

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur
et de la Recherche Scientifique
Université Mouloud Mammeri
FACULTE DE MEDECINE
TIZI OUZOU

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة مولود معمري
كلية الطب
تيزي وزو



Département de Pharmacie
N° D'ordre :

٢٠٢٣/٢٠٢٢

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES

Présenté sous forme d'article et soutenu publiquement
En vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie

Le : 27/07/2023

Sous le Thème

**Application des outils de maîtrise statistique des procédés sur les résultats des tests
in process de PRECORTYL 5mg dans le but de l'amélioration de sa qualité**

Réalisé par:

BERIANE Yasmine
KERFOUF Flora
NAIT YOUCEF Ouardia

Encadrés par:

Promotrice: Dr. N. MECHTOUB
Co-promoteur: Dr. O.ZEGUAOUI

Membres du jury:

Pr. MAMOU.M
Dr. BEN SI SAID.H
Dr. BELAICH. A

MCAHU
MAHU
MAHU

Faculté de médecine UMMTO
Faculté de médecine UMMTO
Faculté de médecine UMMTO

Président
Examineur
Examinatrice

ANNEE UNIVERSITAIRE 2022/2023

RESUME

La maîtrise statistique des procédés (MSP) est l'ensemble des méthodes et des actions permettant d'évaluer statistiquement les performances d'un procédé de production à maintenir les caractéristiques de produits stables et conformes aux spécifications.

L'objectif de l'étude est l'amélioration de la qualité du médicament PRECORTYL 5mg par l'application des outils MSP sur des résultats des contrôles in process (IPC) de 32 lots fabriqués en une durée d'un an par l'unité pharmaceutique PHARMAL du groupe SAIDAL entre 2022 et 2023.

Les caractéristiques des comprimés qui sont étudiées : la teneur en principe actif, la masse moyenne, l'épaisseur du comprimé, la dureté et la friabilité. Les données sont collectées et l'analyse statistique est réalisée à l'aide du logiciel MINITAB®20. Des outils statistiques sont appliqués tels que les cartes de contrôle, la mesure des capacités et des graphiques sont générées. Les résultats de cette analyse ont permis d'identifier les paramètres nécessitant une amélioration (la dureté et la friabilité) et des solutions adéquates sont proposées.

En conclusion, cette étude souligne l'importance de l'application des outils de MSP dans l'industrie pharmaceutique pour l'amélioration continue de la qualité des médicaments et La maîtrise de leur procédé de fabrication.

Mots clés : contrôles-in-process (IPC), maîtrise statistique des procédés MSP, analyse de capacité, carte de contrôle, variabilité.

ABSTRACT:

Statistical process control (SPC) is a set of methods and actions used to statistically evaluate the performance of a production process in maintaining stable product characteristics within specifications.

The aim of this study is to improve the quality of PRECORTYL 5mg by applying SPC tools to the IPC tests results of 32 batches manufactured over a one-year period by the PHARMAL pharmaceutical unit of the SAIDAL group between 2022 and 2023.

The tablet characteristics studied are : active ingredient assay, average mass, thickness, hardness, and friability. Data were collected and statistical analysis was conducted using MINITAB®20 software. Statistical tools such as control charts, capability analysis were applied, and graphs were generated.

The results of this analysis identified the parameters (characteristics) requiring improvement (hardness and friability), and appropriate solutions were suggested.

In conclusion, this study underlines the importance of applying SPC tools in the pharmaceutical industry for the continuous improvement of drug quality and the control of the manufacturing process.

Key words: in process control (IPC), statistical process control, capability analysis, control chart, variability.

INTRODUCTION

L'industrie pharmaceutique s'engage à fournir des produits de qualité, efficaces et sûrs pour les patients. Le maintien de cette qualité est garanti par l'application des BPF, FDA guidelines et des ICH Q9, Q10. L'assurance qualité au sein de l'entreprise pharmaceutique assure une amélioration continue de la qualité des médicaments et des procédés de fabrication en réduisant les variabilités à l'origine de la non-qualité. Pour atteindre ces objectifs, il est recommandé d'utiliser des outils statistiques appropriés pour mesurer et suivre les variabilités, détecter les tendances et les dérives et analyser les sources de variation du procédé (1).

La maîtrise statistique des procédés (MSP) est un maillon essentiel dans la chaîne de l'assurance qualité qui fait partie du Système de Management de Qualité d'une entreprise, il représente un moyen qui renseigne sur la stabilité d'un procédé de fabrication et de sa performance.

Différents outils de la MSP sont appliqués aux résultats des tests de contrôle de qualité des médicaments, entre autres les cartes de contrôle et l'analyse des capacités du procédé.

Les cartes de contrôle servent à évaluer la stabilité du procédé dans le temps et de prévenir les non-conformités avant qu'elles se produisent, et cela se fait par la détermination des tendances à partir des résultats collectés, tout résultat se plaçant en dehors de cette plage est considéré comme résultat hors tendances (OOT), impliquant un risque très élevé d'avoir un résultat hors spécification (OOS) dans l'avenir. Tandis que la mesure des capacités reflète la capacité du procédé à maintenir les caractéristiques du produit conformes aux spécifications (2,3)

Le présent travail expose l'étude rétrospective des données de contrôle in process (IPC) du PRECORTYL 5 mg (teneur en principe actif, dureté, masse moyenne, friabilité et épaisseur du comprimé), récoltées à partir de 32 dossiers de lot, et qui ont subi un traitement par les outils statistiques de la MSP via le Logiciel MINITAB®20, dans le but de mesurer la variabilité (dispersion) et le centrage de ces données.

OBJECTIFS DU TRAVAIL

Objectif principal:

- Évaluer la stabilité et la performance du procédé de fabrication de PRECORTYL 5mg à l'aide des outils de maîtrise statistique des procédés (MSP) dans le but de l'amélioration de sa qualité.

Objectifs secondaires:

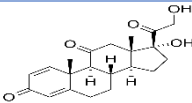
- Appliquer les outils de MSP (cartes de contrôle, analyse de capacité) sur les résultats des tests IPC
- Identifier les caractéristiques du produit nécessitant une amélioration
- Analyser les causes de variabilité à l'aide du diagramme d'Ishikawa
Proposer des solutions pour améliorer la maîtrise du procédé

2. MATERIEL ET METHODE

Notre étude a porté sur l'analyse rétrospective des données relatives aux contrôles in process (teneur en principe actif, masse moyenne, épaisseur, dureté et friabilité du comprimé) du produit PRECORTYL 5 mg, qui est largement utilisé dans le traitement de diverses affections inflammatoires, et qui est fabriqué au sein de l'unité Pharmal du Groupe SAIDAL (Dar el Beida-Alger), où on a effectué notre stage durant la période allant du mois de mars au mois de juin 2023.

2.1. PRESENTATION DU PRODUIT

Tableau 1: présentation du produit

Nom commercial	PRECORTYL
DCI	Prednisone
Forme / dosage	Comprimés non enrobés de 5 mg
Structure chimique	
Nom chimique	17,21-Dihydroxypregna-1,4-diène-3, 11,20-trione.
Classe pharmaco-thérapeutique	Glucocorticoïdes

2.2. PROCEDE DE FABRICATION DES COMPRIMES NON ENROBES

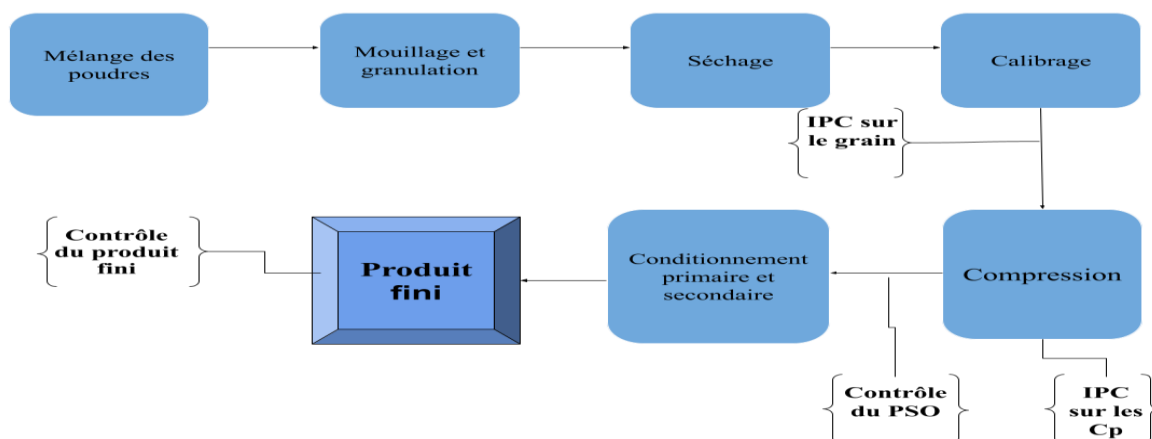


Figure 1 : Schéma de fabrication des comprimés non enrobés

2.3. CONTRÔLE DE QUALITE

Tableau 2 : Contrôles in process des comprimés non enrobés de PRECORTYL

Essais pharmacotechniques	Essais analytiques	Essais biopharmaceutiques
-Aspect du comprimé - Epaisseur des comprimés. -La dureté. -La friabilité. -La masse moyenne	-Teneur en principe actif : par spectrophotométrie UV-VIS. -Humidité résiduelle	-Temps de désagrégation des comprimés.

