

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT
SUPERIEUR DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

REPUBLIQUE DE COTE D'IVOIRE
UNION – DISCIPLINE – TRAVAIL



UFR Sciences
Pharmaceutiques
et Biologiques

N°1935/18

Année : 2017 – 2018

THESE

Présentée en vue de l'obtention du
DIPLOME D'ETAT DE
DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

N'GOUANDI JEAN TANO

**EVALUATION DU PROCESSUS DE RECEPTION ET DE
LIBERATION DES MATIERES PREMIERES DANS UNE UNITE
DE PRODUCTION PHARMACEUTIQUE EN COTE D'IVOIRE :
EXEMPLE DE IRGASAN DP 300**

Soutenue publiquement le 18 Juillet 2018.

COMPOSITION DU JURY :

Président de jury : Monsieur MALAN KLA ANGLADE, Professeur Titulaire
Directeur de Thèse : Monsieur DALLY LABA ISMAEL, Maître de conférences Agrégé
Asseseurs : Monsieur BONY FRANÇOIS NICAISE, Maître de conférences Agrégé
Madame KONAN-ATTIA AKISSI REGINE, Maître-Assistante

**ADMINISTRATION ET PERSONNEL ENSEIGNANT
DE L'UFR SCIENCES
PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES**

I. HONORARIAT

Directeurs/Doyens Honoraires :	Professeur RAMBAUD André
	Professeur FOURASTE Isabelle
	Professeur BAMBA Moriféré
	Professeur YAPO Abbé †
	Professeur MALAN KlaAnglade
	Professeur KONE Moussa †
	Professeur ATINDEHOU Eugène

II. ADMINISTRATION

Directeur	Professeur KONE-BAMBA Diénéba
Sous-Directeur Chargé de la Pédagogie	Professeur IRIE-N'GUESSAN Amenan
Sous-Directeur Chargé de la Recherche	Professeur Ag DEMBELE Bamory
Secrétaire Principal	Madame NADO-AKPRO Marie Josette
Documentaliste	Monsieur N'GNIMMIEN Koffi Lambert
Intendant	Monsieur GAHE Alphonse
Responsable de la Scolarité	Madame DJEDJE Yolande

III. PERSONNEL ENSEIGNANT PERMANENT

1- PROFESSEURS TITULAIRES

M. ABROGOUA Danho Pascal	Pharmacie Clinique
Mmes AKE Michèle	Chimie Analytique, Bromatologie
ATTOUNGBRE HAUHOUOT M.L.	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. DANO Djédjé Sébastien	Toxicologie.
INWOLEY Kokou André	Immunologie
Mme KONE BAMBA Diéneba	Pharmacognosie
M. KOUADIO Kouakou Luc	Hydrologie, Santé Publique
Mme KOUAKOU-SIRANSY Gisèle	Pharmacologie
M. MALAN KlaAnglade	Chimie Ana., contrôle de qualité
MENAN Eby Ignace	Parasitologie - Mycologie
MONNET Dagui	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme SAWADOGO Duni	Hématologie

M. YAVO William Parasitologie - Mycologie

2- MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

M. AHIBOH Hugues Biochimie et Biologie moléculaire
Mme AKE-EDJEME N'guessan Angèle Biochimie et Biologie moléculaire
M. AMARI Antoine Serge G. Législation
AMIN N'Cho Christophe Chimie analytique
BONY François Nicaise Chimie Analytique
DALLY LabaIsmael Pharmacie Galénique
DEMBELE Bamory Immunologie
DJOHAN Vincent Parasitologie -Mycologie
GBASSI K. Gildas Chimie Physique Générale
Mme IRIE-N'GUESSAN Amenan Pharmacologie
M. KOFFI Angely Armand Pharmacie Galénique
Mme KOUAKOU-SACKOU Julie Santé Publique
M. KOUASSI Dinard Hématologie
LOUKOU Yao Guillaume Bactériologie-Virologie
OGA Agbaya Stéphane Santé publique et Economie de la santé
OUASSA Timothée Bactériologie-Virologie
OUATTARA Mahama Chimie organique, Chimie thérapeutique
Mmes POLNEAU-VALLEE Sandrine Mathématiques-Statistiques
SANGARE TIGORI Béatrice Toxicologie
M. YAPI Ange Désiré Chimie organique, chimie thérapeutique
ZINZENDORF NangaYessé Bactériologie-Virologie

3- MAITRES ASSISTANTS

M.	ADJAMBRI AdiaEusebé	Hématologie
	ADJOUNGOUA Attoli Léopold	Pharmacognosie
Mmes	ABOLI-AFFI Mihessé Roseline	Immunologie
	AKA ANY-GRAH Armelle Adjoua S.	Pharmacie Galénique
	ALLA-HOUNSA Annita Emeline	Santé Publique
M	ANGORA Kpongbo Etienne	Parasitologie - Mycologie
Mmes	AYE-YAYO Mireille	Hématologie
	BAMBA-SANGARE Mahawa	Biologie Générale
	BARRO-KIKI Pulchérie	Parasitologie - Mycologie
M.	CABLAN Mian N'DdeyAsher	Bactériologie-Virologie
	CLAON Jean Stéphane	Santé Publique
Mmes	DIAKITE Aïssata	Toxicologie
	FOFIE N'Guessan Bra Yvette	Pharmacognosie
M.	KASSI Kondo Fulgence	Parasitologie-Mycologie
Mme	KONAN-ATTIA Akissi Régine	Santé publique
M.	KONAN Konan Jean Louis	Biochimie et Biologie moléculaire
Mmes	KONATE Abibatou	Parasitologie-Mycologie
	KOUASSI-AGBESSI Thérèse	Bactériologie-Virologie
M.	MANDA Pierre	Toxicologie
	N'GUESSAN Alain	Pharmacie Galénique
Mme	VANGA ABO Henriette	Parasitologie-Mycologie
M.	YAYO Sagou Eric	Biochimie et Biologie moléculaire

4- ASSISTANTS

M.	ADIKO Aimé Cézaire	Immunologie
	AMICHIA Attoumou Magloire	Pharmacologie
Mmes	AKOUBET-OUAYOGODE Aminata	Pharmacognosie
	ALLOUKOU-BOKA Paule-Mireille	Législation
	APETE Sandrine	Bactériologie-Virologie
	BEDIKON-GOKPEYA Mariette	Santé publique
	BLAO-N'GUESSAN Amoin Rebecca J.	Hématologie
M.	BROU Amani Germain	Chimie Analytique

	BROU N'Guessan Aimé	Pharmacie clinique
	COULIBALY Songuigama	Chimie organique, chimie thérapeutique
M.	DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Pharmacologie
	DJATCHI Richmond Anderson	Bactériologie-Virologie
Mmes	DONOU-N'DRAMAN Aha Emma	Hématologie
	DOTIA Tiepordan Agathe	Bactériologie-Virologie
M.	EFFO Kouakou Etienne	Pharmacologie
Mme	KABLAN-KASSI Hermance	Hématologie
M.	KABRAN Tano Kouadio Mathieu	Immunologie
	KACOU Alain	Chimie organique, chimie thérapeutique
	KAMENAN Boua Alexis Thierry	Pharmacologie
	KOFFI Kouamé	Santé publique
	KONAN Jean Fréjus	Biophysique
Mme	KONE Fatoumata	Biochimie et Biologie moléculaire
M.	KOUAHO AviKadio Tanguy thérapeutique	Chimie organique, chimie
	KOUAKOU Sylvain Landry	Pharmacologie
	KOUAME Denis Rodrigue	Immunologie
	KOUAME Jérôme	Santé publique
	KPAIBE SawaAndre Philippe	Chimie Analytique
Mme	KRIZO Gouhonon Anne-Aymonde	Bactériologie-Virologie
M.	LATHRO Joseph Serge	Bactériologie-Virologie
	MIEZAN Jean Sébastien	Parasitologie-Mycologie
	N'GBE Jean Verdier	Toxicologie
	N'GUESSAN DétoUrsul Jean-Paul	Chimie organique, chimie thérapeutique
Mmes	N'GUESSAN Kakwokpo Clémence	Pharmacie Galénique
	N'GUESSAN-AMONKOU Anne Cynthia	Législation
	ODOH Alida Edwige	Pharmacognosie
	SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle	Biochimie et Biologie moléculaire
	SICA-DIAKITE Amelanh	Chimie organique, chimie thérapeutique
	TANOH-BEDIA Valérie	Parasitologie-Mycologie
M.	TRE Eric Serge	Chimie Analytique

Mme TUO Awa	Pharmacie Galénique
M. YAPO Assi Vincent De Paul	Biologie Générale
Mme YAPO-YAO Carine Mireille	Biochimie

5- CHARGEES DE RECHERCHE

Mme ADIKO N'dri Marcelline	Pharmacognosie
OUATTARA N'gnôhDjénéba	Santé publique

6- ATTACHE DE RECHERCHE

M. LIA Gnahoré José Arthur	Pharmacie Galénique
----------------------------	---------------------

7- IN MEMORIUM

Feu KONE Moussa	Professeur Titulaire
Feu YAPO Abbé Etienne	Professeur Titulaire
Feu OUATTARA Lassina	Professeur Titulaire
Feu COMOIE Léopold	Maître de Conférences Agrégé
Feu GUEU Kaman	Maître Assistant
Feu ALLADOUM Nambelbaye	Assistant
Feu COULIBALY Sabali	Assistant
Feu TRAORE Moussa	Assistant
Feu YAPO Achou Pascal	Assistant

IV. ENSEIGNANTS VACATAIRES

1- PROFESSEURS

M.	DIAINE Charles	Biophysique
	OYETOLA Samuel	Chimie Minérale

2- MAITRES DE CONFERENCES

M.	KOUAKOU Tanoh Hilaire	Botanique et Cryptogamie
	YAO N'Dri Athanase	Pathologie Médicale

3- MAITRE-ASSISTANT

M.	KONKON N'Dri Gilles	Botanique, Cryptogamie
----	---------------------	------------------------

4- NON UNIVERSITAIRES

MM.	AHOUSI Daniel Ferdinand	Secourisme
	COULIBALY Gon	Activité sportive
	DEMPAH Anoh Joseph	Zoologie
	GOUEPO Evariste	Techniques officinales
Mme	KEI-BOGUINARD Isabelle	Gestion
MM	KOFFI ALEXIS	Anglais
	KOUA Amian	Hygiène
	KOUASSI Ambroise	Management
	N'GOZAN Marc	Secourisme
	KONAN Kouacou	Diététique
Mme	PAYNE Marie	Santé Publique

**COMPOSITION DES DEPARTEMENTS
DE L'UFR SCIENCES PHARMACEUTIQUES
ET BIOLOGIQUES**

I. BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

Professeur	LOUKOU Yao Guillaume	Maître de Conférences Agrégé Chef de département
Professeurs	OUASSA Timothée ZINZENDORF Nanga Yessé	Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	CABLAN Mian N'Dédey Asher KOUASSI AGBESSI Thérèse APETE Sandrine DJATCHI Richmond Anderson DOTIA Tiepordan Agathe KRIZO Gouhonon Anne-Aymonde LATHRO Joseph Serge	Maître-Assistant Maître-Assistant Assistante Assistant Assistante Assistante Assistant

II. BIOCHIMIE, BIOLOGIE MOLECULAIRE, BIOLOGIE DE LA REPRODUCTION ET PATHOLOGIE MEDICALE

Professeur	MONNET Dagui	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	HAUHOLOT ép. ATTOUNGBRE M.L. AHIBOH Hugues AKE-EDJEME N'Guessan Angèle	Professeur Titulaire Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	KONAN Konan Jean Louis YAYO Sagou Eric KONE Fatoumata SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle YAPO-YAO Carine Mireille	Maître-Assistant Maître-Assistant Assistante Assistante Assistante

III. BIOLOGIE GENERALE, HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Professeur	SAWADOGO Duni	Professeur Titulaire Chef du Département
Professeurs	INWOLEY Kokou André DEMBELE Bamory KOUASSI Dinard	Professeur Titulaire Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	ABOLI-AFFI Mihessé Roseline ADJAMBRI Adia Eusèbe AYE-YAYO Mireille BAMBA-SANGARE Mahawa ADIKO Aimé Cézaire DONOU-N'DRAMAN Aha Emma KABLAN-KASSI Hermance KABRAN Tano K. Mathieu KOUAME Denis Rodrigue N'GUESSAN-BLAO A. Rebecca S. YAPO Assi Vincent De Paul	Maître-Assistant Maitre-Assistant Maitre-Assistant Maitre-Assistant Assistant Assistante Assistante Assistant Assistant Assistante Assistant

IV. CHIMIE ANALYTIQUE, CHIMIE MINERALE ET GENERALE, TECHNOLOGIE ALIMENTAIRE

Professeur	MALAN KlaAnglade	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	AKE Michèle AMIN N'Cho Christophe Agrégé BONY Nicaise François GBASSI Komenan Gildas	Professeur Titulaire Maître de Conférences Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	BROU Amani Germain KPAIBE Sawa André Philippe TRE Eric Serge	Assistant Assistant Assistant

V. CHIMIE ORGANIQUE ET CHIMIE THERAPEUTIQUE

Professeur	OUATTARA Mahama	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Professeur	YAPI Ange Désiré	Maître de Conférences Agrégé
Docteur	COULIBALY Songuigama	Assistant
	KACOU Alain	Assistant
	KOUAHO AviKadio Tanguy	Assistant
	N'GUESSAN DétoUrsul Jean-Paul	Assistant
	SICA-DIAKITE Amelanh	Assistante

VI. PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE, BIOLOGIE ANIMALE ET ZOOLOGIE

Professeur	MENAN Eby Ignace H.	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	YAVO William	Professeur Titulaire
	DJOHAN Vincent	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	ANGORA Kpongbo Etienne	Maître-Assistant
	BARRO KIKI Pulchérie	Maître-Assistant
	KASSI Kondo Fulgence	Maître-Assistant
	KONATE Abibatou	Maître-Assistant
	VANGA ABO Henriette	Maître-Assistant
	MIEZAN Jean Sébastien	Assistant
	TANOY-BEDIA Valérie	Assistante

VII. PHARMACIE GALENIQUE, BIOPHARMACIE, COSMETOLOGIE, GESTION ET LEGISLATION PHARMACEUTIQUE

Professeur	KOFFI Armand A.	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Professeurs	AMARI Antoine Serge G.	Maître de Conférences Agrégé
	DALLY Laba Ismaël	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	AKA ANY-GRAH Armelle A.S.	Maître-Assistant
	N'GUESSAN Alain	Maître-Assistant

ALLOUKOU-BOKA P.-Mireille	Assistante
LIA Gnahoré José Arthur	Attaché de recherche
NGUESSAN Kakwokpo Clémence	Assistante
N'GUESSAN-AMONKOU A. Cynthia	Assistante
TUO Awa	Assistante

VIII. PHARMACOGNOSIE, BOTANIQUE, BIOLOGIE VEGETALE, CRYPTO GAMIE

Professeur	KONE BAMBA Diénéba	Professeur Titulaire Chef de Département
Docteurs	ADJOUGOUA Attoli Léopold	Maître-Assistant
	FOFIE N'Guessan Bra Yvette	Maître-Assistant
	ADIKO N'dri Marcelline	Chargée de recherche
	AKOUBET-OUAYOGODE Aminata	Assistante
	ODOH Alida Edwige	Assistante

IX. PHARMACOLOGIE, PHARMACIE CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE ET PHYSIOLOGIE HUMAINE

Professeurs	ABROGOUA Danho Pascal	Professeur Titulaire Chef de Département
	KOUAKOU SIRANSY N'doua G.	Professeur Titulaire
	IRIE N'GUESSAN Amenan G.	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	AMICHIA Attoumou M	Assistant
	BROU N'Guessan Aimé	Assistant
	DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Assistant
	EFFO Kouakou Etienne	Assistant
	KAMENAN Boua Alexis	Assistant
	KOUAKOU Sylvain Landry	Assistant

X. PHYSIQUE, BIOPHYSIQUE, MATHEMATIQUES, STATISTIQUES ET INFORMATIQUE

Professeur	POLNEAU-VALLEE Sandrine	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Docteur	KONAN Jean-Fréjus	Maître-Assistant

XI. SANTE PUBLIQUE, HYDROLOGIE ET TOXICOLOGIE

Professeur	KOUADIO Kouakou Luc	Professeur Titulaire Chef de département
	DANO Djédjé Sébastien	Professeur Titulaire
	OGA Agbaya Stéphane	Maître de Conférences Agrégé
	KOUAKOU-SACKOU J.	Maître de Conférences Agrégé
	SANGARE-TIGORI B.	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	CLAON Jean Stéphane	Maître-Assistant
	MANDA Pierre	Maître-Assistant
	DIAKITE Aissata	Maître-Assistante
	HOUNSA-ALLA Annita Emeline	Maître-Assistante
	KONAN-ATTIA Akissi Régine OUATTARA N'gnôhDjénéba	Maître-Assistante Chargée de Recherche
	BEDIAKON-GOKPEYA Mariette	Assistant
	KOFFI Kouamé	Assistant
	NGBE Jean Verdier	Assistant



DEDICACES

AU

DIEU TOUT-PUISSANT

En ce jour béni, mes pensées et mes premières paroles vont à Ton endroit le Très haut.

