.

Mélange : On place les fûts contenant les matières premières dans le mélangeur qui tourne à une vitesse de 20-21 tours/mn, on chronomètre et après chaque 5 mn on arrête le mélangeur et on prélève des échantillons à

différents points du fût. Généralement le mélange dure 30 mn, ce qui donne 6 prélèvements qui permettent de déterminer le temps optimal de mélange.

Remplissage : Le produit de remplissage est convoyé vers la trémie un régulateur de niveau assure que le niveau du produit est constant. C'est un agitateur composé d'un dispositif de dépouillement et d'un mélangeur disposé dans la trémie qui assure une consistance égale du produit de remplissage.

Contrôle de qualité du mélange en cours de production et du produit fini :

Dans cette opération les paramètres étudiés sont :

- la détermination du temps de mélange,
- la recherche des ions Na⁺, Cl⁻, K⁺, citrate et du glucose anhydre après 30 mn de mélange,
- la recherche des ions Na⁺, K⁺ et du glucose anhydre.

TROISIEME PARTIE

Application des règles de bonnes pratiques de fabrication
(BPF) à l'UMPP.

I/ APPLICATION DES REGLES DE BONNES PRATIQUES DE FABRICATION (BPF) à L'UMPP

INTRODUCTION :

Dans cette troisième partie de nos travaux nous aborderons l'application des règles de bonnes pratiques de fabrication (BPF) au sein de l'UMPP. Mais d'une manière générale, on ne peut pas parler de BPF sans faire allusion à l'assurance de la qualité et au contrôle de la qualité des médicaments. Car comme nous l'avons défini plus haut les concepts d'assurance de la qualité, de BPF, de contrôle de qualité, représentent en fait divers aspects de la gestion de la qualité qui sont liés les uns aux autres (3,2,11).

C'est pourquoi, les BPF faisant partie de l'assurance de la qualité, et le contrôle de qualité faisant partie des BPF, nous essayerons d'aborder cette troisième partie sous le titre d'assurance de la qualité, que nous diviserons en deux :

- BPF : fabrication et exigences.
- Système de contrôle de qualité : organisation et fonctionnement du Laboratoire de contrôle de qualité de l'UMPP et contrôle en cours de fabrication et du produit fini.

A) ASSURANCE DE LA QUALITE :

I/BPF :

1°) Personnel :

Durant nos travaux dans la chaîne des comprimés qui est la chaîne la plus importante de l'usine nous avons constaté que le personnel a un respect rigoureux des règles de BPF au sein de la chaîne et en dehors de la chaîne.

En plus comme préconisé par les textes de l'OMS, la chaîne dispose d'un personnel d'exécution en nombre suffisant et qualifié pour conduire les diverses opérations de production qui se déroulent dans la chaîne de comprimés, comme le montre le tableau ci-après.

Les responsables des opérations de fabrication et de conditionnement sont dirigés par des pharmaciens possédant les connaissances scientifiques nécessaires. Ceux-ci sont chargés de la surveillance du bon fonctionnement des ateliers de fabrication, tout particulièrement en ce qui concerne la qualité . Comme tout établissement pharmaceutique et comme préconisé par les textes de l'OMS, l'UMPP a établi et dispose d'un

plan de formation du personnel sur les bonnes pratiques de fabrication et de production pharmaceutiques. Ce plan concerne non seulement le personnel débutant mais aussi la formation continue garantissant la mise à jour des connaissances.

Mais actuellement si le personnel débutant reçoit une formation pratique et non théorique (celle-ci se faisant au début, de temps en temps après et sectoriellement) et le personnel ancien fait bien son travail (du moins sur le plan pratique) ce programme qui préconise une formation initiale à la fois pratique et théorique et un recyclage tous les trois mois, c'est-à-dire quatre fois par an n'est pas vraiment respecté. Ce qui fait que les membres du personnel exécutant connaissent tout ce qu'ils doivent faire le matin, par exemple porter des blouses, les couvre-chefs, vérifier et faire marcher les machines, broyer, tamiser et mélanger les produits (sous la surveillance des responsables). Mais ont des vagues idées apprises dans le tas, surtout en ce qui concerne la théorie c'est-à-dire pourquoi doit-on faire telle chose à tel moment précis. Ceci fait que le personnel a tendance à se laisser aller à la routine.

Enfin le personnel de fabrication et de conditionnement respecte les règles d'hygiène personnelle. Le personnel ne boit pas, ne mange pas et ne fume pas dans la zone de production. Le personnel entrant dans les locaux de fabrication porte les tenues vestimentaires réglementaires et celles-ci ne sont pas portées à l'extérieur des locaux de fabrication. Aucune personne porteuse d'une affection contagieuse ou de lésions ouvertes sur les parties exposées du corps n'est employée à la fabrication et au conditionnement des médicaments. Pour cela le personnel est soumis à des visites médicales, périodiques. Les procédures précisant toutes ces règles d'hygiène existent et sont portées à la connaissance du personnel.

Ces règles d'hygiène et de tenue vestimentaire s'appliquent à toute personne étrangère au service et appelée à y pénétrer, c'est pour cela que les visiteurs venant de l'extérieur et le personnel non formé aux règles de sécurité de la chaîne ne sont pas autorisés à pénétrer dans la zone de production. Mais si leur admission s'avérait indispensable, ils sont informés, accompagnés et des vêtements protecteurs leur sont fournis. Les allées et venues du personnel pendant le processus de fabrication sont aussi limitées mais elles devaient être plus strictes.

Tableau N° 1

UMPP

30 Septembre 1998

Secrétariat personnel

NB : Part ouvrière 3,6%

Part patronale 20,4%

Tableau de répartition des effectifs par poste et qualification du personnel
Malien. Année 1998.

Poste-Qualifica- Tion profes-sionnelle	Direc- tion Géné- rale	Service Approv. Commer- cial	Service Compta- bles	Mainte- nances	Division Contrôle	Sirops et Pomma- de	Compri- més	A.T.B	Injection	Total effectif
Inspections services économiques	1									1
Pharmaciens	4	1			2	1	1			9
Ingénieurs			1	2	3					6
Techniciens supé- rieurs Comptabilité			2							2
Techniciens supé- Rieur Gestion	1	2								3
Technicien Supérieur Secrétariat Direction	2									2
Techniciens et assimi- és		4	2							6
Techniciens de Santé						1	2	2	2	7
Techniciens industries et mines				3	5	1				9
Agents techniques de santé						1	2		4	7
Agents techniques In- dustrie et Mines assi- milés				11						11
Adjoints Services Comptables	1	2	2							5
Adjoints administratifs et autres	1	1	1							3
Interprètes et autres		1								1
Techniciens d'élevage					2					2
Agents Techniques d'élevage					1					1
Ouvriers	4	1		8	1	5	37	18	25	99

Poste Qualification professionnelle	Direction Générale	Service Approv. Commercial	Service Comptables	Maintenances	Division Contrôle	Sirops et Pommade	Comprimés	A.T.B	Injection	Total effectif
Chauffeurs	6									6
Gardiens	4									4
Manoeuvres	11	2						1	1	15
Total/postes	35	14	8	24	14	9	42	21	32	199
Homme	32	14	7	24	13	8	41	17	25	181
Femmes	3		1		1	1	1	4	7	18

2°) Locaux :

Les locaux sont bien ceux préconisés par les textes de l'OMS. En effet les médicaments sont fabriqués, conditionnés, étiquetés et contrôlés dans des locaux qui remplissent les conditions de l'OMS. Ils sont spacieux, ne sont utilisés qu'à cette fin et sont entretenus en fonction des opérations à effectuer.

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 si les opérations se font selon un ordre logique, elles 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 et celle dans laquelle se déroule la dernière étape se retrouvent parfois face à face, ce qui fait que toute la circulation du matériel, du personnel et des produits se fait dans cette seule allée, d'où encombrement et risque de confusion, car les produits vont et viennent dans un sens comme dans l'autre.

D'autre part les murs des locaux sont facilement nettoyables et l'ensemble des sols est conçu pour offrir une résistance suffisante aux pressions, aux chocs. Ils sont lavables et sont munis de dispositifs d'évacuation d'eau.

Les vestiaires et les sanitaires sont installés à proximité des zones de travail et permettent au personnel d'avoir accès aux tenues vestimentaires requises pour le travail considéré. Mais les sanitaires ne possèdent pas des équipements et des agencements, par exemple essuie-main jetables, robinet

à commande à pied etc. permettant d'éviter les risques de contamination véhiculés par le personnel.

La chaîne dispose aussi d'un procédé de nettoyage indiquant :

- Les endroits à nettoyer et la fréquence de nettoyage.
- Le personnel chargé du nettoyage.
- Le suivi du nettoyage. etc.

Mais si les sols sont nettoyés après chaque opération, les murs et les plafonds ne sont nettoyés qu'épisodiquement, ce qui fait qu'il y a très souvent un dépôt de poussières non négligeable, d'où risque de contamination des produits.

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

3°) Matériel :

A l'UMPP le matériel de fabrication est conçu, installé et entretenu en fonction de sa destination.