➤ LISTING DES EQUIPEMENTS DE CONTRÔLE IPC

- | | |
|-----------------------------------|--------------------------|
| ✓ Spectrophotomètre UV-VIS | ✓ Duromètre |
| ✓ Dessiccateur | ✓ Appareil de délitement |
| ✓ Balance analytique de précision | ✓ Friabilimètre |
| ✓ Pied à coulisse | |

2.4. MAITRISE STATISTIQUE DES PROCÉDES (MSP)

La garantie de la qualité du produit repose sur l'application d'un procédé précis et contrôlé. Ainsi, avant la libération de chaque lot de médicament, des échantillons sont prélevés et soumis à des analyses utilisant des méthodes validées par le laboratoire de contrôle qualité.

Cependant, une certaine variabilité peut être observée entre les différents lots fabriqués avec le même procédé et par les mêmes équipements.

Cette variabilité est due à différentes causes :

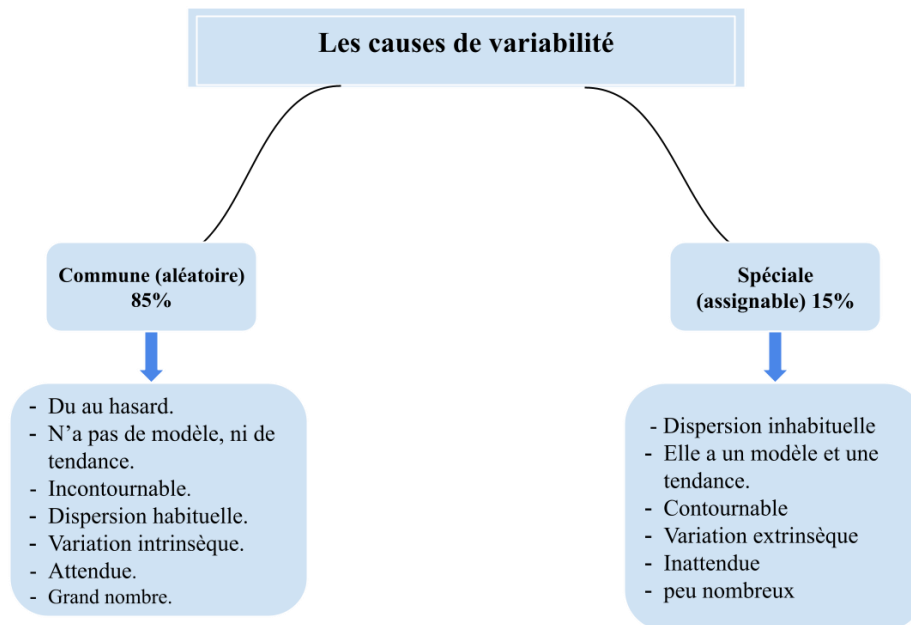


Figure 2 : Schéma des causes de variabilité (3)

Un procédé maîtrisé est capable de fournir des produits conformes aux spécifications et stables dans le temps. L'évaluation de cet état de maîtrise est assurée par l'application des outils de maîtrise statistique des procédés (MSP), qui est un élément d'assurance qualité, permettant de maîtriser un procédé mesurable par un suivi graphique chronologique basé sur des fondements statistiques. (3)

L'objectif de MSP est basé sur les principes de : « la qualité du procédé qui fait la qualité du produit et celui de mieux vaut prévenir que guérir », en effet, il vise à surveiller et contrôler la variation du processus de fabrication et permet de détecter les dérives et évaluer la dispersion des résultats à fin d'anticiper l'apparition des problèmes de qualité et de prévenir les situations d'OOT (Out of Trend) et d'OOS (Out of Specification).

Tout cela s'inscrit dans une démarche d'amélioration continue.

La MSP repose sur deux outils fondamentaux : (3)

- ✓ Les Cartes de contrôle.

- ✓ La mesure des indices de capabilité

2.5. ANALYSE DES DONNEES

2.5.1. Méthodologie statistique sous MINITAB®20

Minitab est un logiciel statistique qui automatise les calculs et génère des graphiques à partir des données, ce qui permet de se focaliser davantage sur leur analyse et l'interprétation des résultats (4).

Les démarches effectuées par le **MINITAB®20** sont dressées dans le tableau ci-dessous :

Tableau 3 : Démarches effectuées par MINITAB (3)

Démarches	Définitions	Buts	Éléments de calculs
Test de normalité	Procédure statistique pour évaluer si un échantillon de données suit une distribution normale (gaussienne), réalisée graphiquement en traçant la droite d'Henry.	-Indispensable en calcul statistique, pour maîtriser le risque d'erreurs et rendre possible un certain nombre de calculs. -Une distribution normale est caractérisée par un écart type et une moyenne	✓ La moyenne : $\mu = \frac{\sum X_i}{n}$ ✓ L'écart type : $\sigma = \sqrt{\frac{\sum (x-u)^2}{n}}$
Cartes de contrôles	Représentation graphique et chronologique des statistiques d'échantillons prélevés à partir d'un procédé donné.	-Suivi rapide et visuel des variabilités d'un procédé. -Evaluation de la stabilité d'un procédé et détection d'éventuelles dérives - <u>Carte de contrôle des individus</u> : Permet essentiellement de détecter les OOT. - <u>Carte de contrôle d'étendue mobile</u> :	- La ligne centrale : La moyenne des échantillons. -Les limites de contrôle : calculées en fonction de la dispersion des échantillons : +/- 3σ de la ligne centrale. -Limite de contrôle inférieure :

		Permet essentiellement de suivre la variabilité	$LCS = \mu - 3\sigma$ - Limite de contrôle supérieure : $LCI = \mu + 3\sigma$
Indices de capacité	Ensembles d'indicateurs permettant d'évaluer le rapport entre la performance demandée et la performance réelle d'un procédé tout en tenant en compte du centrage du processus. On distingue : <ul style="list-style-type: none"> • La capacité intrinsèque (Cp, Pp) L'indicateur de dérèglement (Cpk, Ppk)	-Vérification de l'aptitude du procédé à générer des résultats conformes aux spécifications.	$Pp / Cp =$ <u>Intervalle de tolérance</u> $\frac{6\sigma}{USL - LSL}$ - $Ppk / Cpk =$ $\frac{MIN(D1 ; D2)}{3\sigma}$ <ul style="list-style-type: none"> • $D1 = USL - \mu$ • $D2 = \mu - LSL$
μ : La moyenne σ : L'écart type n: nombre d'échantillons LCS : Limite de contrôle supérieure LCI : Limite de contrôle inférieure		LSL : limite de spécification basse USL : Limite de spécification haute D1 : la distance entre la moyenne (μ) et la spécification haute (USL) D2 : la distance entre la moyenne (μ) et la spécification basse (LSL)	

2.5.2. Analyses des causes de variabilité (3)

Les facteurs de dispersion des procédés de production, relatives aux éléments d'entrée, présentent nécessairement des variations temporelles ; Il est impossible d'obtenir deux produits identiques. Ces facteurs peuvent être classés selon la logique des 5M (Main d'œuvre, Matériaux, Machines, Méthodes et Milieu).

Le diagramme d'Ishikawa joue un rôle essentiel dans l'analyse des causes en permettant d'identifier les leviers d'action sur lesquels intervenir.

Il aide à déterminer les facteurs clés qui contribuent à un problème donné, ce qui permet de concentrer les efforts sur les domaines dans lesquels des améliorations sont nécessaires (3).

2.6. COLLECTE DES DONNEES

Un minimum de 25 à 30 lots de routine doit être collecté pour la réalisation de notre étude (5). Cette récolte de données est effectuée sur les résultats des contrôles in-process du produit PRECORTYL 5 mg à partir de 32 dossiers de lots, fabriqués sur une durée d'un an.

3. RESULTATS

Les résultats obtenus sont présentés à l'aide de différents outils de visualisation afin de faciliter l'analyse et l'interprétation : les graphiques, les cartes de contrôle et les histogrammes.

3.1. TESTS DE NORMALITE

Les données des cinq paramètres (teneur en principe actif, masse moyenne, épaisseur, dureté et friabilité du comprimé) ont été évaluées pour déterminer si elles suivent une distribution normale, et cela a été effectué selon le test d'Anderson-Darling (AD), pour les données qui ne suivent pas une distribution normale (dureté et friabilité) ; une transformation logarithmique de Johnson leur a été envisagée (figure 8,9) (8, 9, 10).