Pendant la réalisation de ce travail, je T'ai très souvent mis à l'écart comptant sur ma force et sur mon intelligence.

Mais Tu m'as ramené à Toi et dans les difficultés, j'ai compris que Tu es au-dessus de toute intelligence. J'ai alors compris que toute œuvre ne s'accomplit que par Ta volonté.

Ce travail a été réalisé par Ta grâce et Ta miséricorde, je Te le dédie Père.
Bénis sois Ton nom dans les siècles des siècles.

Amen

A mon père, N'gouandi Konin

Merci pour ton amour, ton attention et tout le soutien que tu as pu nous apporter en dépit de tes nombreuses sollicitations.

Voici le plus beau cadeau que je puisse t'offrir pour la patience dont tu as fait preuve.

Vois en cette thèse une réponse de Dieu à tes prières faites à mon endroit.

Que Dieu te comble de bénédiction et t'accorde longévité.

A ma mère, Koffi Adjoua

Particulièrement à toi ma mère, merci pour tout, car tu sais de quoi je parle. Pendant des années, ton seul souhait était de me voir terminer ces études pharmaceutiques. Je t'offre ce travail. Et Je suis conscient que, sans tes prières et ton soutien à tout égard, je n'en serai pas là aujourd'hui. Je t'aime maman

A mes Sœurs et Frères,

N'gouandi Adou Herman

N'gouandi Konin Eric Joël

N'gouandi Pascal Junior

N'gouandi Koffi Guy Stéphane

Ce jour est sans nul doute un grand jour pour vous. Mon accomplissement est aussi le vôtre.

Puisse ce travail être pour vous un exemple de courage et de persévérance.

Le succès est au bout de l'effort.

Je vous aime.

A MES ONCLES ET MES TANTES

N'gouandi Adou Justin

N'gouandi Tano Jule

N'gouandi Benjamine

N'gouandi Tamea Valérie

Votre cœur déborde de joie et de fierté en ce jour béni de Dieu.

Votre soutien a été précieux pour moi. Le mérite de ce travail vous revient pour m'avoir soutenue pendant toutes ces longues années d'études. Trouvez ici l'expression de ma profonde reconnaissance

A MES COUSINS ET COUSINES

Pour tous ces moments passés ensemble.

Même si je n'ai pas souvent eu l'occasion de vous le dire, je vous remercie pour le soutien que vous m'avez apporté quand j'en avais le plus besoin. Je serai moi aussi toujours là pour vous.

A ma très chère, OtchoumouAssamalanBetina

Tu as été un catalyseur à un moment important de ma vie, voila achevée la traversé du désert, cela n'aura été sans ton soutien. Merci pour tout ce que tu m'as apporté. Que Dieu te le rende au centuple.

A tous mes amis,

MianAhoua Georges

N'choAkichiLesin

CoulibalySiéAdama

KatouoDomehan Lambert

N'goranAhonzi Sylvain

N'diaye Ally Hamed

KumassiAdou Pascal

KonéKoloTinnan

KoffiAdamo Ulrich

SanonSory Ibrahim

LobaAgoa Sebastien

Kra Wilfried

Je crois que si Dieu a permis que nos chemins se croissent cela ne peut être en vain. je me souviendrai toujours de ces bons moments passé ensemble. Que Dieu vous bénisse.

REMERCIEMENTS

- Dr **Diawara Faty**, et au personnel de la pharmacie de la Bagoé
- Dr **Ballet Yannick**, Pharmacien responsable du laboratoire OLEA
- Dr **N'guessan Alain** Maître-Assistant
- A Mr **BERTE**, Chef du laboratoire contrôle qualité
- A Mr **N'GUESSAN**, et Mr **BY Hyacinthe** Responsable magasin MP/ACE
- Au **SYNESS**
- A la 33^{ème} promotion des étudiants en pharmacie
- à l'**PADEPHARM**

Vos conseils, vos soutiens et les nombreux encouragements furent précieux pour moi. Ce travail est le vôtre.

Dieu vous le revaudra.

A tous les Enseignants de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques,

Merci pour la formation reçue pendant toutes ces années

Et à tous ceux que je n'ai pu citer les noms,

Mais qui m'ont accompagné depuis toujours et qui ont contribué à ma réussite.



**A NOS MAITRES ET
JUGES**

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE JURY

Monsieur le Professeur MALAN KLA ANGALDE

- *Professeur titulaire de chimie analytique à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques*
- *Doyen honoraire à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques*
- *Directeur du Laboratoire National de la Santé Publique*
- *Membre du conseil national de l'Ordre des Pharmaciens*
- *Responsable du DESS de contrôle de qualité des médicaments, aliments, et produits cosmétiques*
- *Membre de l'Académie National de Pharmacie de France ;*
- *Membre de l'académie des sciences, des cultures, des arts et de la diaspora (ASCAD)*
- *Membre de la Société des Experts Chimistes de France ;*
- *Officier dans l'ordre du mérite de l'enseignement Supérieur ;*
- *Commandeur de l'ordre de l'enseignement supérieur*
- *Chevalier dans l'ordre de la Santé Publique*
- *Expert de l'OMS.*

Cher Maître,

Nous sommes marqués par votre grande modestie et très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider notre jury de thèse.

Nous avons eu le privilège de bénéficier de vos qualités d'enseignant méticuleux et rigoureux, durant notre parcours universitaire. Vous avez toujours suscité notre admiration.

Nous vous prions de trouver ici, cher Maître, l'expression de notre profonde gratitude.

Que la grâce de Dieu soit sur vous.

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE

Monsieur le Professeur DALLY LABA ISMAEL

- *Docteur en Sciences Pharmaceutiques de l'Université Félix Houphouët-Boigny d'Abidjan*
- *Maitre de Conférences Agrégé de Pharmacie galénique et Industrielle*
- *Pharmacien des Hôpitaux*
- *Chercheur au laboratoire de Pharmacie galénique et Législation pharmaceutique de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Félix Houphouët-Boigny d'Abidjan*
- *DEA de Conception, Réalisation et Evaluation de médicaments d'origine traditionnelle, option Pharmacotechnie*
- *DESS de Contrôle qualité des médicaments, aliments et produits cosmétiques*
- *Responsable des expertises Pharmacotechniques du Laboratoire de Contrôle des Médicaments du Laboratoire National de la Santé Publique d'Abidjan*
- *Membre de la Société Ouest Africaine de Chimie (SOACHIM)*
- *Membre de la Société Pharmaceutique de Côte d'Ivoire (SOPHACI)*
- *Membre de la Société Ouest Africaine de Pharmacie Galénique et Industrielle (SOAPGI)*

Cher Maître,

Pour vos qualités scientifiques et humaines qui font de vous un grand Maître,

Pour m'avoir apporté votre aide à la rédaction de cette thèse,

Pour le temps accordé à l'accomplissement de ce travail et qui m'a permis de le mener à bien,

Je vous prie de trouver ici l'expression de ma respectueuse reconnaissance ainsi que l'expression de mes remerciements, de mon infinie gratitude et de mon admiration.

Que la grâce de Dieu soit sur vous.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le professeur BONY Nicaise François

- *Maitre de conférences agrégé en Chimie Analytique Bromatologie*
- *Doctorat de l'Université Paris-Sud, France, option Chimie Analytique*
- *Docteur en Pharmacie*
- *Pharmacien analyse (DESS en contrôle qualité médicaments, aliments et produits cosmétiques)*
- *Chef du laboratoire de contrôle des médicaments au laboratoire National de la santé publique (LNSP) de Côte d'Ivoire*
- *Ancien interne des hôpitaux de Côte d'Ivoire*
- *Membre de la Société Ouest Africaine de Chimie (SOACHIM)*
- *Membre de la société Pharmaceutique de Côte d'Ivoire (SOPHACI)*

Cher Maître,

Votre rigueur et votre amour pour le travail bien fait nous ont amené à porter notre choix sur votre personne.

Merci pour la promptitude avec laquelle vous avez accepté de juger notre travail.

Veillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance et de notre profond respect.

Que Dieu vous bénisse.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Madame le Docteur ATTIA AKISSI REGINE Epse KONAN

- *Ancien interne des Hôpitaux*
- *Maître-Assistant en Economie de la santé et du médicament au Département de Toxicologie, Hydrologie et Santé Publique*
- *DESS d'Hygiène Agro-alimentaire*
- *Maîtrise professionnalisée de Santé Publique*
- *DEA de Santé Publique*
- *Membre de l'Association Africaine des politiques et Economie de la Santé (AfHEA)*
- *Membre de la Société Française de Santé Publique*
- *Chargé d'études à la Direction de la Prospective, de la Planification Sanitaire (DPPS)*

Cher Maître,

C'est avec un immense honneur et une grande joie que nous vous comptons parmi les membres de ce jury. Merci pour l'enseignement de qualité dont nous avons bénéficiés.

Que Dieu vous bénisse.

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS	XXVII
LISTE DES TABLEAUX	XXVIII
LISTE DES FIGURES	XXIX
INTRODUCTION.....	1
PREMIERE PARTIE : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE.....	4
CHAPITRE I : GENERALITES SUR L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	5
I- DEFINITION D'UNE INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	6
II-INDUSTRIE DU MÉDICAMENT	6
CHAPITRE II : MATIERES PREMIERES PHARMACEUTIQUES.....	10
I- DEFINITION.....	11
II – CLASSIFICATION	11
CHAPITRE II : PROCESSUS DE RECEPTION DES MATIERES PREMIERES.....	19
CHAPITRE IV : PROCESSUS DE LIBERATION DES MATIERES PREMIERES	23
I-L'ECHANTILLONNAGE	24
III-LIBERATION.....	26
IV-STOCKAGE	27
DEUXIEME PARTIE : ETUDE EXPERIMENTALE.....	29
CHAPITRE I : MATERIEL.....	30
I -CADRE ET PERIODE DE L'ETUDE	30
II-SUPPORTS DOCUMENTAIRES	30
CHAPITRE II- METHODE.....	31
CHAPITRE III : RESULTATS.....	47
DISCUSSION	53
CONCLUSION	64
RECOMMANDATIONS.....	66
REFERENCES.....	67
ANNEXES	72

LISTE DES ABREVIATIONS

ACE	: Article de Conditionnement et Emballage
ACP	: Article de Conditionnement Primaire
ACS	: Article de Conditionnement Secondaire
AMM	: Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	: Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des Produits de Santé
BPF	: Bonnes Pratiques de Fabrication
CSP	: Code de la Santé Publique
DCI	: Dénomination Commune Internationale
DPML	: Direction de la Pharmacie, des Médicaments et des Laboratoires
IR	: Infra Rouge
LCQ	: Laboratoire Contrôle Qualité
MP	: Matières Premières
MPUP	: Matières Premières à Usage Pharmaceutique
MSLS	: Ministère de la Santé et de la Lutte contre le Sida
NR	: Non Réalisé
PA	: Principe Actif
PF	: Produit Fini
Plan P	: Plan d'échantillonnage des matières premières uniformes
Plan R	: Plan d'échantillonnage des matières premières non uniformes
ppm	: partie pour million
UE	: Union Européenne
UEMOA	: Union Economique et Monétaire Ouest Africaine

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Bon de livraison de IRGASAN DP 300.....	37
Tableau II : Plan d'échantillonnage des matières première.....	37
Tableau III : Fiche de spécifications de IRGASAN DP 30.....	40
Tableau IV : Résultats des analyses des caractères organoleptiques.....	41
Tableau V : Résultats des analyses physico-chimiques.....	42
Tableau VI : Fiche de libération du lot N° 1216/335 de IRGASAN DP 300.....	48

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Les trois grands domaines d'activité d'une industrie pharmaceutique	8
Figure 2 : Les opérations de production.....	8
Figure 3 : les deux grandes étapes de production d'un médicament.....	9
Figure 4 : Etiquette de quarantaine	35
Figure 5 : Etiquette de prélèvement.....	38
Figure 6 : Etiquette de conformité.	45
Figure 7 : procédure de contrôle des matières premières	46

INTRODUCTION

L'industrie pharmaceutique a pour mission la découverte, le développement de nouveaux médicaments ainsi que leur production et leur diffusion dans des conditions qui assurent l'efficacité, la sécurité, et la qualité du produit. Mais la fabrication du médicament dépend en amont de la disponibilité, de la quantité, de la conservation, de l'utilisation, et de la qualité des matières premières.[20]

Commentaire [YB1]: Insérer une référence

La qualité des matières premières est d'une importance majeure pour garantir la qualité des médicaments et les industries pharmaceutiques doivent y porter une attention toute particulière[28]. En effet une mauvaise maîtrise de toutes les opérations de la réception jusqu'à la libération des matières premières peut influencer sur le produit fini[2]. Par conséquent la maîtrise du processus de réception et de libération des matières premières occupe une position clé dans la lutte contre les risques de dérivation. Elle est, par ailleurs, garante de la qualité du produit fabriqué ultérieurement. Il est alors primordial pour les sites de production pharmaceutique, d'optimiser leur propre circuit de réception et de libération des matières premières, et ceci aussi bien au niveau de la conception des procédures que dans leur application.

Commentaire [YB2]: Insérer une référence

Les opérations de production ayant pour point de départ la réception des matières premières jusqu'à leur libération doivent suivre des Procédures bien définies, elles doivent répondre au principe de bonnes pratiques de fabrication en vue d'obtenir des produits de la qualité requise et correspondant à leur autorisation de fabrication et de mise sur le marché[5]. Tout circuit non maîtrisé entraîne inévitablement une augmentation de la charge de travail et un retard dans la libération [15]

La question clef est : les matières premières sont-elles reçues et libérées selon le respect des bonnes pratiques de fabrication en vigueur qui sont celles de l'UEMOA ?

Mis en forme : Espace Après : 0 pt, Ne pas ajuster l'espace entre le texte latin et asiatique, Ne pas ajuster l'espace entre le texte et les nombres asiatiques, Taquets de tabulation : Pas à 1,27 cm

Les principes et les éléments essentiels des BPF, tels qu'établis dans les guides publiés par l'UEMOA doivent être respectés.

Commentaire [YB3]: Vue qu'il s'agit d'une évaluation, la problématique ici serait de chercher à faire la comparaison de ce qui est fait par rapport aux bonnes pratiques de fabrication. Il faudra aussi parler de la référence des BPF en vigueur actuellement, qui est celle de l'UEMOA.

Mis en forme : Police :11 pt

Ce guide comprend un ensemble de règles dont l'application vise à garantir, en tous lieux où elles sont mises en œuvre, la conformité des opérations de fabrication des médicaments. Ce guide, correspond donc à une obligation de moyens que les entités de production, de produits pharmaceutiques ont pour mission de mettre en place, de maintenir et d'améliorer de manière continue.

L'objectif de ce travail a été d'analyser l'ensemble des étapes de la réception jusqu'à la libération des matières premières. Les objectifs spécifiques sont les suivants :

- Enumérer les différentes étapes de la réception jusqu'à la libération des matières premières.
- Décrire ces différentes étapes.
- Comparer le processus de réception et de libération d'une MP solide par rapport aux normes indiquées par les guides des BPF

La première partie de ce travail va présenter les données bibliographiques nécessaires à la compréhension du processus de réception et de libération des matières premières,

La seconde partie qui est expérimentale, abordera la méthodologie et présentera un cas pratique du processus de réception et de libération d'une matière première pharmaceutique.

PREMIERE PARTIE : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I : GENERALITES SUR L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

I- DEFINITION D'UNE INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

L'industrie pharmaceutique est le secteur économique qui regroupe les activités de recherche, de fabrication et de commercialisation des médicaments pour la médecine humaine ou vétérinaire. [17]

C'est le premier marché économique mondial avec un chiffre d'affaire de 1.105,2 milliards de dollars [22]. Cette activité est exercée par les laboratoires pharmaceutiques et les sociétés de biotechnologie.

II-INDUSTRIE DU MÉDICAMENT

II-1-Industrialisation et modèle économique

L'amplification des besoins en termes de santé, étroitement liée au développement économique qu'a connu le monde occidental vers la fin du 20ème siècle, a permis à l'industrie du médicament d'asseoir un énorme progrès et d'accroître leur activité en se basant sur un modèle économique, dit traditionnel, fondé sur les 4 phases classiques à savoir : développement, industrialisation, enregistrement et commercialisation. [15]

Créer et découvrir de nouvelles molécules est donc la colonne de ce modèle économique traditionnel, les laboratoires pharmaceutiques avaient jusque-là des activités essentiellement fondées sur la conception de médicaments, pour répondre à un mécanisme chimique et biologique, et leur fabrication via un processus industriel en vue de leur commercialisation.

A l'heure qu'il est, ce concept traditionnel est remis en cause par le changement de l'environnement dans lequel s'inscrivent les activités des industries du médicament. En passant d'un concept traditionnel centré sur le produit, à un concept multi-parties prenantes, proposant des « solutions intégrées », c'est-à-dire un médicament associé à des services, les industriels peuvent répondre à des besoins plus nombreux et plus complexes, en satisfaisant l'ensemble des parties prenantes à leur environnement : patients, centres payeurs et autorités de santé.

Cependant, ce concept « solution intégrée » touche essentiellement les pays développés.