- Le matériel est adapté à l'usage auquel il est destiné et a une capacité suffisante conforme à la capacité de production de l'usine.
- 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.
- C'est un matériel facilement nettoyable.
- Il est conçu aussi de telle manière que les produits nécessaires à son fonctionnement ne contaminent pas les produits en cours de fabrication.
- Il est automatiquement lavé et nettoyé à la fin de chaque lot pour que les produits précédemment traités ne contaminent pas 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 élément écrit- mentionnant :

- La procédure de nettoyage utilisée.
- La date et le responsable du nettoyage (avec signature de celui-ci)
- La désignation et le numéro de lot du produit précédemment fabriqué.

4°) Matières premières :

A L'UMPP l'achat et les commandes des matières premières sont effectués par un personnel possédant une connaissance particulière et approfondie des produits et des fournisseurs. Les matières premières sont achetées auprès de fournisseurs agréés, cités dans les spécifications correspondantes. A chaque livraison, il y a 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 origine, la date de réception et éventuellement la date d'analyse et d'approbation du service de contrôle.

Enfin les matières premières sont stockées et correctement étiquetées. Et on sépare bien les matières premières acceptées de celles qui sont refusées. Et seules sont utilisées en fabrication les matières premières 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°) Processus de fabrication :

Les opérations de production sont exécutées selon des procédures bien définies, conformes aux autorisations de mise sur le marché et de fabrication et elles se déroulent sous la responsabilité des spécialistes.

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 instructions ou procédures sont suivies aussi exactement que possible. 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 ne sont pas effectuées pour s'assurer en cas d'écart que les différences ne dépassent pas les limites acceptables.

a) propreté et précautions contre la contamination croisée :

Avant chaque opération de fabrication le personnel vérifie le matériel le

plus important, les récipients contenant du vrac ; tous les produits et les locaux sont pour certains nettoyés et bien propres et pour d'autres conformes aux spécifications.

Mais comme voulu par les 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.

D'autre par, seul le personnel autorisé, a accès aux zones de fabrication. 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 effectués dans la zone de fabrication.

Enfin pendant notre séjour dans la chaîne nous n'avons observé ni confusion, ni contamination car le personnel respecté scrupuleusement les consignes données en la matière.

Le matin aussi avant de commencer le travail, le personnel se lave les mains et porte les vêtements de protection indiqués dans le règlement intérieur, de plus nous n'avons pas remarqué que des personnes atteintes de maladies transmissibles ou présentant des plaies ouvertes étaient employées.

b) Opération 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 articles de conditionnement, en conformité avec les instructions de conditionnement.

c) Dossiers de fabrication de lots.

Des instructions écrites sont établies pour la fabrication de chaque médicament.

Ensuite on établi pour chaque lot de médicament un dossier de fabrication retraçant tout le chemin suivi par le médicament, ce qui permettra au cas échéant de vérifier que le lot a été fabriqué, expertisé et analysé conformément aux instructions données.

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

- nom du produit,
- numéro du lot fabriqué,
- date 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,
- quantité de chaque matière engagée,
- contrôles pratiqués en cours 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) etc.

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

II/ SYSTEME DE CONTROLE DE LA QUALITE :

1°) Laboratoire de contrôle de la qualité :

Pour produire et fournir des médicaments de qualité convenable l'UMPP dispose d'un laboratoire de contrôle de la 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.

a) Personnel :

Le laboratoire de contrôle de la qualité de l'UMPP dispose d'un

personnel qualifié et en nombre suffisant dont 2 pharmaciens, 3 ingénieurs, 8 techniciens et 1 ouvrier.

b) 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 d'une distance d'environ 30m.

Des procédures de nettoyage et d'entretien adaptées à l'activité du laboratoire sont rédigées et leur suivi est assuré. Ces locaux comportent :

- **une échantillothèque :**

Dans cette échantillothèque sont conservés les matières premières 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 permettent d'effectuer plusieurs fois la totalité des contrôles prévus dans le dossier du médicament conservé.

Les échantillons de matières premières sont conservés aussi longtemps que sont conservés les échantillons des produits finis fabriqués avec ces lots. Pour les produits finis les échantillons sont conservés pendant une période d'une durée égale à la validité du lot augmentée d'au moins 1 an.

- Salle de conservation des résultats de laboratoire :

Le laboratoire possède aussi une salle d'archivage dans laquelle sont conservés tous les résultats des analyses. Ici aussi 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 matière première 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 matière première elle-même.

6°) 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 grain, c'est-à-dire 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 par dosage du principe actif.

Après cela, comme la méthode de granulation utilisée dans la chaîne est la granulation par voie humide, on vérifie l'humidité résiduelle. Celle-ci est appréciée au toucher.

b) Sur les comprimés :

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

- **La dureté** : Pour celle-ci on vérifie que les comprimés se cassent entre les doigts.
- **La masse des comprimés** : Pour la masse on vérifie le poids moyen d'un échantillon de 10 comprimés, pour contrôler que celui-ci reste dans les limites fixées par la pharmacopée chinoise standard (PCS). Et pour rendre cette évolution plus expressive on établit des cartes de contrôle de poids, dont voici ci-dessous deux exemples.

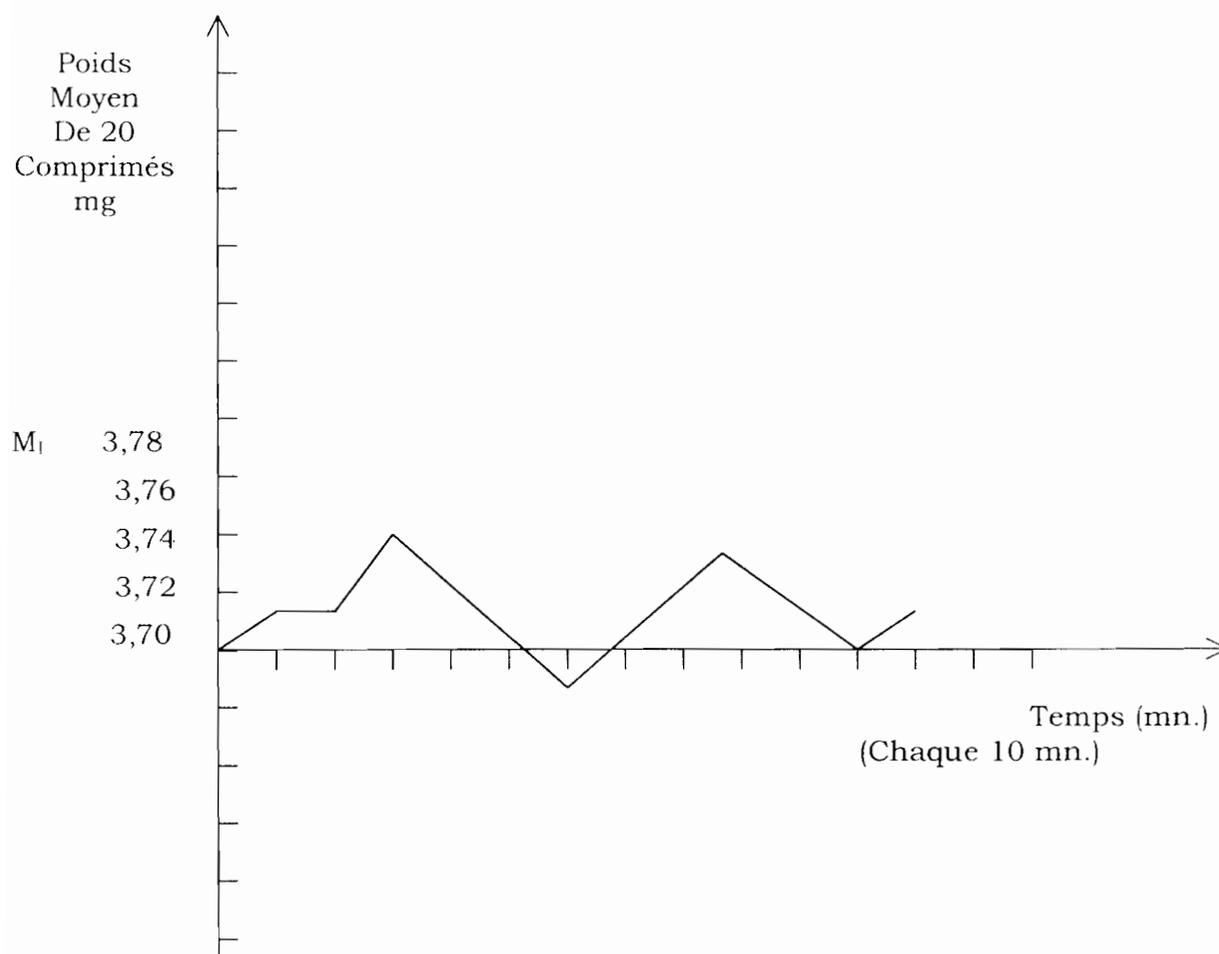


Diagramme montrant la variation de poids d'un lot de phosphate de chloroquine au cours de la compression : le poids de 20 comprimés varie entre 3,74 mg et 3,68 mg soit par comprimé : 0,187 mg et 0,184 mg, pour une spécification de 0,162 mg. Ce lot est conforme aux exigences de la PCS.

