

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

PAR

DIANE-HELENE CLENET – DE LA VILLEON

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 23 SEPTEMBRE 2005, A NANTES

DU CONTROLE

A LA LIBERATION DES LOTS

EXEMPLE DU CONTROLE D'ASPECT SUR LES COMPRIMES EFFERVESCENTS

PRESIDENT DU JURY: MONSIEUR LE PROFESSEUR ALAIN TRUCHAUD

DIRECTEUR DE THESE : MADAME HELENE GAUTIER, MAITRE DE CONFERENCES

MEMBRE DU JURY: MONSIEUR CHRISTOPHE RAVAUD, PHARMACIEN

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES	4
ABREVIATIONS.....	8
LEXIQUE.....	10
INTRODUCTION.....	12
PARTIE 1 : L' ASSURANCE DE LA QUALITE - PRINCIPES FONDAMENTAUX	15
I- L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE ET LE MEDICAMENT.....	16
II- QU'EST QUE LA « QUALITE » ?.....	17
III- QU'EST QUE L'ASSURANCE DE LA QUALITE ?.....	19
IV- LES REFERENCES REGLEMENTAIRES.....	21
IV.1- LES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION	22
IV.2- LA NORME ISO 9001 : 2000	24
IV.2.1- Les grands principes	24
IV.2.2- Intérêts	25
IV.3- LES PHARMACOPEES.....	26
IV.4- LES REFERTIELS INTERNES.....	27
V- EXEMPLE D'ORGANISATION D'UN SERVICE ASSURANCE QUALITE.....	28
V.1- LE SERVICE CONTROLE QUALITE	29
V.2- LE SERVICE ASSURANCE QUALITE	29

PARTIE 2 : LES CONTROLES

EXEMPLE : LE CONTROLE D'ASPECT DES PRODUITS FINIS34

I-	LES CONTROLES - GENERALITES	35
I.1-	LA NOTION DE CONTROLE	35
I.2-	DEFINITIONS	35
I.3-	LES DIFFERENTS TYPES DE CONTROLES REALISES.....	36
I.4-	QUAND REALISE T-ON LES CONTROLES ?	37
I.4.1-	Les contrôles réalisés avant la fabrication	38
I.4.2-	Les contrôles en cours de fabrication dits « in process ».....	41
I.4.3-	Les contrôles réalisés sur le produit fini	44
I.5-	CONDUITE A TENIR LORS DE LA DECOUVERTE D'UN DEFAUT.....	46
I.6-	QUI REALISE LES CONTROLES ?	48
II-	EXEMPLE : LE CONTROLE D'ASPECT DES PRODUITS FINIS.....	49
II.1-	DEFINITION	49
II.2-	LES GRANDS PRINCIPES DU CONTROLE PAR ECHANTILLONNAGE	49
II.2.1-	La classification des défauts.....	51
II.2.2-	Le Niveau de Qualité Acceptable (NQA).....	54
II.2.3-	Les prélèvements des échantillons	55
II.3-	EXEMPLE DE MISE EN PLACE D'UN PLAN D'ECHANTILLONNAGE SIMPLE	56
II.3.1-	Première étape : déterminer l'effectif du lot	56
II.3.2-	Deuxième étape : définir le niveau de contrôle.....	56
II.3.3-	Troisième étape : définir la lettre code	57
II.3.4-	Quatrième étape : choisir le contrôle réduit, normal ou renforcé.....	59
II.4-	DIFFERENTES METHIODES POUR LA REALISATION DU CONTROLE D'ASPECT	64
II.4.1-	Contrôles d'aspect réalisés par les opérateurs de production	
	(exemple de l'usine X).....	66
II.4.2-	Contrôles réalisés par des contrôleurs statistiques (exemple de l'usine Y).....	75
III-	EXEMPLE D'OPTIMISATION DES DOCUMENTS DE TRAVAIL UTILISES POUR LE	
	CONTROLE D'ASPECT DES PRODUITS FINIS DANS L'USINE Y.....	81

III.1-	ÉTUDE DES DOCUMENTS DE REFERENCE	83
III.1.1-	Les documents étudiés	83
III.1.2-	Comparaisons des points de vue des différentes sources	84
III.2-	MISE A JOUR DE LA FICHE DE RELEVÉ DES DÉFAUTS UTILISÉES PAR LES CONTROLEURS STATISTIQUES	88
III.2.1-	Avant les modifications	88
III.2.2-	Modifications apportées et intérêts des modifications.....	89
III.2.3-	Utilisation du document.....	95
 <u>PARTIE 3 : LA LIBÉRATION DES LOTS : L'OBJECTIF FINAL.....</u>		97
I-	QU'EST QUE LA LIBÉRATION DES LOTS ?.....	99
I.1-	DEFINITION	99
I.2-	QUI EST RESPONSABLE DE CETTE ACTIVITÉ ?	100
I.3-	LA RESPONSABILITÉ ENGAGÉE	101
II-	LES DOCUMENTS NÉCESSAIRES À LA LIBÉRATION	103
II.1-	LE DOSSIER DE LOT	103
II.1.1-	Définition	103
II.1.2-	Structure du dossier de lot.....	104
II.1.3-	Exemple de construction d'un dossier de lot destiné à la fabrication des comprimés effervescents.	105
II.2-	LES BULLETINS DE CONTRÔLES	109
II.3-	QUELQUES RÈGLES POUR REMPLIR UN DOSSIER DE LOT	110
II.4-	INTÉRÊT DU DOSSIER DE LOT	111
III-	DÉMARCHE DE LIBÉRATION D'UN LOT DE PRODUITS FINIS.....	114
III.1-	PREMIÈRE ÉTAPE : VÉRIFICATION DU DOSSIER DE LOT	114
III.2-	DEUXIÈME ÉTAPE : VÉRIFIER LES RÉSULTATS DU RAPPORT D'ANALYSE.....	117
III.3-	ÉTAPE 3 : STATUER SUR LE DEVENIR DU LOT.....	118
III.4-	COMMUNIQUER LA DÉCISION	120

<u>CONCLUSION</u>	<u>123</u>
<u>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</u>	<u>127</u>
<u>TABLE DES ILLUSTRATIONS</u>	<u>131</u>
<u>TABLE DES ANNEXES</u>	<u>133</u>
<u>ANNEXES</u>	<u>135</u>

ABREVIATIONS

AC : Article de Conditionnement.

AFNOR : Agence Française de NORmalisation.

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché.

BPC : Bonnes Pratiques Cliniques.

BPD : Bonnes Pratiques de Distribution.

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication.

BPL : Bonnes Pratiques de Laboratoires.

BPA : Bonnes Pratiques d'Achat.

EMA : European Agency for the Evaluation of Medical Product.

FDA : Food and drug Administration.

ISO : International Standart Organisation.

LEEM : LEs Entreprises du Médicament.

PF : Produit Fini.

PSO : Produit Semi Ouvré.

SFSTP : Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques.

NQA : Niveau de Qualité Acceptable.

LEXIQUE

Assurance Qualité : démarche systématique visant à confirmer la qualité des différentes fonctions de l'entreprise. Ensemble des procédures préétablies permettant d'assurer la conformité avec des normes qualité (BERENIAK.A).

Contrôle : actions telles que mesurer, examiner, essayer, passer au calibre une ou plusieurs caractéristiques d'un produit ou service et comparer les résultats obtenus aux exigences spécifiques afin de déterminer si la conformité de chacune des caractéristiques est atteinte (AFNOR : NF EN ISO 2859-1 –X-06-022-1).

Défaut : non satisfaction aux exigences de l'utilisation prévue (AFNOR : NF EN ISO 2859-1 –X-06-022-1).

Echantillon : partie choisie d'une population sur laquelle une ou plusieurs variables statistiques sont mesurées au cours d'une étude en vue de généraliser les résultats obtenus à la population entière (BERENIAK.A).

Guidelines : ensemble des recommandations pour une pratique (BERENIAK.A).

Lot : quantité définie d'un produit, d'une matière ou d'un service réunis (AFNOR : NF EN ISO 2859-1 –X-06-022-1).

Non-conformité : non satisfaction aux exigences spécifiées (AFNOR : NF EN ISO 2859-1 –X-06-022-1).

Procédure : description des opérations à effectuer, des précautions à prendre ou des mesures à prendre dans un domaine, directement ou indirectement en rapport avec la fabrication des médicaments (BPF, chapitre 4).

Processus : ensemble de moyens et d'activités liées qui transforment des éléments entrants en éléments sortants (AFNOR : ISO 9001 : 2000).

Responsabilité : obligation pour une personne de répondre de certains actes qu'elle a commis (BERENIAK.A).

INTRODUCTION

exerce ses activités avec l'obligation d'assurer l'efficacité, la sécurité et la qualité des produits commercialisés. C'est pourquoi, depuis de nombreuses années, la mise en place d'un système de la qualité est devenue un axe majeur de développement.

Les activités de contrôles occupent une place d'importance dans la mise en place d'un système qualité. Brièvement, le contrôle du médicament consiste à s'assurer que le produit répond aux exigences inscrites dans le dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

Les produits finis, après avoir subi les étapes de contrôles, sont soumis en dernier lieu à une étape essentielle : la libération des lots.

La libération des lots se fonde essentiellement sur les résultats des contrôles précédemment effectués. Elle consiste à statuer sur la qualité du lot contrôlé et à décider si celui-ci peut être commercialisé.

La question clef est : le lot répond-il aux exigences d'efficacité, de sécurité et de qualité ?

L'objectif de cet ouvrage est de détailler ces deux activités afin d'avoir une vue d'ensemble des étapes par lesquelles le produit fini doit passer avant de pouvoir être distribué et commercialisé. Quelques questions seront évoquées .

Quels sont les principaux contrôles nécessaires et obligatoires qui permettent une bonne appréciation de la qualité d'un lot ?

Pourquoi les activités de contrôles sont-elles suivies par l'étape de libération des lots ?

Comment la libération se déroule-t-elle ?

L'industrie pharmaceutique en charge de la fabrication des médicaments,

Trois parties seront ainsi traitées :

- Dans un premier temps, nous ferons un point sur les grands principes de l'Assurance Qualité qui réglementent toutes les activités d'une industrie pharmaceutique : de la réception des matières premières à la distribution des produits finis.

Les activités de contrôles et de libération des lots découlent des principes de l'Assurance Qualité.

- Dans un deuxième temps, nous aborderons la notion de contrôle.

Cette deuxième partie s'attardera sur l'exemple du contrôle d'aspect des produits finis. Comment mettre en place cette activité ? Quelles sont les différentes manières de procéder ? Quels sont les documents de travail nécessaires ?

Un exemple concret sera présenté concernant le contrôle d'aspect réalisé sur les comprimés effervescents. Une remise à jour et une optimisation de documents ont été réalisées au sein d'une usine dont l'activité est principalement la fabrication de cette forme pharmaceutique.

- Enfin, une dernière partie sera développée sur la libération des lots : en quoi consiste cette activité ? Quels sont les documents nécessaires pour statuer sur la qualité d'un lot ? Qui est responsable de la décision finale ? Comment procéder ? Quelles sont les conséquences de la décision finale sur le devenir du lot ?

PARTIE 1 :

L' ASSURANCE DE LA QUALITE

PRINCIPES FONDAMENTAUX

I- L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE ET LE MEDICAMENT

L'industrie pharmaceutique a pour mission la découverte, le développement de nouveaux médicaments ainsi que leur production et leur diffusion dans des conditions assurant l'efficacité, la sécurité et la qualité du produit.

En France, ces activités sont régies par le code de la santé publique. La fabrication de médicaments ne peut être effectuée que dans des établissements pharmaceutiques dont l'ouverture est soumise à une autorisation délivrée par l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé).

Un médicament ne peut-être commercialisé que s'il a reçu lui-même une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché). Le dossier déposé pour obtenir cette autorisation doit apporter la preuve que des études adéquates ont été menées afin de prouver l'efficacité, la sécurité et la qualité du médicament.

Cette AMM peut être obtenue dans le cadre d'un dépôt auprès de l'AFSSAPS ou de l'Agence Européenne du Médicament (EMA).

Il faut noter que la France est depuis 1995 le premier producteur de médicaments de l'Union Européenne (LEEM).

L'ensemble des effectifs des entreprises du médicament ne cesse d'augmenter.

Cette progression est due aux évolutions technologiques, à la mise en place de procédés spécifiques et au développement considérable des services Assurance Qualité.

Mais qu'est que la qualité ?

II- QU'EST QUE LA « QUALITE » ?

La qualité est loin d'être une notion nouvelle dans les entreprises du médicament. Son concept s'est développé et affirmé face aux exigences des consommateurs.

Il existe de nombreuses définitions qui tendent à se recouper globalement. Chacune apporte des éclairages différents sur l'approche de la qualité qui, depuis les années 80, connaît un véritable engouement.

Selon l'ISO (International Standart Organisation), « La qualité est l'ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou d'un service qui lui confère l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites ».