Dans les pays en voie de développement, où l'environnement est encore moins contraignant, le concept traditionnel reste toujours d'actualité et permet aux laboratoires de maintenir ce cap et d'exploiter encore ces réservoirs de croissance importants.

A l'instar de nombreux pays au sud du Sahara, la production pharmaceutique en Côte d'Ivoire est largement en deçà des besoins en médicaments des populations. [3]

Il faut remonter aux articles L596 et L598 du code de la santé publique hérité de la colonisation pour noter un début de réglementation des établissements de fabrication et de vente en gros de médicaments. Plus tard en 1986, l'arrêté n°173MSP/DSPH du 18 avril 1986 portant modalités de création des établissements d'industries pharmaceutiques, fixe comme l'indique sa dénomination, les conditions pour la création d'une industrie pharmaceutique plus précisément, les modalités à accomplir pour l'obtention de l'autorisation administrative de création des industries pharmaceutiques [3].

II-2- Organisation d'un laboratoire pharmaceutique

Les activités d'une industrie pharmaceutique sont centrées sur trois grands domaines : recherche et développement, production et logistique, vente et marketing.

Mis en forme : Paragraphe de liste;References:Grille claire - Accent 31;Liste couleur - Accent 111;List Paragraph1;Liste couleur - Accent 11:Liste couleur - Accent 112;List Paragraph;Bullets;List Paragraph nowy;Numbered List Paragraph;List Paragraph (numbered (a)), Taquets de tabulation : Pas à 1,27 cm

Mis en forme : Espace Après : 0 pt

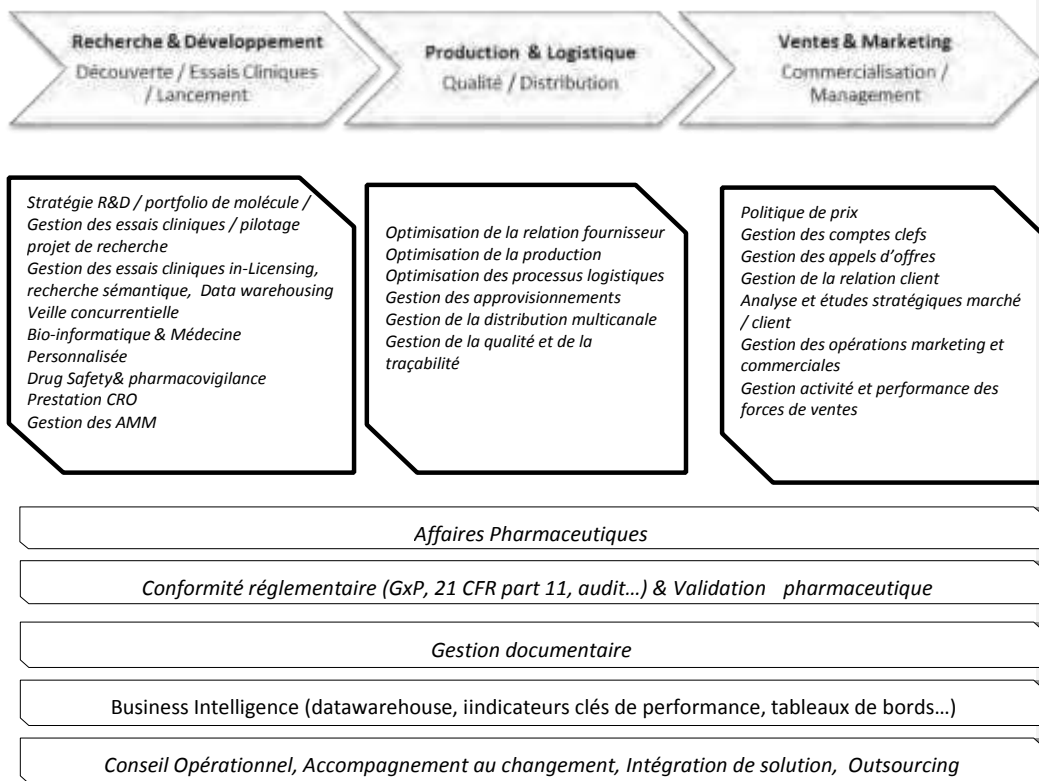


Figure 1 : Les trois grands domaines d'activité d'une industrie pharmaceutique

Commentaire [IA4]: Mettre en paysage

II-3 –Le secteur production dans l'industrie pharmaceutique :

Dans un souci de vulgarisation, la production d'un médicament peut être définie par une simple formule représentée dans la figure 2. Dans cette formule nous retrouvons les opérations de fabrication, de conditionnement, de maintenance et de logistique. [15]

Commentaire [IA5]: Ref ?



Figure 2 : Les opérations de production

Commentaire [IA6]: centrer

La production regroupe l'ensemble des opérations de transformation de matières premières (MP) en produits finis (PF), elle répond à des normes de qualités nationales, européennes et internationales très strictes, et garantit le respect de l'hygiène, de l'environnement et de la sécurité.[15]

Commentaire [YB7]: Insérer une ou plusieurs références

Tous les établissements qui fabriquent et commercialisent des produits pharmaceutiques doivent se soumettre aux BPF (bonnes pratiques de fabrication). Ces règles sont destinées à assurer la qualité des médicaments et leur bonne conformité aux normes de l'Autorisation de mise sur le marché (AMM).

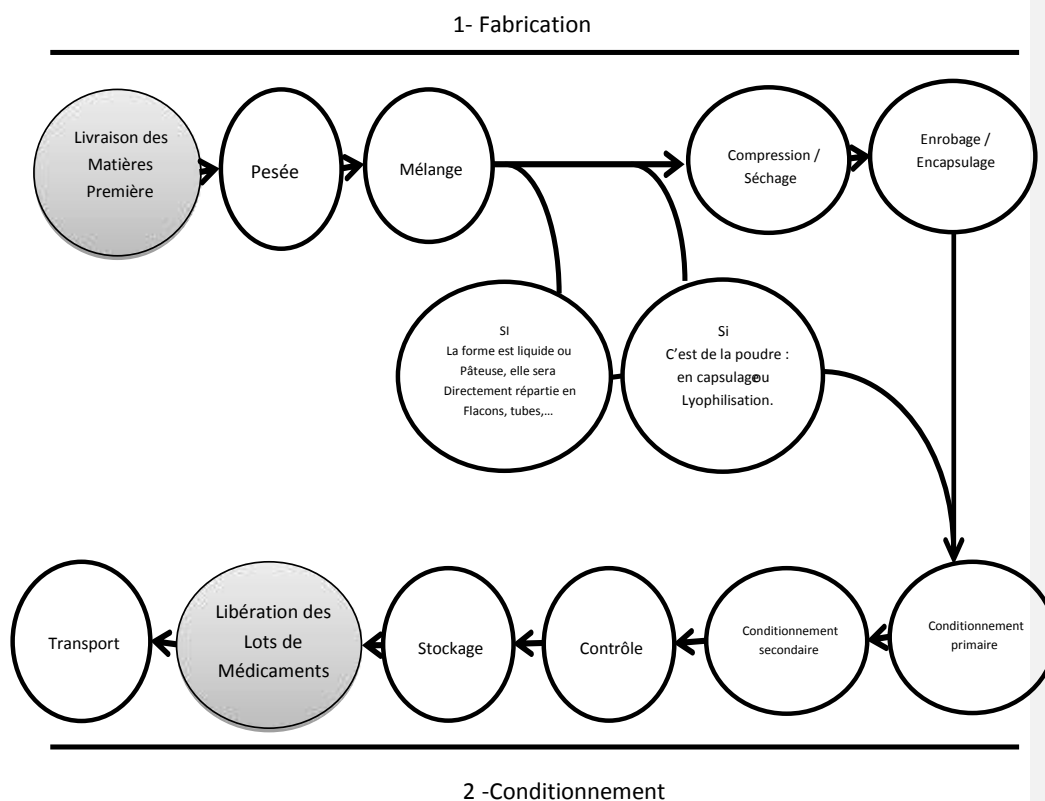


Figure 3 : les deux grandes étapes de production d'un médicament [15]

Commentaire [IA8]: Ref figure ?

CHAPITRE II : MATIERES PREMIERES PHARMACEUTIQUES

I- DEFINITION

L'article L.5138-2 du code de la santé publique (CSP) donne la définition suivante : « On entend par matières premières à usage pharmaceutique tous les composants des médicaments au sens de l'article L.5111-1, c'est-à-dire :

- La ou les substances actives ;
- Le ou les excipients ;
- Les éléments de mise en forme pharmaceutique destinés à être utilisés chez l'homme ou chez l'animal ou à leur être administrés ». [27]

Une autre définition des matières premières selon les BPF :

« On entend par matière première toute substance utilisée dans la fabrication d'un produit pharmaceutique à l'exclusion des articles de conditionnement » [35].

II – CLASSIFICATION

Les matières premières pharmaceutiques peuvent être classées de diverses façons :

A –SELON LEUR FONCTION

A.1-Principe actif ;

A.1.1-Définition

Il s'agit de tout produit composant d'un médicament qui est destiné à exercer une action pharmaceutique ou un autre effet en rapport avec le diagnostic, le traitement ou la prévention d'une maladie ou à agir sur la structure ou les fonctions de l'organisme humain ou animal par des moyens pharmacologiques. C'est la substance par laquelle le médicament manifeste son action. [16]

Commentaire [IA9]: ref ?

A.1.2- Quelques familles thérapeutiques [15]

Commentaire [IA10]: ref ?

- Antalgique (Le paracétamol, l'acide acétyl salicylique)
- Anti-inflammatoire (L'ibuprofène, le ketoprofène)
- Antibiotiques (Le céfadroxil, la doxycycline)
- Antidiabétique (L'insuline, la metformine)
- Antihypertenseurs (L'amlodipine, le Methyldopa)
- Antiparasitaire (L'artésunate, le flubendazole)

A.2-Excipients

A.2.1-Définition

Substance neutre à laquelle on incorpore le principe actif d'un médicament pour lui servir de support ou de véhicule [14].

C'est tout composant autre que le PA présent dans le médicament, ce sont des substances auxiliaires inactives qui servent de vecteur ou de véhicules au PA.

Commentaire [IA11]: ref ??

A.2.2-Rôle des excipients [13]

Les excipients ont pour rôle:

- De faciliter l'administration des principes actifs ; c'est le cas des solvants des solutions injectables et buvables et des excipients pour pommades, suppositoires, etc., mais aussi des aromatisants, édulcorants, colorants qui font mieux accepter le médicament par le malade ;
- D'assurer la stabilité et par conséquent la conservation jusqu'à la limite d'utilisation fixée ; c'est le cas des conservateurs, exemple : l'acide benzoïque
- D'améliorer l'efficacité du principe actif ; c'est le cas d'un excipient pour pommade qui facilite la pénétration d'un principe actif ou de celui d'une forme à libération prolongée qui augmente la durée d'activité.

A.2.3-Propriétés des excipients [13]

Les excipients disposent d'une seule propriété qui est l'INERTIE.

L'inertie est un manque d'activité et de réaction.

Cette inertie est vis-à-vis du PA, du conditionnement et de l'organisme.

Les excipients sont indispensables pour assurer la conservation du médicament, lui donner un volume et une présentation utilisable par le malade et permettre son identification. Ils jouent un rôle important dans la vitesse de mise à disposition de l'organisme du principe actif (biodisponibilité), inactifs quant à leur intérêt thérapeutique (innocuité), certains peuvent cependant, entraîner des effets nocifs (excipients à effet notoire).

Tous doivent être autorisés par la réglementation.

Exemples d'excipients à effet notoire : Le lactose (troubles digestifs en cas d'intolérance au lactose), la lanoline (eczéma), la lécithine de soja (Allergies), l'éthanol (toxicité de l'alcool).

A.2.4- Quelques familles d'excipients [13]

- a) Les excipients liquides : L'eau purifiée, l'alcool éthylique ;
- b) Les glycérides : Les huiles hydrogènes, les huiles végétales ;
- c) Les cires : La cire d'abeille blanche, la cire de carnauba ;
- d) Les hydrocarbures : La vaseline, l'huile de paraffine ;
- e) Les silicones : Les huiles de silicones, la graisse de silicone
- f) Les sucres, les dérivés de sucre et les macromolécules hydrophiles : Le saccharose, le lactose, le glucose.

A.3- Article de conditionnement

Le conditionnement est un élément essentiel du médicament et fait partie intégrante de toute spécialité pharmaceutique. De manière générale, le conditionnement équivaut à l'emballage d'un produit. Le conditionnement appliqué au médicament se définit comme :

- Conditionnement :

- 1) Ensemble des opérations (y compris le remplissage et l'étiquetage) que doit subir un produit en vrac ou une forme galénique avant de devenir un produit

fini, le plus souvent, une spécialité pharmaceutique fabriqué industriellement [29].

2) Ensemble des éléments qui assurent la présentation d'un médicament terminé avant sa remise au public à l'exclusion de l'emballage prévu pour le transport et l'expédition [1,11].

3) Ensemble des éléments matériels destinés à protéger le médicament tout au long de son parcours [10].

Dans le monde du médicament, on différencie le conditionnement en contact avec le médicament et le conditionnement qui n'est pas en contact avec le médicament mais qui complète le premier.

-Conditionnement primaire : Il désigne le contenant avec lequel le médicament se trouve en contact direct (ex : La plaquette, le flacon, l'ampoule) [1, 32,12].

-Conditionnement secondaire : Il désigne l'emballage externe, qui est également appelé conditionnement extérieur, et correspond à l'emballage dans lequel est placé le conditionnement primaire. Ces éléments ne sont pas directement en contact avec le médicament (ex : L'étui, la notice) [32,12].

- Conditionnement tertiaire : Il regroupe les produits en unités de livraison. Ce sont les cartons, les houssages plastiques qui recouvrent la palette de produits. [2].

- Articles de conditionnement : Ils correspondent à tout élément utilisé lors du conditionnement d'un médicament, excepté l'emballage pour le transport. Tout comme pour ce dernier, les articles de conditionnement sont dits primaires ou secondaires, selon qu'ils sont en contact direct ou pas avec le médicament [30].

Les différents éléments constitutifs du conditionnement d'un médicament sont nombreux, très divers et dépendent de la présentation, de la forme galénique et des propriétés physiques et chimiques du médicament. Parmi eux, on peut citer les principaux qui sont l'étui et la notice auxquels viennent s'ajouter des éléments plus spécifiques tels qu'une plaquette thermoformée, un flacon, un bouchon sécurité, un dispositif doseur ou encore un dispositif d'administration.

Vous trouverez ci-dessous, une définition des principaux éléments constitutifs du conditionnement :

- Étui : Il correspond à la boîte, le plus souvent en carton, à ouverture facile ou à rabat qui contient le médicament. L'étui constitue très souvent le conditionnement secondaire.

- Notice : Document d'information destiné à l'utilisateur et qui accompagne le médicament [12].

- Plaquette thermoformée ou blister : Conditionnement primaire constitué d'un support thermoformé en plastique résistant, métal ou papier, comprenant des alvéoles dans lesquelles les unités de prise sont déposées et recouvertes d'un second film souvent en aluminium [11].

- Dispositif d'administration: Dispositif permettant de préparer le produit en lui-même (ex : une poudre à diluer) ou la quantité de substance à administrer à partir d'une forme pharmaceutique multi-dose ou permettant tout simplement l'administration du médicament (ex : seringue pré-remplie).

- Annexes de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) : Ensemble de documents formés par le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), la notice et l'étiquetage du médicament. Ces trois documents, comme spécifié à l'article R 5121-36 du CSP

«L'autorisation est accompagnée du résumé des caractéristiques du produit mentionné à l'article R 5121-21, du libellé de la notice et du libellé de l'étiquetage, tels qu'approuvés par le directeur général de l'agence», font partie intégrante de l'AMM. Le RCP est plus précisément une fiche technique du médicament qui est approuvée par les autorités compétentes lors de l'obtention de l'AMM. Constitue donc la base scientifique officielle reconnue de toute information concernant le médicament. Son contenu actuel est fixé par la directive 2004/28/CE du 31 mars 2004 et est mentionné à l'article R5141-15 du CSP [31,26].

B-SELON LEUR NATURE [8,9]

Nous distinguons de deux types de produits :

- Produits à caractéristiques définies :

Ce sont des substances chimiques caractérisées par leurs propriétés physiques et chimiques bien définies.

Exemples : L'Eau, l'Aspirine, le Paracétamol, et l'Amoxicilline etc...

- Produits à caractéristiques non-définies :

Ce sont des produits obtenus par extraction à partir de plantes, d'animaux ou de microorganismes. Ils sont caractérisés par leur origine géographique et leur mode d'extraction. Comme exemple nous avons l'opium, l'huile de foie de morue etc...L'opium est du latex séché obtenu par incision des capsides du pavot (Papaver somniferum album) ayant une composition différente selon le pays de culture de la plante.

Commentaire [YB12]: Insérer une référence

C-SELON LEUR ORIGINE

-Matières premières d'origine biologique :

Ce sont des substances extraites des êtres vivants (animaux, végétaux, microorganismes), premières à être utilisées en thérapeutique conjointement avec les minéraux, elles étaient la base du traitement médical pendant plusieurs siècles mais leur utilisation était empirique. Aujourd'hui avec le progrès scientifique, nous avons des domaines comme la PHARMACOGNOSIE, les MATIERES MEDICALES qui étudient plus les constituants actifs de ces matières premières.

