N° d'ordre :

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE MOULOUD MAMMERI DE TIZI-OUZOU
FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE CHIMIE

MEMOIRE

Présenté pour obtenir le Grade de

MASTER

Filière : Chimie

Spécialité : Chimie Pharmaceutique

Par

Melle SARAOUI Sarah Et **Melle KASSOUS Naima**

Thème

Exploitation statistique des données de fabrication et de contrôle qualité d'une forme sèche à libération immédiate

Organisme d'accueil: industrie de Production Pharmaceutique

Soutenu publiquement le 02/10/2014, devant le jury composé de :

Mme BELMAHDI Lila	MAA(UMMTO)	Présidente
Mme MERAKEB Farida	MCB(UMMTO)	Examinatrice
Mlle ABERBACHE Nefissa	MAHU (TSPPA)	Encadreur
Mme ZELLAT Rym	LCQ (GDC)	Co-Encadreur

Remerciements

En premier lieu, on exprime toute notre gratitude à notre dieu, qui nous a éclairé le chemin et nous a offert la confiance et le courage pour accomplir ce modeste travail.

Tout d'abord de grands remerciements à notre chef de département de chimie Madame FERNANE Farida pour son orientation, pour sa confiance, son aide et ses précieux conseils.

Nos vifs remerciements s'adressent également à notre promotrice Docteur ABERBACHE Fefissa Pour sa bonté, sa disponibilité, ses conseils et orientations grâce auxquelles on a pu trouver les ressources nécessaires pour mener à terme ce travail, pour sa qualité pédagogique et surtout de nous avoir ouvert l'œil sur le monde pharmaceutique.
Qu'elles puissent trouver dans ce travail le témoignage de notre sincère gratitude et de Notre profond respect.

Nos sincères remerciements et nos reconnaissances sont adressés à notre Co-promotrice Madame zellat rym et aux responsables qui ont accepté la conduite de ce travail au sein de leur usine.

Nos remerciements les plus chaleureux vont à toute l'équipe du laboratoire contrôle Qualité, salle des archive, direction technique, imprimerie…. pour leur souplesse ainsi que pour leur disponibilité permanente qui nous a profondément touchés.

On souhaite remercier ***WAKSEL Fatiha*** et **son Père** pour leur gentillesse et leur aide.

On tient à remercier tous les enseignants: professeur GARBIENNE hafida de USTHB, professeur YAHI de l USTHB, professeur T. LARDJANE de L' USTHB, Dr HAMAZ vice doyen de la pédagogie de l'UMMTO, Mr KADI professeur à l'UMMTO, Mr ZOUGUERE professeur à l'UMMTO.

On ne saurait oublier de remercier Madame ***TOUZOUIRT Saida*** pour son aide et ses Précieux conseils, ses orientations et surtout pour sa bonté.

On adresse nos remerciements aux différents membres du jury qui ont accepté D'évaluer notre travail. On remercie vivement Mme ***BALMAHDI Lila*** pour l'honneur Qu'il nous a fait en acceptant de présider le jury. On remercie également Mme ***MERAKEB Farida*** d'avoir accepté d'examiner notre travail.

On réserve une pensée spéciale à tous nos enseignants, surtout ceux de département De chimie qui ont su nous donner une formation didactique et appréciable durant tout notre Cursus.

Enfin, on voudrait remercier tous particulièrement nos familles auprès de qui on a Trouvé un soutien sans commune mesure, et également un grand merci à tous nos amis et Camarades de la promotion chimie pharmaceutique.

DEDICACE

Je dédie ce modeste travail à mes chères grands-parents, sans qui je ne serais pas où j'en suis aujourd'hui, à la mémoire de mon grands père BOULENOUAR Boudjemaa et à mes chères parents pour tous leur amour et sacrifice pour moi.

Il m'est bien évidemment impossible de ne pas citer, mes frères, mes tantes mes cousin(e)s, a toutes les familles SARAOUI et BOULENOUAR, a tous et toutes mes ami(e)s

Saraoui sarah

DEDICACE

Je dédie ce travail …

A mon très cher PAPA, et mon grand-père HOCINE que je pleure leur absence, je prie Dieu Tout Puissant de leur
accorder Sa sainte miséricorde, de leur accueillir en Son vaste paradis.

A Mes très chères mères zaina et chabha

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que vous méritez, pour tous les sacrifices que vous n'avez cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte. Pour votre affection, bonté, tendresse et vos encouragements. Je vous dédiées ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, vous préserve et vous accorde santé, longue vie et bonheur.

A mes très chers frères mourad, kamel ,koussaila et A ma belle-sœur chabha

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai pour vous. Puisse Dieu, le tout puissant, vous préserver et vous
Accorder santé, bonheur et sérénité.

A farid, samir et kahina

Pour votre présence, votre soutien moral, votre compréhension, votre gentillesse sans égal, vos conseils et vos encouragements.

A Mes très chers amis (es) (ben, dahmane, sabrina, zahia, sabrina, ouiza, et Souhila)

Pour votre amour, confiance, générosité, et votre présence à mes côtés. Et
en souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moments agréables que nous avons passés ensemble.

A tous mes proches et ceux qui m'ont aimé et soutenu dans ma vie.
Je tiens à remercier également toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

KASSOUS NAIMA

Liste des figures

Figure01 :formules développés (structure) de sildénafil citrate
Figure 02 : schéma de fabrication du produit sildénafil citrate
Figure 03 : les applications des différents de cartes de contrôle
Figure 07 : processus de fabrication et outils statistique utilisés
Figure 08 : Méthodologie de l'étude de Maitrise du processus d 'analyse (Robustesse de la méthode d'analyse)
Figure 09 : distribution des valeurs de dosage
Figure 10: carte de contrôle de lots de validation
Figure 11: carte de contrôle de la 18éme compagne du dosage en %
Figure12 : carte de contrôle de lots de validation
Figure 13: carte de contrôle de la 18éme compagne du dosage en %
Figure14 : carte de contrôle de la 6éme compagne du dosage en%
Figure 15 :cartes de contrôle de la 1ère compagne de dosage en %
Figure16 : carte de contrôle de la 2éme compagne de dosage
Figure17 : interprétations de l'ensemble des valeurs de dosage exprimé en %
Figure18 : carte de contrôle de la 15 eme compagne de dissolution
Figure19 : carte de contrôle de dissolution de la 15 eme compagne
Figure 20: Interprétations des résultats des indices de capabilité de dosage en %
Figure 21: Interprétations des résultats des indices de capabilité de dosage en % par histogramme
Figure 22: carte de contrôle de dissolution de la 2eme compagne
Figure23 : carte de contrôle de dissolution de la 21éme compagne
Figure24 : carte de contrôle de dissolutionde la 20éme compagne
Figure25 : carte de contrôle de la 16 éme compagne de dissolution
Figure26 : carte de contrôle de la 10éme compagne de dissolution
Figure27: Nombre de compagne en fonction du % de violation des règles de wastgrad

Figure 28: interprétation pharmaceutique des résultats d'exploitation des cartes de contrôle du paramètre de dissolution

Figure 29: % des compagnes en fonction de l'indice de capabilité de dissolution

Figure 30 : histogramme de la distribution des SSC des témoins

Figure 31 : différents Niveaux de SSC des témoins obtenus en routine

Figure 36 : carte de contrôle de la 1er compagne de dosage en %

Figure37 : carte de contrôle de la 3eme compagne de dosage en %

Figure38 : carte de contrôle de la 5eme compagne de dosage en %

Figure 39: carte de contrôle de la ^{eme} compagne de dosage en %

Figure40 : carte de contrôle de la 7 ^{eme} compagne de dosage en %

Figure41 : carte de contrôle de la 6 ^{eme} compagne de dosage en %

Figure42 : carte de contrôle de la 9 ^{eme} compagne de dosage en %

Figure43 : carte de contrôle de la 8 ^{eme} compagne de dosage en %

Figure44 : carte de contrôle de la 11 ^{eme} compagne de dosage en %

Figure 45 : carte de contrôle de la 10 ^{eme} compagne de dosage en %

Figure 46: carte de contrôle de la 14 ^{eme} compagne de dosage en %

Figure47 : carte de contrôle de la 12 ^{eme} compagne de dosage en %

Figure 48: carte de contrôle de la 17eme compagne de dosage en %

Figure 49: carte de contrôle de la 15eme compagne de dosage en %

Figure 50: carte de contrôle de la 19 ^{eme} compagne de dosage en %

Figure51 : carte de contrôle de la 20 ^{eme} compagne de dosage en %

Figure 52 : carte de contrôle de la 21 ^{eme} compagne de dosage en %

Figure 53 : carte de contrôle de la 22 ^{eme} compagne de dosage en %

Figure54 : carte de contrôle de la 23 ^{eme} compagne de dosage en %

Figure 55 : carte de contrôle de la 24 ^{eme} compagne de dosage en %

Figure 56 : carte de contrôle de la 24 eme compagne de dosage en %

Figure 57 : carte de contrôle de la 4 eme compagne de dissolution

Figure 58: carte de contrôle de la 6 eme compagne de dissolution

Figure 59: carte de contrôle de la 5 eme compagne de dissolution

Figure60 : carte de contrôle de la 7 eme compagne de dissolution

Figure61 : carte de contrôle de la 8 eme compagne de dissolution

Figure 62 : carte de contrôle de la 11 eme compagne de dissolution

Figure 63: carte de contrôle de la 9 eme compagne de dissolution

Figure64 : carte de contrôle de la 12 eme compagne de dissolution

Figure65 : carte de contrôle de la 13 eme compagne de dissolution

Figure 66 : carte de contrôle de la 3 eme compagne de dissolution

Figure 67 : carte de contrôle de la 3 eme compagne de dissolution

Figure 68: carte de contrôle de la 18 eme compagne de dissolution

Figure69 : carte de contrôle de la 17 eme compagne de dissolution

Figure70 : carte de contrôle de la 22 eme compagne de dissolution

Figure71 : carte de contrôle de la 19 eme compagne de dissolution

Figure 72 : carte de contrôle de la 24 eme compagne de dissolution

Figure 73: carte de contrôle de la 23 eme compagne de dissolution

Liste des photos

Photo 1: Balance analytique
Photo 2: Friabilimetre
Photo 3 : dissolutest
Photo 4: UV / VIS spectroscopie
Photo 5: Délitements des comprimés
Photo 6 : HPLC Waters
Photo 7: HPLC Waters Alliance
Photo 8: Colonne [C18 (5µm) 150+4,6mm]
Photo 9 : Colonne 2[C18 (5µm) 250+4,6mm]

Liste des figures

Figure01 :formules développés (structure) de sildénafil citrate
Figure 02 : schéma de fabrication du produit sildénafil citrate
Figure 03 : les applications des différents de cartes de contrôle
Figure 07 : processus de fabrication et outils statistique utilisés
Figure 08 : Méthodologie de l'étude de Maitrise du processus d 'analyse (Robustesse de la méthode d'analyse)
Figure 09 : distribution des valeurs de dosage
Figure 10: carte de contrôle de lots de validation
Figure 11: carte de contrôle de la 18éme compagne du dosage en %
Figure12 : carte de contrôle de lots de validation
Figure 13: carte de contrôle de la 18éme compagne du dosage en %
Figure14 : carte de contrôle de la 6éme compagne du dosage en%
Figure 15 :cartes de contrôle de la 1ère compagne de dosage en %
Figure16 : carte de contrôle de la 2éme compagne de dosage
Figure17 : interprétations de l'ensemble des valeurs de dosage exprimé en %
Figure18 : carte de contrôle de la 15 eme compagne de dissolution
Figure19 : carte de contrôle de dissolution de la 15 eme compagne
Figure 20: Interprétations des résultats des indices de capabilité de dosage en %
Figure 21: Interprétations des résultats des indices de capabilité de dosage en % par histogramme
Figure 22: carte de contrôle de dissolution de la 2eme compagne
Figure23 : carte de contrôle de dissolution de la 21éme compagne
Figure24 : carte de contrôle de dissolutionde la 20éme compagne
Figure25 : carte de contrôle de la 16 éme compagne de dissolution
Figure26 : carte de contrôle de la 10éme compagne de dissolution
Figure27: Nombre de compagne en fonction du % de violation des règles de wastgrad

Figure 28: interprétation pharmaceutique des résultats d'exploitation des cartes de contrôle du paramètre de dissolution

Figure 29: % des compagnes en fonction de l'indice de capabilité de dissolution

Figure 30 : histogramme de la distribution des SSC des témoins

Figure 31 : différents Niveaux de SSC des témoins obtenus en routine

Figure 36 : carte de contrôle de la 1er compagne de dosage en %

Figure37 : carte de contrôle de la 3eme compagne de dosage en %

Figure38 : carte de contrôle de la 5eme compagne de dosage en %

Figure 39: carte de contrôle de la ^{eme} compagne de dosage en %

Figure40 : carte de contrôle de la 7 ^{eme} compagne de dosage en %

Figure41 : carte de contrôle de la 6 ^{eme} compagne de dosage en %

Figure42 : carte de contrôle de la 9 ^{eme} compagne de dosage en %

Figure43 : carte de contrôle de la 8 ^{eme} compagne de dosage en %

Figure44 : carte de contrôle de la 11 ^{eme} compagne de dosage en %

Figure 45 : carte de contrôle de la 10 ^{eme} compagne de dosage en %

Figure 46: carte de contrôle de la 14 ^{eme} compagne de dosage en %

Figure47 : carte de contrôle de la 12 ^{eme} compagne de dosage en %

Figure 48: carte de contrôle de la 17eme compagne de dosage en %

Figure 49: carte de contrôle de la 15eme compagne de dosage en %

Figure 50: carte de contrôle de la 19 ^{eme} compagne de dosage en %

Figure51 : carte de contrôle de la 20 ^{eme} compagne de dosage en %

Figure 52 : carte de contrôle de la 21 ^{eme} compagne de dosage en %

Figure 53 : carte de contrôle de la 22 ^{eme} compagne de dosage en %

Figure54 : carte de contrôle de la 23 ^{eme} compagne de dosage en %

Figure 55 : carte de contrôle de la 24 ^{eme} compagne de dosage en %

Figure 56 : carte de contrôle de la 24 eme compagne de dosage en %

Figure 57 : carte de contrôle de la 4 eme compagne de dissolution

Figure 58: carte de contrôle de la 6 eme compagne de dissolution

Figure 59: carte de contrôle de la 5 eme compagne de dissolution

Figure60 : carte de contrôle de la 7 eme compagne de dissolution

Figure61 : carte de contrôle de la 8 eme compagne de dissolution

Figure 62 : carte de contrôle de la 11 eme compagne de dissolution

Figure 63: carte de contrôle de la 9 eme compagne de dissolution

Figure64 : carte de contrôle de la 12 eme compagne de dissolution

Figure65 : carte de contrôle de la 13 eme compagne de dissolution

Figure 66 : carte de contrôle de la 3 eme compagne de dissolution

Figure 67 : carte de contrôle de la 3 eme compagne de dissolution

Figure 68: carte de contrôle de la 18 eme compagne de dissolution

Figure69 : carte de contrôle de la 17 eme compagne de dissolution

Figure70 : carte de contrôle de la 22 eme compagne de dissolution

Figure71 : carte de contrôle de la 19 eme compagne de dissolution

Figure 72 : carte de contrôle de la 24 eme compagne de dissolution

Figure 73: carte de contrôle de la 23 eme compagne de dissolution

Liste des photos

Photo 1: Balance analytique
Photo 2: Friabilimetre
Photo 3 : dissolutest
Photo 4: UV / VIS spectroscopie
Photo 5: Délitements des comprimés
Photo 6 : HPLC Waters
Photo 7: HPLC Waters Alliance
Photo 8: Colonne [C18 (5µm) 150+4,6mm]
Photo 9 : Colonne 2[C18 (5µm) 250+4,6mm]

Liste des tableaux

Tableau 01 : Composition qualitative des excipients.
Tableau 02 : Propriétés physicochimiques de sildénafil citrate.
Tableau 03 : Utilisation des outils qualité (ref.12).
Tableau 04 : la cohérence des différents outils dans le développement d'un produit.
Tableau 05 : Les règles principales de Westgard.
Tableau 06 : indice de culpabilité.
Tableau 8 : lots de validation.
Tableau 9 : lots fabriqué au cours du stage.
Tableau 10 : données de dosage en % et de dissolution des lots de validations.
Tableau 11 : données de dosage en % et de dissolution des lots de routine.
Tableau 12 : données de dosage exprimées en % des compagnes (1 à 8).
Tableau 13 : données de dosage exprimées en % des compagnes (8 à 14).
Tableau 14 : données de dosage exprimées en % des compagnes (15 à 21).
Tableau 15 : données de dosage exprimées en % des compagnes (22 à 24).
Tableau 16 : données de dissolution des compagnes (2 à 8).
Tableau 17 : données de dissolution des compagnes (9 à 15).
Tableau 18 : données de dissolution des compagnes (16 à 22).
Tableau 19 : données de dissolution des compagnes (23 à 24).
Tableau 20 : surface sous la courbe du témoin des compagnes (1 à 8).
Tableau 21: surface sous la courbe du témoin des compagnes (9 à 15).
Tableau 22: surface sous la courbe du témoin des compagnes (16 à 22).
Tableau 23 : surface sous la courbe des échantillons des compagnes (1 à 8).
Tableau 24 : surface sous la courbe des échantillons des compagnes (9 à 15).
Tableau 25: surface sous la courbe des échantillons des compagnes (16 à 22).
Tableau 26: surface sous la courbe des échantillons des campagnes (23,24).
Tableau 27 : limite centrale d'une carte de contrôle de dosage en %.

Tableau 28 : Exploitation statistique des données de fabrication par indice de capabilité.

Tableau 29 : les calculs statistiques élémentaires des lots de validation du processus de fabrication.

Tableau 30: les calculs statistiques élémentaires des résultats de dosage des lots de routine.

Tableau 31 : calculs statistiques élémentaires des résultats de dosage % pour les compagnes (1,8).

Tableau 32: calculs statistiques élémentaires des résultats de dosage pour les compagnes (9- 15).

Tableau 33: calculs statistiques élémentaires des résultats de dosage pour les compagnes (16-24).

Tableau 34: Interprétations des CV de l'ensemble des compagnes.

Tableau 35: Traitement des données de dosage par la loi normale.

Tableau 36 : Descriptives.

Tableau 37 : Résultats du Test de normalité du paramètre de dosage.

Tableau 38 : Interprétations de l'ensemble des compagnes de dosage.

Tableau 39: indice de capabilité du paramètre de dosage des lots de validation.

Tableau 40 : indice de capabilité du paramètre dosage pour les compagnes (1 à10).

Tableau 41 : indice de capabilité du paramètre dosage pour les compagnes (11 à19).

Tableau 42 : Indice de capabilité du paramètre dosage pour les compagnes (20 à 24).

Tableau 43: Interprétations des résultats des indices de capabilité calculés du paramètre de dosage.

Tableau 44 : les calculs statistiques élémentaires des données de dissolution, lots de validation.

Tableau 45: les calculs statistiques élémentaires des données de dissolution, lots Routine (2- 9).

Tableau 46 : les calculs statistiques élémentaires des données de dissolution, lots Routine (10 - 16).

Tableau 47: les calculs statistiques élémentaires des données de dissolution, lots Routine (17 - 24).

Tableau 48 : calculs statistiques élémentaires de l'ensemble des données de dissolution.

Tableau 49: Résultats de traitement des données de dissolution par loi de Gauss.

Tableau 50: Descriptif des résultats de traitement des données de dissolution par loi Gauss.

Tableau 51: test de normalité des données du paramètre de dissolution.

Tableau 52 : Interprétation des résultats des cartes de contrôle de dissolution.

Tableau 53 : Interprétation selon les exigences pharmaceutiques de l'ensemble des valeurs .

Tableau 54 : Indice de capabilité de dissolution des lots de validation.

Tableau 56: indice de capabilité de dissolution des compagnes (2 à 10).

Tableau57 : indice de capabilité du paramètre de dissolution, compagnes (11 à 18).

Tableau 58: indice de capabilité de dissolution des compagnes (19à 24).

Tableau 69: Interprétation des indices de capabilité de l'ensemble des compagnes de dissolution

Tableau 70: Résultats de traitement statistique élémentaire des données des lots de validation des SSC.

Tableau 71: calcul élémentaire des compagnes (1à 6).

Tableau 72: calcul élémentaire des compagnes (7à11).

Tableau 73: calcul élémentaire des compagnes (12à 16).

Tableau74 : calcul élémentaire des compagnes (17à 21).

Tableau75 : calcul élémentaire des compagnes (22 à 24).

Tableau 76: Interprétations des résultats des CV des compagnes des SSC des témoins.

Tableau 77: calcul élémentaire des compagnes (1 à 6).

Tableau78 : calcul élémentaire des compagnes (7 à 11).

Tableau 79 : calcul élémentaire de la compagne (12 à 16).

Tableau 80 : Calcul élémentaire des compagnes (17 à 21).

Tableau 81 : calcul élémentaire des compagnes (22 à 24).

Tableau 82: Résumé de Traitement des demandes.

Tableau83 : paramètres Descriptifs.

Tableau84 : test de normalité des valeurs de SSC témoins.

Tableau 85: test de normalité des valeurs de SSC échantillons.

Tableau 86: paramètres Descriptifs.

Tableau 87: les différents niveaux des SSC des témoins obtenus en routine en fonction.

Tableau 88 : Interprétations des surfaces sous la courbe des échantillons.

Liste des photos

Photo 1: Balance analytique
Photo 2: Friabilimetre
Photo 3 : dissolutest
Photo 4: UV / VIS spectroscopie
Photo 5: Délitements des comprimés
Photo 6 : HPLC Waters
Photo 7: HPLC Waters Alliance
Photo 8: Colonne [C18 (5µm) 150+4,6mm]
Photo 9 : Colonne 2[C18 (5µm) 250+4,6mm]

SOMMAIRE

Introduction

PARTIE THEORIQUE

Chapitre I : présentation du site, du projet et du produit

1. /Présentation des lieux du stage 1
2. /Présentation du projet 1
3. /Présentation du produit 1

3-1/ Forme et composition 2

3-2/Propriétés physico-chimiques 4

3/Données pharmacologiques : 4

3-4-3/Propriétés pharmacocinétiques et classification BSC 5

Chapitre II : Assurance qualité

1/-System Assurance Qualité 7

1-1-Définition de l'assurance qualité 7

1-2-Interet de l'assurance qualité 7

1-3 -Les méthodes qualité 8

2/- processus de Fabrication 9

3/- processus de contrôle qualité 9

3.1 Définition d'un contrôle 10

3-2-Définition de Contrôle de la qualité 10

3-4-les applications du contrôle qualité en pharmacie 10

3-4-1-Les contrôles qualité généraux 10

- Sur les matières premières (MP) 10
- Sur les produits finis (PF) 10
- Sur les articles de conditionnement (AC) 10
- Etudes de stabilité 10

Chapitre III : Outils statistiques pour le contrôle et l'amélioration continue de la qualité

1/ généralité des outils statistiques 12

2/ Les applications des outils statistiques en industrie Pharmaceutique 12

3/Les différents outils statistiques exploitables en pharmacie 13

3-1-les outils statistiques élémentaires (calcul de la moyenne, écart-type, variance, intervalle de confiance) 13

3.1.1 Paramètre de position 14

3.1.2 Paramètre de dispersion 14

3-2-Plans d'expériences 15

3-2.1-Intérêt ou Domaines d'applications 16

3.3 la loi normale (ou de gausse) 16

3-4 -carte de contrôle 16

3-4-1- Intérêt ou Domaines d'applications 16

3-4-2-Différentes cartes de contrôles 16

2-5/ indices de capabilité.....20

2-5-1 / intérêt ou Domaines d'applications 20

2-5-2/ le calcul des différents indices de capabilité 21

PARTIE PRATIQUE

Chapitre I : Matériels et méthodes

1/Matériel 22

1-1/ Produit 23

1.2 Matériel utilisé pour le contrôle qualité du produit 24

1.3/les différents logiciels utilisés dans l'étude 25

2/ Méthodes et protocole d'étude: 27

2-1 /Recueil et classification des données de processus de fabrication : 27

2.1.1/ Méthodologie suivie pour l'étude de la maîtrise du Processus de fabrication 28

2-1-2/Recueil des données de processus de fabrication 31

2-1-3/Classification par compagne des données de processus de fabrication.....31

2-2/Recueil et classification des donné de processus d'analyse 31

2-2-1/ Méthodologie de l'étude de la maîtrise du Processus d'analyse 31

2-2-2/Recueil des données de processus d'analyse 31
2-2-3/ Classification par compagne des données des SSC..... 31
2-3 / Exploitation statistique des données de contrôle qualité par calculs élémentaires 34
2-4/ Exploitation statistique des données des lots de routine par la loi normale (ou de Gauss) ...35
2-5/ Exploitation statistique des données par carte de contrôle 35
2-6/ Exploitation statistique des données par indice de capabilité 35

Chapitre II : Résultats et discussions

1/Résultats et discussions.....37
1-1/ Résultats d'exploitation statistique des données de processus de fabrication 37
1-1-1/Résultats d'exploitation statistique des données de dosage en %.....39
1-1-1-1/calculs élémentaires (moyenne, écart type, CV) 40
1-1-1-2/ la loi normale (ou de Gauss) 45
1-1-1-3/Carte de contrôle 47
1-1-1-4/indice de capabilité 47
1-2/ Résultats d'exploitation statistique des données du processus d'analyse 50
121 /Résultats d'exploitation statistique des données du processus d'analyse par calculs élémentaires 57
122/ Résultats d'exploitation statistique des données du processus d'analyse par la loi normale 57
1221/Test de normalité pour les surfaces sous la courbe des témoins.....60
1222/ Test de normalité pour les surfaces sous la courbe des échantillons 60
1-2-3/ Représentation graphique des différents niveaux des surface sous la courbe.....63
Conclusion générale
Références bibliographiques
Annexe

Introduction générale

L'industrie pharmaceutique est, dans le monde entier, un élément important des systèmes de santé. Elle comprend de nombreux services et entreprises, publics ou privés, qui découvrent, mettent au point, fabriquent et commercialisent des médicaments au service de la santé humaine. L'industrie pharmaceutique repose principalement sur la recherche & développement (R-D) et fabrication de médicaments commercialisables destinés à prévenir ou à traiter des affections ou des troubles divers.

Un médicament n'est pas un produit comme les autres, y compris de la manière dont il est fabriqué et les locaux dans lesquels il est fabriqué. Sa production, exige un haut niveau de contrôle. Locaux, personnel, processus de production, équipements, procédures... font l'objet de contraintes multiples.

Notre étude consiste à étudier la maitrise des deux processus de fabrication et de contrôle qualité du produit VIACTAL® produit à base de citrate de sildénafil présenté sous la forme galénique "comprimé nu à libération immédiate, dosé à 50 mg.

Pour mener à terme cette étude, nous avons exploité les résultats de contrôle qualité des paramètres : dosage, dissolution (pour étude du processus de fabrication) et les surfaces sous la courbe des témoins et échantillons des chromatogrammes obtenus par HPLC (pour étude du processus de contrôle qualité). Les données de l'étude été recueillis à partir des registres, dossiers de lots et des archives des différents lots de routine depuis l'obtention de la D.E.

Pour étudier la maitrise des deux processus, nous avons utilisé l'outil qualité basé sur l'analyse statistique des résultats. A cet effet, nous avons utilisé les outils statistiques élémentaires (calcul de la moyenne, écart-type, coefficient de variation, les présentations graphiques, la carte de contrôle et l'indice de capabilité et ce par exploitation de différents logiciels, tels que : Excel, Word, SPSS.

Ce manuscrit s'organise autour de cinq chapitres. En l'occurrence, le chapitre I présente le site, l'objectif du projet et le produit. Dans le chapitre II nous présenterons l'Assurance qualité dans l'industrie. Le chapitre III regroupe les différents Outils statistiques pour le contrôle et l'amélioration continue de la qualité. Le chapitre IV est consacré à notre travail pratique dans lequel nous avons décrit le protocole expérimental et le matériel principal utilisé. Enfin, nous rassemblerons dans le chapitre V l'ensemble des résultats et interprétations.

PARTIE THEORIQUE

CHAPITRE I

PRESENTATION GENERALE DE L'ENTREPRISE ET DU PRODUIT

Présentation générale de l'entreprise

1. **Présentation des lieux de stage:**

Le stage a été effectué entre le service de production des formes sèches, la direction technique, le service des archives et le laboratoire de contrôle qualité de l'usine. Au sein de cette usine, on trouve deux parties distinctes l'une d'eux est spécialisé de fabrication de différentes formes galéniques : suppositoires, ampoules buvables, gélules et comprimés **[1,2].**

- **TSPPA" tout sur le produit pharmaceutique en Algérie",** sise à Alger-centre, est une entreprise qui accompagne les professionnels de la santé et en particulier l'industrie pharmaceutique dans leurs démarches opérationnelles. Elle est spécialisée dans le consulting pharmaceutique ainsi que l'élaboration des programmes de formation pour les entreprises privées et publiques. [3]

2. **Présentation du projet**

Dans le cadre de l'évaluation de l'amélioration continue des activités relatives aux industries pharmaceutiques, nous avons adopté une approche qualité en utilisant l'outil qualité par excellence "l'exploitation des outils statistiques" pour statuer sur la maîtrise des processus de fabrication et de contrôle qualité du produit à base de **citrate de sildénafil**

Les outils statistiques exploités dans notre étude sont: calculs statistiques élémentaires (Somme, moyenne, écart type, coefficient de variation), carte de contrôle, Indice de capabilité et les représentations graphiques.

3. **Présentation du produit**

La sildénafil citrate est une molécule qui appartient à la classe des inhibiteurs de la phosphodiestérase 5, utilisée par voie orale dans le traitement de la dysfonction érectile.

Cette molécule constitue le principe actif du produit, qui est un comprimé nu à libération immédiate dosé à50mg et présenté dans des boites de 1 blister (PVC/Alu) de 8 comprimé.

3.1 Forme et composition :

3.1.1 Principe actif : sildénafil citrate, C'est la substance responsable de l'effet pharmacologique. [4]

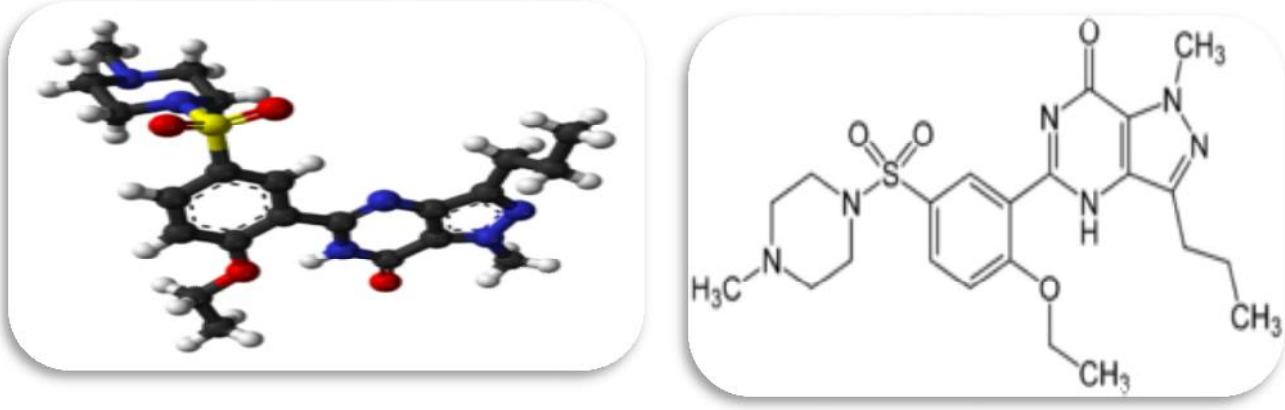


Figure 1 : formules développés (structure) de sildénafil citrate

3.1.2 Excipients

Tableau 01 - Composition qualitative des excipients (source : PDF handbook)

Excipient	Rôle dans la formule	Description
cellulose microcristalline	Principalement utilisé en tant que liant / diluant dans les formulations de comprimé et de gélules orales où il est utilisé à la fois dans la granulation par voie humide et de compression directe.	poudre blanche, inodore, cristalline et composée de particules poreuses.
Povidone	liants dans granulation humide, aussi il a été montré pour améliorer la dissolution des médicaments faiblement solubles de formes galéniques solides	Il se produit comme une amende, blanc à blanc-crème de couleur, sans odeur ou presque inodore.
Calcium phosphate dibasique	excipient utilisé en raison de ses propriétés de compactage, et les bonnes propriétés d'écoulement de la matière grossière, C'est un abrasif et un lubrifiant.	Poudre blanche solide cristalline, inodore elle se produit sous forme de cristaux tricliniques.
Croscarmellose sodique	Est un agent de désintégration des formulations pharmaceutiques orales pour les capsules, comprimés et les granulés.	se produit comme un gaz inodore, ou poudre blanche
stéarate de magnésium	Il est principalement utilisé en tant que lubrifiant dans capsules et de comprimés.	Sel de magnésium de l'acide stéarique, d'origine végétale ou animale.
Saccharine sodique	est un agent édulcorant intense, améliore les systèmes de saveur et peut être utilisé pour masquer certaines caractéristiques de goût désagréables Grace à son pouvoir sucrant.	poudre cristalline blanche, inodore, faiblement aromatique et elle a une saveur très sucrée.
Oxyde de fer jaune	Est un additif naturel.	poudre ultra-fine de couleur jaune.