Autrement dit, un produit est considéré de qualité, lorsqu'il répond aux attentes du client. Dans cette définition, la qualité n'intègre pas la notion de «haut de gamme». Par exemple, un hôtel deux étoiles peut être de qualité dans le cas où le client est satisfait. Un hôtel quatre étoiles peut apporter plus de prestations que l'hôtel deux étoiles mais la qualité du service reste inférieur, si le client n'est pas satisfait.

Cet exemple s'appuie sur la notion suivante : «répondre avant tout aux exigences du client».

D'après Monsieur Phillip Crosby, auteur américain d'ouvrages sur la qualité ,
«la qualité, c'est la conformité aux spécifications».

Il apparaît que la qualité se détermine ou s'apprécie toujours par rapport à une référence. Pour le médicament, les références sont l'ensemble des spécifications inscrites dans le dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché.

Il faut souligner que la qualité du produit pharmaceutique se construit tout au long de son cycle de vie : de son développement jusqu'à son administration.

La qualité du médicament est la résultante de tous les facteurs qui contribuent directement ou indirectement à la sécurité et à l'efficacité du produit final, autrement dit à son acceptabilité.

C'est pourquoi, les fabricants doivent maîtriser l'ensemble des facteurs influant sur la qualité finale du médicament. Ils sont donc amenés à mettre en place progressivement un système qualité pertinent et global, impliquant une démarche, des procédures, des méthodes et des outils, partagés par l'ensemble des services de l'entreprise.

III- QU'EST QUE L'ASSURANCE DE LA QUALITE ?

L'Assurance de la Qualité est un large concept qui englobe tout ce qui peut influencer la qualité du produit.

Selon le guide des Bonnes Pratiques de Fabrication (chapitre 1), « Elle présente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments fabriqués sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés ».

Un système d'Assurance de la Qualité approprié à la fabrication des médicaments doit pouvoir garantir que :

- Les médicaments sont développés et fabriqués en tenant compte des exigences des Bonnes Pratiques (de Fabrication, de Laboratoire, de Distribution...).
- Les opérations de production et de contrôle sont clairement décrites.
- Les médicaments ne sont ni vendus, ni expédiés avant que le pharmacien responsable n'ait certifié que chaque lot de production a bien été fabriqué et contrôlé conformément aux exigences de l'Autorisation de Mise sur le Marché et de toutes autres réglementations.
- Des dispositions satisfaisantes sont prises pour garantir, dans la mesure du possible, que le stockage, l'expédition et la manutention ultérieure des médicaments se fassent dans des conditions telles que la qualité soit préservée pendant la période de validité.
- Des auto-inspections ou des audits de la qualité évaluent régulièrement l'efficacité et l'application du système.

Aujourd'hui, l'Assurance de la Qualité ne se contente plus de vérifier en fin de chaîne la conformité des produits, mais elle s'assure, tout au long de la fabrication, que tous les moyens sont mis en œuvre pour atteindre le niveau de qualité souhaité.

L'objectif est d'assurer au client, utilisateur du produit, une totale satisfaction en répondant à ses attentes.

Le terme « Assurance » intègre bien les notions :

- de confiance (donner l'assurance que.),
- de preuve (avoir l'assurance que...),
- de maîtrise du risque (l'expression de l'alpiniste « assurer quelqu'un »).

IV- LES REFERENCES REGLEMENTAIRES

Un ensemble de bonnes pratiques et de références réglementaires permettent de mettre en place un système de management de la qualité efficace.

Le service Assurance Qualité est en charge de leur bonne application sur le terrain.

- Premièrement, il existe de nombreux guides qui sont des documents de références : les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC), les Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL), les Bonnes Pratiques de Distribution (BPD) ou encore les Bonnes Pratiques d'Achat (BPA).

Nous développerons uniquement le guide des BPF, qui réglemente précisément les activités de contrôle et de libération des lots dans l'industrie pharmaceutique.

- Deuxièmement, un bref rappel des principes de la norme ISO 9001 : 2000 sera réalisé. Cette norme n'est pas destinée uniquement à l'industrie pharmaceutique, mais elle s'applique dès qu'un industriel souhaite mettre en place un système de management de la qualité.

- Troisièmement, la pharmacopée européenne et les pharmacopées nationales sont des références incontournables.

- Enfin, les référentiels internes, propres à chaque entreprise, sont aussi des éléments de référence. Ils ne sont pas obligatoires mais ils sont tout aussi importants car ils s'inspirent des référentiels officiels.

IV.1- LES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION

Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) constituent un des éléments de l'Assurance de la Qualité. Elles garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente et selon les normes de qualité adaptées à leur emploi et requises par l'Autorisation de Mise sur le Marché.

Le guide des BPF se subdivise en neuf chapitres :

- Chapitre 1: la gestion de la qualité
- Chapitre 2: le personnel
- Chapitre 3: les locaux et le matériel
- Chapitre 4: la documentation
- Chapitre 5: la Production
- Chapitre 6: le Contrôle Qualité
- Chapitre 7: la sous-traitance
- Chapitre 8: les réclamations et les rappels
- Chapitre 9: les auto-inspections

Le guide des BPF compte aussi 13 lignes directrices. Elles traitent de cas particuliers, comme par exemple la fabrication des produits stériles ou la fabrication des aérosols.

Voici quelques exigences de base du guide des BPF (BRUNET, P):

- Tout procédé de fabrication est clairement défini et revu régulièrement. Il doit être démontré que le procédé est capable de produire de façon répétée des médicaments répondant à leurs spécifications ;

- Les étapes critiques de la fabrication et toutes les modifications importantes sont validées ;

- Le personnel est qualifié et formé de façon appropriée ;

- Le matériel et les équipements sont qualifiés pour l'usage auquel ils sont destinés ;

- Les procédures et instructions sont approuvées, mises à jour et rédigées avec un vocabulaire clair et sans ambiguïté ;

- Des relevés sont établis manuellement ou à l'aide de documents d'enregistrement, pendant la fabrication. Ils prouvent que toutes les étapes requises par les procédures ont effectivement été suivies. Toute déviation significative est enregistrée de façon détaillée ;

- Les dossiers de fabrication sont établis en vue de retracer l'historique complet du lot ;

- Un système de rappel est organisé pour le cas où il s'avérerait nécessaire de rappeler un lot de produit ;

- Les réclamations concernant des produits commercialisés sont traitées. Les causes des défauts sont recherchées et des mesures sont instaurées afin de prévenir leur renouvellement.

Comme il a été cité précédemment : « *Sécurité, Efficacité et Qualité* » sont les trois objectifs auxquels s'engage le fabricant d'une spécialité pharmaceutique. En

appliquant chacune des recommandations du guide des Bonnes Pratiques de Fabrication, il s'assure d'atteindre ces trois mots d'ordre.

Remarque : Aux Etats-Unis, les current Good Manufacturing Practices (cGMP) sont l'équivalent du guide des BPF appliqué en France.

IV.2- LA NORME ISO 9001 : 2000

IV.2.1- LES GRANDS PRINCIPES

La norme ISO 9001 : 2000 guide la mise en œuvre d'un système de management de la qualité. Ce texte n'est pas réservé à l'industrie du médicament, il peut être appliqué dès lors qu'une entreprise souhaite mettre en place un système qualité.

En effet, cette norme donne des lignes directrices pour mettre en place un système performant. Les grands principes sont principalement :

- Une orientation client : l'objectif est d'obtenir un produit qui répond avant tout aux exigences du client. Dans le cadre du médicament, le client final est le patient.

- L'implication de la direction : la direction définit la politique qualité et donne les moyens nécessaires pour la mettre en place.

- L'implication du personnel : cette norme accorde une place importante à la formation du personnel, ce qui a pour but de motiver et responsabiliser les acteurs qui travaillent à la réalisation des produits.

- L'approche processus : la démarche consiste à identifier l'ensemble des processus qui s'effectuent dans l'entreprise, afin de mieux les connaître et de les optimiser.

- L'amélioration continue : l'entreprise doit entreprendre des actions pour améliorer en permanence les performances des processus.

IV.2.2- INTERETS

Cette norme s'adapte particulièrement aux entreprises :

- qui doivent démontrer leur aptitude à fournir régulièrement un produit conforme aux exigences des clients et aux exigences réglementaires.
- qui souhaitent accroître les performances de leur système de management de la qualité (ISO CONSEIL.com).

Tout au long de ce travail, des citations de la norme ISO 9001 : 2000 seront indiquées dès que le sujet abordé est en adéquation avec les exigences de la présente norme.

☺ Des encadrés à fond gris feront des rappels ponctuels de ces exigences, en lien avec le sujet abordé.

Remarque : le terme « organisme » est très souvent employé dans la norme ISO. Il représente l'entité ou l'entreprise qui utilise le texte. Dans le cas présent, l'organisme représente le fabricant de produits pharmaceutiques.

IV.3- LES PHARMACOPEES

La pharmacopée est un ouvrage réglementaire. Elle définit les critères de pureté des matières premières ou des préparations entrant dans la fabrication des médicaments ainsi que les méthodes d'analyse à utiliser pour en assurer leur contrôle. L'ensemble des critères permettant d'assurer une qualité optimale est regroupé et publié sous forme de monographies.

Le rôle de la pharmacopée est d'élaborer des spécifications communes et reconnues pour les matières premières à usage pharmaceutique. Ces normes font autorité pour toute substance figurant dans la pharmacopée ; Celle-ci constitue un référentiel scientifique régulièrement mis à jour.

La pharmacopée est indispensable à tous les utilisateurs de matières premières pharmaceutiques et aux laboratoires chargés des contrôles de qualité.

Il existe plusieurs pharmacopées :

- La *pharmacopée européenne* (cinquième édition, addendum 5.2) s'applique réglementairement à l'ensemble des états membres signataires de la convention pour l'élaboration de la pharmacopée européenne (35 états).
- Les *pharmacopées nationales* viennent compléter la pharmacopée européenne. Aujourd'hui, la dixième édition est la dernière version mise à jour et utilisée en France.

IV.4- LES REFENTIELS INTERNES

Aujourd'hui les entreprises du médicament tendent à fusionner entre elles. Ceci amène à la naissance de grands groupes pharmaceutiques comprenant plusieurs sites de production. Ils sont souvent implantés dans plusieurs pays.

Les référentiels internes guident une ligne de conduite générale. Chaque site doit mettre en application les directives dictées par les référentiels propres aux groupes auxquels ils appartiennent. Ces procédures internes sont non officielles, mais elles sont tout aussi importantes. Des audits réguliers sont réalisés par l'Assurance Qualité afin de vérifier le respect de ces directives.

V- EXEMPLE D'ORGANISATION D'UN SERVICE ASSURANCE QUALITE

Le service Assurance Qualité est donc en charge des activités qui composent le système qualité.

Ce service doit être systématiquement indépendant en terme d'autorité vis-à-vis de la direction. Cette indépendance permet de faire en sorte que les décisions concernant la qualité soient prises uniquement avec l'objectif de répondre aux exigences de sécurité et d'efficacité.

Cette séparation est très utile lorsque surviennent des divergences entre la direction et le directeur Qualité. Le pharmacien responsable doit refuser la libération du lot si, en son âme et conscience, celui-ci n'est pas acceptable même si les conséquences économiques sont défavorables pour l'entreprise.

Au sein du service Assurance Qualité, les différentes responsabilités s'organisent sensiblement de la même manière d'une entreprise à l'autre.

A la tête du service Assurance Qualité, le directeur qualité dirige l'ensemble des activités gérées par le Contrôle Qualité et l'Assurance Qualité. Ce sont deux services bien distincts.

Le directeur qualité est secondé par des pharmaciens qui sont en charge de la mise en place des différentes activités sur le terrain.

V.1- LE SERVICE CONTROLE QUALITE

Le rôle du service Contrôle Qualité est de superviser les activités principalement liées au contrôle :

- Le contrôle analytique des matières premières, des mélanges finaux et des produits finis ;
- Le contrôle des articles de conditionnement ;
- La validation des méthodes analytiques ;
- Les contrôles physiques réalisés en cours de process (dans certains cas, ces contrôles sont réalisés par la production) ;
- La métrologie.

V.2- LE SERVICE ASSURANCE QUALITE

Le service Assurance Qualité est chargé de mettre en place l'ensemble des activités qui constituent le système qualité.

Voici une liste non exhaustive des activités le plus couramment gérées par ce service :

- *La gestion du système documentaire* : l'ensemble des procédures est géré aujourd'hui le plus souvent par informatique. Elles doivent être rédigées, vérifiées et approuvées avant d'être mises en application (chapitre 4 des BPF). Ces documents doivent être « vivants » : ils sont remis à jour régulièrement. Chaque procédure est approuvée par l'Assurance Qualité.

☯ Selon la norme ISO 9001 : 2000 :

(4.2.1) « La documentation du système de management de la qualité doit comprendre les procédures documentées » Cela signifie que celles-ci sont établies, documentées, appliquées et tenues à jour.