Exemples :

MP d'origine végétale : Les feuilles de séné, la menthe, et la gomme arabique

MP d'origine animale : La poudre d'ovaire, la poudre de glande thyroïde, l'extrait de foie.

MP d'origine microbiologique : Les champignons (levure de bière), les bactéries et virus (vaccins, bacilles lactiques).

-Matières premières d'origine minérale :

Ce sont des substances obtenues à partir de produits naturels utilisés tels quels après une purification plus ou moins sommaire. Exemple : eau, talc

On a aussi des produits élaborés qui sont obtenus par des réactions chimiques à partir des MP naturelles. Exemple : Sulfate de sodium, bicarbonate de sodium

-Matières premières d'origine synthétique :

Ce sont des substances artificiellement élaborées par des réactions chimiques précises. Nous avons deux types :

MP héli-synthétiques : Ce sont des MP obtenues par synthèse partielle.

L'héli synthèse est une modification d'un produit existant pour améliorer ses performances thérapeutiques par :

-Augmentation de l'absorption par l'organisme

- Diminution des effets secondaires néfastes

-Modification de la lipophile pour favoriser le passage transmembranaire

Exemple : Les pénicillines ont toutes un noyau beta-lactames. On effectue des modifications chimiques autour de ce noyau, donnant des pénicillines plus efficaces (phénoxyéthylpénicilline).

MP synthétiques : ce sont des MP obtenues par synthèse totale.

Le produit synthétisé ne contient que la partie active de la molécule modèle.

Exemple : antispasmodique de synthèse analogue de l'atropine ayant une action sélective et moins d'effets secondaires (L'hyoscyamine)

D- SELON LEUR ACTION

Nous avons des MP qui ont des propriétés thérapeutiques :

-Antibiotiques

-Antalgiques

-Antipaludiques

-Antipyrétique

-Antihypertenseurs

Et des matières premières avec des propriétés pharmaco-techniques :

Les diluants(L'amidon, la cellulose).

Les édulcorants (L'aspartame, la saccharine).

Les solvants(Le benzène, le butanol).

Les opacifiants(L'iothalamate, l'iodixanol).

Les colorants (L'azobenzène, le vert de malachite).

Les protecteurs contre la lumière (L'Oxyde de zinc, le dioxyde de titane).

CHAPITRE II : PROCESSUS DE RECEPTION DES MATIERES PREMIERES

I- RECEPTION. [35]

La réception de chaque matière première ou article de conditionnement primaire (ACP) ou imprimé doit faire l'objet d'une procédure écrite et chaque livraison doit être enregistrée. A chaque livraison, l'intégrité des emballages ou des récipients doit être contrôlée, ainsi que leur fermeture et la correspondance entre la commande, le bon de livraison et l'étiquette du fournisseur. Tous les produits réceptionnés doivent être vérifiés pour s'assurer que la livraison correspond bien à la commande. Les récipients doivent être nettoyés si nécessaire et étiquetés conformément aux instructions établies. [7,35]

Lorsqu'un étiquetage supplémentaire est apposé sur les récipients, l'information d'origine doit être gardée.

Les enregistrements de réception doivent comporter :

- (a) le nom du produit inscrit sur le bon de livraison et sur les récipients ;
- (b) le nom donné au produit dans l'entreprise, s'il est différent de « (a) »et/ou son code ;
- (c) la date de réception ;
- (d) le nom du fournisseur et si possible le nom du fabricant ;
- (e) le numéro de lot ou de référence attribué par son fabricant;
- (f) la quantité totale et le nombre de récipients reçus ;
- (g) le numéro de lot attribué au produit après sa réception ;
- (h) toute autre observation pertinente (par exemple sur l'état des récipients).
- (i) le certificat d'analyse comportant les résultats numériques et qualitatifs obtenus, daté, signé et valide selon les spécifications, correspondant au lot fourni et mentionnant le nom et l'adresse du fournisseur de la matière première et le cas échéant, le nom et l'adresse du fabricant d'origine.

Les spécifications des matières premières et des articles de conditionnement comportent, en fonction des cas :

- Leur description ;

- La dénomination du fournisseur et si possible la dénomination du fabricant d'origine ;
- La référence à une monographie de la pharmacopée, quand elle existe;
- Des instructions pour l'échantillonnage et le contrôle ou les références des procédures correspondantes ;
- Les caractéristiques qualitatives et quantitatives avec leurs limites d'acceptation ; les conditions et les précautions éventuelles de stockage, ainsi que l'existence de fiches de données de sécurité (Directive n° 2001/58/CE du 27 juillet 2001) et l'appartenance à une liste de substances vénéneuses;
- La durée maximale de stockage avant recontrôle (en l'absence de date de péremption indiquée en clair sur le conditionnement par le fabricant ou par le fournisseur).

La matière première est conservée dans son conditionnement primaire d'origine, sous réserve qu'il soit approprié. L'extérieur des récipients est nettoyé si nécessaire. Les récipients reçus endommagés ou touchés par tout autre incident visible qui pourrait porter atteinte à la qualité d'un produit sont détectés et stockés dans une zone spécifique, en vue d'une destruction ou d'un refus.

La réception des matières premières est enregistrée chronologiquement. Les matières premières reçoivent un numéro d'ordre d'identification dès la réception. En cas de réception de plusieurs lots, ceux-ci sont considérés individuellement pour l'enregistrement, l'échantillonnage, le contrôle et l'acceptation. Le cas échéant, par exemple en cas d'étiquetage libellé en langue étrangère, chaque récipient de matière première porte une étiquette indiquant le titre de la monographie de la pharmacopée ou, à défaut, le nom en français utilisé au sein de l'industrie et un numéro d'ordre d'identification. [6]

II-QUARANTAINE.[35]

La quarantaine pharmaceutique est définie comme la situation des matières premières, des articles de conditionnement, des produits intermédiaires, vrac ou finis, isolés physiquement ou par d'autres moyens efficaces, dans l'attente d'une décision sur leur libération, ou leur refus.

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

Toutes les manutentions des produits, à l'occasion de la quarantaine, doivent être effectués, conformément à des procédures ou instructions écrites et, si nécessaires, enregistrées.

Outre les indications portées sur l'étiquette, il est souvent utile d'utiliser des couleurs pour indiquer le statut du produit (par exemple en quarantaine).

Produit en quarantaine avec une **étiquette jaune**.

Produit libérée avec une **étiquette verte**.

Produit refusée avec une **étiquette rouge**.

CHAPITRE IV : PROCESSUS DE LIBERATION DES MATIERES PREMIERES

I-L'ECHANTILLONNAGE [6, 7,35]

C'est une opération basée sur une procédure statistique appropriée, destinée à obtenir un échantillon représentatif d'un produit pharmaceutique dans un but particulier, par exemple, pour l'acceptation d'une livraison ou la libération d'un lot. L'échantillonnage est une opération importante au cours de laquelle on ne prélève qu'une petite partie d'un lot. On ne peut tirer pour l'ensemble du lot à partir d'essais effectués sur des échantillons non représentatifs. Un échantillonnage correct constitue donc un élément essentiel d'un système d'assurance de la qualité.

Au moins un test d'identification doit être effectué sur chaque lot de matières, à l'exception des matières dangereuses et hautement toxiques. Un certificat d'analyse du fournisseur peut être utilisé en remplacement des autres contrôles à effectuer, dès lors que le fabricant dispose d'un système d'évaluation des fournisseurs.

L'approbation d'un fournisseur doit inclure une évaluation qui apporte la preuve (par exemple, par un historique de la qualité fournie) que le fabricant peut fournir régulièrement des matières conformes aux spécifications. Des analyses complètes doivent être réalisées sur au moins trois lots avant de réduire les contrôles internes. Toutefois, à minima, une analyse complète doit être réalisée à intervalles appropriés et comparée aux certificats d'analyse. La fiabilité des certificats d'analyse doit être vérifiée à intervalles réguliers.

Les adjuvants de procédé, les matières dangereuses ou hautement toxiques, les autres matières spéciales ou les matières transférées à une autre unité sous le contrôle de la société, n'ont pas besoin d'être contrôlées si un certificat d'analyse du fabricant est obtenu et démontre que la matière première est conforme aux spécifications établies. L'examen visuel des contenants, des étiquettes et l'enregistrement des numéros de lot doivent permettre d'établir l'identité de ces matières. L'absence de contrôles internes de ces matières doit

être justifiée et documentée. Des méthodes d'échantillonnage doivent spécifier le nombre de contenants à échantillonner, quelle partie du contenant doit être échantillonnée ainsi que la quantité de matière à prélever dans chaque contenant. Le nombre de contenants à échantillonner et la taille de l'échantillon doivent être basés sur un plan d'échantillonnage prenant en considération la criticité de la matière, sa variabilité, l'historique qualité du fournisseur et la quantité nécessaire à l'analyse.

L'échantillonnage doit être réalisé en des lieux définis et selon des procédures étudiées pour prévenir la contamination autant de la matière échantillonnée que celle des autres matières.

Les contenants à partir desquels les échantillons sont prélevés doivent être soigneusement ouverts puis refermés. Ils doivent être marqués afin d'indiquer qu'un échantillon a été prélevé.

II- CONTROLE DES MATIERES PREMIERES. [6,7, 35]

Les tests de laboratoires font partie intégrante des bonnes pratiques de fabrication (BPF), et les exigences qui s'y rapportent sont décrites dans les réglementations des BPF [34]. Les contrôles de qualité des matières premières incluent la vérification de l'identité, de la pureté et de la teneur et se font suivant les directives de la pharmacopée ou du fabricant.

Le laboratoire demande au fournisseur un certificat d'analyse daté et valide correspondant au lot fourni ; pour les substances actives, ce certificat doit en outre, être signé et comporté le nom et l'adresse du fabricant d'origine de la substance active. En l'absence d'un tel document, le laboratoire s'assure par des contrôles appropriés de la conformité de la matière première à la monographie générale « Substances pour usage pharmaceutique » et à sa monographie spécifique si elle existe. En cas de non-conformité, le laboratoire retourne la matière première au fournisseur. En cas de doute sur la qualité, un contrôle

adapté est effectué avant la mise en œuvre de la matière première. Au cas où il subsiste un doute sur la stabilité de la matière première, le laboratoire effectue également des contrôles adaptés avant de réaliser la fabrication du médicament.

Les contrôles dont les résultats font l'objet de comptes rendus datés et signés, sont de différents types, notamment :

- des contrôles physico-chimiques (en considérant la source de la MP et ses conditions d'échantillonnage) ;
- des contrôles microbiologiques mentionnés par la pharmacopée pour les formes stériles et lorsque cela est nécessaire ;
- les contrôles mentionnés dans les monographies de la pharmacopée (en considérant la source de la MP et ses conditions d'échantillonnage).

Les enregistrements des analyses comprennent au moins les données suivantes :

- le nom du produit, le cas échéant, son dosage ;
- le numéro de lot et le nom du fournisseur ;
- les références aux spécifications correspondantes et aux procédures écrites de contrôle;
- les références des réactifs utilisés ;
- les résultats datés et signés des analyses, y compris les observations et les calculs, ainsi que les références à tout certificat d'analyse externe ;
- les dates des contrôles ;
- l'identification des opérateurs ;
- une décision d'acceptation ou de refus datée et signée.

III-LIBERATION [6, 7,35]

C'est une décision claire d'acceptation ou de refus d'une matière première, d'un article de conditionnement ou d'une préparation terminée par le pharmacien ou le pharmacien auquel il a donné délégation.

Avant de libérer une matière première en vue de son utilisation, le responsable du contrôle de la qualité doit s'assurer de la conformité des produits testés à

leurs spécifications : identité, teneur, pureté et autres paramètres de qualité. Seules peuvent être utilisées en fabrication, les matières premières libérées par le service du contrôle de la qualité et en cours de validité. Les matières libérées sont les matières premières qui répondent aux spécifications.

La décision d'acceptation de la matière première par le laboratoire est portée sur le registre manuscrit ou informatisé des matières premières et sur l'étiquetage du récipient. En cas de refus, la décision est portée sur le registre et le récipient est clairement identifié.

Les matières premières refusées sont renvoyées aux fournisseurs dans les plus brefs délais possibles ou détruites conformément aux textes en vigueur : dans l'attente de leur renvoi ou de leur destruction, ces matières premières sont stockées dans un endroit isolé avec une étiquette « matière première refusée ». En l'absence de date de péremption indiquée en clair sur le conditionnement par le fabricant, toute matière première est ré-analysée selon sa périodicité de recontrôle, précisée dans ses spécifications, et au minimum, tous les cinq ans. Un échantillon de chaque lot de matières premières est conservé dans une échantillonthèque dans les conditions prévues par les BPF.

IV-STOCKAGE [7,35]

Les matières doivent être manipulées et stockées de manière à éviter leur dégradation, leur contamination et la contamination croisée.

Les matières conditionnées dans des fûts en fibre, en sacs ou en cartons, doivent être stockées hors sol et, le cas échéant, de manière suffisamment espacée pour permettre le nettoyage et l'inspection.

Les matières doivent être stockées dans des conditions et pour une durée qui n'affectent pas défavorablement leur qualité et doivent normalement être gérées de telle sorte que le stock le plus ancien soit utilisé en premier.

Certaines matières peuvent être stockées à l'extérieur dans des contenants adaptés, dès lors que les étiquettes d'identification restent lisibles et que les

contenants sont nettoyés de façon appropriée avant leur ouverture et leur utilisation.

Les matières refusées doivent être identifiées et gérées avec un système de quarantaine conçu pour éviter toute utilisation non autorisée en fabrication. Elles sont conservées dans un endroit dédié avant d'être retournées au fournisseur ou détruites, selon les textes en vigueur.

Les matières premières acceptées sont stockées conformément à la réglementation en vigueur et à leurs spécifications propres.

L'espace entre les articles stockés dans le magasin doit être de 2 mètre.

Le pharmacien doit être particulièrement vigilant sur la rotation des stocks de matières premières. Elles sont utilisées selon les règles « premier entré / premier sorti » et « premier à périmer / premier à sortir ». Le pharmacien prend toute mesure afin de s'assurer que seules les matières premières autorisées et présentant toujours la qualité pharmaceutique requise sont utilisées.

Les matières premières périmées ou interdites d'utilisation doivent être détruites par des organismes habilités selon les textes en vigueur relatifs à l'élimination des déchets. En attendant leur destruction, elles doivent être identifiées comme telles et conservées dans un endroit dédié afin de ne pas être utilisées.

DEUXIEME PARTIE : ETUDE EXPERIMENTALE

CHAPITRE I : MATERIEL

I -CADRE ET PERIODE DE L'ETUDE

Cette étude s'est déroulée de décembre 2017 à février 2018 et a eu pour cadre une unité de production de médicament générique en Côte d'Ivoire, le LABORATOIRE OLEA.

Le LABORATOIRE OLEA est une société faisant partie du groupe UMALINE, qui est spécialisé dans la production, le développement et la promotion de spécialités pharmaceutiques à usage humain.

Le LABORATOIRE OLEA est composé de deux bâtiments ; l'un abrite l'administration, une salle de conférence, une infirmerie ; l'autre abrite les zones de stockage, le laboratoire de contrôle, la zone de fabrication et une cantine pour les employés. Implanté à Abidjan, la capitale économique le LABORATOIRE OLEA est situé sur la route de Bingerville près du nouveau camp militaire d'Akouédo.

Notre étude s'est faite en deux étapes :

- Une étape au magasin MP-ACE (Article de Conditionnement et Emballage) pour prendre connaissance des procédures de réception des matières premières et réaliser un cas pratique de réception des MP.
- Une étape au laboratoire de contrôle qualité qui statue sur la libération de la matière première réceptionnée.

II-SUPPORTS DOCUMENTAIRES

- Les procédures de réception et de libération des MP du laboratoire OLEA
- Le document des BPF des produits pharmaceutiques à usage humain UEMOA 2010
- Le certificat d'analyse de l'IRGASAN DP 300

CHAPITRE II- METHODE

I-L' échantillonnage

L'étude a porté sur le processus de réception et de libération d'une matière première solide sous forme de poudre dénommée **TRICLOSAN** connu sur le nom de **IRGASAN DP 300**

Le Triclosan aussi appelé 5- chloro-2-(2,4-dichlorophénoxy) phénol, est un produit qui a été mis sur le marché vers 1970 pour le lavage chirurgical des mains, puis son usage a été largement étendu. Il est utilisé depuis pour son action antibactérienne. Entre 1976 et 2008, 2385 brevets contenant du Triclosan ont été accordés par l'U.S. Patent and Trade mark Office. [19].

Il possède des propriétés biocides (antifongique et antibactérien à large spectre) On le trouve dans des savons, des déodorants, des dentifrices, les solutions ou bien dans les fils de suture chirurgicaux. Et de nombreux produits de consommation courante sont vendus pré-imprégnés de triclosan : ustensiles de cuisine, sacs poubelles, etc...