3.2 Propriétés physico-chimiques

L'ensemble des propriétés physicochimiques de sildénafil citrate sont regroupées dans le tableau 1.

Tableau 02- Propriétés physicochimiques de sildénafil citrate (source : wikipédia)

Sildénafil citrate	Propriétés physicochimiques /organoleptiques
Nomenclature	2-hydroxypropane-1, 2, 3-tricarboxylate de 1-{[4-éthoxy-3-(1-méthyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo [4,3-d] pyrimidin-5-yl) phényl] sulfonyl}-4-méthylpiperazine
Formule brute	C22H30N6O4S·C6H8O7
Aspect	Comprimés nus, sécables, ronds, plats, de couleur beige aux bords chanfreinés.
Masse molaire (g/mole)	M = 666,7
Point de fusion (°C)	189 à 190
Solubilité	eau 3,5 mg/ml

3.3 Conditionnement

Lors des opérations de manutention chez le distributeur comme chez le consommateur le produit doit être facilement manipulé et résister aux aléas "normaux" d'utilisation. Pour cela, il est présenté en plaquette préformée (blister) en Aluminium / PVC (c'est un Polypropylène qui Résiste mieux aux huiles, aux graisses et aux températures jusqu'à 115°C). Ces blisters sont conditionnés dans des boîtes en carton (Etuis) de 8 comprimés [5].

Le conditionnement se faire en plusieurs couches :

le *conditionnement primaire* : C'est la phase où le médicament est mis dans son enveloppe de protection, c'est-à-dire celui en contact direct avec le médicament. On assiste pour cela à une variété de conditionnement I aire selon la nature ou la forme médicamenteuse [5].

le *conditionnement secondaire* protège le primaire, C'est en général un étui dans lequel sont introduits un ou plusieurs conditionnement primaire [5].

le *conditionnement d'expédition* (tertiaire) : il sert au transport et au stockage. Il comprend [6] :

- Une mise en fardeaux des conditionnements secondaires si nécessaires
- Un regroupement en caisse pour le transport
- Les caisses sont ensuite regroupées sur palette.

3.4 Données pharmacologiques :

3.4.1 Classe pharmaco-thérapeutique:

Urologie et néphrologie : Inhibiteur sélectif et réversible de la PDE5 [7].

3.4.2 Indications thérapeutiques

Traitement pour les hommes présentant des troubles de l'érection, dont une stimulation sexuelle est requise pour que le traitement soit efficace [7].

3.4.3 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le sildénafil est rapidement absorbé. Les concentrations plasmatiques maximales sont obtenues en 30 à 120 minutes (médiane : 60 minutes) après administration orale chez un sujet à jeun. La biodisponibilité orale absolue est de 40% en moyenne (intervalle : 25 à 63%).

Distribution

Le volume de distribution moyen (Vd) à l'état d'équilibre du sildénafil est de 105 l, ce qui suggère une distribution tissulaire. La liaison aux protéines est de 96% et elle est

indépendante des concentrations médicamenteuses totales. Chez des volontaires sains recevant du sildénafil (100 mg en dose unique), moins de 0,0002% de la dose administrée (en moyenne 188 ng) se retrouvait dans l'éjaculat obtenu 90 minutes après l'administration [8].

❋ Biotransformation

Le sildénafil est principalement éliminé par les isoenzymes microsomales hépatiques CYP3A4 (voie principale) et CYP2C9 (voie secondaire). Le principal métabolite circulant est produit par N-déméthylation du sildénafil.[8].

❋ Élimination

Le coefficient d'épuration total du sildénafil est de 41 L/h avec une demi-vie d'élimination terminale qui en résulte de 3 à 5 heures. Après administration orale ou intraveineuse, le sildénafil est éliminé sous forme de métabolites, principalement dans les fèces (environ 80% de la dose orale administrée) et, dans une moindre mesure, dans les urines (environ 13% de la dose orale administrée) [8].

❋ Classification BSC

Le système de classification biopharmaceutique (BCS) est un système qui différencie les médicaments sur la base de leur solubilité et de leur perméabilité.

Selon le BSC, les substances médicamenteuses sont classées comme suit [9] :

Classe I - perméabilité élevée, une haute solubilité
Classe II - Haute perméabilité, faible Solubilité
Classe III - faible perméabilité, une haute solubilité
Classe IV - faible perméabilité, Faible solubilité

- Selon la **BSC** on dit que le sildénafil citrate est désigné comme une substance médicamenteuse de classe IV qui a une faible solubilité et faible perméabilité.

CHAPITRE II

ASSURANCE QUALITE

Assurance qualité

1. Système Assurance Qualité

En fabrication, l'assurance de la qualité n'a pas pour objectif d'augmenter la qualité mais de ne plus laisser la moindre place à l'erreur, autrement dit l'assurance de la qualité ne modifie en principe pas la moyenne mais diminue la dispersion, c'est-à-dire les écarts par rapport au prototype (décrit dans le dossier d'AMM) [10].

Pour atteindre cet objectif, il faut appliquer les guides de BPF dont l'objectif principal est de reproduite la qualité décrite dans le dossier d'AMM en suivant rigoureusement les lignes directrices pour la maitrise des éléments essentiels, les 5M (main d'œuvre, matériel, milieu, méthodes, et matières) qui interviennent dans l'assurance de la qualité d'un médicament [12].

1.1 Définition de la qualité

La **qualité** d'après l'ISO (international standard organisation) ISO 8402, 1994, définit le terme Qualité comme étant "L'ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou service qui lui confère l'aptitude à satisfaire les besoins exprimés ou implicites" [11].

La notion de qualité se réfère au travail bien fait. La production industrielle met ensuite en avant la notion de conformité. Cette conformité à des références techniques est vérifiée par des contrôles. Par la suite, la qualité de conformité du produit évolue vers la notion de qualité de l'offre ; ceci inclut tous les besoins du client. Dès lors, l'effort porte sur l'amélioration de la qualité pour satisfaire les besoins évolutifs du client [10].

1.2 Intérêt de l'assurance qualité :

Le but de l'assurance de la qualité des produits pharmaceutiques se traduit à la fois [14] :

- **Par des actions correctives :**

a) de garantir directement la qualité des médicaments

b) de garantir la qualité de toutes les activités et prestations pharmaceutiques professionnelles qui influent sur la qualité des médicaments.

❖ **Par des actions préventives:**

Ainsi, l'assurance de la qualité est une action préventive, dont la portée est plus vaste que le contrôle de la qualité qui se borne à identifier des erreurs qui ont déjà été faites. Dans ce contexte, on parle de processus d'amélioration continue.

1.3 Les méthodes qualité

Afin de pouvoir garantir la mission principale d'amélioration continue, l'assurance qualité utilise des méthodes permettant d'identifier des problèmes, puis de les corriger et de ne plus laisser leur réapparition.

A cet effet, l'instauration de méthodes qualités qui se traduisent par une démarche qualité et outils qualité, est indispensable pour la réussite de toute politique qualité. Le tableau récapitulatif suivant, décrit les différentes méthodes qualité utilisées en industrie pharmaceutique [12].

Tableau 03 – Utilisation des outils qualité (ref.12)

Etapes / outils	Identifier le problème	Recherche des causes	Recherche des solutions	Choix de la solution	Mise en œuvre de la solution	Efficacité de la solution
Questionnaire	X	X				
QQOQCP	X					
Diagramme de flux		X				
Brainstorming	X	X	X			
5 pourquoi		X	X			
Méthode 5M-ishikawa		X	X			
Vote simple ou pondéré				X		
Matrice de compatibilité				X		
Analyse multicritère				X		
Diagramme de Pareto	X	X				X
AMDEC				X		X
Outils statistiques		X	X	X		X

2. **Processus de fabrication**

Technologie de la forme galénique comprimé nu

Le sildénafil citrate en comprimé nu subi une granulation humide, séchage, calibrage et compression. Un schéma récapitulatif des étapes du procédé de fabrication est présenté ci-dessous

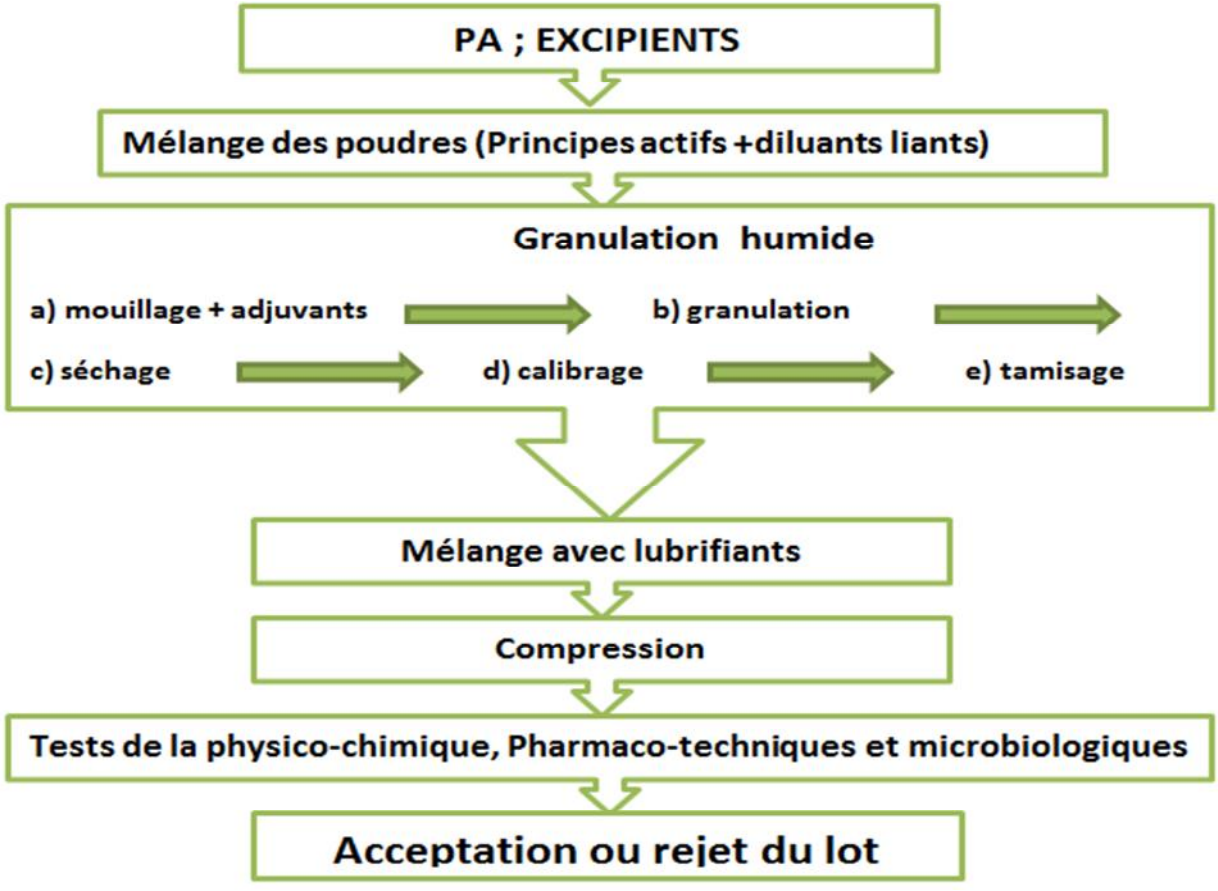


Figure 2 : schéma de fabrication du produit sildénafil citrate

3. Processus de contrôle qualité

3.1 Définition d'un Contrôle

Le contrôle est une opération destinée à déterminer, avec des moyens appropriés, si le produit (y compris, services, documents, code source) contrôlé est conforme ou non à ses spécifications ou exigences préétablies et incluant une décision d'acceptation, de rejet ou de retouche.

3.2 Définition d'un contrôle qualité

Le Contrôle Qualité est une composante du contrôle des processus et un élément majeur du système de gestion de la qualité.

En plus du contrôle de la maîtrise et la conformité du processus de fabrication, le contrôle qualité permet de contrôler les processus liés à la phase analytique. De cela, il permet de détecter les erreurs du système d'analyse. Ces erreurs peuvent être dues à un défaut du système d'analyse, des conditions environnementales défavorables ou à la mauvaise exécution par l'opérateur. Le CQ permet au laboratoire d'être confiant dans l'exactitude et la fiabilité de ses résultats avant que les produits pharmaceutiques ne soient rendus au patient [15].

3.3 Intérêt du contrôle qualité en pharmacie

Le contrôle qualité permet de déterminer si les produits fabriqués sont :

- conforme,
- non-conformes mais avec possibilité de retouche,
- non-conformes et devant être détruits.

3.4 Les applications du contrôle qualité en pharmacie

3.4.1. Les contrôles qualité généraux

- **Sur les matières premières (MP)**

Tout produit entrant dans la composition et la fabrication d'un médicament passe au laboratoire de contrôle qui vérifiera que les caractéristiques du produit correspondent bien aux spécifications qui ont été définies préalablement.

- **Sur les produits finis (PF)**

Une fois les médicaments conditionnés, des échantillons sont prélevés pour subir trois types de contrôles :

- **Contrôles physico-chimiques, tels que :** poids moyen, uniformité de masse, friabilité, identification et dosage du principe actif, teneur des impuretés…

- **Contrôles Pharmaco-techniques, tels que :** test de délitement, test de dissolution …
- **Contrôle microbiologique, tels que :** taux des germes aérobies totaux, taux des levures et champignons, absence des germes pathogènes.

➢ **Sur les articles de conditionnement (AC)**

Tous les éléments entrant dans le conditionnement subissent des tests qui permettent de vérifier que leurs caractéristiques correspondent aux spécifications qui ont été définies préalablement. Une vérification de la conformité du texte réglementaire est obligatoire [10].

➢ **Etudes de stabilité**

Afin de vérifier que le médicament conserve toutes ses propriétés tout au long de sa période d'utilisation, dans l'environnement déclaré dans le dossier d'enregistrement, on le stress, en lui faisant subir de fortes variations de température et d'humidité. Ce type de contrôle est réalisé sur les lots de validation (prototypes AMM), Un lot pris au hasard par an et en cas de modifications justifiant de refaire les essais de stabilité [5].

➢ De ce fait, le contrôle qualité est un moyen pour statuer sur la qualité des produits pharmaceutiques livrables aux patients

CHAPITRE III

OUTILS STATISTIQUES POUR LE CONTROLE ET L'AMELIORATION CONTINUE DE LA QUALITE

1. Objectifs de l'amélioration de la qualité en industrie pharmaceutique

Deux objets ne sont jamais rigoureusement identiques. Quelles que soient les techniques utilisées pour fabriquer ces objets, si précis soient les outils, il existe une variabilité dans tout processus de production.

L'objectif de tout industriel est que cette ***" variabilité naturelle*** " demeure dans des bornes acceptables. C'est une préoccupation majeure dans l'amélioration de la qualité industrielle. Un des outils utilisés pour tendre vers cette qualité est " la maitrise statistique des processus" ou MSP [16].

2. Les applications des outils statistiques en industrie Pharmaceutique

Tableau 04 – la cohérence des différents outils dans le développement d'un produit

Phases de développement	**Plan D'expériences**	**QFD**	**AMDEC Produit**	**AMDEC Procédé**	**MSP**	**ET**	**CV**	**CC**
Définition du produit	-	+						
Définition des caractéristiques	+	+						
Validation du produit	+		+					+
Définition du Processus		+			-			
Validation du processus	+			+	=	+	+	+
Définition des Spécifications	+	+			=		+	+
Suivi et pilotage en production					+	+	+	+

+ *Utilisateur majeur* - *utilisateur mineur* = *neutre*

3. Les différents outils statistiques exploitables en pharmacie

3.1 Les outils statistiques élémentaires (calcul de la moyenne, écart-type, variance, intervalle de confiance …)

Dans le cadre d'un «système qualité», la moyenne, l'écart-type, le CV ou l'étendue permettent de surveiller en permanence le bon fonctionnement d'appareils de mesure, la fiabilité des résultats, le degré d'incertitude, la stabilité d'une fabrication et d'enregistrer les variations de la qualité de ceux-ci au cours du temps.

Les principaux paramètres statistiques utilisés sont : les Paramètre de position et les paramètre de dispersion.

1. Paramètre de position

- ✓ **Moyenne (m)**

la moyenne d'un ensemble de n résultats est la somme des Résultats divisée par n [17].

$$\overline{X} = \sum X_n / n$$ **Equation: 01** , Avec :

- x_n : résultat de l'échantillon de contrôle
- n : nombre de résultats

- ✓ **Médiane**

La médiane est un paramètre de position, qui permet de couper la population étudiée en deux groupes contenant le même nombre d'individus. [17].

- ✓ **Mode**

- Valeur la plus fréquente d'une distribution.
- Dans le cadre d'une distribution Gaussienne (Loi Normale), la moyenne, la médiane et le mode sont confondus [17].

2. **Paramètre de dispersion**

- ✓ **Ecart-type (ET), (SD, Standard Déviation)** :L'écart-type quantifie "de combien" les valeurs numériques sont proches les unes par rapport aux autres (Distribution des valeurs autour de la moyenne) et est utilisé pour estimer la précision du système de test ou de la mesure [17].

$$S = \frac{1}{n-1}\sum_{i=1}^{n}(xi - \overline{x})2$$ **Equation: 02**

❖ Pour des valeurs avec une distribution normale, une valeur tombe dans la gamme:

- ± 1 S, 68.2% du temps
- ± 2 S, 95.5% du temps
- ± 3 S, 99.7% du temps

- ✓ **Variance = Coefficient de variation (CV %)**

Paramètre statistique indiquant la dispersion des valeurs au niveau de la moyenne (m) d'une série de mesures.

Mesure de la dispersion de résultats calculée en divisant l'écart-type par la moyenne et en reportant le résultat sous forme de pourcentage [17].

$$CV = (ET \div \overline{X})100$$ **Equation: 03**

Tels que : ET : écart type = S $(\overline{X})$ *: moyenne*

- ✓ **Etendue** : Différence entre la plus petite et la plus grande des valeurs observées [17].

$$R_t = max_j(Y_{tj}) - min_j(Y_{tj})$$ **Equation: 04**

3.2 Plans d'expériences

Un plan d'expérience consiste en la mise en œuvre organisée d'un ensemble d'unités expérimentales de manière à révéler les effets de différents traitements [18]. Avec les plans d'expériences, on obtient le maximum de renseignements avec le minimum d'expériences [19].

3.2.1 Intérêt et Domaines d'applications

Ils permettent d'organiser au mieux les essais qui accompagnent une recherche scientifique ou des études industrielles.

Ils sont applicables à de nombreuses disciplines et à toutes les industries à partir du moment où l'on recherche le lien qui existe entre une grandeur d'intérêt, y, et des variables, xi. On peut notamment citer : industries chimiques, pétrochimiques et pharmaceutiques , industries mécaniques et automobiles, industries métallurgiques.

Leur utilisation vise aux buts suivants :

- détermination des facteurs clés dans la conception d'un nouveau produit (formulation) ou d'un nouveau procédé
- optimisation des réglages d'un procédé de fabrication ou d'un d'appareil de mesure
- prédiction par modélisation du comportement d'un procédé

Les plans d'expériences s'inscrivent dans une démarche générale d'amélioration de la qualité.

N.B :

Le succès de la démarche originale des plans d'expériences réside dans la possibilité d'interprétation de résultats expérimentaux avec un effort minimal sur le plan expérimental; la minimisation du nombre nécessaire d'expériences permet un gain en temps et en coût financier.

Il faut néanmoins comprendre que les plans d'expériences ne sont pas un outil destiné a priori à la recherche fondamentale car ils ne permettront jamais une explication du phénomène physico-chimique étudié.

3.3 la loi normale (ou de Gauss)

La loi normale ou de Gauss est un test qui permet de comparer une caractéristique expérimentale (un effectif brut), à une valeur théorique. Ce test est adapté aux variables « nominales », et qui impliquent une relation d'équivalence (satisfait, non-satisfait, etc…). Mais, il existe aussi d'autres méthodes également puissantes, qui traitent des variables « ordinales », et qui sont très adaptables à des cas particuliers.

Le test Kolmogorov-Smirnov : à la différence du χ^2, le test **Kolmogorov-Smirnov** est le test des variables ordinales.
C'est surtout un test d'ajustement d'une distribution. Cette épreuve permet de vérifier s'il existe une concordance entre une distribution de notes « observées », et une distribution « théorique » en utilisant les tables de K S

3.4 Carte de contrôle

Les cartes de contrôle permettent de surveiller la fabrication en s'assurant que les caractères contrôlés restent stables ou conformes aux spécifications, compte tenu d'une certaine variabilité inévitable. Les cartes de contrôle vérifient et examinent le processus de fabrication [20-21].

3.4.1 Intérêt et Domaines d'applications

Les cartes de contrôle présentent de multiple intérêts, car elles permettent de [20] :

- Avoir une image du déroulement du processus de fabrication et d'intervenir rapidement et à bon escient sur celui-ci.
- S'assurer de la conformité de l'instrument entre deux étalonnages
- Anticiper les dérives de l'instrument
- Optimiser les périodicités d'étalonnage et donc les coûts
- Améliorer la connaissance de l'instrument
- Calculer un écart-type de « reproductibilité intra-laboratoire » pouvant être utilisé pour la validation des méthodes et l'estimation des incertitudes.
- Identifier rapidement les points hors contrôle

3.4.2 Différentes cartes de contrôles

Suivant le type de la caractéristique contrôlée, nous nous intéresserons dans le domaine pharmaceutique aux deux types de contrôle :

- **contrôle par mesure.**
- **contrôle par attribut.**

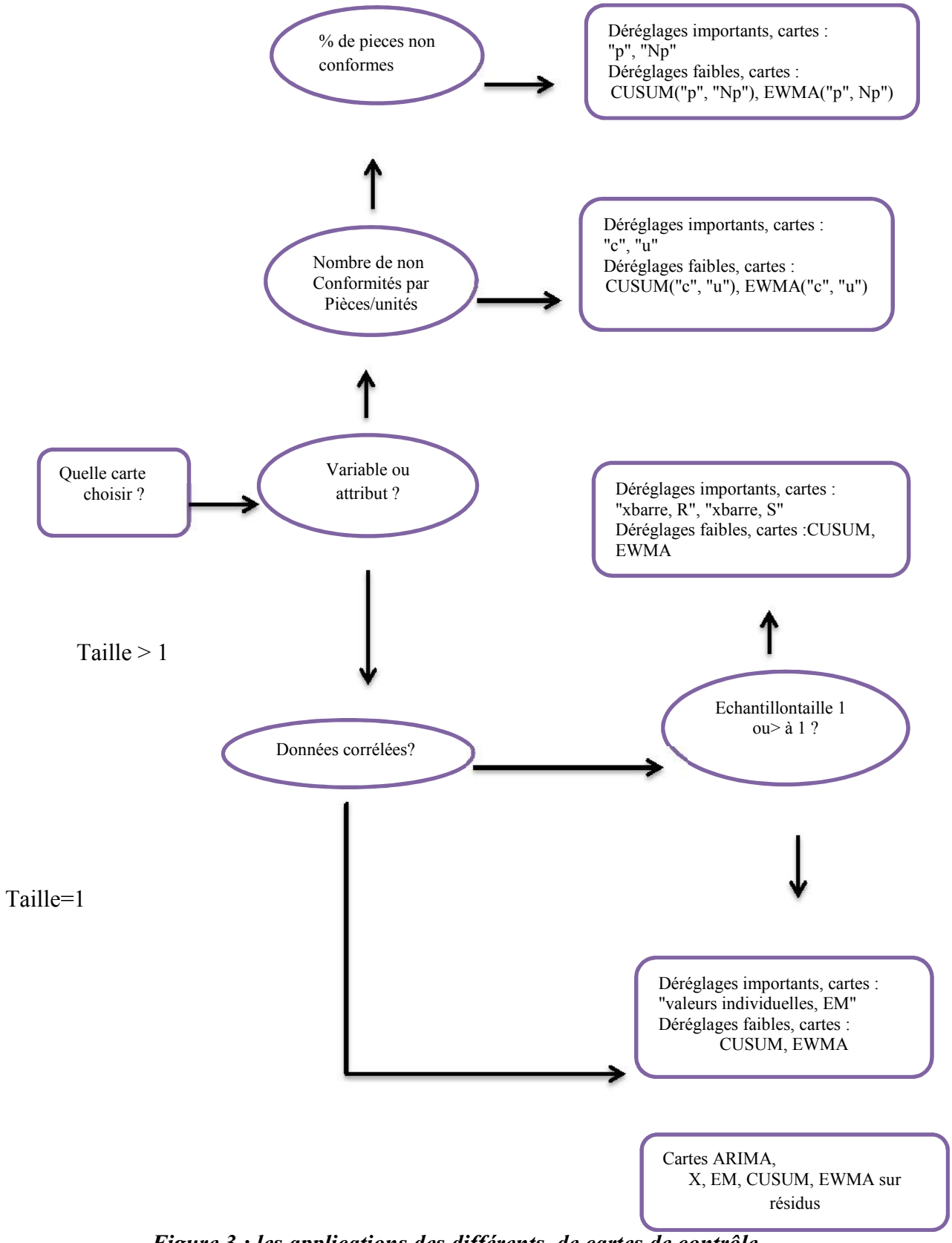


Figure 3 : les applications des différents de cartes de contrôle

- **La carte de contrôle aux mesures ou par variable** : qui permet de suivre une caractéristique mesurable de façon continue, par exemple une dimension, un poids… [22]

Les cartes de contrôle aux mesures (variables) les plus utilisées sont les suivantes [22] :

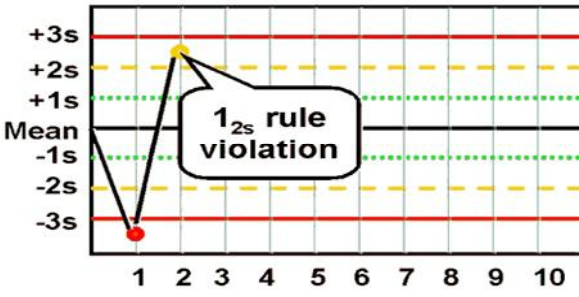
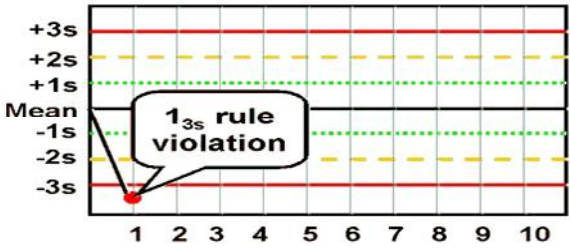
- Carte X-barre, Carte X , Carte à moyenne mobile (MA), carte à moyenne mobile pondérée exponentiellement (EWMA), Carte à somme cumulée (CuSum) ,Carte R ,Carte MR , Carte S , Carte S2 .

- **La carte de contrôle aux attributs** : permet de suivre une caractéristique non mesurable ou contrôlée à l'aide de calibres, par exemple un contrôle visuel, un contrôle réalisé avec un calibre mini-maxi permettant de trier les pièces non conformes [22].

Les principales cartes de contrôle aux attributs : Carte C, Carte U , Carte Np , Carte P

- Dans notre étude on a calculé (les variances, ET ….) pour construire une carte de contrôle ou carte de moyenne pour cela ont utilisé la **carte X-barre** comme outil statistique

Tableau 05 - Les règles principales de Westgard

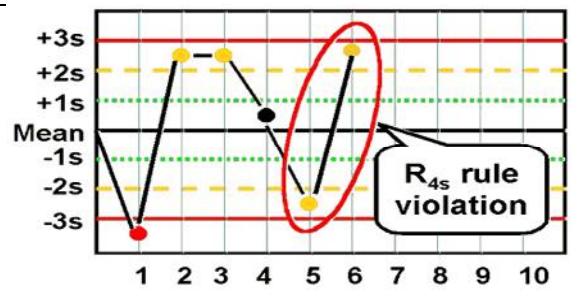
✓ Règle 1:2ET : C'est une règle d'alarme qui est violée lorsqu'une seule valeur de contrôle est en dehors des limites de ± 2ET. Cette règle signale simplement qu'une erreur aléatoire ou systématique peut être présente dans le système analytique	
✓ Règle 1:3ET : Cette règle détecte les erreurs aléatoires inacceptables et peut aussi indiquer le début d'une erreur systématique importante. Tout résultat de CQ en dehors des ±3ET , viole cette règle.	
✓ Règle 2:2ET :	

Cette règle détecte uniquement les erreurs systématiques. Les critères d'infraction sont :

- Deux résultats de CQ consécutifs
- Supérieurs à 2ET
- Du même côté de la moyenne

✓ . Règle R4ET :

Cette règle détecte uniquement les erreurs aléatoires et s'applique seulement à la série en cours. S'il y a au moins une différence de 4ET entre les valeurs de contrôle dans une seule série, la règle est violée pour cause d'erreur aléatoire



Il existe deux applications aux règles 3 :1ET et 4 :1ET : . Les infractions pour un même niveau indiquent un biais systématique dans une seule zone de la courbe de calibration.

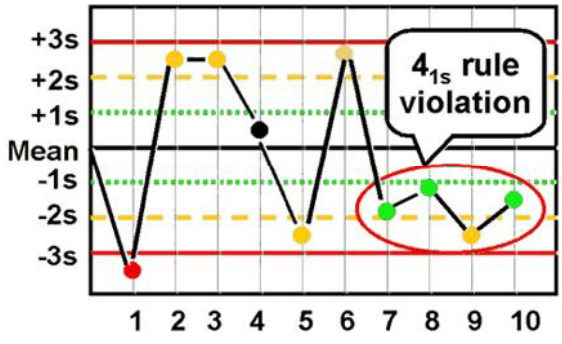
Les infractions pour différents niveaux de contrôle indiquent une erreur systématique sur une zone de concentration plus large.

✓ Règle 3:1ET : Les critères d'infraction sont :

- Trois résultats consécutifs
- Supérieurs à 1ET
- Du même côté de la moyenne

✓ Règle 41ET : Les critères d'infraction sont :

- Quatre résultats consécutifs
- Supérieurs à 1ET
- Du même côté de la moyenne

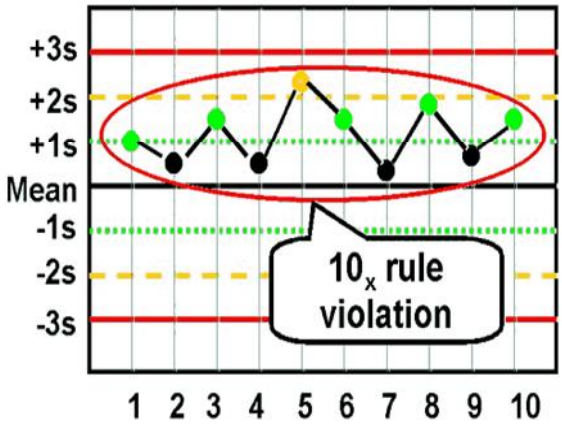


✓ Règles 7x 8x 9x 10x 12x :

Ces règles sont enfreintes lorsqu'il y a :

- 7ou 8 ou 9 ou 10 ou 12 résultats de contrôle
- du même côté de la moyenne, indépendamment de l'écart-type.