« La documentation peut se présenter sous toute forme de support. »

▪ **La qualification des équipements** : cette activité entre pleinement dans une démarche qualité. « La qualification des équipements a pour objectif de prouver que le matériel utilisé fonctionne correctement. Elle va démontrer par des tests appropriés et une documentation complète que le matériel a été correctement mis en service et que les futures utilisations seront fiables et s'inscriront dans les limites prescrites ou spécifiées. » (EMAILLE.C).

☯ Selon la norme ISO 9001 : 2000 :

(7.5.1) « L'organisme doit planifier et réaliser les activités de production dans des conditions maîtrisées. Ces conditions doivent comprendre, selon le cas, l'utilisation des équipements appropriés. »

(7.5.2) « L'organisme doit établir des dispositions pour ces processus et y inclure, l'approbation des équipements... »

▪ **La validation** : (BPF, chapitre 5) c'est « L'établissement de la preuve, en conformité avec les principes de bonnes pratiques de fabrication, que la mise en œuvre ou l'application de tout processus, procédure, matériel, matière première, article de conditionnement ou produit, activité ou système permet réellement

d'atteindre les résultats escomptés. Cette opération consiste à établir la preuve qu'un processus donné, dans une utilisation spécifique, selon les paramètres définis, donnera une entité reproductible conforme aux exigences qualitatives et quantitatives démontrées dans le dossier d'enregistrement. »

☛ Selon la norme ISO 9001 : 2000 :

(7.5.2) « L'organisme doit valider tout processus de production. »

« La validation doit démontrer l'aptitude de ces processus à réaliser les résultats planifiés. »

- *Les affaires réglementaires* : une antenne réglementaire est de plus en plus souvent présente sur les sites de production. Elle fait un lien direct entre les exigences réglementaires et l'application sur le terrain via la Production.

- *Les relations (audits, réclamations ...) avec les fournisseurs* de matières premières et d'articles de conditionnement sont aussi à la charge de l'Assurance Qualité.

☛ Selon la norme ISO 9001 : 2000 :

(7.4.1) « L'organisme doit évaluer et sélectionner les fournisseurs en fonction de leur aptitude à fournir un produit conforme aux exigences de l'organisme. »

- *La réalisation d'audits internes* : cela consiste à faire un examen détaillé d'un service et à évaluer la bonne application des procédures sur le terrain. L'audit

permet d'avoir un regard critique. Un rapport d'audit est rédigé afin de faire le bilan des éléments observés.

☛ Selon la norme ISO 9001 : 2000 :

(8.2.2) « L'organisme doit mener des audits internes à intervalles planifiés pour déterminer si le système de management de la qualité est

a) conforme aux dispositions planifiées, aux exigences de la présente norme et aux exigences du système de management de la qualité établies par l'organisme.

b) mis en œuvre et entretenu de manière efficace. »

▪ *La libération des lots* : cela consiste à statuer sur la qualité du lot avant que celui-ci ne soit commercialisé. A l'aide du dossier de lot et de l'ensemble des documents permettant de retracer les événements survenus pendant la production, l'Assurance Qualité décide d'accepter ou de refuser le lot.

☛ Selon la norme ISO 9001 : 2000 :

(7.2.2) « L'organisme doit revoir les exigences relatives au produit. Cette revue doit être menée avant que l'organisme ne s'engage à livrer le produit au client.»

▪ *La gestion des réclamations* : chaque réclamation client doit être traitée selon une procédure bien définie. L'objectif est de vérifier et d'apporter la preuve que l'objet de la plainte est ou n'est pas du à un dysfonctionnement lors de la fabrication.

Chaque réclamation doit être considérée et se voit en droit de recevoir une réponse fondée, suite à une investigation. Cette activité est détaillée dans le chapitre 8 des BPF.

☛ Selon la norme ISO 9001 : 2000 :

(7.2.3) « L'organisme doit déterminer et mettre en œuvre des dispositions efficaces pour communiquer avec le client à propos des retours d'informations des clients y compris leurs réclamations »

En conclusion de cette première partie, les principes de l'Assurance Qualité ont été posés.

Abordons maintenant, le thème du contrôle, chapitre essentiel d'un système d'Assurance de la Qualité performant. Un point précis sera fait sur le contrôle d'aspect des produits finis, appliqué aux comprimés effervescents.

PARTIE 2 :

LES CONTROLES

EXEMPLE :

LE CONTROLE D'ASPECT DES PRODUITS FINIS

I- LES CONTROLES - GENERALITES

I.1- LA NOTION DE CONTROLE

Le contrôle est l'activité la plus connue en gestion de la qualité. Le mot "contrôle" a deux sens. En Français, le mot contrôle s'apparente aux termes : vérification, inspection, pointage. En Anglais, la définition du mot contrôle s'apparente à la maîtrise (contrôle de soi).

Dans le domaine de la qualité, les deux sens du mot sont utilisés, ce qui peut être source de confusion. En effet, le contrôle des produits finis correspond à la vérification de leurs caractéristiques, lorsque les contrôles réalisés au cours du processus de production consistent à vérifier les caractéristiques du produit avec l'objectif de « maîtriser » et « piloter » le process (LAFFONT, A).

I.2- DEFINITIONS

Le contrôle est défini, selon la norme de l'AFNOR NF ISO 2859-1, comme étant l' :« action de mesurer, examiner, essayer, passer au calibre plusieurs caractéristiques d'un produit ou service et des les comparer aux exigences spécifiées en vue d'établir leur conformité. »

Le Contrôle de la Qualité est aussi défini par le guide des Bonnes Pratiques de Fabrication (Chapitre 6): « Il concerne l'échantillonnage, les spécifications, le contrôle, ainsi que les procédures d'organisation, de documentation et de libération qui garantissent que les analyses nécessaires et appropriées ont réellement été effectuées.»

☺ Selon la norme ISO 9001 : 2000 :

(7.1) « Lors de la planification de la réalisation du produit, l'organisme doit déterminer, selon le cas, les activités requises de vérification, validation, surveillance et contrôle et essais spécifiques au produit et les critères d'acceptation du produit. »

(8.2.4) « L'organisme doit surveiller et mesurer les caractéristiques du produit afin de vérifier que les exigences relatives au produit sont satisfaites .»

I.3- LES DIFFERENTS TYPES DE CONTROLES REALISES

Il existe plusieurs sortes de contrôles : les contrôles physiques, les contrôles analytiques et les contrôles visuels.

- *Les contrôles physiques :*

Ils permettent de vérifier que les caractéristiques physiques (poids, dureté, temps de désagrégation...) du produit fabriqué correspondent bien aux spécifications inscrites dans le dossier d' Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

▪ **Les contrôles analytiques :**

Ils consistent en la mesure d'un paramètre, afin de s'assurer que celui-ci soit compris dans la fourchette de tolérance admise dans le dossier d'AMM. Par exemple, le dosage du principe actif et le dosage des impuretés sont des contrôles d'ordre quantitatifs auxquels on attribue une valeur définie par une unité. Ce sont des paramètres mesurables.

▪ **Les contrôles visuels :**

Ils permettent une appréciation globale de la qualité du lot sur des critères qualitatifs observables visuellement. Ce sont des contrôles dits «par attribut». Cela signifie que l'on observe la présence ou l'absence d'un critère qualitatif, la présence ou l'absence d'un défaut, comme par exemple, l'absence ou la présence de tache sur un comprimé.

Ces trois types de contrôles peuvent être réalisés avant, pendant, et après le processus de fabrication. Ils sont réalisés sur un échantillon représentatif du lot.

I.4- QUAND REALISE T-ON LES CONTROLES ?

Les étapes de contrôles se répartissent tout au long de la production :

- avant les premières étapes de pesées,
- pendant le déroulement du process de fabrication et de conditionnement,
- à la fin de la production, sur le produit fini.

Selon la norme ISO 9001 : 2000 :

(8.2.4) « L'organisme doit surveiller et mesurer les caractéristiques du produit afin de vérifier que les exigences relatives au produit sont satisfaites. Ceci doit être effectué à des étapes appropriées du processus de réalisation du produit...»

I.4.1- LES CONTROLES REALISES AVANT LA FABRICATION

Chaque élément (matières premières, articles de conditionnement, équipements, environnement), ayant un impact direct ou indirect sur la production, doit faire l'objet d'un contrôle pour s'assurer qu'il est de la qualité requise ou dans l'état souhaité pour le bon déroulement du process.

I.1.1.1- Contrôles réalisés sur les matières premières et les articles de conditionnement

Le produit fini se décompose en trois éléments : la forme pharmaceutique, le conditionnement primaire et le conditionnement secondaire.

Les matières premières sont l'ensemble des substances qui entrent dans la composition de la forme pharmaceutique : le principe actif, les excipients et les additifs.

Dès leur réception, elles font l'objet :

- de contrôles visuels qui apprécient leurs caractéristiques organoleptiques,
- de contrôles analytiques pour connaître leur composition quantitative et qualitative,
- de contrôles physiques qui évaluent leurs caractéristiques physiques.

L'objectif est de s'assurer que la matière première livrée par le fournisseur est bien de la qualité requise, définie dans le cahier des charge, pour entrer dans le processus de fabrication.

♣ Selon la norme ISO 9001 : 2000 :

(7.4.3) « L'organisme doit établir et mettre en œuvre le contrôle ou autres activités nécessaires pour assurer que le produit acheté satisfait aux exigences d'achat spécifiées. »

De la même manière, les articles de conditionnement sont inspectés et contrôlés, avant d'être utilisés. Le conditionnement primaire correspond à l'emballage qui est en contact direct avec la forme pharmaceutique. Le conditionnement secondaire correspond à l'étui et la notice.

Il faut vérifier :

- l'exactitude des mentions légales inscrites (dosage, nom du produit, adresse du fabricant....),
- l'intégrité des articles, car elle conditionne leur fonctionnalité. Les articles de conditionnement doivent être capables de protéger la forme pharmaceutique.

La qualité conditionne aussi le bon déroulement de la phase de conditionnement. Par exemple si le cartonnage de l'étui est trop fragile, il risque de se déchirer lorsque que l'automate le manipulera, alors des arrêts répétitifs de la chaîne risquent de se produire.

I.1.2.1- Contrôle de l'équipement (Matériel)

Comme l'indique le guide des BPF (Chapitre 6), « Le contrôle de l'environnement ou du matériel peut être également considéré comme un élément de contrôle en cours de fabrication ».

Des vérifications sont réalisées pour s'assurer que les équipements de fabrication ou de conditionnement sont bien ceux utilisés conformément aux procédures, s'ils sont en bon état de fonctionnement et que leur état de propreté est satisfaisant.

I.1.3.1- Contrôles de l'environnement

Comme l'indique l'extrait des BPF cité ci-dessus, des contrôles physiques sont réalisés afin de s'assurer que l'environnement, dans lequel se déroule la production, est satisfaisant.

A titre d'exemple, lors de la fabrication de comprimés effervescents, les paramètres physiques suivants sont contrôlés :

- *La température* est relevée, car elle influe directement sur le bon déroulement de la fabrication et du conditionnement des formes sèches. La température est liée directement au taux d'humidité.

- *Le taux d'humidité* est important lors de la fabrication de comprimés effervescents. Leur caractère hygroscopique fait qu'un taux d'humidité trop

important peut engendrer une déliquescence du produit ou rendre difficile l'étape de compression. Le mélange de poudre tend à absorber l'humidité. Des phénomènes de collage peuvent être observés : la poudre adhère aux poinçons de compression.

I.4.2- LES CONTROLES EN COURS DE FABRICATION DITS « IN PROCESS »

I.2.1.1- Définition

La définition donnée par les Bonnes Pratiques de Fabrication (chapitre 6), pour le contrôle en cours de fabrication est la suivante :

« Contrôles effectués durant la fabrication d'un médicament en vue de surveiller et, si nécessaire, d'ajuster le processus afin de s'assurer que le produit est conforme à ses spécifications ».

Les contrôles en cours (in process) sont à la fois des contrôles des produits et des contrôles du processus. Ils ont pour but de vérifier que la qualité du produit est constante tout au long du process de fabrication. Ils vérifient que les produits intermédiaires répondent à la qualité requise et nécessaire pour la suite des opérations pharmaceutiques. Ces contrôles permettent de valider la conformité des produits aux différentes étapes jugées critiques du processus.

Ces contrôles « in process » entrent entièrement dans la démarche globale d'Assurance Qualité de la norme ISO 9001 : 2000, qui développe une orientation « processus ». L'ancienne version 1994 de cette norme se basait essentiellement sur le contrôle du produit fini.

I.2.2.1- Exemples de contrôles « in process »

Prenons le cas des comprimés effervescents conditionnés sous forme strip. La forme strip est un conditionnement primaire composé de deux feuilles d'aluminium thermosoudables entre lesquelles le comprimé est protégé.

