

# Application de modèles d'Intelligence Artificielle à la classification des macromycètes

Emir Kaïs RIHANI

Faculté de Pharmacie de Lille

03 nov. 2023

# Table des matières

## 1 Contexte industriel

- Delpharm
- Le Pharmacien Libérateur
- L'Assurance Qualité opérationnelle

## 2 La formation aux missions du Pharmacien Libérateur

- Prise de connaissance
- Aspects internes de l'AQ opérationnelle
- Aspects externes de l'AQ opérationnelle

## 3 Missions réalisées

- Phase de prise de connaissance
- Rapports de déviation
- Exemples de déviations
- Investigation et solution

# Le groupe Delpharm

- Top 5 des CDMO
- 6500 collaborateurs, 19 sites
- 1 Mds € de C.A.
- 1 milliard de boîtes

# Le site de Lille

- Spécialiste des formes sèches hautement actives
- Hormones sexuelles : contraceptifs, traitements substitutifs
- Oncologie : immunosuppresseurs, anti-hormonaux, anti-néoplasiques
- Produits hautement actifs : glucocorticoïdes

# Exercice de la Pharmacie

- Rare acteur de l'industrie à effectuer des actes pharmaceutiques
- Doit remplir les conditions de l'art. L4221-1 CSP
- Evolution du spécialiste/chargé AQ

# Missions du pharmacien libérateur

- Garantir la qualité et la sécurité du médicament
- Gestion de la qualité
- Certification des lots

# Assurance Qualité (ISO 9000)

- Qualité : “Aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques à **satisfaire des besoins ou des attentes**”
- Management Qualité : “Activités **coordonnées** permettant d'**orienter et de contrôler** un organisme en matière de qualité”
- Assurance Qualité : “Partie du management qualité visant à **donner confiance** en ce que les exigences pour la qualité seront satisfaites”

# Assurance Qualité opérationnelle

- Orientée produit
- Support à la production et au contrôle qualité
- Déploiement de la stratégie qualité sur le terrain
- Certification des lots



# Documents

- Documents du site, de l'entreprise, du groupe
  - Activités industrielles : hygiène, sécurité, informatique. . .
  - Pharmaceutique : BPF, Manuel Qualité, plan de validation site. . .
  - Poste : déviations et réclamations, libération MPUP, PSF, PF. . .

# Processus de production et analytiques

- Connaissances théoriques et connaissances pratiques
  - Fabrication : pesées, mélanges, granulation, compression. . .
  - Conditionnement : primaire (blister, pilulier), secondaire (étui)
  - Analyse : essais des Pharmacopées, HPLC, dilution, solubilité. . .
  - Spécificités du site : équipements, méthodes, facteurs humains

# Traitement des déviations

- Déviation : écart par rapport à l'attendu
- Investigation terrain (Ishikawa, 5 pourquoi, QQQQCCP)
- Actions correctrices et correctives.

# Traitement des OOS (Out of Specifications)

- Déviation sortant le produit des spécifications (AMM)
- Cause produit, méthodes ou instrumentale ?
- Protocole d'investigation spécifique

# Gestion du portefeuille clients

- Communication des événements majeurs
- Préparation des audits
- Traitement des déviations et réclamations

# Traitement des réclamations

- Une déviation... qui est arrivée sur le marché !
  - Investigation **rétrospective** (Ishikawa, 5 pourquoi, QQQQCCP...)
  - Basée sur dossiers de lots, cahiers de route, échantillothèque...
- Ecart à confirmer, responsabilité à attribuer
- Actions à déployer, piloter et évaluer

## Certification et libération des lots

- Revue de dossiers de lot (complétude, déviations. . .)
- Certification et libération (déviations, résultats analytiques. . .)

# Organisation de l'acquisition des compétences

- Activité cyclique des CDMO : montée en charge de fin de mois
- Nouvelles missions en début de mois : extension des compétences
- Mise en pratique en fin de mois : approfondissement des compétences



# Acquisition de compétences

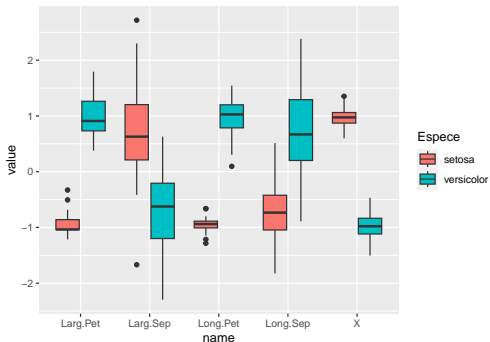
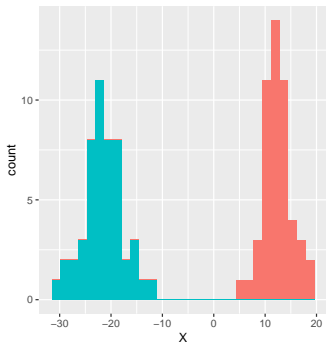
- Traitement des déviations : procédures, outils informatiques (Ennov)
- Utilisation de l'ERP (SAP)
- Traitement des réclamations
- Utilisation du LIMS (*Lab Information Management System*)
- Envoi des dossiers de lots aux clients
- Traitement des OOS (en cours)

# Le *Deviation Report*

- Synthèse déviation & investigation
- Communiqué au client par son chargé d'AQ client

# Attribution de la communication client

```
## `stat_bin()` using `bins = 30`. Pick better value with `binwidth`
```



# Pelliculages

- Collage et *picking* sur comprimés enrobés
- Pelliculage composé d'*Opadry* pur
  - Pas de rôle de contrôle de libération
  - Impact purement esthétique
- Tri visuel, communication client avec analyse d'impact

# Formats de date

- Format de date type “31-03-2027” au lieu de “31-MR-2027”
- Lot refusé par le client en vertu de contraintes réglementaires
  - Analyse des textes réglementaires canadiens (*Health Canada*)
  - Négociation avec le client en s'appuyant sur la réglementation
- Mise à jour des instructions de conditionnement “JJ-MM-AAAA”

# Diagnostic

- Réclamation surprenante :
  - Défaut ayant échappé aux IPC
  - Défaut présent à l'échantillothèque
- Investigation de terrain :
  - Colle et étui conformes
  - Température, cadence de collage conformes
  - Problèmes de réglages des rails d'appui
  - Problèmes des critères d'acceptabilité

# Solution

- Sensibilisation des équipes à la double fonction du collage :
  - Fermeture de l'étui
  - Garantie d'inviolabilité

# Contexte et objectifs

- Changement du logiciel de gestion des déviations (Ennov)
- Implémentation d'une nouvelle procédure :
  - Alignement avec terminologie BPF
  - Reproductibilité de la cotation
  - Critère de récurrence du défaut



# Principe de fonctionnement

- Significativité = Gravité  $\times$  Récurrence
- Si significative :
  - Déploiement de moyens supplémentaires (ICH Q9)
  - Investigation approfondie vers la *root cause*
  - CAPA si Gravité  $\times$  Récurrence  $\times$  Non-Détectabilité  $>$  Seuil

# Origines du *backlog*

- Logiciel sans détection des déviations orphelines
- Déviations sans impact sur la libération :
  - Métrologie
  - Stabilité
  - Lots rejetés
  - Projets arrêtés

# Stratégie de clôture

- Identifier secteurs d'origine, et services compétents
- Créer une stratégie efficiente
- Déployer les moyens pour épurer l'arriéré
- Piloter l'avancement du projet

## A court terme

- Chargé AQ clients depuis le 28 août 2023
- Evolution vers Pharmacien Libérateur (thèse)

# A long terme

- Nombreuses perspectives en AQ opérationnelle
  - Expertise AQ opérationnelle
  - Management AQ opérationnelle
  - Pharmacien Responsable
- Et hors AQ opérationnelle
  - Production
  - Contrôle qualité
  - AQ systèmes/projets