Pour un même niveau de contrôle, les infractions indiquent un biais systématique dans une zone unique de la courbe de calibration



3.5 Indice de capabilité

Avant de placer un procédé sous contrôle, il est nécessaire de vérifier qu'il est capable de réaliser la caractéristique contrôlée (dans notre cas les caractéristiques sont le dosage et le taux de dissolution) en respectant les tolérances [23].

3.5.1 Intérêt et Domaines d'applications

Pour vérifier cette capabilité on peut calculer un indice de capabilité.il en existe plusieurs indices de capabilité :

Les conditions de mesure diffèrent pour ces indices.

- **Les indices de capabilité machine (Cm et Cmk) (court terme) :** mesurent la capabilité machine uniquement, c'est-à-dire qu'on ne prend en compte que la machine. Cela implique que les mesures sont faites de manière à ne prendre en compte que la variabilité aléatoire de la machine (pas de changement d'opérateur, de matières, pas de réglage) [24].

Equation de calcul :

$$Cm = IT / 6\sigma$$

Equation: 05

$$cmk = \min [(x - Ti)/3\sigma ; (Ts - x)/3\sigma]$$

Equation: 06

Dont :

- IT : Intervalle de tolérance
- σ: Ecart type
- X : moyenne
- Ts : tolérance supérieure
- Ti : tolérance inferieure

Application: Etude de performance de la machine indépendamment des autres facteurs

- **Les indices de capabilité procédée (Cp et Cpk) (long terme) :**

Ils peuvent se réaliser sur une période de temps plus importante et prend en compte le procédé global (machine, main-d'œuvre, matériel, milieu).Dans notre cas on calcule l'indice de capabilité procédé.

Application: Etude de performance de l'ensemble des facteurs du processus de fabrication [23].

3.5.2 Le calcul des différents indices de capability

$$CIP = \mu - LIS/3\sigma$$

Equation: 07

$$CSP = LSS - \mu/3\sigma$$

Equation: 08

$$CPK = \min(CSP, CIP)$$

Equation: 09

$$CP = LSS - LIS/6\sigma$$

Equation: 10

Dont,

- μ : moyenne
- σ : écart type
- LSS : limite supérieur de spécification
- LIS : limite inferieur de spécification

L'Indice de capabilité relève l'aptitude d'un processus à respecter des spécifications, à atteindre en permanence le niveau de la qualité souhaité. Il donne également le rapport entre la dispersion du processus (sa variabilité) et la plage entre les tolérances. On considérera un procédé de fabrication acceptable à partir de CP ≥1.33

Tableau 06 – indice de culpabilité

Indice de capabilité	**Interprétations**
Cp > 1,33	**Capabilité idéale, à maintenir**
1,33 > Cp > 1	**Capabilité trop juste** : une dérive peut apparaitre
1 > Cp > 0,67	**Capabilité insuffisante** : Augmentation des contrôles et mise en place d'une démarche d'amélioration
0,67 > Cp	**Capabilité très insuffisante** : Analyse immédiate des causes, révision des tolérances, actions correctives

PARTIE PRATIQUE

CHAPITRE I

MATERIELS ET METHODES

1/Matériel

1-1/ Produit

Dans ce travail, on a opté pour un produit à base de sildénafil citrate. La fabrication et le contrôle qualité de certains lots de ce produit ont coïncidé la période de notre stage au sein du site.

Durant notre stage, nous avons assisté à la fabrication et contrôle qualité des lots, suscités, et nous avons fait une recherche des résultats antérieurs à partir des dossiers archivés, dossiers classés au niveau de la direction technique et à partir des registres classés dans le laboratoire de contrôle qualité et ainsi à partir des données informatisées dans les logiciels des deux HPLC qui ont servi au contrôle du produit objet d'étude.

❖ **Présentation du produit:**

- Description du produit : un médicament présenté sous la forme comprimé nu, à libération immédiate, sécable, rond, plat, de couleur beige aux bords chanfreinés.
- Dosage : 50mg de sildénafil citrate
- Conditionnement : blister en Aluminium/PVC, boite de 8 comprimés.
- Procédé de fabrication: granulation humide + séchage + calibrage + Compression

❖ **Les différents lots fabriqués**

Les résultats de la recherche antérieure des lots fabriqués entre 2006 et Mars 2014, sont présentés, ci-dessous. Dans les tableaux 09 (lots de validation) et 08 (lots de routine, présenté en (Annexe 01).

Le nombre de lots de routine fabriqués est de l'ordre de 174 lots pour un conditionnement de 8 comprimés.

Tableau 09 : lots de validation

LOT	Fabrication	Expiration	Date d'analyse
1	08/10/2006	oct-08	09/10/2006
2	08/10/2006	oct-08	09/10/2006
3	08/10/2006	oct-08	09/10/2006

1.2 Matériel utilisé pour le contrôle qualité du produit

N°	Code interne	Nom	Marque	Date de qualification	Photos
01	185	• Balance analytique	Sartorius	12-05-2014	Photo 1: Balance analytique
02	73	• Friabilimetre	ERWIKA (T A)	03/2014	Photo 2: Friabilimetre
03	175	• Dissolutest	SOTAX	At7 smart /07-04-2014	Photo 3 : dissolutest
04	174	• Spectrosc-opie UV / VIS	Parkin Elmer	Lambda 25 /01-2014	Photo 4: UV / VIS spectroscopie
05	50	• Désagrég-ateur	ERWEKA ZT3	03-2014	Photo 5: Désagrégateur

06	170	• HPLC	Waters	07-01-2014	Photo 6 : HPLC Waters
07	85	• HPLC	Waters Alliance	29-09-2014	Photo 7: HPLC Waters Alliance
8		• Colonnes Colonne 1 [C18 (5µm) 250+4,6mm Colonne 2 [C18 (5µm) 150+4,6mm			Photo 8 : Colonne 1 et 2 [C18 (5µm) 250+4,6mm) et[C18 (5µm) 150+4,6mm

1.3/les différents logiciels utilisés dans l'étude

❖ Le SPSS version (IBM SPSS statistics 19)

SPSS signifie *Statistical package for the Social Sciences (*Logiciel de statistiques pour les sciences sociales). Il s'agit d'un logiciel d'analyse de données.

D'autres produits qui remplissent le même rôle que SPSS existent, tel SAS, SYSTAT, Statistica ou encore S-PLUS et son clone gratuit, le R-Project. Tous sont très différents d'utilisation mais atteignent le même but.

- **Principe**

L'objectif de SPSS est d'offrir un logiciel intégré pour réaliser la totalité des tests statistiques sans devoir connaître les formules par cœur Il est habituellement utilisés dans plusieurs domaines. De ce fait, SPSS est un logiciel très complet.

- **Exploitation**

On a utilisé ce logiciel pour vérifier si nos résultats suivent la loi normale ou pas. Les résultats de cette analyse est présentée dans le chapitre II (résultats et discutions)

❖ **L'Excel (version MICROSOFT OFFICE 2010)**

Dans ce travail, on a opté pour l'Excel, car il a des atouts qui nous permettent de réaliser la plupart des traitements statistiques.

- **Principe :**

Le tableur Excel est une boîte à outils presque universelle à laquelle on a recours dans notre étude. Il s'agit d'emploi ponctuel pour effectuer une suite de calculs un peu complexes ou visualiser sous forme de graphiques des données numériques, ou bien une façon de stocker des données probablement plus simple et rapide.

- **Exploitation :**

Les outils statistiques exploités avec Excel sont :

✓ calculs statistiques élémentaires (moyenne, écart type, coefficient de variance)
✓ carte de contrôle (graphique)
✓ indice de capabilité

❖ **le logiciel Millenium de la partie informatique des HPLC**

Le type de logiciel utilisé pour les HPLC de marque WATERS et WATERS ALLIANCE est ***le Millenium***. Ce logiciel est intégré dans la partie informatique des HPLC et il est périodiquement qualifié par le service métrologie en collaboration avec les techniciens du fournisseur WATERS

2/ Méthodes et protocole d'étude:

Pour effectuer cette étude, nous avons recueilli quelques données relatives au processus de fabrication (dosage et de dissolution) et au processus de contrôle qualité (les SSC). Ces données sont portées dans un tableau (voir Annexe 02)

Ces paramètres nous renseignent sur ce qui suit:

❖ **Paramètres de maîtrise du Processus de fabrication:** La capabilité processus de fabrication et sa maîtrise sont étudiées à compter des résultats des deux paramètres dosage et dissolution

➢ Dosage:
- la conformité de l'étape de mélange
- l'homogénéité en teneur du principe actif dans l'intégralité du lot fabriqué

➢ Dissolution:
- devenir in vivo du principe actif
- la cinétique et le temps de libération du principe actif à partir de la forme galénique.

- l'homogénéité du mélange
- la dureté des comprimés (pour les étapes : mouillage, séchage, compression)
- la validation de la formule de développement du produit

A noter que les paramètres technologiques et de formulation présentent un impact direct sur la qualité biopharmaceutique in vivo du produit.

- ❖ **Paramètres de maîtrise du Processus de contrôle qualité, par étude des SSC:** La capabilité processus de contrôle qualité et sa maîtrise sont étudiées à compter des données des SSC tirées directement du logiciel des deux HPLC

➢ SSC: surface sous la courbe des résultats de chromatogrammes obtenus après injection des solutions témoins et échantillons (lots). A noter que, la réalisation du contrôle qualité a été assuré par:

- des analystes différents,
- deux HPLC différentes,
- deux colonnes différentes
- des journées différentes voire des années différentes…

A noter que les données de SSC nous renseignent sur la validation de la méthode d'analyse et de sa robustesse quant aux changements inévitables de quelques conditions.

2-1 -Recueil et classification des données de processus de fabrication :

2.1.1 Méthodologie suivie pour l'étude de la maîtrise du Processus de fabrication

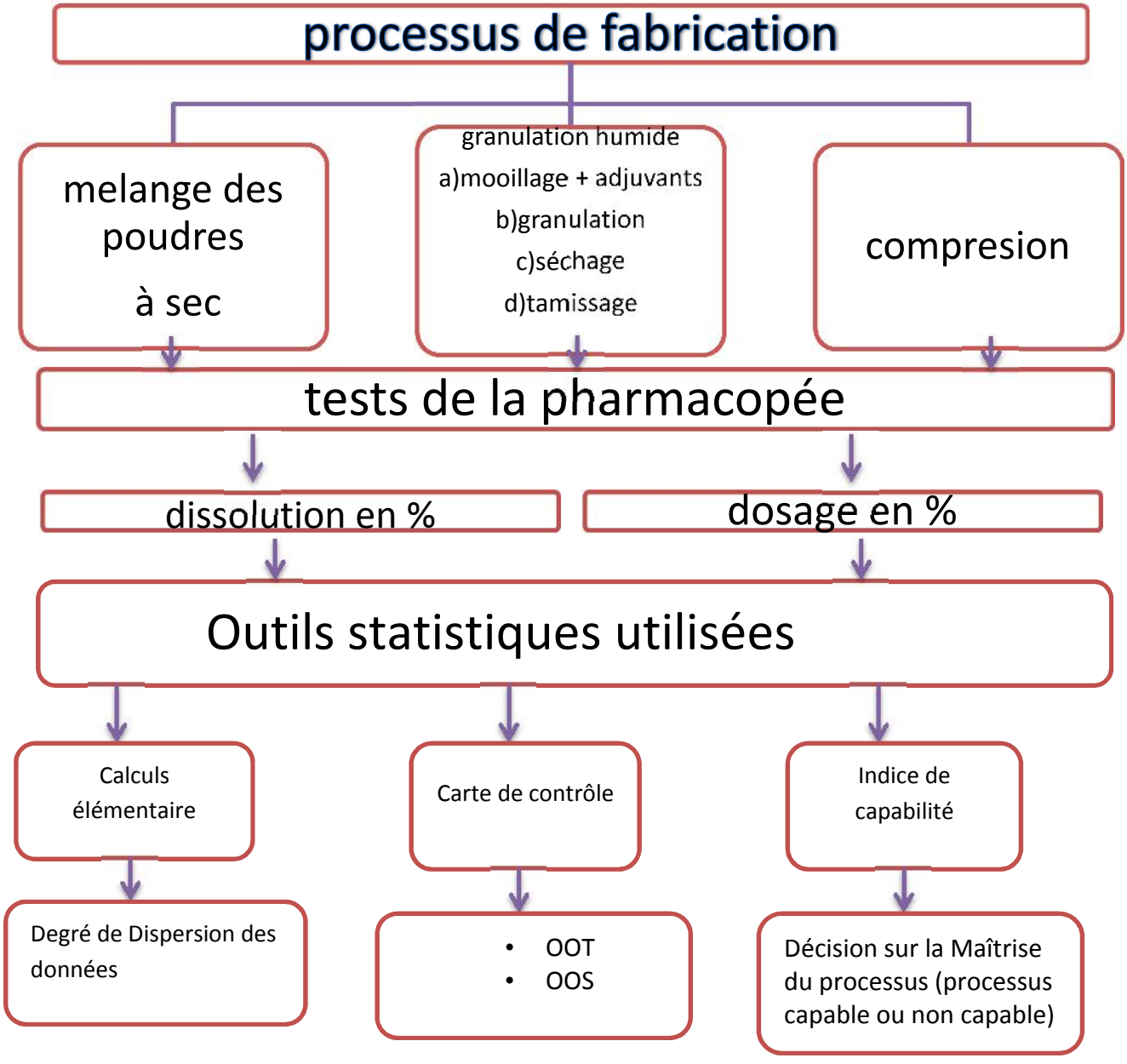


Figure 7 : Méthodologie de maîtrise processus de fabrication

2-1-2/Recueil des données de processus de fabrication

Il est à noter qu'une classification des données a été faite sur la base de compagne dont, une compagne regroupe entre 4 à 10 lots (données). Cette répartition permet d'étudier la variabilité intra compagne de production et inter-compagne de production.

Cette présentation est plus favorable pour les présentations de carte de contrôle, qui nécessite un nombre idéal entre 4 à 6 points.

- **lots de validation**

Tableau 10 : données de dosage en % et de dissolution des lots de validations

Lot	dissolution	Dosage en %
1	98,48	101,29
2	91,4	98
3	93,32	99,4

- **Lots de routine**

Les lots de routine de dosage en %et de dissolution sont respectivement de l'ordre de 144 et 134. L'ensemble des données sont rassemblé dans le tableau 11 (voir Annexe 04)

2.1.3/Classification par compagne des données de processus de fabrication :

- **Dosage en %**

Tableau 12 : données de dosage exprimées en % des compagnes (1 à **7**)

Lot	1ére compagne	2ème compagne	3ème compagne	4ème compagne	5ème compagne	6ème compagne	7ème compagne
1	99,81	94,81	101,09	97,8	97,68	102,98	96,09
2	100,25	96,57	97,21	95,96	100,49	99,74	97,34
3	101,82	100,56	101,18	97,06	99,23	95,26	96,9
4	102,32	100,26	100,46	97,13	97,64	97,56	97,32
5	104,57	95,19	100,04	98,58		96,58	98,34
6	101,12	98,04				98	95,17
7	102,88					95,2	
8	98,63						
9	99,7						
10	99,91						

Tableau 13 : données de dosage exprimées en % des compagnes (8 à 14)

Lot	8ème compagne	9ème compagne	10ème compagne	11ème compagne	12ème compagne	13ème compagne	14ème compagne
1	96,33	96,7	101,73	100,74	97,63	97,47	97,87
2	96,64	95,59	99,39	102,57	90,16	98,46	99,43
3	96,98	95,72	96	101,33	82,41	97,67	98,03
4	96,89	95,42	96,04	100,29	95,38	97,67	98,22
5		97,6	100,88	100,25	87,65	99,33	
6			95,88	97,62		99,6	
7			95,98	102,26		96,09	
8			95,82	96,16		97,18	
9			95,96	101,75		97,1	
10			98,01	103,78	97,31		

Tableau 14 : données de dosage exprimées en % des compagnes (15 à 21)

Lot	15ème compagne	16ème compagne	17ème compagne	18ème compagne	19ème compagne	20ème compagne	21ème compagne
1	95,97	97,08	100,5	100,57	95,95	96,3	99,84
2	96,9	100,24	100,81	100,37	95,11	95,27	101,33
3	98,02	96,68	103,02	99,68	95,77	97,17	100,49
4	95,77	97,7	98,85	98,72	96,114	96,85	100,55
5					98,63	96,6	
6						97,94	
7						97,48	
8						96,76	
9						95,94	
10						96,98	

Tableau 15 : données de dosage exprimées en % des compagnes (22 à 24

Lot	22ème compagne	23ème compagne	24ème compagne
1	98,26	96,47	97,18
2	97,2	101,19	92,99
3	95,76	96,12	98,32
4	96,74	97,02	97,53
5		97,03	96
6		96,97	96,41
7			100,42
8			98,43
9			98,31

❖ **Dissolution**

Tableau 16 : données de dissolution des compagnes (2 à 8)

Lot	2ème compagne	3ème compagne	4 ème compagne	5ème compagne	6ème compagne	7 ème compagne	8 ème compagne
1	100,24	88,65	80,28	86,17	85,26	88,16	81,5
2	101,27	89,74	93,33	85,43	89,73	88,36	85,8
3	106,37	94,23	94,53	87,69	84,09	85,35	
4	109,42	84,4	96,96	86,81	99,78		84,78
5	104,8	83,69			83,9	83,92	84,58
6	107,67				95,55	84,73	
7					87,08	81,6	

Tableau 17 : données de dissolution des compagnes (9 à 16)

Lot	9 ème compagne	10 ème compagne	11ème compagne	12 ème compagne	13ème compagne	14 ème compagne	15 ème compagne	16 ème compagne
1	89,48	87,4	91,92	97,63	90,77	85,97	96,56	86,18
2	87,91	89,2	91,33	90,16	87,71	83,76	97,63	89,94
3	90,1	86,78	95,01	82,41	87,12	85	99,1	88,43
4	90,77	88,36	98,78	95,38	86,5	86,64	97,12	88,08
5	92,7	82	90,76	87,65	87,97			
6		82,25	93,46		89,15			
7		85,42	88,85		86,83			
8		88,88	90,31		86,6			
9		87,63	93,37		87,11			
10		89,06	93,75		87,03			

Tableau 18 : données de dissolution des compagnes (17 à 24)

Lot	17 ème compagne	18 èm compagne	19 ème compagne	20 èm compagne	21 èm compagne	22 ème compagne	23 ème compagne	23 ème compagne	24ème compagne
1	89,72	96,44	92,72	94,17	95,52	95,04	95,04	87,46	85,4
2	88,65	96,06	91,75	92,65	87,02	92,68	92,68	88,45	86,08
3	87,25	98,99	90,82	91,97	92,54	88,22	88,22	86,67	88,83
4	89,59	94,6	88,21	95,87	91,09	85,99	85,99	87,29	86,7
5			94,3	92,26				87,3	88,01
6				89,65				84,64	87,92
7				90,53					88,78
8				92,01					89,18
9				91,89					87,21
10				91,75					

NB : la première compagne de dissolutions n'est pas mentionnée car ses résultats sont qualitatifs (voir recueil de résultats en Annexe 02)

2-2/Recueil et classification des donné de processus d'analyse :

2.2.1 Méthodologie de l'étude de la maîtrise du Processus d'analyse

L'analyse de dosage du produit est faite par deux types d'HPLC et deux types de colonnes. La préparation des solutions et leur injection ont été réalisées par plusieurs analystes.

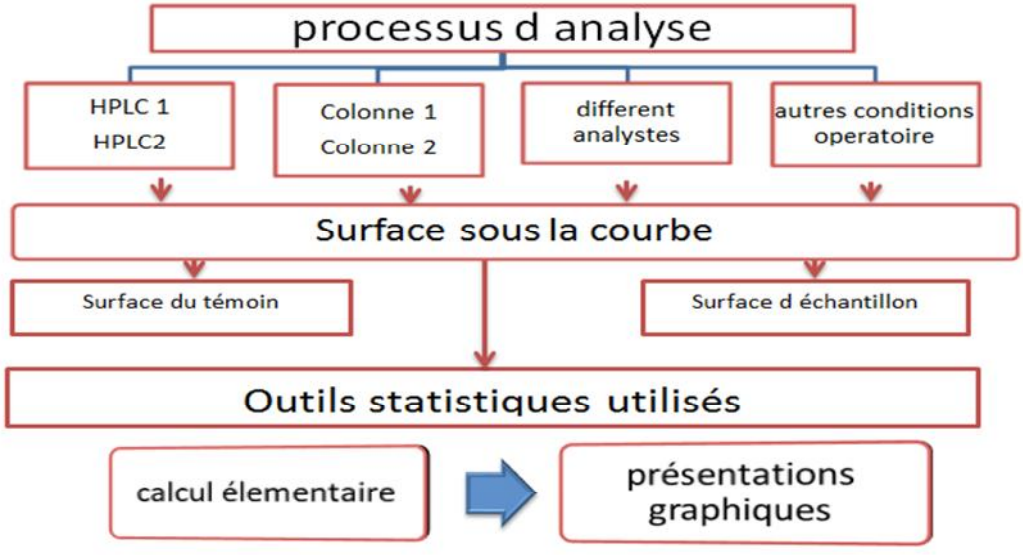


Figure 8 : Méthodologie de l'étude de Maitrise du processus d 'analyse (Robustesse de la méthode d'analyse)

2-2-2/Recueil des données de processus d'analyse :

- **Lot de validation**

Tableau 19 : données des lots de validation du processus d'analyse

Lot	Surface des témoins	Surface des échantillons
1	3861032	3883850
2	3861032	3811006
3	3861032	3797412

- **Lots de routine**

Les données des compagnes du processus d'analyse sont réunies dans le tableau 20 (voir Annexe 05)

2.2.3. / Classification par compagne des données des SSC

Pour étudier le processus contrôle qualité SSC, nous avons recueilli les SSC des témoins (standards) et ceux des échantillons.

❖ **surface sous la courbe du témoin**

Tableau21 : surface sous la courbe du témoin des compagnes (1 à 8)

Lot	1ére compagne	2 ème compagne	3 ème compagne	4ème compagne	6ème compagne	7 ème compagne	8 ème compagne
1	1254817	3557942,6	4232768,5	4235251	4288486	3435474	3780812
2	1254817	3557942,6	4232768,5	4235251	3898414	3435474	3145193,2
3	1254817	3557942,6	4421435,5	4235251	4601764	3410467	3780812
4	1254817	3557942,6	4232768,5	4235251	4675721	3410467	3780812
5	1254817	4435433	4232768,5	4235251	3898414	3410467	
6	1254817	4030781			3898414	3780812	
7	1254817				4675721		
8	1254817						
9	1254817						
10	1254817						

Tableau 22: surface sous la courbe du témoin des compagnes (9 à 15)

Lot	9éme compagne	10ème compagne	11 ème compagne	12 ème compagne	13ème compagne	14ème compagne	15ème compagne
1	3482960	8697260	1213761	3467218	3666011	3548113	3239238
2	3482960	8697260	1454849	3498384	3666011	3548113	3239238
3	3482960	4834148	1756877	3630589	3666011	3548113	3239238
4	3482960	4834148	1756877	3620526	3666011	3548113	3239238
5	3340430	8697260	1798550	3620526	3666011		
6		4834148	1740269		3666011		
7		4834148	1798550		3731073		
8		4469843	1820498		3731073		
9		4469843	1820498		3731073		
10		4469843	1820498		3763724		

Tableau23 : surface sous la courbe du témoin des compagnes (16 à 22)

Lot	16 ème compagne	17ème compagne	18ème compagne	19ème compagne	20ème compagne	21 ème compagne	22 ème compagne
1	3554315	4602450	3887177	4527422	3919871	4459587	3832924
2	3554315	4536996	3887177	4527422	3916430	4459587	3832924
3	3503629	4536996	3922938	3891659	3316430	4432149	3801151
4	3503629	4586344	3922938	3891659	3963723	4464430	3801151
5				3891659	3919871		
6					3919871		
7					3919871		
8					3956160		
9					3916430		
10					3773113		

Tableau24 : surface sous la courbe du témoin des compagnes (23 à 24)

Lot	23 ème compagne	24ème compagne
1	2320769	3833242
2	3918836	3833242
3	2320769	4539970
4	2320769	4539970
5	3833242	4579015
6	3833242	4579015
7		4446584
8		4446584
9		3959875
10		4517425
11		4517425

- **Surface sous la courbe des échantillons**

Tableau 25: **surface sous la courbe des échantillons des compagnes (1 à 8)**

Lot	1ére compagne	2 ème compagne	3 ème compagne	4 ème compagne	6ème compagne	7ème compagne	8ème compagne
1	1240581	3532374,43	4325846	4325846	4363626	3346358	3346358
2	1245511	3455396,81	4231554	4231554	3763652	3446794	3446794
3	1264386	3524829,7	4367102	4367102	4497629	3413386	3413386
4	1272013	3554014,45	4278615	4278615	4510225	3444201	3444201
5	253356	4164986	4289071	4289071	3617523	3435309	3435309
6	1254356				3629157	3660242	3660242
7	1233758				4503156		
8	1251963						
9	1227326						

Tableau 26: **surface sous la courbe des échantillons des compagnes (9 à 15)**

Lot	9ème compagne	10 ème compagne	11 ème compagne	12 ème compagne	13 ème compagne	14 ème compagne	15 ème compagne
1	3398583	8638585	1223179	3373247	3504272	3372574	3083077
2	3380602	8443114	1492575	3546752	3531003	3399057	3101676
3	3397419	4700791	1759447	3594267	3498969	3391594	3154933
4	3383102	4653414	1764098	3473803	3526563	3394244	3065752
5	3308966	8663942	1783746	3512807	3525015		
6		4620620	1673988		3559075		
7		4664818	1814254		3606029		
8		4210850	1720719		3652901		
9		4206392	1430392		3638890		
10		4282456	1862502		3620000		

Tableau 27: **surface sous la courbe des échantillons des compagnes (16 à 22)**

Lot	16ème compagne	17 ème compagne	18 ème compagne	19 ème compagne	20 ème compagne	21 ème compagne	22 ème compagne
1	3405466	4512389	3856946	4447753	3778157	4340374	3868563
2	3538290	4517940	3881483	4407608	3733363	4387327	3807053
3	3431156	4592208	3839878	3779045	3836307	4470696	3739226
4	3467148	4449316	3789193	3796428	3855123	4507670	3765923
5				3860922	3786241		
6					3841218		
7					3887214		
8					3886462		
9					3801082		
10					3684322		

Tableau 28: **surface sous la courbe des échantillons des campagnes (23,24)**

Lot	23 ème compagne	24éme compagne
1	2243353	3782727
2	4009767	3740396
3	2209304	4384346
4	2219910	4449853
5	3782727	4491419
6	3740396	4410100
7		4281214
8		4325482
9		4006692
10		4447536
11		4457131

NB : Manque 5^{éme} compagne pour les surfaces sous la courbe des échantillons et témoins car elle ne satisfait pas la notion de compagne. Une compagne doit avoir au minimum 4 échantillons alors que la 5ème compagne des surfaces sous la courbe ne comporte que 3 valeurs.

2-3 / Exploitation statistique des données de contrôle qualité par calculs élémentaires

Nous avons effectué les calculs élémentaires (Moyenne, écart type, coefficient de variation) pour l'exploitation des données de deux processus par Excel MICROSOFT OFFICE 2010.

2.4/ Exploitation statistique des données des lots de routine par la loi normale (ou de Gauss)

Une étude du degré de dispersion est effectuée sur l'ensemble des données recueillis des lots fabriqués. Chaque paramètre de fabrication ou de contrôle qualité a été étudié pour vérifier l'adéquation ou non à la loi normale.

A cet effet, Le test Kolmogorov-Smirnov a été exploré et les résultats sont présentés dans le prochain chapitre.

Le Kurtosis normalisé est de 0

2-5/ Exploitation statistique des données par carte de contrôle

- Il faut tout d'abord calculer les limites supérieures et inférieures de cette carte afin de pouvoir situer notre courbe et juger la pertinence du procédé.
- Les limites supérieures de contrôle des moyennes (LSC) : se situe à (+3S) de la moyenne
- Les limites inférieures de contrôle des moyennes (LIC) : se situe à (-3S) de la moyenne
- La moyenne c'est la valeur cible; on prend comme référence 100%
- les tableaux ci-dessous résument les valeurs centrales de chaque paramètre

❖ **Dosage en %**

Tableau 29 : limite centrale d'une carte de contrôle de dosage en %

Ligne centrale	(-)3S	(+)3S	MOYENNE	(+1)S	(-1)S	(-2)S	(+2)S
valeur	94	106	100	102	98	96	104

❖ **Dissolution**

Tableau 30 : limite centrale d'une carte de contrôle de dosage en %

Ligne centrale	(-)3S	(-)2S	(-)1S	moyenne	(+)1S	(+)2S	(+)3S
valeurs	85	90	95	100	105	110	115

2-6/ Exploitation statistique des données par indice de capabilité

On fait le calcul des indices de capabilité pour chaque compagne. Le principe et les formules de calcul sont résumés dans les tableaux ci-dessous.

Tableau 31 : Exploitation statistique des données de fabrication par indice de capabilité

Moyenne	**C'est la moyenne de tous les échantillons de la compagne**
Ecart type	**Ecart type de chaque compagne**
Limite inferieur de capabilité	**Suivant la monographie du produit la limite inférieure de capabilité sont :** • **dosage : 95** • **dissolution : 85**
Limite superieur de capabilité	• **Dosage :105** • **Dissolution :115**
CIP	**Suivant cette formule, on calcule le CIP, CIP =μ-LIS/3σ**
CSP	**Pour le CSP la formule est : CSP=LSS-μ/3σ**
CPK	**Le CPK est le minimum entre le CIP et CSP, CPK = min (CSP,CIP)**
CP	**Suivant cette formule, on calcule le CP, CP = LSS - LIS/6σ**

CHAPITRE II

RESULTATS ET DISCUSSIONS

1/Résultats et discussions

Après avoir détaillé dans le premier chapitre les différents outils d'exploitation statistique utilisée dans notre étude afin d'évaluer la maîtrise de la variabilité des paramètres de fabrication et de contrôle qualité, nous aborderons dans ce chapitre les résultats d'exploitation statistique de ces outils et leurs interprétations.

1-1/ Résultats d'exploitation statistique des données de processus de fabrication :

1-1-1/Résultats d'exploitation statistique des données de dosage en %

1-1-1-1/calculs élémentaires (moyenne, écart type, CV)

- **lots de validation**

Tableau 32 : les calculs statistiques élémentaires des lots de validation du processus de fabrication

Paramètre	Moyenne	Ecart type	CV en %	Normes en %
Dosage en %	**99,563**	**1,6510**	**1,658**	**< 5**

Discussion :

Le coefficient de variation pour les lots de validation est de 1,65831165 % (< à 5%), ce qui explique une faible variation des valeurs de dosage autour de la moyenne. c'est ainsi que nous concluons que la moyenne est fiable, c'est-à-dire proche de la valeur cible (100%). De ce fait, on peut la prendre comme référence et nous concluons que le processus de validation est précis.

- **Lots de routine considérés en totalité**

Tableau 33: les calculs statistiques élémentaires des résultats de dosage des lots de routine

Paramètre	Moyenne	Ecart type	CV en %	Normes en %
Dosage en %	**98,207**	**2,188**	**2,228**	**< 5**

Discussion:

Le coefficient de variation est de 2,228 (< à 5%), ce qui implique une faible variation des valeurs de dosage des lots de routine par rapport à la moyenne donc le processus est précis.