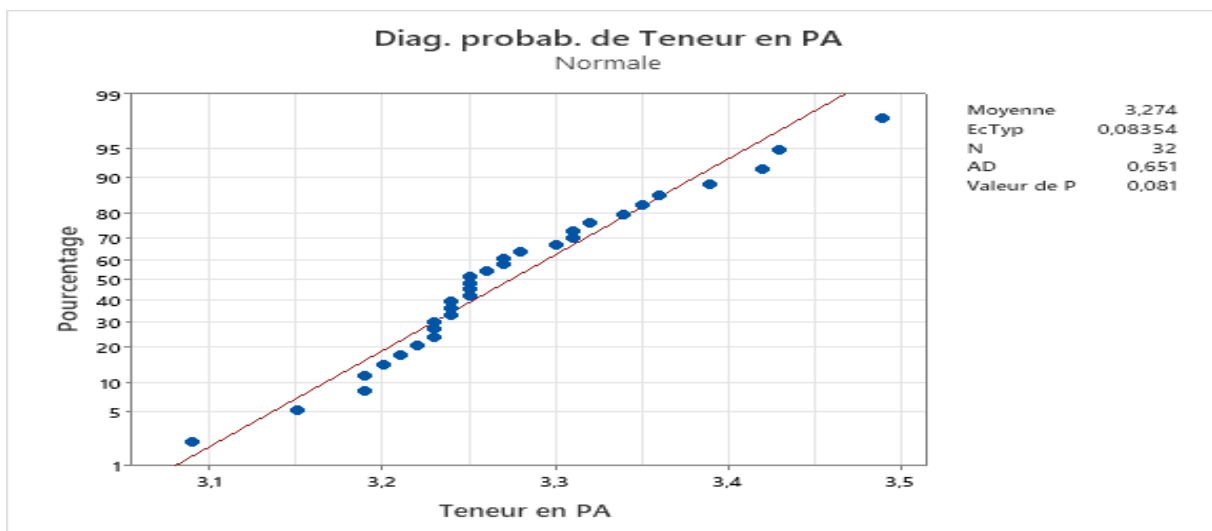


Figure 3 : Test de normalité des données de la teneur en PA

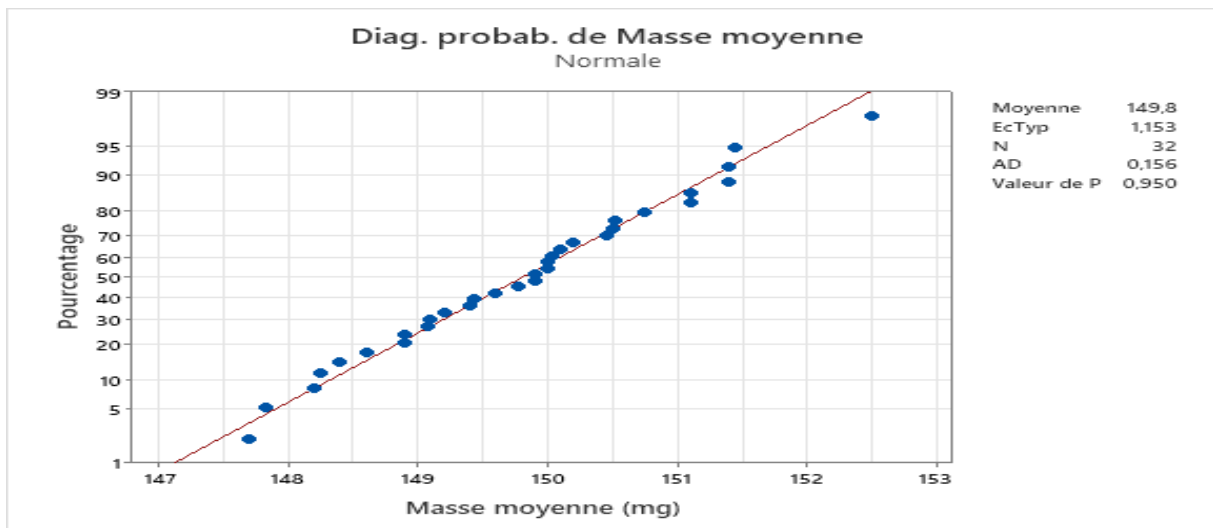


Figure 4 : Test de normalité des données de la masse moyenne

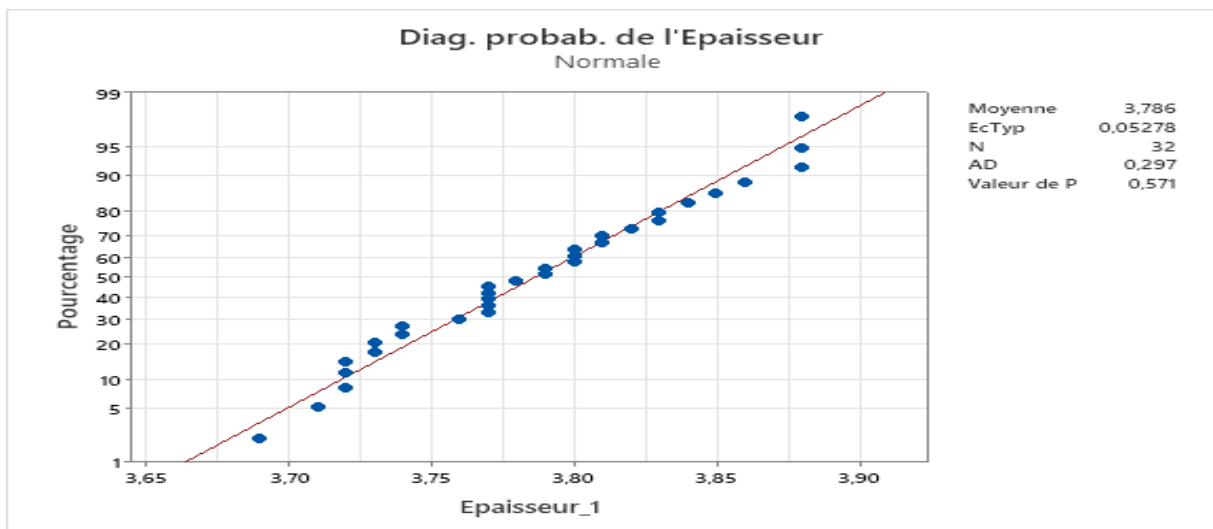


Figure 5 : Test de normalité des données de l'épaisseur

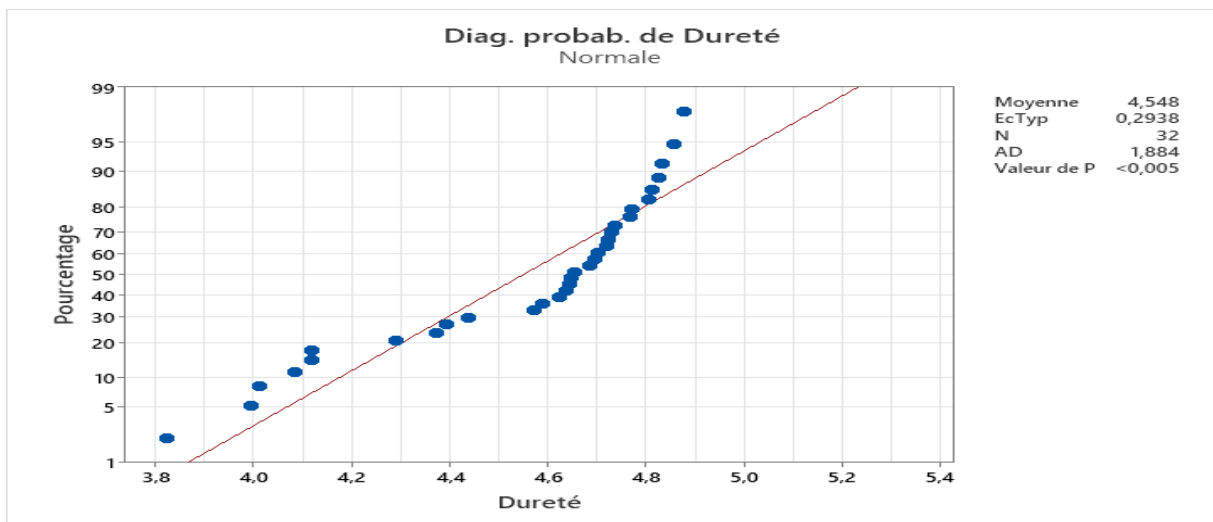


Figure 6 : Test de normalité des données de la dureté

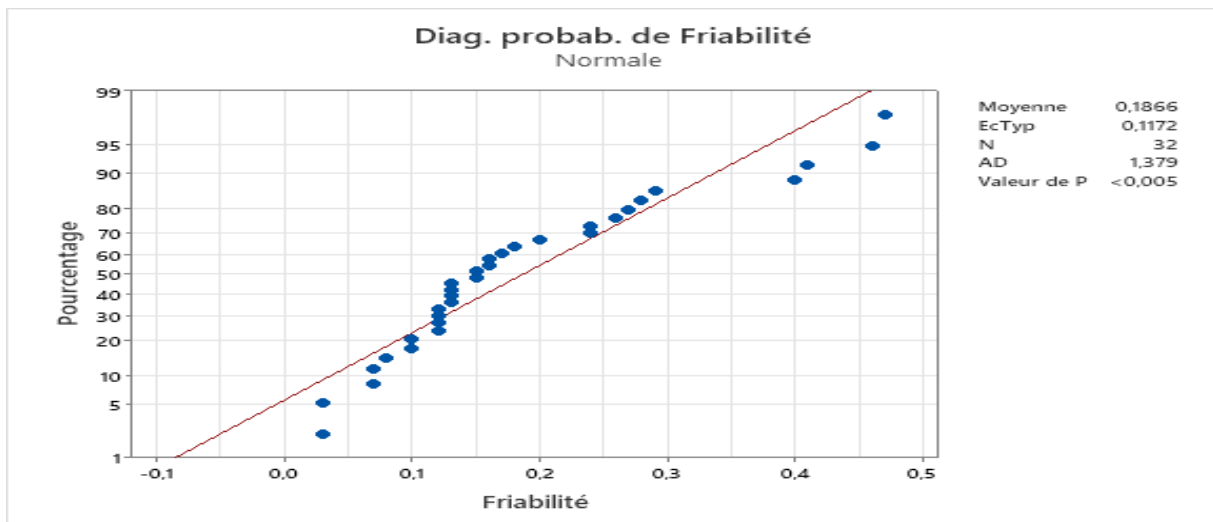


Figure 7 : Test de normalité des données de la friabilité

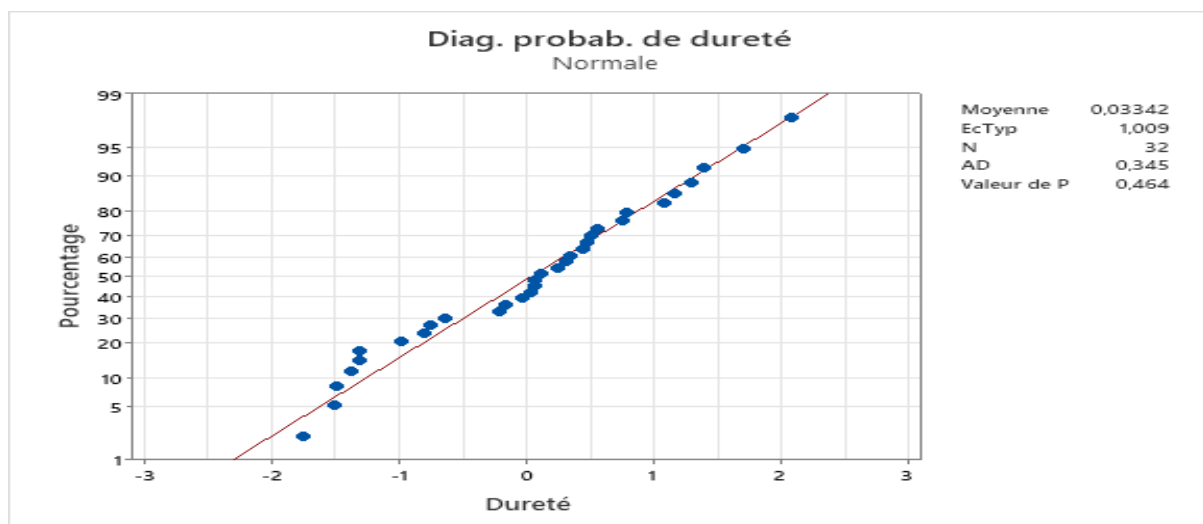


Figure 8 : Test de normalité des données transformées de la dureté

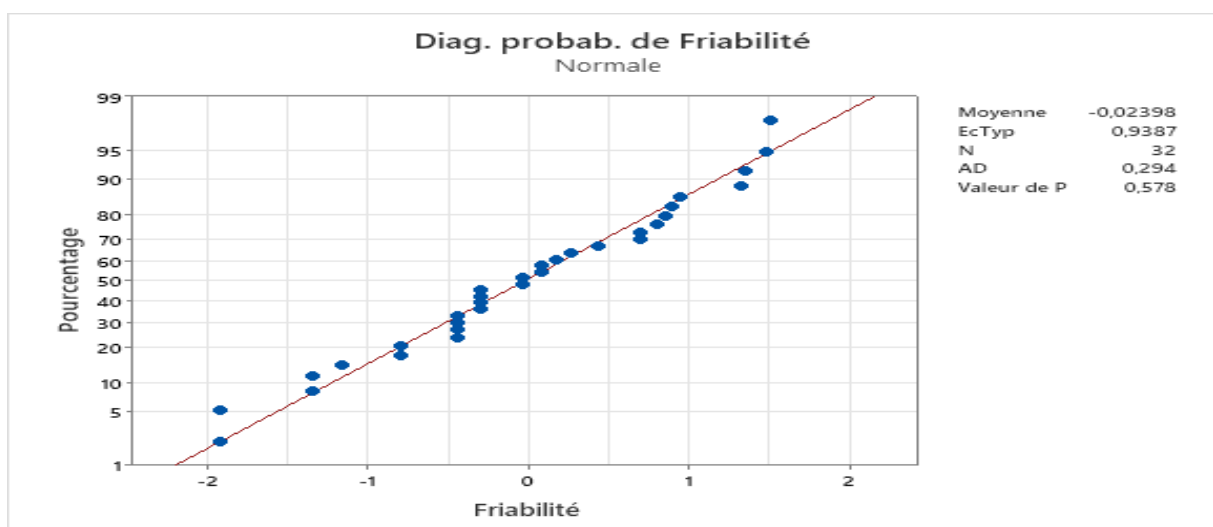