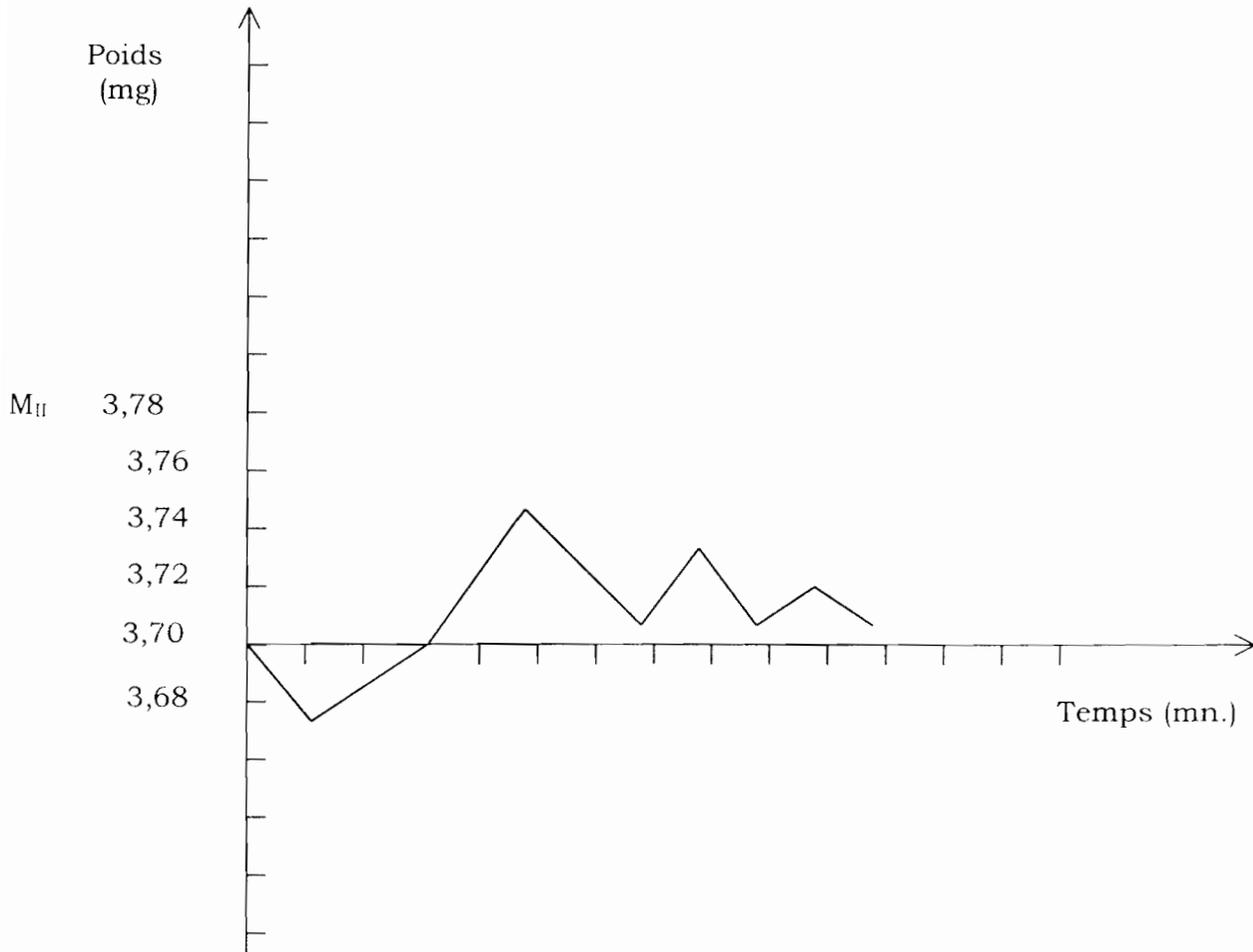


Diagramme montrant la variation de poids d'un lot de phosphate de chloroquine au cours de la compression des comprimés – le poids de 20 comprimés varie entre 3,75 mg et 3,68 mg, soit par comprimé : 0,187 mg et 0,184 mg pour une spécification de 0,162 mg. Ce lot est conforme aux exigences de la PCS.

TEMPS DE DESAGREGATION

Tableau N° 1

Produit d'essai : phosphate de chloroquine :
Numéro de lot : 06028

Nombre d'essai	Nombre de comprimés	Temps de délitement
1 ^{er} essai	6	5 mn 54s
2 ^e essai	6	7mn 03 s
Moyenne		6 mn 23 s

Type d'appareil : desagrégateur type ZB-IB.

Remarque : Le temps de delitement maximum toléré par la PCS (pharmacopée chinoise standard) est de 15 mn. Donc notre échantillon ici est conforme.

Tableau N°2

- Produit d'essai : phosphate de chloroquine
- Numéro de lot 05038

Nombre d'essai	Nombre de comprimés	Temps de délitement
1 ^{er} essai	6	4 mn 2,3 secondes
2 ^e essai	6	4mn 25 secondes
Moyenne		4 mn 24 secondes

Remarque : Les résultats sont conformes aux normes de la PCS qui sont inférieures à 15 mn.

Tableau N° 3

- Produit d'essai : acide acétylsalicylique (aspirine)
- Numéro de lot 06028.

Nombre d'essai	Nombre de comprimés	Temps de délitement
1 ^{er} essai	5	1 mn 17s.
2 ^e essai	5	0mn 44 s.
Moyenne		1 mn 0,5 s.

Remarque : Les résultats sont conformes aux normes de la PCS qui sont inférieures à 15 mn.

Tableau N° 4

- Produit d'essai : acide acetylsalicylique (aspirine)
- Numéros de lot 06048.

Nombre d'essai	Nombre de comprimés	Temps de délitement
1 ^{er} essai	5	1 mn 50 s.
2 ^e essai	5	3 mn 02 s.
Moyenne		2 mn 29 s.

Remarque : Les résultats sont conformes aux normes de la PCS qui sont inférieures à 15 mn.

7°) Coût des BPF :

Il ne nous paraît pas possible de traiter de BPF et des médicaments sans faire le point sur le but poursuivi :

La cible à atteindre est la qualité utile à la santé publique, et les BPF permettent de fournir un médicament de qualité. Elles entraînent par conséquent une économie (8). :

- par diminution du coût de la non-qualité,
- par diminution des incidents de fabrication,
- par diminution des arrêts-machines,
- par amélioration des rendements,

Pour illustrer cette relation coût-qualité nous nous appuyerons sur les travaux de LOTTEAU (8) et de-ROSS (9), respectivement schématisés par la figure 1 et le tableau 5.

Assurance de la qualité

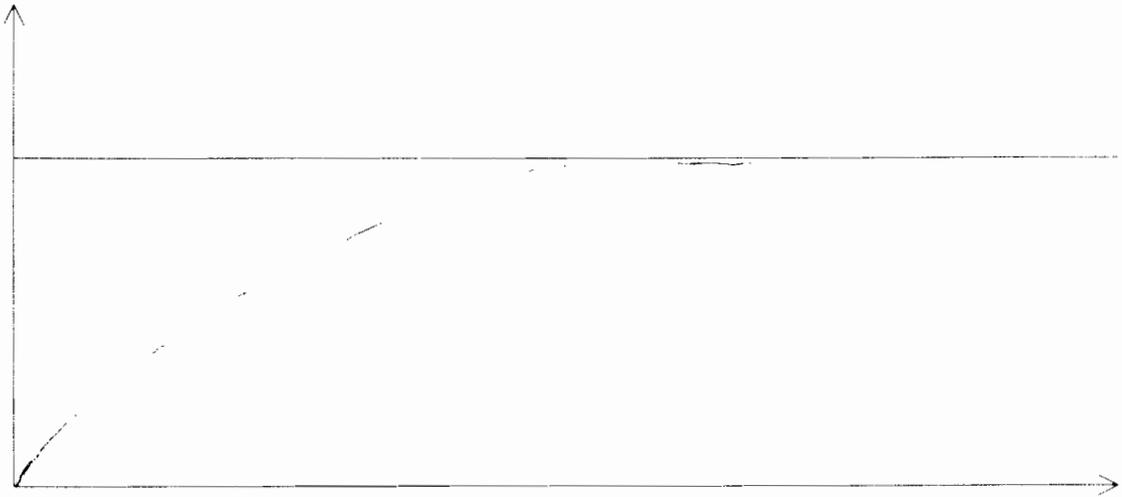


Figure 1 : relation entre la qualité et les coûts (8)

Commentaire :

La figure ci-dessous nous montre qu'une sécurité absolue n'est possible que pour des frais allant vers l'infini, donc il est impossible de rechercher une assurance de 100 %. « La meilleure qualité possible est une expression qui n'a pas de sens et qui amène au délire perfectionniste et ruineuse pour toute industrie » (6).