- **lots de routine traités par compagne**

Tableau 34 : calculs statistiques élémentaires des résultats de dosage % pour les compagnes (1,8)

Calcul élémentaire	1ème c	2 ème c	3 ème c	4 ème c	5 ème c	6ème c	7 ème c	8 ème c
moyenne	101,101	97,571	99,996	97,306	98,76	685, 32	581, 16	386, 84
écart type	1,797	2,477	1,626	0,970	1,370	97, 902	96, 86	96, 71
cv	1,777	2,538	1,626	0,997	1,387	2, 748	1, 102	0, 291

Tableau 35: calculs statistiques élémentaires des résultats de dosage pour les compagnes (9-15)

Calcul Élémentaire	9 ème c	10ème c	11ème ce	12 ème c	13ème c	14 ème c	15 ème c
Moyenne	481, 03	97,569	100,675	98,79	97,788	98,3875	96,665
Écart type	96,206	2, 300	2,294	1,654	1,064	0,709	1,028
CV	0, 924	2, 357	2,279	6,715	1,088	0,721	1,064

Tableau 36 : calculs statistiques élémentaires des résultats de dosage pour les compagnes (16-24)

Calcul élémentaire	16ème c	17ème c	18 ème c	19 ème c	20 ème c	**21ème c**	**22 ème c**	**23 ème c**	**24 ème c**
Moyenne	97,92	100,79	99,83	96,31	96,72	100,55	96,99	97,46	97,28
Ecart type	1,599	1,714	0,835	1,349	0,764	0,609	1,038	1,860	2,067
CV	1,633	1,701	0,836	1,400	0,790	0,606	1,070	1,908	2,12

Tableau 37: Interprétations des CV de l'ensemble des compagnes

Norme CV	**Nombre de compagne**	**Pourcentage**	**Signification**
> 5	1	4 ,16667	pas conforme
< 5	23	95,83	Conforme
Total	24	100	

Discussion :

95% des compagnes de dosage présentent un coefficient de variation de faible fluctuation qui est inférieure à 5%, ce qui indique une bonne précision du processus de dosage. En revanche une fluctuation faible ne signifie pas une exactitude de processus car il existe toujours des biais c'est à dire des différences entre les résultats attendus de l'analyse et une valeur de référence acceptée. Pour cela, on utilise d'autres outils statistiques qui peuvent

nous informer plus sur l'exactitude du processus. Dans notre travail, on a opté pour carte de contrôle et indice de capabilité.

1-1-1-2/ la loi normale (ou de Gauss)

Nous avons effectué le test de normalité par le logiciel SPSS les résultats obtenus sont dans les tableaux suivants :

Tableau 38: Traitement des données de dosage par la loi normale

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
dosage	144	100,0%	0	,0%	144	100,0%

Tableau 39: Paramétrés Descriptifs

Descriptives

		Statistic	Std. Error
dosage	Mean	98,2075	,18236
	95% Confidence Interval for Mean Lower Bound	97,8471	
	Upper Bound	98,5680	
	5% Trimmed Mean	98,1214	
	Median	97,6700	
	Variance	4,789	
	Std. Deviation	2,18836	
	Minimum	92,99	
	Maximum	104,57	
	Range étendu	11,58	
	Interquartile Range	3,42	
	Skewness	0,570	0,202
	Kurtosis	-0,266	0,401

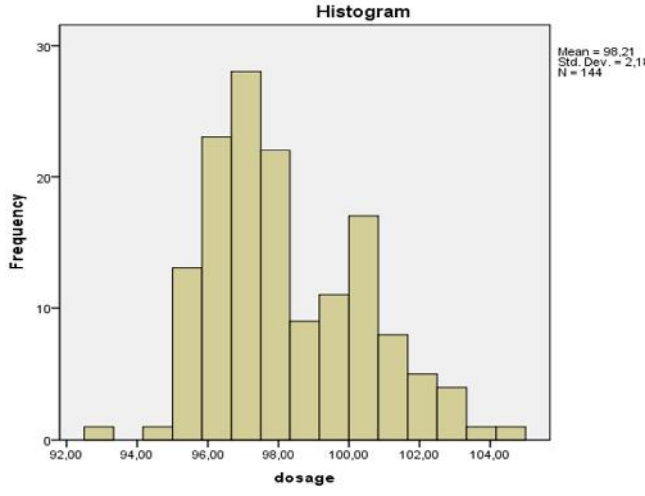


Figure 09 : distribution des valeurs de dosage

Tableau 40: Résultats du Test de normalité du paramètre de dosage

	Kolmogorov-Smirnov[a]			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
dosage	0,113	144	0,000	0,958	144	0,000

Discussion :

D'après les résultats de la distribution des valeurs de dosage en %, nous déduisons que :

- Le coefficient de dissymétrie (*skewness*) est de 0,570, ce qui indique une distribution décalée à gauche de la médiane, et donc une queue de distribution étalée vers la droite de l'histogramme.
- Le coefficient d'aplatissement (kurtosis) est de -0,266 donc on parle de distribution platykurtique, c'est à dire la distribution est relativement « aplatie », son centre et ses

queues étant rabaissées au profit des bords. le coefficient d'aplatissement calculé est proche de 0 ainsi la distribution suis la loi normale.

- La statistique de kolomogorov smirnov donne une distribution de 0,113 et celle des tables est de 0,1135 avec un pourcentage de 5% d'erreur le K-S calculé <K-S théorique donc d'après la loi de kolomogorov smirnov la distribution des valeurs de dosage suit la loi normale.

1-1-1-3/Carte de contrôle

Nous précisons qu'un tri a été fait sur les 23 ou 24 cartes de contrôle exploitées pour chaque paramètre, ceci étant, nous avons sélectionné les cartes présentant les différents cas de figures possibles avec leur interprétations selon les règles de wastgard . Le reste des cartes sont présentées dans l'Annexe 07

❖ **lots de validation**

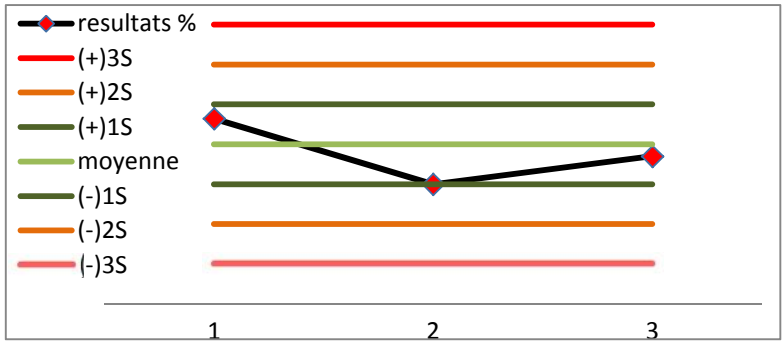


Figure 10 : carte de contrôle de lots de validation

Discussion:
Tous les points obtenus sont à l'intérieur des limites de contrôle. Ils sont compris entre un intervalle très restreint de ±1 écart type. Ainsi, Nous pouvons donc dire que le procédé de validation est parfait et sous contrôle

❖ **lots de routine :**

a) Cartes de contrôle sous contrôle à ± 1 S

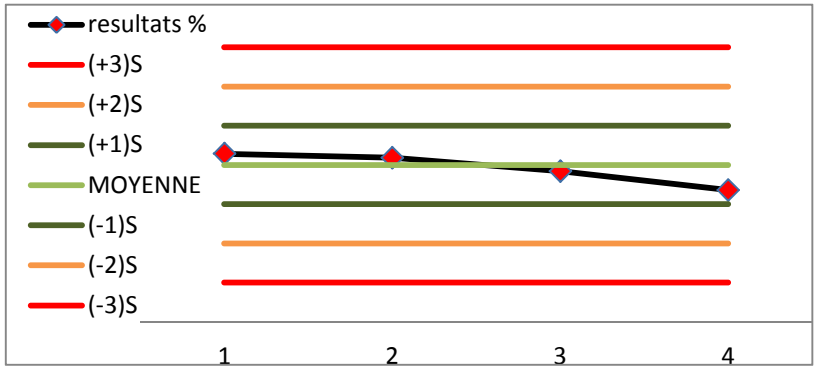
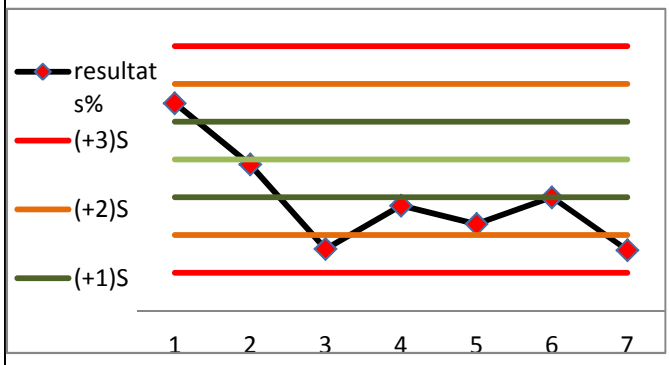
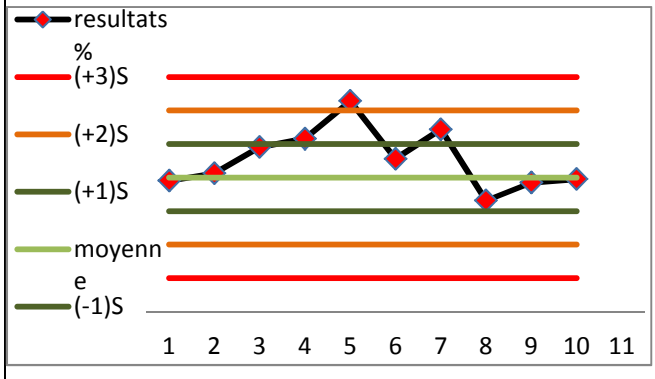
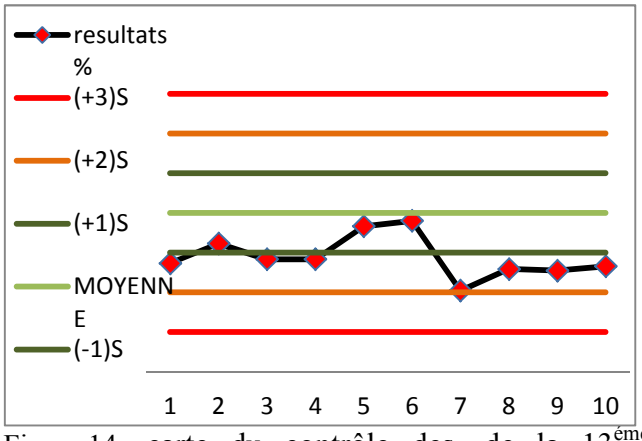


Figure 11 : carte de contrôle de la 18éme compagne du dosage en %

Discussion :

Tous les points obtenus pour les cartes de contrôle (3 ,5 ,11 ,12 ,16 ,17 ,18 ,21) (voir Annexe 07) sont à l'intérieur des limites de spécifications. Ainsi, nous pouvons donc dire que le procédé de fabrication est sous contrôle pour toutes les compagnes citées.

➢ **Cartes de contrôle des compagnes rependant aux règles d'alarme**

Type de violation + représentation graphique	Discussion
✓ **Règle 41ET :**  Figure 12 : carte de contrôle de la 6éme compagne du dosage en%	La distribution des points représente une grande variation par rapport à la valeur cible ce qui indique une violation de la Règle de type 41ET de wastgard . Idem pour les compagnes (3, 7, 8, 9, 14, 10, 12,14,15), présentées en Annexe 07)
✓ **Règle 1:2ET**  Figure 13 : carte de contrôle de la 1ère compagne de dosage en %	Pour la 1ère compagne de dosage , nous constatons qu'il y a une absence de centrage par rapport à la cible. la majorité des données sont au-dessus de la cible. la violation est de type 1:2ET selon la règle de wastgard. Idem pour les compagnes (11 ,21) (voir Annexe 07)
✓ **Règles 7x 8x 9x 10x 12x :**  Figure 14: carte du contrôle des, de la 13éme compagne du dosage	Pour la carte du contrôle de la 13éme compagne du dosage en % nous constatons qu'il y a une absence de centrage par rapport à la cible, tous les points sont au-dessous de la cible. Avec une violation de la règle Règle 10x de wastgard Idem pour la compagne (20) (voir Annexe 07)

➢ **Cartes de contrôle des compagnes répendant aux règles de rejet**

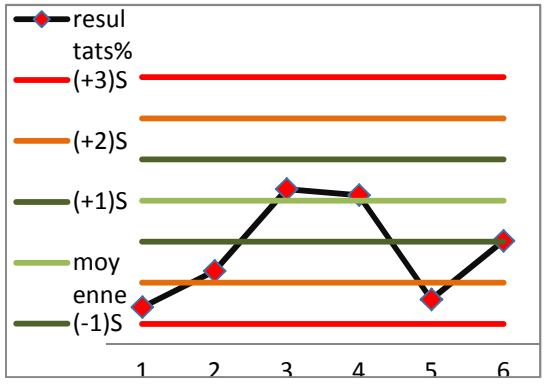
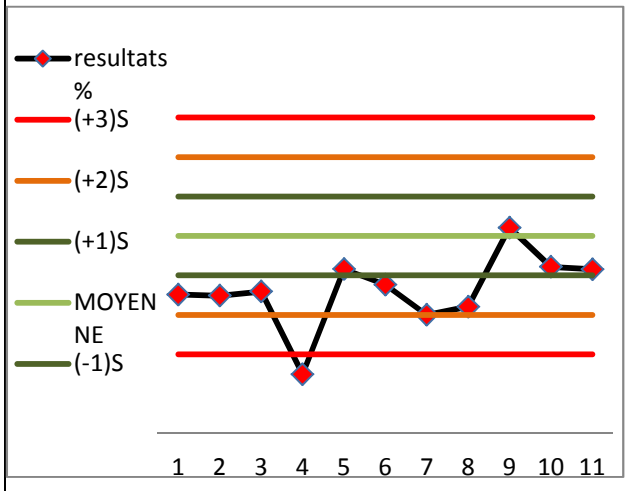
Résultats des cartes de contrôle	Discussion
✓ **Règle 2:2ET**  Figure 15: carte de contrôle de la 2 éme compagne de dosage	Pour la 2éme compagne du dosage, nous constatons qu'il y a une absence de centrage par rapport à la cible, tous les points sont au-dessous de la cible. Avec une violation de la règle 2:2ET de wastgard Idem pour les compagnes 22, 23, 24, 19, 13, 17 (voir Annexe 07)
✓ **Règle 1:3ET**  Figure 16: carte de contrôle de la 24eme compagne du dosage	Pour la 24éme compagne du dosage , nous constatons qu'il y a une absence de centrage par rapport à la cible, la majorité des points sont au-dessous de la cible. Avec une violation de la règle Règle 1:3ET de wastgard

Tableau 41: Interprétations de l'ensemble des compagnes de dosage

Régles de wastgard	**Nombre de compagne**	**pourcentage**		**Interprétation statistique**
Sous contrôle ±1S	7	29 ,16		Processus sous contrôle, Pas de violation de règles
1:2ET	9	37, 5	49,99	Processus sous contrôle mais avec violation des Règles de wastgard (Règles d'alarme)
41ET	1	4, 16		
10x	2	8 ,33		
1:3ET	1	4, 16	20,82	règles de rejet
2:2ET	4	16, 66		
R4ET	0	0		
total	24	99,97		

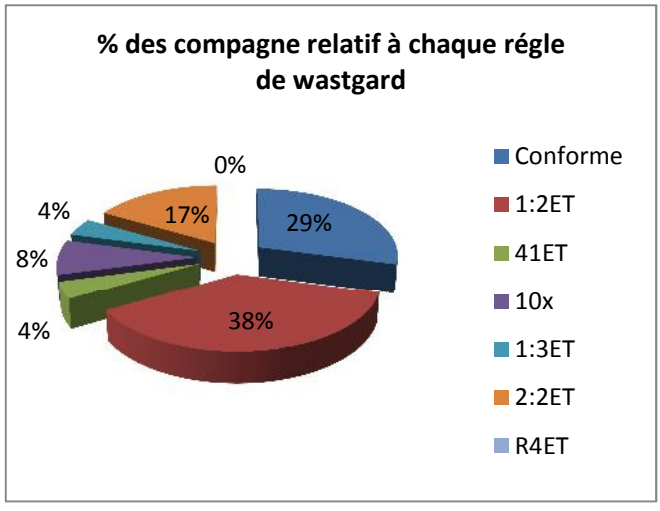


Figure 17 : pourcentage de compagne compagne relatif pour chaque règle de wastgard

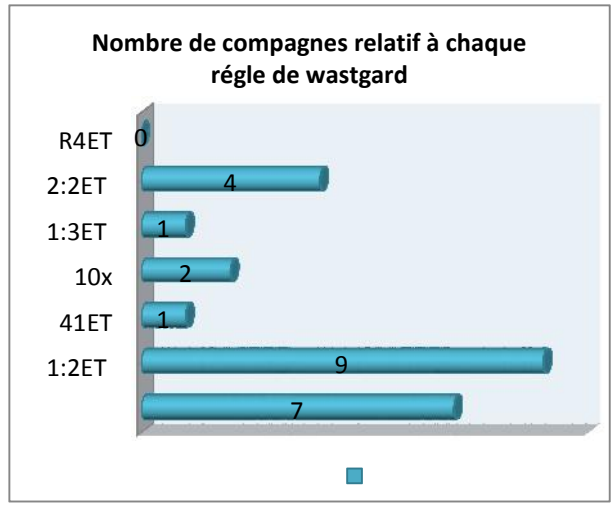


Figure 18 : Nombre de pour chaque règle de

Discussion :

Les cartes de contrôle des moyennes des différentes compagnes de dosage exprimé en %, nous ont permis de tirer des conclusions individuelles de chaque compagne voire chaque lot fabriqué.

Ce simple outil visuel permet de vérifier si les variations produites par le processus de fabrication sont hors contrôle ou sous contrôle, nous constatons que 95,81 % des compagnes sont conformes aux spécifications dont 49,99 % répandant aux règles d'alarme de wastgard, nécessitant de renforcer le CAPA.

Parmi les 20,82% des compagnes De plus, un pourcentage de 20,82 de compagnes est hors contrôle c'est à dire existence de plusieurs point hors spécification ce qui implique la violation des règles de rejet de wastgard

Tableau 42 : interprétations de l'ensemble des valeurs de dosage exprimé en %

DOSAGE	Nombre	Signification	% de conformité	conclusion
Entre 95,5- 104,5 %	136	Conforme (sous contrôle)	94,444 %	Normes : 99,97% Normes règlementaires : 95-105% SC: 94,44% OOT: 4,166% OOS: 0,694%
Entre 104,5- 105	1	OOT	0,6944%	
> 105	0	/	/	
< 95	1	OOS	0,6944 %	
Entre 95 -95,5	6	OOT	4,166…%	
Total	144	/	99,999 %	

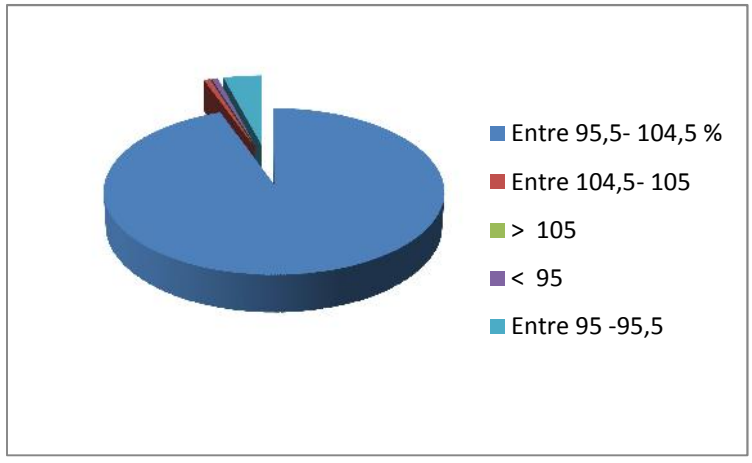


Figure 19 : interprétations de l'ensemble des valeurs de dosage exprimé en %

Discussion :

Pour l'ensemble des valeurs de dosage en % nous constatons :

- 94,444 % de valeurs conformes et sous contrôle
- 4,8604 % des valeurs hors tendance, dont nécessité de renforcer le CAPA
- 0,694% de valeurs hors spécifications (non conforme), dont nécessité de renforcer CAPA et de faire une investigation pour la recherche de l'origine de la non-conformité.

De ce fait, le processus de mélange est sous contrôle, mais nécessite de renforcer les actions qualité (CAPA). Une détermination du coefficient de capabilité est impérative pour statuer sur la maîtrise du processus de mélange.

1-1-1-4/indice de capabilité

❖ **Lots de validation**

Tableau 43 : indice de capabilité du paramètre de dosage des lots de validation

MOYENNE	99,563
ECART TYPE	1,651
LIS	95
LSS	105
CIP	0,921
CSP	1,097
CPK	0,921
CP	1,009

Discussion :

Nous constatons que le Cp des lots de validation relatif au paramètre de dosage est inférieure au seuil normalement requis pour dire que le procédé est capable (< 1,33), ce qui signifie que la dispersion du procédé est plus grande que les intervalles de tolérances.

❖ **Lots de routine**

Tableau 44 : indice de capabilité du paramètre dosage pour les compagnes (1 à10)

compagne	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
MOYENNE	101,101	97,571	99,996	97,306	98,76	97,902	96,86	96,71	96,206	97,569
ECART TYPE	1,797	2,477	1,626	0,970	1,370	2,748	1,102	0,291	0,924	2,300
LIS	95	95	95	95	95	95	95	95	95	95
LSS	105	105	105	105	105	105	105	105	105	105
CIP	1,131	0,346	1,024	0,791	0,914	0,352	0,562	1,956	0,434	0,372
CSP	0,723	0,999	1,0257	2,641	1,517	0,860	2,459	9,485	3,169	1,076
CPK	0,723	0,346	1,0240	0,7917	0,914	0,352	0,562	1,956	0,434	0,372
CP	0,927	0,672	1,0249	1,716	1,216	0,606	1,511	5,721	1,802	0,724

Tableau 45 : indice de capabilité du paramètre dosage pour les compagnes (11 à19)

compagne	11	12	13	14	15	16	17	18	19
MOYENNE	100,67	90,646	97,78	98,38	96,665	97,92	100,79	99,83	96,31
ECART TYPE	2,294	6,087	1,064	0,709	1,028	1,599	1,714	0,835	1,349
LIS	95	95	95	95	95	95	95	95	95
LSS	105	105	105	105	105	105	105	105	105
CIP	0,824	-0,238	0,873	1,591	0,539	0,609	1,126	1,929	0,324
CSP	0,628	0,785	2,25	3,106	2,700	1,474	0,817	2,060	2,145
CPK	0,628	-0,238	0,873	1,591	0,539	0,609	1,126	1,929	0,324
CP	0,726	0,273	1,565	2,348	1,620	1,042	0,971	1,995	1,235

Tableau 46 : Indice de capabilité du paramètre dosage pour les compagnes (20 à 24)

Compagne	20	21	22	23	24
MOYENNE	96,729	100,5525	96,99	97,466	97,287
ECART TYPE	0,764	0,609	1,038	1,860	2,0674
LIS	95	95	95	95	95
LSS	105	105	105	105	105
CIP	0,754	3,034	0,639	0,441	0,368
CSP	3,607	2,430	2,572	1,349	1,243
CPK	0,754	3,034	0,639	0,441	0,368
CP	2,181	2,732	1,605	0,895	0,806

Tableau 47 : Interprétations des résultats des indices de capabilité calculés du paramètre de dosage

Norme	**Nombre de Compagne**	**Signification relative au " maîrtise du processus'**	**pourcentage**	**Compagne**
Cp > 1.67	7	Plus que suffisant	29,16	4, 8, 9, 14, 18, 20, 21
1.67 > Cp > 1.33	4	suffisant	16,66	7, 13, 15, 22
1,33 > Cp > 1	4	trop juste	16,66	3, 5, 16 ,19
1 > Cp > 0,67	7	insuffisant	29,16	1, 2, 10, 11, 17 23, 34
0,67 > Cp	2	très insuffisant	8,33	6, 12
TOTAL	24	/	100	24

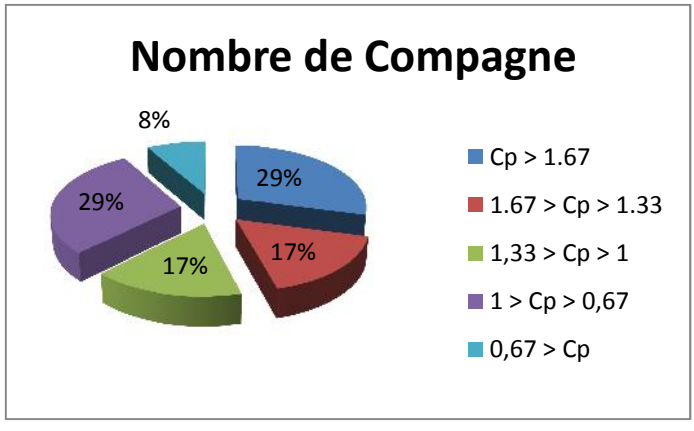


Figure 20: Interprétations des résultats des indices de capabilité de dosage en %

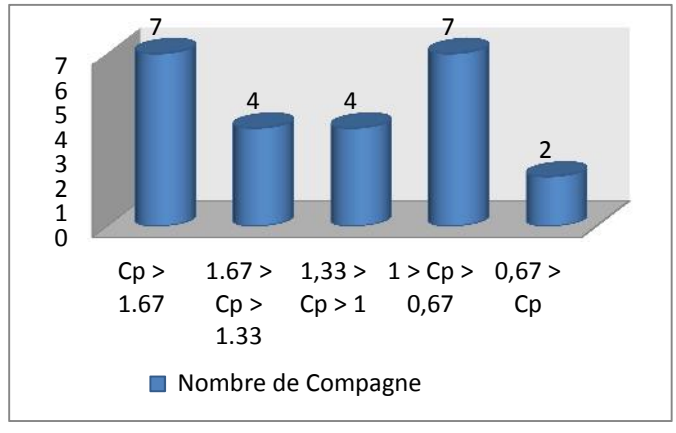


Figure 21: Interprétations des résultats des indices de capabilité de dosage en % par histogramme

Discussion :

A partir des résultats obtenus, nous concluons que :

- Le processus de mélange est capable à 62,51 % des lots fabriqués
- Le processus de mélange est incapable à 37,49 % des lots fabriqués
- ➢ De ce fait, il est convié à l'entreprise de renforcer la qualité lors de l'étape de mélange et de revalider le temps et vitesse de mélange voire le mode d'introduction des matières premières

1-1-2/Résultats d'exploitation statistique des données de dissolution

1-1-2-1/ calculs élémentaires (moyenne, écart type, CV)

❖ **Lots de validation**

Tableau 48: les calculs statistiques élémentaires des données de dissolution, lots de validation

Paramètres de calcul	Moyenne	Ecart type	CV	Normes
Résultats	**94,4**	**3,661**	**3,878**	**< 10**

Discussion :

Le coefficient de variation pour les lots de validation est inférieure à 10 %, donc il y a une présence de faible variation de valeur de dissolution par rapport à la valeur cible (la moyenne).

❖ **lots de routine**

Tableau 49: les calculs statistiques élémentaires des données de dissolution, lots Routine (2-9)

Calcul élémentaire	2ème C	3ème C	4 ème C	5ème C	6ème C	7ème C	8ème C	9ème C
moyenne	104,96	88,142	91,275	86,525	89,341	85,353	84,165	90,192
écart type	3,609	4,292	7,483	0,959	6,145	2,586	1,855	1,756
cv	**3,438**	**4,869**	**8,199**	**1,109**	**6,878**	**3,030**	**2,204**	**1,947**

Tableau 50 : les calculs statistiques élémentaires des données de dissolution, lots Routine (10 -16)

Calcul élémentaire	10 ème C	11 ème C	12ème C	13ème C	14 ème C	15 ème C	16 ème C
moyenne	86,698	92,754	90,646	87,679	85,342	97,602	88,157
écart type	2,671	2,812	6,087	1,339	1,251	1,089	1,545
cv	**3,081**	**3,032**	**6,715**	**1,527**	**1,466**	**1,116**	**1,753**

Tableau 51 : les calculs statistiques élémentaires des données de dissolution, lots Routine (17 -24)

N°Compagne	17ème C	18ème C	19ème C	20ème C	21ème C	22 ème C	23 ème C	24ème C
moyenne	88,802	96,522	91,56	92,275	91,542	90,482	86,968	87,567
écart type	1,139	1,826	2,272	1,737	3,534	4,119	1,277	1,312
cv	**1,283**	**1,892**	**2,482**	**1,883**	**3,860**	**4,552**	**1,468**	**1,498**

Tableau 52: calculs statistiques élémentaires de l'ensemble des données de dissolution

Paramètres	Moyenne	Ecart type	Variance	Normes
Calculs élémentaires	90,116	5,269	5,269	**< 10**

Discussion :

Le coefficient de variation du paramètre de dissolution correspondant aux lots de routine est inférieur à 10 donc il y a une présence de faible variation des valeurs de dissolution par rapport à la valeur cible (moyenne).

1-1-2-2/ loi de Gauss

Tableau 53 : Résultats de traitement des données de dissolution par loi de Gauss

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
dissolution	134	100,0%	0	,0%	134	100,0%

Tableau 54: Descriptif des résultats de traitement des données de dissolution par loi Gauss

			Statistic	Std. Error
dissolution	Mean		90,1166	,45521
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	89,2163	
		Upper Bound	91,0170	
	5% Trimmed Mean		89,7794	
	Median		88,8400	
	Variance		27,767	
	Std. Deviation		5,26942	
	Minimum		80,28	
	Maximum		109,42	
	Range		29,14	
	Interquartile Range		5,94	
	Skewness		1,131	,209
	Kurtosis		1,798	,416

Tableau 55: test de normalité des données du paramètre de dissolution

	Kolmogorov-Smirnov[a]			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
dissolution	0,118	134	0,000	0,930	134	0,000

- Df: degree de liberté
- Sig: signification des valeurs

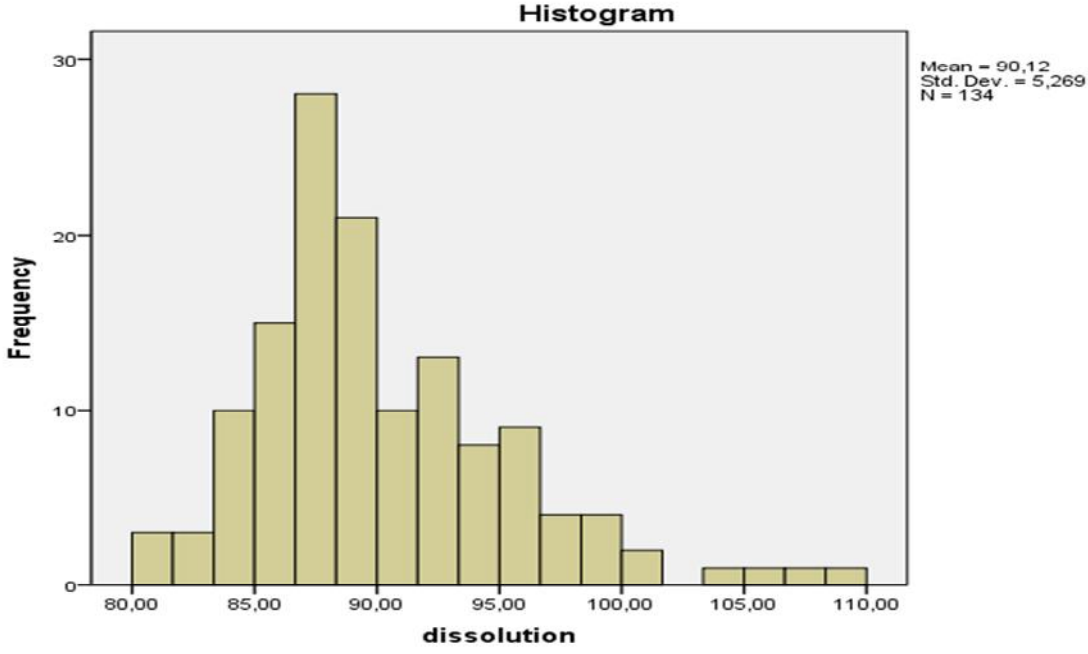


Figure 22: distribution des valeurs de dissolution

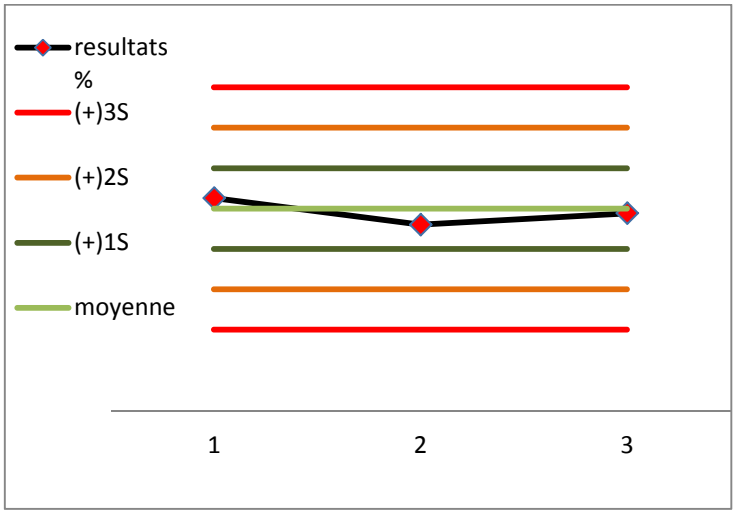
Discussions :

Même, si l'allure de l'histogramme est Gaussienne, les valeurs kolomogorov et smirnov calculées (0,118) en comparaison sont supérieures aux spécifications théoriques données dans la table de kolomogorov smirnov (0,1060) avec un pourcentage d'erreur de 10% (voir Annexe 06).