Le triclosan a été breveté en 1964 par la compagnie suisse CIBA-GEIGY qui a produit triclosan jusqu'en en 2007, au sein de la compagnie NOVARTIS.

En 2008, BASF acquiert l'activité, et fabrique du triclosan sous le nom commercial de IRGASAN DP 300 [33].

Au sein des laboratoires OLEA, elle est le principe actif d'une spécialité pharmaceutique (SEPTILAIT®) qui est une solution antiseptique moussante, bactéricide beaucoup commercialisée en pharmacie en Côte D'Ivoire.

Commentaire [IA13]: Mettre dans les généralités bibliographiques

II- La commande des matières premières

Les MP sont commandées en fonction du :

- Stock disponible pour la vente mensuelle chez les grossistes répartiteurs
- Stock de sécurité : c'est le stock qui permet de limiter les ruptures de stock dues aux aléas (prévisions non conforme à la demande, délai d'approvisionnement plus long que prévu, etc.)
- Stock de PF dont la fabrication nécessite l'utilisation de la MP en question

Commentaire [IA14]: Methodologie de la thèse ????

III- Réception et mise en quarantaine des matières premières

La livraison des MP au sein des laboratoires OLEA est faite par deux types de fournisseur :

Commentaire [IA15]: Methodologie ?

- Le fournisseur extérieur : M-PHARMA dont les livraisons se font par conteneur ou par voie aérienne
- Les fournisseurs locaux : dont les livraisons sont généralement faites par camion.

Toutes les livraisons doivent être accompagnées d'un bordereau de livraison et /ou d'un certificat d'analyse, et d'une fiche de données de sécurité.

La réception des matières premières se fait selon une procédure et est placée sous la responsabilité du Pharmacien Production et du Pharmacien Responsable

Le Pharmacien Responsable étant le supérieur du Pharmacien Production

A la réception, les opérations suivantes sont menées :

Lorsqu'il s'agit des matières premières livrées par **Conteneurs**,

Opération 1 : Demande d'autorisation de dépotage :

Le responsable du magasin demande l'autorisation au responsable logistique qui lui, à son tour, doit recevoir l'accord du transitaire

Opération 2 : Ouverture du conteneur et stockage du contenu dans la zone de quarantaine :

En possession du document remis par le responsable logistique, le responsable du magasin MP-ACE, vérifie la concordance du code de scellage du conteneur avec celui figurant sur le document. En cas de non concordance, il avertit immédiatement le responsable de la logistique. En cas de concordance, il ouvre le conteneur et décharge les MP. Les MP sont déposées sur des palettes et ne sont pas en contact avec le sol.

Opération 3 : Vérification dans la zone de quarantaine:

Après dépotage, le responsable du magasin MP-ACE vérifie la conformité des désignations, le colisage et les quantités de chaque article, avec celui de la facture ou bon de livraison.

Le bon de livraison de IRGASAN comprend selon le tableau ci-dessous,

Tableau I : Bon de livraison de IRGASAN DP 300

La désignation de la MP : IRGASAN DP 300

Numéro de lot : k001.1/1612/335

Fournisseur : KUMAR ORGANIC

Quantité reçue : 4 fûts x 25 kg

Date de réception : 19/12/2017

Les vérifications se font dans la zone de quarantaine physique. Le personnel du magasin MP/ACE s'assure que les produits ne sont pas entachés de poussière et qu'il n'y a pas de la rouille sur les contenants. Le personnel procède ensuite au stockage, produit par produit, dans cette zone, par l'utilisation de transpalette.

Commentaire [YB16]: C'est une description de réception seulement de conteneur
Toutes ces opérations se font selon des procédures

Commentaire [UW17]: Je ne comprends pas exactement ce que vous me demandez de faire ici DOCTEUR

Opération 4 : Enregistrement des MP par lot dans le logiciel : OLEA

INTEGRAL

Le responsable du magasin MP enregistre tous les articles dans le logiciel en renseignant la désignation, le colisage, la quantité reçue et la date d'arrivée. L'enregistrement se fait lorsque la ligne du conteneur a été créée par le responsable de la logistique.

Opération 5 : Clôture de la commande :

Le responsable de la logistique solde la commande en comparant la quantité sur le bon de commande à celle sur le bordereau de livraison (quantité livrée). Après cette validation, les MP sont mises dans la zone de quarantaine sur des palettes à la disposition du laboratoire de contrôle qualité (LCQ).

Lorsqu'il s'agit des matières premières livrées par **Camion** les mêmes opérations sont réalisées mais, ici, on ne parlera pas de dépotage mais plutôt de déchargement.

IV-Libération des MP sous la responsabilité du LCQ

La méthode qui permet de libérer le lot numéro k001.1/1612/335 de IRGASAN DP 300 est composée de cinq étapes :

IV-1 – Première étape : Contrôle à la réception

Le personnel du laboratoire présent lors de la réception vérifie la conformité du certificat d'analyse du fournisseur et les informations sur les étiquettes collées sur les contenants des MP. Après cette vérification, une **étiquette jaune** est apposée sur chaque contenant des MP réceptionnées. L'apposition de l'étiquette jaune signifie que la MP est en quarantaine **en attente de libération**. Voici ci-dessous un exemple d'étiquette jaune collée sur les 4 fûts réceptionnés

QUARANTAINE
Désignation : IRGASAN DP 300
Numéro de lot : k001.1/1612/335
Fournisseur : KUMAR ORGANIC
Date d'arrivée : 19/12/2017
Date de mise en quarantaine : 20/12/2017
Visa LCQ

Tableau mis en forme

Figure 4 : Etiquette de quarantaine

IV-2- Deuxième étape : Echantillonnage des MP

A-Dispositions générales

Toutes les opérations relatives à l'échantillonnage doivent être effectuées avec soin, au moyen du matériel moyen nettoyé au Gesan 5% et désinfecté au TEGO spray puis scellé avec la cellophane.

Il faut disposer des outils pour ouvrir les cartons, barils, récipients, notamment couteaux, pinces, clés à écrous, paires de ciseaux.

Au cours de notre étude, nous avons eu, à utiliser des paires de ciseaux pour l'ouverture des fûts.

Il faut disposer d'étiquettes autocollantes bleues pour indiquer qu'une partie du contenu de l'emballage a été prélevée.

B-Matériels d'échantillonnage des matières premières

Le matériel utilisé pour l'échantillonnage de la poudre de IRGASAN est une pelle en plastique ; nous pouvons utiliser aussi une spatule en verre.

C- Plans d'échantillonnage des matières premières

Un échantillonnage aléatoire est réalisé en numérotant dans l'ordre, si possible, chaque unité d'échantillonnage et on sélectionne le nombre requis d'unités en utilisant des tables de nombres au hasard. Le nombre d'unités à retenir repose sur diverses hypothèses. Ci-dessous, se trouvent deux plans d'échantillonnage

C-1. Le « plan p »

Le « plan p » est utilisé lorsque la substance est uniforme, qu'elle provient d'un fournisseur validé et que l'objet principal du contrôle est la vérification de l'identité du produit. Le « plan p » est fondé sur la formule

$$p=0,4\sqrt{N} \quad \text{équation 1}$$

N étant le nombre d'unité d'échantillonnage. La valeur de p est arrondie à l'unité supérieure. Suivant ce plan, des échantillons sont prélevés dans chacune des N unités d'échantillonnage de l'arrivage puis dans les récipients individuels. Ces échantillons originaux sont expédiés au laboratoire de contrôle, soumis à une inspection visuelle et à un essai identité (on peut utiliser des méthodes simplifiées) et, si les résultats sont concordants, ils sont regroupés de manière appropriée pour donner p échantillons finaux.

C-2. Le « plan r »

Le « plan r » est utilisé lorsqu'on soupçonne la substance de n'être pas uniforme et /ou lorsqu'elle provient d'un fournisseur non validé. Le plan r peut être utilisé pour des MP végétales. Il est fondé sur la formule

$$r=1,5\sqrt{N} \quad \text{équation 2}$$

N étant le nombre d'un échantillonnage. La valeur de r est arrondie à l'unité supérieure. Des échantillons sont prélevés dans chacune des N unités d'échantillonnage de l'arrivage puis mis dans des récipients individuels. Ces échantillons originaux sont envoyés au laboratoire de contrôle où il est soumis à un essai d'identité. Si les résultats sont concordants, r échantillons sont choisis au hasard et soumis individuellement à des essais. Si les résultats sont de nouveau concordants, les r échantillons sont groupés pour constituer l'échantillon de dépôts.

C-3. Les valeurs de p et r selon les différents plans :

Tableau II : Plan d'échantillonnage des matières premières

Valeur de p ou r	Valeur de N	
	Plan p	Plan r
2	Jusqu'à 25	Jusqu'à 2
3	26-56	3-4
4	57-100	5-7
5	101-156	8-11
6	157-225	12-16
7		17-22
8		23-28
9		29-36
10		37-44

IRGASAN DP 300 provient de KUMAR ORGANIC qui est un fournisseur validé. Nous avons donc adopté le plan « p » d'échantillonnage.

La valeur de p selon le calcul suivant est : $p=0,4x\sqrt{25}$.

La valeur de $p = 2$, donc nous avons sélectionné 2 fûts pour notre échantillonnage

D-Taille de l'échantillon par unité p prélevée

Pour les poudres et granulés, la quantité de MP prélevé est de 40g à 80g pour les analyses physico-chimiques ou/et microbiologiques.

L'analyse de IRGASAN DP 300 est uniquement physico-chimique donc nous avons eu, à prélever 40 g de poudre dans chacun des deux fûts sélectionnés.

Après prélèvement de l'échantillon, une **étiquette bleue** est apposée sur chaque contenant de MP où s'est effectué un prélèvement. Sur l'étiquette bleue est mentionné :

PRELEVEMENT
Désignation du produit : IRGASAN DP 300
N° de lot du fournisseur : k001.1/1612/335
Quantité reçue : 25kg
Quantité prélevée : 0,40 kg
Date de prélèvement : 20/12/2017
Visa LCQ

Tableau mis en forme

Figure 5 : Etiquette de prélèvement

E- Emballages et étiquetage des échantillons

Le récipient utilisé pour conserver un échantillon ne doit pas interagir avec le matériel échantillonné, ni permettre sa contamination. Il doit également protéger l'échantillon de la lumière, de l'air, de l'humidité, selon les indications de stockage pour le produit en question. D'une façon générale, le récipient devra être scellé et à l'épreuve de toute ouverture frauduleuse. Le récipient doit être convenablement étiqueté, protégé de la lumière et de l'humidité en recouvrant le récipient du papier aluminium.

IV-3- Troisième étape : Contrôle analytique des matières premières

Avant toute analyse, le laboratoire de contrôle qualité affecte un numéro de contrôle à la matière première reçue. Le numéro de contrôle affecté à notre lot reçu est : **LMP267-17**

Après l'affectation du numéro de contrôle, le laboratoire procède à l'analyse proprement dite de la matière première.

L'analyse de IRGASAN DP 300 selon ses spécifications internes (protocole de contrôle du produit) renferme :

- Les caractères organoleptiques ;
- Les analyses physico-chimiques ;
- Son dosage, selon le tableau III ci-dessous.

Tableau III : Fiche de spécifications de l'IRGASAN DP 300

SPECIFICATIONS	NORMES
I) Caractères	
1) Aspect	Poudre cristalline
2) Couleur	Blanchâtre
3) Odeur	Faible odeur légèrement phénolique
4) Solubilité	Insoluble dans l'eau, soluble dans les Solutions alcalines, très soluble dans les solvants organiques (acétone, propylène glycol).
II) Essais	
1) Spectre IR : Infra Rouge	Conforme au témoin
2) Teneur en eau	$\leq 0,1 \%$
3) Cendres sulfuriques	$\leq 0,1 \%$
4) Métaux lourds	$\leq 0,002 \%$
5) Impuretés organiques	Conforme
IV) Dosage	
Détermination potentiométrique	97-103%

IV-4 – Quatrième étape : validation des résultats

L'analyse des caractères organoleptiques, physico-chimiques et le dosage se sont avérés conformes selon les résultats suivants :

Tableau IV : Résultats des analyses des caractères organoleptiques

SPECIFICATIONS CARACTERES	NORMES	RESULTATS	OBSERVATION
1) Aspect	Poudre cristalline	Conforme	Conforme
2) Couleur	Blanchâtre	Conforme	Conforme
3) Odeur	Faible odeur Légèrement phénique	Conforme	Conforme
4) Solubilité	Insoluble dans l'eau, soluble dans les solutions alcalines, très solubles dans les solvants organiques (acétone, propylène glycol)	Conforme	Conforme

Commentaire [IA18]: Methodologie ou resultats ?

Tableau V : Résultats des analyses physico-chimiques

SPECIFICATIONS	NORMES	RESULTATS	
ESSAI			
1) Teneur en eau	≤ 0,1 %	0,027%	Conforme
2) Cendre sulfurique	≤ 0,1 %	0,048%	Conforme
3) Métaux lourds	≤ 0,002 %	NR	-
4) Spectre IR	Conforme	NR	-
5) Impureté organique			-
2,4-dichlorophénol	<10ppm	NR	-
4-chlorophénol	<50ppm	NR	-
1,3,7-trichlorodibenzo-p-dioxine	<0,25ppm	NR	-
2,8-dichlorodibenzo-p-dioxine	<0,50ppm	NR	-
2,8-dichlorodibenzofurane	<0,25ppm	NR	-
2,3,7,8-tetrachlorodibenzofurane	<0,50ppm	NR	-
2,3,7,8-tetrachlorodibenzofurane	<0,50ppm	NR	-
DOSAGE			
Dosage	97-103%	97,76	Conforme

NR : Non réalisé

IR : Infra Rouge

Les impuretés organiques et le spectre IR n'ont pas été réalisés vu que les réactifs et les appareils qui servent à effectuer le contrôle ne sont pas disponibles

Le laboratoire procède à la suite par la rédaction du rapport d'analyse et tire une

Conclusion : Le produit **IRGASAN DP 300** du lot N° **1216/335**, du fournisseur **KUMAR ORGANIC**, reçu pour analyse est conforme aux spécifications internes relativement aux essais effectués.

IV-5- Cinquième étape :Libération des matières premières

Quand tous les résultats d'analyse sont conformes, le laboratoire de contrôle qualité procède à la libération proprement dite de la MP en entrant la quantité de la matière première libérée en stock dans le logiciel OLEA INTEGRAL , puis en renseignant la fiche de stock

Ici la quantité de notre matière première entrée était de 100 kg de poudre de IRGASAN DP 300

Le laboratoire imprime la fiche de libération et archive les dossiers d'analyse de la MP (rapport d'analyse + fiche de libération + certificat d'analyse). Ci-dessous se trouve la fiche de libération de notre MP.

Tableau VI : Fiche de libération du lot N° 1216/335 de IRGASAN DP 300

FICHE DE LIBERATION DES MATIERES PREMIERES DE LA ZONE DE QUARANTAINE		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Code du produit : PA013 ▪ Numéro de contrôle : LMP 267-17 ▪ Nom du produit : IRGASAN DP 300 ▪ Forme et présentation : 4fûtsx 25kg ▪ Fournisseur : M-PHARMA ▪ Numéro de lot : k001.1/1612/335 ▪ Quantité : 100 ▪ Date d'arrivée aux Laboratoires OLEA : 19/12/2017 ▪ Date de fabrication : 12/2016 ▪ Date de recertification : 11/2021 ▪ Présence d'étiquette sur le conditionnement : conforme ▪ Présence d'un certificat d'analyse : conforme ▪ Conformité entre l'étiquette et le certificat : conforme 		
	Libéré	<input checked="" type="checkbox"/>
Conclusion : PRODUIT		
	Refusé	
Date /visa du responsable de Libération produit Magasin	Date/visa du responsable Matières Premières	

L'impression de la fiche de libération marque la libération informatique de la MP. Mais la libération physique de la MP se termine par l'apposition d'une **étiquette verte de conformité** sur chaque contenant de MP stocké dans le magasin MP. Sur cette étiquette est mentionnée :

CONFORME	
Code : PA 013	N° contrôle : LMP 267-17
Désignation : IRGASAN DP 300	reçu le : 19/12/2017
Fournisseur : KUMAR ORGANIC	date fab : 12/2016
N° de lot : k001.1/1612/335	recontrôle : 11/2021
Quantité : 100	
Visa LCQ	

Tableau mis en forme

Figure 7 : Etiquette de conformité.

L'apposition de l'étiquette verte de conformité sur les 4 fûts reçus marque la fin de la libération et signifie que les MP peuvent être utilisées pour la fabrication de médicament.

Voici ci-dessous un résumé de la procédure de contrôle des MP.

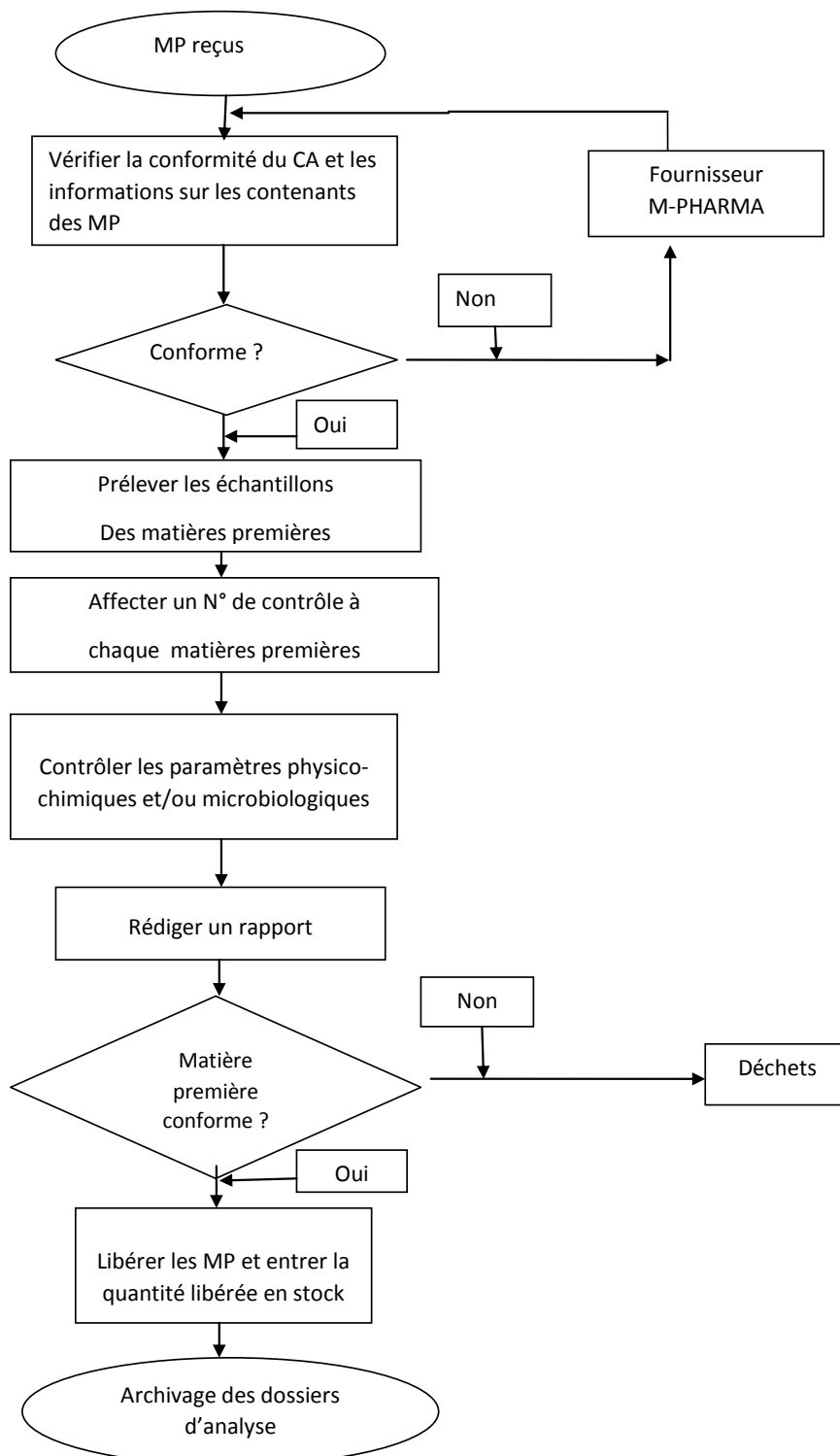


Figure8 : procédure de contrôle des MP

CHAPITRE III : RESULTATS

III- LES LOCAUX DU LABORATOIRE OLEA

III-1-Magasin MP-ACE

Zone de stockage des matières premières, articles de conditionnement et autres consommables, Il est composé d'une zone de quarantaine, d'une zone de stockage des produits dans la chambre froide, d'une zone de stockage des étuis de conditionnement, d'une zone de stockage des bouchons et doseurs, d'une zone de stockage des consommables et différentes zones annexes telles que la zone de stockage des produits semi-finis, du saccharose et des produits inflammables. Ces différentes zones permettent un stockage ordonné et un flux logique des entrées et sorties des MP et ACE.

Il existe une zone spécifique pour conserver les produits retournés, périmés et défectueux.

Il existe un système informatique de gestion du magasin.

Les BPF recommandent une zone de stockage bien propre et un système de rangement adapté aux installations, au laboratoire OLEA le rangement et la propriété du local de stockage sont satisfaisante vu qu'il existe un service d'hygiène et de la propriété qui se charge du nettoyage de toutes les zones de l'entreprise. Ce service s'appuie sur un système de procédures opérationnelles parfaitement documentées.

Le magasin MP-ACE est relié à la centrale de prélèvement et de comptage des articles de conditionnement et à la centrale de pesée ce qui n'est pas conforme au BPF

L'espace entre les articles stockés dans le magasin doit être de 2 mètre selon les BPF

Au laboratoire OLEA cette distance de 2 mètre n'est pas totalement respectée à cause de l'insuffisance d'espace au magasin MP/ACE donc non conforme au BPF

III-2-Le laboratoire contrôle qualité (LCQ)

Le LCQ est divisé en 2 zones : une zone pour la microbiologie et une zone pour la physicochimie.

Le laboratoire de contrôle est identifié selon ce que recommandent les BPF

Le rangement et la propriété du local sont satisfaisants vu qu'il existe un service d'hygiène et de la propriété qui se charge du nettoyage de toutes les zones de l'entreprise. Ce service s'appuie sur un système de procédures opérationnelles parfaitement documentées.

Il existe au sein du laboratoire un organigramme qui spécifie la responsabilité de chacun selon ce que recommandent les BPF.

Nous notons l'absence de certains appareils importants, comme exemple (HPLC).

III-3- Les paramètres environnementaux

Selon le référentiel ISO 9000 il existe en maintenance, deux processus majeurs :

- La maintenance corrective (dépannage sur site ou réparation en atelier ou par des prestataires),
 - La maintenance préventive (systématique, conditionnelle ou prévisionnelle).
- Les nouvelles exigences de l'ISO 9000 impliquent que les processus soient décrits.

Ces deux processus sont pratiqués au niveau du laboratoire OLEA.

Le service de maintenance du laboratoire OLEA assure le contrôle et le suivi de la température, du taux d'humidité relative et de la différence de pression entre les différentes zones. Ces mesures sont réalisées au niveau de différents départements du laboratoire (production, laboratoire de contrôle, magasin MP et magasin PF).

Pour cela, il utilise un thermohygromètre qui comporte un écran numérique sur lequel s'affichent la température et le taux d'humidité relative, qui se lisent directement.

Au niveau du magasin MP-ACE se trouvent plusieurs fiches de relevé mensuel sur lesquelles sont mentionnées chaque jour la température et l'humidité relative observée.

La température est limitée à une norme de $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$

Le taux d'humidité relative doit être de $65\% \pm 5\%$

Au niveau du laboratoire contrôle qualité, dans la partie réservée aux analyses physico-chimiques, la température est limitée à une norme de $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ et le taux d'humidité relative est limité à $65\% \pm 5\%$.

A noter que ses normes varient en fonction des critères de stockage de chaque zone.

La Procédure de contrôle des températures et de l'humidité relative du magasin et du laboratoire jugée conforme selon la norme ISO 9000

III-4-Le système de traitement d'eau

L'eau utilisée pour les analyses chimiques et microbiologiques des MP et pour la production est de l'eau de forage traitée. Cette eau est stockée successivement dans deux bonbonnes de capacité 15000 tonnes chacune. Une partie de cette eau est utilisée directement pour la consommation et une partie est déversée dans un château osmoseur.

Une pompe de relance est reliée au château osmoseur pour envoyer l'eau dans le circuit à une pression suffisante. Cette eau passe

- d'abord par un filtre à sable qui retient les particules grossières
- ensuite par un filtre de 25 μm de diamètre qui retient toutes les particules supérieur à 25 μm
- puis l'eau passe successivement à travers deux adoucisseurs chacun relié à un bac à sel. A ce niveau, les ions magnésium et calcium sont remplacés par les ions sodium à travers des résines échangeuses de cations.
- Après, l'eau passe à travers deux déchlorateurs successifs qui ont pour rôle de retenir le chlore grâce à la présence de charbon actif, ils sont aussi désodorisants et germicides.
- L'eau passe après, à travers un autre filtre de 5 μm de diamètre pour retenir les particules de diamètre supérieur.
- Enfin l'eau arrive au dessaleur avec des filtres de 0,2 μm de diamètre qui de raffiner davantage.

L'eau obtenue à la fin, est de l'eau purifiée par le phénomène de biosmose, cette eau purifié passe ensuite par la boucle de distribution pour alimenter le laboratoire. Il y a une relance de la circulation de l'eau qui se fait chaque heure pendant 5 minutes à travers le dessaleur et les boucles de relance. L'eau à l'intérieur des conduits dans le bâtiment revient au dessaleur à travers la boucle de sortie, elle est retraitée et repasse par la boucle de distribution pour éviter que l'eau stagne dans les conduits longtemps, de sorte à éviter une éventuelle contamination.

Par ailleurs, un système de régénération permet d'évacuer les déchets dans un égoût au niveau du filtre à sable, les adoucisseurs et les déchlorateurs.

Commentaire [YB19]: A revoir tout ce paragraphe

Commentaire [UW20]: Je voit pas exactement ce que je doit changer dans ce paragraphe. j'ai prit les info avec monsieur Berthé

Selon les BPF l'eau purifiée doit être préparée à partir d'une source d'eau au moins de qualité potable. Elle doit répondre aux spécifications en vigueur de la pharmacopée applicable en termes de pureté chimique et microbiologique comprenant des limites d'alerte et d'action appropriées.

Commentaire [UW21]:

Commentaire [UW22]:

Commentaire [UW23]:

III-5-Les tenues vestimentaires

- Au niveau du magasin MP-ACE :

Les magasiniers sont dans des tenues spécifiques au magasin et appropriées aux opérations réalisées. Lors de la réception des MP les magasiniers sont dans l'obligation de porter des équipements de sécurité (gants, chaussures de sécurité, gants de manutention, et casque).

- Au niveau de la centrale de prélèvement

Les équipements nécessaires pour le prélèvement sont : une combinaison, une sur-chausse, une cagoule, des gants à usage unique, une bavette, une coiffe, un masque à gaz ou à particule, une lunette de sécurité.

- Au niveau du laboratoire contrôle qualité

Le personnel affecté au laboratoire, est tenu de porter une blouse, un pantalon, une coiffe, des chaussettes avec des sabots blancs.

Pour les manipulations à risque, il est exigé le port obligatoire de masque à poussière ou à gaz et de lunettes de protection ; pour les manipulations qui ne comportent pas de risques potentiels, le port de bavette et de gants est convenable.

Commentaire [YB24]: A revoir

IV-LA RECEPTION ET LA LIBERATION DES MP

➤ La commande des MP

Les BPF recommandent pour chaque matière première au moins deux sources d'approvisionnement pour éviter les ruptures de stock.

Le laboratoire OLEA dispose de deux sources d'approvisionnement de l'IRGASAN DP 300 qui sont M –PHARMA et KUMAR ORGANIC

➤ La réception des MP

Nous notons la présence d'une zone spécifique pour la réception, d'une zone de quarantaine. Les procédures, de réception des matières premières et articles de conditionnement, de validation du système informatisé, d'identification d'un produit bien défini, du nettoyage des contenants à la réception sont conformes aux normes BPF

➤ La libération des MP

- L'échantillonnage

La procédure d'échantillonnage jugée pas trop satisfaisante, l'IRGASAN DP 300 étant un principe actif il est donc nécessaire de prélever dans tous les contenants reçu

- Contrôle analytique

La procédure de contrôle jugée satisfaisante avec une marge d'incertitude vu que certaines analyses importantes n'ont pas été réalisées

- La libération proprement

La procédure de libération des matières premières après contrôle est conforme aux BPF en vigueur qui sont celles de l'UEMOA.

Les paramètres de qualité tels que l'étiquetage, le stockage dans un endroit distinct des matières libérées sont respectées

DISCUSSION

I-LES LOCAUX ET EQUIPEMENT

Selon les BPF, les locaux doivent être situés dans un environnement qui, tenant compte des mesures prises pour protéger la fabrication, ne présentent qu'un risque minimal de contamination des matières et produits.

Les équipements doivent être entretenus soigneusement les réparations et l'entretien ne doivent présenter aucun risque pour la qualité des produits. Les locaux doivent être nettoyés et, le cas échéant, désinfectés selon des procédures écrites détaillées. L'éclairage, la température, l'humidité et la ventilation doivent être appropriés afin de ne pas affecter la qualité des produits. Les locaux doivent être conçus, équipés et entretenus en vue d'empêcher au mieux l'entrée d'insectes et d'autres animaux. Des mesures doivent être prises en vue d'empêcher l'entrée de personnes non autorisées. Les zones de réception, de stockage et de contrôle de la qualité ne doivent pas être utilisées comme lieu de passage par le personnel qui n'y travaille pas [13]. Toutes ces dispositions sont respectées de manière rigoureuse au niveau des laboratoires OLEA.

➤ **Au magasin MP et ACE**

Selon les BPF, les zones de stockage doivent être de taille suffisante pour permettre un stockage ordonné des différentes catégories de produits : matières premières et articles de conditionnement, produits intermédiaires, vrac et finis, produits en quarantaine, libérés, refusés, retournés ou rappelés. Les zones de stockage doivent être conçues et adaptées en vue d'assurer de bonnes conditions de stockage. En particulier, elles doivent être propres et sèches et maintenues dans des limites acceptables de température. Les conditions spéciales de stockage éventuellement requises (par exemple température, humidité) doivent être respectées, mesurées et contrôlées.

Les zones de réception et de distribution doivent permettre la protection des produits contre les intempéries. Les zones de réception doivent être conçues et

équipées de façon à permettre si nécessaire le nettoyage des produits, avant leur stockage [35].

Lorsque le statut de quarantaine est assuré par le stockage dans des zones distinctes, ces zones doivent être clairement identifiées et leur accès limité à un personnel autorisé. Tout système remplaçant la quarantaine physique devrait fournir une sécurité équivalente. Par exemple, les systèmes informatisés peuvent être utilisés, à condition qu'ils soient validés pour démontrer leur sécurité d'accès [24].

Au laboratoire OLEA l'espace dédié au stockage, à la mise en quarantaine des MP n'étant pas trop suffisant, la méthode utilisée est l'emplacement variable en fonction des espaces disponibles. Cette insuffisance d'espace est en cours d'être réglée par la construction d'un autre bâtiment à proximité de l'autre.

L'absence de SAS entre le magasin MP et la salle de pesée augmente le risque d'une contamination croisée [18, 23].

➤ **Au LCQ**

Selon les BPF les laboratoires de contrôle doivent normalement être séparés des zones de production. Ceci est particulièrement important pour les laboratoires de contrôle des produits biologiques, microbiologiques et des radio-isotopes, qui devraient également être séparés les uns des autres.

Les laboratoires de contrôle doivent être conçus en vue de leur usage. Ils doivent être suffisamment spacieux pour permettre d'éviter les confusions et les contaminations croisées. Une zone de stockage convenable doit être prévue pour les échantillons et les dossiers.

Des locaux distincts peuvent s'avérer nécessaires pour protéger des appareils sensibles, des vibrations, des interférences électriques ou de l'humidité par exemple.

Les installations de laboratoire doivent être de taille appropriée, de construction et emplacement. Ces installations doivent être conçues pour s'adapter aux fonctions et aux opérations à y mener. Les Salles de repos et de rafraîchissement doivent être séparées des zones de laboratoire. Chaque laboratoire devrait être équipé d'instruments et d'équipements, y compris les postes de travail, et les hottes.

Les conditions environnementales, y compris l'éclairage, les sources d'énergie, la température, l'humidité et la pression de l'air doivent être adaptées aux fonctions et aux opérations à y effectuer. Le laboratoire doit s'assurer que les conditions environnementales sont surveillées, contrôlées et documentées et ne pas invalider les résultats ou nuire la qualité des mesures.

Des précautions spéciales doivent être prises et, si nécessaire, être une unité ou un équipement distinct et dédié (par exemple isolateur, laminaire banc de travail) pour manipuler, peser et manipuler des produits hautement toxiques.

[6,24]

Toutes ces mesures sont respectées au niveau des laboratoires OLEA, au sein du laboratoire de contrôle qualité, l'espace est convenable, bien aéré permettant au personnel de travailler dans de bonnes conditions.

II-LE PERSONNEL

Dans un système d'assurance de la qualité, tout repose sur la compétence et la disponibilité du personnel. Ceci suppose :

- une répartition rigoureuse des responsabilités individuelles ;
- une définition des tâches, qui ne doivent pas être excessives ;
- une formation appropriée aux tâches attribuées ;
- et enfin une motivation entretenue par l'information et la communication dans l'entreprise.

Aucune personne présentant des signes apparents de maladie ou de lésions ouvertes, et ainsi susceptibles de compromettre la qualité des produits, ne doit être autorisée à manipuler des matières premières, des articles de conditionnement, des produits intermédiaires ou des produits pharmaceutiques jusqu'à ce que leur état de santé ne présente plus de risque.

Tous les employés doivent être invités à signaler à leur supérieur immédiat toutes les situations d'hygiène (concernant les locaux, le matériel ou le personnel) dont ils pensent qu'elles peuvent avoir un effet défavorable sur la qualité des produits.

Le contact direct des mains des opérateurs avec les matières premières, les articles déconditionnement primaire, les produits vrac ou intermédiaires (non protégés) doit être évité.

Des formations doivent être régulièrement dispensées par des personnes qualifiées et doivent au minimum couvrir les opérations spécifiques que réalisent les employés et les BPF. Les enregistrements de ces formations doivent être conservés. Les formations doivent être périodiquement évaluées. [6,35]

Ces dispositions sont respectées au niveau des laboratoires OLEA

II-1. Les tenues vestimentaires

De manière à éviter la contamination des produits, le personnel doit porter des vêtements protecteurs adaptés aux tâches à accomplir, notamment des coiffes appropriées.

Les vêtements de travail réutilisables doivent être déposés après usage dans des récipients fermés réservés à cet effet en attendant d'être lavés et, si nécessaire, désinfectés ou stérilisés. Il est interdit de fumer, de manger, de boire, de mâcher ainsi que de garder de la nourriture, des boissons, du tabac ou des médicaments personnels dans les zones de production, de laboratoires et de stockage, de

même que dans toute autre zone où ces pratiques peuvent compromettre la qualité des produits.

Le personnel doit porter des vêtements propres adaptés à l'activité menée dans laquelle il est impliqué et changer ces vêtements autant que faire se peut.

Le personnel doit avoir de bonnes pratiques en matière d'hygiène et de santé.

[6,35]

Au laboratoire OLEA, les blouses, pantalons, coiffes, sabots, chaussettes et les sur-chausses (pour le personnel du laboratoire contrôle qualité) sont en quantité suffisantes et propres car il y a une buanderie au sein du laboratoire ; trois employés y sont affectés ce qui donne l'occasion au personnel de se changer avec des tenues propres chaque deux jours. Ainsi le personnel du laboratoire de contrôle qualité se change chaque deux jours, la tenue portée lundi est changée le mercredi soir et le jeudi matin de nouvelles tenues sont portées.

La même rigueur est tenue pour le personnel du magasin MP.

Les tenues sont personnalisées par la buanderie permettant à chacun d'identifier les siennes et aussi des tenues non personnalisées pour les visiteurs.

II-2. Le nombre

La qualité de la fabrication des médicaments repose sur l'ensemble du personnel. Pour cette raison, le fabricant doit disposer d'un personnel qualifié et en nombre suffisant pour mener à bien toutes les tâches qui lui incombent. Les responsabilités individuelles doivent être clairement comprises par les intéressés et formalisées. Tous les membres du personnel doivent être sensibilisés aux principes des bonnes pratiques de fabrication qui les concernent ; il convient d'assurer leur formation initiale et continue et notamment d'y inclure les instructions d'hygiène en rapport avec l'activité concernée. **[35]**

Au niveau du laboratoire OLEA ;

➤ Au magasin MP –ACE

Un nombre suffisant du personnel, qualifié et dévoué au travail affecté, le chef magasin et deux magasiniers. Mais en cas de réception de plusieurs lots de matières premières, le personnel du magasin MP/ACE peut se faire aider par les opérateurs du magasin PF ou de la production en cas de besoin exprimé au Pharmacien Responsable.

➤ Au LCQ

Le personnel est en nombre suffisant, sept personnes y sont affecter. Il n'y a pas en ce moment de pharmacien au LCQ, le LCQ est sous la responsabilité directe du pharmacien responsable ce qui n'est pas conforme au BPF

Commentaire [IA25]: NON
CONFORME AUX BPF

III-DOCUMENTS

Une bonne documentation constitue un élément essentiel du système d'assurance de la qualité et est primordiale pour assurer la conformité des opérations aux exigences BPF. Les différents types de documents et supports doivent tous être définis au sein du système de gestion de la qualité du fabricant. La documentation peut exister sous des formes variées, incluant les supports papier, électroniques ou photographiques. L'objectif principal du système documentaire utilisé doit être d'établir, de contrôler, de surveiller et d'enregistrer toutes les activités qui influent – directement ou indirectement – sur tous les aspects de la qualité des médicaments. Le système de gestion de la qualité doit comporter des instructions suffisamment détaillées pour faciliter la compréhension partagée des exigences en complément d'un enregistrement suffisant des différents processus et l'évaluation de toute observation afin de pouvoir démontrer la mise en œuvre des différentes exigences au cours du temps. Deux principaux types de documents sont utilisés pour gérer et

enregistrer la conformité aux BPF : les instructions et les enregistrements / rapports. L'application de bonnes pratiques documentaires appropriée doit être mise en œuvre en fonction du type de document. Des contrôles appropriés doivent être mis en œuvre pour garantir la précision, l'intégrité, la disponibilité et la lisibilité des documents. Les instructions ne doivent pas comporter d'erreur, et doivent être disponibles par écrit. Le terme « écrit » signifie que ces documents doivent être enregistrés ou présentés sur un support à partir duquel les données peuvent être restituées sous une forme directement lisible. [35]

Toutes ces mesures sont respectées au niveau des laboratoires OLEA

Les laboratoires OLEA disposent des documents suivants :

Les Spécifications: décrivent en détail les exigences auxquelles doivent se conformer les produits et composants utilisés ou obtenus au cours de la fabrication. Elles servent de base à l'évaluation de la qualité.

Les Procédures: (également connues sous le nom de « procédures opératoires standardisées » ou POS) donnent les indications nécessaires à la réalisation de certaines opérations.

Cahiers des charges: sont agréés entre le donneur d'ordre et le sous-traitant pour les activités externalisées.

Enregistrement / rapport :

Enregistrements: apportent la preuve des différentes actions entreprises pour démontrer la conformité aux instructions par exemple les opérations, les anomalies et investigations et permettent de retracer l'historique de chacun des lots fabriqués y compris du point de vue de leur distribution. Ces documents incluent l'ensemble des données brutes qui sont utilisées pour créer d'autres enregistrements. Pour les enregistrements en version électronique, les utilisateurs soumis aux exigences réglementaires doivent définir les informations correspondant aux données brutes – a minima, l'ensemble des informations

ayant trait à des décisions qualité doivent être considérées comme des données brutes.

Certificats d'analyse: fournissent un résumé de l'ensemble des résultats des contrôles réalisés sur les échantillons de produits ou de composants ainsi qu'une évaluation de leur conformité aux spécifications établies.

Rapports: documentent la réalisation d'exercices particuliers, de projets ou d'investigations, ainsi que leurs résultats, conclusions et recommandations.

IV-LA RECEPTION ET LA LIBERATION DES MP

Selon les BPF la réception et la libération des matières premières doivent se faire selon des procédures écrites très précises et selon des instructions approuvées, conforme au système qualité pharmaceutique ; rédigées dans un style approprié et utilisant un vocabulaire clair et sans ambiguïté, particulièrement adapté aux installations ; Ces procédures doivent être mises en œuvre correctement et les opérateurs formés dans ce sens ;

Toutes les déviations significatives doivent être enregistrées de façon détaillées et examinées, dans le but d'en déterminer la cause et de mettre en œuvre des actions correctives et préventives appropriées ;

A chaque livraison de matières premières, l'intégrité des emballages ou des récipients doit être contrôlée, ainsi que toute fermeture inviolable, le cas échéant, et la correspondance entre le bon de livraison, le bon de commande, les étiquettes du fournisseur et les informations approuvées du fabricant et du fournisseur conservées par le fabricant du médicament. Les vérifications de réception de chaque livraison doivent être documentées. [5]

L'étiquetage interne, la quarantaine, le stockage des matières premières, des articles de conditionnement et des autres produits doivent faire l'objet de procédures écrites.

Les produits réceptionnés doivent être mis en quarantaine dès leur réception et jusqu'à leur libération en vue de leur usage.

Des procédures écrites d'échantillonnage doivent être établies et comporter des indications sur les méthodes et le matériel à utiliser, sur les quantités à prélever et sur toutes précautions éventuelles à observer en vue d'éviter la contamination du produit ou toute détérioration de sa qualité. [35]

Tous les contrôles doivent être effectués selon les instructions données dans les Procédures écrites correspondantes à chaque matière première ou à chaque produit. Les résultats doivent être vérifiés par une personne désignée avant la libération ou le refus du produit.

Seules peuvent être utilisées en fabrication les matières premières qui ont été libérées par le département de contrôle qualité et qui se trouvent en cours de validité [5].

Toutes ces mesures sont respectées par les laboratoires OLEA.

Au sein des laboratoires OLEA les personnes autorisées à libérer les MP sont spécifiées. Toutes les activités relatives à la qualité sont enregistrées au moment où elles sont réalisées. Tout écart aux procédures établies est documenté et expliqué. Aucune matière n'est libérée ou utilisée avant son évaluation complète et satisfaisante par l'unité contrôle qualité.

La maîtrise du processus de réception et de libération des MP constitue un élément essentiel dans la production d'un médicament. Une perte de cette maîtrise entraînerait un arrêt au niveau de la production car point de départ de toute activité de production. C'est pourquoi le processus de réception et de libération ne doit pas être considéré comme un simple « contrôle », mais une action globalisée, partagée et mutualisée, qui doit rester toujours sous la responsabilité d'une personne qualifiée, notamment un pharmacien responsable. Vu qu'il n'existe pas de fréquence d'inspection prévue par les textes réglementaires et qu'en revanche, l'Agence procède, en fonction notamment du

risque susceptible d'affecter la qualité ou la sécurité des produits, à l'inspection, le cas échéant inopinée, des établissements assurant la fabrication, l'importation et/ou la distribution de matières premières à usage pharmaceutique [4] ; Il est donc nécessaire pour chaque laboratoire pharmaceutique de mettre en place un système efficace de réception , de contrôle, et de libération des MP pour s'assurer de la qualité des MP qui vont entrer en production.

La disposition du CSP selon laquelle toute MPUP (Matières Premières à Usage Pharmaceutique) doit être conforme aux spécifications de la pharmacopée s'applique aux fabricants, aux distributeurs de MPUP et aussi bien aux laboratoires pharmaceutiques utilisateurs de la MPUP responsables du respect des engagements pris notamment au titre de l'AMM, y compris de ses mises à jours. [4]

Ainsi, même si aujourd'hui, l'augmentation de la productivité passe par celle des performances des machines, c'est principalement dans un souci de sécurité maximum du patient que les étapes précédant la production du médicament doivent être soumises à des normes de qualité de plus en plus exigeantes.

CONCLUSION

Au terme de notre travail qui nous a permis de suivre et participer à la réception et la libération de la MP dénommé IRGASAN DP 300, nous retenons que, les BPF ont pour objectif d'assurer la qualité des médicaments fabriqués. Elles exigent qu'avant que les MP ne soient libérées pour entrer en production, elles fassent l'objet d'un contrôle approprié.

Les étapes depuis la réception jusqu'à la libération des MP constituent les premiers maillons de contrôle de la conformité des produits fabriqués ultérieurement. Elles déterminent tous les éléments devant être examinés soigneusement pour l'acceptation ou le refus des MP par le pharmacien responsable. L'objectif de ce travail était d'analyser l'ensemble des étapes de la réception jusqu'à la libération des MP.

Des procédures de réception et de libération des MP conformes aux normes requises dans les BPF restent un moyen efficace pour caractériser les principaux moyens de prévenir les déviations, anomalies et dérives. Il permet d'avoir une démarche de rationalisation optimale des processus de libération pour accroître la sécurité du produit.

RECOMMANDATIONS

❖ Au ministère de la santé et de l'hygiène publique (MSHP)

- Promouvoir et favoriser la fabrication locale des MPUP,
- Créer un corps d'inspecteurs pharmaceutique assermentés

❖ Au niveau du laboratoire contrôle qualité

- Réaliser des échantillonnières des MP

❖ Au niveau du magasin MP/ACE

- Rédiger des check-lists pour l'entrée des produits.
- Rédaction des remarques lors de la réception
- Aux responsables des services**
- Faire passer l'intérêt général de l'entreprise avant toute autre considération
- Contrôler d'avantage et à tout moment, le travail des collaborateurs
- Tenir compte des plaintes et des problèmes rencontrés par les collaborateurs et chercher ensemble des solutions pouvant soulager chaque personne.

❖ Au personnel

- Appliquer intégralement les instructions contenues dans les dossiers qui leur sont remis ainsi que les consignes collées par l'assurance qualité à différentes zones de la société ;
- Toujours signaler les difficultés rencontrées.
- Suivre attentivement les formations
- Respecter les consignes d'hygiène dans les toilettes, dans les vestiaires et dans toutes les zones d'activités de l'entreprise.

REFERENCES

- 1-ACADEMIE NATIONALE DE PHARMACIE.** Dictionnaire des sciences pharmaceutiques et biologiques. Paris : Edition Louis Pariente, 2001 : 1650 p
- 2. AGENCE FRANCAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE.** Projet « Cahier des charges des bonnes pratiques relatives au conditionnement unitaire des spécialités pharmaceutiques destinées en particulier aux établissements de santé ». Juillet 2007 ; version 10 : pp 1-18
- 3-AMARI A.** Législation de la pharmacie et du médicament les éditions abc ; 2012 ; P : 43-45
- 4-ANSM.** Inspection des établissements- Matières premières à usage pharmaceutiques. Questions/reponses.pdf [Internet]. [Cité 15 mai 2018]. Disponible sur:[http://ansm.sante.fr/Activites/Matieres-premieres-a-usage-pharmaceutique-MPUP/Demande-express-d-inspection-de-matieres-premieres-a-usage-pharmaceutique/\(offset\)/1#](http://ansm.sante.fr/Activites/Matieres-premieres-a-usage-pharmaceutique-MPUP/Demande-express-d-inspection-de-matieres-premieres-a-usage-pharmaceutique/(offset)/1#)
- 5-ANSM.** Bonnes pratiques de fabrication des médicaments a usage humain et des médicaments vétérinaires. Partie 1 chapitre 5 : Production, Articles 23a et 81 de la directive 2001/83/CE
- 6- ANSM.** Bonnes pratiques de fabrication européenne, Journal officiel de la république du 29 janvier 2016, texte 34 sur 188
- 7-ANSM.** BONNES PRATIQUES DE PREPARATION JOURNAL OFFICIEL : 2007, Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/.pdf
- 8-WIKIVERSITE .**Composition du médicament/ Nature du principe [Internet]. [Cité le 10 avril 2018] sur : https://fr.wikiversity.org/wiki/Composition_du_m%C3%A9dicament/Nature_du_principe_actif
- 9-WIKIVERSITE.**Composition du médicament / produit à caractéristique défini. [Internet]. [Cité le 10 avril 2018] disponible sur : https://fr.wikiversity.org/wiki/Composition_du_m%C3%A9dicament/Nature_du_principe_actif
- 10-CONDITIONNEMENTS DES MEDICAMENTS :** un élément de choix d'un traitement. La Revue Prescrire, Août 2011 ; 334 (31) : pp 577-578

11-CONDITIONNEMENTS DES SPECIALITES PHARMACEUTIQUES : sécurité et praticité avant tout. La Revue Prescrire, Octobre 2001 ; 221 (21) : pp 701-703.

12-CONSEIL DES COMMUNAUTES EUROPEENNES. Directive 92/27/CE du Conseil du 31 mars 1992 concernant l'étiquetage et la notice des médicaments à usage humain.

13-DJEWE PDW. Etape d'élaboration d'un médicament : du PA aux produits finis, place de la pharmacie galénique. 41

14- CENTRE NATIONAL DE RESSOURCES TEXTUELLES ET LEXICALES. Définition d'excipient [Internet]. [Cité 15 mai 2018]. Disponible sur: <http://www.cnrtl.fr/definition/excipient>

15-GHOUT T : Maitrise de la libération pharmaceutique des lots de production industrielle : [Thèse d'exercice], Université Toulouse III Paul Sabatier, Faculté de Science Pharmaceutique ,2015

16-HALIDOU S. Problématique de la vente illicite des médicaments en commune II du district de Bamako (Rail da) [Thèse d'exercice]. [Mali] : Université des sciences, des techniques et de technologies de Bamako. Faculté de pharmacie ; 2012

17-JOHN L, MC GUIRE, HORST H, et al «Pharmaceuticals, General Survey» [Ullmann's Encyclopedia of industrial chemistry], 2007 disponible sur: DOI:10.1002/14356007.a19_273.pub2

18-LE HIR A. Abrégé de Pharmacie galénique, Bonnes Pratiques de Fabrication Des médicaments. 9ème édition, Masson; 2009; p: 9-35

19- FABIEN G. Le triclosan.pdf [Internet]. [Cité 15 mai 2018]. Disponible sur: <http://www.uqac.ca/cosmetologie/wp-content/uploads/2015/09/Le-Triclosan-Fabien-2014.pdf>

20-API CAEN. L'industrie pharmaceutique en France [Internet]. [Cité 15 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.apicaen.org/filiere-industrie-1>

21-LUCIE B : Le conditionnement : un élément essentiel de protection des patients. Thèse pharm. Université de lorraine n°6901 /2015

22-STATISTA. Chiffres d'affaires du marché pharmaceutique mondial de 2001-2016 (en milliards de dollars des Etats-Unis) disponible sur : <https://fr.statista/statistique/marchepharmaceutique-mondial>

23-MARTINOWSKY M. Recommandations et démarche d'amélioration de la Qualité. Archives de Pédiatrie 2008; 15; 653-655

24-ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE (OMS), Série des rapports techniques N° 908,2003 Annexe 9 guide des bonnes pratiques de stockage pour produit pharmaceutique

25-ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE (OMS), Série de rapports techniques N° 957,2010. Annexe1 : Règles OMS de bonnes pratiques applicables par les laboratoires de contrôle qualité, première partie.