Figure 9 : Test de normalité des données transformées de la friabilité

3.2. CARTES DE CONTROLE ET ANALYSES DE CAPABILITÉ

Les règles d'interprétation des cartes de contrôle et des capacités sont expliquées dans les tableaux (annexes I,II,III).

3.2.1. Carte de contrôle de la teneur en principe actif

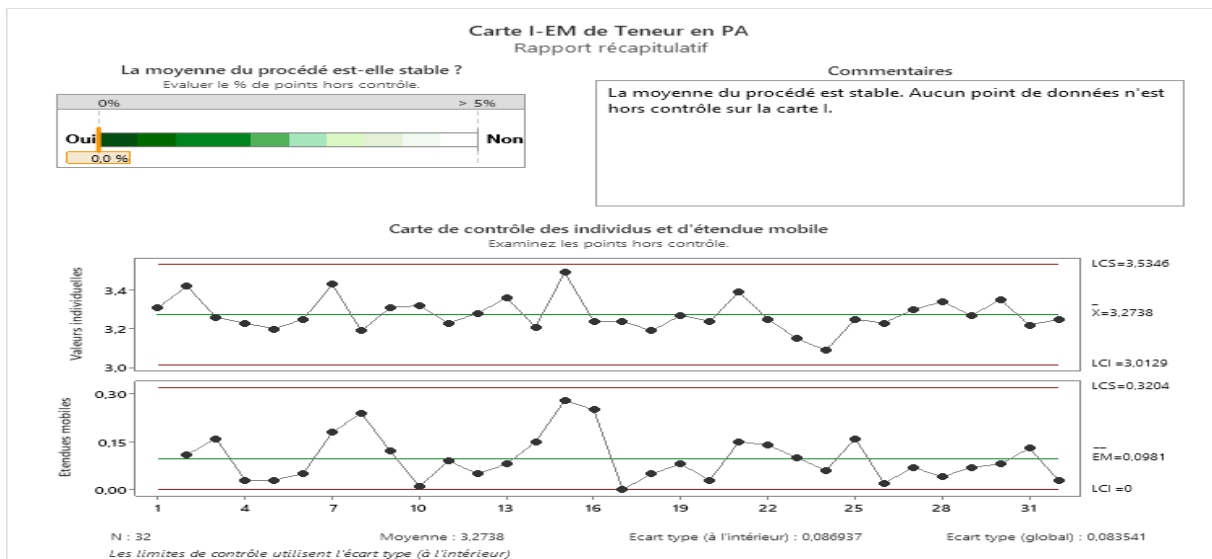


Figure 10 : carte de contrôle de la teneur en PA

3.2.2. Analyse de capacité de la teneur en principe actif

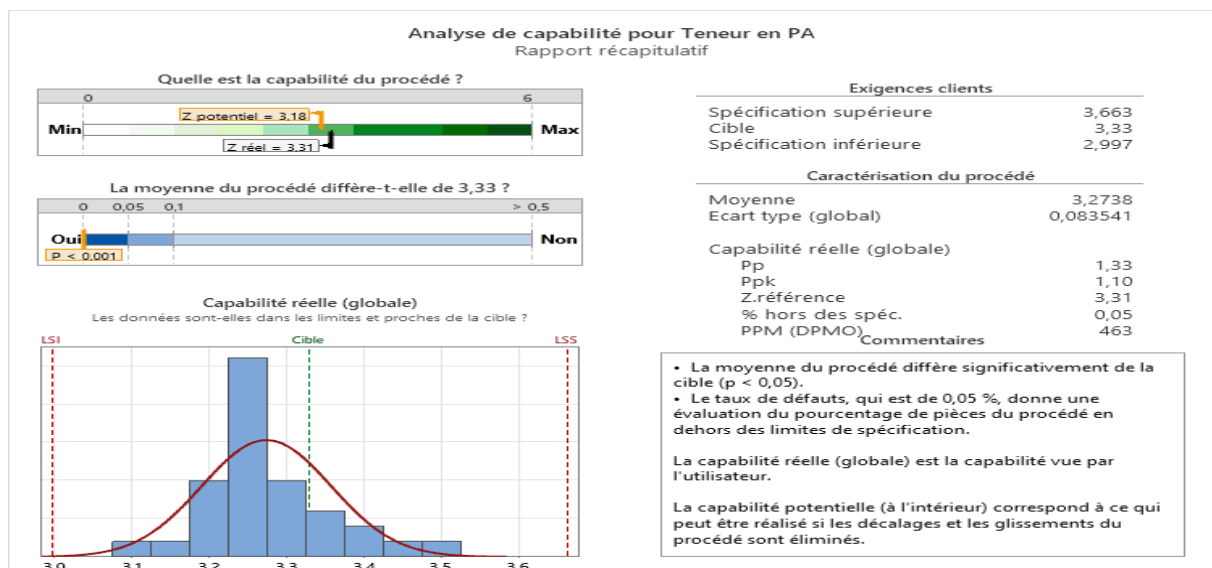


Figure 11 : Analyse de capacité pour la teneur en PA

- $Pp = 1,33$: le procédé est capable.
- $Ppk > 1$: le procédé n'est pas centré par rapport à la cible.