Voici quelques exemples de paramètres contrôlés pendant le process de fabrication et de conditionnement :

- *La perte à la dessiccation* du mélange final : ce paramètre est essentiel car il conditionne le bon déroulement de l'étape de compression. La mesure de ce paramètre permet d'agir en préventif sur les risques envisagés.

Par exemple, une poudre trop humide va entraîner des problèmes de collage sur les poinçons. Peut-être dans le cas présent, une nouvelle phase de séchage du mélange final sera-t-elle nécessaire ? Cette étape supplémentaire permettra sans doute de gagner du temps, si les risques de collage sont diminués, évitant ainsi des arrêts trop fréquents de la presse à comprimer.

- *L'uniformité de poids* permet d'apprécier le bon réglage de la hauteur des poinçons. La position du poinçon inférieur règle la hauteur de la chambre de compression donc la quantité de poudre compressée. Il en dépend le poids final du comprimé.

Une nouvelle fois, ce contrôle permet d'ajuster les réglages machine afin d'obtenir des comprimés dont le poids se situe dans les fourchettes de tolérance.

- *La pression à la rupture* contrôle la capacité du comprimé à se rompre sous l'effet d'une force appliquée. La mesure de ce paramètre permet de régler la hauteur de la descente du poinçon supérieur. Le résultat de ce contrôle n'a pas de

valeur définie dans la pharmacopée européenne. La pression observée est juste une valeur indicative, afin d'évaluer la dureté du comprimé. Il en découle directement, sa capacité à se déliter (temps de désagrégation).

- *Le temps de désagrégation* : la pharmacopée européenne indique qu'un comprimé effervescent doit se désagréger en moins de cinq minutes. Si le temps de désagrégation est trop long, le comprimé est trop dur. Entre autre, une correction des réglages du poinçon supérieur sera sans doute nécessaire.

- *La friabilité* permet d'apprécier la capacité du comprimé à s'effriter.

- *L'étanchéité* du conditionnement primaire : elle conditionne la bonne conservation du comprimé effervescent jusqu'à sa date de péremption.

- *La perte à la dessiccation* est réalisée sur le comprimé après broyage. Le taux d'humidité est important car le mélange effervescent est très hygroscopique. La présence d'eau engendrerait la désagrégation du comprimé.

- *Le contrôle d'aspect* permet aussi de déceler des non conformités. Des réglages machine sont entrepris suite à la découverte de défauts sur les comprimés ou sur les articles de conditionnement.

Prenons l'exemple d'un défaut de marquage sur le conditionnement strip.

Plusieurs origines sont possibles :

- Le marquage a peut-être été mal saisi par l'opérateur ?
- Les têtes de pulvérisation d'encre sont-elles obstruées ?
- Manque-t-il de l'encre ?
- La cellule de détection du marquage est-elle décalée ?

Les annexes 1 et 2 présentent l'ensemble des défauts observables sur le comprimé et sur le conditionnement. Pour chaque défaut, une liste est donnée des causes possibles ainsi que les actions correctrices qu'il est possible d'entreprendre

I.4.3- LES CONTROLES REALISES SUR LE PRODUIT FINI

Les contrôles réalisés sur les produits finis donnent une appréciation de leur qualité avant l'étape de commercialisation. Ils sont essentiels pour juger de la qualité globale et permettent de trancher sur la décision à prendre concernant la libération du lot.

La pharmacopée européenne indique une série de contrôles obligatoires, en fonction de la forme pharmaceutique conditionnée.

Dans le cas des comprimés effervescents, la pharmacopée européenne exige les contrôles suivants :

- *La résistance à la rupture,*
- *l'uniformité de masse,*
- *la désagrégation,*
- *la friabilité,*
- *l'uniformité de teneur.*

L'industriel peut faire le choix de réaliser des contrôles supplémentaires (non obligatoires). Par exemple, on peut envisager de réaliser le pH de la solution après désagrégation du comprimé.

Les comprimés doivent aussi répondre à des critères de taille, de forme et d'aspect, qui sont inscrites dans le dossier d'AMM.

▪ *Les contrôles statistiques d'aspect* consistent à relever tous les défauts observables visuellement sur les produits finis. Ces contrôles sont réalisés sur un nombre défini d'unités, qui correspond à un échantillon représentatif du lot.

Le nombre de défauts observés donne une appréciation générale du niveau de qualité de l'ensemble du lot.

La définition d'un défaut est la suivante (AFNOR : « NF EN ISO 2859-1 –X-06-022-1) : « Non satisfaction aux exigences de l'utilisation prévue.» En d'autres termes, un défaut est considéré comme une non-conformité aux exigences imposées par l'utilisation finale.

La mise en place d'une classification des défauts permet de les classer selon leur degré de gravité.

Nous citerons, ci-dessous, les quatre grandes classes de défauts définies par la norme AFNOR « NF EN ISO 2859-1 –X-06-022-1 :

- la classe 1 : les défauts rédhibitoires,
- la classe 2 : les défauts critiques,
- la classe 3 : les défauts majeurs,
- la classe 4 : les défauts mineurs.

La description de chacune des classes, illustrée d'exemples précis, est donnée dans la partie sur le contrôle d'aspect (Partie 2, II.2.1 : la classification des défauts).

L'ensemble de ces contrôles (obligatoires et facultatifs) sont inscrits, justifiés et validés dans le dossier d'AMM.

I.5- CONDUITE A TENIR LORS DE LA DECOUVERTE D'UN DEFAUT.

Quand le nombre de défauts relevés sur l'échantillon est supérieur à celui autorisé, une fiche incident est créée (voir annexe 3 : « Exemple de fiche incident »).

Elle permet de tracer par écrit l'évènement. L'opérateur doit remplir ce document avec précision. Quel est le numéro du lot impacté ? Quelle est la nature du défaut rencontré ? Quelles sont les conséquences qui en découlent ? Quelles actions sont mises en place pour corriger le défaut ? Quelles sont les actions prises sur la partie du lot impacté pour isoler les produits défectueux ?

La fiche incident est jointe au dossier de lot pour être ensuite relue et analysée par l'Assurance Qualité.

La gravité du défaut observé conditionne la nature des actions mises en œuvre.

Des documents peuvent être mis à disposition des opérateurs. Ils récapitulent l'ensemble des conduites à tenir en fonction des défauts observés.

Deux exemples de documents utilisés dans une usine qui fabrique des comprimés effervescents sont présentés dans :

-l'annexe 1 : « Référentiel des défauts observables en compression - Interventions et décisions à prendre suite à leur mise en évidence.» et

-l'annexe 2 : « Référentiel des défauts observables sur les conditionnements strip-blister-sachet-tube - Interventions et décisions à prendre suite à leur mise en évidence. »

Prenons l'exemple suivant : un opérateur découvre un comprimé effervescent clivé.

Ce défaut est classé comme étant un défaut critique. La conduite à tenir est détaillée ci- après.

Il faut :

- Arrêter immédiatement la ligne.
- Appeler immédiatement un responsable de Production et/ou d'Assurance Qualité.
- Rechercher l'origine du défaut et le corriger sans tarder.
- Informer l'Assurance Qualité de mettre en «stock bloqué » l'ensemble des produits potentiellement impactés par le défaut.»
- Réaliser une fiche incident afin de tracer l'évènement ainsi que les actions réalisées.
- Ne redémarrer qu'avec l'accord du responsable hiérarchique.
- Réaliser un vide de ligne dans le but d'éliminer tous les comprimés non conformes de la ligne de conditionnement.

I.6- QUI REALISE LES CONTROLES ?

Les contrôles in process sont le plus souvent en charge du service Contrôle Qualité. C'est un service indépendant vis-à-vis de la Production. Les contrôles sont réalisés par des personnes extérieures, qui doivent être objectives et impartiales.

Aujourd'hui cette conception du contrôle tend à changer et s'orienter vers l'auto-contrôle, l'objectif étant de responsabiliser l'opérateur qui vérifie lui même le produit de son travail.

En résumé, les contrôles in process peuvent être réalisés :

- soit par le personnel du Contrôle Qualité présent sur le terrain, ou
- soit par les opérateurs de Production eux-mêmes.

Les contrôles analytiques, sont toujours réalisés par le Contrôle Qualité. Un rapport d'analyse sera édité et mis à disposition de la personne chargée de la libération des lots.

L'annexe 4 présente un exemple de rapport d'analyse édité par le Contrôle Qualité. Cet exemple illustre l'ensemble des contrôles réalisés par le Contrôle Qualité sur les comprimés effervescents, après conditionnement.

Après avoir défini les différents types de contrôles, notre attention se portera maintenant sur la méthodologie du contrôle d'aspect des produits finis.

Comment mettre en place un plan d'échantillonnage ? Qui réalise ces contrôles ?
Quels documents de travail sont utilisés ?

II- EXEMPLE : LE CONTROLE D'ASPECT DES PRODUITS FINIS

II.1- DEFINITION

Le contrôle d'aspect est un contrôle par attribut. Ce contrôle consiste à qualifier les individus de « conformes » ou de « défectueux » à la suite de l'observation de plusieurs caractères qualitatifs. Le contrôle d'aspect par attribut suit les principes de la norme AFNOR NF EN ISO 2859-1 –X-06-022-1.

Dans un premier temps, il faut définir un plan d'échantillonnage. Cela consiste à mettre en place une classification des défauts, définir la sévérité du contrôle ainsi que les modalités de prélèvement.

II.2- LES GRANDS PRINCIPES DU CONTROLE PAR ECHANTILLONNAGE

Le contrôle est dit par échantillonnage lorsque la vérification est appliquée à un nombre limité d'individus prélevés au hasard dans un lot.

Son coût est bien moindre que celui d'un contrôle à 100 %, mais en contre partie, il permet de conclure qu'en terme de présomption (par opposition au contrôle à 100 % qui permet de conclure avec certitude). Du fait de cette incertitude, le contrôle par échantillonnage est entaché par l'apparition de deux risques (NOLLET, J) :

- *le risque fournisseur* : ce risque est la probabilité que, pour un lot en réalité « acceptable », la décision entraînée par le résultat du contrôle soit le rejet. Il se peut que le lot étant conforme, l'échantillon représentatif fasse apparaître un nombre d'unités défectueuses supérieur au seuil d'acceptation. La probabilité est faible (1%) mais non négligeable.

- *le risque client* : c'est la probabilité que, pour le lot en réalité « non-conforme », la décision entraînée par le résultat du contrôle soit l'acceptation.

Le plan d'échantillonnage s'applique au contrôle des unités individuelles issues de lots homogènes.

Les statistiques partent de l'hypothèse que les lots contrôlés sont homogènes. Cela signifie que les unités non-conformes sont réparties uniformément et de manière aléatoire au sein du lot.

C'est pourquoi, l'échantillonnage est une étape importante car elle vise à prélever une fraction souvent infime qui doit représenter la totalité d'un lot. Sur cette fraction seront effectués les contrôles.

Cette étape est considérée comme un point critique du processus de contrôle.

(TIXIER, G)

II.2.1- LA CLASSIFICATION DES DEFAUTS

La classification des défauts correspond à l'énumération des défauts possibles d'un produit, selon leur gravité.

La norme AFNOR NF EN ISO 2859-1 -X-06-022-1 propose la classification et les définitions suivantes :

Remarque : les exemples de défauts qui sont cités, ci-après, correspondent à ceux observés sur des comprimés effervescents conditionnés sous forme strip.

(Des photos illustrent chacun de ces défauts dans les annexes 1 et 2.)

II.1.1.1- Défaut rédhibitoire

« C'est un défaut pouvant présenter un danger sérieux pour l'utilisateur lors de l'utilisation du produit et/ou entraîner un manquement aux exigences légales. »

Exemples de défauts rédhibitoires observés sur les comprimés effervescents :

- Absence de marquage sur le strip ou l'étui ou erreur rendant la lisibilité de l'inscription impossible.
- Comprimé étranger.
- Comprimé contenant des éléments étrangers.
- Erreur d'étui, d'aluminium, de notice ou de vignette.
- Strip mal soudé, non étanche.

II.1.2.1- Défaut critique

« C'est un défaut qui, d'après le jugement et l'expérience, est susceptible de conduire à un manque de sécurité ou à des risques d'accidents pour les utilisateurs, le personnel ou ceux qui les entourent ».

Exemples de défauts critiques observés sur les comprimés effervescents :

- Comprimé manquant.
- Absence de notice ou de vignette.
- Défaut de marquage mais celui-ci reste lisible et compréhensible.
- Comprimé friable.
- Comprimé clivé ou cassé.

II.1.3.1- Défaut majeur

« C'est un défaut qui, sans être critique, risque de provoquer une défaillance ou de réduire de façon importante la possibilité d'utilisation du produit pour le but qui lui est assigné. »

Exemples de défauts majeurs observables sur des comprimés effervescents :

- Comprimé avec une amorce de clivage.
- Comprimé rayé fortement.
- Notice abîmée.