26-PARLEMENT EUROPEEN ET CONSEIL DE L'UNION EUROPEENNE. Directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain

27-DIRECTION GENERALE DE LA SANTE. Dispositions relatives aux médicaments à usage humain .ordonnance, section5 : fabrication et importation, article17.pdf [Internet]. [Cité 13 mai 2018]. Disponible sur: <http://www.prescrire.org/editoriaux/projetOrd.pdf>

28- LEEM. Les Français et leur médicaments, 100 questions que l'on nous pose-juin 2012.pdf [Internet]. [Cité 15 mai 2018]. Disponible sur: https://www.leem.org/sites/default/files/100questions_Leem_Fiche-5.pdf

29-REPUBLIQUE FRANCAISE. MINISTERE DE L'EMPLOI, DE LA COHESION SOCIALE ET DU LOGEMENT. MINISTERE DE LA SANTE ET DE LA SOLIDARITE. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Bonnes Pratiques de Préparation. Bulletin officiel N° 2007/7 bis Fascicule spécial, Janvier 2008 : pp 1-79. JORF n°270 du 21 novembre 2007, p 19029, texte n° 23.

30-REPUBLIQUE FRANCAISE. MINISTERE DU TRAVAIL, DE L'EMPLOI ET DE LA SANTE. Agence Française de sécurité sanitaire des produits de santé. Bonnes Pratiques de Fabrication. Bulletin Officiel N° 2011/8 bis, Juillet 2011 : pp 1-228. JORF n°0055 du 6 mars 2011, p 4267, texte N°14

31-REPUBLIQUE FRANCAISE. MINISTERE DU TRAVAIL ET DES AFFAIRES SOCIALES. Les cahiers de l'Agence –Notice et étiquetage des médicaments à usage humain : Réglementation et recommandations. 1996 : pp 1-116.

32-TERMES ET EXPRESSIONS RELATIFS AU CONDITIONNEMENT DES SPECIALITES. La Revue Prescrire, Février 2007 ; 280 (27) : pp 150-10-11.

33-WIKIPEDIA. Le Triclosan [Internet]. [Cité 12 mai 2018]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Triclosan&oldid>

34-UFAG LABORATORIEN AG - Contrôles de qualité des produits pharmaceutiques [Internet]. [Cité 15 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.ufag-labororien.ch/fr/analyses-pharmaceutiques/contrôles-de-qualite-des-produits-et-tests-de-liberation.html>

35-UNION ECONOMIQUE ET MONETAIRE OUEST AFRICAINE. Annexe à la décision N° 08/2010/UEMOA. Guide des bonnes pratiques de fabrication des produits pharmaceutiques à usage humain dans les Etats membres de l'UEMOA

ANNEXES

Annexe 1 : CERTIFICAT D'ANALYSE DE L'IRGASAN

Format No: QP/P01-01/01

KUMAR ORGANIC PRODUCTS LIMITED			
CERTIFICATE OF ANALYSIS			
Name of the Product	TRICLOSAN	Batch No.	K001.1/16/12/335
A.R No.	PP/K001/SB/16/097	Mfg. Date	DECEMBER - 2016
Date of QC analysis	20.12.2016	Exp. Date	NOVEMBER - 2021
Qty being dispatched	650.0 Kg	Mfg. License no.	KTK/25/524/2013

Sl No.	TEST	SPECIFICATION	RESULTS
1	Description	Fine, whitish, crystalline powder. Melts at about 57°C.	Fine, whitish, crystalline powder. Melts at 57- 58°C
2	Solubility	Soluble in methanol, in alcohol and in acetone. Slightly soluble in hexane. Practically insoluble in water.	Complies
3	Identification a. By IR Absorption b. By GC RT	The IR absorption spectrum of the sample should be concordant with IR absorption spectrum of Triclosan working standard. The retention time of the major peak in the chromatogram of the Assay preparation should corresponds to that in the chromatogram of the standard preparation, as obtained in the Assay.	Complies Complies
4	Water	Not more than 0.1%	0.04%
5	Completeness of solution	A solution of 1.40 g of triclosan in 10 ml of acetone is clear	Complies
6	Heavy metals	Not more than 0.002%	< 0.002%
7	Related Compounds by GC a. Any Individual Impurity b. Total Impurities	Not more than 0.1 % Not more than 0.5 %	< 0.1 % < 0.5 %
8	Phenolic Impurities by HPLC a. 4-Chlorophenol b. 2,4-Dichlorophenol	Not more than 50ppm Not more than 10ppm	2.51 ppm 0.48 ppm
9	Neutral impurities by HPLC a. 1,3,7-trichlorodibenzo-p-dioxin b. 2,8-dichlorodibenzo-p-dioxin c. 2,8-dichlorodibenzofuran d. 2,4,8-trichlorodibenzofuran	Not more than 0.25 ppm Not more than 0.5 ppm Not more than 0.25 ppm Not more than 0.5 ppm	Below Detection Limit 0.04 ppm Below Detection Limit 0.08 ppm
10	Neutral impurities by GC-Mass a. 2,1,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin b. 2,1,7,8-tetrachlorodibenzofuran	Not more than 1.0 ppt Not more than 1.0 ppt	< 1.0ppt < 1.0ppt
11	Assay by GC (on anhydrous basis)	Not less than 97.0% and not more than 103.0%w/w	99.4%
12	Residual solvents by GC-MS a. Hexane b. Tetrachloroethylene	Not more than 250 ppm Not more than 100 ppm	< 250 ppm < 100 ppm
13	Additional test a. Loss on drying b. Iron c. Residue on ignition d. Odour	Not more than 0.1% Not more than 10 ppm Not more than 0.1% Odourless/mild aromatic /phenolic /characteristic	0.05% < 10 ppm 0.04 % Complies

Remarks: The material mentioned above complies with USP specification.

Compiled by QC Executive	Verified by QC Manager	Authorized by QA Manager
---------------------------------	-------------------------------	---------------------------------

Plot No. 3, Jigani Industrial Area, Bangalore-560103, Karnataka, India. Tel. +91-80-27825196/27825376/27825733
 Fax: +91-80-27825439. Email: Sales@kumarorganic.org Website: http://www.kumarorganic.org



Annexe 2 : LISTE DE COLISAGE CONTENANT L'IRGASAN

Colis	1 - Envoilage	2 - Envoilage	3 - Envoilage	4 - Envoilage	5 - Envoilage
140,00 PZ de ETUI APPETIL 2 X SCATOLA - Contenant: 200,00 PZ de GEO TRAP 2000 PLASTIQUE 20PC CODE 3720 2 X SCATOLA - Contenant: 1,00 PZ de KIT OUTILS 1 X SCATOLA - Contenant: 10,00 PZ de CLE USB 3 X SCATOLA - Contenant: 100,00 PZ de CHIFFON SCOTCH-BRITE MICRO-DUETT 1 X SCATOLA - Contenant: 100,00 PZ de GEO TRAP 2000 PLASTIQUE 20PC CODE 3720					
1	PALLET	7	Kg. 261,40	Kg. 205,00	
Contenant: 9 X SCATOLA - Contenant: 200,00 PZ de FLACONE PE NEUTRO 250ML 027 COLLO PER CAPSULA ILPRA FL 040 4 X FUSTO - Contenant: 25,00 KG de IRGASAN DP 300 (TRICLOSAN) 1 X TANICA - Contenant: 25,00 KG de NEW INTIME RS47648 1 X TANICA - Contenant: 25,00 KG de NEW INTIME RS47648 1 X FUSTO - Contenant: 1,00 KG de LORATADINE MICRONISEE					
7	PALLET	DA 8 A 14	Kg. 871,92	Kg. 556,92	
Contenant: 16 X SCATOLA - Contenant: 1.800,00 PZ de MESURETTES DOSAT 'DO' 3 X SCATOLA - Contenant: 200,00 PZ de FLACONE PE NEUTRO 250ML 027 COLLO PER CAPSULA ILPRA FL 040					
1	PALLET	15	Kg. 220,56	Kg. 189,36	
Contenant: 3 X SCATOLA - Contenant: 200,00 PZ de FLACONE PE NEUTRO 250ML 027 COLLO PER CAPSULA ILPRA FL 040 24 X SCATOLA - Contenant: 2.000,00 PZ de BOUCHONS PLASTIQUES 28					
1	PALLET	16	Kg. 144,59	Kg. 115,98	
Contenant: 11 X SCATOLA - Contenant: 200,00 PZ de FLACONE PE NEUTRO 250ML 027 COLLO PER CAPSULA ILPRA FL 040 7 X SCATOLA - Contenant: 2.000,00 PZ de BOUCHONS PLASTIQUES 28					
7	PALLET	DA 17 A 23	Kg. 833,00	Kg. 630,00	
Contenant: 15 X SCATOLA - Contenant: 200,00 PZ de FLACONE PE NEUTRO 250ML 027 COLLO PER CAPSULA ILPRA FL 040					
1	PALLET	24	Kg. 147,37	Kg. 102,17	
Contenant: 24 X SCATOLA - Contenant: 2.000,00 PZ de BOUCHONS PLASTIQUES 28					
Total Packages:		S.T.C.:	Poids Lourd Total	Poids Net Total	
41		657	Kg. 4.240,07	Kg. 3.095,06	

M-PRIMA ITALIA S.r.l.
 Via della Gioia
 Via S. Apollonia 100
 45015 Zaffarello (MO) - Italia
 Tel. +39 0429 779111 Fax +39 0429 779112
 Part. IVA 04290440464 Reg. Imp. 018241236

Annexe 3 : LISTE DE COLISAGE ETUIS/FLACONS

		LABORATOIRES OLEA RIV. PALM. AKOUEDO 25 BP 276 ABIDJAN - COTE D'IVOIRE	
Sede Amministrativa: Via Saverio, 33/A 48015 Zona artigianale Savio - Cervia (Ravenna) - Italia C.F. e P.Iva 01852411208		NOTE DE POIDS / NOTE DE COLISAGE	
Reference: FAT-142	Date reference: 19/12/2017	Lieu: CERVIA	
Date	N° Envois 1 2 3 4 5	Contenant	Poids Lourd Total Poids Net Total
2	PALLET	1-2	Kg. 551,00 / Kg. 400,80
	Contenant:		
	3 X SCATOLA - Contenant:		
	200,00 PZ de FLACONE PE NEUTRO 250ML 027 COLLO PER CAPSULA ILPRA FL 040		
	48 X SCATOLA - Contenant:		
	380,00 PZ de ETUI EFFADOL		
1	PALLET	3	Kg. 258,00 / Kg. 188,00
	Contenant:		
	6 X SCATOLA - Contenant:		
	200,00 PZ de FLACONE PE NEUTRO 250ML 027 COLLO PER CAPSULA ILPRA FL 040		
	40 X SCATOLA - Contenant:		
	380,00 PZ de ETUI EFFADOL		
1	PALLET	4	Kg. 274,80 / Kg. 200,40
	Contenant:		
	3 X SCATOLA - Contenant:		
	200,00 PZ de FLACONE PE NEUTRO 250ML 027 COLLO PER CAPSULA ILPRA FL 040		
	48 X SCATOLA - Contenant:		
	380,00 PZ de ETUI APPETIL		
1	PALLET	5	Kg. 295,40 / Kg. 218,40
	Contenant:		
	6 X SCATOLA - Contenant:		
	200,00 PZ de FLACONE PE NEUTRO 250ML 027 COLLO PER CAPSULA ILPRA FL 040		
	48 X SCATOLA - Contenant:		
	380,00 PZ de ETUI APPETIL		
1	PALLET	6	Kg. 270,23 / Kg. 197,43
	Contenant:		
	3 X SCATOLA - Contenant:		
	200,00 PZ de FLACONE PE NEUTRO 250ML 027 COLLO PER CAPSULA ILPRA FL 040		
	40 X SCATOLA - Contenant:		
	380,00 PZ de ETUI APPETIL		
	1 X SCATOLA - Contenant:		
Total Packages:	S.T.C.:	Poids Lourd Total:	Poids Net Total:
41	657	Kg. 4.240,07	Kg. 3.095,06


MPHARMA ITALIA S.r.l.
 Via Saverio, 33/A
 48015 Zona Artigianale Savio
 Cervia - Ravenna (RA)
 Tel. +39 0544 712611 Fax. +39 0544 93805
 Part. IVA 01852411208

Pagina 1 di 4

Annexe 4 : Fût plastique 60 L à couvercle et poignées



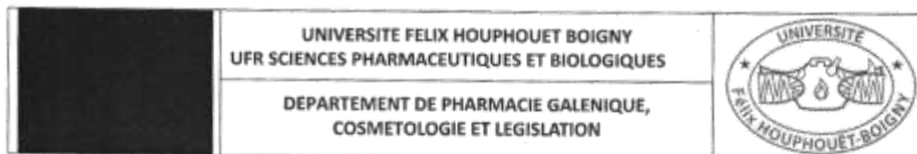
Annexe 5: PALETTE NEUTRE 120x 80 CM



Annexe 6 : SALLE DE STOCKAGE DES MATIERES PREMIERES



ANNEXE 7 : COURRIER ADRESSE AU LOBORATOIRE OLEA



Abidjan, le 21 Novembre 2017

**A Monsieur le Directeur Général
Des Laboratoires OLEA
ABIDJAN**

Objet : Demande d'autorisation

Monsieur le Directeur Général

Monsieur **N'GOUANDI Jean TANO** est étudiant en thèse, inscrit au département de Pharmacie galénique de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, et travaille sur le thème « **Evaluation du processus de Réception et de Libération des Matières Premières entrant dans une industrie pharmaceutique** ». L'objectif général de ce travail est d'analyser l'ensemble des étapes depuis la réception jusqu'à la libération de matières premières clés et cela comparativement à la pratique indiquée par les manuels de Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF).

Dans le cadre de la bonne exécution des travaux de sa thèse, vous voudriez bien lui accorder la possibilité de pouvoir suivre le déroulement de ces étapes dans votre structure industrielle afin d'initier nos étudiants à la connaissance du monde industriel.

Dans l'attente d'une suite favorable, veuillez agréer Monsieur de Directeur général, l'expression de notre sincère reconnaissance.

Le Directeur de la thèse

Prof. Ag. DALLY L. Ismaël

RESUME

Justification

En Côte d'Ivoire 95% des matières premières à usage pharmaceutiques utilisées pour la fabrication des médicaments sont importées, or les BPF ne sont pas harmonisés dans le monde. Le constat aussi du phénomène de falsification des MP dû aux circuits d'approvisionnement non sécurisé impose une vigilance lors de la réception de celles-ci. L'importation des MP provenant de multi sources impose que leur qualité soit conforme à celle décrite dans la pharmacopée correspondante et au dossier d'AMM.

D'où la nécessité pour chaque industrie pharmaceutique de mettre en place un mécanisme de vérification renforcé en établissant des procédures de réception et de libération conformes aux BPF en vigueur et en respectant chaque étape des procédures lors de la réception des MP dans le but d'assurer la qualité des médicaments fabriqués.

Objectifs

L'objectif de ce travail a été d'analyser l'ensemble des étapes de la réception jusqu'à la libération des matières premières. Les objectifs spécifiques sont les suivants :

- Enumérer les différentes étapes de la réception jusqu'à la libération des matières premières.
- Décrire ces différentes étapes.
- Comparer le processus de réception et de libération d'une MP solide par rapport aux normes indiquées par les guides des BPF

Matériel et méthodes

Cette étude s'est déroulée de décembre 2017 à février 2018 et a eu pour cadre une unité de production de médicament générique en Côte d'Ivoire, le LABORATOIRE OLEA. Comme supports documentaires nous avons utilisés, les procédures de réception et de libération des MP du laboratoire OLEA, le document des BPF des produits pharmaceutiques à usage humain UEMOA 2010, et Le certificat d'analyse de l'IRGASAN DP 300.

L'étude a porté sur le processus de réception et de libération d'une matière première solide sous forme de poudre dénommée **TRICLOSAN** connu sur le nom de **IRGASAN DP 300**.

Nous avons passé en revue son processus de réception et de libération en passant par la commande à la réception, à l'échantillonnage, au contrôle analytique, et enfin à la libération

Résultats

Le processus de réception et de libération de la MP jugé satisfaisant, respectant dans l'ensemble les pratiques indiqués dans les manuels de BPF UEMOA 2010

Conclusion

Des procédures de réception et de libération des MP conformes aux normes requises dans les BPF restent un moyen efficace pour caractériser les principaux moyens de prévenir les déviations, anomalies et dérives. Il permet d'avoir une démarche de rationalisation optimale des processus de libération pour accroître la sécurité du produit.

Mot-clés : Matières premières, Libération, Réception, Industrie Pharmaceutique