3.2.3. Carte de contrôle de la masse moyenne

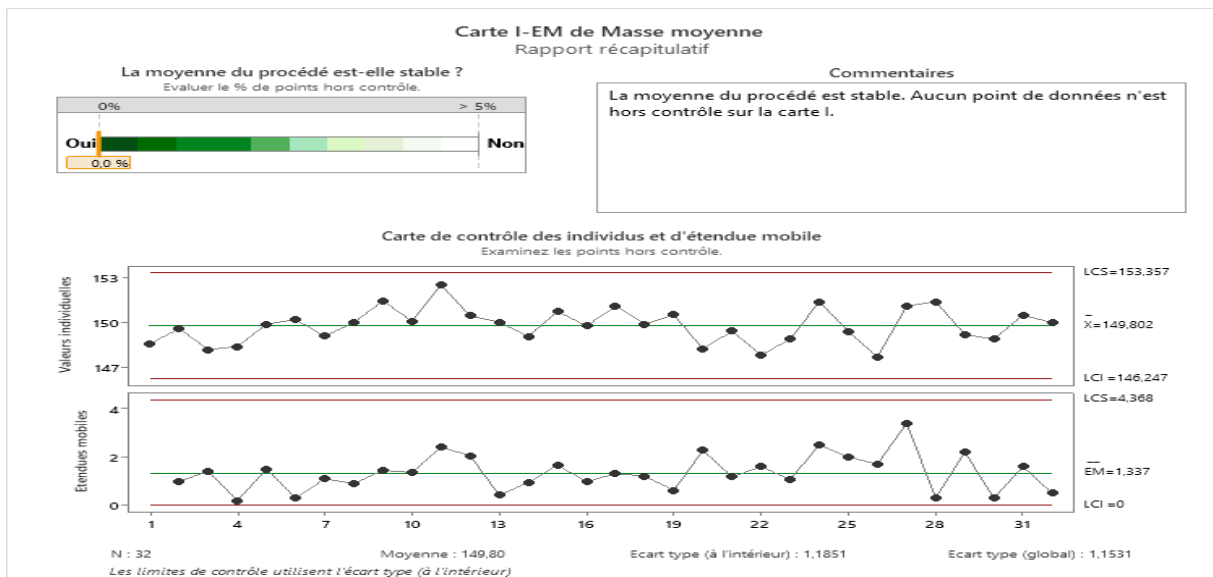


Figure 12 : carte de contrôle de la masse moyenne

3.2.4. Analyse de la capacité de la masse moyenne

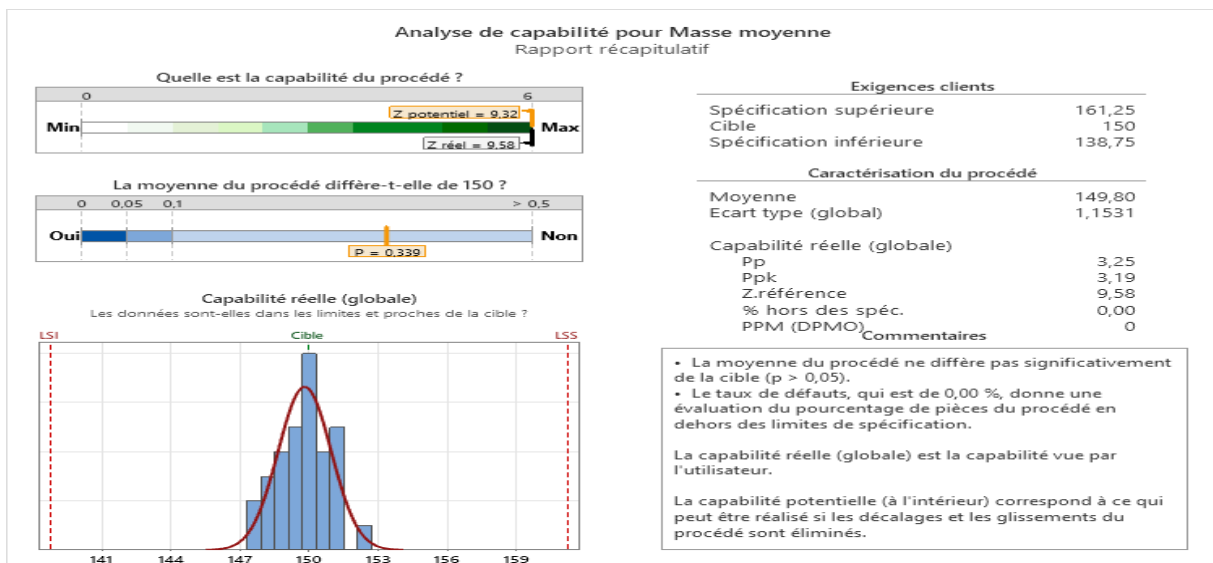


Figure 13 : Analyse de capacité pour masse moyenne

- $Pp > 2$: le procédé est excellent.
- $Ppk > 2$: le procédé est centré.

3.2.5. Carte de contrôle de l'épaisseur

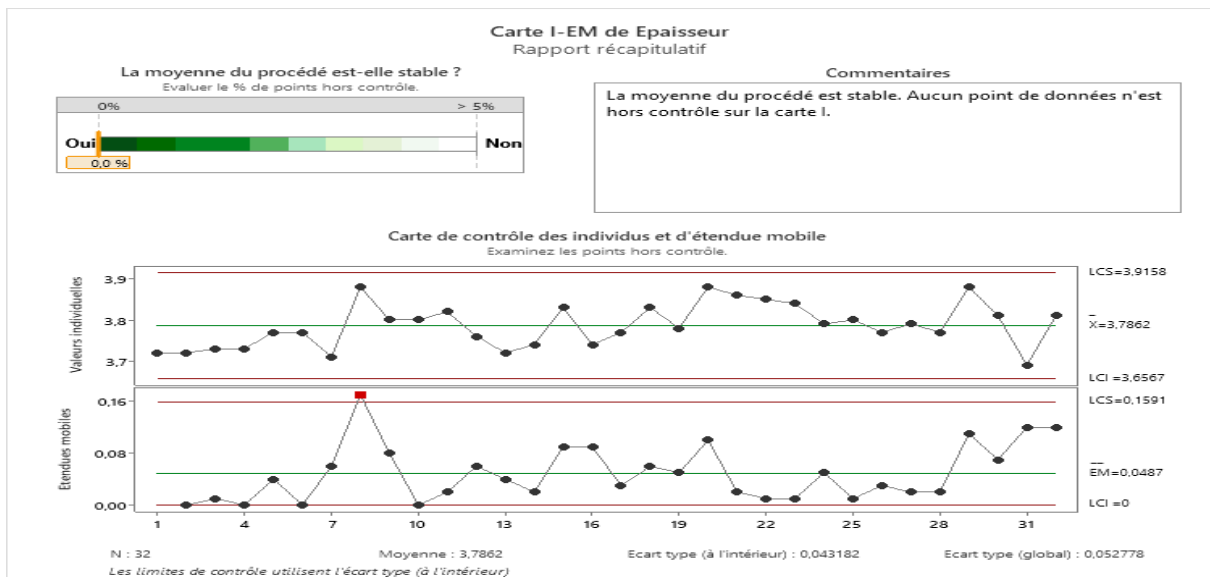


Figure 14 : Carte de contrôle de l'épaisseur

3.2.6. Analyse de capacité de l'épaisseur

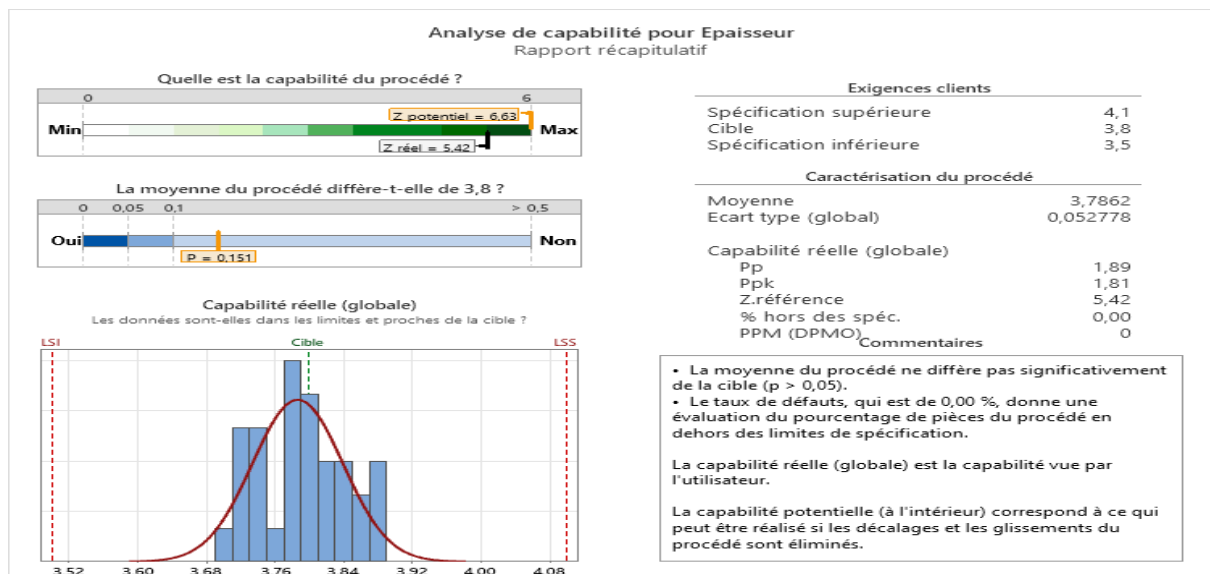


Figure 15 : Analyse de capacité pour l'épaisseur

- $Pp > 1,67$ le procédé est de bonne capacité.
- $Ppk > 1,67$ le procédé est centré.