II.1.4.1- Défaut mineur

« C'est un défaut qui ne réduira vraisemblablement pas beaucoup la possibilité d'utilisation du produit pour le but qui lui est assigné ou qui présente par rapport aux normes établies une divergence n'entraînant pas de conséquence appréciable sur l'utilisation. »

Exemples de défauts mineurs observables sur des comprimés effervescents :

- Strip rayé.
- Etui rayé.
- Etui mal fermé.

La différence entre un défaut majeur et mineur n'est pas toujours évidente à discerner. On peut considérer que les défauts mineurs concernent d'avantage le conditionnement secondaire et sont peut-être plus souvent d'ordre esthétique.

A chaque classe de défauts est attribuée un Niveau de Qualité Acceptable (NQA).

II.2.2- LE NIVEAU DE QUALITE ACCEPTABLE (NQA)

Le Niveau de Qualité Acceptable est le nombre maximal de défauts tolérés pour cent unités. Les Niveaux de Qualité Acceptables concernent uniquement les défauts qualitatifs non mesurables. Ils sont exprimés en pourcentage d'individus considérés comme non conformes.

En d'autres termes, le NQA est un pourcentage minimal de défauts qui sera acceptable pour un lot donné. Bien entendu, le NQA pour un défaut critique sera inférieur à celui d'un défaut mineur.

Dans la norme AFNOR NF EN ISO 2859-1 -X-06-022-1., il existe un grand nombre de valeurs de NQA possibles. A chacun de fixer la valeur de ce niveau de qualité, en fonction de ses propres exigences.

<i>Exemple :</i>	Classe 1, Défaut rédhibitoire :	NQA= 0.01
	Classe 2, Défaut critique :	NQA= 0.25
	Classe 3, Défaut majeur :	NQA= 1.5
	Classe 4, Défaut mineur :	NQA= 4

II.2.3- LES PRELEVEMENTS DES ECHANTILLONS

Différents modes de prélèvement sont possibles : l'échantillonnage simple, l'échantillonnage double et l'échantillonnage multiple.

L'échantillonnage simple consiste à prélever un seul échantillon. La décision d'acceptation ou de refus du lot sera déterminée à partir du seul échantillon prélevé. C'est le mode de prélèvement, le plus simple à mettre en œuvre. Il est souvent utilisé pour des contrôles de routine.

L'échantillonnage double consiste au prélèvement d'un premier échantillon. Si celui-ci est conforme, la décision d'acceptation est prise. Si le contrôle est non conforme, alors un deuxième échantillon est à nouveau prélevé. Le résultat final est alors déterminé en fonction du résultat de ce deuxième prélèvement.

L'échantillonnage multiple autorise à prélever jusqu'à huit fois. Ces plans d'échantillonnage sont plus économiques car on prélève moins d'unités à chaque fois. Ils sont cependant beaucoup moins simples à mettre en place.

Il faut noter que ces contrôles sont « destructifs » étant donné que l'échantillon prélevé est détruit après la réalisation du contrôle.

Le guide des BPF précise au chapitre 5 : « Les échantillons prélevés sur une ligne de conditionnement ne devraient pas être remis dans le lot. »

II.3- EXEMPLE DE MISE EN PLACE D'UN PLAN D'ÉCHANTILLONNAGE SIMPLE

Dans le cadre d'un contrôle par échantillonnage simple (un seul échantillon prélevé), la norme AFNOR NF EN ISO 2859-1 –X-06-022-1 recommande la démarche suivante.

II.3.1- PREMIERE ETAPE : DETERMINER L'EFFECTIF DU LOT

L'effectif du lot est le nombre d'individus contenus dans un lot. On parle aussi en nombre d'unités. La quantité d'unités prélevées est basée sur la taille du lot contrôlé. Plus le lot comprend d'unités, plus le nombre de produits finis prélevés doit être important pour être le plus représentatif possible.

II.3.2- DEUXIEME ETAPE : DEFINIR LE NIVEAU DE CONTROLE

Les niveaux de contrôle représentent la proportion de contrôle.

Il existe trois niveaux de contrôle différents (niveaux de contrôle généraux), en fonction du degré de sévérité que l'on souhaite instaurer :

- le niveau I est utilisé lorsque la sévérité des contrôles est moindre,
- le niveau II est appliqué en règle générale, en routine,
- le niveau III est appliqué pour un degré de sévérité élevé.

La norme propose également quatre autres niveaux supplémentaires (niveaux de contrôle spéciaux, voir tableau A à la page suivante), qui peuvent être utilisés lorsque des échantillons d'effectifs relativement petits sont nécessaires ou lorsque des risques plus élevés peuvent être tolérés.

Le niveau de qualité est fixé, pour chaque application considérée, par l'Assurance Qualité en concertation avec la Production. Ils décident ensemble d'un degré de sévérité qui semble le plus adapté au produit fabriqué.

II.3.3- TROISIEME ETAPE : DEFINIR LA LETTRE CODE

A partir de l'effectif du lot et du niveau de contrôle, le tableau A-«Lettres-code d'effectif d'échantillon » permet de déterminer une lettre code. Celle-ci est nécessaire car elle sera utilisée pour la lecture des tableaux suivants.

Illustration :

Pour un lot d'effectif total de 60 000 comprimés, l'effectif du lot se situe dans la tranche 35001 à 150 000. Si le niveau de contrôle est de niveau 2 (niveaux de contrôle généraux) alors, selon le tableau A, la lettre code est N.

Le tableau A présenté ci-dessous est extrait de la norme AFNOR NF EN ISO 2859-1 – X-06-022-1.

Tableau A : « Lettres-code d'effectif d'échantillon. »

Effectif du lot	Niveaux de contrôle spéciaux				Niveaux de contrôle généraux		
	S-1	S-2	S-3	S-4	I	II	III
2 à 8	A	A	A	A	A	A	B
9 à 15	A	A	A	A	A	B	C
16 à 25	A	A	B	B	B	C	D
26 à 50	A	B	B	C	C	D	E
51 à 90	B	B	C	C	C	E	F
91 à 150	B	B	C	D	D	F	G
151 à 280	B	C	D	E	E	G	H
281 à 500	B	C	D	E	F	H	J
501 à 1 200	C	C	E	F	G	J	K
1 201 à 3 200	C	D	E	G	H	K	L
3 201 à 10 000	C	D	F	G	J	L	M
10 001 à 35 000	C	D	F	H	K	M	N
35 001 à 150 000	D	E	G	J	L	N	P
150 001 à 500 000	D	E	G	J	M	P	Q
500 001 et au-dessus	D	E	H	K	N	Q	R

II.3.4- QUATRIEME ETAPE : CHOISIR LE CONTROLE REDUIT, NORMAL OU RENFORCE

Il existe trois sortes de contrôle qui permettent, une nouvelle fois, de choisir et d'affiner le degré de sévérité du contrôle réalisé :

- le contrôle renforcé,
- le contrôle normal,
- le contrôle réduit.

La norme AFNOR NF EN ISO 2859-1 -X-06-022-1 énonce une règle particulière pour le passage d'un type de contrôles à l'autre.

Le contrôle normal est instauré en routine. Le contrôle renforcé doit être instauré dès que deux lots contrôlés sur cinq consécutifs ne sont pas acceptés en contrôle normal. Si l'on se trouve en contrôle renforcé, le contrôle normal doit être rétabli dès que cinq lots consécutifs ont été acceptés.

La présente partie de la norme AFNOR NF EN ISO 2859-1 -X-06-022 est destinée à être utilisée lors d'une série continue de lots. Elle permet d'établir une relation client/fournisseur : le client et le fournisseur fixent ensemble un Niveau de Qualité Acceptable.

Mais, il est possible que les règles de passage d'un type de contrôles à l'autre ne soient pas utilisées. La norme donne des orientations dans le choix des contrôles mais elle n'impose aucune méthode. Dans ce cas, le résultat du contrôle est utilisé uniquement en interne par l'industriel, pour évaluer la qualité du lot.

En fonction du type de contrôle choisi, il faut se reporter dans l'un des trois tableaux correspondant respectivement au contrôle renforcé, normal ou réduit.

Les tableaux présentés, ci-après, sont extraits de la norme AFNOR NF EN ISO 2859-1 -X-06-022-1 :

- Le tableau B est utilisé pour les plans d'échantillonnage simple en contrôle renforcé,
- Le tableau C, pour les plans d'échantillonnage simple en contrôle normal,
- le tableau D pour les plans d'échantillonnage simple en contrôle réduit.

A l'aide des Niveaux de Qualité Acceptables (NQA) définis pour chaque classe de défauts, il suffit de repérer l'intersection avec la ligne de la lettre code précédemment déterminée. On trouve alors le nombre d'unités à prélever et la valeur seuil du nombre de défauts tolérés.

Illustration :

Pour un contrôle de niveau II (niveau de contrôle généraux), sur un lot de 40 000 unités, la lettre code est N et le choix s'est orienté sur un contrôle normal (tableau C), donc :

- Pour un NQA de 0.01 (défaut rédhibitoire): aucune unité n'est tolérée pour conclure à la conformité de l'ensemble du lot,
- Pour un NQA de 0,25 (défaut critique) : jusqu'à 3 unités défectueuses, le lot est considéré conforme. A partir de 4 unités non conformes, le lot est considéré comme non conforme.

Tableau B : « Plan d'échantillonnage simple en contrôle renforcé. »

Lettre code d'échantillonnage	Effectif de l'échantillon	Niveau de qualité acceptable (NQA), pourcentage d'individus non conformes et non-conformités par 100 individus (contrôle renforcé)																									
		0,010	0,015	0,025	0,040	0,065	0,10	0,15	0,25	0,40	0,65	1,0	1,5	2,5	4,0	6,5	10	15	25	40	65	100	150	250	400	650	1 000
		Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re
A	2																										
B	3																										
C	5																										
D	8																										
E	13																										
F	20																										
G	32																										
H	50																										
J	80																										
K	125																										
L	200																										
M	315																										
N	500																										
P	800																										
Q	1 250																										
R	2 000																										
S	3 150																										

↘ = Utiliser le premier plan d'échantillonnage figurant sous la flèche. Si l'effectif du lot, l'échantillon est égal ou supérieur à l'effectif du lot, effectuer un contrôle à 100 %.

↙ = Utiliser le premier plan d'échantillonnage figurant au-dessus de la flèche.

Ac = Critère d'acceptation

Re = Critère de rejet

II.4- DIFFERENTES METHODES POUR LA REALISATION DU CONTROLE D'ASPECT

Différentes méthodes peuvent être mises en place sur le terrain pour réaliser les contrôles statistiques d'aspect. Voici deux manières possibles de procéder :

- Soit les contrôles statistiques d'aspect sont délégués aux opérateurs de production.
- Soit ils sont réalisés par des personnes extérieures, le plus souvent rattachées au Contrôle Qualité. Elles seront appelées contrôleurs statistiques.

Afin d'illustrer de manière concrète ces deux types d'organisation, nous citerons l'exemple d'une première usine X, qui a choisi de déléguer les contrôles statistiques à la Production et d'une seconde usine Y où cette activité est à la charge des contrôleurs statistiques.

Quelques informations sur les usines X et Y.

L'usine X fabrique essentiellement des comprimés effervescents. Elle comprend deux ateliers de fabrication et 6 chaînes de conditionnement dédiées à la forme strip. Le strip est un conditionnement primaire composé de feuilles d'aluminium thermosoudables entre lesquelles le comprimé est enfermé.

Environ 50 personnes travaillent sur ce site de production.

L'usine Y compte 6 ateliers de fabrication. Cette usine fabrique trois formes pharmaceutiques différentes :

- 8 chaînes de conditionnement sont dédiées à la forme sachet ;
- 2 chaînes conditionnent la forme strip ;
- 4 chaînes mettent les comprimés en tubes.

La particularité de ce site réside dans le fait que les formules fabriquées sont beaucoup plus diversifiées et plus nombreuses que dans l'usine X.

Entre 100 et 200 personnes travaillent sur ce site. Nous remarquerons que le nombre d'opérateurs est largement supérieur à celui de l'usine X.

L'organisation d'un site conditionne le choix des méthodes utilisées et influe sur la manière de travailler.

II.4.1- CONTROLES D'ASPECT REALISES PAR LES OPERATEURS DE PRODUCTION (EXEMPLE DE L'USINE X)

II.1.1.1- Méthodologie

Dans l'usine X, les contrôles statistiques d'aspect sont délégués à la Production. Ce sont les opérateurs de conditionnement qui sont en charge de ces contrôles en prélevant toutes les 30 minutes un nombre de boites défini.

Ils inspectent le conditionnement primaire et secondaire ainsi que la forme pharmaceutique.

Tout défaut touchant l'intégrité du produit fini en terme de fonctionnalité ou d'esthétisme doit être noté dans le dossier de lot. Le dossier de lot explicite les différents contrôles à réaliser ainsi que les fréquences de prélèvement des échantillons.