A cet effet, l'utilisation d'autres outils (cartes de contrôle, indice de capabilité) est indispensable pour identifier les valeurs hors spécifications et pour étudier le degré de maîtrise du processus.

1-1-2-3/ Carte de contrôle

❖ **Lot de validation**

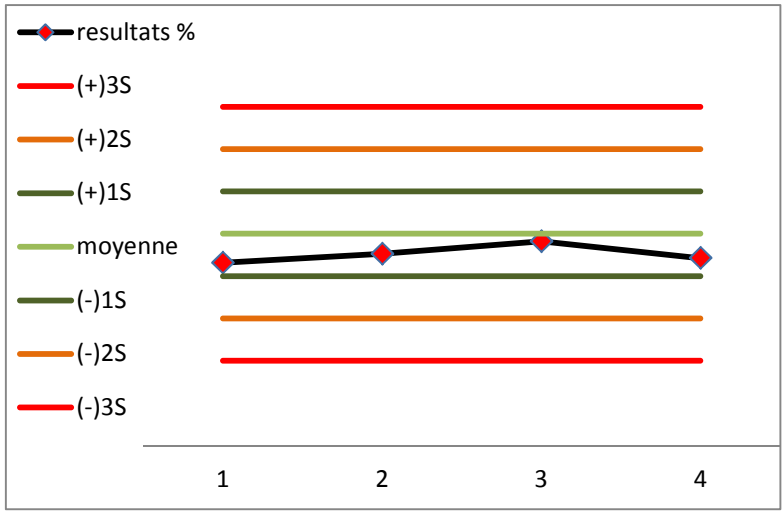


Discussion:
Tous les points obtenus sont à l'intérieur des limites de contrôle sont compris entre un intervalle très restreint de ±1 écart type. Ainsi, Nous pouvons donc dire que le procédé de fabrication des lots de validation est sous contrôle pour la dissolution

Figure 23 : carte de contrôle de la 15 ^{eme} compagne de dissolution

❖ **Lot de routine**

✓ **les compagnes sous contrôle (± 1S)**

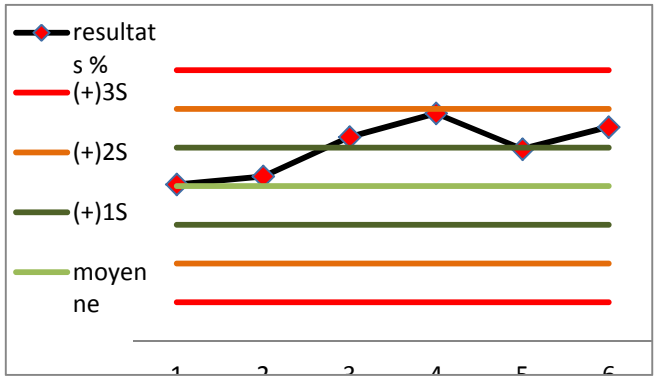
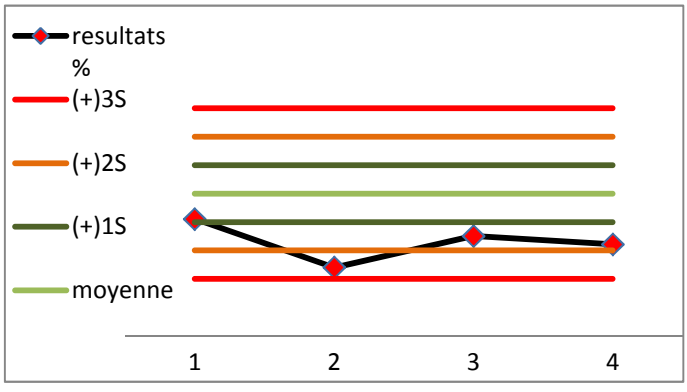
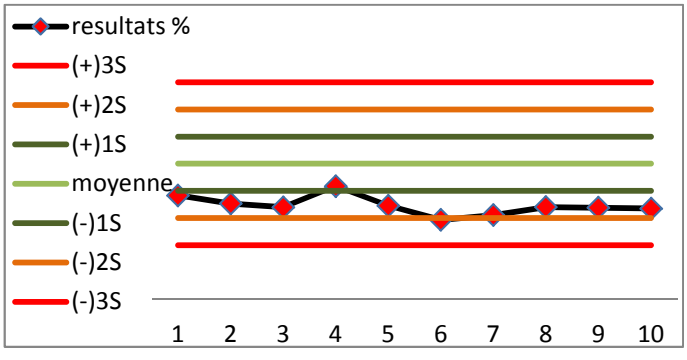


Discussion:
Pour la 15 ^{eme} compagne Tous les points obtenus sont à l'intérieur des limites de contrôle, ils sont compris entre un intervalle très restreint de ±1 écart type mais il ya a une absence de centrage par rapport à la cible.

Idem pour la 18^{éme} compagne (voir Annexe 07)

Figure 24: carte de contrôle de dissolution de la 15 ^{eme} compagne

✓ **les compagnes répondant aux règles d'alarme**

Type de règle de wastgrad + représentation graphique	**Discussion**
Règle 41ET :  Figure 25 : carte de contrôle de dissolution de la 2eme compagne	la distribution des points indique une grande variation par rapport à la valeur cible et absence de centrage par rapport à la moyenne tous les points sont au-dessus de la cible . ce qui indique une violation de la réglé règle 41et de wastgard
✓ Règle 1:2ET :  Figure 26 : carte de contrôle de dissolution de la 21 éme compagne	Pour la 21 éme compagne de dissolution, nous constatons qu'il y a une absence de centrage par rapport à la cible. La majorité des points sont au-dessous de la cible, avec une violation de la règle 1:2ET de wastgard Idem pour les compagnes (9 ,11 ,19) (voir Annexe 07)
Règle 10 X  Figure 27: carte de contrôle de dissolution de la 20éme compagne	Pour la 20éme compagne de dissolution, nous constatons, qu'il y a une absence de centrage par rapport à la cible, Tous les points sont au-dessous de la cible, avec une violation de la règle 10x de wastgard Idem pour la compagne (13, 23,24) (voir Annexe 07)

✓ **Les compagnes répondant aux règles de rejet :**

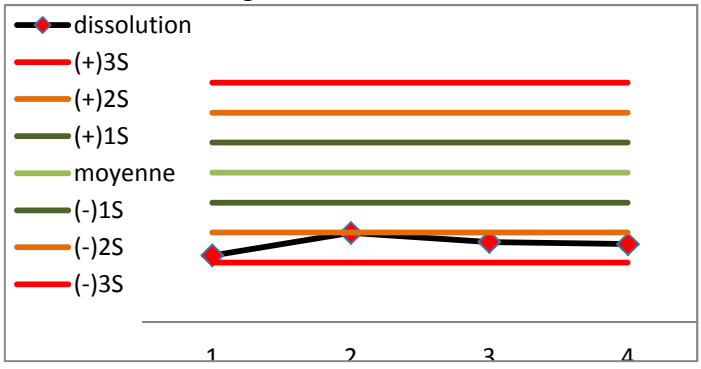
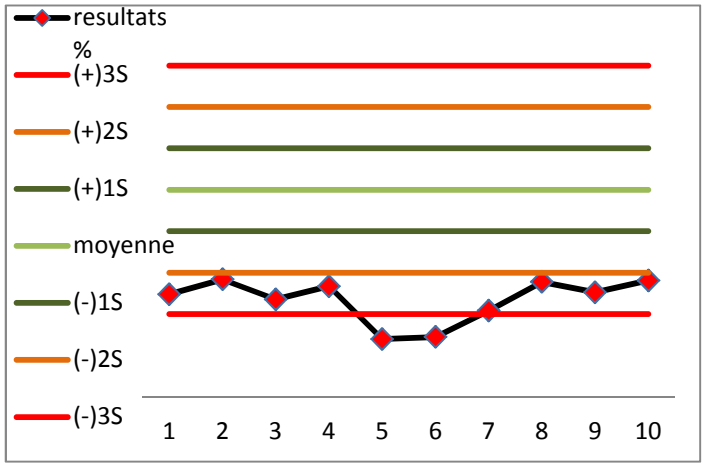
Type de règle de wastgrad + représentation graphique	**Discussion**
✓ Règle 2:2ET :  Figure 28 : carte de contrôle de la 16éme compagne de dissolution	Pour la carte du contrôle des, de la 16eme compagne de la dissolution nous constatons qu'il y a une absence de centrage par rapport à la cible, tous les points sont au-dessous de la cible. Avec une violation de la règle Règle2:2ET de wastgard Idem pour la compagne (5, 17 ,22)
✓ Règle 1:3ET  Figure 29: carte de contrôle de la 10éme compagne de dissolution	Pour la carte du contrôle de la 10éme compagne De dissolution nous constatons qu'il y a une absence de centrage par rapport à la cible, tous les points sont au-dessous de la cible et 2 pointes sont hors des limites de spécifications. avec une violation de la règle 1:3ET de wastgard .idem pour les compagnes (3, 4, 6, 7, 8, 12, 14)

Tableau 56: Interprétation des résultats des cartes de contrôle de dissolution

Règles de wastgard	Nombre de compagne	pourcentage		Interprétation statistique
Sous contrôle ± 1S	2	8,69		**Pas de violation des règles**
1:2ET	4	17,39	39,12	**Règles d'alarme**
41ET	1	4 ,34		
10x	4	17, 39		
1:3ET	8	34 ,78	52,17	**règles de rejet**
2:2ET	4	17, 39		
R4ET	0	0		
total	23	99 ,98		

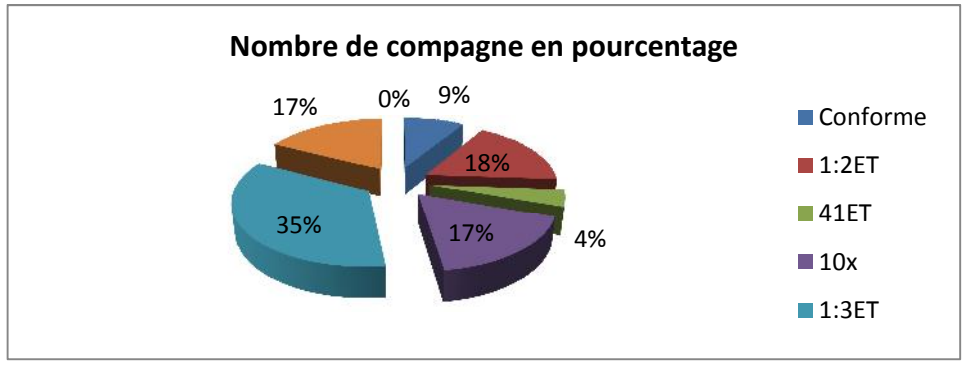


Figure30 : Nombre de compagne en fonction du % de violation des règles de wastgrad

Discussion :

Nous constatons que sur plan statistique:

- ✓ 47 ,81 % des compagnes relatives au paramètre de dissolution sont sous contrôle, mais avec 39,12% qui rependent aux règles d'alarme de wastgard .
- ✓ 52,19% des compagnes répondent aux règles de rejet, dont 11,94% sont hors contrôle..

Tableau 57 : Interprétation selon les exigences pharmaceutiques de l'ensemble des valeurs

Dissolution	Nombre	Signification	% de conformité
Entre 85- 105	**115**	**Conforme (sous contrôle)**	**85,8209**
Entre 105- 115	**3**	**OOT**	**14,1791**
< 85	**16**	**OOT + hors contrôle**	
< 80	**0**	**OOS**	**0**
Total	**134**	/	**100**

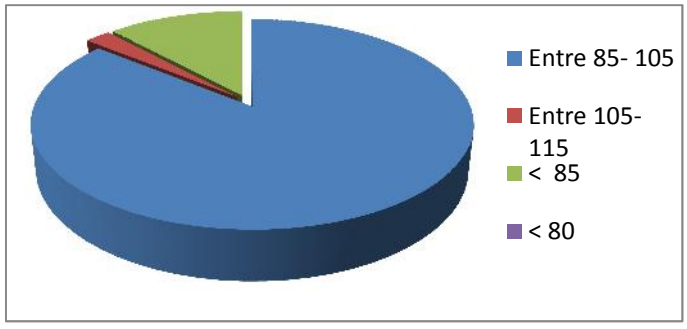


Figure 31: interprétation pharmaceutique des résultats d'exploitation des cartes de contrôle du paramètre de dissolution

Discussion :

Sur plan qualité pharmaceutique, nous constatons que 85,82 % des compagnes présentent une conformité du processus de fabrication (mouillage, séchage, compression, contre 14,17% de valeurs OOT qui présentent un risque potentiel de non-conformité pour les compagnes à venir. En effet, un taux de 0% de non-conformité, indique que le processus de fabrication est sous contrôle, mais le recours au calcul de l'indice de capabilité est indispensable pour statuer sur la validité du processus.

1-1-2-4/ indice de capabilité

- Lots de validation

Tableau 58 : Indice de capabilité de dissolution des lots de validation

MOYENNE	94,4
ECART TYPE	3,66147511
CIP	0,8557571
CSP	1,87538259
CPK	0,8557571
CP	1,36556985

Discussion:

L'indice de capabilité du paramètre de dissolution des lots de validation est compris entre 1,33 et 1,67; ce qui implique que les étapes de processus de fabrication des lots de validation sont maîtrisées et que le processus de fabrication est plus que suffisant.

- **Lots de routine**

Tableau 59 : indice de capabilité de dissolution des compagnes (2 à 10)

compagne	2	3	4	5	6	7	8	9	10
moyenne	104,96	88,14	91,27	86,52	89,34	85,35	84,16	90,19	86,69
ecart type	3,609	4,292	7,483	0,959	6,145	2,586	1,855	1,756	2,671
CIP	1,843	0,243	0,279	0,529	0,235	0,045	-0,150	0,985	0,211
CSP	0,927	2,085	1,056	9,889	1,391	3,820	5,540	4,706	3,531
CPK	0,927	0,243	0,279	0,529	0,235	0,045	-0,150	0,985	0,211
CP	1,385	1,164	0,668	5,209	0,813	1,933	2,695	2,845	1,871

Tableau 60 : indice de capabilité de dissolution des compagnes (11 à 18)

compagne	11	12	13	14	15	16	17	18
moyenne	92,75	90,64	87,67	85,342	97,602	88,157	88,802	96,522
ecart type	2,812	6,087	1,339	1,251	1,089	1,545	1,139	1,826
CIP	0,919	0,309	0,666	0,091	3,854	0,6808	1,112	2,103
CSP	2,636	1,333	6,801	7,899	5,321	5,788	7,663	3,372
CPK	0,919	0,309	0,666	0,0912	3,854	0,680	1,112	2,103
CP	1,777	0,821	3,7341	3,995	4,588	3,234	4,387	2,73

Tableau 61: indice de capabilité de dissolution des compagnes (19à 24)

compagne	19	20	21	22	23	24
moyenne	91,56	92,27	91,542	90,48é	86,968	87,567
ecart type	2,272	1,737	3,534	4,119	1,277	1,3122
CIP	0,962	1,395	0,617	0,443	0,513	0,652
CSP	3,438	4,359	2,212	1,984	7,313	6,968
CPK	0,962	1,395	0,617	0,443	0,513	0,652
CP	2,200	2,877	1,414	1,213	3,913	3,810

Tableau 62 : Interprétation des indices de capabilité de l'ensemble des compagnes de dissolution

Norme	Nombre de Compagne	Signification	pourcentage
Cp > 1.67	**16**	**Plus que suffisant**	**69,565**
1.67 > Cp > 1.33	**2**	**suffisant**	**8,695**
1,33 > Cp > 1	**2**	**trop juste**	**8,695**
1 > Cp > 0,67	**2**	**insuffisant**	**8,695**
0,67 > Cp	**1**	**très insuffisant**	**4,347**
TOTAL	**23**	/	**100**

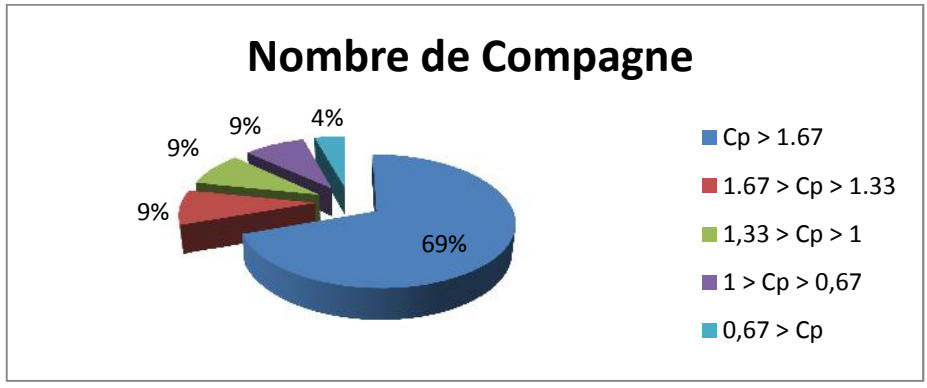


Figure 32 : % des compagnes en fonction de l'indice de capabilité de dissolution

Discussion:

- ✓ 86,94 % des compagnes présentent des taux de dissolution trop suffisant à plus que suffisant, contre environ 13,03% d'insuffisants à très insuffisants. Le potentiel de risque d'être hors contrôle pour les compagnes à venir est relativement faible
- ✓ De façon générale, le processus est dit très juste et suffisant, pour cela renforcer le plan de qualité est indispensable pour la maîtrise du processus de fabrication, en occurrence, les étapes de mélange, mouillage, séchage et compression.

Discussion générale des résultats de processus de fabrication :

A compter des résultats d'exploitation statistique des deux paramètres de fabrication dosage et dissolution, nous constatons ce qui suit :

Dosage	Dissolution
-Coefficient de variation : 95% des compagnes de dosage présentent un coefficient de variation de faible fluctuation qui est inférieure à 5%, ce qui indique une bonne précision du processus de dosage **-Loi normale** Les valeurs de dosage suivent la loi normale **- carte de contrôle** 94,444 % des valeurs de dosage sont conformes et sous contrôle **-Indice de capabilité** : 33,32 % des compagnes présentent un procédé capable	**-Coefficient de variation :** faible variation des taux de dissolution par rapport à la valeur cible (inférieure à 10) **- Loi normale** Les valeurs de dissolution ne suivent pas la loi normale **- carte de contrôle** 85,82 % des valeurs de dissolution sont conforme et sous contrôle **Indice de capabilité** : 69,56% des compagnes présentent un procédé capable

De ce fait, en moyenne générale, nous concluons que le processus de fabrication du produit objet d'étude, est sous contrôle et trop juste suffisant. La maitrise parfaite du processus dans le cadre de CAPA incite l'entreprise de faire une étude d'investigation pour identifier les facteurs responsables des déviations (OOT et OOS), et de renforcer le plan de qualité jusqu'à la maîtrise totale du processus.

1-2/ Résultats d'exploitation statistique des données du processus d'analyse

1-2-1/Résultats d'exploitation statistique des données du processus d'analyse par calculs élémentaires

- **lots de validation**

  Tableau 62 : Résultats de traitement statistique élémentaire des données des lots de validation des SSC

Calculs élémentaires	SSC échantillon	SSC témoin
Moyenne	**3830756**	**3861032**
Ecart type	**46480,413**	**0°**
C V	**1,2133**	**0°**
Norme	**N/A elle dépend des prises d'essais**	**< 5**

NB: une seule série de témoin qui a servi pour l'analyse des 3 lots de validation, d'où non exploitation des données

- **lots de routine sur l'ensemble des résultats de contrôle qualité des lots du processus d'analyse :**

Tableau 63 : Résultats de traitement statistique élémentaire des données de SSC, lots de routine

Calculs élémentaires	surface sous la courbe d'échantillon	surface sous la courbe du témoin
Moyenne	3591330,09	3667528,97
Ecart type	1207783,57	1224674,09
C V	33,630	33,392
Norme	**N/A elle dépend des prises d'essais**	**< 5**

- **les résultats des lots de routine des Surface Sous la Courbe exprimés par compagne :**
  - **Surface sous la courbe du témoin**

Tableau 64 : calcul élémentaire des compagnes (1a 6)

Calcul élémentaire	1ére compagne	2 ème compagne	3 ème compagne	4 ème compagne	6ème compagne
moyenne	1254817	3782997,4	4270501,9	4235251	4276704,857
écart type	0	371394,0163	84374,4474	0	377169,7063
cv	**0**	**9,817453648**	**1,97575014**	**0**	**8,819166131**

Tableau 65: calcul élémentaire des compagnes (7a 11)

Calcul élémentaire	7 ème compagne	8 ème compagne	9éme compagne	10ème compagne	11 ème compagne
moyenne	3480526,833	3621907,3	3454454	5883790,1	1698122,7
écart type	147618,317	317809,4	63741,3538	1947978,211	202091,0749
cv	**4,241263582**	**8,774642024**	**1,8451933**	**33,10754085**	**11,90085233**

Tableau66 : calcul élémentaire des compagnes (12a 16)

Calcule élémentaire	12 ème compagne	13ème compagne	14ème compagne	15ème compagne	16 ème compagne
moyenne	3567448,6	3695300,9	3548113	3239238	3528972
écart type	78162,0481	38970,1303	0	0	29263,5757
cv	**2,19097896**	**1,05458612**	**0**	**0**	**0,82923797**

Tableau 67 : calcul élémentaire des compagnes (17a 21)

Calcul élémentaire	17ème compagne	18ème compagne	19ème compagne	20ème compagne	21 ème compagne
moyenne	4565696,5	3905057,5	4145964,2	3852177	4453938,25
écart type	33786,4688	20646,623	348221,7363	195254,1777	14704,4776
cv	**0,74000689**	**0,52871495**	**8,39905314**	**5,068670979**	**0,33014552**

Tableau 68 : calcul élémentaire des compagnes (22 à 24)

Calcul élémentaire	22 ème compagne	23 ème compagne	24ème compagne
moyenne	3817037,5	3091271,167	4344758,818
écart type	18344,1501	844621,3063	306229,5134
cv	**0,48058606**	**27,32278279**	**7,04825115**

Tableau 69 : Interprétations des résultats des CV des compagnes des SSC des témoins

Norme CV	Nombre de compagne	Signification	Pourcentage
> 5	9	Non conforme	**39,130**
< 5	14	Conforme	**60,869**

Discussion :

Les valeurs des surfaces sous la courbe des témoins présentent une grande variation autour de la moyenne et le taux de non-conformité par rapport aux résultats des lots de validations est élevé.

- **Surface sous la courbe des échantillons**

Tableau 70 : calcul élémentaire des compagnes (1 à 6)

Calcul élémentaire	**1ére compagne**	**2 ème compagne**	**3 ème compagne**	**4 ème compagne**	**6ème compagne**
moyenne	1137301,2	3103322,232	4298437,6	4248630,8	4126424
écart type	354265,3404	1355517,335	51039,45737	62158,13268	432270,4341
Variance	**1,13464341**	**8,015980861**	**1,18739556**	**1,18739556**	**10,47566692**

Tableau 71 : calcul élémentaire des compagnes (7 à 11)

Calcul élémentaire	**7ème compagne**	**8ème compagne**	**9ème compagne**	**10 ème compagne**	**11 ème compagne**
moyenne	3457715	3516640,7	3373734,4	5708498,2	1652490
écart type	106006,182	263239,37	37108,876	1992554,85	204320,701
cv	**3,065787134**	**7,485534973**	**1,09993472**	**34,90506232**	**12,36441375**

Tableau 72 : calcul élémentaire des compagnes (12 à 16)

Calcul élémentaire	**12 ème compagne**	**13 ème compagne**	**14 ème compagne**	**15 ème compagne**	**16ème compagne**
Somme	17500876	35662717	13557469	12405438	13842060
moyenne	3500175,2	3566271,7	3389367,25	3101359,5	3460515
écart type	83648,8021	57921,0308	11613,8654	38610,7236	57692,5489
Cv	**2,38984615**	**1,62413399**	**0,34265586**	**1,24496124**	**1,66716656**

Tableau 73 : Calcul élémentaire des compagnes (17 à 21)

Calcul élémentaire	17 ème compagne	18 ème compagne	19 ème compagne	20 ème compagne	21 ème compagne
Somme	18071853	15367500	20291756	38089489	17706067
moyenne	4517963,25	3841875	4058351,2	3808948,9	4426516,75
écart type	58468,7969	39052,5707	338824,468	65681,2885	76363,3114
cv	**1,2941406**	**1,01649769**	**8,348820761**	**1,72439406**	**1,72513323**

Tableau 74 : calcul élémentaire des compagnes (22 à 24)

Calcul élémentaire	22 ème compagne	23 ème compagne	24éme compagne
Somme	15180765	18205457	46776896
moyenne	3795191,25	3034242,83	4252445,09
écart type	56311,2022	892154,36	277069,323
cv	**1,48375137**	**29,40286619**	**6,51552969**

Discussions :

Nous constatons qu'il y a une variation importante des coefficients de variation des surfaces sous la courbe des échantillons qui est due aux prises d'essais. Le CV n'est pas significatif pour les SSC échantillons, contrairement aux SSC témoins.

1-2-2 /Résultats d'exploitation statistique des données du processus d'analyse par la loi normale

1-2-2-1/Test de normalité pour les surfaces sous la courbe des témoins

Tableau 75 : Résumé de Traitement des demandes (ssc temoins)

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
SSCT	141	100,0%	0	,0%	141	100,0%

Tableau 77 : test de normalité des valeurs de SSC témoins

	Kolmogorov-Smirnov[a]			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
SSCT	,204	141	,000	,813	141	,000

a. Lilliefors Significance Correction

Tableau 76: paramètres Descriptifs

			Statistic	Std. Error
SSCT	Mean		3667528,9723	103136,16377
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	3463623,2361	
		Upper Bound	3871434,7085	
	5% Trimmed Mean		3645815,7857	
	Median		3780812,0000	
	Variance		1,500E12	
	Std. Deviation		1224674,09011	
	Minimum		1213761,00	
	Maximum		8697260,00	
	Range		7483499,00	
	Interquartile Range		783905,00	
	Skewness		0,709	0,204
	Kurtosis		5,061	0,406

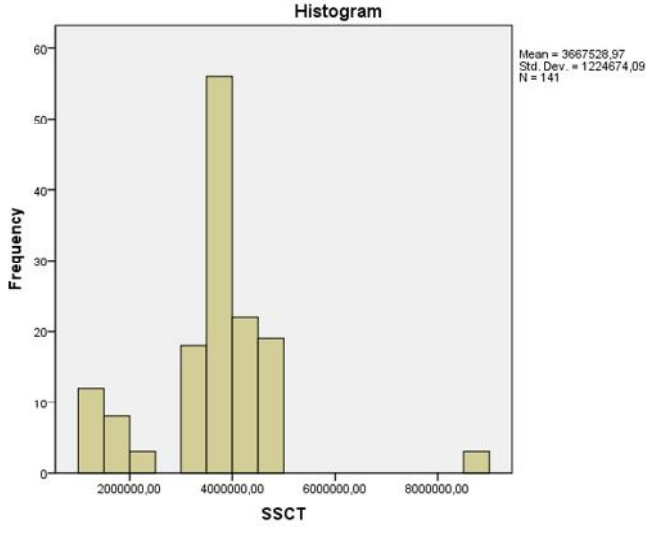


Figure 33 : histogramme de la distribution des SSC des témoins

1-2-2-2/Test de normalité pour les surfaces sous la courbe des échantillons

Tableau 78 : Résumé de Traitement des demandes (ssc temoins)

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
SSCE	139	100,0%	0	,0%	139	100,0%

Tableau 79: paramètres Descriptifs

			Statistic	Std. Error
SSCE	Mean		3591330,0877	102442,86498
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	3388769,4479	
		Upper Bound	3793890,7275	
	5% Trimmed Mean		3568566,1310	
	Median		3660242,0000	
	Variance		1,459E12	
	Std. Deviation		1207783,56559	
	Minimum		1223179,00	
	Maximum		8663942,00	
	Range		7440763,00	
	Interquartile Range		882699,00	
	Skewness		,793	,206
	Kurtosis		5,226	,408

Tableau 80: test de normalité des valeurs de SSC échantillons

	Kolmogorov-Smirnov[a]			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
SSCE	,212	139	,000	,813	139	,000

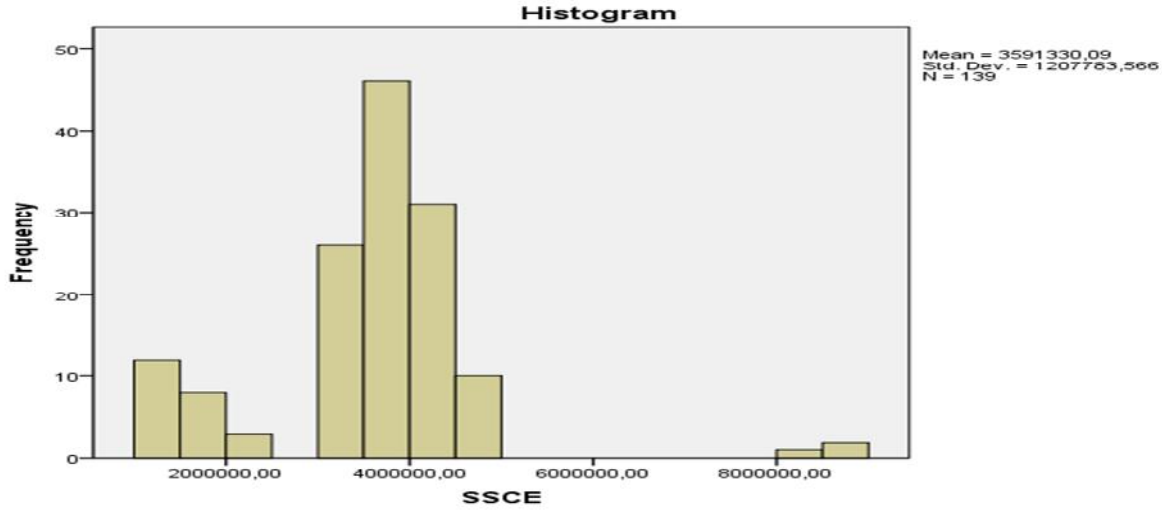


Figure 34 : histogramme de la distribution des SSC des échantillons

Discussion

La distribution des surfaces sous la courbe des témoins ne suit pas la loi normale, car l'allure de l'histogramme n'est pas sous forme de cloche et la statistique de Kolmogorov est supérieure à la statistique théorique (selon les table: voir Annexe) pour un risque de 5% c'est-à-dire de 5 erreurs sur 100 échantillons

- ✓ la statistique de kolomogorove théorique =0,1135
- ✓ la statistique de kolomogorove empirique calculée par SPSS est 0,204

Idem pour surface sous la courbe des témoins la statistique de kolomogorove empirique calculé par SPSS pour surface sous la courbe est 0 ,212

NB: les résultats des SSC sont très variables entre les compagnes et au sein de la même compagne; Le degré de variabilité est grand, ce qui implique que ni les cartes de contrôles, ni le coefficient de capabilité sont exploitables pour ces résultats. A cet effet, une exploitation graphique est prise en considération pour une éventuelle interprétation des résultats.