3.2.7. Carte de contrôle de la dureté

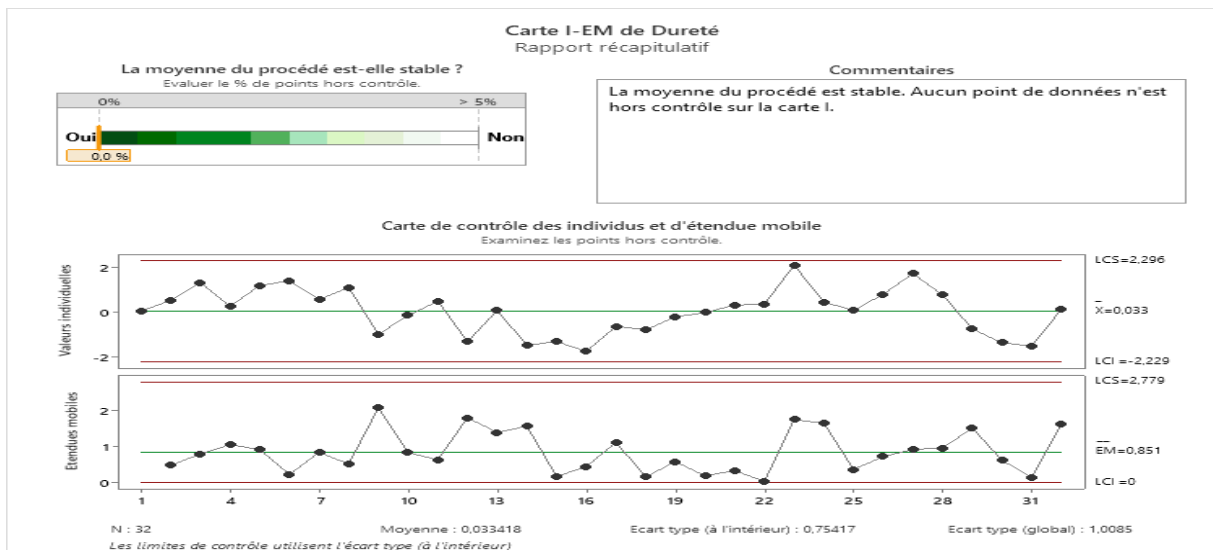


Figure 16 : Carte de contrôle de la dureté

3.2.8. Analyse de capacité de la dureté

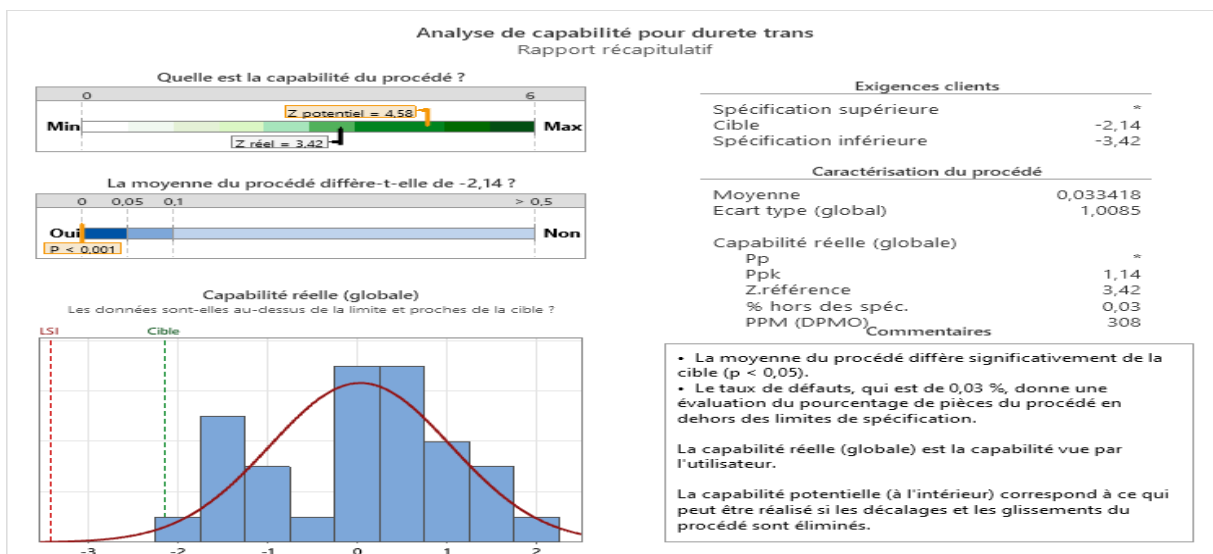


Figure 17 : Analyse de capacité de la dureté

- $Ppk > 1$ le procédé est marginalement capable.

3.2.9 Carte de contrôle de la friabilité

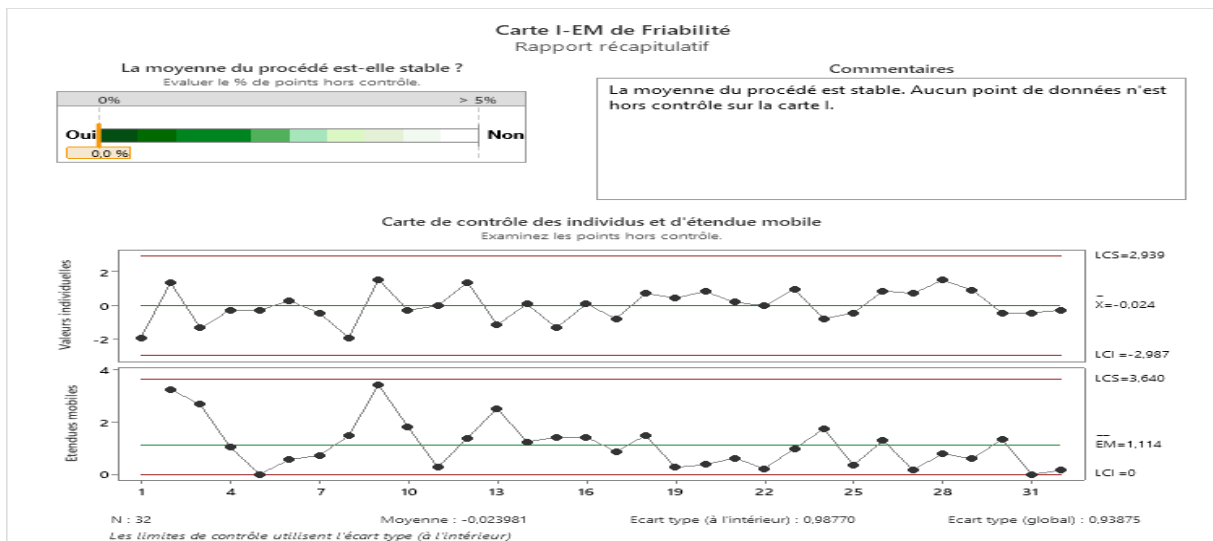


Figure 18 : Carte de contrôle de la friabilité

3.2.10. Analyse de capacité de la friabilité

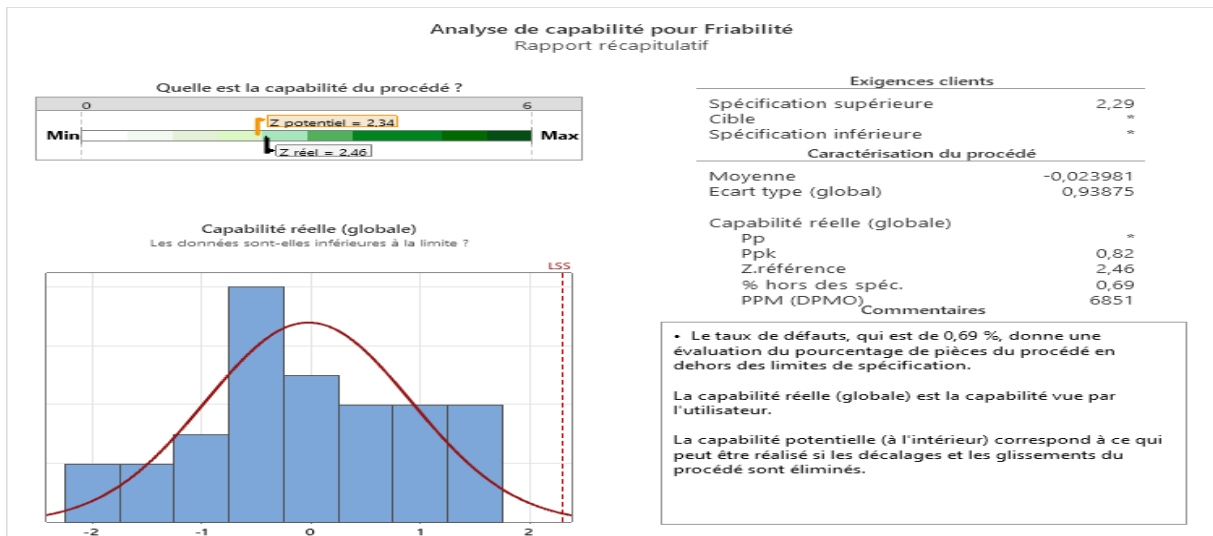


Figure 19 : Analyse de capacité de la friabilité

- $Ppk < 1$: le procédé est d'une faible capacité (à optimiser)

4. DISCUSSION

L'application des outils de la Maîtrise Statistique des Procédés (MSP) sur les résultats des tests IPC de PRECORTYL 5mg de 32 lots a permis de vérifier la stabilité du procédé et sa capacité à produire des résultats conformes aux spécifications.

4.1. TESTS DE NORMALITE

Les résultats des tests de normalité ont montré que :

Les données de la teneur en principe actif, la masse moyenne et l'épaisseur suivent une distribution normale, ce qui a été confirmée par des valeurs de p supérieures au niveau de signification ($\alpha = 0,05$).

Les données de la dureté et de la friabilité ne suivent pas une distribution normale, un résultat confirmé par des valeurs de p inférieures au niveau de signification ($\alpha = 0,05$).

4.2. CARTES DE CONTROLE

Les cartes de contrôle des cinq paramètres étudiés montrent que :

Pour la teneur en PA, la masse moyenne et la friabilité :

- Les points varient aléatoirement autour de la ligne centrale et se situent à l'intérieur des limites, en plus ces cartes ne présentent pas de tendance, cela implique un procédé sous contrôle.
- Absence des résultats OOT.

Ces résultats impliquent un procédé stable.

Pour l'épaisseur :

- Carte I : TEST 6 : 4 points sur 5 supérieurs à 1 écart type à partir de la ligne centrale (sur un côté de la LC).

Echec du test aux points : 4 ; 22 ; 23

- Carte EM : TEST 1. Un point supérieur à 3 écarts types à partir de la ligne centrale.

Echec du test aux points : 8

- Présence d'un point hors contrôle sur la carte de contrôle de l'étendue mobile.

Ces résultats impliquent un procédé stable malgré les petits décalages.

Pour la dureté :

- TEST 5 : 2 points sur 3 supérieurs à 2 écarts types à partir de la ligne centrale (sur un côté de LC).

Echec du test aux points : 16

- TEST 6 : 4 points sur 5 supérieurs à 1 écart type à partir de la ligne centrale (sur un côté de la LC).

Echec du test aux points : 16 ; 18

- Absence des résultats OOT

Ces résultats impliquent un procédé stable malgré les petits décalages.

4.3. ANALYSE DE CAPABILITE

L'analyse des résultats montre que :

Le procédé n'est pas suffisamment centré et présente une capacité marginale à maintenir la teneur en PA dans les limites de spécifications avec un taux de défauts de 463 ppm et un risque de survenue d'OOS de 0,05%.

En ce qui concerne la masse moyenne et l'épaisseur, le procédé est centré et démontre une excellente capacité pour la masse moyenne, ainsi qu'une bonne capacité pour l'épaisseur avec un taux de défaut n'excédant pas 3,4 ppm et un risque ne dépassant pas 0,0013% de résultats hors spécifications (OOS) impliquant un procédé de niveau de qualité six sigma. Par conséquent, aucune mesure corrective n'est nécessaire.

Pour la dureté, le procédé n'est pas suffisamment centré et présente une capacité marginale. Le taux de défaut est de 308 ppm et le risque de survenue d'OOS est de 0,03%. Des améliorations peuvent être envisagées pour cette caractéristique.

Concernant la friabilité, le procédé est d'une faible capacité avec un taux de défaut de 6851 ppm et un risque de survenue d'OOS de 0,69%. Par conséquent, des mesures correctives sont nécessaires.

Étant donné que la dureté et la friabilité sont des caractéristiques étroitement liées l'une à l'autre et fortement liée à l'opération de compression, une amélioration de la maîtrise de la dureté est la première démarche à prendre pour améliorer la friabilité, une fois cela est fait d'autres pistes peuvent être empruntées.

On peut donc dire que le procédé de production de PRECORTYL 5mg est stable, mais des améliorations sont nécessaires pour certains paramètres afin de renforcer la performance de ce procédé.

4.4. ANALYSE DES CAUSES DE VARIABILITE (DIAGRAMME D'ISHIKAWA)

4.4.1. Analyse de la variabilité la dureté

Application de la démarche 5M afin d'identifier les causes qui influencent sur la compression.

Matériel :

On a constaté :

- Le vieillissement de la machine de compression.
- La compression d'un lot dure entre 3 à 5 jours.
- Plusieurs réglages effectués sur la machine de compression pour le même lot au cours de la production à cause de l'hétérogénéité du granulé et sa quantité dans la cuve qui nécessite un changement de force de compression.

Méthode :

Lors de notre analyse on a remarqué l'absence d'un mode opératoire pour réaliser les réglages et assurer le bon fonctionnement de la machine de compression au cours de la production.

En effet l'absence d'un « mode opératoire » oblige chaque opérateur à manipuler la machine selon son savoir-faire et son expérience en changeant les paramètres de réglages jusqu'à l'obtention d'un bon paramètre du comprimé (Dureté).

On a également constaté que :

- Le procédé est piloté en utilisant les limites de tolérance plutôt que les limites de contrôle.
- Le contrôle qualité se limite à la comparaison manuelle entre les normes (Les limites de tolérance) et la mesure.

Matière :

Le holding time de 3 à 5 jours impacte la qualité du grain (l'humidité résiduelle et la lubrification) ; qui est l'un des principaux facteurs influençant la dureté.

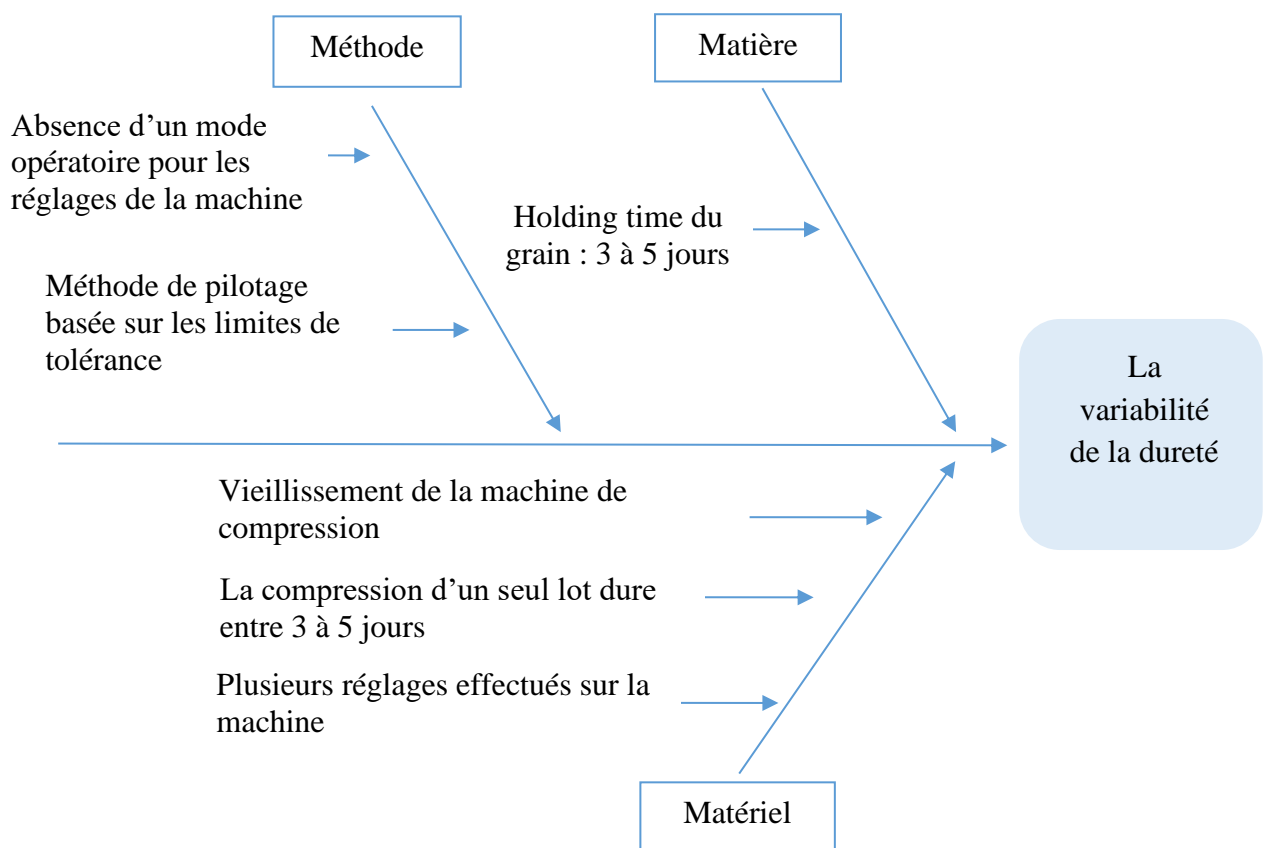


Figure 20 : Diagramme d'Ishikawa représentant les causes de variabilité de la dureté.

4.4.2. Propositions d'amélioration

A l'issue de l'analyse de la variabilité du procédé, on propose dans ce qui suit des pistes d'améliorations qui contribueront à l'élaboration de plans d'actions afin de permettre une meilleure maîtrise du procédé et la réduction de sa variabilité.

❖ Etablissement d'un mode opératoire

Afin d'optimiser les réglages, on propose de mener des plans d'expériences dans le but de fixer les paramètres d'entrée (vitesse de tourelle, hauteur de remplissage, force de compression, cadence de distribution etc.) en adéquation avec les recommandations du dossier AMM, pour déterminer un équilibre des paramètres de sortie (dureté) de sorte à assurer un produit conforme.

Un mode opératoire doit être établi pour optimiser les interventions des opérateurs ; on propose de diviser l'opération de compression d'un lot en trois sections ; chaque section est accompagnée de paramètres de machines spécifiques, ce qui permet une adaptation plus facile et précise en fonction des variations d'humidité résiduelle et de la quantité du granulé dans la cuve.

❖ **Renforcement de la méthode de pilotage**

Le pilotage du procédé en utilisant les limites de tolérance n'est pas pertinent, une approche plus appropriée consiste à déterminer les limites de contrôle naturelles pour les tests IPC dans le dossier de lot et les utiliser pour piloter le procédé et éviter les erreurs.

❖ **Etude de la possibilité de travailler sur une machine automatique (FWETTE)**

Cette machine est réglée automatiquement (élimination de biais de la faute humaine). Elle effectue la compression sur 24h, ce qui permet de respecter le holding time du granulé.

4. CONCLUSION

Ce travail démontre l'importance de la MSP dans l'évaluation de la qualité d'un procédé de fabrication et son amélioration continue. L'application des outils statistiques de la MSP sur les résultats des tests IPC de PRECORTYL 5mg permet de surveiller la stabilité du procédé et sa performance à maintenir les caractéristiques du produit conformes aux spécifications dans le but de réduire les variabilités, améliorer la qualité et prévenir la survenue des OOS.

Les résultats de cette étude mettent en évidence la stabilité du procédé de production des comprimés sélectionné, avec différents niveaux de capabilité pour les caractéristiques étudiées (une capabilité excellente pour la masse moyenne, bonne pour l'épaisseur, marginale pour la teneur en principe actif et la dureté et faible pour la friabilité).

Ils révèlent la nécessité d'améliorer la performance du procédé pour certaines caractéristiques telles que la dureté et la friabilité du produit. Cette amélioration est à travers une analyse des causes de variabilité via un diagramme d'Ishikawa et une mise en place de solutions adéquates pour les maîtriser.

Cette étude vise à assurer une amélioration continue de la qualité et fait partie intégrante du système de management qualité (SMQ) de l'entreprise. La prochaine étape consistera à définir le niveau de qualité souhaité par l'entreprise, en respectant les exigences réglementaires et en tenant compte des coûts de la qualité ainsi que des coûts associés à la non-qualité. Cela permettra de mettre en place des actions correctives et préventives adéquates afin d'atteindre les objectifs de fidélisation des clients, de conformité réglementaire et de création de valeur ajoutée pour l'entreprise.

Références

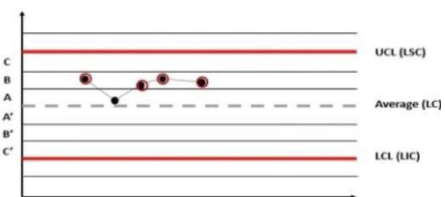
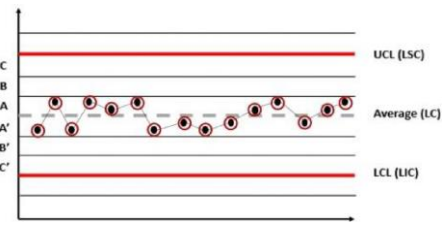
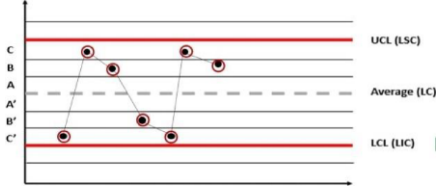
- (1) CFR - Code of Federal Regulations Title 21 [En ligne].[cité le 9 juil 2023]. Disponible sur : <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=820&showFR=1&subpartNode=21:8.0.1.1.12.15>
- (2) Abruzzese E. Maîtrise du processus de Revue Qualité Produit [Thèse]. Aix marseille, France: Aix Marseille Université faculté de pharmacie ; 2019.
- (3) Pillet M, Les concepts de la Maitrise statistique des Procédés (MSP), In : Appliquer la maitrise statistique des processus (MSP/SPC). 4^{ème} éd : Edition d'Organisation ; 2005. p . 31-77.
- (4) Logiciel de statistiques et d'analyse de données | Minitab [En ligne]. [cité le 1 juin 2023]. Disponible sur : <https://www.minitab.com/fr-fr/products/minitab/>.
- (5) Azza.A, Hamenniche A, Haroun F. Analyse des résultats OOT de l'ALLERTINE 10 mg et leurs impacts sur la qualité du produit. [Mémoire de fin d'études]. Alger : Université d'Alger Faculté de pharmacie; 2022.
- (6) Montgomery DC. Process and measurement system capability . In : Introduction to statistical quality control. 6th ed. Hoboken, Nj: John Wiley & Sons, Inc; 2009. p.367
- (7) Chou YM, Polansky AM, Mason RL. Transforming Non-Normal Data to Normality in Statistical Process Control. Journal of Quality Technology. 1998 Apr;30(2):133–41.
- (8) Doboviček S, Mikac T, Damiani D. Logical procedure for determining the appropriate method of calculating the process capability.Tehnicki vjesnik/Technical Gazette. 2013;20(5):739–46.
- (9) Ellison A. Implementing SPC for Non-normal Processes with the I-MR Chart: A Case Study [Undergraduate Thesis]. Stockhom , Swedan : Industrial Engineering and Management Royal Institute of Technology; 2017.
- (10) Illoul.L, Issad.Y, Kadri.L, Riche.M. Validation d'une méthode de dosage de la Lamotrigine dans des cps de 50mg par chromatographie liquide haute performance par l'approche capacité [mémoire de fin d'études]. Tizi-ouzou : Université Mouloud Mammeri Faculté de Pharmacie; 2021.
- (13) Peña-Rodríguez ME. Process capability. In : Statistical Process Control for the FDA-regulated industry. Milwaukee : ASQ Quality Press; 2013. P.65.

- (14) Kureková E. Measurement process capability—trends and approaches. *Measurement Science Review*. 2001;1(1):43-6.

Annexes

ANNEXE I : INTERPRETATION DE LA CARTE DE CONTRÔLE (7,11)

Graphique	Description	Interprétation
	<p>TEST 1: Point hors limites</p>	<p>Situation non maîtrisée</p>
	<p>TEST 2: Tendance supérieure ou inférieure</p> <p>9 points consécutifs sont supérieurs ou inférieurs à la moyenne</p>	<p>Décalage dans la moyenne du procédé</p>
	<p>TEST 3: Tendance croissante ou décroissante</p> <p>6 points consécutifs sont en augmentation ou diminution régulière</p>	<p>Une série de points dont la valeur augmente ou diminue de façon progressive</p>
	<p>TEST 4: 14 points consécutifs</p> <p>Montants et descendants</p>	<p>Variation systématique</p>
	<p>TEST 5 : 2 points sur 3</p> <p>Situés à plus de 2σ de la ligne centrale</p>	<p>Petits décalages dans le procédé</p>

	<p>TEST 6 : 4 points sur 5</p> <p>Situés à plus de 1σ de la ligne centrale</p>	<p>Petits décalages dans le procédé</p>
	<p>TEST 7: 15 points consécutifs</p> <p>Situés à 1σ de la ligne centrale</p>	<p>Limites de contrôle trop larges sont dues à des données stratifiées, en raison d'une source de variation systématique</p>
	<p>TEST 8: 8 points consécutifs</p> <p>Situé à plus de 1σ de la ligne centrale.</p>	<p>Un schéma de mélange, les points tendent à s'écarter de la ligne centrale pour se grouper près des limites de contrôle.</p>

ANNEXE II : Classification des capacités (12)

Cp /Pp Cpk/Ppk	Evaluation de la capacité	Valeur de sigma	Air sous la courbe (%)	Parties non conformes par million (ppm)	
				Spécifications unilatérales	Spécifications bilatérales
0.33	Terrible	1	68.27	158650	317300
0.67	Insuffisant	2	95.45	22750	45500
1.00	Marginalement capable	3	99.73	1350	2700
1.33	Capable	4	99.993636	32	64
1.67	Bonne	5	99.999998	0.29	0.58
2.00	Excellente	6	99.999998	0.001	0.002

ANNEXE III : Interprétation des indices de capacité (13,14)

Cp = 1.33	Cpk = 0.95	Capable Non centré
Cp = 0.95	Cpk = 0.75	Pas capable Non centré
Cp = 1.33	Cpk = 1.33	Capable et centré
Cp < 1.33	Cpk < 1.33	Pas capable Non centré