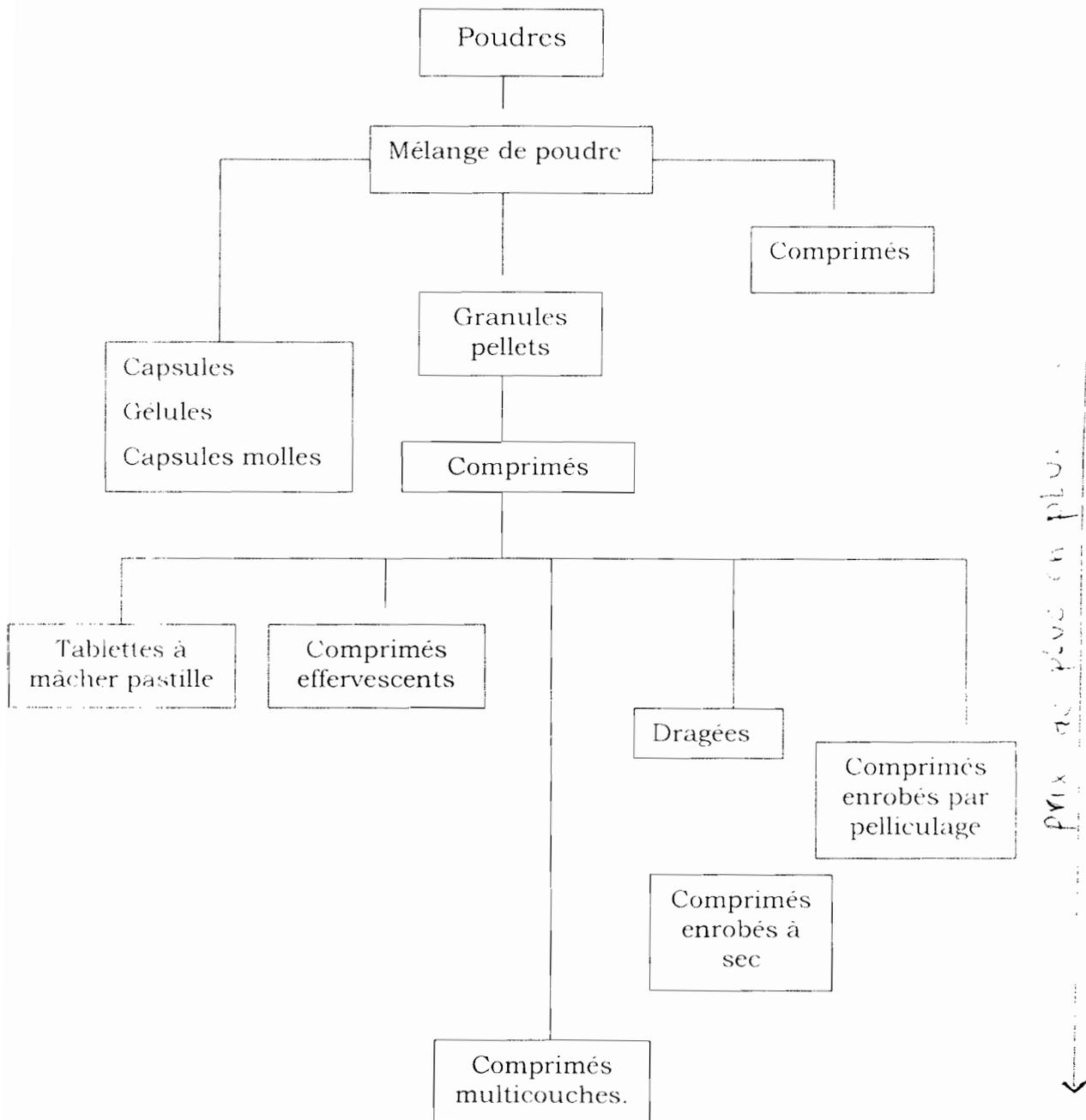


Figure 5 : Classification des formes orales solides en fonction de leur prix de développement et de production (9)

Commentaire :

Il ressort de ce tableau que plus les opérations de développement et de production sont nombreuses plus cela coûte cher.

En d'autres termes, la qualité se paie, la qualité se contrôle et la qualité se fabrique.

II/ COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS :

Nos commentaires et discussions font référence aux textes relatifs aux BPF, (BPF selon OMS, BPF selon les textes maliens (Décret 95 003 du 11/01/95 et son arrêté d'application N° 2084 du 20/03/95, relatif au visa des produits pharmaceutiques, arrêté N° 4320 du 3/11/91 relatif au BPF et les normes internes fixées par l'UMPP elle même). (voir annexe).

Ils porteront essentiellement sur les éléments suivants :

- formation du personnel,
- locaux et équipement,
- Matières premières et lots,
- Les analyses.

1°) formation du personnel :

Le personnel bénéficie d'une formation de base qui est surtout pratiqué, mais cette formation ne peut être mise à profit que si le personnel est recyclé et si cette formation comprend une partie pratique couplée d'une partie théorique adéquate. Cette exigence doit concerner aussi bien la formation initiale que les recyclages.

2°) 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 contaminations croisées, vue l'espace étroit. 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.

Concernant l'hygiène et la salubrité, celles-ci peuvent être améliorées et ne doivent pas se limiter seulement aux sols mais doivent prendre en compte les murs et les plafonds.

3°) Equipement :

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 nettoyage dans 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.

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

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

D'une autre part l'hygiène individuelle est correcte. Cependant le fait que les toilettes ne soient pas équipées de robinets avec commande à pied et de l'absence d'essuie-mains jetables peut être source de contamination.

4°) Matières premières et lots fabriqués et résultats :

Une même matière première peut servir à la fabrication de plusieurs lots de médicaments. Il serait bon de faire un bilan de rendement des différents lots pour quantifier les déperditions et suivre leur évolution dans le temps.

De même pour les contrôles de ces différents lots de médicaments issus d'un même lot de matières premières, les résultats devraient être regroupés, comparés. Ceci permet de mieux suivre la qualité des produits d'un même lot de matière première et de suivre aussi la qualité de différents lots de la même matière première issus de différents fournisseurs ou du même fournisseur.

Les résultats des contrôles en cours de fabrication, si, ils étaient comparés peuvent servir de base à l'élaboration des normes de fabrication.

Exemple : Dans la chaîne des comprimés, pour chaque produit fabriqué (type de produit), un temps moyen de séchage devrait être fixé en fonction de la température de séchage. Une variable minimale devrait aussi être fixée pour la dureté des comprimés (valeur kg/force).

En plus, tous les résultats de contrôles doivent être enregistrés dans des registres et non des feuilles volantes qui peuvent se perdre plus facilement.

III / PROPOSITIONS ET RECOMMANDATIONS :

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), constituent des directives, donc l'UMPP doit s'inspirer et se guider avec ces différents textes au mieux que possible pour fabriquer les médicaments de la qualité la plus 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.

1°) Personnel :

L'UMPP doit remédier au manque de recyclage du personnel. En plus la formation pratique acquise par le personnel exécutant doit être accompagnée d'une formation théorique. Le mouvement du personnel doit être limité davantage.

2°) Locaux et matériel :

Vu l'espace étroit des couloirs et les mouvements des produits, il faut établir un calendrier des mouvements. Vu aussi que la forme « comprimés » est grande génératrice de poussières, il faut rendre les aspirateurs des particules en suspension plus fonctionnels. Pour lutter aussi contre les dépôts de poussières, il faut rendre plus fréquent le nettoyage des murs et des plafonds. Pour éviter aussi les contaminations engendrées par le personnel, 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. En plus il faut ajouter le nom du produit qui a été fabriqué auparavant.

3°) 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 aux membres du service

- Avant le travail : - ne pénétrer dans ce local qu'avec les vêtements obligatoires
- Pendant le travail : - protéger le médicament
 - se protéger,
 - ne pas manger, ni boire, ni fumer à son poste de travail.
- En fin de travail : - Veiller à l'état du local, du matériel
 - Isoler les vêtements utilisés.

De même des consignes de nettoyage et d'entretien contenant les procédures et un descriptif détaillé 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 de possibilité de retour en arrière pour le produit ou jamais possibilité 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.

CONCLUSION

L'UMPP occupe une place de choix dans la santé au Mali. En effet, cette jeune entreprise fabrique une gamme non négligeable de médicaments essentiels.

Notre travail dont l'objet principal était d'apporter une contribution à la mise en œuvre des bonnes pratiques de fabrication à l'usine malienne des produits pharmaceutiques et qui comportait trois parties essentielles a permis de faire l'inventaire des textes relatifs aux BPF et de vérifier la mise en œuvre de ces BPF au sein de la chaîne des comprimés.

Nos travaux montrent que les textes maliens relatifs aux BPF, ainsi que les normes de fabrication au sein de l'usine s'inspirent largement des recommandations proposées par l'OMS.

Concernant la mise en œuvre des BPF dans la pratique au sein de l'UMPP, notre travail a permis également de faire des propositions et recommandations, parmi lesquelles on peut retenir :

- Les instructions à l'intention du personnel doivent faire l'objet d'un écrit et être affichées aux lieux indiqués.
- Compte tenu de l'agencement des locaux, il serait souhaitable de mieux coordonner les mouvements des personnes et des produits en établissant au besoin un calendrier.
- Les résultats des analyses doivent être consignés dans un registre et non sur des feuilles qui peuvent se perdre facilement.
- Pour le contrôle de production, l'équipement devrait être renforcé
- La formation du personnel doit comporter la partie pratique et la partie théorique et faire l'objet d'un recyclage régulier.

Enfin nous osons espérer que nos propositions et nos recommandations puissent contribuer à mieux garantir la qualité des médicaments produits par l'UMPP et par conséquent la Santé publique, tout en assurant une meilleure protection des locaux, de l'équipement et du personnel.

BIBLIOGRAPHIE

- 1°) UMPP : étude de factibilité – Janvier 1983 ;
- 2°) Les pratiques de bonne fabrication dans l'industrie pharmaceutique –
Lyon pharmaceutique.
F. Puissieux et C. Brossard. 1980-
31-1. P. 28-33.
- 3°) OMS : spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques.
Série des rapports techniques
32è rapport N° 823 : Genève 1992
- 4°) UMPP : Livret technologique des comprimés.
- 5°) Ross : Classification des formes orales solides en fonction de leur prix de
développement et de production.
Sci-techn. Pharm. 7 Nov. 1978.
- 6°) P : Lotteau :
Remarques sur les BPF des comprimés - Secrétariat pharmaceutique
XVI CPIM : Montpellier 9 Mai 1980.
- 7°) Don hairie. Me – Règles de bonnes pratiques applicables à la fabrication
des médicaments et au contrôle de leur qualité.
Sci. Techn. Pharmaceutique T-2 n° 8
Oct. 1978-P. 391-397.
- 8°) Kiger J.C. : La garantie de qualité dans l'industrie pharmaceutique par le
contrôle des matières premières.
Sci. Techn. Pharmaceutique T : 2 N°
Nov. 78 P. 875-582.
- 9°) UMPP : règlement général d'hygiène.
- 10°) Guide d'application de l'instruction, interministérielle : pratique de
bonne fabrication SNIP : Nov. 1975.
- 11°) Bonnes pratiques de fabrication des médicaments- Bulletin officiel :
Agence du médicament (France) 5è édition 1998.
- 12°) OMS : spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques.
Série des rapports techniques. 33è rapport N° 834 –Genève 1993.
- 13°) OMS : spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques – Série
des rapports techniques – 34è rapport N° 863 – Genève 1996.
- 14°) Pharmacopée chinoise standard (PCS) édition 1990.
- 15°) JORM
- 16°) JORM.

ANNEXES

LA LISTE DES MEDICAMENTS DE L'U M P P

CODE	DESIGNATION	SPECIF.	FORME
CPS-01	Phosphate de chloroquine	0.1g (base)	comp
CPS-1PVC	Phosphate de chloroquine	0.1g (base)	"
CPS-1BTE	Phosphate de chloro Vrac	0.1g(base)	"
CPS-02	Acide acétyl salicylique	0.5g	"
CPS-2PVC	Acide acétyl salicylique	0.5g	"
CPS-2BTE	Acide acétyl salicy. Vrac	0.5g	"
CPS-03	A P C	0.405g	"
CPS-3PVC	A P C	0.405g	"
CPS-04	Sulfaguandine (SG)	0.5g	"
CPS-4PVC	Sulfaguandine (SG)	0.5g	"
CPS-05	Chloramphénicol	0.25g	"
CPS-06	Oxytetracycline	0.25g MUI	"
CPS-07	Phénobarbital	0.1g	"
CPS-08	Phénobarbital	0.05g	"
CPS-09	Sulfaméthoxypyridazine	0.5g	"
CPS-9PVC	Sulfaméthoxypyridazine	0.5g	"
CPS-11	Cotrimoxazole (COSMZ)	0.48g	"
CPS-12	Métronidazole	0.25g	"
CPS-13	Paracétamol	0.5g	"
CPS-14	Diazepam	10mg	"
CPS-15	Diazepam	5mg	"
CPS-16	Cimétidine	0.2g	"
TOTAL COMPRIMES			
SRO-01	Sel de Réhydratation Orale	27.9g	Sachet
PDE-01	Pommade ophtal auréo	1%/5g	Tube
PDE-02	Pommade dermique auréo.	3%/10g	"
PDE-03	Crème Fluocinonide	0,025%/10g	"
TOTAL POMMADES			
SPS-01	Sirop de chloroquine	0,5%/100ml	Fics
SPS-02	Sirop de prométhazine	0,1%/100ml	"
SPS-03	Sirop de carbétapentane	0,2%/100ml	"
TOTAL SIROPS			
ANT-01	Peni G Na	1MUI	Fics
ANT-02	Peni G Na	0,5MUI	"
ANT-03	Peni Procaine	1MUI	"
ANT-05	Ampicilline	1g	"
ANT-06	Ampicilline	0.5g	"
TOTAL ANTIBIOTIQUES			
INJ-01	Eau Distillée	5ml	Amp
INJ-02	Camphosulfonate	5ml/250mg	"
INJ-03	Camphosulfonate	2ml/100mg	"
INJ-04	Vitamine B12	1ml/1mg	"
INJ-06	Vitamine B6	5ml/250mg	"
INJ-07	Vitamine C	5ml/500mg	"
INJ-09	Sumaquine	4ml/400mg	"
INJ-10	Sumaquine	2ml/200mg	"
INJ-11	Gentamycine	2ml/80mg	"
INJ-12	Metoclopramide	2ml/10mg	"
TOTAL INJECTABLES			
STE-01	Sérum Glucosé	5%/500ml	Fics
STE-02	Sérum Salé	0.9%/500ml	"
TOTAL SOLUTES			
TOTAL GENERAL			

Melle SANTARA

MINISTRE DE LA SANTE PUBLIQUE
DE L'ACTION SOCIALE ET DE LA
PROMOTION FEMININE

REPUBLIQUE DU MALI
Un Peuple - Un But - Une Foi

CABINET

Arrêté N° 91-...../MSP-AS-PF/CAB

FIXANT LES REGLES RELATIVES AUX ETABLISSEMENTS DE FABRICATION
DE PRODUITS PHARMACEUTIQUES

Le Ministre de la Santé Publique, de l'Action Sociale et de la
Promotion Féminine,

Vu l'Acte Fondamental n° 1/CTSP du 31 Mars 1991;

Vu la Loi n° 85-41/ANRM du 22 Juin 1985 portant autorisation de
l'exercice privé des professions sanitaires;

Vu le Décret n° 91-106/PRM du 15 Mars 1991 portant organisation de
l'exercice privé des professions sanitaires;

Vu le Décret n° 91-208/P/CTSP du 26 Août 1991 portant nomination des
membres du Gouvernement.

ARRETE :

Article 1er : Les dispositions du présent Arrêté fixent les modalités
d'organisation et de fonctionnement des établissements de fabrication des
produits pharmaceutiques.

Article 2 : Aux fins du présent Arrêté, il faut entendre par fabrication,
toute préparation partielle ou totale des médicaments et produits destinés
à être vendus en gros. Il s'agit des opérations de division, changement de
conditionnement ou de présentation et les opérations de contrôle. Elles
peuvent être faites par le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché
(A.M.M.) ou par un autre établissement (un façonnier) lié au titulaire de
l'A.M.M. par un accord de façonnage.

CHAPITRE I: CONDITIONS D'EXERCICE DANS LES ETABLISSEMENTS DE FABRICATION DES MEDICAMENTS

SECTION I : DE L'EXERCICE PRIVE DE LA PROFESSION DE FABRICANT DES MEDICAMENTS

Article 3 : Tout postulant à l'exercice privé de la profession de pharmacien spécialité fabrication de produits pharmaceutiques doit être titulaire d'une autorisation délivrée par Décision du Ministre chargé de la Santé Publique et réunir les conditions suivantes :

- être de bonne moralité ;
- être titulaire d'un diplôme de Docteur en Pharmacie délivré par l'Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie ou de tout autre diplôme de pharmacien reconnu équivalent ;
- être âgé d'au moins 21 ans révolus ;
- être de nationalité malienne ou ressortissant d'un Etat accordant la réciprocité aux nationaux maliens ;
- être inscrit à la section B de l'Ordre National des Pharmaciens ;

Article 4 : Le postulant de l'exercice privé de la profession de pharmacien spécialité fabrication de produits pharmaceutiques, doit adresser au Ministre chargé de la Santé Publique, une demande sur papier timbré à 1.000 F sous le couvert de l'Ordre National des Pharmaciens.

Cette demande est accompagnée des pièces prévues à l'article 3 du Décret n° 91-106/PRM du 15 MARS 1991 sus visé.

SECTION II : DE L'EXPLOITATION DES ETABLISSEMENTS DE FABRICATION DES MEDICAMENTS

PARAGRAPHE I : DETENTION DES PARTS

Article 5 : Dans les établissements de fabrication de médicaments exploités en Société Anonyme, le Président du Conseil d'Administration ou le Directeur Général ou un membre du Directoire est pharmacien. Les parts du capital social peuvent être détenus par ordre de priorité par des :

- Pharmaciens ou Groupements de Pharmaciens privés ;
- Entreprises pharmaceutiques publiques ou parapubliques ou privées nationales ou étrangères ;
- Médecins, Dentistes et Sages-femmes ;
- Autres professionnels paramédicaux ;
- Institutions financières étrangères ;
- Opérateurs économiques nationaux.

ANNEXE 4

ANNEXE A L'ARRETE N° **4320** MSP. AS. PF/CAB DU **3 OCT. 1991**

FIXANT LES REGLES RELATIVES AUX ETABLISSEMENTS DE FABRICATION DE PRODUITS PHARMACEUTIQUES

LES REGLES DE BONNES PRATIQUES DE FABRICATION

Le Mali a souscrit aux règles de bonne pratique de fabrication de l'Organisation Mondiale de la Santé. Ces règles de bonne pratique sont également prises en considération lors de l'agrément des locaux ou du matériel préalable à l'autorisation de fabrication ou de commerce de gros.

Pour saisir l'esprit et l'importance des règles de bonne fabrication et du contrôle de qualité, il faut prendre conscience de ce que la fabrication doit aboutir à un produit industriel de qualité identique à celle du prototype qui a fait l'objet des expertises ayant abouti à l'enregistrement et de qualité constante.

Le guide des pratiques de bonne fabrication se présente sous forme d'un catalogue de recommandations libellées tantôt en termes très généraux, tantôt de façon très précise. Nous évoquerons quelques aspects.

1°) Personnel chargé de la surveillance, de la fabrication et du contrôle des médicaments

Les textes réglementaires en la matière insistent sur la présence de spécialistes possédant les connaissances scientifiques requises mais également une expérience pratique suffisante, ce qui implique une période de guidance sous la supervision d'un collègue expérimenté. Ces spécialistes doivent être en mesure de consacrer tout le temps nécessaire à leurs responsabilités et d'agir en toute indépendance vis-à-vis d'intérêts financiers. Ils doivent être aidés par un nombre suffisant de techniciens qualifiés.

2°) Locaux

Toute opération doit être effectuée dans les locaux isolés, bien éclairés et ventilés. Ils doivent être construits avec des matériaux qui peuvent être facilement lavés et désinfectés et ne libérant pas de particules. Les espaces de travail doivent être suffisants pour disposer méthodiquement le matériel et les fournitures de façon à éliminer tout risque de confusion et à exclure des possibilités de contamination croisée.

Des locaux doivent être spécifiquement réservés aux opérations mettant en oeuvre des médicaments très toxiques et des stupéfiants. L'accès en sera strictement réservé.

Une attention particulière sera réservée aux locaux destinés à la préparation de produits à stériliser : distincts et complètement clos, ils doivent être exempts de poussière et alimentés en air filtré à une pression supérieure à celles des locaux voisins. Le personnel ne peut y accéder que par un sas. Les appareils de stérilisation doivent être disposés de telle façon que l'entrée et la sortie des produits se trouvent dans des locaux distincts et sans communication, de façon à éviter toute confusion.

Pour la fabrication de médicaments qui ne peuvent pas être stérilisés dans leurs récipients définitifs, le travail en chambres stériles spécialement aménagées se fera sous contrôle régulier de la contamination microbiologique de l'air des locaux, en fonction des normes applicables en la matière.

Les instructions à suivre pour le nettoyage (fréquence, méthodes, produits à utiliser, détail des opérations) doivent être données par écrit au personnel qui en est responsable. Cette clause est particulièrement importante pour les modalités d'utilisation des désinfectants à utiliser dans les chambres stériles.

3°) Matériel

Conçu pour l'usage auquel il est destiné, le matériel doit pouvoir être nettoyé à fond. Il ne doit présenter aucune possibilité de contamination des médicaments. Son nettoyage et son entretien doivent faire l'objet de prescriptions détaillées et écrites.

En ce qui concerne les appareils de stérilisation, tels les autoclaves et étuves, les conditions régnant à l'intérieur doivent être contrôlées à l'aide d'enregistreurs ou d'indicateurs étalonnés et vérifiés périodiquement en remplaçant le médicament par un milieu de culture stérile ou en utilisant des indicateurs biologiques pour vérifier le processus de stérilisation (germes témoins en cas de filtration stérilisante, par exemple).

Les résultats de tous ces contrôles doivent être soigneusement consignés.

7°) Dossier de distribution

On tiendra soigneusement à jour des dossiers de distribution pour chaque lot fini de médicament afin de pouvoir, si besoin est, retrouver facilement et rapidement tel ou tel lot pour le retirer complètement de la circulation.

8°) Service de contrôle de la qualité

Le service de contrôle de la qualité, qui doit être présent dans chaque établissement fabriquant des produits pharmaceutiques, doit fonctionner de façon autonome dans le cadre de ses attributions. Ainsi, il est impensable que le responsable du contrôle dépende, hiérarchiquement, de la direction des ateliers de production.

Les principales attributions du responsable seront :

- d'établir par écrit des instructions détaillées, en collaboration avec les services concernés, et de les approuver ;
- d'établir les conditions de contrôle et d'approbation des matières premières, des produits semi-finis, des récipients, étiquettes et emballages ;
- de contrôler les conditions de stockage ;
- de surveiller les collections d'échantillons (matières premières, médicaments) et de vérifier les altérations pouvant survenir au cours du temps ;
- de surveiller les dossiers de fabrication et de contrôle.

Le service de contrôle de la qualité devra également assurer l'examen des médicaments renvoyés au fabricant, afin de déterminer s'ils doivent être remis en circulation, traités à nouveau ou détruits. Les décisions et mesures prises à cet égard seront dûment consignées.

Toute réclamation concernant un médicament doit être traitée selon une procédure écrite.

Ce dossier comprendra notamment :

- la composition complète du lot avec, pour chaque ingrédient, le numéro de contrôle analytique ;
- l'indication du rendement effectif obtenu aux différents stades de la fabrication par rapport au rendement théorique ;
- les documents de suivi dûment signés de toutes les opérations effectuées, précautions prises et observations particulières faites en cours de fabrication ;
- le relevé de tous les contrôles effectués en cours de fabrication ;
- le spécimen des étiquettes employées, la désignation des matériaux d'emballage et des récipients ;
- les graphiques d'enregistrement des opérations de stérilisation ;
- le compte-rendu d'analyse complet et l'attestation de conformité du responsable du contrôle de la qualité.

6°) Etiquetage et conditionnement

Avant de procéder au conditionnement et à l'étiquetage d'un lot déterminé, il importe de vérifier qu'il a été accepté par le responsable du contrôle de qualité.

Toutes les étiquettes à apposer sur les récipients ou les boîtes de groupage ainsi que tous les étuis, notices et prospectus doivent avoir été examinés, lot par lot, et approuvés par un responsable.

Pour éviter des erreurs de conditionnement et d'étiquetage, une comptabilité des stocks sera tenue. Les fournitures ne seront faites que sur demande écrites et signées, indiquant la quantité exacte et le type d'étiquettes à fournir. Une fois les opérations terminées, on vérifiera soigneusement le nombre d'étiquettes effectivement employées, par comparaison au nombre d'étiquettes livrées. Les étiquettes détruites ou inutilisées seront également comptées.

Dans les locaux stériles, le personnel porte des blouses, coiffes, masques, gants de caoutchouc et couvre-chaussures propres et stériles. Avant de se mettre en tenue dans les chambres stériles, il doit se laver les mains avec un désinfectant approprié.

Avant d'entreprendre une opération, une vérification de ce que le matériel et tous les appareils nécessaires ont été nettoyés ou stérilisés sera faite.

Tout récipient ou tout appareil utilisé en cours de fabrication doit être identifié par une étiquette très lisible avec le nom du produit en cours de fabrication et le numéro de lot. D'une façon générale, il faut éviter de fabriquer simultanément deux médicaments différents mais d'aspect semblable à des postes de travail ou dans des locaux qui ne seraient pas séparés matériellement l'un de l'autre. Des précautions particulières seront prises pour éviter une confusion entre les produits stérilisés et non stérilisés.

Toutes les opérations au cours desquelles on pèse, mélange, pulvérise, met en forme de capsules ou de comprimés, répartit, etc... des médicaments très actifs ou des antibiotiques, doivent être effectuées dans des locaux complètement clos, dotés de système d'aspiration d'air adéquats ou maintenus à une pression appropriée, de manière à éviter tout transport et toute contamination d'un médicament à l'autre. Des précautions seront prises pour éviter que de l'air contaminé ne soit remis en circulation.

Des instructions écrites doivent être établies pour la fabrication de chaque médicament. Elles doivent être matérialisées par des documents écrits dactylographiés sans surcharge et décrivant les procédures à suivre pour le nettoyage, l'entretien du matériel, l'hygiène, la fabrication ou le contrôle des médicaments. Avant la mise en place de toute procédure, il est indispensable de s'assurer auprès du personnel de la compréhension du texte et de l'absence de toute ambiguïté. L'observation des instructions écrites sur ces documents descriptifs doit être enregistrée sur des documents de suivi qui doivent se remplir de façon simple (à l'aide de croix, par exemple) et qui comportent toujours la date et la signature du responsable de l'opération, avec d'éventuelles observations. Pour chaque lot d'un médicament, un dossier de fabrication doit être établi. Il reprendra la description de tout le processus de fabrication et les documents témoignant que le lot a été fabriqué, expertisé et analysé conformément aux instructions écrites.

4°) Matières premières

Toutes matières premières ainsi que tous les articles à utiliser à un stade quelconque de la fabrication doivent être inventoriés et inscrits dans des registres avec mention de leur origine, de leur date de réception, de l'analyse et de l'approbation par le service de contrôle de la qualité. Une comptabilité de leur utilisation pour les différentes fabrications doit être tenue.

Elles doivent faire l'objet de spécifications et d'analyses ou de vérifications faites sur des échantillons prélevés selon des normes par le service de contrôle de qualité.

Après approbation, elles seront étiquetées correctement et visiblement.

Avant approbation, elles doivent être placées dans des locaux réservés et isolés (quarantaine), de façon à éviter toute utilisation prématurée.

Lors de leur transfert dans les locaux de stockage, elles doivent être marquées de signes distinctifs permettant l'identification des analyses et contrôles effectués.

Ces prescriptions valent non seulement pour les matières premières utilisées pour une fabrication, mais aussi pour les matériaux de conditionnement mis en contact avec le médicament (flacons, ampoules, bouchons) et pour les étiquettes, notices, étuis utilisés pour la présentation du produit. Le stockage des fournitures d'étiquetage et de conditionnement sera organisé de manière à éliminer tout risque d'erreur (les confusions accidentelles, en la matière, sont souvent les plus graves et les plus difficiles à détecter).

Les normes de qualité des matières premières et des matériaux de conditionnement doivent faire l'objet de spécification qui seront rédigées de façon détaillée et remises aux fournisseurs. Des procédures (concrétisées dans des documents) doivent être définies pour régler les modalités de réception, d'échantillonnage, de stockage et de délivrance des matières premières.

5°) Fabrication

Aucune personne dont on sait qu'elle est atteinte d'une maladie transmissible, porteuse de germe ou présentant des lésions ouvertes ne peut être employée à la production des médicaments. Le personnel doit porter des vêtements de travail propres et, au besoin, disposer des moyens de production nécessaires pour la manipulation des produits dangereux (vêtements, chaussures et coiffes de protection, masque anti-poussières qui doivent rester dans les locaux où ils sont utilisés).

- au titre du local ou du terrain utilisé pour l'exploitation :

- * l'acte de propriété du local ou du terrain ou le contrat de la location s'y rapportant ;
- * l'indication de l'emplacement exact, la superficie, l'adresse et le plan côté descriptif du local.

Article 10 : Le pharmacien responsable est une personne qualifiée possédant plusieurs années d'expérience professionnelle. Il participe au programme de recherche de l'établissement. Il est responsable des dossiers d'autorisation de mise sur le marché des produits fabriqués par l'établissement. Il assure la supervision technique de la fabrication, du contrôle, du stockage et de la délivrance des produits. Il a autorité sur les pharmaciens assistants.

B) CONDITIONS PARTICULIERES

B1 - Personne physique

Article 11 : Le postulant désireux d'exploiter un établissement de fabrication des médicaments, doit adresser au Ministre chargé de la Santé Publique une demande sur papier timbré à 5.000 F sous le couvert de l'Ordre National des Pharmaciens. Cette demande est accompagnée de :

- des pièces prévues à l'article 9 du présent arrêté ;
- un acte notarié attestant que le postulant est propriétaire de l'établissement ;
- une copie de la décision autorisant le postulant à exercer à titre privé la profession de pharmacien spécialisé fabrication des produits pharmaceutiques.

B2 - Personne morale

Article 12 : Le postulant désireux d'exploiter un établissement de fabrication des médicaments, doit adresser au Ministre chargé de la Santé Publique une demande de licence d'exploitation sur papier timbré à 10.000 F sous le couvert de l'Ordre National des Pharmaciens. Cette demande est accompagnée de :

- des pièces prévues à l'article 9 du présent arrêté ;
- une copie des statuts de la société ;
- pour une Société Anonyme, une copie de la décision autorisant le Président, ou le Directeur Général ou un membre du Directoire à exercer à titre privé la profession de pharmacien spécialisé fabrication de produits pharmaceutiques ;

Article 6 : Dans les établissements de fabrication de médicaments exploités en Société A Responsabilité Limitée, le gérant est pharmacien. Les pharmaciens peuvent détenir des parts du capital social mais pas obligatoirement la majorité. Les autres membres de la société sont constitués en priorité de :

- Médecins, Sages-femmes ;
- Autres professionnels paramédicaux ;
- Opérateurs économiques maliens ou étrangers.

Article 7 : Dans les établissements de fabrication des médicaments exploités en Société en Nom Collectif, tous les associés, possesseurs de parts du capital social sont pharmaciens.

PARAGRAPHE 2 : CONDITIONS D'EXPLOITATION DES ETABLISSEMENTS DE FABRICATION DES MEDICAMENTS

Article 8 : Tout postulant désireux d'exploiter un établissement de fabrication, doit adresser au Ministre chargé de la Santé Publique, une demande sur papier timbré, sous le couvert de l'Ordre National des Pharmaciens. Après avis favorable du Ministre chargé de la Santé Publique, celui-ci le transmet au Ministre chargé des Industries, autorité de délivrance de la licence d'exploitation.

A) CONDITIONS COMMUNES

Article 9 : Toute personne physique ou morale désireuse d'exploiter un établissement de fabrication doit fournir les pièces ci-après :

- un projet de création d'emplois avec certificat de visite et de contre-visite de chaque employé ;
- un acte notarié désignant le pharmacien responsable ;
- une preuve que le postulant dispose de locaux, de l'outillage industriel et de l'appareillage scientifique appropriés ;
- 5 exemplaires de l'étude de faisabilité réalisée sur l'établissement avec une mention particulière pour le système de contrôle de la qualité des médicaments fabriqués ou conditionnés ;
- des spécifications sur les substances et les préparations à mettre en oeuvre, la nature des opérations et l'endroit où celles-ci sont effectuées ainsi que les copies des dossiers d'Autorisation de Mise sur le Marché des produits qu'on désire fabriquer ;
- un engagement à respecter les règles de bonnes pratiques de fabrication ;

SECTION IV - DE L'EQUIPEMENT ET DU PERSONNEL

Article 17 : Les établissements de fabrication des médicaments doivent posséder des locaux aménagés, agencés et entretenus en fonction des opérations pharmaceutiques qui sont effectuées, le matériel, les moyens et le personnel nécessaires à l'exercice de ces activités.

Ces établissements de fabrication doivent faire appel à des pharmaciens pour superviser les actes pharmaceutiques ci-après :

- préparation des formes médicamenteuses ;
- contrôle de la qualité des matières premières, produits semi-finis et produits finis ;
- approvisionnement en matières premières et matériaux d'emballage.

Article 18 : Ces établissements sont tenus de contrôler systématiquement, les matières premières qu'ils utilisent et les produits qu'ils fabriquent. Les contrôles doivent être effectués conformément aux protocoles et procédures décrits dans les dossiers d'Autorisation de Mise sur le Marché qu'ils auront produits.

Article 19 : Les établissements de fabrication de médicaments doivent se conformer aux pratiques de bonne fabrication préconisées par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et annexées au présent arrêté.

Article 20 : L'établissement doit disposer des échantillons fabriqués par lui et conservés pendant la durée de leur validité ou pendant cinq ans pour les besoins du contrôle.

CHAPITRE II - DE LA FABRICATION DES AUTRES PRODUITS PHARMACEUTIQUES

Article 21 : Hormis les médicaments dont la préparation et la vente sont réservés aux pharmaciens conformément aux dispositions de l'article 34 du Décret n° 91-106/PRM du 15 Mars 1991, l'autorisation de la fabrication et du conditionnement des autres articles visés par lesdites dispositions peut être accordée par Décision du Ministre chargé de la Santé Publique à toute personne physique ou morale remplissant les conditions suivantes :

- être de nationalité malienne ou ressortissant d'un Etat accordant la réciprocité aux maliens ;
- être âgé d'au moins 21 ans ;
- être titulaire d'un diplôme de Docteur en Pharmacie délivré par l'Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie ou de tout autre diplôme de pharmacien reconnu équivalent ;

- pour une Société A Responsabilité Limitée (SARL), une copie de la décision autorisant le gérant à exercer à titre privé la profession de pharmacien spécialiste de fabrication de produits pharmaceutiques ;
 - pour une Société en Nom Collectif (SNC), une copie de la décision autorisant chacun des associés à exercer à titre privé la profession de pharmacien spécialiste de fabrication de produits pharmaceutiques.
- La licence est délivrée au nom de la Société.

Article 13 : Le bénéficiaire d'une licence dispose d'un délai de cinq (5) ans pour procéder à la création de l'établissement. Passé ce délai, la licence devient caduque sauf prorogation expresse accordée par l'autorité compétente.

Article 14 : La licence est octroyée pour la fabrication de la forme et des présentations prévues dans la demande. A cet effet, elle doit être revue en fonction de l'évolution de la gamme fabriquée, des locaux et de l'équipement industriel.

Toutefois, les modifications pouvant intervenir au niveau des données des articles 9, 11 et 12 sont soumises à l'autorisation préalable du Ministre chargé de la Santé Publique.

Article 15 : En cas de décès, d'empêchement grave ou de démission, du pharmacien responsable ou du pharmacien dont la décision a servi à obtenir la licence d'exploitation de l'établissement de fabrication des médicaments, les dispositions prévues par la loi N° 85-36 ANRM du 12 Avril 1986 portant institution de l'Ordre National des Pharmaciens s'appliquent. Dans le cas d'un établissement exploité en société, les dispositions prévues en la matière par les statuts sont applicables.

Article 16 : Dans les établissements de fabrication des médicaments, doivent être au moins tenus :

- un registre spécial d'entrée et sortie des médicaments ;
- un registre d'entrée et de sortie des autres substances vénéneuses ;
- un registre d'entrée et de sortie des matières premières ;
- un registre de contrôle des matières premières ;
- un registre de contrôle des produits finis ;
- un registre de fabrications ;
- les livres usuels de comptabilité.

Tous ces documents auront été préalablement cotés et paraphés par les autorités compétentes.

Si la plainte porte sur la qualité d'un médicament, elle fera l'objet d'un examen et d'une enquête par le service de contrôle. Les conclusions seront communiquées au plaignant.

Si elle porte sur des effets indésirables, ou sur des accidents imputables au médicament, elles seront traitées par le département médical et les conclusions seront versées aux dossiers de pharmacovigilance.

Si les plaintes sont fondées et font apparaître des éléments nouveaux, elle seront communiquées aux autorités compétentes et des mesures appropriées devront être prises le plus rapidement possible.

9°) Auto-inspection et audit

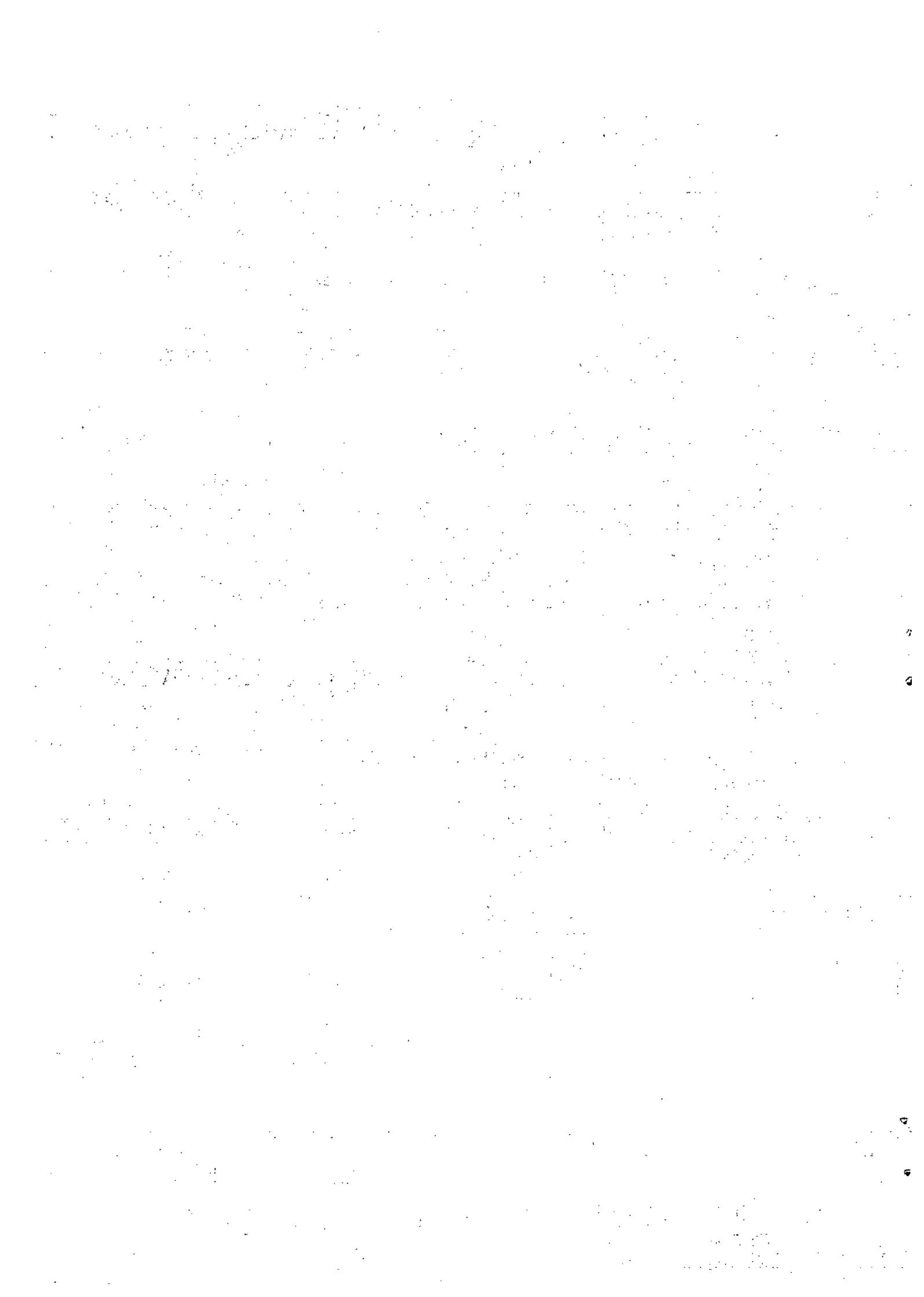
Des experts ou équipes d'experts dûment mandatés par le Ministre chargé de la Santé Publique procéderont à des inspections périodiques pour s'assurer que toutes les prescriptions de fabrication et de contrôle sont rigoureusement suivies. L'auto-inspection est assurée par des personnes de l'entreprise (par exemple, un représentant du contrôle de qualité et un représentant de la production) désignées à cette fin. Elle est effectuée en présence des responsables d'un service et porte sur un cycle de fabrication ou sur une journée de travail. Un rapport est rédigé et commenté au cours d'une réunion avec les personnes concernées, avec des propositions à transmettre à la direction.

L'audit est généralement décidé par la direction générale, pour s'assurer de l'application effective du contrôle de qualité et pour définir de nouvelles mesures. Il a un caractère plus exceptionnel et est pratiqué par des "auditeurs" experts externes à l'entreprise ou, du moins, au siège d'exploitation où l'audit se déroule. Un audit se termine par un rapport adressé directement à la direction générale. Il porte généralement sur la surveillance des personnes, des locaux, du matériel, des documents et de l'organisation du travail durant une semaine.

Le Ministre de la Santé Publique,
de l'Action Sociale et de
la Promotion Féminine



Mme DIAKITE Fatoumata N'DIAVE



- être de bonne moralité ;

- être inscrit à la section B de l'Ordre National des Pharmaciens.

Article 22 : Tout postulant désireux d'exploiter un établissement de fabrication des autres produits pharmaceutiques doit être titulaire d'une licence d'exploitation délivrée par arrêté du Ministre chargé des Industries après avis du Ministre chargé de la Santé Publique.

Article 23 : Tout postulant désireux d'exploiter un établissement de fabrication des autres produits pharmaceutiques, doit adresser au Ministre chargé de la Santé Publique, une demande sur papier timbré à 5.000 F. Cette demande est accompagnée de :

- un acte notarié désignant le pharmacien responsable ;
 - cinq (5) exemplaires de l'étude de faisabilité réalisée sur l'établissement avec une mention particulière pour le système de contrôle de la qualité des produits fabriqués ou conditionnés ;

- une copie de la décision autorisant le postulant à exercer à titre privé la profession de pharmacien spécialiste de fabrication de produits pharmaceutiques ;

- un projet de création d'emplois avec certificat de visite et de contre-visite de chaque employé ;

- une copie des statuts de l'établissement au cas où il est exploité en société ou un acte notarié attestant que la personne physique en est propriétaire ;

- au titre du local ou du terrain utilisé pour l'exploitation :

* l'acte de propriété du terrain ou du local ou le contrat de location ;

* l'indication de l'emplacement exact, la superficie, l'adresse et le plan coté descriptif du local.

Article 24 : Le bénéficiaire d'une licence de fabrication des autres produits pharmaceutiques dispose de cinq (5) ans pour procéder à la création de l'établissement. Passé ce délai, la licence devient caduque sauf prorogation expresse de l'autorité compétente.

CHAPITRE III - DISPOSITIONS FINALES

Article 25 : En cas de désaccord entre le Directeur Général et le responsable de la fabrication au sujet des règles de fabrication, celui-ci en informe le Ministre chargé de la Santé Publique.

Article 25 : Aucun médicament ou autre produit pharmaceutique ne peut être débité à titre gratuit ou onéreux sans Autorisation de Mise sur le Marché délivrée par le Ministre chargé de la Santé Publique.

Article 27 : Les fabricants de médicaments et autres produits pharmaceutiques, ne peuvent les vendre au public, ni au détail.

Article 28 : Tous les établissements visés par le présent Arrêté, sont contrôlés par les services ou agents compétents du Ministère chargé de la Santé Publique et conformément aux dispositions des articles 64 et 65 du Décret n° 91-105/FR du 15 Mars 1991.

Article 29 : Le présent Arrêté sera enregistré, publié et communiqué partout où besoin sera.

Koulouba le 3 OCT. 1991

Le Ministre de la Santé Publique,
de l'Action Sociale et de
la Promotion Féminine

Mme DIAKITE Fatoumata N'DIAYE

Ampliations

- Original..... 1
- P/DRSP-SGG-Cour Suprême..... 3
- Ts Ministères..... 21
- Tous Gouvernorats..... 9
- Ttes Directions Nacc Med..... 6
- Industries..... 1
- Ordres prof. santé..... 3
- Archives..... 1
- ISPM..... 1