1-2-3/ Représentation graphique des différents niveaux des surface sous la courbe

Tableau 81 : les différents niveaux des SSC des témoins obtenus en routine en fonction

Niveau de SSC des témoins obtenus en routine	Nombre	SSC témoin obtenus lors de l'analyse des lots de validation
1240581	12	3861032
1759447	8	
2243353	3	
3532374	74	
4363626	41	
8638585	3	
Total	141	

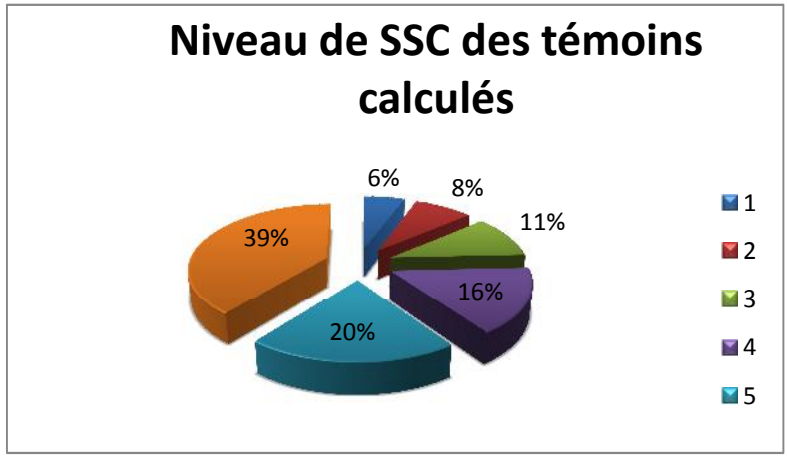


Figure 35 : différents Niveaux de SSC des témoins obtenus en routine

Tableau 82 : Interprétations des surfaces sous la courbe des échantillons

Niveau de SSC calculé	Nombre	SSC des lots de validation
1254356	**12**	**3883850** **3811006** **3797412**
1783746	**8**	
2209304	3	
3652901	**72**	
4503156	**41**	
8697260	**3**	
Total	**139**	

Discussion :

Nous constatons :

- ✓ 6 niveaux de SSC
- ✓ une très grande variation entre les niveaux

Après investigation de l'origine du degré élevé de variation, nous avons recueilli ce qui suit

N°	Origine probable
1.	Analystes différents
2.	Problème de dilution (erreur de manipulation)
3.	Prises d'essai différentes des échantillons et témoins
4.	Deux colonnes différentes (mêmes spécifications, mais de longueur différente)
5.	Changement dans les conditions chromatographiques inévitables (Variation T, pH)
6.	Deux équipements différents [HPLC 1(waters) et HPLC 2(waters alliance)]

De ce fait, nous concluons que même si quelques paramètres de validation de la méthode d'analyse sont concluants (données du laboratoire), cette Méthode d'analyse n'est pas robuste

Conclusion générale

Dans toute entreprise de production pharmaceutique l'amélioration de la qualité est un objectif permanent. Pour chaque produit fabriqué, une ou plusieurs caractéristiques sont étroitement surveillées afin de respecter la demande du consommateur.

Notre travail a été effectué dans le but de statuer sur la maîtrise des processus de fabrication et de contrôle qualité par un outil qualité, dit: Outils statistiques. L'étude a été réalisée sur les données de dosage, dissolution et SSC de 175 lots de routine, d'un produit de forme sèche, et ce en comparaison aux lots AMM (lots de validation).

Le choix des paramètres d'étude a été pertinemment effectué afin de statuer sur la maîtrise des processus de fabrication (dosage et dissolution: homogénéité du mélange, mouillage, séchage, compression) et de contrôle qualité (SSC des témoins et des échantillons: robustesse voire conformité de la validation de la méthode d'analyse.

Le choix de l'outil qualité (outils statistiques) sélectionné découle des exigences règlementaires des ICH Q8, ICH Q10, PAT –FDA 2006 et voire BPF. Cet outil est récemment introduit dans les démarches d'évaluation, de suivi, de valorisation des actions opérationnelles des entreprises pharmaceutiques. Son application en Algérie, par les industriels pharmaceutiques, est timide, alors que le gain de son utilisation en matière de qualité est très prometteur.

A la lumière des résultats obtenus, nous constatons que pour le processus de fabrication :

- L'évaluation de paramètre de dosage, montre la capabilité et le sous contrôle du processus car les l'outils statistiques utilisés donnent des résultats fiables, mais toute fois, un recours au renforcement les actions du système CAPA est imposé (recensement de quelques OOT et 1 OOS)

- L'évaluation de paramètre de dissolution, montre la capabilité et le sous contrôle du processus car les outils statistiques utilisés donnent des résultats fiables, mais, ces données ne suivent pas la loi normale (recensement d'un taux élevé de OOT) ce qui impose de renforcer les actions du système CAPA.

Pour Les résultats obtenus pour le processus d'analyse, nous concluons que :

- L'évaluation de paramètre de surface sous la courbe des témoins et échantillons, montre que la méthode est non robuste malgré la validation au préalable de la méthode. Une revalidation de la méthode d'analyse est imposée surtout pour le paramètre robustesse et ce afin de fixer toutes les conditions de préparation et chromatographiques induisant à une harmonisation des résultats de SSC (témoins, échantillons), et ce quels que soient les changements inévitables des conditions opératoires.

Perspectives

Au terme des perspectives, notre étude est très intéressante car elle fait ressortir, interpréter et proposer l'origine des problèmes rencontrés en fabrication et en contrôle qualité.

Le système assurance qualité est convié de mettre en place un plan CAPA, pour la bonne maîtrise des processus de l'entreprise.

Les étapes pour mettre en œuvre un programme de contrôle qualité sont :

- Créer des lignes de conduite et des procédures ;
- Assigner les responsabilités pour le contrôle et la supervision ;
- Former tout le personnel sur la façon appropriée de suivre les lignes de conduite.

Les procedures;

- Sélectionner du bon matériel de contrôle qualité ;
- Etablir des intervalles et limites de contrôle pour le matériel sélectionné ;
- Développer des graphiques pour relever les valeurs du contrôle ; ceux-ci sont

Exploitation statistique de tous les résultats des processus en permanence et ce par:

- Créer un système pour contrôler la valeur du contrôle ;
- Prendre des mesures de correction si nécessaire ;
- Conserver un enregistrement des résultats du contrôle qualité et des actions

Correctives entreprises.

1:http://www.cosob.org/les-emetteurs-notice-SAIDAL.pdf page 13.

2 :www.groupesaidal.com.

3 : www.linkedin.com/pub/dir/Nefissa/**Aberbache**

4 :https://www.saidalgroup.dz/index.php/nom-commercial/nom-viactal

5 : Conditionnement ; Mamadou Samaké Problématique du changement de conditionnement (pilulier/blister) des produits pharmaceutiques ; Cas du métronidazole et du chloramphénicol au niveau de l'UMPP. 2006, p33-37.

6 : http://sudmanagemententreprises.fr/Formation/Industrie_Sante/195/conditionnement primaire et conditionnement secondaire notion de conduite de ligne.

7 :Monographie de VIAGRA* (citrate de sildénafil) Page 3 – 50.

8 : Monographie de VIAGRA* (citrate de sildénafil) Page 23- 50. Pfizer Dept. of Medicine. Sildenafil (Viagra®): A new drug in trial for the treatment of erectile dysfunction. Urology [B] 1997. page37-51.

9 : en.wikipedia.org/.../Biopharmaceutics_Classification.

10. Melle Koog Coline. Etude comparative de l'organisation des LNCQ, a ste foy-les-lyon. A ste foy-les-lyon, page55-58.

11 : PIRIOU Yannick. Assurance qualité De la centrale D'approvisionnement crée par

Pharmaciens sans frontières : Application des normes Iso 9002. UNIVERSITE DE CLERMONT I FACULTE DE PHARMACIE.1996,page 12-16-64.

12 : SOUDANT –DEPELCHIN Catherine.la gestion des deviation qualité sur un site de production pharmaceutique.U.F.R de medecine et de pharmacie de rouen.2012.page 9-10.

13 :Initiation à la connaissance du médicament, Masson, 5eme Edition, 2008 p194.

14 :PDF en ligne assurance qualité, LLP-édition2004 .

15 : PDF en ligne sur le CQ Quantitatif _ Module 7 _ Fiche Contenu.

16. *Emmanuel DUCLOS.* Contribution à la Maîtrise Statistique des Procédés Cas des procédés non normaux. L'ECOLE SUPERIEURE D'INGENIEURS D'ANNECY (ESIA)

UNIVERSITE DE SAVOIE. 1997. page 1-31.

17. Series statistiques en ligne sur http://jellevy.yellis.net/ .

18. J.S. Pierre Intro plans d'expérience page 4

19. BOX (10)George.E. P. , HUNTER William G. , HUNTER J. Stuart «Statistics for Experimenters» deuxième édition. John Wiley and Sons. New-York. (2005). 633 pages.

20 : ENFA - Bulletin du GRES n°10 – octobre 2000 page 32

21 :www.cofrac.fr

22 : Cartes de contrôle aux mesures

23: 1213_oi_fiche_22_spc_capabilite pdf.

24 : GESTION DE LA QUALITÉ Techniques statistiques Gérard Casanova Page 15

Glossaire

AMDEC : analyse des modes de défaillance, de leurs effets et leur criticité

AMDEC produit process : qui permet de valider la gamme de contrôle d'un produit afin qu'il satisfasse les caractéristiques BE.

AMDEC produit projet : qui permet de verrouiller la conception des produits lorsqu'ils sont encore au stade de la conception.

AMDEC moyen ou machine : qui se focalise sur un moyen de production afin de diminuer le nombre de rebuts, le taux de panne et augmenter la capabilité.

Air sous la courbe : L'aire sous la courbe (abrégée en ASC ou AUC, pour l'anglais Area Under Curve) est la mesure de l'aire de la surface située sous le tracé d'une fonction. Dans le domaine de la pharmacocinétique, on utilise souvent l'aire sous la courbe d'un graphique représentant la concentration plasmatique d'un médicament en fonction du temps.

Actions correctives et préventives CAPA :

Actions correctives et préventives (CAPA, également appelé action corrective / action préventive, ou de l'action tout simplement corrective) sont des améliorations aux processus d'une organisation prises pour éliminer les causes de non-conformités ou d'autres situations indésirables. Il se concentre sur la recherche systématique des causes profondes des problèmes identifiés ou identifiés risques dans le but de prévenir leur répétition (d'une action corrective) ou à prévenir l'apparition (action préventive).

Analyse multicritère : Elle a pour but de choisir, parmi plusieurs solutions, la solution optimale en se basant sur des critères de choix pondérés.

Brainstorming : il est aussi nommé remue-méninges. C'est l'expression par un groupe de personnes d'un maximum d'idées ou d'opignons sur un sujet donné.

CYP3A4 (majeur) : Le Cytochrome P450 3A4, ou CYP3A4, est l'une des enzymes les plus importantes entrant en jeu dans le métabolisme des xénobiotiques par l'organisme humain. On le trouve principalement au niveau du foie. Parmi les cytochromes P450, le CYP3A4 est celui qui est impliqué dans la métabolisation du plus grand nombre de substrats. De ce fait, c'est aussi celui dont la concentration est la plus importante.

CYP2C9 (mineur) : Les cytochromes P450 (CYP450) sont des hémoprotéines — protéines ayant de l'hème comme cofacteur — qui interviennent dans des réactions d'oxydoréduction d'un grand nombre de grandes ou de petites molécules, qu'il s'agisse de métabolites ou de xénobiotiques — polluants, toxines, drogues, médicaments, etc. Ce sont généralement les oxydases finales d'une chaîne de transport d'électrons.

Coefficient d'épuration plasmatique : Cela correspond à la capacité d'un organe à éliminer une substance donnée d'un volume donné de plasma artériel par unité de temps.

D'un point de vue quantitatif, la clairance est le rapport (à un instant donné) entre la quantité de produit éliminé par unité de temps et la concentration de la substance dans le fluide (plasma artériel en général) à cet instant. On mesure la clairance d'une substance en divisant la dose absorbée (dose administrée multipliée par le coefficient d'absorption) par la surface sous la courbe des concentrations C = f(t) (A.U.C. = Area Under Curve).

Clairance plasmatique : volume apparent de plasma épuré par unité de temps.

Capabilité d'un processus : un processus est réputé capable si la dispersion de ses résultats est faible comparativement à la tolérance.

Diagramme de Pareto : Est une représentation graphique de l'ensemble des causes liées à une même déviation afin d'apparaitre les causes les plus importante.

Demi-vie d'élimination : Temps au bout duquel la concentration sanguine à diminuer de moitié.

Dosage : En chimie analytique, le dosage est l'action qui consiste à déterminer la quantité de matière, la fraction, ou la concentration d'une substance précise (l'analyte) présente dans une autre ou dans un mélange (la matrice).

Dissolution : c'est le passage en solution d'un composé (soluté) dans un solvant.

Digramme de flux : aussi nommé cartographie procédé ou logigramme, il sert à représenter le procédé de façon simple claire et adapté au niveau des détails strictement nécessaire.

FDA La Food and Drug Administration (FDA ou FDA) : est une agence fédérale du ministère de la Santé et des Services sociaux des États-Unis , l'un des États-Unis départements exécutifs fédéral . La FDA est responsable de la protection et la promotion de la santé publique.

Granulation humide : Dans le domaine pharmaceutique, la granulation consiste à agglomérer de la poudre pour former des grains ou des granulés, la voix humide est la plus utilisée. On mouille les particules avec un agglutinant avant de les passer au crible, de les sécher puis de les tamiser.

ICH Q10 :

Il décrit un modèle de système qualité pharmaceutique qui peut être appliqué à l'ensemble du cycle de vie d'un produit.

Isoenzymes (ou isozymes) : sont des enzymes présentant une séquence d'acides aminés différente d'une autre enzyme mais catalysant la même réaction chimique.

Inhibiteurs de la phosphodiestérase 5 : Un inhibiteur de la phosphodiestérase est une substance qui bloque l'action d'un ou plusieurs des cinq sous-types de l'enzyme phosphodiestérase (PDE). Elle empêche ainsi la désactivation des messagers

secondaires intracellulaires, l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) et la guanosine monophosphate cyclique (GMPc), par les différents sous-types de PDE.

Kurtosis :

Le plus souvent traduit par coefficient d'aplatissement ou coefficient d'aplatissement de Pearson, correspond à une mesure de l'aplatissement, C'est le deuxième des paramètres de forme, avec le coefficient de dissymétrie . Il mesure, hors effet de dispersion (donnée par l'écart type), la disposition des masses de probabilité autour de leur centre, tel que donné par l'espérance mathématique, c'est-à-dire, d'une certaine façon, leur regroupement proche ou loin du centre de probabilité.

- Exemples de kurtosis pour quelques distributions absolument continues

La figure suivante représente quelques distributions à densité unimodales centrées réduites symétriques :

Loi de probabilité	Kurtosis normalisé	Symbole dans la figure	Couleur dans la figure
Loi de Laplace	3	D	Courbe rouge
Loi sécante hyperbolique	2	S	Courbe orange
Loi logistique	1,2	L	Courbe verte
Loi normale	0	N	Courbe noire
Loi du cosinus surélevé	-0,593762...	C	Courbe cyan
Loi triangulaire	-0,6		
Loi du demi-cercle	-1	W	Courbe bleue
Loi uniforme continue	-1,2	U	Courbe magenta

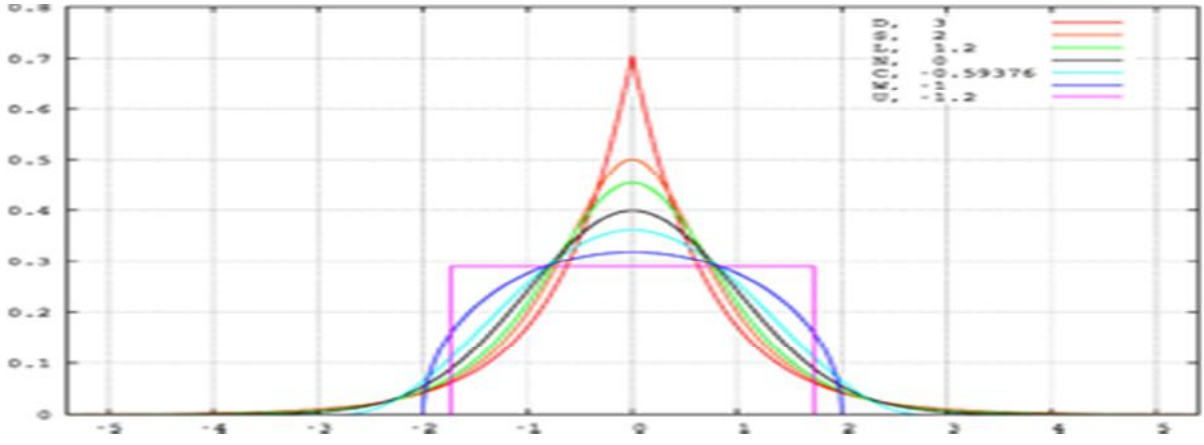


Figure 01 :quelques distributions à densité unimodales centrées réduites symétriques

Métabolisme : est l'ensemble des réactions chimiques qui se déroulent au sein d'un être vivant pour lui permettre notamment de se maintenir en vie, de se reproduire, de se développer et de répondre aux stimulus de son environnement

Métabolite : est un composé organique intermédiaire ou issu du métabolisme. On réserve ce terme en général aux petites molécules et aux monomères, par opposition aux macromolécules.

MSP : La Maîtrise Statistique des Processus : a pour but de mettre en place des outils statistiques de surveillance des processus de fabrication. L'outil de base de la MSP que nous étudierons est la carte de contrôle.

Matrice QFD : Une matrice QFD (Quality Function Development) en langue française (Développement des Fonctions Qualités) : est un outil d'aide à la décision dans la conception de produits ou de services. Cette matrice permet de représenter les caractéristiques et paramètres critiques pour le client (attentes, besoin du marché, désirs des futurs utilisateurs) recensés lors d'enquêtes marketing ou d'étalonnage (benchmarking) par exemple, et de coupler aux différentes solutions envisagées. La grille réalisée permettra ainsi d'évaluer les meilleures solutions dès la conception du produit ou du service.

Matrice de comptabilité : c'est un outil d'aide à la prise de décision en s'appuyant systématiquement sur des critères de choix.

Méthode 5M- Ishikawa : appelé aussi diagramme en arêtes de poisson ou diagramme cause-effet elle permet d'identifier les multiples causes possibles pour un problème et de hiérarchiser et d'organiser les causes.

Outils statistique : Ils sont utilisés tout au long du processus d'analyse pour détecter un changement dans un procédé ou un produit ou évaluer l'impact d'un changement volontaire ou non.

Pharmacocinétique : parfois désignée sous le nom de « l'ADME »[absorption (A) ;distribution (D); métabolisme (M); élimination ou excrétion du principe actif et de ses métabolites (E)]. C'est l'étude de l'évolution dans le temps des concentrations des médicaments (PA et métabolites) dans les liquides biologiques…

- **Absorption :** c'est le Passage d'un médicament dans la circulation à partir de son lieu d'administration.

- **Diffusion :** Dans tous les tissus, en fonction : des propriétés physico-chimiques du médicament, de l'irrigation sanguine du tissu, de la perméabilité des capillaires.

- **L'éjaculat :** composé de sperme, se constitue de façon extemporanée au moment de l'éjaculation.

- **La biotransformation :** est donc un processus qui permet la conversion de la molécule-mère en métabolites et ultérieurement en dérivés conjugués.

- **Élimination :** élimination d'un PA par sortie de l'organisme par voies

Physiques essentiellement rénale et biliaire .Mais aussi… pulmonaire et salivaire dans les larmes, la sueur, le lait….

phosphodiestérase 5 : Les phosphodiestérases (PDE) ou les « phosphodiestérase cGMP-spécifique de type 5 ») isoenzymes , trouvés dans plusieurs tissus, y compris les cellules de tige et le cône photorécepteurs de la rétine, appartiennent à une grande famille de PDE nucléotidiques cycliques qui catalysent l'AMPc et GMPc hydrolyse.

Process Analytical Technology (PAT) :
a été définie par les Etats-Unis Food and Drug Administration (FDA) en tant que mécanisme de concevoir, d'analyser et de contrôler les processus de fabrication des produits pharmaceutiques.

5pourquoi : cet outil permet d'aller dans la recherche des causes. Cette méthode se base sur la répétition de la question « pourquoi » 5 fois.

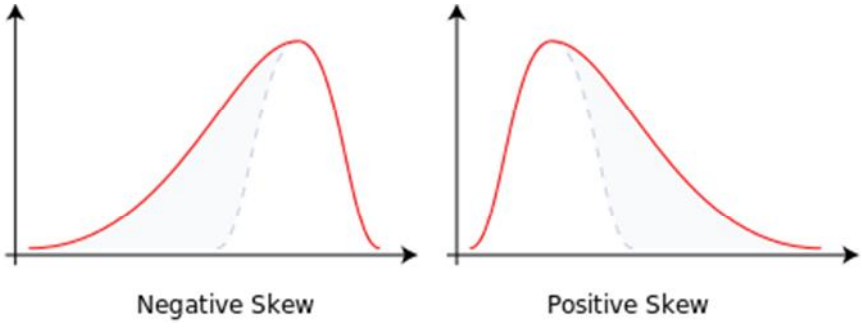
Questionnaire : est un outil de base et un outil de diagnostic il permet la collecte sur le terrain de toutes les informations nécessaire pour l'exploitation simple et rapide de celles-ci.

QQOQCCP : (pour « Qui ? Quoi ? Où ? Quand ? Comment ? Combien ? Pourquoi ? »), Également connu sous la variante mnémotechnique « C'est cucul, c'est occupé : CQQCOQP ». Est un sigle résumant une méthode empirique de questionnement.

Skewness, Asymetrie :

l'asymétrie est une mesure de l'asymétrie de la distribution de probabilité d'un réel –Évaluées variable aléatoire autour de sa moyenne. La valeur de l'asymétrie peut être positif ou négatif, ou même indéfini.

1. **asymétrie négative:** La queue gauche est plus; la masse de la distribution est concentrée sur la droite de la figure. La distribution est dite asymétrique gauche, gauche-queue, ou décalé vers la gauche.
2. **asymétrie positive:** L'arrière droit est plus; la masse de la distribution est concentrée sur la gauche de la figure. La distribution est dite asymétrique vers la droite, droite-queue, ou décalé vers la droite.



Témoin : est un dispositif permettant d'isoler un facteur et de conclure sur l'action de ce facteur sur un phénomène physique ou biologique. Le témoin est nécessaire pour vérifier la probité de toute expérience scientifique.

Urologie et néphrologie :

La néphrologie : est la spécialité médicale visant à prévenir, diagnostiquer et soigner les maladies des reins.

l'urologie : c'est une spécialité chirurgicale s'intéressant à l'appareil génital masculin et à l'ensemble du système urinaire (reins, uretères, vessie, prostate, urètre).

Volume de distribution : ou volume apparent de distribution, est un paramètre caractérisant la quantité de médicament administrée dans l'organisme, par rapport à sa concentration plasmatique à l'état d'équilibre la distribution de la substance active dans le corps humain. Son symbole est Vd.

Vote simple ou pondéré : Permet de déterminer l'ordre de priorité dans le traitement de dysfonctionnement ou le choix d'une solution à apporter par rapport à un problème donné.

ANNEXES

Tables des annexes

Annexe 01 **:** Lots de routine (Conditionnement en boite de 8 comprimés)

Annexe 02 : recueil des données de SSC de l'ensemble des lots fabriqués

Annexes 03 : résultats des donnés de processus de fabrication

Annexe 04 : résultats de l'ensemble des données des compagnes du processus de fabrication

Annexe 04 : résultats de l'ensemble des données des compagnes du processus de fabrication

Annexe 06 : Table de KOLOMOGOROV SMIRNOV

Annexe 07 : Carte de contrôle de dosage exprimé en %

Annexe 01 : Lots de routine (Conditionnement en boite de 8 comprimés)

LOT	Fabrication	Expiration	Date d'analyse
1	Août07	01août	12/08/2007
2	août-07	août-09	12/08/2007
3	sept-07	sept-09	22/09/2007
4	sept-07	sept-09	22/09/2007
5	sept-07	sept-09	24/09/2007
6	sept-07	sept-09	24/09/2007
7	sept-07	sept-09	26/09/2007
8	sept-07	sept-09	26/09/2007
9	sept-07	sept-09	26/09/2007
10	sept-07	sept-09	29/09/2007
11	sept-07	sept-09	29/09/2007
12	sept-07	sept-09	29/09/2007
13	juin-08	juin-10	06/07/2008
14	juin-08	juin-10	06/07/2008
15	juin-08	juin-10	14/07/2008
16	juin-08	juin-10	14/07/2008
17	juin-08	juin-10	28/07/2008
18	juin-08	juin-10	28/07/2008
19	oct-08	oct-10	26/10/2008
20	oct-08	oct-10	26/10/2008
21	oct-08	oct-10	27/10/2008
22	oct-08	oct-10	27/10/2008
23	oct-08	oct-10	27/10/2008
24	janv-09	janv-11	11/01/2009
25	janv-09	janv-11	11/01/2009
26	janv-09	janv-11	11/01/2009
27	janv-09	janv-11	11/01/2009
28	janv-09	janv-11	08/03/2009
29	avr-09	sept-11	11/04/2009
30	avr-09	janv-11	11/04/2009
31	avr-09	janv-11	15/04/2009
32	juin-09	juin-11	08/07/2009
33	juin-09	juin-11	08/07/2009
34	juin-09	juin-11	08/07/2009
35	juin-09	juin-11	17/07/2009
36	sept-09	sept-11	28/10/2009
37	sept-09	sept-11	28/10/2009
38	sept-09	sept-11	28/10/2009
39	oct-09	oct-11	15/11/2009
40	oct-09	oct-11	15/11/2009
41	oct-09	oct-11	15/11/2009

42	oct-09	oct-11	17/11/2009
43	oct-09	oct-11	17/11/2009
44	oct-09	oct-11	17/11/2009
45	oct-09	oct-11	17/11/2009
46	mai-10	mai-13	04/06/2010
47	mai-10	mai-13	04/06/2010
48	juin-10	juin-13	04/06/2010
49	juil-10	juil-13	17/07/2010
50	juil-10	juil-13	17/07/2010
51	juil-10	juil-13	01/08/2010
52	juil-10	juil-13	01/08/2010
53	juil-10	juil-13	01/08/2010
54	juil-10	juil-13	16/09/2010
55	sept-10	sept-13	16/09/2010
56	sept-10	sept-13	16/09/2010
57	sept-10	sept-13	16/09/2010
58	sept-10	sept-13	16/09/2010
59	nov-10	nov-13	13/11/2010
60	nov-10	nov-13	13/11/2010
61	nov-10	nov-13	13/11/2010
62	nov-10	nov-13	13/11/2010
63	nov-10	nov-13	15/11/2010
64	déc-10	déc-13	28/12/2010
65	déc-10	déc-13	28/12/2010
66	janv-11	janv-14	31/01/2011
67	janv-11	janv-14	31/01/2011
68	janv-11	janv-14	31/01/2011
69	janv-11	janv-14	02/02/2011
70	janv-11	janv-14	02/02/2011
71	janv-11	janv-14	02/02/2011
72	janv-11	janv-14	03/02/2011
73	janv-11	janv-14	03/02/2011
74	janv-11	janv-14	03/02/2011
75	janv-11	janv-14	03/02/2011
76	avr-11	avr-14	07/04/2011
77	avr-11	avr-14	07/04/2011
78	avr-11	avr-14	07/04/2011
79	avr-11	avr-14	10/04/2011
80	avr-11	avr-14	13/04/2011
81	avr-11	avr-14	13/04/2011
82	avr-11	avr-14	20/04/2011
83	avr-11	avr-14	20/04/2011
84	avr-11	avr-14	20/04/2011
85	avr-11	avr-14	20/04/2011
86	oct-11	oct-14	25/10/2011

87	oct-11	oct-14	25/10/2011
88	oct-11	oct-14	15/11/2011
89	nov-11	nov-14	29/11/2011
90	nov-11	nov-14	29/11/2011
91	déc-11	déc-14	15/12/2011
92	déc-11	déc-14	15/12/2011
93	déc-11	déc-14	15/12/2011
94	déc-11	déc-14	18/12/2011
95	déc-11	déc-14	18/12/2011
96	déc-11	déc-14	18/12/2011
97	déc-11	déc-14	19/12/2011
98	déc-11	déc-14	19/12/2011
99	déc-11	déc-14	19/12/2011
100	déc-11	déc-14	22/12/2011
101	févr-12	févr-15	26/02/2012
102	févr-12	févr-15	26/02/2012
103	févr-12	févr-15	26/02/2012
104	févr-12	févr-15	06/03/2012
105	mars-12	mars-15	08/04/2012
106	mars-12	mars-15	08/04/2012
107	mars-12	mars-15	08/04/2012
108	mars-12	mars-15	10/04/2012
109	mai-12	mai-15	26/05/2012
110	mai-12	mai-15	26/05/2012
111	mai-12	mai-15	26/05/2012
112	mai-12	mai-15	27/09/2012
113	sept-12	sept-15	27/09/2012
114	sept-12	sept-15	30/09/2012
115	sept-12	sept-15	30/09/2012
116	sept-12	sept-15	11/11/2012
117	nov-12	nov-15	11/11/2012
118	nov-12	nov-15	14/11/2012
119	nov-12	nov-15	14/11/2012
120	janv-13	janv-16	10/02/2013
121	janv-13	janv-16	10/02/2013
122	janv-13	janv-16	10/02/2013
123	mars-13	mars-16	16/03/2013
124	mars-13	mars-16	16/03/2013
125	mars-13	mars-16	16/03/2013
126	mars-13	mars-16	16/03/2013
127	avr-13	avr-16	14/04/2013
128	avr-13	avr-16	14/04/2013
129	avr-13	avr-16	17/04/2013
130	avr-13	avr-16	17/04/2013
131	avr-13	avr-16	23/04/2013

132	mai-13	mai-16	26/05/2013
133	mai-13	mai-16	26/05/2013
134	mai-13	mai-16	26/05/2013
135	mai-13	mai-16	26/05/2013
136	mai-13	mai-16	26/05/2013
137	mai-13	mai-16	26/05/2013
138	mai-13	mai-16	27/05/2013
139	mai-13	mai-16	27/05/2013
140	mai-13	mai-16	28/05/2013
141	mai-13	mai-16	28/05/2013
142	juil-13	juil-16	29/07/2013
143	juil-13	juil-16	29/07/2013
144	juil-13	juil-16	29/07/2013
145	sept-13	sept-16	12/09/2013
146	sept-13	sept-16	12/09/2013
147	sept-13	sept-16	12/09/2013
148	oct-13	oct-16	21/10/2013
149	oct-13	oct-16	21/10/2013
150	oct-13	oct-16	21/10/2013
151	nov-13	nov-16	24/11/2013
152	nov-13	nov-16	24/11/2013
153	nov-13	nov-16	24/11/2013
154	nov-13	nov-16	24/11/2013
155	déc-13	déc-16	12/12/2013
156	déc-13	déc-16	12/12/2013
157	déc-13	déc-16	13/12/2013
158	déc-13	déc-16	13/12/2013
159	déc-13	déc-16	06/01/2014
160	déc-13	déc-16	08/01/2014
161	déc-13	déc-16	08/01/2014
162	déc-13	déc-16	08/01/2014
163	janv-14	janv-17	02/02/2014
164	janv-14	janv-17	02/02/2014
165	mars-14	mars-17	06/02/2014
166	mars-14	mars-17	06/02/2014
167	mars-14	mars-17	20/03/2014
168	mars-14	mars-17	20/03/2014
169	mars-14	mars-17	20/03/2014
170	mars-14	mars-17	20/03/2014
171	mars-14	mars-17	03/04/2014
172	mars-14	mars-17	03/04/2014
173	mars-14	mars-17	03/04/2014

Annexe 02 : recueil des données de SSC de l'ensemble des lots fabriqués.

- Lots de validation

Lot	Surface sous la courbe d'échantillon	Surface sous la courbe du témoin
1	3883850	3861032
2	3811006	3861032
3	3797412	3861032

- Lots de routine

Lot	Surface sous la courbe d'échantillon	Surface sous la courbe du témoin
1	1365196	1456005
2	1350306	1456005
3	1240581	1254817
4	1245511	1254817
5	1264386	1254817
6	1272013	1254817
7	**129762**	1254817
8	1253356	1254817
9	1254356	1254817
10	1233758	1254817
11	1251963	1254817
12	1227326	1254817
13	3532374,43	3557942,6
14	3455396,81	3557942,6
15	3524829,7	3557942,6
16	3554014,45	3557942,6
17	4164986	4435433
18	**388332**	4030781
19	4325846	4232768,5
20	4231554	4232768,5
21	4367102	4421435,5
22	4278615	4232768,5
23	4289071	4232768,5
24	4269976	4235251
25	4152350	4235251
26	4228122	4235251
27	4276943	4235251
28	4315763	4235251
29	4419411	4449943
30	4401455	4465008
31	4462658	4465008
32	4427292	4394575
33	4483357	4394575
34	4464297	4394575
35	4224350	4288486
36	4316214	4288486

37	4293455	4288486
38	4363626	4288486
39	3763652	3898414
40	4497629	4601764
41	4510225	4675721
42	3617523	3898414
43	3629157	3898414
44	4503156	4675721
45	4510412	4436845
46	2866324	2946224
47	4549507	4436845
48	3346358	3435474
49	3446794	3435474
50	3413386	3410467
51	3119851	3152401
52	3444201	3410467
53	3435309	3410467
54	3660242	3780812
55	3615290	3780812
56	3123358,8	3145193,2
57	3277495	3358846
58	3657697	3780812
59	3670217	3780812
60	3398583	3482960
61	3380602	3482960
62	3397419	3482960
63	3383102	3482960
64	3308966	3340430
65	3249557	32288336
66	3190904	3228826
67	8638585	8697260
68	8443114	8697260
69	4700791	4834148
70	4653414	4834148
71	8663942	8697260
72	4620620	4834148
73	4664818	4834148
74	4210850	4469843
75	4206392	4469843
76	4282456	4469843
77	1223179	1213761
78	1492575	1454849
79	1759447	1756877
80	1764098	1756877
81	1783746	1798550
82	1673988	1740269
83	1814254	1798550
84	1720719	1820498

85	1430392	1820498
86	1862502	1820498
87	3373247	3467218
88	3546752	3498384
89	3594267	3630589
90	3473803	3620526
91	3512807	3620526
92	3504272	3666011
93	3531003	3666011
94	3498969	3666011
95	3526563	3666011
96	3525015	3666011
97	3559075	3666011
98	3606029	3731073
99	3652901	3731073
100	3638890	3731073
101	3620000	3763724
102	3372574	3548113
103	3399057	3548113
104	3391594	3548113
105	3394244	3548113
106	3083077	3239238
107	3101676	3239238
108	3154933	3239238
109	3065752	3239238
110	3405466	3554315
111	3538290	3554315
112	3431156	3503629
113	3467148	3503629
114	4512389	4602450
115	4517940	4536996
116	4592208	4536996
117	4449316	4586344
118	3854734	3889940
119	3934739	3889940
120	3738588	3889940
121	4491218	4505341
122	4455212	4505341
123	2215254	2287693
124	3856946	3887177
125	3881483	3887177
126	3839878	3922938
127	3789193	3922938
128	4447753	4527422
129	4407608	4527422
130	3779045	3891659
131	3796428	3891659
132	3860922	3891659

133	3778157	3919871
134	3733363	3916430
135	3836307	3316430
136	3855123	3963723
137	3786241	3919871
138	3841218	3919871
139	3887214	3919871
140	3886462	3956160
141	3801082	3916430
142	3684322	3773113
143	4432208	4539379
144	4575390	4539379
145	3839659	3823776
146	3680233	3834358
147	3631833	3775474
148	3801761	3931431
149	3689261	3784403
150	3696615	3784403
151	3732349	3784403
152	4340374	4459587
153	4387327	4459587
154	4470696	4432149
155	4507670	4464430
156	3868563	3832924
157	3807053	3832924
158	3739226	3801151
159	3765923	3801151
160	2243353	2320769
161	4009767	3918836
162	2209304	2320769
163	2219910	2320769
164	3782727	3833242
165	3740396	3833242
166	4384346	4539970
167	4449853	4539970
168	4491419	4579015
169	4410100	4579015
170	4281214	4446584
171	4325482	4446584
172	4006692	3959875
173	4447536	4517425
174	4457131	4517425

Annexes 03 : résultats des donnés de processus de fabrication

- Lots de validation

Lot	Dosage	Dissolution
1	101,29	98,48
2	98	91,4
3	99,4	93,32

- Lots de routine

Lot	Dissolution	Dosage
1	Conf	96,84
2	Conf	96,69
3	Conf	99,81
4	Conf	100,25
5	Conf	101,82
6	Conf	102,32
7	Conf	104,57
8	Conf	101,12
9	Conf	102,88
10	Conf	98,63
11	Conf	99,7
12	Conf	99,91
13	100,24	94,81
14	101,27	96,57
15	106,37	100,56
16	109,42	100,26
17	104,8	95,19
18	107,67	98,04
19	88,65	101,09
20	89,74	97,21
21	94,23	101,18
22	84,4	100,46
23	83,69	100,04
24	80,28	97,8
25	93,33	95,96
26	94,53	97,06
27	96,96	97,13
28	90,94	98,58
29	94,46	96,96
30	93,24	95,63
31	86,47	95,59
32	86,17	97,68
33	85,43	100,49
34	87,69	99,23
35	86,81	97,64
36	83,39	100,23
37	88,82	100,45
38	87,66	100,61
39	85,26	102,98

40	89,73	99,74
41	84,09	95,26
42	99,78	97,56
43	83,9	96,58
44	95,55	98
45	87,08	95,2
46	91,89	96,97
47	91,02	95,32
48	88,52	99,83
49	88,16	96,09
50	88,36	97,34
51	85,35	96,9
52	83,92	97,32
53	84,73	98,34
54	81,6	95,17
55	81,6	95,17
56	81,5	96,33
57	85,8	96,64
58	84,78	96,98
59	84,58	96,89
60	89,48	96,7
61	87,91	95,59
62	90,1	95,72
63	90,77	95,42
64	92,7	97,6
65	82,67	99,56
66	83,18	97,49
67	87,4	101,73
68	89,2	99,39
69	86,78	96
70	88,36	96,04
71	82	100,88
72	82,25	95,88
73	85,42	95,98
74	88,88	95,82
75	87,63	95,96
76	89,06	98,01
77	91,92	100,74
78	91,33	102,57
79	95,01	101,33
80	98,78	100,29
81	90,76	100,25
82	93,46	97,62
83	88,85	102,26
84	90,31	96,16
85	93,37	101,75
86	93,75	103,78
87	97,63	98,11

88	90,16	101,47
89	82,41	98,99
90	95,38	97,04
91	87,65	98,34
92	90,77	97,47
93	87,71	98,46
94	87,12	97,67
95	86,5	97,67
96	87,97	99,33
97	89,15	99,6
98	86,83	96,09
99	86,6	97,18
100	87,11	97,1
101	87,03	97,31
102	85,97	97,87
103	83,76	99,43
104	85	98,03
105	86,64	98,22
106	96,56	95,97
107	97,63	96,9
108	99,1	98,02
109	97,12	95,77
110	86,18	97,08
111	89,94	100,24
112	88,43	96,68
113	88,08	97,7
114	89,72	100,5
115	88,65	100,81
116	87,25	103,02
117	89,59	98,85
118	94,65	101,25
119	92,99	102,94
120	90,11	98,56
121	98,03	100,62
122	97,16	99,98
123	100,02	96,81
124	96,44	100,57
125	96,06	100,37
126	98,99	99,68
127	94,6	98,72
128	92,72	95,95
129	91,75	95,11
130	90,82	95,77
131	88,21	96,114
132	94,3	98,63
133	94,17	96,3
134	92,65	95,27
135	91,97	97,17

136	95,87	96,85
137	92,26	96,6
138	89,65	97,94
139	90,53	97,48
140	92,01	96,76
141	91,89	95,94
142	91,75	96,98
143	98,71	98,61
144	89,27	99,9
145	90,81	99,86
146	87,48	95,3
147	88,96	95,91
148	86,59	95,63
149	92,17	96,61
150	91,72	96,19
151	90,51	96,44
152	95,52	99,84
153	87,02	101,33
154	92,54	100,49
155	91,09	100,55
156	95,04	98,26
157	92,68	97,2
158	88,22	95,76
159	85,99	96,74
160	87,46	96,47
161	88,45	101,19
162	86,67	96,12
163	87,29	97,02
164	87,3	97,03
165	84,64	96,97
166	85,4	97,18
167	86,08	92,99
168	88,83	98,32
169	86,7	97,53
170	88,01	96
171	87,92	96,41
172	88,78	100,42
173	89,18	98,43
174	87,21	98,31

Annexe 04 : résultats de l'ensemble des données des compagnes du processus de fabrication

Lots	Dosage en %	Dissolution
1	99,81	100,24
2	100,25	101,27
3	101,82	106,37
4	102,32	109,42
5	104,57	104,8
6	101,12	107,67
7	102,88	88,65
8	98,63	89,74
9	99,7	94,23
10	99,91	84,4
11	94,81	83,69
12	96,57	80,28
13	100,56	93,33
14	100,26	94,53
15	95,19	96,96
16	98,04	86,17
17	101,09	85,43
18	97,21	87,69
19	101,18	86,81
20	100,46	85,26
21	100,04	89,73
22	97,8	84,09
23	95,96	99,78
24	97,06	83,9
25	97,13	95,55
26	97,68	87,08
27	100,49	88,16
28	99,23	88,36
29	97,64	85,35
30	102,98	83,92
31	99,74	84,73
32	95,26	81,6
33	97,56	81,5
34	96,58	85,8
35	98	84,78
36	95,2	84,58
37	96,09	89,48
38	97,34	87,91
39	96,9	90,1
40	97,32	90,77
41	98,34	92,7
42	95,17	87,4
43	96,33	89,2
44	96,64	86,78
45	96,98	88,36
46	96,89	82

47	96,7	82,25
48	95,59	85,42
49	95,72	88,88
50	95,42	87,63
51	97,6	89,06
52	101,73	91,92
53	99,39	91,33
54	96	95,01
55	96,04	98,78
56	100,88	90,76
57	95,88	93,46
58	95,98	88,85
59	95,82	90,31
60	95,96	93,37
61	98,01	93,75
62	100,74	97,63
63	102,57	90,16
64	101,33	82,41
65	100,29	95,38
66	100,25	87,65
67	97,62	90,77
68	102,26	87,71
69	96,16	87,12
70	101,75	86,5
71	103,78	87,97
72	98,11	89,15
73	101,47	86,83
74	98,99	86,6
75	97,04	87,11
76	98,34	87,03
77	97,47	85,97
78	98,46	83,76
79	97,67	85
80	97,67	86,64
81	99,33	96,56
82	99,6	97,63
83	96,09	99,1
84	97,18	97,12
85	97,1	86,18
86	97,31	89,94
87	97,87	88,43
88	99,43	88,08
89	98,03	89,72
90	98,22	88,65
91	95,97	87,25
92	96,9	89,59
93	98,02	96,44
94	95,77	96,06

95	97,08	98,99
96	100,24	94,6
97	96,68	92,72
98	97,7	91,75
99	100,5	90,82
100	100,81	88,21
101	103,02	94,3
102	98,85	94,17
103	100,57	92,65
104	100,37	91,97
105	99,68	95,87
106	98,72	92,26
107	95,95	89,65
108	95,11	90,53
109	95,77	92,01
110	96,114	91,89
111	98,63	91,75
112	96,3	95,52
113	95,27	87,02
114	97,17	92,54
115	96,85	91,09
116	96,6	95,04
117	97,94	92,68
118	97,48	88,22
119	96,76	85,99
120	95,94	87,46
121	96,98	88,45
122	99,84	86,67
123	101,33	87,29
124	100,49	87,3
125	100,55	84,64
126	98,26	85,4
127	97,2	86,08
128	95,76	88,83
129	96,74	86,7
130	96,47	88,01
131	101,19	87,92
132	96,12	88,78
133	97,02	89,18
134	97,03	87,21
135	96,97	
136	97,18	
137	92,99	
138	98,32	
139	97,53	
140	96	
141	96,41	
142	100,42	

143	98,43	
144	98,31	

Annexe 05 : données de l'ensemble des compagnes du processus d'analyse

Lot	Surface des témoins	Surface des échantillons
1	1254817	1240581
2	1254817	1245511
3	1254817	1264386
4	1254817	1272013
5	1254817	1253356
6	1254817	1254356
7	1254817	1233758
8	1254817	1251963
9	1254817	1227326
10	1254817	3532374,43
11	3557942,6	3455396,81
12	3557942,6	3524829,7
13	3557942,6	3554014,45
14	3557942,6	4164986
15	4435433	4325846
16	4030781	4231554
17	4232768,5	4367102
18	4232768,5	4278615
19	4421435,5	4289071
20	4232768,5	4269976
21	4232768,5	4152350
22	4235251	4228122
23	4235251	4276943
24	4235251	4363626
25	4235251	3763652
26	4235251	4497629
27	4288486	4510225
28	3898414	3617523
29	4601764	3629157
30	4675721	4503156
31	3898414	3346358
32	3898414	3446794
33	4675721	3413386
34	3435474	3444201
35	3435474	3435309
36	3410467	3660242
37	3410467	3615290
38	3410467	3123358,8
39	3780812	3657697
40	3780812	3670217
41	3145193,2	3398583
42	3780812	3380602
43	3780812	3397419
44	3482960	3383102
45	3482960	3308966
46	3482960	8638585

47	3482960	8443114
48	3340430	4700791
49	8697260	4653414
50	8697260	8663942
51	4834148	4620620
52	4834148	4664818
53	8697260	4210850
54	4834148	4206392
55	4834148	4282456
56	4469843	1223179
57	4469843	1492575
58	4469843	1759447
59	1213761	1764098
60	1454849	1783746
61	1756877	1673988
62	1756877	1814254
63	1798550	1720719
64	1740269	1430392
65	1798550	1862502
66	1820498	1652490
67	1820498	3467218
68	1820498	3498384
69	3467218	3630589
70	3498384	3620526
71	3630589	3620526
72	3620526	3504272
73	3620526	3531003
74	3666011	3498969
75	3666011	3526563
76	3666011	3525015
77	3666011	3559075
78	3666011	3606029
79	3666011	3652901
80	3731073	3638890
81	3731073	3620000
82	3731073	3372574
83	3763724	3399057
84	3548113	3391594
85	3548113	3394244
86	3548113	3083077
87	3548113	3101676
88	3239238	3154933
89	3239238	3065752
90	3239238	3405466
91	3239238	3538290
92	3554315	3431156
93	3554315	3467148
94	3503629	4512389

95	3503629	4517940
96	4602450	4592208
97	4536996	4449316
98	4536996	3856946
99	4586344	3881483
100	3887177	3839878
101	3887177	3789193
102	3922938	4447753
103	3922938	4407608
104	4527422	3779045
105	4527422	3796428
106	3891659	3860922
107	3891659	3778157
108	3891659	3733363
109	3919871	3836307
110	3916430	3855123
111	3316430	3786241
112	3963723	3841218
113	3919871	3887214
114	3919871	3886462
115	3919871	3801082
116	3956160	3684322
117	3916430	4340374
118	3773113	4387327
119	4459587	4470696
120	4459587	4507670
121	4432149	3868563
122	4464430	3807053
123	3832924	3739226
124	3832924	3765923
125	3801151	**2243353**
126	3801151	4009767
127	2320769	**2209304**
128	3918836	**2219910**
129	2320769	3782727
130	2320769	3740396
131	3833242	4384346
132	3833242	4449853
133	4539970	4491419
134	4539970	4410100
135	4579015	4281214
136	4579015	4325482
137	4446584	4006692
138	4446584	4447536
139	3959875	4457131
140	4517425	
141	4517425	

Annexe 06 : Table de KOLOMOGOROV SMIRNOV

α \ n	110	120	130	140	150	160	170	180	190	200
0,01	0,1534	0,1470	0,1413	0,1362	0,1316	0,1275	0,1237	0,1203	0,1171	0,1142
0,05	0,1279	0,1225	0,1178	0,1135	0,1097	0,1063	0,1031	0,1003	0,0976	0,0952
0,10	0,1151	0,1103	0,1060	0,1022	0,0988	0,0957	0,0929	0,0903	0,0879	0,0857
0,15	0,1070	0,1025	0,0985	0,0950	0,0918	0,0889	0,0863	0,0839	0,0817	0,0796
0,20	0,1008	0,0965	0,0928	0,0895	0,0865	0,0838	0,0813	0,0790	0,0769	0,0750

Annexe 07
Carte de contrôle de dosage exprimé en %

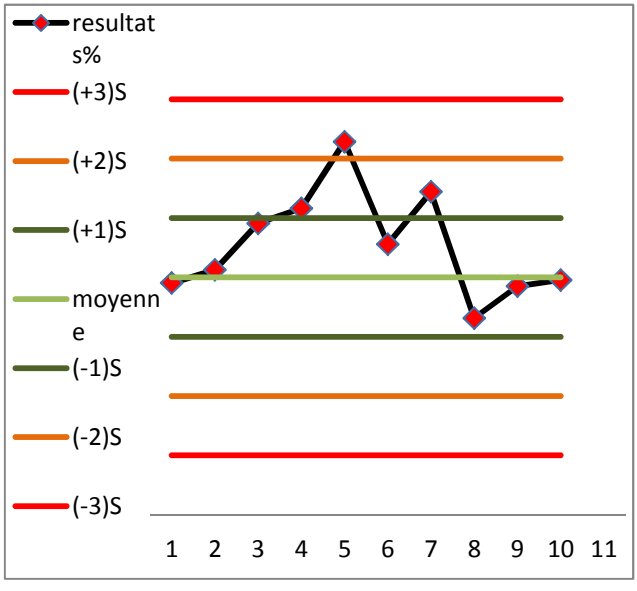


Figure 36 : carte de contrôle de la 1er compagne de dosage en %

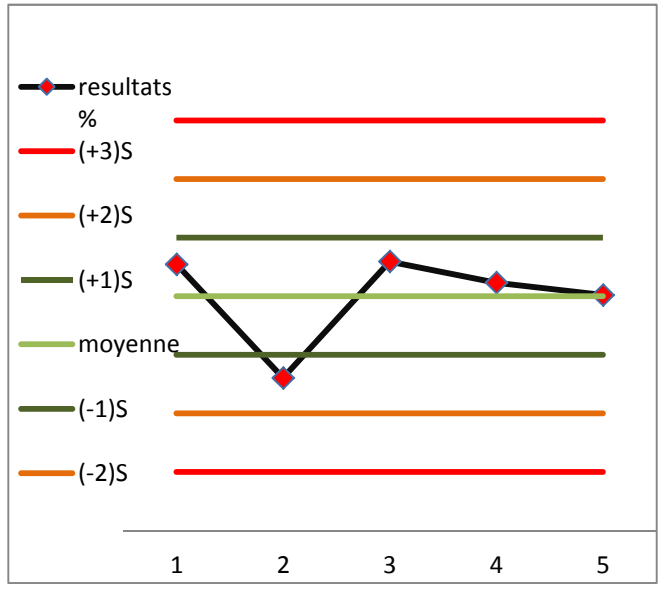


Figure37 : carte de contrôle de la 3 eme compagne de dosage en %

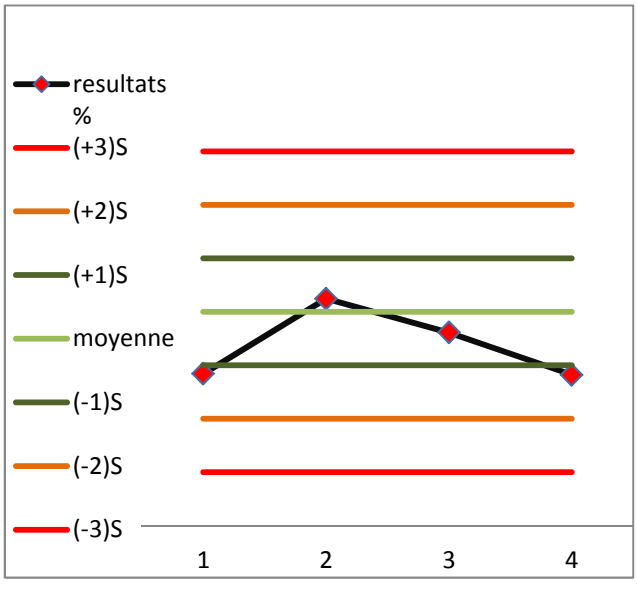


Figure38 : carte de contrôle de la 5eme compagne de dosage en %

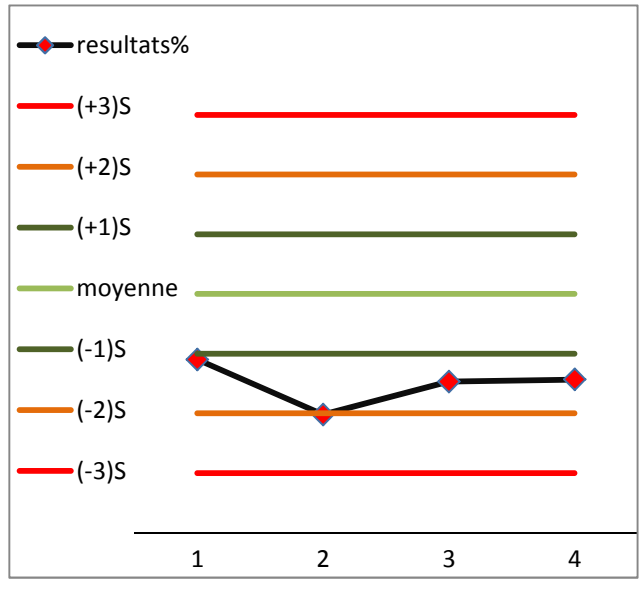


Figure 39: carte de contrôle de la eme compagne de dosage en %

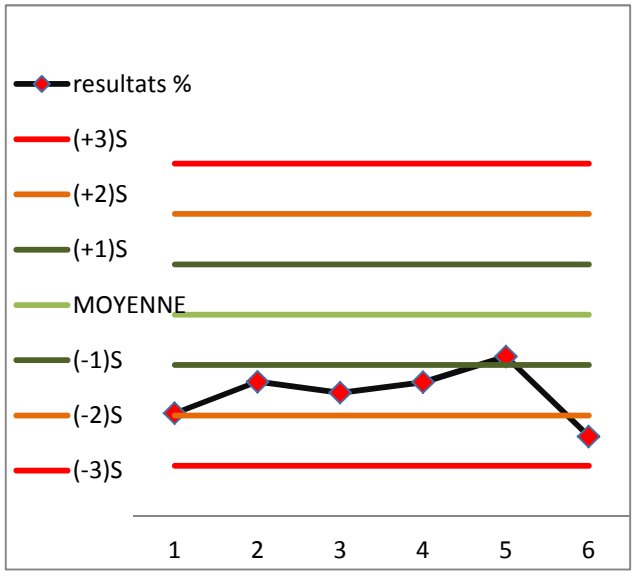


Figure40 : carte de contrôle de la 7 eme compagne de dosage en %

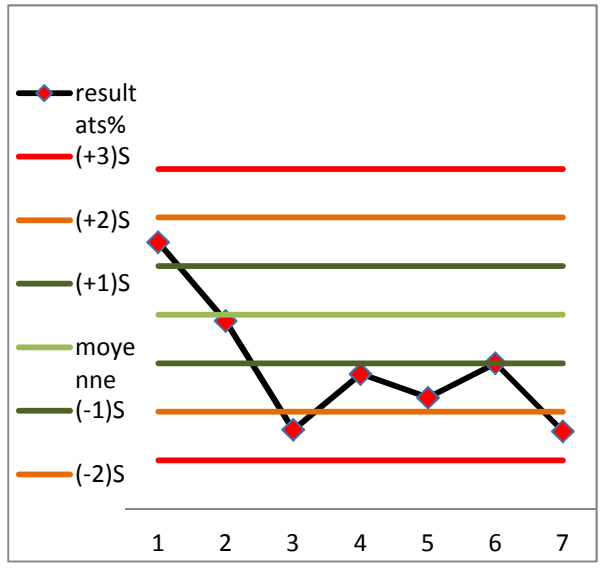


Figure41 : carte de contrôle de la 6 eme compagne de dosage en %

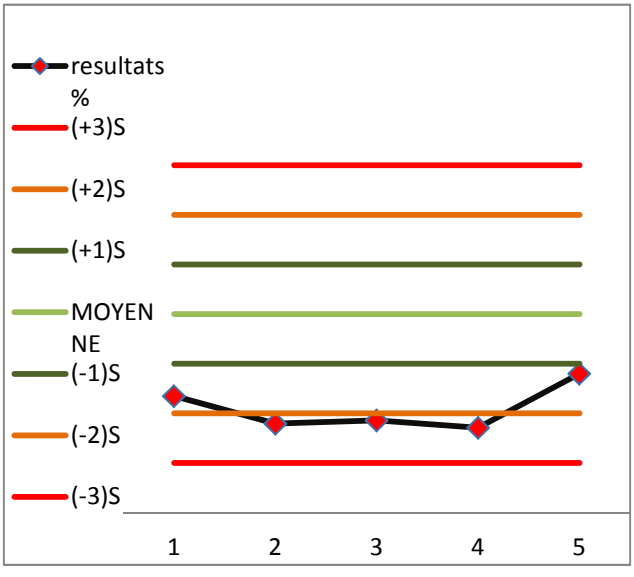


Figure42 : carte de contrôle de la 9 eme compagne de dosage en %

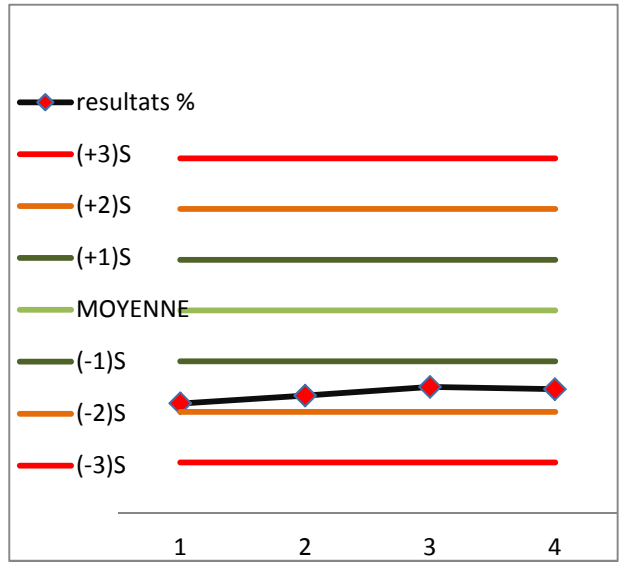


Figure43 : carte de contrôle de la 8 eme compagne de dosage en %

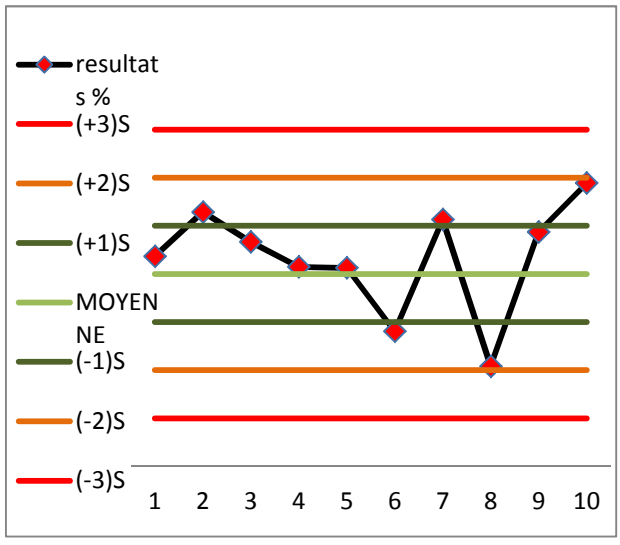


Figure44 : carte de contrôle de la 11 eme compagne de dosage en %

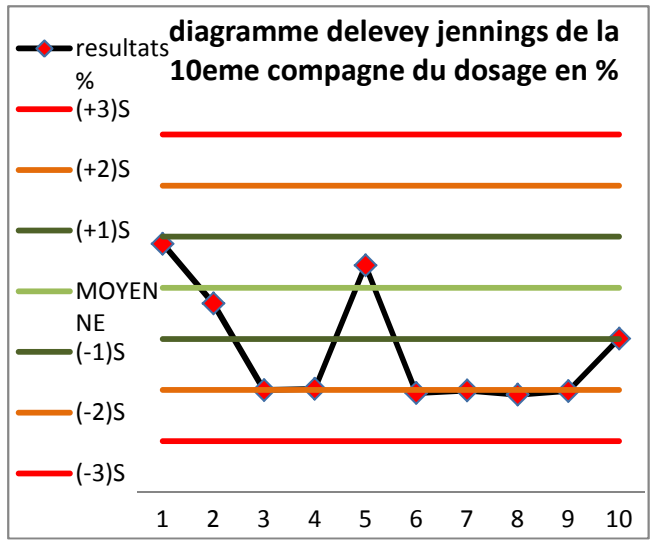


Figure 45 : carte de contrôle de la 10 eme compagne de dosage en %

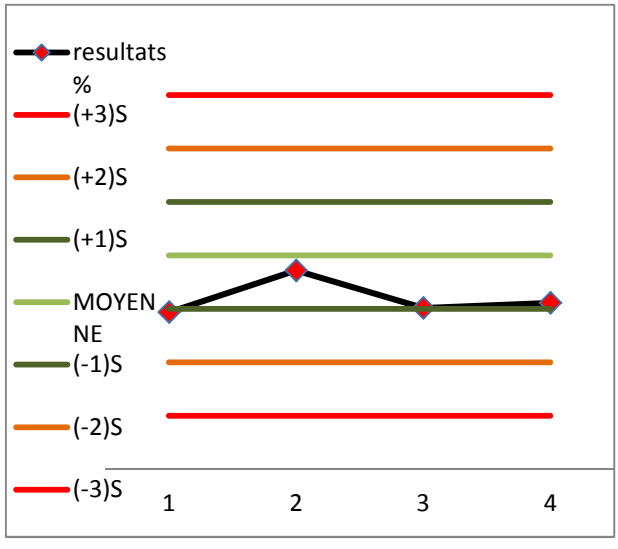


Figure 46: carte de contrôle de la 14 eme compagne de dosage en %

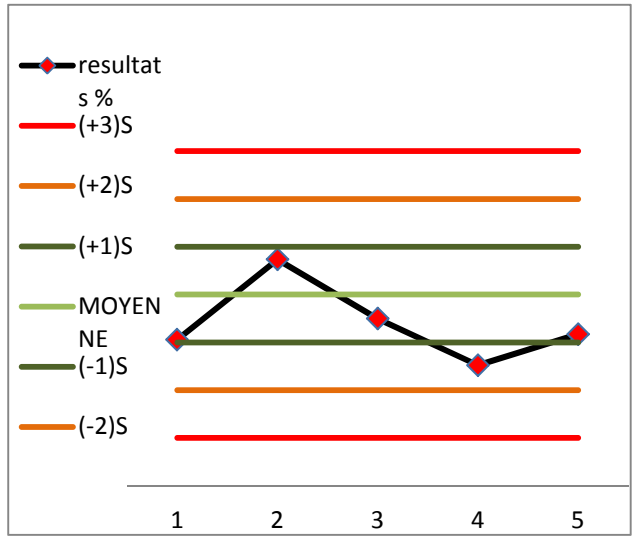


Figure47 : carte de contrôle de la 12 eme compagne de dosage en %

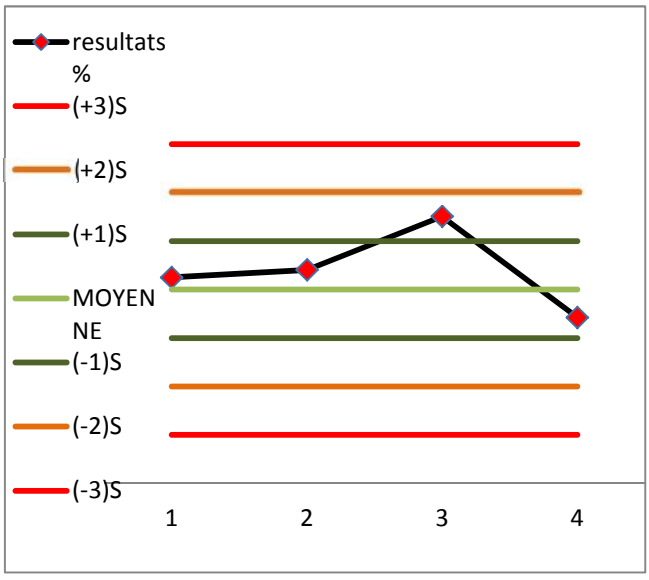


Figure 48: carte de contrôle de la 17eme compagne de dosage en %

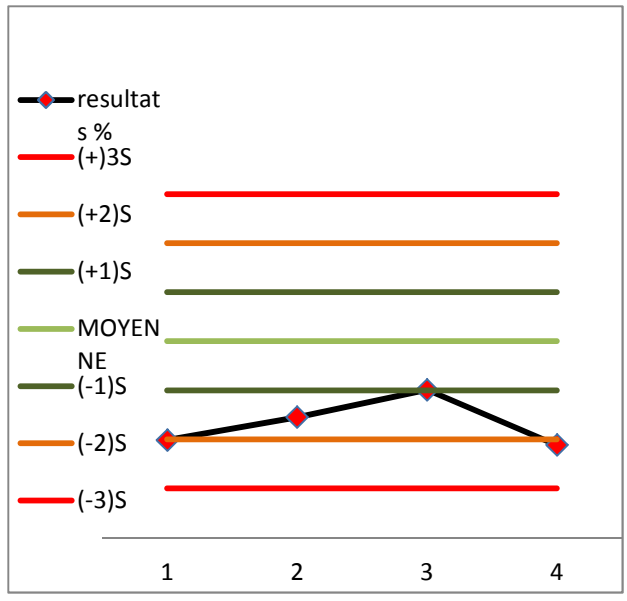


Figure 49: carte de contrôle de la 15eme compagne de dosage en %

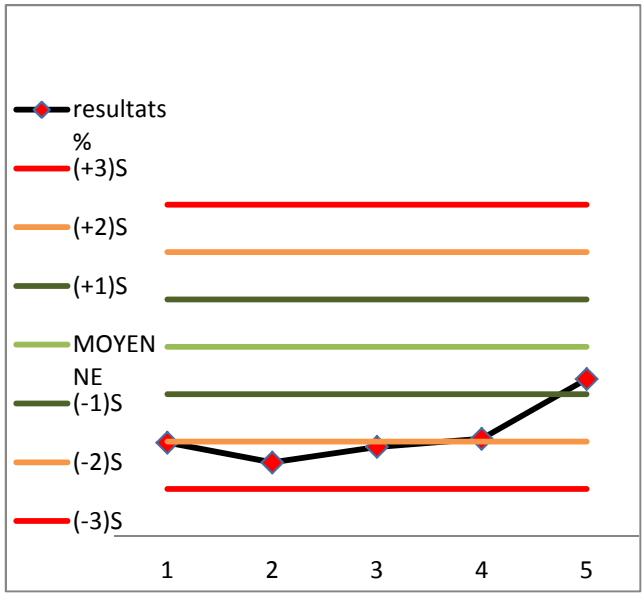


Figure 50: carte de contrôle de la 19 eme compagne de dosage en %

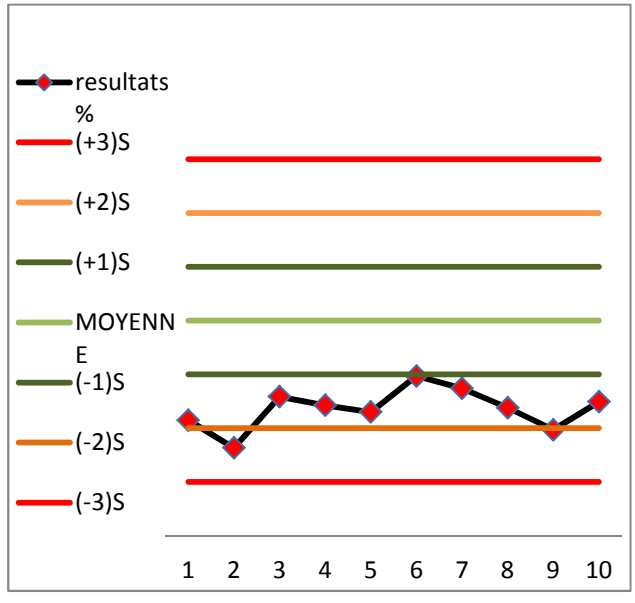


Figure51 : carte de contrôle de la 20 eme compagne de dosage en %

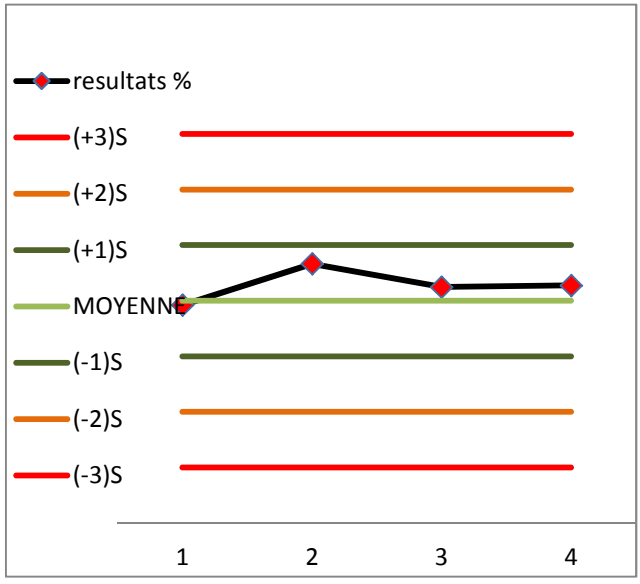


Figure 52 : carte de contrôle de la 21 eme compagne de dosage en %

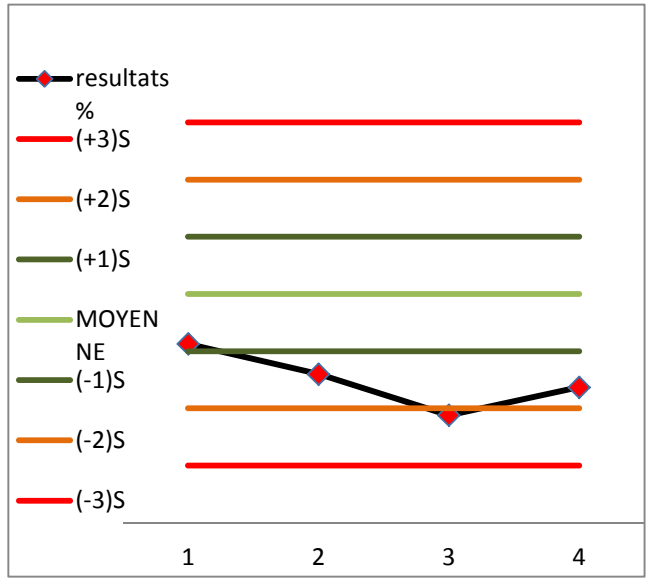


Figure 53 : carte de contrôle de la 22 eme compagne de dosage en %

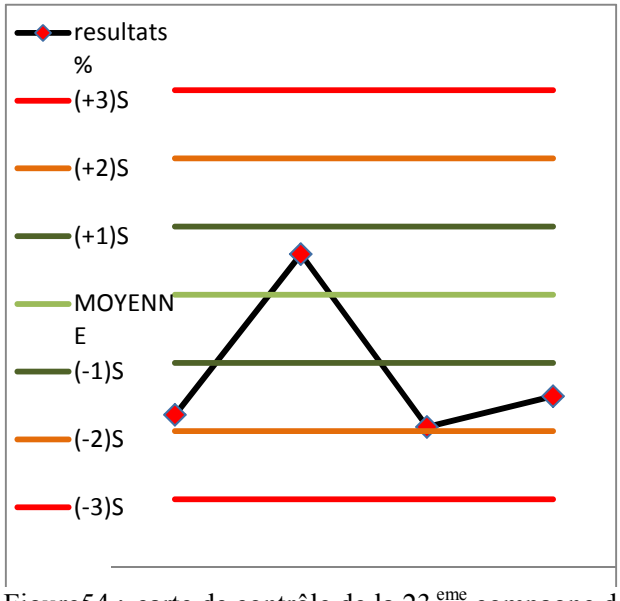


Figure54 : carte de contrôle de la 23 eme compagne de dosage en %

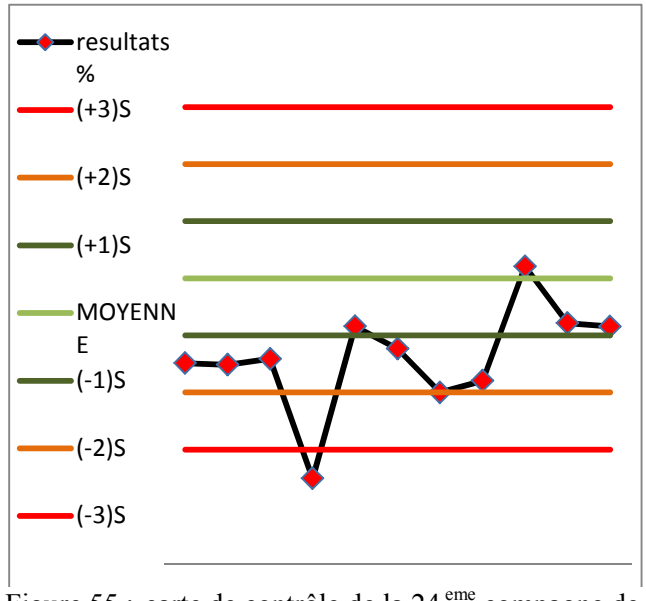


Figure 55 : carte de contrôle de la 24 eme compagne de dosage en %

Carte de contrôle de dissolution

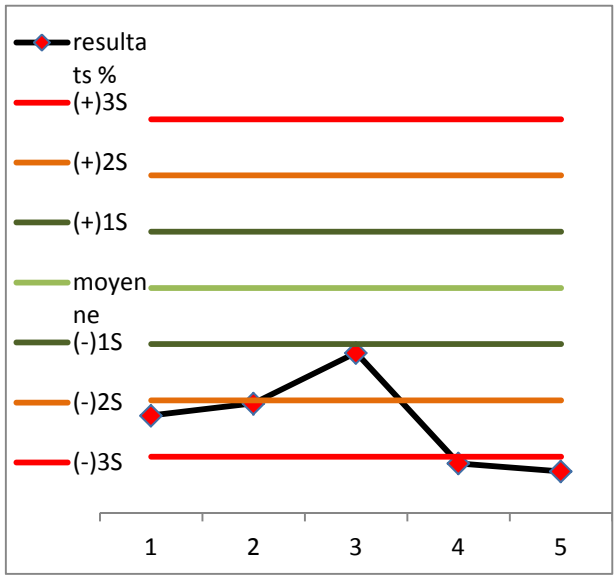


Figure56 : carte de contrôle de la 3 eme compagne de dissolution

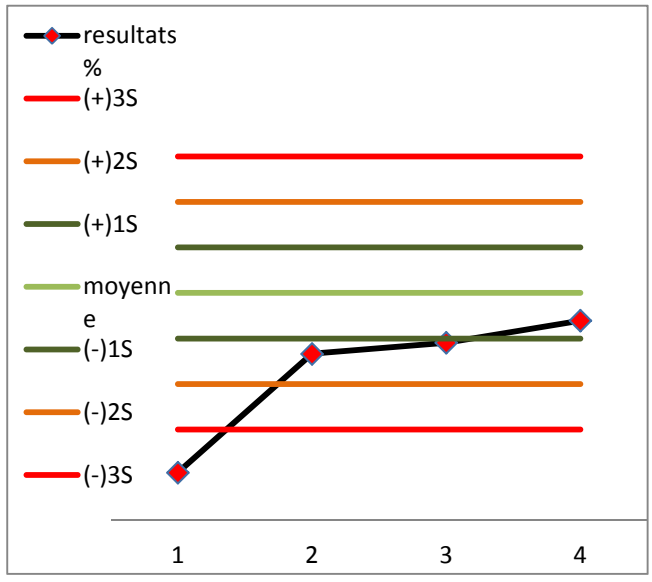


Figure 57 : carte de contrôle de la 4 eme compagne de dissolution

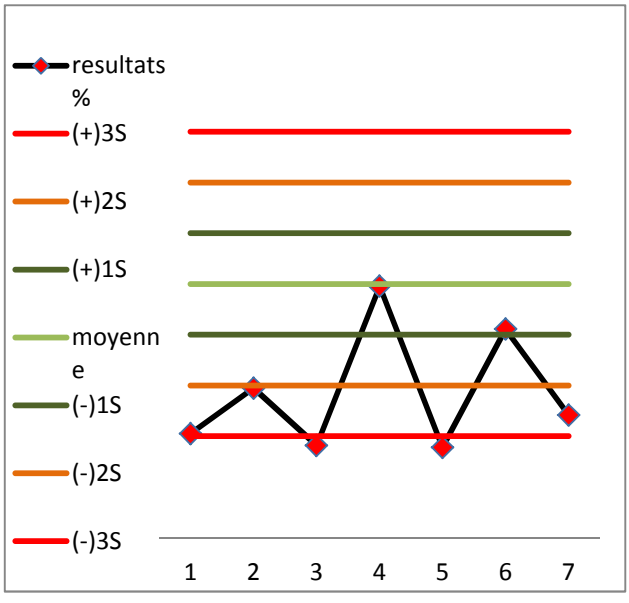


Figure 58: carte de contrôle de la 6 eme compagne de dissolution

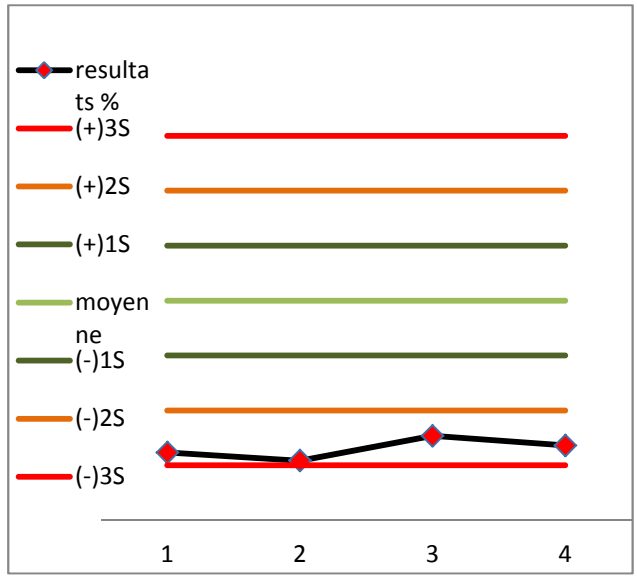


Figure 59: carte de contrôle de la 5 eme compagne de dissolution

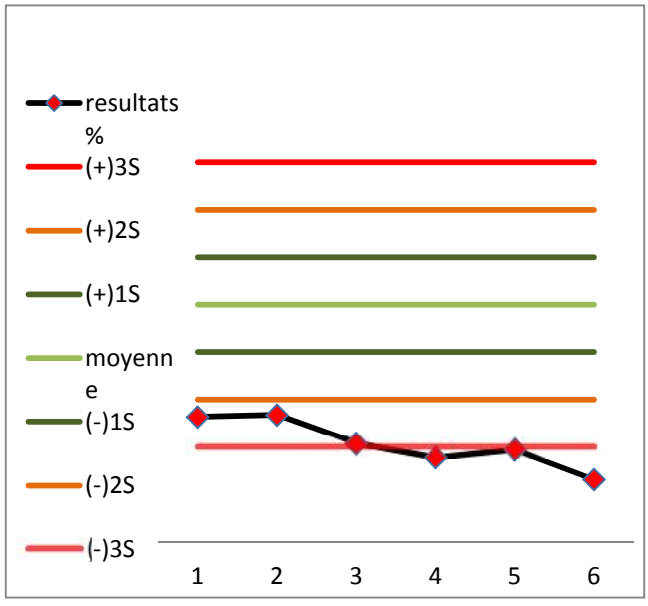


Figure60 : carte de contrôle de la 7 eme compagne de dissolution

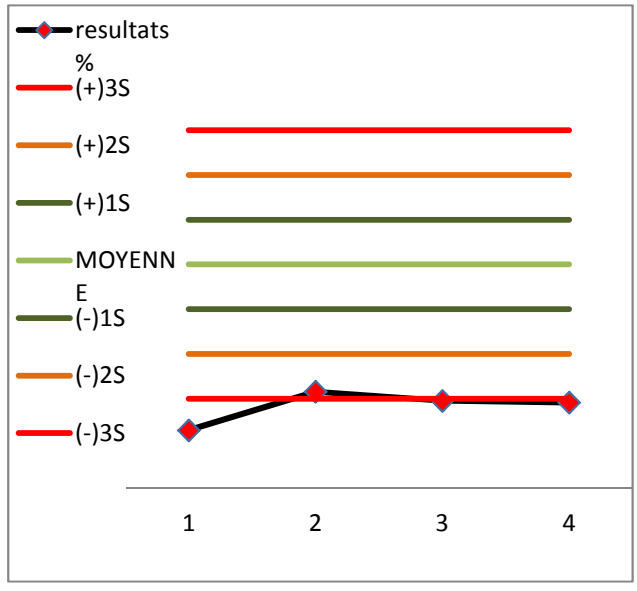


Figure61 : carte de contrôle de la 8 eme compagne de dissolution

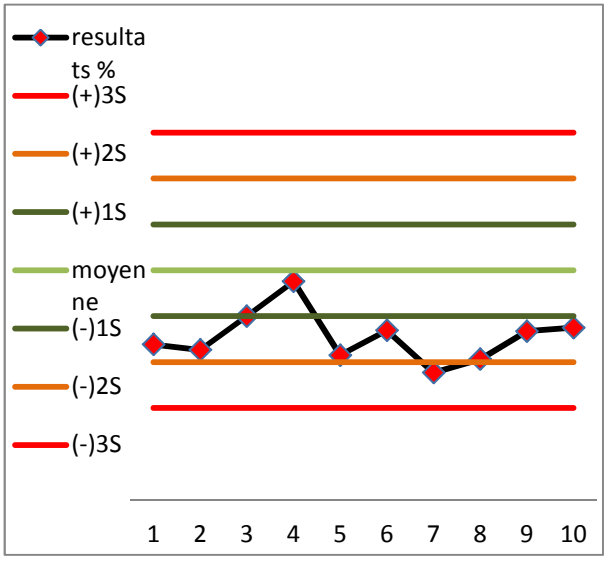


Figure 62 : carte de contrôle de la 11 eme compagne de dissolution

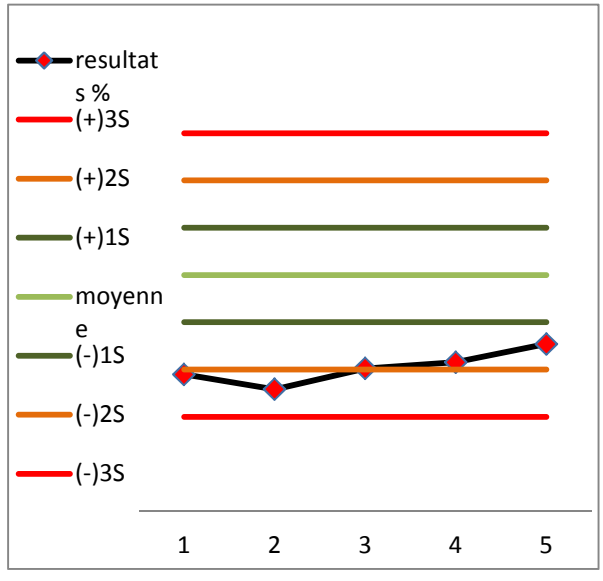


Figure 63: carte de contrôle de la 9 eme compagne de dissolution

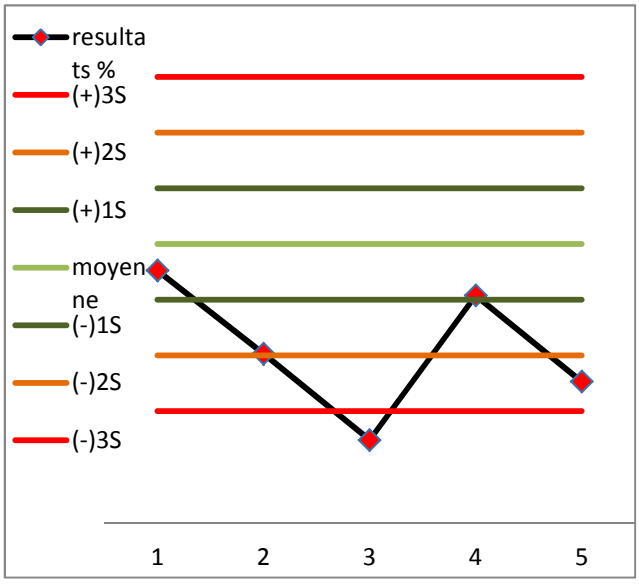


Figure64 : carte de contrôle de la 12 eme compagne de dissolution

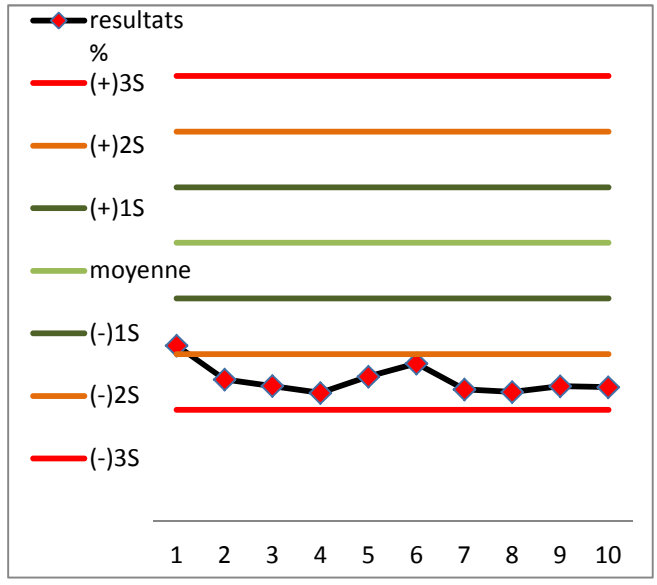


Figure65 : carte de contrôle de la 13 eme compagne de dissolution

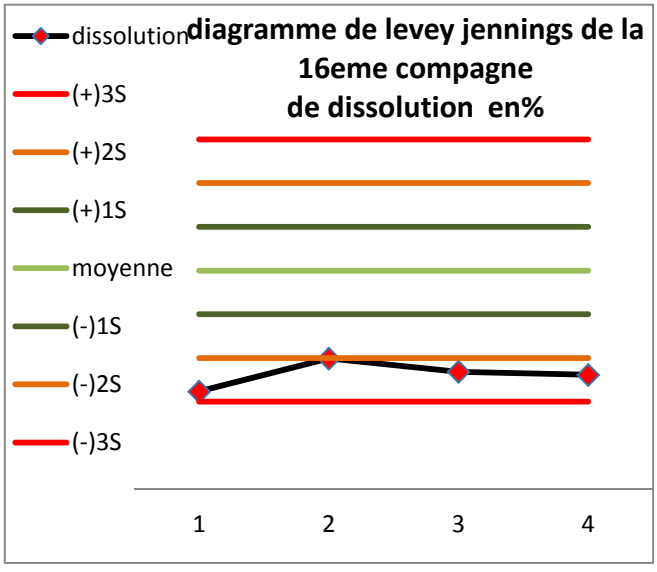


Figure 66 : carte de contrôle de la 3 eme compagne de dissolution

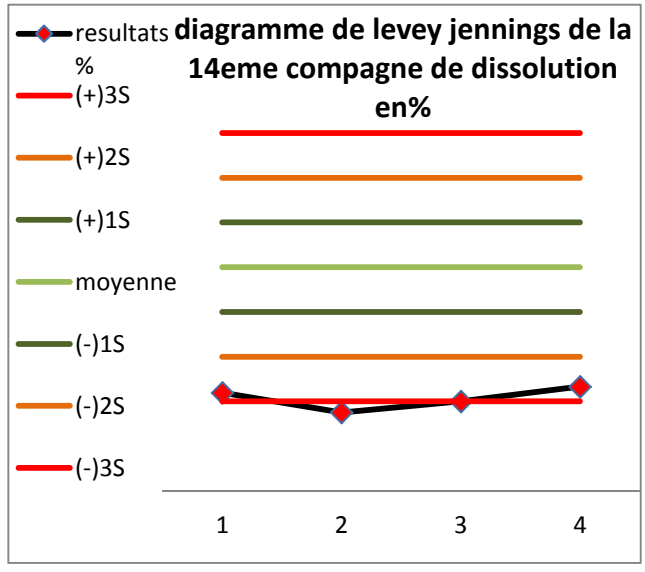


Figure 67 : carte de contrôle de la 3 eme compagne de dissolution

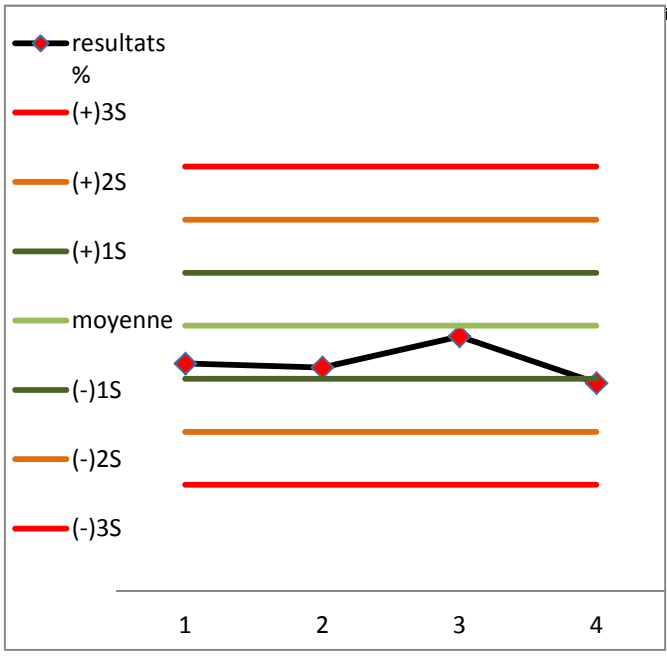


Figure 68: carte de contrôle de la 18 eme compagne de dissolution

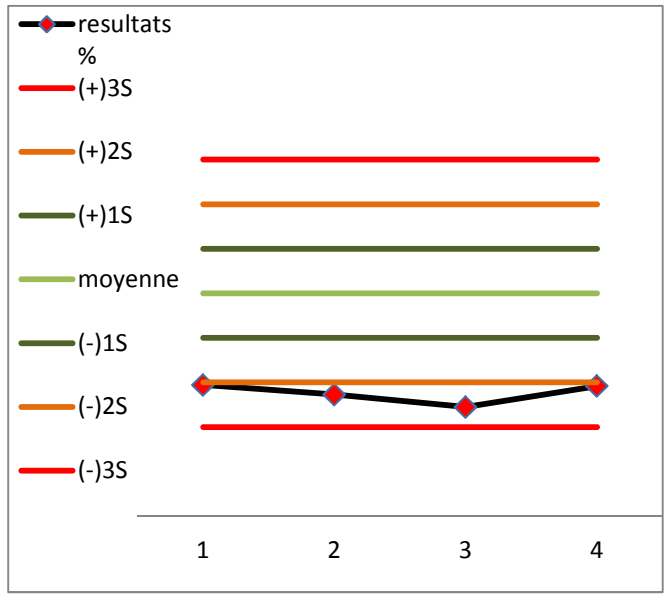


Figure69 : carte de contrôle de la 17 eme compagne de dissolution

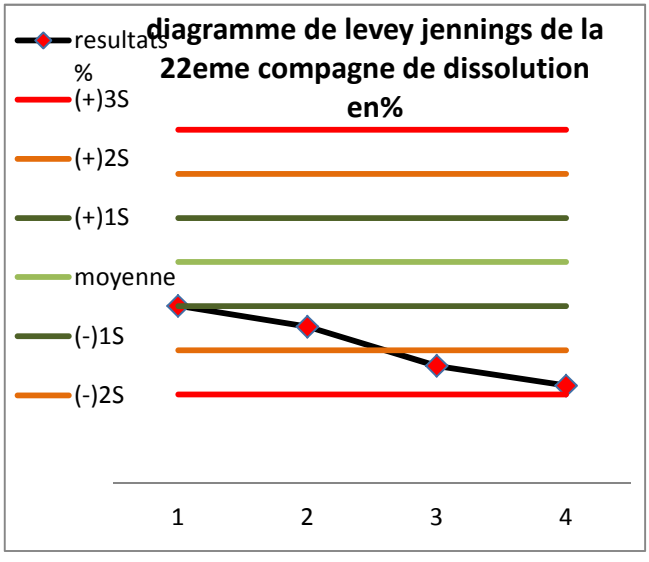


Figure70 : carte de contrôle de la 22 eme compagne de dissolution

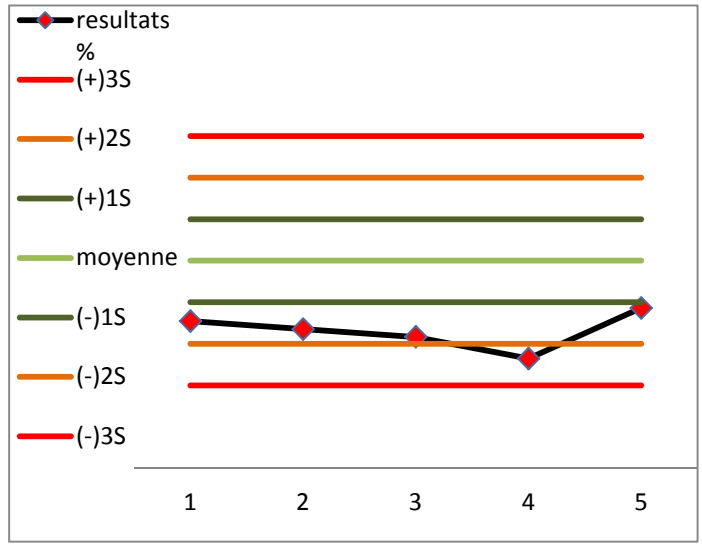


Figure71 : carte de contrôle de la 19 eme compagne de dissolution

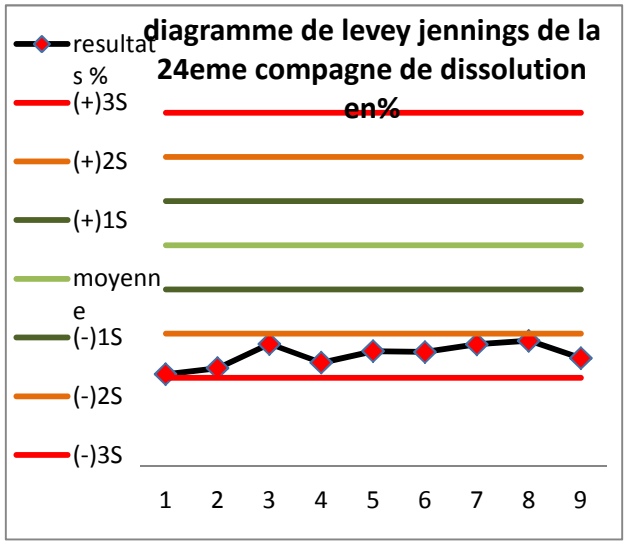


Figure 72 : carte de contrôle de la 24 eme compagne de dissolution

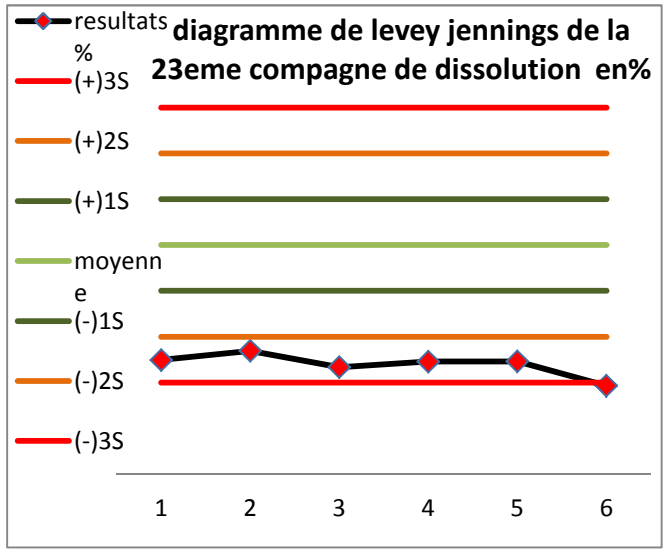


Figure 73: carte de contrôle de la 23 eme compagne de dissolution