L'annexe 5 est un extrait d'un dossier de lot qui concerne la partie sur les contrôles réalisés par les opérateurs au cours du conditionnement.

Sur la première feuille de cette annexe, il est indiqué :

- les contrôles à réaliser sur le produit fini,
- le nombre d'unités à prélever en fonction de la contenance des boites conditionnées.

Sur la deuxième feuille, un tableau permet de noter les défauts observés.

Enfin, un dernier tableau récapitulatif permet de comptabiliser l'ensemble des défauts observés pour chaque classe de défauts.

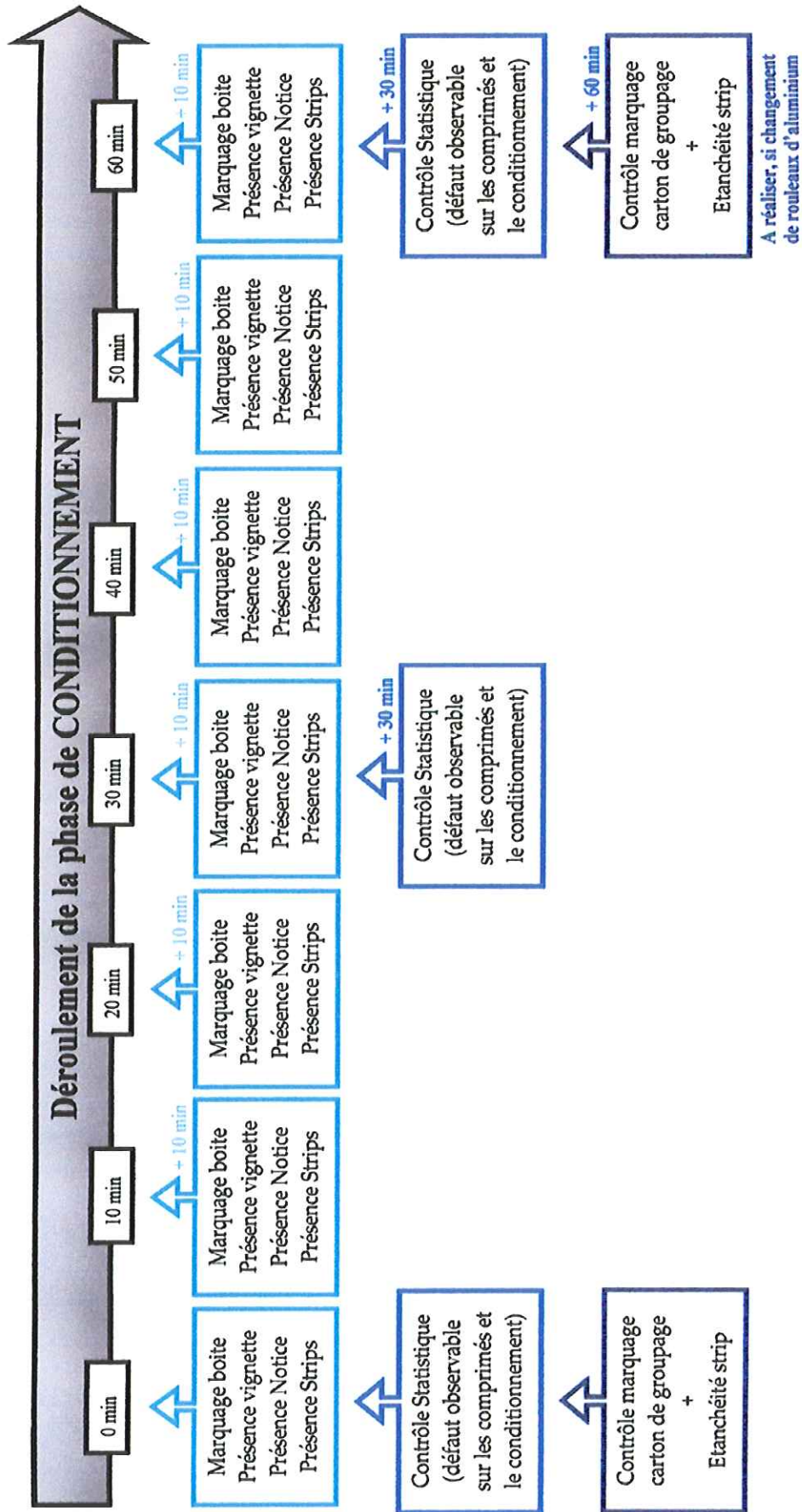
Voici un exemple des indications inscrites dans le dossier de lot :

Exemple :

- Toutes les 10 minutes, vérifier le marquage des boîtes et des strips, puis la présence de la vignette, des strips et de la notice.
- Réaliser un contrôle : observation de défaut sur les comprimés et le conditionnement, toutes les 30 minutes.
- Toutes les 60 minutes, contrôler le marquage d'un carton de groupage et réaliser un contrôle d'étanchéité des strips. Réaliser ce même contrôle lors d'un changement de papier aluminium neutre ou imprimé.
- A chaque fin de palette, vérifier l'aspect des étuis dans un carton de groupage.

Le schéma E, ci-après, récapitule l'ensemble de ces contrôles réalisés pendant la phase de conditionnement.

Schéma E: Ensemble des contrôles de routine réalisés pendant la phase de conditionnement dans l'usine X



II.1.2.1- Niveau de contrôle utilisé

Le niveau de contrôle utilisé en routine, lorsque la production est chargée elle-même de réaliser les contrôles, est le *niveau II en contrôle normal* (la norme AFNOR NF EN ISO 2859-1 –X-06-022 préconise le niveau II, en routine).

Dans le cas où une partie du lot est mise en stock bloqué suite à l'observation des défauts, l'Assurance Qualité décide de passer le niveau de contrôle en *niveau II, contrôle renforcé*. Le nombre de boîtes « bloquées » représente un nouvel effectif de lot.

En contrôle renforcé, l'effectif de l'échantillon sera plus important et le nombre de défauts tolérés sera réduit.

Si le contrôle renforcé s'avère conforme, les boîtes mises en stock bloqué sont libérées. A l'inverse, le résultat présente un nombre de défauts dépassant le seuil acceptable, le lot impacté est retraité ou détruit. Cette décision est prise par le responsable Assurance Qualité.

II.1.3.1- Fiche de relevé des défauts utilisée par la Production

L'annexe 5, déjà citée précédemment, montre un exemple de document, extrait du dossier de lot, permettant le relevé des défauts.

C'est un tableau, indiquant en abscisse la classification des défauts et en ordonnée l'horaire à laquelle le contrôle est réalisé.

Pour chaque classe, l'opérateur comptabilise le nombre de défauts observés. Si celui-ci dépasse la valeur acceptable pour la classe considérée, alors une fiche incident est créée et les boîtes impactées par le défaut sont mises en quarantaine.

La procédure veut que l'ensemble des boîtes produites, du dernier contrôle conforme jusqu'à la découverte des défauts, soit mis en stock bloqué.

La fiche incident ainsi que le dossier de lot seront étudiés par l'Assurance Qualité, qui statuera sur la conformité du lot.

II.1.4.1- Intérêts et inconvénients des contrôles d'aspect réalisés par les opérateurs de production

Intérêts

▪ Dans un premier temps, les prélèvements réalisés par les opérateurs de production ont l'avantage d'être répartis sur toute la durée du conditionnement. Dans l'usine X, les prélèvements ont lieu toutes les 30 minutes.

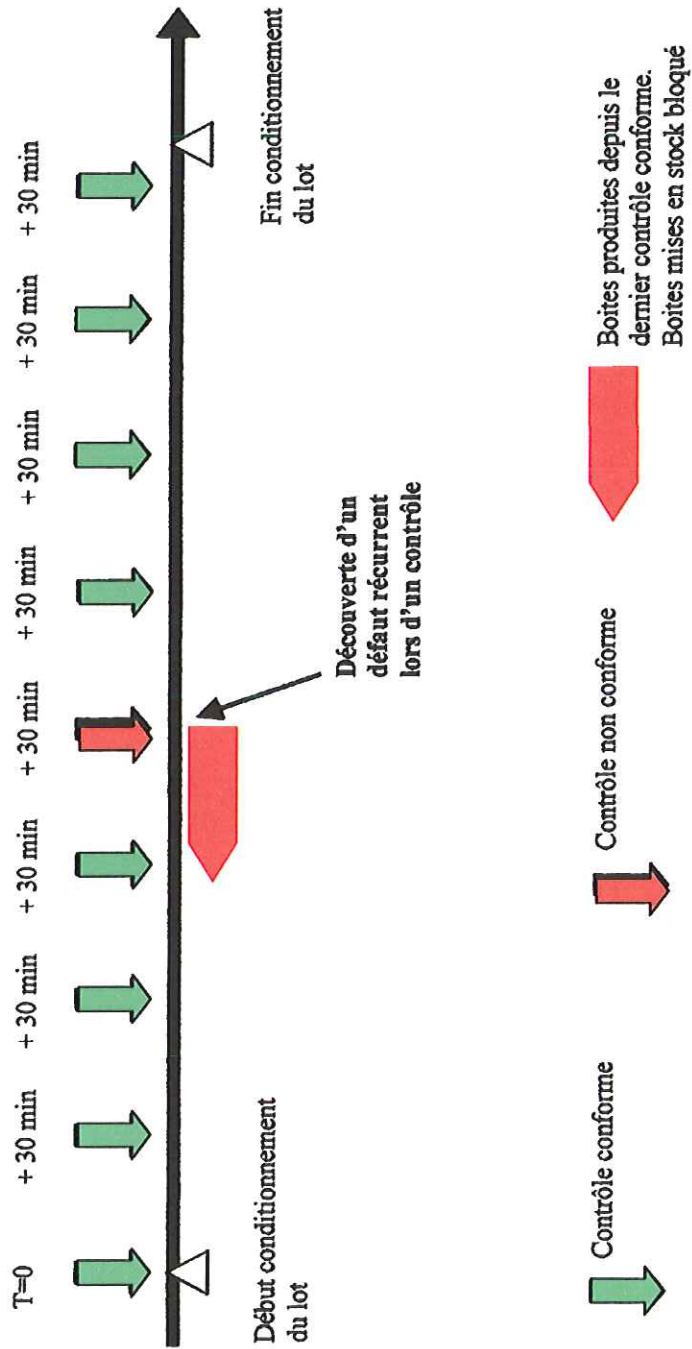
Le nombre de produits finis prélevés par tranche est donc moins important mais ils sont prélevés de manière plus régulière. Ceci laisse supposer que les défauts seront détectés plus rapidement entre deux contrôles. Le temps de réaction entre la découverte du défaut et la mise en place d'une action corrective est amoindri.

L'intérêt est donc de pouvoir intervenir avant la fin du conditionnement et de pouvoir corriger les dysfonctionnements engendrant les défauts avant que l'ensemble du lot ne soit impacté.

Les coûts de non qualité sont ainsi diminués. L'objectif est de tendre vers une meilleure réactivité vers le zéro défaut et, par conséquent, vers une augmentation de la productivité (BOERI.D).

Le schéma F, ci-après, montre que plus les contrôles sont rapprochés dans le temps, moins de produits sont susceptibles d'être défectueux et donc mis en stock bloqué (lorsque un défaut est découvert, les boîtes produites, du dernier contrôle conforme jusqu'à la découverte du défaut, sont mises en stock bloqué).

Schéma F : « Illustration de l'intervalle de temps entre deux contrôles pendant la phase de conditionnement. »



▪ Dans un deuxième temps, l'autocontrôle tend à responsabiliser le personnel. Il y a une meilleure prise en compte de l'importance de la bonne conduite d'un process. L'opérateur devient juge et parti. Il se voit confier une nouvelle tâche. Le fait de responsabiliser l'opérateur a un effet motivant. Acquérir de nouvelles responsabilités et s'investir dans une démarche qualité favorise un travail soigneux et rigoureux (NOLLET.J).

Inconvénients

▪ Premièrement, la fréquence de réalisation des contrôles est contraignante.

Dans l'usine X, sur un même lot, les opérateurs prélèvent et déconditionnent 20 comprimés, une vingtaine de fois. Cette tâche répétitive peut entraîner une certaine lassitude. Elle demande que chaque opérateur soit sensibilisé et formé à l'intérêt de ces prélèvements répétitifs.

▪ Deuxièmement, la difficulté d'un autocontrôle est d'avoir une appréciation et un jugement objectif sur son propre travail. La responsabilité de chacun est un élément essentiel. Ce contrôle ne doit pas être considéré comme un contrôle sanction pour l'opérateur. C'est avant tout un moyen de piloter le processus.

- Troisièmement, une appréciation différente des défauts dits « mineurs » peut être source de discordance.

Prenons l'exemple d'un strip rayé. En fonction de l'importance de la rayure, le défaut ne sera peut-être pas relevé. L'importance de la rayure ne sera pas considérée de la même manière par deux personnes différentes. Cette divergence d'appréciation est due au fait que le personnel sur ligne est chargé de faire fonctionner la ligne de conditionnement. Leur travail n'est pas focalisé sur le contrôle d'aspect. Beaucoup d'autres événements peuvent monopoliser leur attention.

C'est pourquoi, dans certain cas, une forme strip légèrement rayée ne sera pas systématiquement relevée (sauf, bien sur, si la rayure atteint la lisibilité des mentions légales, car ce défaut est rédhibitoire).

Il est important que chaque défaut soit répertorié et considéré comme ayant un impact sur la qualité du lot. La formation du personnel tient ici une place importante.

♣ Selon la norme ISO 9001 : 2000 :

(6.2.2) « L'organisme doit s'assurer que les membres de son personnel ont conscience de la pertinence et de l'importance de leurs activités et de la manière dont ils contribuent à la réalisation des objectifs qualité. »

- Enfin, ce passage à l'autocontrôle peut apparaître comme une suppression d'un verrou qualité. L'implication du personnel de l'Assurance Qualité et du Contrôle Qualité peut être considéré comme une garantie supplémentaire, ayant un regard extérieur sur le travail réalisé.

II.4.2- CONTROLES REALISES PAR DES CONTROLEURS STATISTIQUES (EXEMPLE DE L'USINE Y)

Les contrôleurs statistiques sont des opérateurs chargés exclusivement du contrôle d'aspect. Ils ne sont pas rattachés hiérarchiquement à la production. Ils dépendent le plus souvent du Contrôle Qualité.

II.2.1.1- Méthodologie

Dans l'usine Y, en plus des contrôles visuels réalisés par la production, une série supplémentaire de contrôles est réalisée (par les contrôleurs statistiques).

Les produits finis destinés au contrôle d'aspect sont prélevés en début, milieu et fin de lot.

Le contrôle est réalisé sur l'ensemble des boîtes prélevées lorsque le conditionnement du lot est terminé (et non en cours de conditionnement).

Les contrôleurs statistiques procèdent au contrôle d'aspect en vérifiant chacun des points suivants :

- Vérifier la conformité des articles de conditionnement avec la nomenclature utilisée.

- Au niveau du conditionnement secondaire :

- Vérifier la présence de la notice et de la vignette (si nécessaire),

- Apprécier l'aspect de l'étui (étui rayé, souillé, abîmé...),
 - Vérifier que le marquage est bien présent, correct et lisible.
-
- Au niveau du conditionnement primaire :
 - Apprécier l'aspect et l'intégrité du conditionnement primaire, le bon fonctionnement du système de fermeture (ex: tube), la pré-découpe (ex: blister), le scellage (ex: sachet), etc...
 - Vérifier que le marquage est bien présent, correct et lisible.
 - Vérifier que les blisters, les tubes ou les strips contiennent bien le nombre indiqué de comprimés.
-
- Au niveau de la forme conditionnée :
 - Apprécier l'aspect de la forme pharmaceutique conditionnée, à l'aide du référentiel défaut mise à disposition.

Les défauts observés sont reportés sur un document intitulé « Feuille de relevé des défauts : conditionnements tube, sachet, strip : nouvelle version ».(voir annexe 6).

Après avoir été renseigné, ce document sera daté et signé par le contrôleur.

- Si le résultat des contrôles est conforme, le document est joint au dossier de lot.
- Dans le cas où le nombre de défauts observés est supérieur à la valeur seuil autorisée, il faut prévenir immédiatement l'Assurance Qualité, qui donnera un avis sur la non-conformité observée. Elle prendra les mesures nécessaires sur le lot considéré.

II.2.2.1- Niveaux de contrôle utilisés

Dans l'usine Y, c'est le *niveau I en contrôle réduit* qui a été mis en place en routine. Le niveau de contrôle utilisé est moins sévère que celui utilisé lors des contrôles statistiques d'aspect réalisés par la production (niveau II, contrôle normal).

Le choix d'un contrôle réduit s'explique ainsi. Les contrôles réalisés par les contrôleurs statistiques sont une vérification et une sécurité supplémentaire. Les opérateurs de production réalisent en parallèle d'autres contrôles mais qui ne servent qu'à piloter et ajuster les réglages machine. Le résultat de ces contrôles n'est pas utilisé par l'Assurance Qualité pour juger de la qualité globale du lot.

En résumé, les contrôleurs effectuent une série supplémentaire de contrôles. Le niveau de sévérité est donc diminué.

Dans le cas où l'échantillon contrôlé est non conforme, le lot est mis en stock bloqué. L'Assurance Qualité passe le niveau de *contrôle en niveau II, contrôle renforcé* sur cette partie de lot isolée, puisque la suspicion de trouver des défauts est plus forte.

II.2.3.1- Détermination du nombre d'échantillons à prélever en début, milieu et fin de lot.

Pour chaque formule fabriquée, la taille du lot est déposée dans l'autorisation de mise sur le marché.

Le nombre de prélèvements à effectuer en début, milieu et fin de lot dépend de :

- la taille du lot,
- la cadence de la ligne de conditionnement,
- du format des boites et du nombre d'unités contenues dans chacune d'entre elles.

Exemple :

-Un lot de produits finis (comprimés effervescents conditionnés en tube) représente 64000 boites.

-Chaque boite contient 2 tubes contenant eux-mêmes 10 comprimés.

Soit $64000 \times (10 \times 2) = 1\ 280\ 000$ comprimés / lot

A l'aide du tableau A « Lettres-code d'effectif d'échantillon », la lettre code correspondante au niveau I, réduit est « N », soit un effectif d'échantillon de 200 comprimés (voir tableau D « Plan d'échantillonnage simple en contrôle réduit »)

-On compte 20 comprimés par boites (10 comprimés x 2 tubes), donc il faut prélever 10 boites sur l'ensemble du lot ($200/20=10$).

-On prélève à trois reprises durant le conditionnement ($10/3=3.3$ soit environ 3 boites à chaque prélèvement). Donc, on prélèvera 3 boites en début, milieu et fin de lot.

Dans l'usine Y, les opérateurs de production ne réalisent pas le contrôle d'aspect. Par contre, ils sont chargés de prélever les échantillons et de les mettre à disposition des contrôleurs statistiques.

Un document intitulé « prélèvement pour contrôle d'aspect sur produit fini » (annexe 8), présent sur chaîne, indique aux opérateurs le nombre de boites à prélever en fonction du produit conditionné.

II.2.4.1- Intérêts et inconvénients des contrôles réalisés par les contrôleurs statistiques.

Intérêts

▪ Dans un premier temps, il faut noter que les contrôleurs statistiques sont formés spécialement à la réalisation du contrôle d'aspect. Leur travail est principalement axé sur cette activité de contrôle. Ils sont donc sensibilisés à la détection des défauts. Ils ont un avis critique et objectif sur les défauts rencontrés.

♣ Selon la norme ISO 9001 : 2000 :

(6.2.2) « L'organisme doit déterminer les compétences nécessaires pour le personnel effectuant un travail ayant une incidence sur la qualité du produit et pourvoir à la formation... »

▪ Deuxièmement, ce sont des personnes détachées et disponibles, proches du terrain, qui sont un support qualité efficace auprès du personnel de production. Les contrôleurs statistiques sont présents sur les lignes de conditionnement ; ils peuvent ainsi aider les opérateurs de production à évaluer les défauts rencontrés.

▪ Enfin, la charge de cette activité à des personnes extérieures à la production permet de libérer du temps aux opérateurs qui travaillent sur la ligne de conditionnement. Ils peuvent ainsi se consacrer entièrement au fonctionnement de la ligne.

Inconvénients

- L'inconvénient premier de cette méthode est que les contrôles ne sont pas réalisés sur chaîne pendant le conditionnement mais après que le lot ait été conditionné en totalité.

Si les défauts sont découverts à posteriori, aucune action ne peut-être entreprise pour corriger et supprimer les causes qui les engendrent. Ces contrôles ne permettent pas de piloter le process.

- Enfin, les prélèvements sont réalisés en début, milieu et fin de lot. Ces trois zones de prélèvement doivent suffire pour obtenir un échantillon représentatif. Cependant, si le prélèvement a lieu toutes les 30 minutes (soit une vingtaine de fois si le conditionnement dure 10 heures), il sera plus probable d'obtenir un prélèvement caractéristique de la qualité du lot.

Nous venons de voir deux exemples d'application possibles des contrôles d'aspect.

Les documents de travail qui permettent le relevé des défauts doivent être clairs et adaptés. Dans le paragraphe suivant, une optimisation de ces documents est présentée. Elle a été réalisée au sein de l'usine Y.

III- EXEMPLE D'OPTIMISATION DES DOCUMENTS DE TRAVAIL UTILISES POUR LE CONTROLE D'ASPECT DES PRODUITS FINIS DANS L'USINE Y.

La finalité d'un système documentaire est de s'assurer que tout ce qui est fait est décrit dans les procédures et explicité dans les modes opératoires :

- tout ce qui est écrit, est effectivement réalisé et
- tout ce qui est réalisé, est enregistré.

Chaque procédure, mode opératoire ou enregistrement doit être rédigé de manière claire et compréhensible par tous. Ils doivent être approuvés avant d'être utilisés. Il est important de s'assurer de la bonne diffusion des documents mis à jour et de la destruction des versions antérieures devenues obsolètes.

♣ Selon la norme ISO 9001 : 2000 :

(4.2.3) « Une procédure documentée doit être établie pour :

- approuver les documents quant à leur adéquation avant diffusion,
- revoir, mettre à jour si nécessaire et approuver de nouveaux documents,
- assurer la disponibilité sur les lieux d'utilisation des versions pertinentes des documents applicables,
- empêcher toute utilisation non intentionnelle de documents périmés. »

Au sein des usines X et Y, la documentation est gérée par l'intermédiaire d'un système informatique.

A partir d'un poste informatique, le personnel a accès à l'ensemble des procédures, modes opératoires et enregistrements en vigueur dans l'usine.

L'avantage est d'être assuré de prendre connaissance de la dernière version en cours. La diffusion des documents est ainsi simplifiée. Cela évite toute utilisation non intentionnelle de documents « périmés ».

Cette partie présente la mise à jour des documents utilisés par les contrôleurs statistiques, au sein de l'usine Y.

La remise à jour s'est déroulée en deux grandes étapes :

- dans un premier temps, il a fallu prendre connaissance des documents considérés comme référence dans le domaine étudié.
- dans un deuxième temps, de nouveaux documents ont été créés et sont aujourd'hui utilisés.

III.1- ETUDE DES DOCUMENTS DE REFERENCE

III.1.1- LES DOCUMENTS ETUDIES

Deux procédures ont été étudiées. Elles font partie des référentiels internes à l'entreprise Y :

- Usine Y. Standart Operating Procedure for GMP (*draft - en cours de redaction*) "Acceptable Quality Levels for Packaged Products".
- Usine Y. Standart Operating Procedure for GMP (effective: 25/07/02) "Tablet and capsule inspection plan and defects classifications"

La deuxième source documentaire utilisée provient de la Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques. Régulièrement, elle réunit des experts en commission de travail. Ces commissions ont pour objectif de donner un avis et des recommandations sur un sujet abordé, ici le contrôle par attribut. Un rapport est mis à disposition. Cette documentation ne fait pas office de norme, mais c'est une source d'information reconnue par l'industrie pharmaceutique :

- SFSTP : Guide pour la pratique qualitatif par attributs. Harmonisation des Niveaux de Qualité Acceptables et classification des défauts par produit.

(T. DU MERLE, *et al.*)

Le troisième document étudié est une norme de l'agence française de normalisation :

- Norme AFNOR « NF EN ISO 2859-1 -X-06-022-1 : Règles d'échantillonnage pour les contrôles par attributs »

III.1.2- COMPARAISONS DES POINTS DE VUE DES DIFFERENTES SOURCES

III.2.1.1- Comparaison des Niveaux de Qualité Acceptables

Chaque source documentaire préconise une classification des défauts et des valeurs de NQA associées.

Le schéma G, présenté ci-après, met en évidence ces différences.

Légende

La première colonne correspond à la classification utilisée aujourd'hui dans l'usine Y. Elle est directement inspirée de la norme AFNOR NF EN ISO 2859-1 –X-06-022-1 .

La deuxième colonne correspond à la guideline A, interne à l'usine Y :
Standart Operating Procedure for GMP (effective: 25/07/02)
"Tablet and capsule inspection plan and defects classifications"

La troisième colonne indique la classification de la SFSTP.

La quatrième colonne indique celle d'une guideline B interne à l'usine Y :
Standart Operating Procedure for GMP (*draft- en cours de redaction*)
"Acceptable Quality Levels for Packaged Products"

Chaque classe est repérable par une couleur :





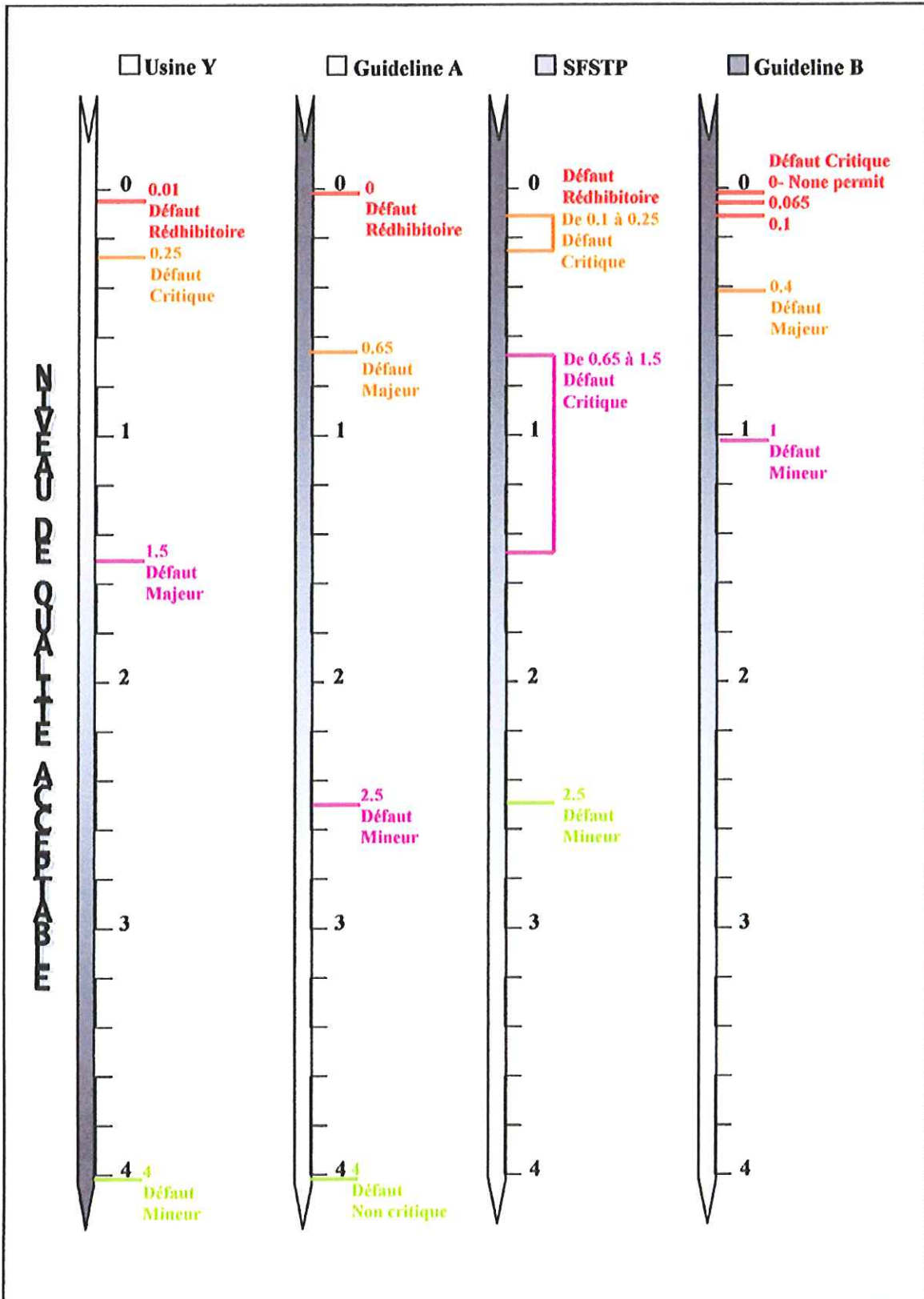
- la classe 1 est en rouge (défauts les plus graves), 
- la classe 2 est en orange, 
- la classe 3 est en rose, 
- la classe 4 est en vert (défauts les moins graves). 

Schéma G : Comparaison des valeurs des NQA des classifications des différentes sources documentaires étudiées.



Observations

- Les classifications diffèrent par les appellations données à chacune des classes. Par exemple, la SFSTP parle de « défaut rédhibitoire » pour la classe 1 alors que les guidelines A et B parlent de défaut critique. Pourtant, la classe 1 a la même valeur de NQA pour les trois documents.

- Le guideline B classe les défauts en trois classes alors que les autres référentiels indiquent quatre degrés de sévérité (4 classes).

- La valeur du NQA de la classe 1 est sans équivoque. Tous les référentiels donnent un NQA égal ou proche de zéro.

- Les défauts de la classe 2 de l'usine Y ont un NQA situé dans la fourchette de la SFSTP. Par contre, ils sont plus sévèrement classés que les défauts de la classe 2 des guidelines A et B.

- Le NQA (=1.5) de la classe 3 de l'usine Y est encore dans la fourchette (0.65 à 1.5) proposée par la SFSTP. Par contre, le guideline B donne un NQA plus petit (=1), donc plus sévère.

- Les défauts de la classe 4 de l'usine Y sont moins sévèrement classés que ceux de la SFSTP.

En résumé, les valeurs des NQA attribuées varient sensiblement. Maintenant, les écarts existants sont moins importants qu'il n'en paraît lorsque l'on compare les nombres d'unités acceptées ou refusées.

L'essentiel est de choisir une classification adaptée à chaque système. Les choix sont faits en fonction des défauts rencontrés et du degré de sévérité souhaité qui varie pour chaque produit commercialisé. Chaque choix doit être cohérent et justifié.

III.2- MISE A JOUR DE LA FICHE DE RELEVÉ DES DÉFAUTS UTILISÉES PAR LES CONTRÔLEURS STATISTIQUES

La fiche de relevé des défauts permet comme son nom l'indique, de répertorier tous les défauts trouvés sur les produits finis. Chaque défaut est classé en fonction de son degré de gravité, comme nous venons de l'observer précédemment.

Des modifications ont été apportées afin de simplifier l'utilisation de ce document de travail et de remettre à jour la classification des défauts.

III.2.1- AVANT LES MODIFICATIONS

Les feuilles de relevés utilisées étaient présentées de la façon suivante. L'effectif du lot, la lettre code correspondante et l'effectif de l'échantillon ainsi que le nombre de défauts acceptés et refusés étaient pré-imprimées. Il existait une version pour chaque effectif de lot, chaque forme pharmaceutique et chaque niveau de contrôle (contrôle réduit, contrôle renforcé), soit près de 15 feuilles différentes.

Le contrôleur statistique devait choisir la bonne feuille de relevé en fonction de la forme conditionnée, de l'effectif du lot et du niveau de contrôle souhaité.

L'annexe 9 montre un exemple de feuille de relevé des défauts anciennement utilisée.

III.2.2- MODIFICATIONS APORTEES ET INTERETS DES MODIFICATIONS

- Tout d'abord, l'objectif était de créer une seule feuille de relevé, utilisable quelque soit l'effectif du lot, le niveau de contrôle choisi ou la forme conditionnée (strip, sachet, tube).

Auparavant, près de 15 feuilles pré-imprimées étaient à disposition des contrôleurs statistiques. Or, les procédures de gestion de la documentation interdisent d'avoir des documents pré-imprimés. Les documents de travail doivent être édités à partir du système informatique au moment où ils doivent être utilisés afin d'être certain d'utiliser la dernière version en cours.

Aujourd'hui, le contrôleur édite une feuille vierge et renseigne les informations concernant le plan d'échantillonnage. Elles doivent être renseignées pour chaque lot contrôlé (les informations ne sont plus pré-imprimées).

Les contrôleurs statistiques connaissent aujourd'hui la corrélation entre l'effectif du lot et l'effectif de l'échantillon. Ils savent associer la sévérité du contrôle avec les défauts rencontrés. La notion de NQA est plus claire et mieux définie. Cette modification apporte une meilleure compréhension de la norme AFNOR NF EN ISO 2859-1 -X-06-022-1 .

- Deuxièmement, les défauts ont été reclassés. Les Niveaux de Qualité Acceptables ont parfois été modifiés afin de correspondre à ceux proposés par les documents de référence.

L'annexe 10 permet d'observer les divergences existantes entre les valeurs de NQA qui étaient utilisées par l'usine Y et celle des guidelines A et B et de la SFSTP.

Illustration

Prenons l'exemple des défauts des classes 1 et 2 observés sur les formes strips. Le document ci-dessous extrait de l'annexe 10, montre les modifications apportées, concernant la classification des défauts.

- Le tableau H/ présente l'ancienne classification (uniquement classe 1 et 2) auparavant utilisée pour la forme strip.
- Le tableau I/ présente la nouvelle version utilisée.

Dans la colonne de gauche, les classes 1 et 2 utilisées dans l'usine Y sont présentées.

Dans la colonne de droite, les valeurs des NQA proposées par les guidelines A et B sont inscrites.

Un code couleur permet de repérer si le défaut est plus ou moins sévèrement classé, en comparaison avec les guidelines :

- NQA en vert : le défaut considéré, dans l'usine Y, est plus sévèrement classé en comparaison avec les guidelines. ■
- NQA en rouge : le défaut considéré, dans l'usine Y, est classé moins sévèrement en comparaison avec les guidelines. ■
- NQA en noir : le NQA utilisé par l'usine Y est le même que celui préconisé par les guidelines. ■

L'explication des modifications apportées aux classes 1 et 2 de la forme strip est donnée ci après, à la suite des deux tableaux H et I.

- Tableau H/ : Ancienne version (classe 1 et 2)

STRIP Comprimés :Ancienne version		<i>Selon Guidelines A et B</i>	
Class 1 NQA=0.01	Absence ou erreur N° de lot ou date pér sur létui	critique	None permit
	Cps étrangers	critique	None permit
	Cps cont des élmts étrgrs (p.met, verre, caoutc, bois)	critique	None permit
	Erreur de gravure ou de barette sur le cp	critique	None permit
	Erreur d'étui, alu, notice, vignette	critique	None permit
	Absence ou erreur N° de lot ou date pér sur le strip	critique	None permit
class 2 NQA=0.25	Cps cont des élmts étrgrs (cheveux, graiss, papier)	critique	None permit
	Absence de notice, vignette	critique	None permit
	Lisibilité défaut N° de lot, date sur strip ou étui	critique	0.065/0.4 dep ° de comprehension
	Cps mous ou pds non conforme (pression faible)	majeur	NQA=0.65
	Strip défectueux (déchirure avec trou, mal coupé)	majeur	NQA=0.4
	Strip mal soudé, non étanche, largeur scell<2.5mm	majeur	NQA=1
	Strip incomplet: manque 1 ou plusrs cps		None permit
	Strip surchargé: 1 morceau de cp en plus		None permit
	Strip contenant :+ d'un cp cassé	majeur	NQA=0.65
	Cps clivés	majeur	NQA=0.65

Tableau I / : Nouvelle version (classe 1 et 2)

STRIP Comprimés -Nouvelle version		<i>Selon guidelines A et B</i>	
Class 1 NQA=0.01	Absence ou erreur de marquage sur strip ou étui	critique	None permit
	Cps étranger ou erreur de gravure ou de barrette	critique	None permit
	Cps contenant des éléments étrangers	critique	None permit
	Erreur d'étui, alu, notice, vignette	critique	None permit
	Strip mal soudé, non étanche	majeur	NQA=1
class 2 NQA=0.25	Cpr surnuméraire ou marquant	critique	None permit
	Absence de notice, vignette	critique	None permit
	Défaut de marquage mais reste lisible	majeur	NQA=0.4
	Cpr friable, dureté non conforme	majeur	NQA=0.65
	Cpr clivé, cassé	majeur	NQA=0.65
	Strip defectueux	majeur	NQA=0.4

Ci-dessous, les défauts de la nouvelle version sont répertoriés avec l'explication des modifications apportées. Une code couleur permet de repérer plus facilement les changements effectués entre les deux tableaux.

« Absence ou erreur de marquage sur strip ou étui »

Le terme marquage utilisé comprend tous les marquages obligatoires légalement. Cette ligne a regroupé deux lignes du tableau H/.

« Comprimés étrangers ou erreur de gravure ou de barrette »

Ces termes ont été regroupés, car on considère que dans tous les cas, le comprimé n'a plus les caractéristiques initiales attendues, il est donc considéré comme étranger. Cette ligne regroupe deux lignes du tableau A/.

« Strip mal soudé ; non étanche »

Ce défaut est passé en classe rédhibitoire. Le strip déchiré ou mal scellé ne protégera plus le comprimé de l'humidité ambiante ; les formes effervescentes y sont très sensibles ». Le défaut « strip défectueux » désigne donc tout défaut du strip mais qui ne remet pas en cause l'étanchéité de celui-ci.

« Comprimé surnuméraire ou manquant »

Cet intitulé est plus clair que les deux lignes soulignées de la même couleur dans l'ancienne version.

« