

Année Universitaire : 2021-2022

Master Sciences et Techniques GMP

Génie des Matériaux et des Procédés

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES

Pour l'Obtention du Diplôme de Master Sciences et Techniques

L'amélioration de la ligne de fabrication et suivi de stabilité des aérosols médicamenteux

Présenté par:

OUABEDDAIM Saadya

Encadré par:

Pr. IHSSANE Bouchaib (FST)

Dr. BOURICHI Houda (Cipla Maroc)

Mr. BOUNOUIRA Fouad (Cipla Maroc)

Soutenu Le 20 Juillet 2022 devant le jury composé de:

- **Pr. IHSSANE Bouchaib (FST)**
- **Pr. LHASSANI Abdelhadi (FST)**
- **Pr. KANDRI Rodi Youssef (FST)**

Stage effectué à : Cipla Maroc, Ain Aouda/Rabat



2021/2022

Master Sciences et Techniques : Génie des Matériaux et des Procédés

Nom et prénom: OUABEDDAIM SAADYA

Titre: L'amélioration de la ligne de fabrication et suivi de stabilité des aérosols médicamenteux

Résumé

Ce travail présente les méthodes du contrôle de la qualité des aérosols médicamenteux dans un cadre plus large d'assurance et de gestion de la qualité, il définit des méthodes statistiques pour le contrôle de la qualité et stratégie de contrôle par la maîtrise statistique des procédés MSP, en contribution et implantation de divers outils de qualité et amélioration tel que la DMAIC, diagramme causes-effets, analyse de Pareto.

Ce manuscrit présente aussi les aspects de qualité relative aux études de stabilité de leur importance de suivre le médicament tout au long de sa vie, pour s'assurer celui-ci est toujours conforme aux spécifications jusqu'à péremption dans les conditions de stockage définies. En effet, les études de stabilité ont la particularité d'être le seul lien avec le site de production une fois que les médicaments quittent la production, ils nous permettent d'avoir la manière avec laquelle les médicaments ont produit.

Mots clés: Aérosol médicamenteux, MSP, DMAIC, Carte de contrôle, Capabilité, Etude de stabilité

Dédicace

*Louange à Dieu seul, le tout puissant, plein de miséricordes. Grâce à lui ce travail a pu être
achevé.*

A mes très chers parents

*Aucun mot ne saurait exprimer mon amour, mon respect, mon affection et ma considération
pour vous, pour tous les sacrifices que vous avez consentis pour mon éducation et mon bien
être.*

Que Dieu, le Tout Puissant, vous garde et vous procure bonheur et santé.

A ma sœur et mes frères

*Qui me redonne force, courage, et espoir. Ce n'est que grâce à vous que je réussis chaque
jour un peu plus.*

A tous mes amis

Qui n'ont jamais cessé d'accorder leur attention et leurs conseils.

A tous les membres de ma grande famille

Pour leur soutien, son affection, sa patience, et ses prières.

A mes professeurs et formateurs

*Pour leurs compréhensions, leurs conseils qui nous ont dirigés vers le chemin de succès et qui
nous ont aidés tout au long de notre cursus universitaire et professionnel.*

Remerciements

Au terme de ce projet de fin d'études, je souhaite adresser mes sincères remerciements au directeur et responsables de l'entreprise **Cipla Maroc** de m'avoir accueilli pour effectuer ce stage en m'offrant ainsi la possibilité d'acquérir une formation très enrichissante.

Je tiens à remercier mes encadrants de la société, **Mme BOURICHI Houda** et **Mr BOUNOURIRA Fouad**, pour leur disponibilité tout au long de la réalisation de ce travail en m'intégrant rapidement au sein de l'entreprise, avec la contribution à la progression de ce projet grâce à leurs précieux conseils qui ont été utiles à l'alimentation de réflexion, sans oublier leur participation au cheminement de ce rapport.

Je tiens aussi à remercier mon encadrant académique professeur **IHSSANE Bouchaib**, pour son aide, ses encouragements et les précieux conseils qu'il m'a prodigués tout au long du projet.

Je suis très sensible et reconnaissant aux membres du Jury à savoir **Pr. LHASSANI Abdelhadi** et **Pr. KANDRI Youssef** pour l'honneur et le privilège que vous nous accordez en acceptant examiner ce modeste travail.

Mes précieux remerciements s'adressent à toute **l'équipe pédagogique de la Faculté des Sciences et Techniques de Fès**, ainsi à tous les intervenants professionnels responsables de la formation Génie des Matériaux et des procédés, qui par leurs paroles, leurs écrits, leurs conseils et leurs critiques ont guidé nos réflexions et qui nous ont fourni les outils nécessaires à la réussite de nos études universitaires.

J'aimerais remercier **tous les personnels de Cipla Maroc**, qui étaient toujours prêt à répondre positivement à mes demandes, et pour leurs aides et leur gentillesse qui m'ont permis de passer mon stage dans les meilleures conditions.

Enfin, à toute personne ayant contribué de près ou de loin à la réalisation de ce projet, trouvent ici l'expression de mes sentiments les plus distingués.

Liste des tableaux :

Tableau 1 : fiche signalétique de Cipla Maroc.....	3
Tableau 2 : Historique des aérosols.....	9
Tableau 3 : les coefficients de calculs des limites de carte de contrôle.....	19
Tableau 4 : Les interprétations des cartes de contrôles moyenne et d'étendu.....	20
Tableau 5 : Tableau d'explication de la méthode QQQQCP.....	25
Tableau 6 : grille de cotation de la fréquence, gravité et détection.....	26
Tableau 7 : les conditions d'entreposage et la périodicité des tests de stabilité réel et accélérées.....	30
Tableau 8 : Correspondance entre impacteur à cascade Andersen et l'arbre bronchique.....	34
Tableau 9 : Formalisation de problème en raison de QQQQCP.....	37
Tableau 10 : Les résultats d'AMDEC.....	42
Tableau 11 : Classement de défaillance selon leurs criticités.....	43
Tableau 12 : Les Action correctifs.....	44
Tableau 13 : les équations des droites de régression de trois lots.....	47

Liste des figures :

Figure 1 : Organigramme d'Usine Cipla Maroc.....	3
Figure 2 : Schéma de processus général de production au sein de CIPLA MAROC.....	7
Figure 3 : Anatomie de la voie pulmonaire.....	10
Figure 4 : les différents Mécanisme de déposition au sein l'arbre bronchique.....	12
Figure 5 : Schéma d'un inhalateur.....	13
Figure 6 : Schéma d'une valve.....	13
Figure 7 : Exemple de carte de contrôle.....	18
Figure 8 : Différence entre procédé capable et un procédé non capable.....	22
Figure 9 : La différence entre production centrée et décentrée.....	23
Figure 10 : Logigramme d'étude de stabilité.....	31
Figure 11 : Enceint climatique.....	32
Figure 12 : Impacteur à cascade Andersen.....	34
Figure 13 : Test de normalité (test d'Anderson-Darling).....	38
Figure 14 : Histogramme des données des échantillons.....	38
Figure 15 : Carte de contrôle des moyennes.....	39
Figure 16 : Carte de contrôle d'étendue.....	40
Figure 17 : Test de capabilité.....	40
Figure 18 : Diagramme d'Ishikawa.....	41
Figure 19 : Diagramme de Pareto de défaillance.....	43
Figure 20 : logigramme de contrôle.....	45
Figure 21 : Représentation de dosage de PA de trois lots.....	46
Figure 22 : diagramme de durée d'entreposage pour les 3 lots.....	47
Figure 23 : Représentation graphique de teneur en eau de trois lots.....	48
Figure 24 : Représentation graphique de teneur en alcool de trois lots.....	48
Figure 25 : représentation graphiques des résultats des essais accélérés : (a) : dosage de PA ; (b) : teneur en eau ; (c) : teneur en alcool.....	49

Liste des abréviations :

AC : Articles de conditionnement

AM : Aérosol médicamenteux

AMDEC : Analyse des modes de défaillances de leurs effets et de leurs criticités

BPCO : Broncho-Pneumopathie chronique obstructive.

BPF : Bonnes pratique de fabrication

CFC : Chlorofluorocarbure

DAMM : Diamètre aérodynamique massique médian

EMA: European Medicines Agency

FDA: Food and Drug Administration

HFA: Hydroflouroalcane

ICH: International Council for harmonisation (conseil international pour l'harmonisation)

IPC: In Process Control

ISO: International Standardisation Organisation

KF: Karle Fisher

LCQ : laboratoire de contrôle de qualité

LCI : Limite de contrôle inférieure

LCS : limite de contrôle supérieure

MP : Matière premier

MSP : Maitrise statistique des procédés

OOS: Out of specification.

OOT: Out of tendances

PA : principe actif

PF : produits fini

SNC : système nerveux centrale

QQOOC : Quoi ?, Qui ?, Où ?, Quand ?, Comment ?, Pourquoi ?

Table de Matière :

Introduction générale.....	1
Chapitre I : Présentation de CIPLA MAROC et généralité sur les aérosols.....	2
I- Présentation de CIPLA Ltd :	3
II- CIPLA Maroc :.....	3
II-1- Fiche signalétique de CIPLA Maroc.....	3
II-2. Les différents services de Cipla Maroc :	4
I-3- Processus générale de production au niveau de Cipla Maroc	7
III- Généralités sur les aérosols	9
III-1- Définition :.....	9
i- Aérosol :.....	9
ii- Les aérosols médicamenteux :.....	9
III-2- Historique :	10
III-3- Fonctionnement :	11
i- La voie pulmonaire :.....	11
ii- L'aérothérapie :	12
iii- Les avantages et les inconvénients de l'aérosolthérapie :	13
iv- Composition et conditionnement :.....	14
IV- Description du procédé de fabrication des aérosols :	14
Chapitre II : Cadrage du projet.....	15
I- Maîtrise statistique des procédés :	17
I-1- Définition :	17
I-2- Objectif et intérêt de la MSP :	17
I-3- Les avantages de la méthode maîtrise statistiques des procédés :	18
II- Démarche DMAIC :	25
II-1- Les étapes de la démarche :	25
II-2- Les outils d'analyse :.....	26
i- La méthode de QQQQCP :.....	26
ii- Diagramme d'Ishikawa :	26
iii- Processus d'AMDEC :	27
iv- Méthode de Pareto :.....	27
III- Stabilité des médicaments :	28
III-1- Définition :.....	28
III-2- Objectif d'étude de stabilité :.....	28
III-3- Programme de suivi de la stabilité :.....	28

III-4- Type des études de stabilités :.....	29
i- Etude de stabilité d'enregistrement :	29
ii- Etude de stabilité On-going :.....	29
iii- Etude de stabilité en cas de déviation significative :	30
III-5- Sélection des lots :	30
III-6- Conditions de stockage :.....	30
III-7- Présentation et évaluation des résultats de stabilité :	31
III-8- Méthodologie d'étude de stabilité :	31
IV- Les équipements et les analyses de l'étude de stabilité des AM :	33
IV-1- les équipements d'entreposage :.....	33
IV- 2- Les analyses de l'étude de stabilité des AM :.....	33
Chapitre III : Partie expérimentale	36
I- La mise en place de la MSP sur le procédé de fabrication en contribution de la démarche DMAIC	37
I-1- Introduction :	37
I-2- Matériel et Méthode :	37
I-3 Application de démarche DMAIC :	38
a- Première phase : Définir.....	38
b- Deuxième phase : Mesure	38
c- Troisième phase : Analyse.....	42
d- Quatrième phase : Amélioration.....	44
e- Cinquième phase : Contrôler	45
II- Etude de suivi de stabilité des AM :.....	47
II-1- Produit fini :	47
II-2- Présentation et discussion de résultats des résultats :.....	47
a- Les résultats des essais en condition réel :	47
b- Les résultats des essais de conditions accélérées :	50
II-3- Conclusion :	51
Conclusion générale.....	51
Annexes.....	53
Références.....	54

Introduction générale :

Après les phosphates, l'industrie pharmaceutique marocaine constitue la deuxième activité chimique du Maroc et occupe la deuxième place à l'échelle du continent africain. Elle s'est rapidement développée ces dernières années pour répondre aux besoins nationaux et aussi pour réaliser des ouvertures sur les marchés étrangers.

La production pharmaceutique regroupe l'ensemble des opérations de transformation des matières en produits finis. Elle répond à des normes de qualité nationale et internationale très strictes dans le but de garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité et la stabilité des médicaments produits.

Pour cela, les industries pharmaceutiques doivent se soumettre aux BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication), ces règles sont destinées à assurer la qualité des médicaments et leur conformité aux spécifications comprises dans les dossiers d'enregistrement, elles concernent les locaux, le matériel, le personnel et le processus de fabrication.

Dans ce cadre, il s'inscrit mon projet de fin d'étude, réalisé au sein de CIPLA MAROC, qui vise le développement et le contrôle de qualité des produits liés aux infections respiratoires, particulièrement les aérosols médicamenteux (les inhalateurs). Puisque cette technologie des médicaments est la première fois qu'elle est fabriquée au Maroc.

Ce rapport décrivant ce travail sera subdivisé en trois chapitres essentiels :

- ✓ Le premier chapitre est consacré à la présentation de l'organisme d'accueil et donne une généralité sur les aérosols.
- ✓ Le deuxième chapitre présentera le contexte général, il s'agit des moyens de contrôle de qualité des aérosols médicamenteux au cours de production (in process), ainsi les différents aspects liés aux études de stabilité après leur élaboration et mise en œuvre des protocoles d'étude (organisation et méthodologie).
- ✓ Le troisième chapitre sera consacré à l'étude expérimentale des moyens de suivi étudiés, à la présentation des résultats et aux interprétations correspondantes.

Chapitre I

Présentation de l'entreprise et généralité sur les aérosols

I- Présentation de CIPLA Ltd :

Cipla Ltd est l'une des principales sociétés pharmaceutiques en Inde. La société se concentre sur le développement de nouvelles formulations et dispose d'une large gamme de produits pharmaceutiques. Le portefeuille de produits comprend plus de 1500 produits dans une large gamme de catégories thérapeutiques. Cipla Ltd a été constituée en 1935 sous le nom de Chemical Industrial & Pharmaceutical Laboratoires Ltd.

Khwaja Abdul Hamied, le fondateur de Cipla, a donné à la société toutes ses formules brevetées et exclusives pour plusieurs drogues et médicaments sans facturer aucune redevance. Le 17 août 1935, Cipla a été enregistrée en tant que société anonyme avec un capital autorisé de Rs 6 lakh (75943,98 MAD) [1].



Dr. K A Hamied
Fondateur de CIPLA
1898-1972

II- CIPLA Maroc :

Cipla ltd est représenté au Maroc depuis 2015 sous le nom de Cipla Maroc, par l'inauguration de la première unité de fabrication d'inhalateurs à Ain Aouda, qui répond au besoin d'accès aux produits respiratoires de millions des Marocains.

Cipla Maroc se concentre actuellement sur deux segments thérapeutiques, produits respiratoires couvrant l'asthme, la BPCO et la rhinite allergique, et produits du SNC traitant la dépression, la schizophrénie et le trouble bipolaire. Avec un important pipeline de produits en cours d'enregistrement. Cipla Maroc vise à enrichir l'arsenal thérapeutique des professionnels de santé, et surtout, à favoriser l'accès du plus grand nombre de produits de haute qualité, quel que soit leur lieu de résidence ou leurs revenus [1].

II-1- Fiche signalétique de CIPLA Maroc

Les indications générales concernant le Cipla Maroc sont présentées dans le tableau 1 :

Tableau 1 : fiche signalétique de Cipla Maroc

Forme juridique	Société Anonyme
Capitale	136 817 000 DH
Secteur d'activité	Pharmaceutique
Date de création	2015
Date de démarrage	2018
Chiffre d'affaire	17 millions de dollars
Effectif	60
Adresse	Siège sociale : 1 ^{ère} étage immeuble B, Résidence Ben Mahyou, Angle rue Ibnou Toufail et Abdelhak Ben Mahyou Casablanca Usine : Oum Azza, Ain Aouda, Rabat
Site web	https://www.cipla.com/cipla-morocco

II-2. Les différents services de Cipla Maroc :

Cette société dispose des services suivants :

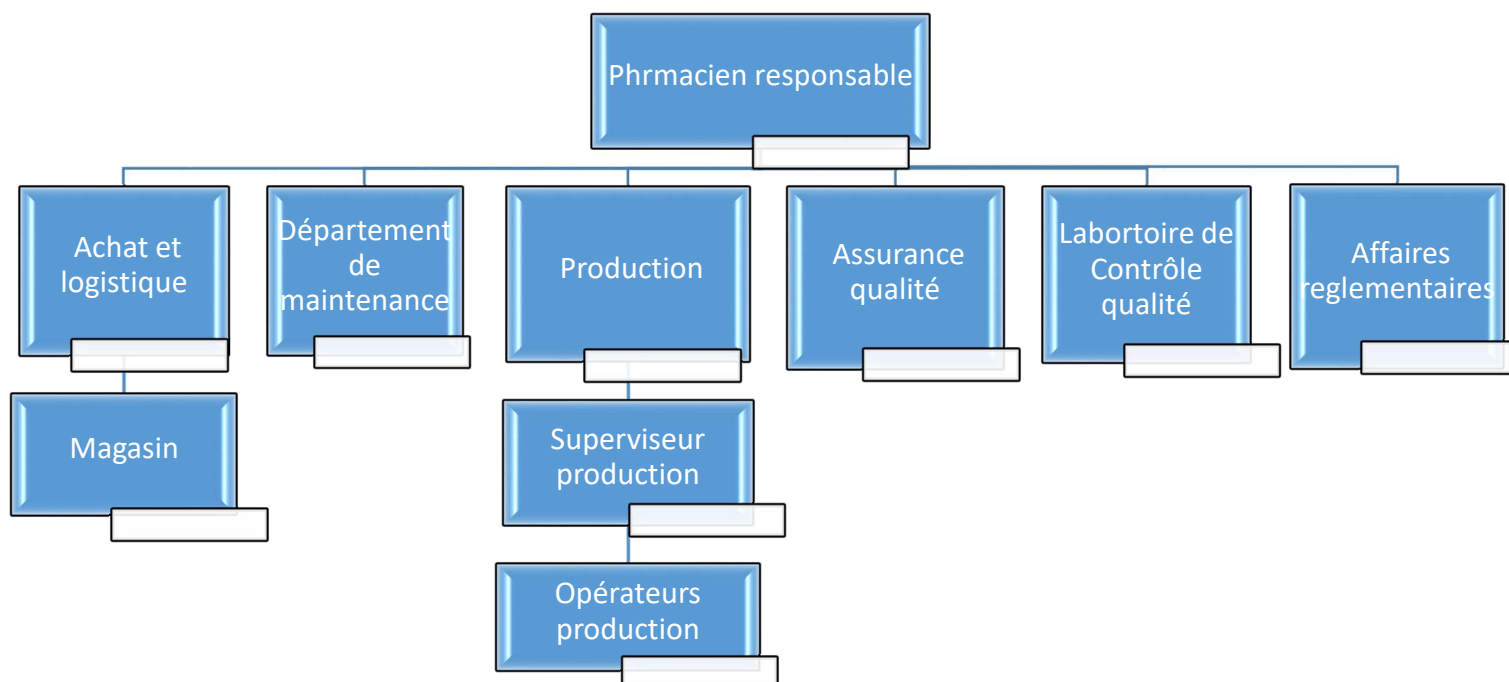


Figure 1 : Organigramme de Cipla Maroc site Ain

- **Service d'achat et logistique :**

Le département d'achats et logistique est responsable de définir les besoins d'entreprise et la stratégie d'achat du site. Il négocie l'ensemble des achats du site au meilleur niveau de qualité, coût et service dans le respect des engagements éthiques de l'entreprise, la réception des commandes (MP, AC, produits finis importés). Ainsi le suivi de stock et l'exportation « on time »

- **Service de maintenance :**

Ce service s'occupe de l'entretien et de la mise en service de tous les équipements de production et l'alimentation de l'usine en énergie. Il s'assure aussi l'entretien et le suivi des installations de production et la maintenance de ses machines.

- **Service d'assurance de qualité :**

Assurance de qualité est l'ensemble des actions préétablies et systématiques nécessaires pour donner la confiance appropriée en ce qu'un produit ou service satisfera aux exigences données relatives à la qualité.

Elle est basée sur le contrôle du service rendu, et la mise en place d'actions préventives. Elle prouve au client que l'entreprise a pris en compte ses besoins et ses attentes.

Parmi les activités de ce service :

- Vérification de la mise en place et de la conformité du système qualité défini.
- Vérification de la cohérence, de l'application des procédures qualité et de la réglementation en matière de qualité.
- Evaluation de la criticité des rapports d'investigation de résultats OOT/OOS/anomalies/non conformités/déviations/réclamations.
- Participation au suivi de la qualité pharmaceutique des produits exploités.

- **Laboratoire de Contrôle de qualité :**

Selon la définition internationale de la qualité donnée par la norme ISO 8402 : « la qualité est l'ensemble des caractéristiques intrinsèques d'une entité qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire les besoins exprimés ou implicites ».

Donc le laboratoire de contrôle de qualité (LCQ) s'assure que les médicaments sont correctement fabriqués selon les bonnes pratiques de fabrication pour les mettre sur le marché. Le responsable contrôle qualité des médicaments intervient depuis la réception des matières premières jusqu'au contrôle qualité des produits finis. Au niveau de LCQ de Cipla Maroc, on trouve qu'il est constitué de cinq sections :

- **Section de de contrôle des matières premières :** Cette section est consacrée pour le contrôle et l'analyse de toutes les substances actives pour vérifier les caractéristiques correspondant aux spécifications définies dans les dossiers d'enregistrement et les pharmacopées européens.
- **Section de contrôle de stabilité des produits finis :** C'est la section de suivi de la stabilité des médicaments. Ce contrôle se fait sur des échantillons de produits finis entreposés dans des conditions de température et d'humidité bien déterminées normales et accélérés, par un ensemble des analyses de façon périodique toute la durée de péremption de produit.
- **Section de contrôle des articles de conditionnement :** C'est la section où tous les articles de conditionnement (les étuis, les notices, Les étiquettes...) subissent des tests de contrôle (couleur, l'impression, la taille, le poids) pour vérifier ses caractéristiques correspondant aux spécifications établies par le fabricant.
- **Section de contrôle de qualité de produits finis :** Une fois que les médicaments sont conditionnés (mis en étui avec la date de péremption), des échantillons sont prélevés pour subir des contrôles physico-chimiques et microbiologiques afin de déterminer leur qualité avant la mise en vente.

Nous signalons aussi que LCQ est également responsable de ces émissions :

- La gestion de l'échantillonnage du site.
- Qualification et suivi métrologique des équipements de laboratoire.
- Réalisation des transferts analytiques.
- Participation aux programmes de validation des procédés de fabrication ainsi qu'à la validation de procédé de nettoyage.
- L'évaluation des dossiers des analyses.

I-3- Processus générale de production au niveau de Cipla Maroc

Au sein de la société Cipla Maroc, les matières premières reçus connaissent un circuit depuis leur arrivée jusqu'à la production de produit fini.

❖ La réception des matières premières et les contrôles :

En plus du suivi des produits durant la fabrication, la première étape consiste à valider la conformité des matières premières par des analyses et contrôles de qualité effectués sur la poudre de principe actif, gaz HFA et les articles de conditionnement.

❖ La centrale de pesage :

La pesée est une étape primordiale dans notre procédé, elle conditionne la taille de lots et par conséquent la dose.

La salle de pesage est équipée par une balance électronique, et les conditions environnementales sont contrôlées par un enregistreur autonome de température et d'humidité.

❖ La production (zone de fabrication et zone de conditionnement) :

Dans la zone de production la circulation se fait dans un sens unique (sous la forme de la lettre U), de tels sorts aucun croisement entre matière première et produit fini n'est possible.

La zone de production est une zone indépendante sur un seul étage et renferme trois salles : salle de pesage, atelier de fabrication et salle de conditionnement.

Dans la zone de conditionnement dans laquelle le conditionnement secondaire commence après les résultats de conformité des produits semi fini par le laboratoire de qualité.

❖ Le magasin des PF :

L'ensemble du lot est bloqué dans un magasin où des prélèvements d'échantillons sont réalisés par le laboratoire de contrôle. Les produits seront donc stockés en zone de quarantaine jusqu'à leur libération.

❖ Libération :

Elle peut être considérée comme le dernier maillon de la chaîne de fabrication d'un médicament. C'est une étape critique qui engage la responsabilité du pharmacien responsable, assurance de qualité et le laboratoire de contrôle de qualité. Elle peut donc aboutir soit à une décision d'acceptation du produit fabriqué ou importé, soit au contraire à une décision de refus et de retrait.

Le schéma de la figure 2 donne plus de détails sur le processus de production.

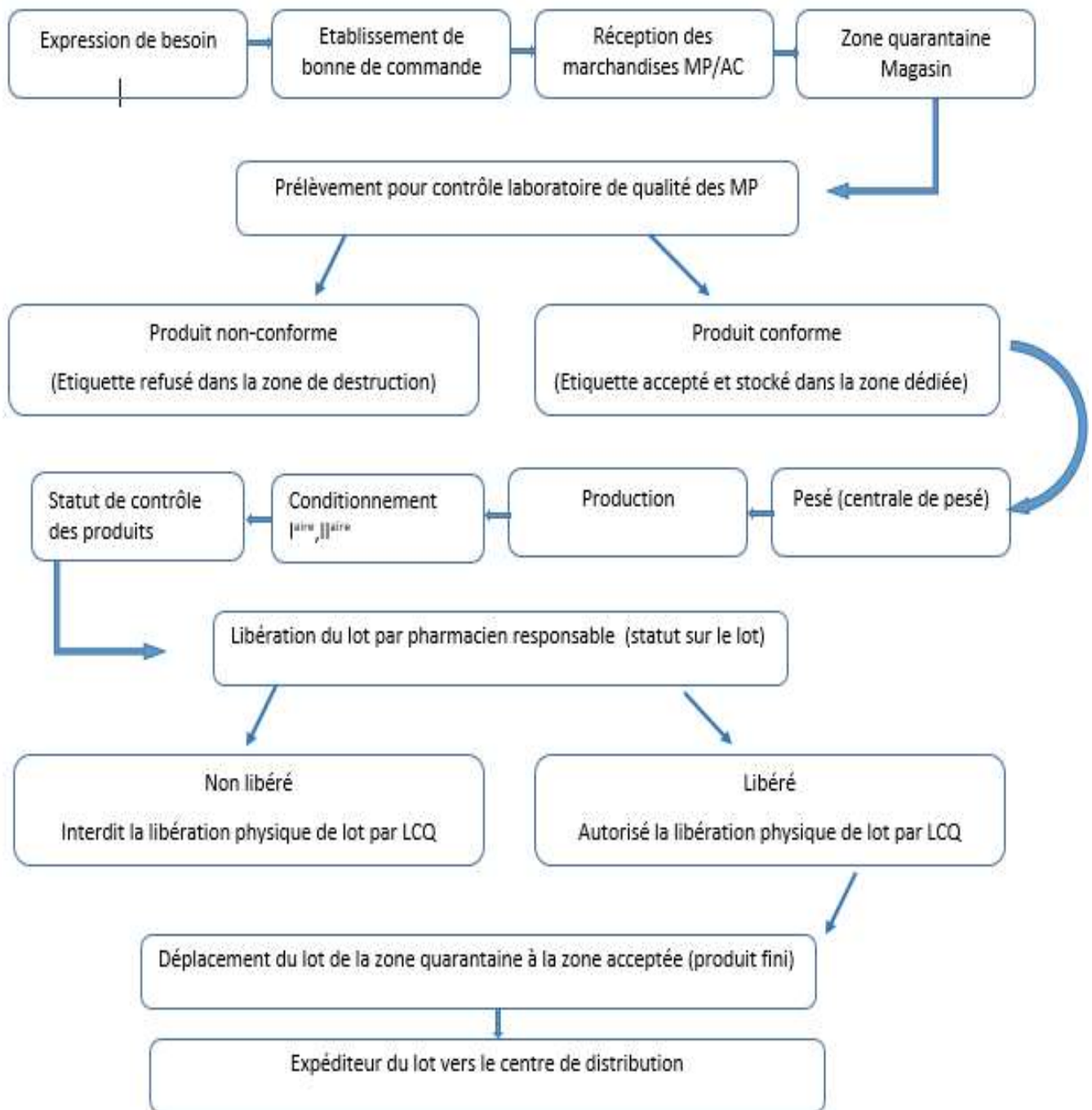


Figure 2 : Schéma de processus général de production au sein de CIPLA MAROC

III- Généralités sur les aérosols

III-1- Définition :

i- Aérosol :

L'étymologie grec d'aérosol : (aér : air ; sol : solution) signifie une solution dans l'air, cette traduction laissant donc présager les définitions qui vont suivre.

Le terme aérosol a été défini pour la première fois en 1932 comme un système formé des particules liquides et solides dispersées ou transportées par un gaz.

Par la suite, de nombreux auteurs ont donné leur propre définition de l'aérosol, nous retiendrons donc qu'un aérosol est une suspension à l'état de fins particules d'un solide ou d'un liquide dans un gaz. L'aérosol doit être stable, ses particules (ou micelles) ne doivent pas s'agréger entre elle et leur vitesse de chute doit être négligeable.

Le diamètre des particules peut être compris entre 0.001 et 100 micromètre ou micron [2].

ii- Les aérosols médicamenteux :

Les aérosols médicamenteux, quant à eux obéissent à deux contraintes : ils doivent pénétrer dans la voie respiratoire et ils ne doivent pas être exhalés. Pour ces raisons la définition de l'aérosol est applicable en ajoutant une contrainte de dimension du diamètre des particules 0,01 à 15 micromètres.

Ils sont inscrits au Codex qui les définit ainsi : ce sont des suspensions dans l'air ou dans d'autre gaz, de fines particules solides ou liquides dont le diamètre moyen est inférieur à 5 μ . Ils sont utilisés pour introduire les médicaments dans les alvéoles pulmonaires sans rétention appréciables dans les voies respiratoires supérieures (administration pulmonaires).

Ils sont aussi décrits dans le manographe de la 7^{ème} édition de la pharmacopée européenne : « Les préparations pour inhalation sont des préparations liquides ou solides destinées à être administrées dans les poumons sous forme de vapeurs ou d'aérosols, en vue d'une action locale ou systémique. Elles contiennent une ou plusieurs substances actives qui peuvent être dissoutes ou dispersées dans un excipient approprié. »

Trois systèmes d'inhalation sont actuellement présents :

- Les aérosols doseurs pressurisés avec gaz propulseur, avec ou sans chambre d'inhalation,
- Les inhalateurs de poudre sèche

- Les nébuliseurs qui permettent de former un nuage de particules extrêmement fines appelé brumisat.

III-2- Historique :

Les aérosols médicamenteux tels que nous les connaissons actuellement se sont développés à partir des années 1950 et sont devenus le système d'administration privilégié des agents thérapeutiques utilisés dans le traitement de l'asthme, de la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) et des autres maladies respiratoires locales. E. Biancani, M. Delaville et R. Tiffenau firent les premiers essais d'administration des médicaments par voie pulmonaire, travaux publiés dans les *Comptes-Rendus de l'Académie de Médecine* en 1940. En pleine guerre alors qu'ils travaillaient aussi dans laboratoire Z N°384 des armées avec Joliot-Curie et D. Bargeton sur les gaz de combat. On se retourne vers le passé (Tableau 2) pour chercher comment transformer un liquide contenant un principe actif en particules fines sous pression d'un gaz [3].

Tableau 2 : Historique des aérosols [3]

Date	Brevet	Description
1862	Américain	Nébulisation de liquide se trouvant dans un flacon grâce à une valve munie d'un tube prolongeur
1884	Allemand	Même chose que le précédent
1923	Français	Société chimique des usines du Rhône : récipient métallique pour conserver et projeter des liquides parfumés, sous pression, contenant de chlorure d'éthyle et d'autre liquide sous pression mélangé avec des parfums
1927	Norvégien	Eric Rotheim : récipient rempli d'un propulseur liquide solvant et donnant une pression
1942	Norvégien	Goodhu et Sullivan utilisent ce principe pour pulvériser des insecticides, avec comme propulseur le « Chlorofluorocarbène 12 »
1943	Américain	« Bombes aérosols », nom donné par les « marines » se battant dans le Pacifique contre les Japonais, et qui devaient faire face à un autre ennemi, les moustiques.

Ces divers dispositifs n'étaient pas utilisés pour le traitement de l'asthme. C'est le docteur G. Maison, conseiller médical aux Laboratoires Riker, qui est le père des aérosols médicamenteux. Le premier aérosol est donc commercialisé en 1956 et dans les 10-15 ans qui suivirent, il y eut une rapide croissance de l'utilisation de ces aérosols pressurisés. Le nombre de molécules actives et surtout de classes thérapeutiques présentes sous forme d'aérosols reste limité mais différents systèmes d'administration existent. [3-5]

III-3- Fonctionnement :

Pour mieux comprendre le fonctionnement d'un aérosol, il est important de faire un rappel sur l'anatomie du système respiratoire.

i- La voie pulmonaire :

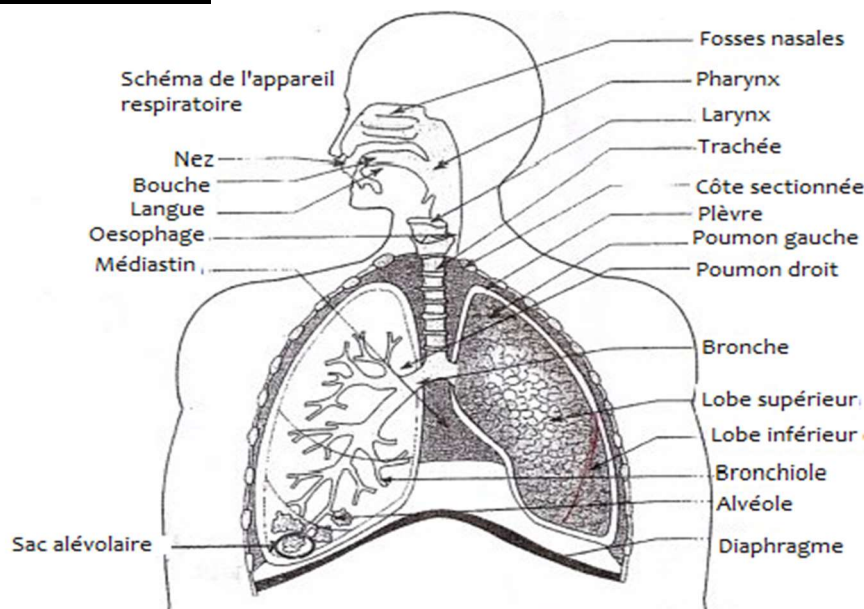


Figure 3 : Anatomie de la voie pulmonaire

Les voies aériennes supérieures correspondant au début de système respiratoire (voir la figure 3) comprennent la cavité nasale, le pharynx subdivisé en nasopharynx (Fosses nasales), oropharynx, et larynx. Les voies aériennes profondes sont extra ou intra-pulmonaires :

- Les voies aériennes profondes extra-pulmonaires comportent la trachée et les deux bronches. Celle-ci pénètre dans les poumons au niveau du hile.
- Les voies aériennes profondes intra-pulmonaires se divisent dans le poumon droit en trois bronches lobaires et dans le poumon gauche en deux bronches lobaires [6].

A leur tour, celles-ci se ramifient en dix bronches segmentaires à droite et huit à gauche. Les bronches segmentaires se subdivisent ensuite en bronches de plus en plus petites et qui se terminent par des bronchioles.

Et enfin les alvéoles correspondent à de petit sacs dans lesquels la barrière air-sang. En effet la paroi alvéolaire, très mince et richement vascularisée, permet les échanges gazeux. La surface d'échange est d'environ 100m².

ii- L'aérophérapie :

L'aérosolthérapie consiste à l'administration d'un principe actif (médicament) par voie d'aérosol dans le tissu pulmonaire. Par le biais d'un aérosol-doseur ou d'un inhalateur de poudre sèche, les particules solides du médicament sont mises en suspension dans l'air ou réduit en poudre dans le but d'être inhalées.

La probabilité de dépôt d'un aérosol à un niveau donné des voies aériennes dépend de trois facteurs principaux : l'anatomie de l'arbre bronchique, la technique d'inhalation et les caractéristiques physico-chimiques de l'aérosol. En effet, pour permettre une déposition pulmonaire optimale, un aérosol thérapeutique doit posséder un diamètre aérodynamique massique médian (DAMM) de l'ordre de 3µm. Et le patient lui-même (l'âge, la morphologie de la sphère oto-rhino-laryngée, une broncho-constriction) [6].

Les poudres se déposent dans l'appareil respiratoire selon trois mécanismes qui sont montrés dans la figure 4 et qui sont :

- **Impaction** : les grosses particules (d'un diamètre supérieur à 8µm), animées d'une grande vitesse, ne franchissent pas la sphère ORL : elles percutent la paroi des voies aériennes supérieures
- **Sédimentation** : les petites particules respirables de 1 à 5µm, parvenues dans les bronchioles, répondent au phénomène de la sédimentation : elles tombent, grâce à la pesanteur (gravité), et favorisées par une éventuelle apnée de quelques secondes, elles vont se déposer sur l'épithélium bronchique.
- **Diffusion** : elle concerne les fines particules de diamètre inférieur à 0,5µm. Ces particules sont animées de mouvements browniens ; seulement 20 % d'entre elles se déposent par collision avec les autres molécules, le reste étant expulsé au cours de l'expiration.

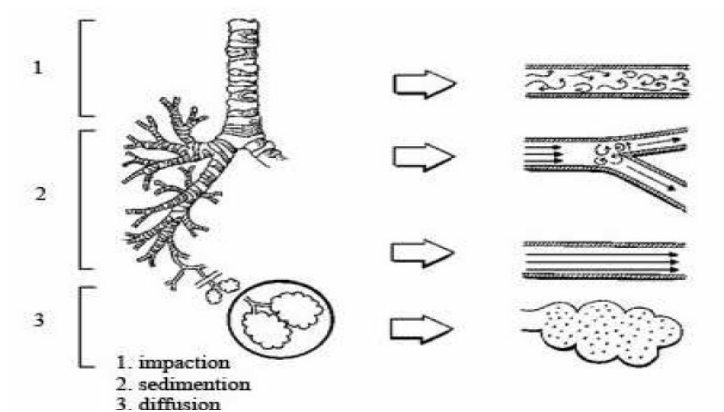


Figure 4 : les différents Mécanisme de déposition au sein l'arbre bronchique [7]

iii- Les avantages et les inconvénients de l'aérosolthérapie :

L'aérosolthérapie ou bien cette forme pharmaceutique (aérosol) présente nombreux avantages :

- ✓ En tout premier lieu, la recherche d'un autre voie (ni parentéral, ni orale) avait pour but de ne pas surcharger des voies largement sollicitées et d'emmener le principe actif directement sur son site d'action. L'utilisation des aérosols dans les maladies respiratoires paraissait alors judicieuse. De plus, la diminution des effets secondaires était un argument de poids.
- ✓ La pénétration au niveau de l'organe cible permet de réduire la quantité de principe actif par rapport à d'autre voie d'administration.
- ✓ La voie inhalée permet, en outre, de délivrer localement des quantités de produit importantes.
- ✓ La possibilité d'atteindre des endroits d'accès difficile tels que les cavités nasales, en particulier sinus.
- ✓ Non douloureuse et délai d'action est rapide.

Concernant les inconvénients : malheureusement leur utilisation reste complexe, car ils nécessitent une bonne coordination main-inspiration, ce qui les rend inutilisables avant l'âge de 7-8 ans et difficiles à utiliser par les personnes âgées. L'utilisation des chambres d'inhalation présente un intérêt qui est de pallier à ce problème de coordination main-inspiration [1 ; 7].

iv- Composition et conditionnement :

Les aérosols en particulier les aérosols doseur pressurisé se constituent par trois parties principales :

- Un cartouche (canister) qui contient la suspension /solution, qu'est souvent formé par l'aluminium.
- Une valve doseuse permettant de libérer les bouffées de suspension/solution. (voir la figure 6)
- Un actionneur (applicateur) en plastique (polyéthylène) permettant d'exercer une pression sur la valve.

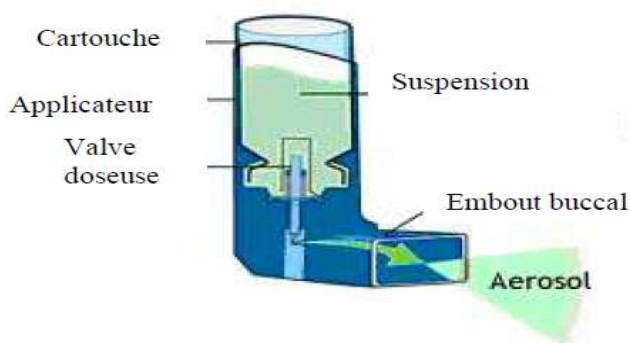


Figure 5 : schéma d'un inhalateur.



Figure 6 : schéma d'une valve

Concernant le contenant de l'aérosol, il est constitué d'un principe actif ou bien deux principes actifs selon la formulation de médicament, avec des excipients sous forme de particules ayant un diamètre compris entre 3 à 5 μ dispersés sous forme d'une poudre fine, dans un gaz propulseur sous haute pression (à 4000 KPa).

Généralement le gaz HFA 134a (Hydrofluoroalcane CF_3-CFH_2) non dangereux pour la couche d'ozone comme l'ancien gaz propulseur utilisé CFC, et tension active (lécithine) ou l'alcool ajouté pour diminuer l'agglomération des cristaux de principe actif [7].

IV- Description du procédé de fabrication des aérosols :

Généralement les aérosols sont fabriqués au sein de CIPLA Maroc dans des conditions de température, humidité et de pression bien contrôlées, selon les étapes suivantes :

1- Préparation de suspension :

Introduction de la quantité de principe actif pesée dans le récipient homogénéisateur avec une quantité de gaz.

Démarrage de l'homogénéisateur avec une vitesse bien définie dans un temps déterminé.

Transfert de suspension du récipient d'homogénéisateur au récipient de mélange en augmentant avec le temps la vitesse de l'agitateur du récipient de mélange.

2- L'emplacement et le sertissage :

Dans un endroit où sont déposés les cartouches par groupes, de façon verticale. Au fur et mesure de leur progression, l'espace se rétrécit petit à petit, afin de ne laisser le passage qu'un seul cartouche à la fois. Et de la même manière pour les valves.

Dépôt des valves sur les cartouches et le sertissage des valves par les machines selon des paramètres prédéterminés de hauteur /diamètres de sertissage.

3- Remplissage des canisters :

Après avoir ouvert la sortie du récipient de mélange et démarrage de recirculation de la suspension, le remplissage en suspension, il se fait à l'aide d'une pompe à une température constante toute la durée de circulation de suspension et de remplissage. En effet, les variations de température ont un effet sur le poids de produit fini, et aussi cette étape demande le contrôle de vitesse, statut de circulation de suspension et de pression.

4- Contrôle de poids :

Un tapis d'acheminement permet de transporter les canisters progressivement jusqu'à leur sortie vers une trieuse pondérale haut performance.

Les cartouches alors, subissent un tri pondéral avec laquelle les cartouches défectueux sont éjectés et séparés par attribut de façon dynamique, et le procédé continu sans interruption.

Les cartouches acceptés sont continus leur enchainement dans tapis longe de quelque cm jusqu'à leur arrangement en sens inverse dans un plateau de plastique par les opérateurs de fabrication.

5- Quarantaine :

Transfert des plateaux de plastic remplis vers la zone quarantaine en gardant leur orientation inverse pendant 14 jours.

6- Zone de conditionnement :

Après les 14 jours, de quarantaine les cartouches complète leur processus dans la zone de conditionnement pour mise en étui passant par ces étapes :

- codage.
- Mise en place des cartouches dans les actuateurs
- Contrôle de pulvérisation
- L'étiquetage
- Mise dans les étuis

Chapitre II

Contextualisation du projet, aspects théoriques du MSP et démarche de DMAIC et ses outils et les aspects relatifs à l'étude de stabilité (organisation, méthodologie,..)

Introduction :

La technologie des inhalateurs est une nouvelle technologie au Maroc, de sorte que Cipla Maroc fait face à plusieurs défis pour garantir les bonnes pratiques de fabrication de ces types médicaments, qui s'appliquent à la fois sur la production et le contrôle de qualité. Pour cela, CIPLA Maroc a toujours tenu à maîtriser son procédé de fabrication et de maintenir la stabilité et la sécurité de ces médicaments.

Donc, durant la réalisation de ce projet, les méthodes déployées, pour atteindre ces objectifs sont la MSP sur la ligne de production basant sur la logique et l'orientation de la démarche de DMAIC.

Au niveau de laboratoire de contrôle, nous avons également réalisé un suivi de la stabilité des aérosols médicaments par rapport aux conditions de températures et d'humidité marocaines, pour vérifier la qualité de ces médicaments et stabilité de son procédé de fabrication au Maroc.

I- Maîtrise statistique des procédés :

I-1- Définition :

La maîtrise statistique du procédé est l'ensemble des actions qui permettent de régler et maintenir le processus de production de fabriquer des produits conformes aux spécifications et avec des caractéristiques stables dans le temps [8].

Il existe deux concepts essentiels composant de la MSP :

- ❖ Suivi et pilotage des procédés par carte de contrôle :
 - ✓ Echantillonnage
 - ✓ Pilotage des procédés par carte de contrôle
 - ✓ Interprétation des cartes de contrôles
- ❖ Etude de capacité :
 - ✓ Capacité machine
 - ✓ Capacité procédé

I-2- Objectif et intérêt de la MSP :

L'intérêt de cette pratique est de permettre à l'entreprise d'être capable d'utiliser des outils statistiques pour piloter et contrôler le processus, dans les limites fixées par les spécifications, des dispersions d'une machine ou d'un procédé. Elle a pour but :

- De maîtriser l'ensemble des facteurs composant d'un procédé de fabrication pour en améliorer la performance globale ;

- D'améliorer la qualité du produit par la suppression de toutes les causes assignables puis par la réduction des causes aléatoires ;
- De s'assurer que la qualité du produit est conforme aux spécifications techniques et que cette qualité est reproductible dans le temps [9].

I-3- Les avantages de la méthode maîtrise statistiques des procédés :

L'utilisation de cette méthode Maitrise Statistique des procédés permet de :

- Anticiper les problèmes.
- Réagir rapidement en cas d'apparition d'anomalies avant que celles-ci n'empirent.
- Éviter le sous ou le sur contrôle, uniquement réagir quand il le faut.
- Améliorer la production et la productivité :
 - Par la constance des caractéristiques de produit.
 - Par la diminution des coûts (moins de rebuts, moins de retouches et rationalisation des plans de contrôle).

A- Carte de contrôle :

La carte de contrôle est une représentation graphique, qui permet de suivre l'évolution des résultats pour une méthode d'analyse donnée ou encore de visualiser le processus de fabrication dans le temps pour mettre en évidence sa stabilité.

Grâce à cet outil de surveillance, on peut donc déterminer le moment où apparaît une cause assignable entraînant une dérive du processus de fabrication [9].

La carte de contrôle représentée dans la figure 7 se compose :

- 1:** d'une ligne centrale qui correspond à la valeur cible ou la **moyenne des mesures m**.
- 2:** de deux droites situées à $m \pm 3 \sigma$ qui correspondent aux **limites de contrôle**.
- 3:** de deux droites situées à $m \pm 2 \sigma$ qui correspondent aux **limites de surveillance**.
- 4:** de la courbe des résultats individuels obtenus lors des points de contrôle.

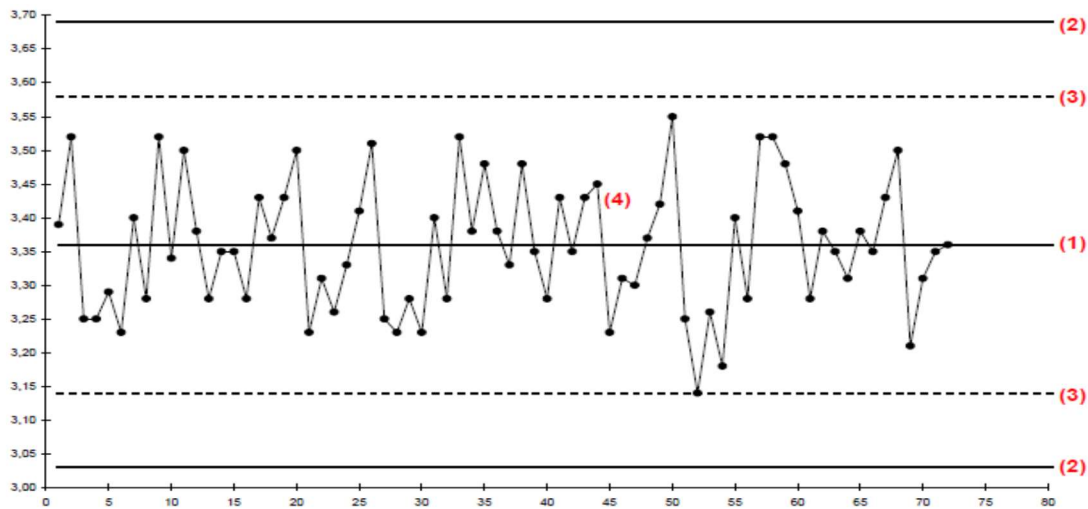


Figure 7 : Exemple de carte de contrôle

a) Objectif :

Les cartes de contrôle ont pour objectif de vérifier si un processus est « stable » ou « sous contrôle » en comparant la moyenne ou l'étendue des variations produites et l'intervalle de tolérance établi.

Tant que les points représentant la valeur de la statistique utilisée se trouvent à l'intérieur des limites de spécification, le processus est dit stable ou maîtrisé. Par contre, lorsque des points tombent à l'extérieur des limites de spécification, ceci indique la présence de causes responsables d'un problème au niveau du processus.

b) Les différents types de carte de contrôle :

Il existe deux types de carte de contrôle :

Carte de contrôle aux attributs : elles sont utilisées lorsque le caractère suivi n'est pas mesurable et donne lieu à un jugement binaire : conforme, non-conforme.

Carte de contrôle aux mesures : elles sont utilisées lorsque le caractère contrôlé est une grandeur mesurable. Deux paramètres indépendants et complémentaires seront alors suivis : La valeur de tendance centrale (Moyenne X) et la dispersion (étendue R).

Les deux graphiques permettent de suivre l'évolution des caractéristiques mesurées d'un processus dans le temps. Cependant leurs limites de spécifications se calculent différemment [9].

c) Etapes de la mise en place d'une carte de contrôle :

La mise en place d'une carte de contrôle doit se faire en respectant ces différents points :

- ✓ Choix des caractéristiques à suivre.
- ✓ Choix du type de contrôle (par mesures ou par attributs).
- ✓ Choix de l'échantillonnage (détermination de l'effectif et de la fréquence d'échantillonnage).
- ✓ Étude préliminaire du processus (détermination des paramètres de la caractéristique suivie) Etablissement des règles de décision.
- ✓ Amélioration continue (améliorer la capacité du procédé) [10].

Les étapes de réalisation d'une carte de contrôle par mesure (Moyenne et étendue) :

1. Collecter les échantillons et porter les valeurs sur la carte.
2. Calculer la moyenne \bar{X} et l'étendue \bar{R} de chaque échantillon
3. Calculer la moyenne de la moyenne $\bar{\bar{X}}$ et la moyenne de l'étendue $\bar{\bar{R}}$
4. Calculer les limites de contrôles de la moyenne et l'étendue
 - ✓ Les limites de contrôle de moyenne :

$$LCS = \bar{\bar{X}} + A_2 \times \bar{\bar{R}}$$

$$LCI = \bar{\bar{X}} - A_2 \times \bar{\bar{R}}$$

- ✓ Les limites de contrôle de l'étendue :

$$LCS = D_4 \times \bar{\bar{R}}$$

$$LCI = D_3 \times \bar{\bar{R}}$$

Le tableau 3 présente les coefficients A_2 , D_3 , D_4 qui sont fonction de la taille des sous-groupes.

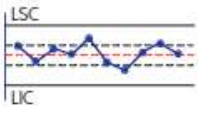
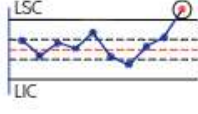
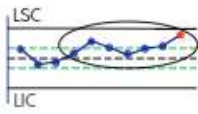
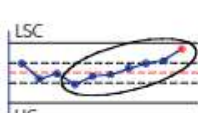
Tableau 3 : les coefficients de calculs des limites de carte de contrôle

n	2	3	4	5	6	7	8	9	10
A₂	1,88	1,02	0,73	0,58	0,48	0,42	0,73	0,34	0,31
D₃	0	0	0	0	0	0,07	0,14	0,18	0,22
D₄	3,27	2,75	2,28	2,11	2	1,92	1,86	1,82	1,78

d) Interprétation des cartes de contrôles :

Les limites de contrôle qui sont tracées à une distance de 3 écarts types au-dessus et en dessous de la ligne centrale, indiquent la variation attendue dans les valeurs individuelles des échantillons. Les points hors limites des contrôles indiquent les observations qui ont échoué au moins un test des causes spéciales et sont hors contrôle. Le tableau 4 représente les interprétations des cartes de contrôles aux niveaux des moyennes et des étendues [11].

Tableau 4 : les règles de pilotage des cartes de contrôle

Graphique	Description	Décision carte des moyennes	Décision carte des étendues
	<p>Processus sous contrôle</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les courbes \bar{X} et R oscillent de chaque côté de la moyenne. • 2/3 des points sont dans le tiers central de la carte. 	Production	Production
	<p>Point hors limites</p> <p>Le dernier point tracé a franchi une limite de contrôle.</p>	Régler le processus	<p>Cas limite supérieure</p> <ul style="list-style-type: none"> • La capacité court terme se détériore. Il faut trouver l'origine de cette détérioration et intervenir. • Il y a une erreur de mesure <p>Cas limite inférieure</p> <ul style="list-style-type: none"> • La capacité court terme s'améliore • Le système de mesure est bloqué
	<p>Tendance supérieure ou inférieure</p> <p>7 points consécutifs sont supérieurs ou inférieurs à la moyenne.</p>	Régler le processus	<p>Cas tendance supérieure</p> <ul style="list-style-type: none"> • La capacité court terme se détériore. Il faut trouver l'origine de cette détérioration et intervenir. <p>Cas tendance inférieure</p> <ul style="list-style-type: none"> • La capacité court terme s'améliore. Il faut trouver l'origine de cette amélioration pour la maintenir.
	<p>Tendance croissante ou décroissante</p> <p>7 points consécutifs sont en augmentation régulière ou en diminution régulière.</p>	Régler le processus	<p>Cas série croissante</p> <ul style="list-style-type: none"> • La capacité court terme se détériore. Il faut trouver l'origine de cette détérioration et intervenir. <p>Cas série décroissante</p> <ul style="list-style-type: none"> • La capacité court terme s'améliore. Il faut trouver l'origine de cette amélioration pour la maintenir.

Un processus « sous contrôle » est un processus dans lequel seules subsistent les causes communes. La répartition de la production suit alors une courbe en cloche et elle est centrée sur la cible. Un processus « hors contrôle » est soumis à la présence de causes spéciales.

Causes spéciales et communes :

Les causes spéciales : Ce sont les causes de dispersion identifiables, souvent irrégulières et instables, et par conséquent difficiles à prévoir. L'apparition d'une cause spéciale nécessite une

intervention sur le processus. Contrairement aux causes communes, les causes spéciales sont en général peu nombreuses.

- **Exemple de causes spéciales** : Erreur humaine, lot de mauvais matériaux, pièce d'équipement défectueuse, testeurs mesurant de façon très différente.

Les causes communes : Ce sont les nombreuses sources de variation attribuables au hasard qui sont toujours présentes à des degrés divers dans différents processus. Le but de la MSP sera de ne laisser subsister que les dispersions dues aux causes communes. On parlera alors de processus « sous contrôle » [11].

- **Exemples de causes communes** : Variation normale de la matière première, variabilité de la mesure, fluctuations normales de température, pression, etc.

B- Capabilité :

Le concept de capabilité est certainement la notion la plus répandue dans les ateliers de production.

En effet lorsqu'on analyse la plupart des conversations techniques sur un domaine de production, on s'aperçoit que ces discussions reviennent souvent à des problèmes de capabilité. Les problèmes sont généralement ramenés à la question suivante : ce moyen de production est-il oui ou non adapté aux exigences du produit qu'il est censé fabriquer ?

a) Définition :

La capabilité C_p est un ensemble d'indicateurs qui permettent de vérifier si les résultats de mesure des médicaments produits sont inclus dans les tolérances spécifiées.

Cet outil de la capabilité est égal au rapport entre la performance souhaitée et la performance réelle d'un processus.

$$C_p = \frac{\text{Intervale de tolérance}}{\text{Dispersion}} = \frac{TS - TI}{6s}$$

TS: la borne supérieure de l'intervalle de tolérance

TI : la borne inférieure de l'intervalle de tolérance

s: l'écart type estimé de l'échantillon

La figure 8 montre la différence entre un procédé capable et un procédé non capable. Le premier se caractérise par une population qui se trouve à l'intérieur de l'intervalle de tolérance quant au

second, on peut remarquer que les médicaments produits sont non conformes puisqu'elles se situent hors les limites de spécification [9].

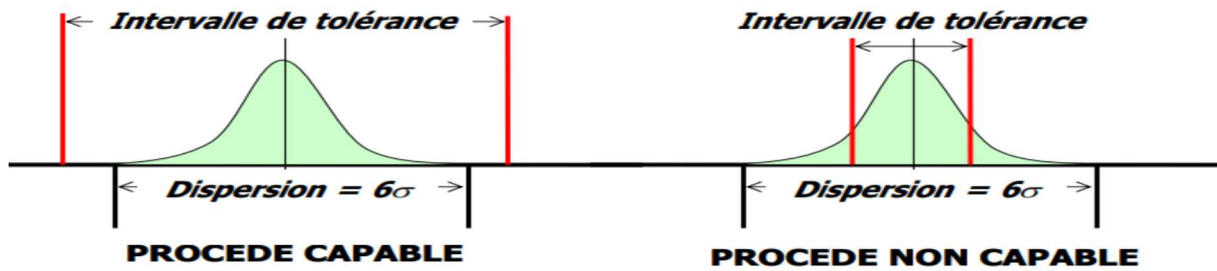


Figure 8 : Différence entre procédé capable et un procédé non capable

b) Les types de capabilité

On distingue entre deux types de capabilité dont la différence provient uniquement de la manière d'estimer la dispersion.

- ❖ **Capabilité à court terme Cp** : observée pendant un très court instant. C'est la capabilité du moyen de production, c'est-à-dire qu'elle est liée uniquement à la machine. La capabilité Cp courte terme permet de caractériser l'aptitude du processus à produire des produits bonnes en ne prenant en compte que la variabilité intrinsèque du processus (la variabilité entre deux pièces consécutives).

La capabilité Cpk (capabilité centrée du procédé) : C'est l'indicateur de dérèglement. Car. La capabilité Cp ne permet pas de vérifier si la dispersion est centrée par rapport à l'intervalle de tolérance ou si la tolérance est dissymétrique, pour cela il faut calculer la Cpk qu'est la valeur minimale obtenue de l'écart respectif entre la moyenne du procédé \bar{X} et chacune des limites TI et TS des spécifications, cet écart étant divisé par 3s :

$$CpK = \min\left(\frac{TS - \bar{X}}{3s}; \frac{\bar{X} - TI}{3s}\right)$$

Décision :

Cpk > 1 : le procédé est capable.

0 < Cpk < 1 : le procédé est incapable de fournir la précision désirée.

Cpk = 0 : est une indication que la moyenne du procédé se situe à l'une ou l'autre des limites de la spécification.

Cpk valeur négative : est une indication que la moyenne du procédé est à l'extérieur des tolérances.

- ❖ **La performance du processus Pp** : permet de caractériser l'aptitude du processus à produire de bons produits sur une longue période de temps. Cette capacité à long terme est traduite par une dispersion globale liée aux 5M (moyen, milieu, main d'œuvre, matière et méthode). Un processus sera dit capable si l'intervalle de tolérance est plus grand que la dispersion aléatoire du processus avec une petite marge, c'est-à-dire lorsque le Pp est supérieur à 1,33.

Les indicateurs de performance Pp et Ppk :

Indicateur de dérèglement Ppk :

Nous venons de voir qu'une des conditions nécessaires pour qu'un processus soit capable est que l'indicateur Pp soit supérieur à 1,33. Cette condition est-elle suffisante ?

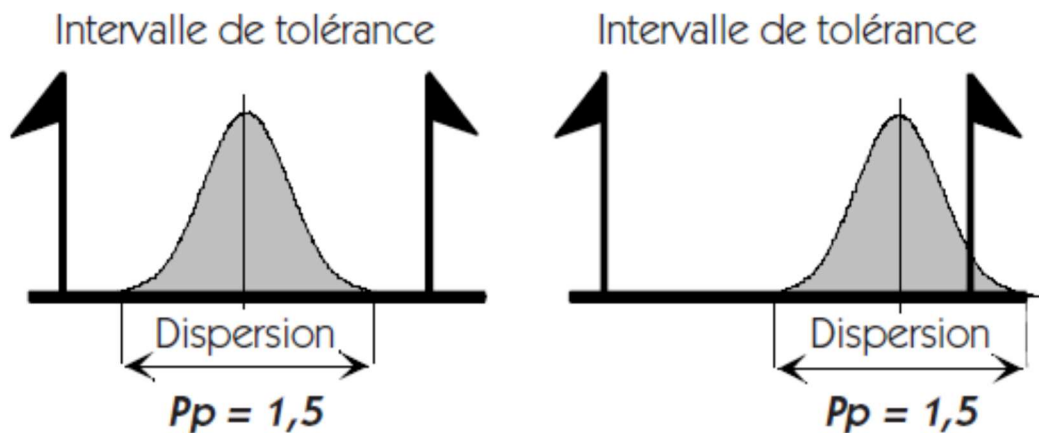


Figure 9 : la différence entre production centrée et décentrée

Dans la figure 9, les deux situations ont un Pp supérieur à 1,33, et pourtant, lorsque la production est décentrée, il existe des pièces hors tolérance. L'indicateur Pp est donc insuffisant et il faut mettre en place un autre indicateur Ppk, qui tiendra compte du dérèglement du processus. Ainsi, le Pp donnera la performance intrinsèque du processus et le Ppk la performance réelle. Cet indicateur devra être aussi simple d'interprétation que le Pp, c'est-à-dire que le processus sera capable si Ppk est supérieur à 1,33. Cet indicateur est calculé de la façon suivante :

$$Ppk = \frac{\text{Distance (Moyenne; la limite la plus proche)}}{\frac{1}{2} \times (\text{dispersion long terme})}$$

Un processus est capable si son Ppk est supérieur à 1,33. Mais il ne faut pas pour autant négliger le Pp. En cas de réglage parfait, on vérifie aisément que Pp = Ppk. Plus le dérèglement est

important et plus la différence entre Pp et Ppk devient importante. L'objectif des opérateurs sera donc d'avoir un Ppk le plus proche possible du Pp.

II- Démarche DMAIC :

La méthode DMAIC est une approche structurée de résolution de problème qui se fonde sur des données, en constituant une feuille de route pour la résolution des problèmes qui affectent la qualité et la productivité de l'entreprise.

II-1- Les étapes de la démarche :

Cette démarche est scindé cinq phases permettent de réduire la variabilité d'un processus dont le but d'augmenté la satisfaction de client.

a) Phase de définition :

La phase Définir de la méthode DMAIC consiste à formaliser la problématique en fixant les membres et les objectifs du projet. Lors de cette phase, une clarification des enjeux et la définition du périmètre du projet est également nécessaire grâce à plusieurs outils tels que le QQQQCP.

b) Phase de mesure :

Au cours de cette étape, l'équipe projet est chargée de recueillir les données sur des éléments quantifiables (paramètres ou facteurs externes) du processus afin de mesurer objectivement les performances de ce dernier et de quantifier les problèmes au démarrage du projet.

c) Phase d'analyse :

Cette phase est consisté d'analyse les données mesure dans la phase précédente afin de focalise les efforts sur les vraies causes des problèmes et les paramètres influents.

d) Phase d'amélioration :

Cette phase consiste à mettre en place les solutions efficaces visant à éradiqué les causes les plus probables des problèmes, en vue d'améliore le processus.

e) Phase de contrôle :

Cette dernière étape vise à évaluer le processus afin de s'assurer que la solution mise en place est efficace et que le problème observé précédemment est résolu.

II-2- Les outils d'analyse :

iii- La méthode de QOOQCP :

La méthode de QOOQCP est un moyen mnémotechnique permettant de balayer l'ensemble d'un sujet en posant six questions essentielles en amont d'une action afin de mieux cerner la situation. Cet outil est très utilisé lors de la phase « Définition » afin de déterminer précisément le problème.

Tableau 5 : Tableau d'explication la méthode de QOOQCP

QUOI ?	Quelles le problème et ses symptômes ?
QUI ?	Qui sont les acteurs et les responsables ?
Où ?	À quels endroits se produit le problème ?
Quand ?	Quand le problème est apparu ?
Comment ?	Sous quelles conditions le problème apparaît-il ? Sous quelle forme ?
Pourquoi ?	Pourquoi résoudre le problème ?

iv- Diagramme d'Ishikawa :

Le diagramme d'Ishikawa est un outil de qualité utilisé dans l'identification des causes racine. Ce diagramme permet une analyse complète des causes en les regroupant de façon méthodique en 5 catégories :

- ✓ Main d'œuvre : directement liée aux personnels impliqués dans le processus
- ✓ Milieu : en lien avec l'environnement physique dans lequel a eu lieu les opérations de processus
- ✓ Méthode : toute cause possible en lien avec les procédures, instruction, ou modes.
- ✓ Matière : ensemble des causes possibles liées aux produits en lui-même ou matériaux.
- ✓ Matériels : toute cause possible due aux machines, équipements ou moyennes matériels.

iii- Processus d'AMDEC :

Cette méthode très ancienne, mise au point par les américains, a sans cesse été perfectionnée. Elle répond bien à ce besoin de réduire les risques. Le nom AMDEC correspond aux initiales de la méthode : «Analyse des modes de défaillances de leurs effets et de leurs criticités ». L'AMDEC est un outil de management qui permet d'améliorer la performance par des actions préventives. Son principe est de réaliser une analyse pour mettre en évidence les défaillances afin de proposer une hiérarchisation des risques et des actions correctives et préventives nécessaires. Il prend en compte les causes directes et indirectes la perte de performance.

Barèmes d'évaluation de criticité :

La criticité (C) : caractérise l'importance de la défaillance qui s'exprime par

$$C = F \times G \times P$$

F : la fréquence d'apparition de défaillance

G : la gravité de défaillance.

P : la probabilité de détection de défaillance

Tableau 6 : grille de cotation de la fréquence, gravité et détection

Cotation	Fréquence	Gravité	Probabilité
1	Inexistante	Sans conséquence	Faible
2	Rare	Mineur	Assez faible
3	Fréquente	Moyenne	Modéré
4	Très fréquente	Majeur	Probable

iv- Méthode de Pareto :

C'est un outil statistique qui permet d'identifier l'importance relative de chaque catégorie dans une liste d'enregistrement. Un diagramme de Pareto est mis en évidence lorsque 20% des catégories produisent 80% du nombre totale d'effet. Cette méthode permet donc de déterminer rapidement quelles sont les priorités d'action. Si les 20% des causes représentent 80% des effets, il faut agir sur ces 20% des causes pour solutionner les problèmes avec un maximum d'efficacité.

III- Stabilité des médicaments :

III-1- Définition :

Selon l'ICH : la stabilité est l'aptitude d'un médicament à conserver ses propriétés physiques, chimiques, microbiologiques et biopharmaceutiques dans les limites spécifiées, pendant toute sa durée de validation.

L'United States Pharmacopées (USP) définit la stabilité d'un produit comme étant son aptitude à conserver, dans les limites fixées et durant toute la période de stockage et d'utilisation, les propriétés et les caractéristiques qu'il possédait au moment de sa fabrication. Le texte distingue cinq types de stabilité :

- La stabilité chimique caractérisée par le fait que chacun des matières actives conserve, dans les limites fixées, son intégrité chimique et son activité ;
- La stabilité physique attestée par le maintien des propriétés physiques initiales, y compris l'aspect, la saveur, l'uniformité, ainsi les caractères de dissolution ou de mise en suspension ;
- La stabilité microbiologique qui réside dans le maintien de la stérilité ou de la résistance au développement microbien dans les limites fixées, ainsi que l'efficacité des conservateurs éventuellement présents ;
- La stabilité thérapeutique qui exclut le changement dans l'efficacité thérapeutique ;
- La stabilité toxique qui n'autorise aucune augmentation significative de la toxicité ;

III-2- Objectif d'étude de stabilité :

Les essais de stabilité ont pour but de fournir des données, sur la façon dont la qualité d'un produit médicamenteux varie en fonction de temps sous l'effet de divers facteurs environnementaux, comme la température, l'humidité et la lumière, tout en permettant d'établir les conditions de conservation et la durée de validité des produits.

III-3- Programme de suivi de la stabilité :

L'objet du programme de suivi de la stabilité est de surveiller le produit pendant toute sa durée de validité et de déterminer s'il est, et si on s'attend à ce qu'il reste, toujours conforme aux spécifications définies dans les conditions de stockage indiquées sur l'étiquetage.

Ces dispositions s'appliquent principalement aux médicaments dans leur conditionnement final, mais il peut être envisagé d'inclure également les produits vrac dans ce programme. Par exemple, quand un produit vrac est stocké pendant une longue période avant d'être conditionné

et/ou expédié d'un site de production vers un site de conditionnement, l'impact sur la stabilité du produit conditionné doit être évalué et étudié dans les conditions ambiantes.

Le programme de suivi de la stabilité doit être établi dans un protocole écrit.

Le protocole établissant le programme de suivi de la stabilité doit s'appliquer à toute la durée de validité du produit et doit inclure notamment les paramètres suivants :

- ✓ Le nombre de lot(s) par dosage et, le cas échéant, les différentes tailles de lots ;
- ✓ Les méthodes appropriées de contrôles physico-chimiques, microbiologiques et biologiques ;
- ✓ Les critères d'acceptation ;
- ✓ Les références aux méthodes de contrôle ;
- ✓ La description des conditionnements primaire et extérieur;
- ✓ Les intervalles de fréquence des contrôles (échéances d'analyses);
- ✓ La description des conditions de stockage (les conditions ICH normalisées pour les essais à long terme, compatibles avec l'étiquetage du produit, doivent être utilisées) ;
- ✓ Tout autre paramètre spécifique du médicament.

III-4- Type des études de stabilités :

On distingue 3 types des études de stabilité :

i- Etude de stabilité d'enregistrement :

Les stabilités d'enregistrement sont effectuées sur des lots de validation afin d'établir la durée de validité de la spécialité ainsi que les conditions de stockage. Selon les recommandations ICH.

Ces études sont menées dans des conditions accélérées et longue terme. En fonction de la destination des produits, plusieurs conditions longues terme peuvent être nécessaires.

Les études de stabilité d'enregistrement ont pour but la détermination de la durée de validité et les conditions de stockage qui doivent figurer sur l'étui du médicament.

ii- Etude de stabilité On-going :

Après leur mise sur le marché, la stabilité des médicaments doit être surveillée selon un programme approprié et continu permettant la détection de tout problème. Les études de stabilité on-going sont effectuées seulement dans les conditions climatiques réelles.

iii- Etude de stabilité en cas de déviation significative :

L'étude de stabilité en cas de déviation significative est réalisée après toute constatations d'écart imprévu, pendant une étape de fabrication, de conditionnement ou de contrôle. Il peut s'agir aussi d'une non-conformité à des spécifications approuvées ou toute défaillance des systèmes relatifs aux Bonne pratique de fabrication (BPF).

La durée et les conditions de l'étude sont fixées selon la nature de déviation, le type du produit et de la zone concernée [12].

III-5- Sélection des lots :

- Les études de stabilité d'un nouveau produit médicamenteux se réalisent sur les trois premiers lots industriels (ou deux lots industriels et un lot pilote en cas de justification).
- Alors qu'une fois mis sur le marché, la stabilité des médicamenteux doit être surveillée selon un programme approprié continu permettant la détection de tout problème relatif à la formulation du produit dans son conditionnement final et dans les conditions de stockage indiquées sur l'étiquetage (stabilité on-going). Au moins un lot de chaque produit fabriqué chaque année doit être inclus dans ce programme
- Les études de stabilité sont effectuées pour chaque produit, chaque dosage et chaque format de contenant.
- Tout changement dans la formule de fabrication ou dans les étapes du procédé de fabrication, exige une réévaluation de la stabilité accélérée à longue durée [12].

III-6- Conditions de stockage :

Le produit médicamenteux doit être évalué dans les conditions d'entreposage qui permettent d'évaluer sa stabilité à la chaleur et sa sensibilité à l'humidité. Pour chaque zone (voir l'annexe I), le Maroc appartient à la zone climatique II.

Les conditions d'entreposage ainsi que la fréquence des tests sont résumées dans le tableau 7 [13] :

Tableau 7 : les conditions d'entreposage et la périodicité des tests de stabilité réel et

	Conditions d'entreposage		Fréquence des tests en mois						
	Température °C	Humidité %HR	T0	T3	T9	T12	T18	T24	T36
Etude en temps réel	25±2	60±5	X	X	X	X	X	X	X
Etude accélérées	40±2	75±5	X	X	X				

III-7- Présentation et évaluation des résultats de stabilité :

La présentation des données de stabilité doit être systématiquement enregistré dans la fiche d'enregistrement des données des études de stabilité accompagnée d'un rapport des enregistement climatique qui décrit les excursions de température et humidité durant la période de fabrication, doit être établi pour répondre aux besoins de fabricant.

L'évaluation des données est réalisée conformément à la technique d'analyse et aux spécifications du PF.

Si l'étude de la stabilité révèle une OOS ou une non-conformité aux critères d'acceptation, ces données doivent être investiguées de manière prioritaire pour évaluer l'impact sur les lots commercialisés [13].

III-8- Méthodologie d'étude de stabilité :

La méthodologie de l'étude de stabilité est en général un long processus à mettre en œuvre.

Les principales étapes pour réaliser ces études sont indiquées à la figure 10.

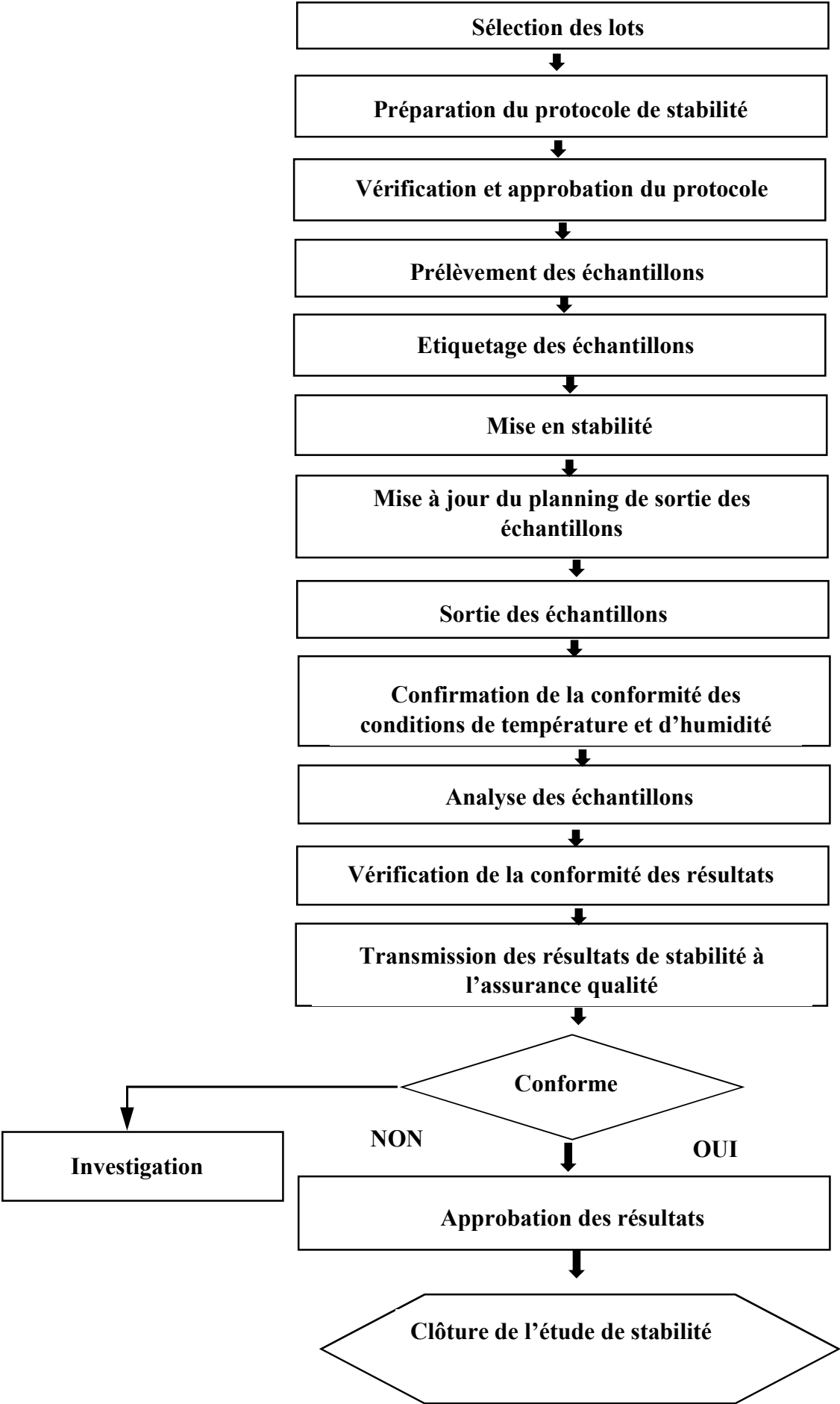


Figure 10 : Logigramme d'étude de stabilité

IV- Les équipements et les analyses de l'étude de stabilité des AM :

IV-1- les équipements d'entreposage :

Les échantillons prélevés pour étude de stabilité sont conservés dans des enceintes climatiques dans lesquelles les conditions de température et d'humidité relative sont contrôlées.

- Enceintes climatiques pour étude de stabilité en conditions long terme pour les zones climatiques. Dans laquelle les conditions de températures et humidité $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$ et $60 \pm 5\%$ respectivement.
- Enceinte climatique pour les essais accélérées dont les conditions de températures et humidité $40 \pm 2^{\circ}\text{C}$ et $75 \pm 5\%$ respectivement.



Figure 11 : Enceinte climatique

IV- 2- Les analyses de l'étude de stabilité des AM :

Après la sortie des médicaments de l'enceinte, ces derniers font l'objet de plusieurs analyses qui sont :

- **Teste de fuite (leak rate)** : ce test permet de détecter des pertes en gaz propulseur qui peuvent être causées par des paramètres de sertissage.
- **Le Teneur en eau (water content)** : dosée par la méthode de Karl Fisher selon le paragraphe 2.5.12 de la pharmacopée Européenne. L'eau peut être à l'origine d'un changement de la distribution de la taille des particules ou d'une agrégation et donc impacter le profil de déposition du principe actif au sein de l'arbre bronchique.

- **La teneur en produit actif et des substances apparentées par HPLC** : ce test permet de déterminer la quantité totale de principe actif et les substances actives existantes dans le dispositif après le remplissage. Ce test est réalisé comme contrôle IPC mais également en routine pour la libération de lots et en stabilité pour vérifier la teneur.
- **Vérification de nombre de pulvérisation par canisters.**
- **Le poids moyen des canisters.**
- **L'uniformité de la dose délivrée** : la dose délivrée correspond uniquement à la quantité d'actif délivrée au patient, ce test il est réalisé au début, milieu et fin de vie de canister. Ce test permet d'évaluer le comportement d'un aérosol de la première dose délivrée jusqu'à la dernière dose théorique délivrée, la dose est libérée avec un certain débit d'aspiration (28,3 L/min \pm 1,5 L/min) et collectée dans un récipient. Le produit ainsi récupéré est analysé par chromatographie en phase liquide à haut performance HPLC pour mesurer la quantité d'actif délivré par bouffée.
- **La distribution de la taille des particules d'une dose délivrée ou bien l'évaluation aérodynamique des particules finie** : répartition des particules en fonction de leur taille selon une aspiration donnée (28,3 L/min). On distingue la fraction non respirable : quantité de produit non ciblée qui se dépose au niveau de la gorge, du pharynx et de la trachée et la fraction respirable ; quantité de produit actif qui peut être inhalé au niveau des poumons (des bronches aux alvéoles) correspondant à un intervalle de 1 à 5 μ m.

L'appareil utilisé pour réaliser cette analyse est un *impacteur* à cascade Andersen (appareil D de la pharmacopée Européenne). Il se compose (du Haut vers le bas) d'une gorge, d'un pré-séparateur (pour les poudres à inhaler), d'un cône, de 7 étages de filtration terminale. Il peut être constitué d'aluminium, d'acier inoxydable ou d'un autre matériau approprié. Chaque partie correspond à une zone de l'arbre bronchique.

Tableau 8 : Correspondance entre impacteur à cascade Andersen et l'arbre

Corps humaine	<i>Impacteur</i>
Bouche	Bouche
Pharynx	Gorge
Trachée	Etage 0
Bronche	Etages 1 à 7 et le filtre
Bronchiole	
Alvéole	

La taille des particules émises par un dispositif d'inhalation est évaluée selon des techniques et des critères de qualité définis par la pharmacopée Européenne, et selon des recommandations de l'EMA ou de la FDA. Elle impose des méthodes basées sur le fractionnement et la collecte des particules sur des *impacteurs* à multi-étages permettant une modélisation approximative de l'arbre bronchique. Le principe de fonctionnement de ces *impacteurs* est de faire passer un flux d'air véhiculant le nuage de particules émis par le dispositif d'inhalation au travers de tamis superposés (plateaux d'impaction) représentés par des plaques percées d'orifices de diamètres décroissants à chaque étage de l'impacteur dont les dimensions sont décrites dans la pharmacopée Européenne.

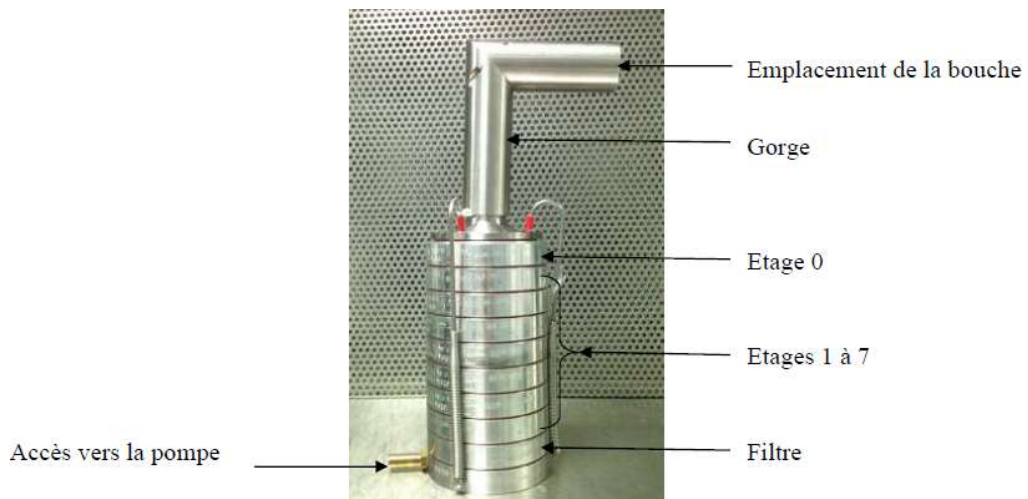


Figure 12 : Impacteur à cascade Andersen

Cette impacteur permettent un échantillonnage sélectif selon la taille et la densité des particules aérosolisées, et il permet aussi de mesure la fraction respirable est la quantité de principe actif qui se dépose sur les étages des *impacteurs* selon leur taille.

Cette technique a pour objectif principal de comparer les caractéristiques d'un dispositif d'inhalation par rapport à un dispositif de référence déjà commercialisé et de répondre aux exigences réglementaires des autorités de santé.

Teneur en alcool : dosée par la chromatographie en phase gazeuse.

Chapitre III

Partie expérimentale : présentation de résultats et ses interprétations

I- La mise en place de la MSP sur le procédé de fabrication en contribution de la démarche DMAIC

I-1- Introduction :

Le remplissage des cartouches est une étape critique dans la chaîne de production des aérosols parce qu'il faut préparer une suspension contenant le ou les Principes Actifs avec leurs excipients, et le gaz propulseur qui agit comme véhicule pour les Principes Actifs.

Pour cela il faut que la solution soit bien homogénéisée dans une cuve qui permet de garder les conditions favorables pour que le gaz propulseur soit toujours dans sa forme liquide, donc les paramètres comme la Température et la Pression au sein de la cuve doivent être contrôlés rigoureusement, et tout au long de l'étape de remplissage.

La suspension est préparée selon le dosage et le nombre de doses qu'on veut avoir dans chaque récipient aérosol et cela est calculé préalablement, pour cela le volume de la suspension est déterminé à partir de la taille de lot à fabriquer. Alors pour avoir un volume de mélange bien défini et selon les tolérances correspondantes. L'industrie il doit respecter les fréquences de contrôle pour faire des actions correctives et éviter toute sorte de non-conformité s'il y a lieu.

I-2- Matériel et Méthode :

- Matériel :

Nous avons utilisé :

La trieuse pondérale : Qui est l'équipement utilisé pour contrôler le poids de chaque récipient sortant de la ligne de remplissage, et qui affiche les données sur son écran principal.

- Méthode :

On a suivi pendant la fabrication des aérosols leurs poids bruts à l'aide d'une trieuse pondérale.

Au cours du remplissage des aérosols, on a procédé à faire des prélèvements des échantillons de taille n=8 chaque 30 min jusqu'à la fin du lot, pendant trois jour (1Lot/jour).

La réalisation des cartes de contrôles de moyennes et étendu, et analyse de capabilité et de normalité se fait à l'aide du **logiciel MINITAB**.

I-3 Application de démarche DMAIC :

a- Première phase : Définir

Afin de cadrer le projet et avoir une idée sur toutes les dimensions du problème, la méthode QOOQCP expliqué dans le tableau 5 page : 26, pourra être appliquée en répondant successivement à 6 questions : Quoi? Qui ? Où ? Quand ? Comment ? Pourquoi ?

Tableau 9: formalisation de problème en vision de la méthode de QOOQCP

Quoi ?	Présence des canisters qui ne sont pas totalement remplis, ou excessivement remplis
Qui ?	Stagiaire, son encadrant, responsable de production, les opérateurs d'unité de fabrication
Où ?	L'atelier de fabrication
Quand ?	La période de stage et au cours de fabrication
Comment ?	Selon la démarche de DMAIC et contribution de MSP
Pourquoi ?	Améliorer la stabilité du processus de production. Pour éliminer tout type de gaspillage présente dans un processus et soulever les sources de pertes les plus pénalisante.

b- Deuxième phase : Mesure

D'après les résultats du contrôle de poids qu'on a regroupé au cours de fabrication (de trois lots), présenté dans le tableau de l'annexe II

On pourra réaliser la phase « Mesurer » qui se décompose en trois étapes :

- Test de normalité
- Etude de capabilité.
- Carte de contrôle de moyenne et d'étendue.

➤ **Vérification de la loi normale :**

Pour étudier la normalité de nos échantillons, nous avons réalisé un test statistique de normalité (test d'Anderson-Darling).

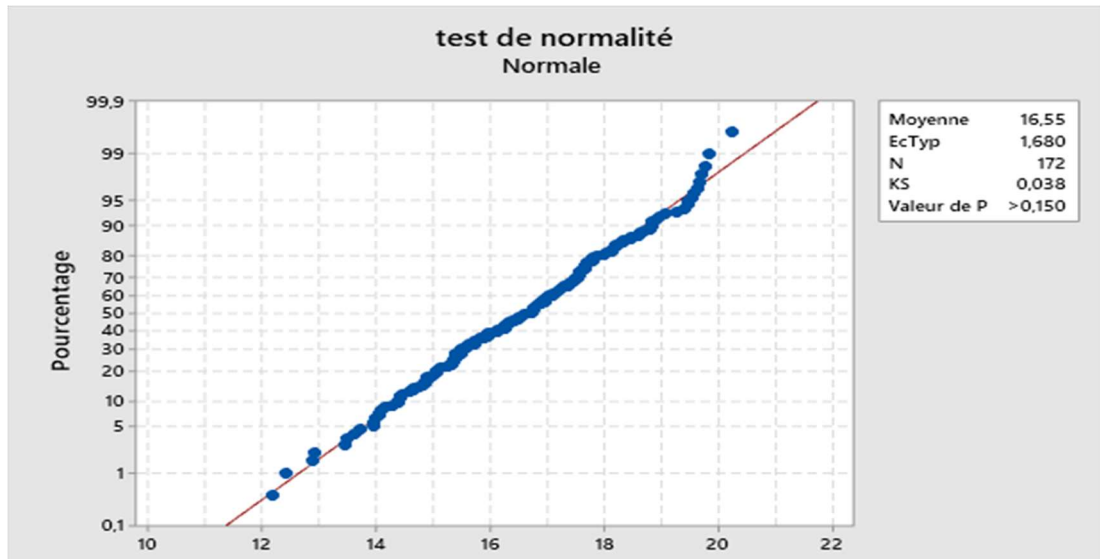


Figure 13 : Test de normalité 1 (test d'Anderson-Darling)

Il est prouvé que les données collectées pour le poids des cartouches après le remplissage correspondent à la distribution normale, puisque les points de la distribution observée sont parfaitement linéaires.

Nous pouvons aussi confirmer la normalité de notre échantillon, par un histogramme qui a été tracé, une représentation graphique constituée par des rectangles contigus ayant pour base chacune des classes et une aire proportionnelle à l'effectif de la classe correspondante.

D'après l'histogramme et la courbe sous forme de cloche, la distribution du poids des cartouches après remplissage suit une loi normale.

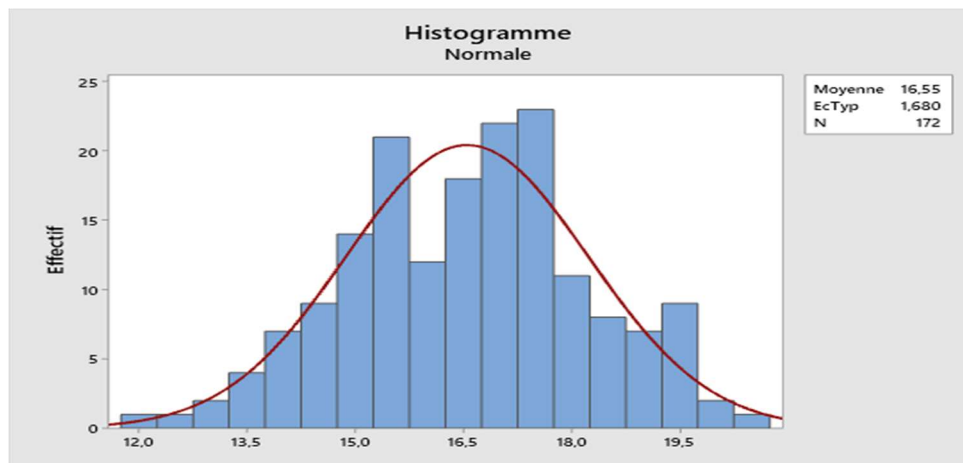


Figure 14 : Histogramme des données des échantillons

➤ **Carte de contrôle :**

La mise en place des cartes de contrôle en temps réel peut s'avérer utile pour surveiller le déroulement du processus de fabrication et anticiper la survenue de problèmes.

✓ **Carte de contrôle des moyennes**

Avant de tracer les cartes de contrôle relatives à notre paramètre (poids), il est nécessaire de calculer la limite de spécification inférieure LSI et la limite de spécification supérieure LSS en utilisant les relations suivantes :

$$LCS = \bar{X} + A_2 \times \bar{R}$$

$$LCI = \bar{X} - A_2 \times \bar{R}$$

Avec $A_2 = 0,37$

LCS	\bar{X}	LCI
18,114	16,626	15,137

La figure 15 représente la carte de contrôle des moyennes avec des limites de spécifications comprises entre 17,161 et 16,090. Après le suivi des résultats durant la période de fabrication de trois lots pendant 3j, on a remarqué que tous les points se trouvent à l'intérieur des limites de contrôle à l'exception du l'échantillon numéro 7 qui est en dehors de la limite de contrôle inférieur.

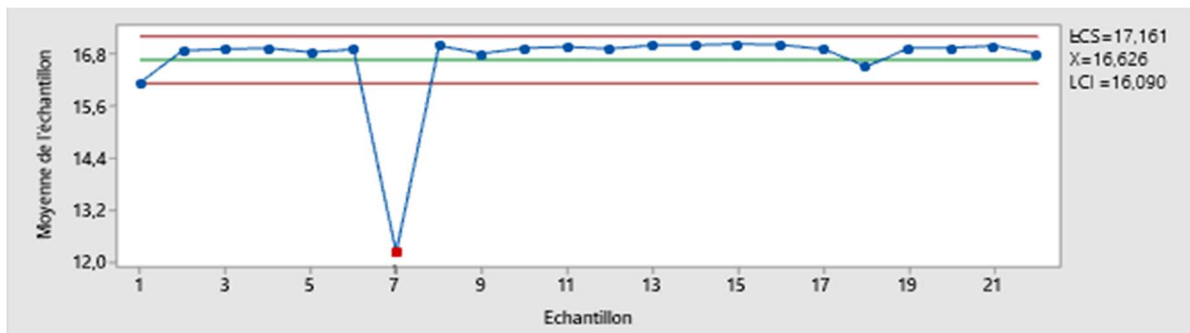


Figure 15 : Carte de contrôle des moyennes

Cette anomalie n'est pas acceptable puisque la valeur de l'échantillon 7 dépasse trois fois l'écart-type, pour cela il faut trouver la cause pour la corriger. Mais de façon générale le processus est sous contrôle statistique vis-à-vis du paramètre de poids de remplissage.

✓ **Carte de contrôle d'étendue :**

Dans cette carte, on trace le graphique représentant les étendues, ainsi que les limites de spécification regroupées dans le tableau suivant :

Les relations nécessaires pour calculer les limites de spécification :

$$LCS = D_4 \times \bar{R}$$

$$LCI = D_3 \times \bar{R}$$

Avec $D_4 = 1,86$ et $D_3 = 0,14$

LCS	\bar{R}	LCI
2,68	1,44	0,20

Au niveau de la carte des étendues (figure 16), il existe un ensemble de points qui se trouvent au-delà des limites de spécification. Et on constate aussi pour les autres points sont inférieurs à la moyenne des étendus. De là, nous pouvons conclure que le processus n'est pas stable et nécessite un réglage.

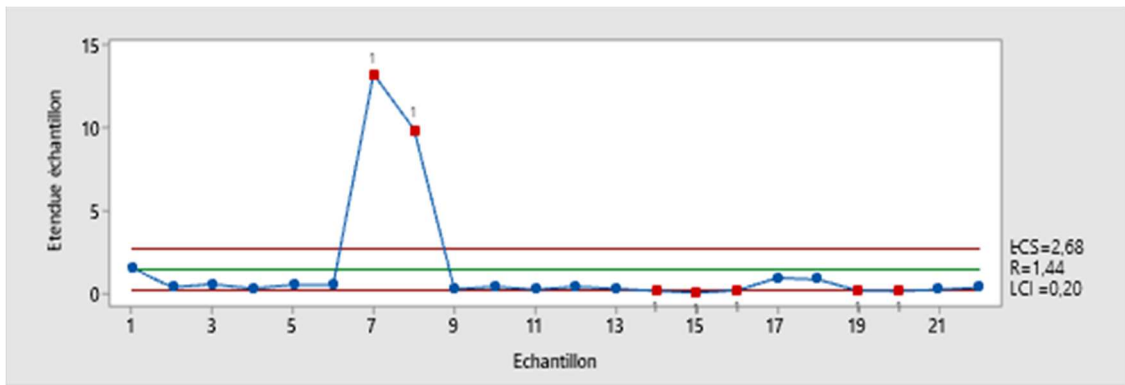


Figure 16 : Carte de contrôle Des étendues

➤ **Analyse de capacité :**

La capacité est une analyse importante pour garantir la qualité, et satisfaire le client. En se basant toujours sur les mêmes échantillons, la capacité du procédé est calculée par le logiciel MINITAB.

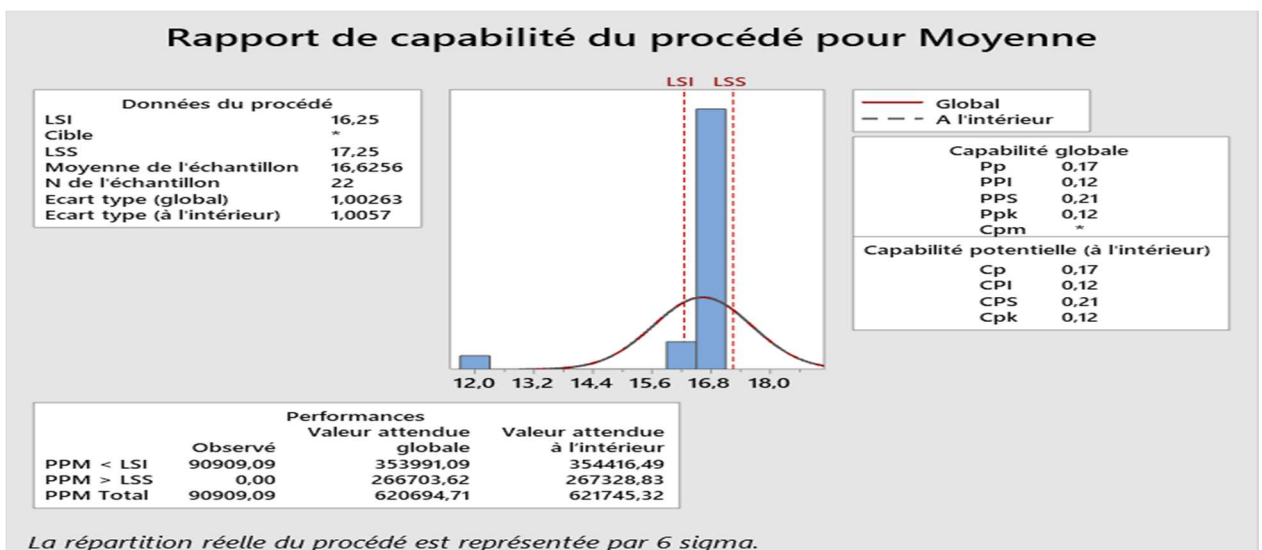


Figure 17 : Résultats de Calcul de capacité par Minitab

D'après la figure 17, les résultats qui ont été obtenus ne sont pas centrés sur la moyenne, et les indicateurs de capabilités Cp et Pp sont inférieurs aux résultats attendus qui est de 1, traduisant l'existence d'une cause spéciale qu'il faut corriger par l'opérateur alors le procédé n'est pas capable.

c- Troisième phase : Analyse

➤ **Diagramme d'Ishikawa :**

La figure 18 représente le diagramme d'Ishikawa associé à la zone de fabrication des aérosols médicamenteux en indiquant les causes racines qui contribuent au remplissage incomplet des cartouches.

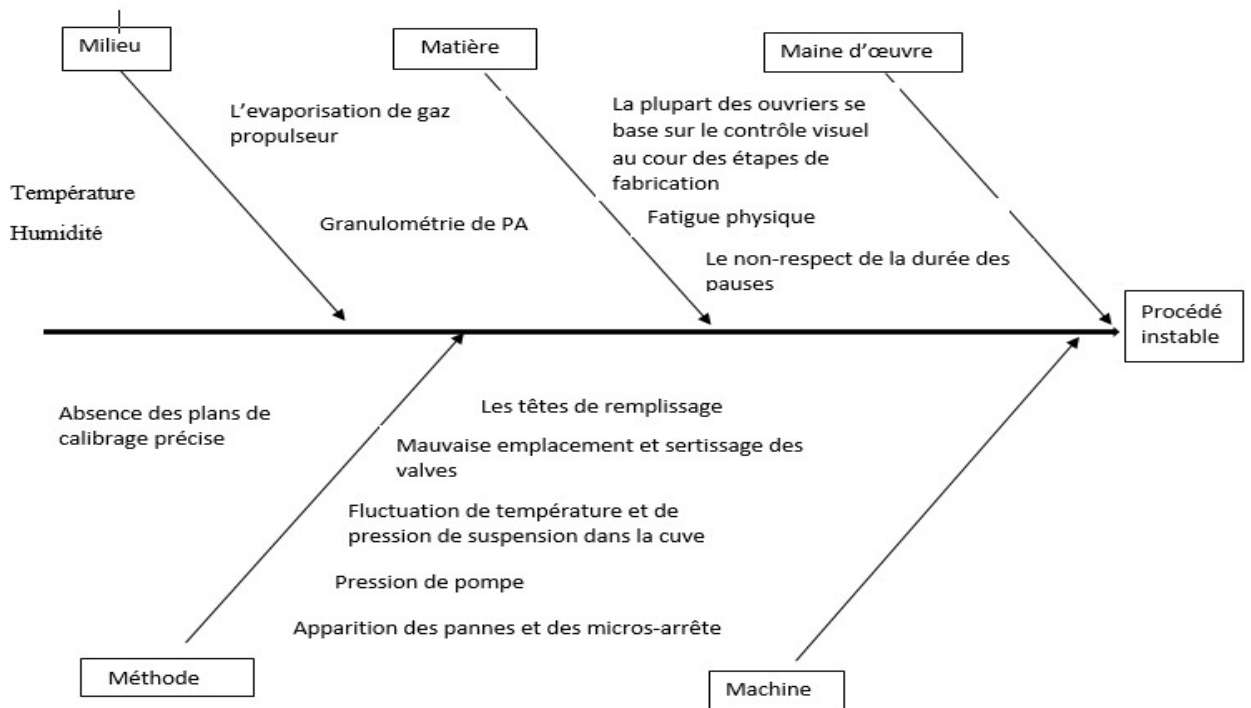


Figure 18 : Diagramme d'Ishikawa

➤ **Application d'AMDEC :**

Afin de détecter les causes majeures qui nécessitent une analyse pour l'optimisation de production, on a regroupé en collaboration avec l'équipe de production les causes selon le processus d'AMDEC dans le tableau 10 (Analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur critique).

Tableau 10 : les résultats d'AMDEC

	Défaillance potentielle	Causes potentielles du défaut et effet potentielles du défaut	F	G	P	C
Milieu	1-Température et humidité	Température et humidité de milieu instable.	2	1	2	4
Matière	2- Vaporisation de gaz propulseur	Augmentation de pression et de température de mélange : perte de gaz propulseur	3	2	2	12
	3-la granulométrie de PA	Homogénéisation de suspension insuffisante	1	1	1	1
Méthode	4-Absence des plans de calibrage précise	Perte de temps et mauvais réglage d'emplacement et sertissage des valves et remplissage des cartouches	3	3	1	9
Maine d'œuvre	5-La fatigue et non-respect des durées de pauses personnel	Les horaires de travail long et continu : déconcentration des opérateurs	2	2	3	12
Machine	6-Mauvaise emplacement et sertissage de valve	Débit d'air comprimé n'est pas stable	3	3	4	36
	7-Fluctuation de température et pression de cuve	Problème de régulation de Thermostat	2	3	2	12
	8-Pompe	La pression de pompe n'est pas stable	2	2	3	12
	9-Apparition des micros-arrêts et des pannes	Des arrêts déclenchés par les opérateurs ou bien par la machine	3	2	2	12
	10-Les têtes de remplissage	colmatage des joints d'étanchéité des têtes de remplissage	2	2	2	8

Le tableau 11 représente la criticité de l'ensemble des éléments classés en ordre décroissant et leur fréquence cumulé. Après avoir évalué la criticité, on doit se baser le seuil qu'on a déjà fixé, au-delà duquel il faut mettre en œuvre des actions préventives permettant de remédier à ces défaillances. Pour cela nous allons aussi utiliser le diagramme PARETO afin de les hiérarchise.

Tableau 11 : classement de défaillance selon leurs criticités

N° de défaillance	Criticité	Fréquence	Fréquence cumulé croissante
C6	36	31%	31%
C2	12	10%	41%
C7	12	10%	51%
C9	12	10%	61%
C5	12	10%	71%
C8	12	10%	81%
C4	9	8%	89%
C10	8	7%	96%
C1	4	3%	99%
C3	1	1%	100%

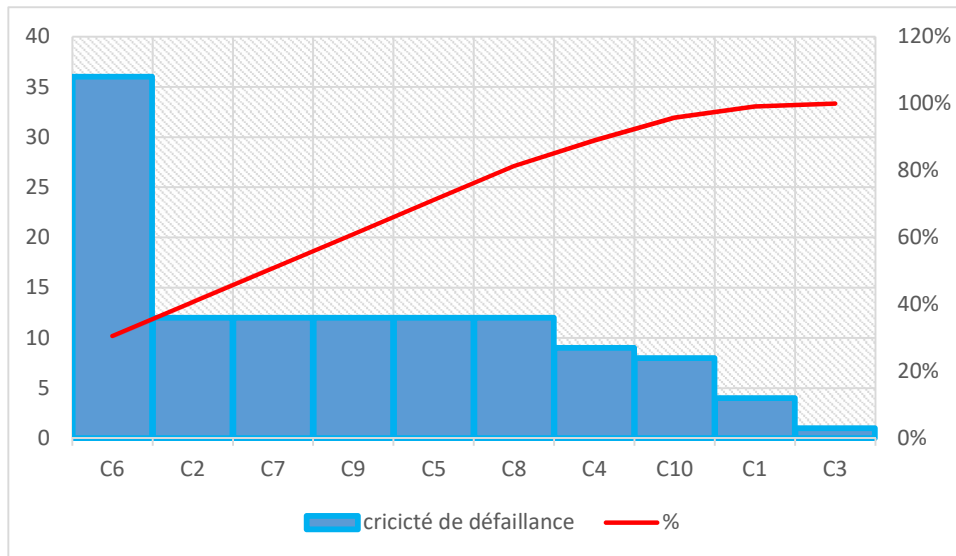


Figure 19 : Diagramme de Pareto de défaillance

D'après le diagramme de Pareto de la figure 19, on constate que d'après l'extrapolation de 80% de pourcentage cumulé que les causes principales ou bien que les facteurs qui ont une influence majeure sur le remplissage des cartouches sont :

- ✓ Le mauvais emplacement et sertissage des valves
- ✓ Fluctuation de température et pression de la cuve de mélange
- ✓ La pression de pompe
- ✓ La vaporisation de gaz propulseur
- ✓ Les micros-arrêts et les pannes
- ✓ La fatigue physique de personnel

d- Quatrième phase : Amélioration

Après avoir collecté et déterminé les causes majeures qui sont derrière du problème de remplissage, il est nécessaire de passer à la phase de résolution de ce problème qui consiste à établir un ensemble de solutions correctives, amélioratrices basées sur les résultats de l'analyse menée précédemment. Dans ce cadre de réduire ou bien d'éviter le nombre de non-conformité, un ensemble des solutions sont proposé pour éviter les causes de variation détectées par diagramme de Pareto.

Tableau 12 : les Action correctives

Les causes	Action corrective	Délai
Le micro-arrêtent et les pannes.	Construction des fiches de contrôle à remplir avant chaque démarrage de production.	En continu
Fluctuation de température et de pression	Augmenter la fréquence de contrôles préventifs	En continu
la fatigue physique de personnel	Programmer et respectes les durées de pose Motiver les opérateurs	En continu
Pression de pompe	Contrôler la pression de pompe de manière permanent	En continu
Mauvaise emplacement et sertissage des valves	Elaborer un plan de maintenance préventive	En continu

Le plan de maintenance préventif est un document synthétisant les équipements techniques de l'entreprise, les opérations de maintenance associées, la périodicité de l'entretien et la durée estimée pour la réalisation de chaque tâche. Ceci permettra donc d'améliorer non seulement la fiabilité et le rendement du matériel mais d'assurer également la qualité des produits fabriqués.

e- Cinquième phase : Contrôler

Afin de suivre en temps réel le processus de fabrication et de détecter ses dérives, la mise en place d'un plan de contrôle et de suivi a été établi en utilisant la méthode MSP comme moyen de contrôle, pour maintenir les performances de processus à long terme. Donc, nous avons recommandé aux opérateurs l'utilisation des cartes de contrôle qui doit être affichée en permanence dans l'écran de la trieuse pondérale. Cette mesure permet de prendre la bonne décision en se basant sur des règles d'interprétation des cartes de contrôles. Dans le cas où il existe des points qui dérivant, un ensemble d'actions correctives doivent être exécutées pour réglés le problème, ou bien s'il s'agit le cas qui nécessite de vérifier par les indicateurs de capabilité pour voir si on doit continuer ou arrêter la production, selon le processus montré dans la figure 20.

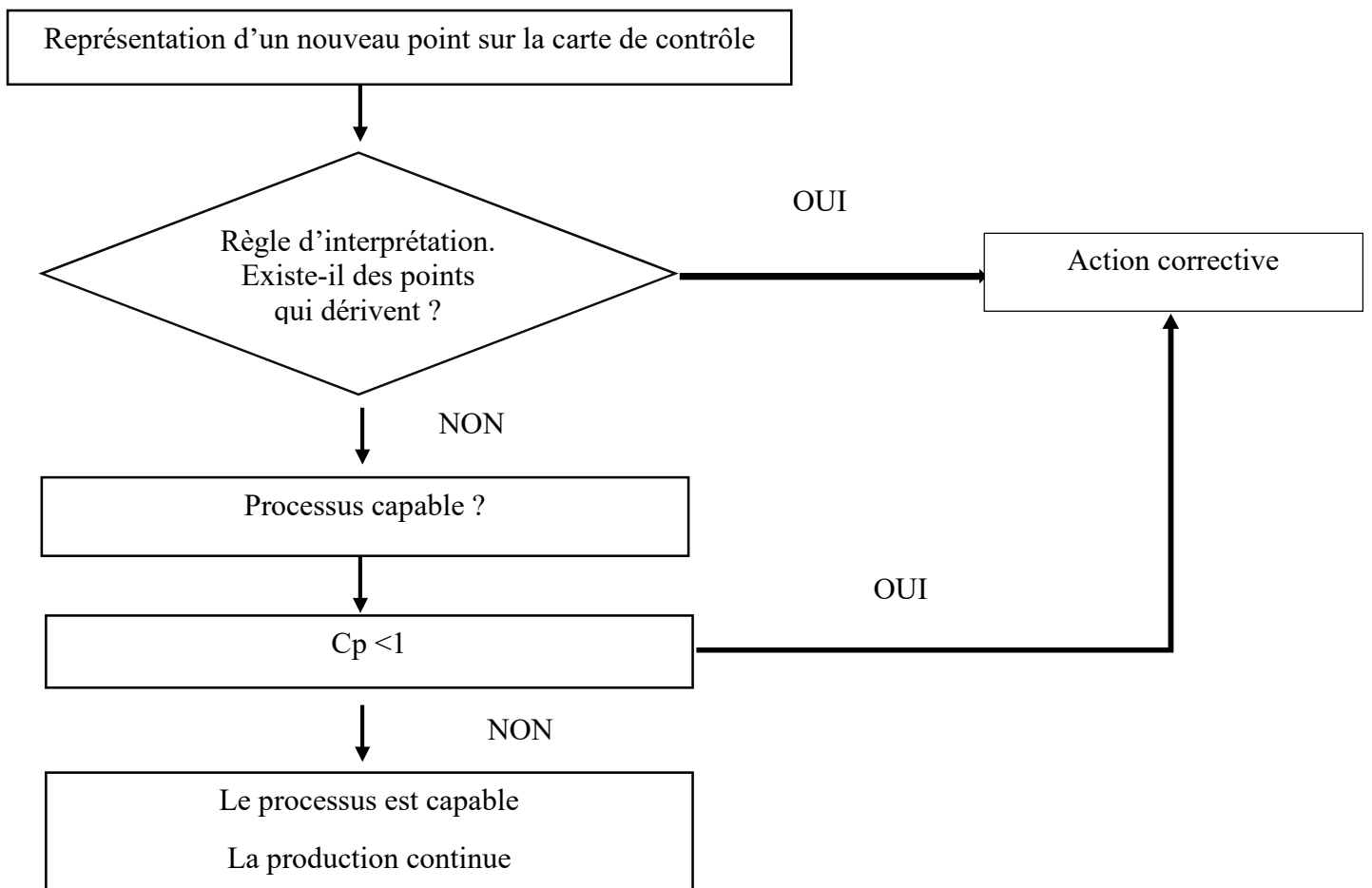


Figure 20 : Logigramme de contrôle de Processus

II- Etude de la stabilité des Aérosols Médicamenteux :

II-1- Produit fini :

Dans le laboratoire de contrôle de qualité, plusieurs aérosols médicamenteux (AM) produits par la société sont soumis à un suivi de leurs stabilités au fil de temps sous différentes conditions.

Le produit à traiter, pris comme exemple d'étude de stabilité, est un médicament qui traite de l'asthme ayant une composition qui combine deux principes actifs dans un gaz propulseur par inhalation.

- **Produit** : MXX 2022.
- **La durée de péremption exigée** : 1 an.
- **Conditionnement** : Suspension conditionnés dans une cartouche métallique mise dans un actuateur de plastique.
- **Lots étudiés** : les 3 lots en cours de validation.
- **Durée d'étude** : l'étude s'est portée sur la période de 12 mois.
- **Conditions de stockage** : les conditions normales (Température $25\pm 2^\circ\text{C}$ Humidité $60\pm 5\%$ HR) et accélérées (Température $40\pm 2^\circ\text{C}$ et Humidité $75\pm 5\%$ HR).

II-2-Présentation et discussion de résultats des résultats :

v- Les résultats des essais en condition réelle :

- **Dosage de principe actif :**

La figure 21 présente les variations de concentration de l'une des principes actifs de notre médicament toute la durée d'étude.

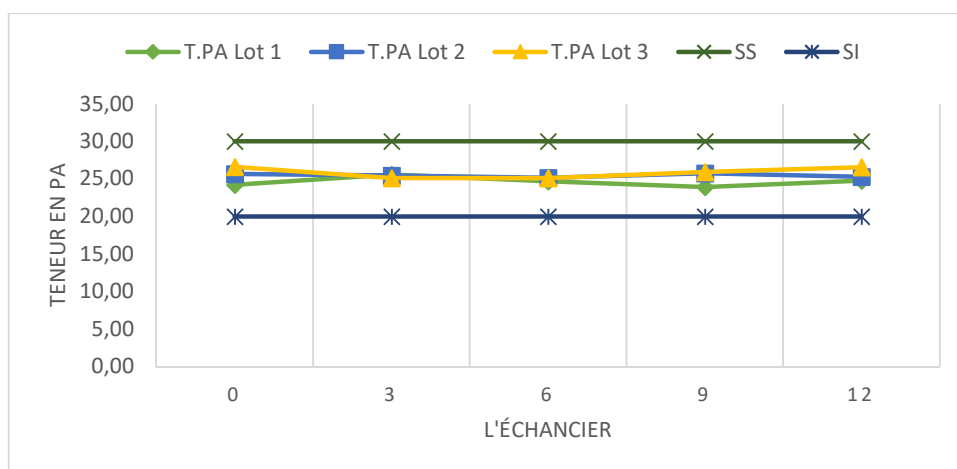


Figure 21 : Représentation graphique de dosage de PA de trois lots

Les résultats représentés par la figure 21, pour les trois lots, montrent que la teneur en principe actif est conforme aux spécifications pendant toute la période d'étude, et on constate aussi que les valeurs des dosages fluctuent légèrement du premier dosage jusqu'à dernière dosage (après 12 mois). Ce qui est confirmé par le diagramme de la figure 22 (Diagramme de durée de stockage pour tous les lots) avec les équations des droites de régression de 3 lots dans le tableau 12, qui nous donne une idée sur la durée de stockage de notre médicament par la suite.

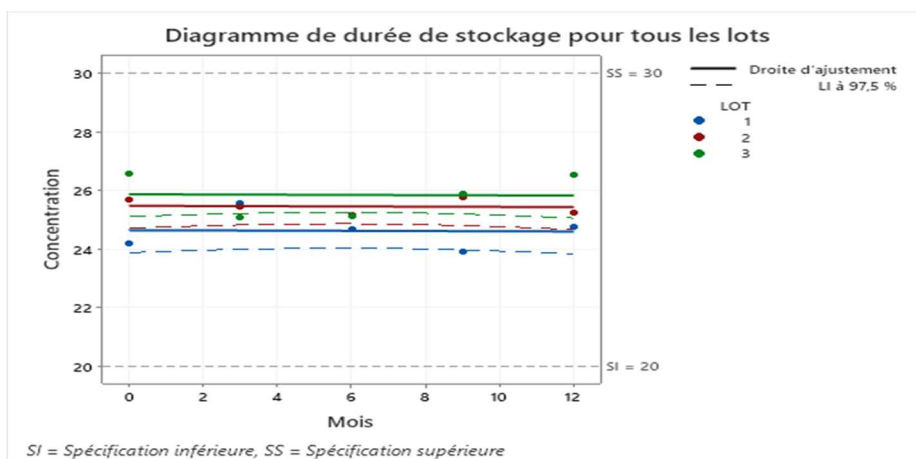


Figure 22 : diagramme de durée d'entreposage pour les 3 lots

Donc, d'après le diagramme et les équations des droites d'ajustement, on peut conclure que notre médicament est stable, puisque que la pente des trois équations n'est pas significative (leurs valeurs proches de zéro), ce qui implique que les variations de la teneur en PA est négligeable toute la durée d'étude dans les conditions de Température et Humidité étudiées.

Tableau 13 : les équations des droites de régression de trois lots

LOT	Equation de la droite de régression (Conc = ordonnée + pente xMois)
1	Concentration = 24,641 - 0,0036 Mois
2	Concentration = 25,475 - 0,0036 Mois
3	Concentration = 25,869 - 0,0036 Mois

- ***Teneur en eau par Titracteur Karl Fisher :***

D'après les résultats de dosage d'eau par Karl Fisher des échantillons des trois lots entreposés dans les conditions normales pendant 12 mois, on obtient la courbe suivant (figure 23) :

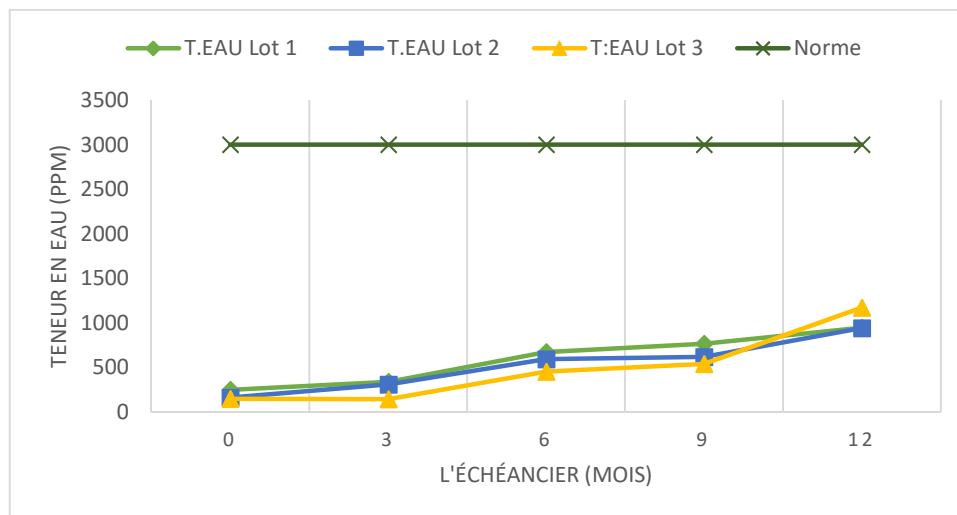


Figure 23 : Représentation graphique de teneur en eau de trois lots

Les résultats de variation de la teneur en eau montrent que la valeur moyenne, durant la période d'étude, est loin de la valeur exigée par la société (au moins 3000 ppm).

- ***Teneur en alcool :***

L'alcool est impliqué dans la formulation de notre médicament en tant que co-solvant ou agent de solubilisation, répondant aux normes requises par le fabricant tout au long de la période d'entreposage. Le graphique 24 montre les variations de la teneur en alcool des trois lots au cours des 12 mois de stockage:

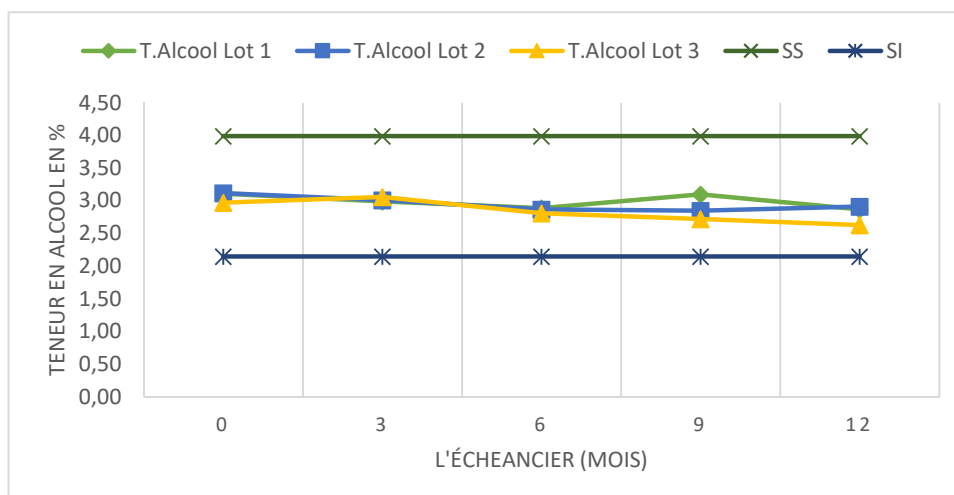


Figure 24 : Représentation graphique de teneur en alcool de trois lots

Le profil de la teneur en alcool montre que le pourcentage d'alcool reste conforme par rapport aux spécifications supérieure et inférieure pendant toute la durée de l'étude de stabilité pour les trois lots.

vi- Les résultats des essais dans les conditions accélérées :

Ces études accélérées sont exigées par la réglementation pour compléter l'étude précédente en temps réel pour conformer la stabilité de médicament. La figure 25 (courbes a, b et c) suivante représente les résultats des analyses de l'étude de stabilité dans les conditions accélérées (Température $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ et Humidité $75\pm 5\%$ HR).

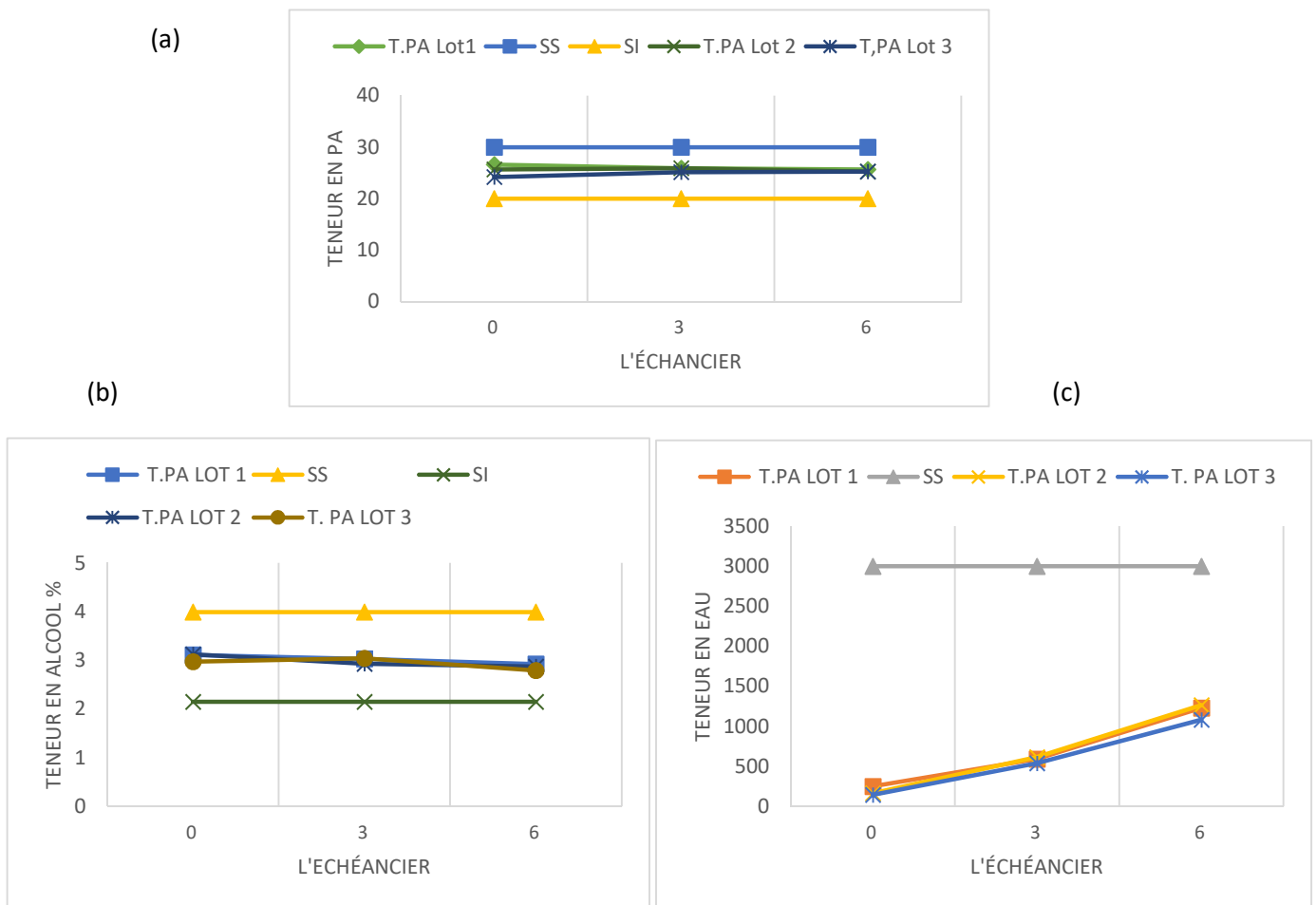


Figure 25 : représentation graphique des résultats des essais accélérés : (a) : dosage de PA ; (b) : teneur en alcool ; (c) : teneur en eau

Les résultats obtenus et présentés par la figure 25 pour les 3 lots, montrent que le produit est stable pendant la durée de stockage dans les conditions accélérées.

Ce qui montre que le médicament est conforme, il va être stable jusqu'à la durée de péremption exigée par l'entreprise.

II-3- Conclusion :

Tous les résultats des contrôles de stabilité, effectués dans les conditions normales et accélérées, montrent essentiellement que les produits sont conformes aux normes tout au long de son entreposage et son processus de fabrication. Ainsi, à partir des matières premières et articles de conditionnement jusqu'au produit fini, défini comme étant prêt à la consommation humaine.

Conclusion générale

Ce projet a été consacré à la présentation de plusieurs outils permettant d'améliorer et garder la qualité du produit aérosol durant le processus de production afin d'augmenter la performance de la ligne et éviter toute sorte de variation ou de défaillance, et leur stabilité par rapport aux conditions de températures et d'humidité du Maroc.

C'est dans cette vision, nous avons adopté le déploiement la maîtrise statistique des procédés sur les procédés de fabrication des aérosols comme moyen de suivi et de pilotage de procédé de fabrication. Egalement, et grâce à la méthode DMAIC, nous avons cherché les principales défaillances rencontrées, de les évaluer puis d'éviter leur survenue au future, en faisant appel à des actions correctives et préventives notamment.

Puisque les mesures trouvées suivent une loi normale, alors nous pouvons passer à construire les cartes de contrôle et aux calculs des indices de capabilité, puisque ces dernières sont basées sur la normalité des données.

Ainsi, lors de cette étude, nous avons appliqué la démarche DMAIC qui nous a servi à la structuration du travail. Ainsi, la phase « définir » a mis l'accent sur le cadre général dans lequel ce projet a évolué et l'environnement au niveau de lequel a été mené. Dans l'étape « Mesure », des mesures et suivi de poids des cartouches après le remplissage. L'analyse de ces mesures dans la phase « analyser » qui a été menée par la suite, a permis de relever les causes provoquant les problèmes détectés telles que la mauvaise emplacement et sertissage des valves, et l'instabilité de pression de pompe qui nous conduit que les causes de variations sont principalement provient des équipements (les machines), en utilisant le diagramme d'Ishikawa, processus d'AMDEC et diagramme de Pareto. Et c'est à l'issue de cette analyse que la phase « Amélioration » devait prendre place. Des actions correctives et d'amélioration telles que l'augmentation de périodicités de contrôle des équipements de production, et l'élaboration de plan de maintenance préventif.

En fin, il convient de rappeler que l'étude de stabilité réalisée sur les trois lots de l'aérosol fabriqués, montre que les médicaments d'aérosols sont stables dans les conditions de températures et humidités normales et accélérées durant la période de 12 mois.

Cette étude, il nous porté aussi à donner une indication sur l'aptitude de ces médicaments de conserver leurs propriétés physiques, chimique et microbiologiques toutes la durée de leur entreposage exigée.

Annexes :

Tableau 1 : les zones climatiques selon l'ICH

Zone climatique	Conditions d'étude en temps réel	
	Températures	Humidités
Zone I : Climat tempéré	21°C	45 % HR
Zone II : Climat méditerranéen et subtropical	25°C	60 % HR
Zone III : Climat chaud et sec	30°C	35 % HR
Zone IV : Climat chaud et humide	30°C	65 % HR

Tableau 2 : Suivi de poids des cartouches après le remplissage

Date de fabrication	X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7	X8	Moyenne	Max	Min	Etendue
16/04/2022	16,77	15,439	15,412	16,831	15,861	16,792	15,252	16,439	16,099	16,831	15,252	1,579
16/04/2022	16,66	16,945	16,958	16,887	16,873	16,583	16,869	16,913	16,836	16,958	16,583	0,375
16/04/2022	16,933	16,985	16,936	16,432	16,933	16,978	16,853	16,931	16,873	16,985	16,432	0,553
16/04/2022	16,906	16,889	16,719	16,947	17,02	16,835	16,933	16,906	16,894	17,02	16,719	0,301
16/04/2022	16,452	16,892	16,974	16,812	16,954	16,83	16,581	16,919	16,802	16,974	16,452	0,522
16/04/2022	16,91	16,844	16,918	16,486	16,945	17,001	16,874	16,941	16,865	17,001	16,486	0,515
16/04/2022	17,02	16,92	16,919	4,64	7,223	16,639	14,639	3,789	12,224	17,02	3,789	13,231
16/04/2022	16,963	22,329	12,423	16,321	16,627	17,119	16,945	16,888	16,952	22,329	12,423	9,906
17/04/2022	16,637	16,721	16,893	16,871	16,727	16,76	16,697	16,858	16,771	16,893	16,637	0,256
17/04/2022	16,883	16,639	16,9	17,055	16,944	16,844	16,942	16,972	16,897	17,055	16,639	0,416
17/04/2022	16,93	17,014	16,855	17,044	16,904	16,818	16,817	17,01	16,924	17,044	16,817	0,227
17/04/2022	16,898	16,92	16,88	16,587	16,955	17,006	16,903	16,894	16,880	17,006	16,587	0,419
17/04/2022	17,023	17,064	16,935	17,011	16,961	16,918	16,982	16,785	16,960	17,064	16,785	0,279
17/04/2022	16,974	16,962	16,993	16,961	17,036	16,921	16,991	16,884	16,965	17,036	16,884	0,152
18/04/2022	16,967	17,006	16,972	17,015	16,99	16,978	16,991	17,008	16,991	17,015	16,967	0,048
18/04/2022	16,885	17,019	16,855	17,042	16,994	16,983	16,967	16,999	16,968	17,042	16,855	0,187
18/04/2022	17,006	16,92	17,026	16,955	17,033	16,089	16,975	16,959	16,870	17,033	16,089	0,944
18/04/2022	16,858	16,178	16,88	16,039	16,776	16,108	16,738	16,217	16,474	16,88	16,039	0,841
18/04/2022	16,967	16,96	16,9	16,908	16,81	16,838	16,951	16,847	16,898	16,967	16,81	0,157
18/04/2022	16,918	16,893	16,984	16,838	16,927	16,89	16,927	16,857	16,904	16,984	16,838	0,146
18/04/2022	17,045	16,98	16,93	16,943	16,987	16,892	16,974	16,813	16,946	17,045	16,813	0,232
18/04/2022	16,842	16,732	16,866	16,74	16,752	16,922	16,738	16,562	16,767	16,922	16,562	0,36

Avec : la moyenne: $\bar{X} = \frac{X_1+X_2+X_3+X_4+X_5+X_6+X_7+X_8}{8}$

l'étendu: $R = X_{\max} - X_{\min}$

Les Références :

- [1] <https://www.cipla.com/cipla-morocco> (Consulté 10/02/ 2022)
- [2] CARINE PETON, " L'AEROSOL THERAPIE ET LE PHARMACIEN", Thèse de doctorat de l'université de Limoges Faculté de pharmacie, 1999.
- [3] V. Préat, N. Roland-Marcell, B. Van Den Abeele. Histoire de la pharmacie galénique, Presses universitaires de Louvain, 2006, pp. 107-128.
- [4] LÊ Vân Nhã Phuo'ng, Influence des propriétés physicochimiques du principe actif et du Transporteur sur la performance aérodynamique des mélanges de poudre pour inhalation. Université de Lille 2, 2011.
- [5] ACUN Céline, "Développement pharmaceutique d'un aérosol pressurisé, évaluation de l'impact de l'utilisation d'une chambre d'inhalation sur les caractéristiques aérodynamiques de l'aérosol & Évaluation de l'amorçage de l'aérosol", Thèse de doctorat de l'université de Poitiers, 1988.
- [6] J.F. Deneff, U.C.L, "Cours d'histologie générale", Université catholique de Louvain, Faculté de Médecine, 1996.
- [7] J. F. Deneff "Generalités sur les aérosols doseurs", Université catholique de Louvain, Faculté de Médecine, 1996.
- [8] <http://www.qualiteonline.com/dossier-38-les-cartes-de-contrôles.html>. (Consulté le 07/04/2022).
- [9] « Carte de contrôle | Guides ». <https://guidesaideconception.uqar.ca/guide-des-meilleures-pratiques/a-z/carte-de-contrôle>. (Consulté le 07/04/ 2022).
- [10] <http://www.qualiteonline.com/dossier-38-les-cartes-de-contrôles.html> (Consulté 07/04/ 2022)
- [12] M. Pillet, Appliquer la maîtrise statistique des processus MSP/SPC, 4th ed, 2015.
- [13] les instructions de travail interne de CIPLA Maroc. (Consulté le 01/05/2022)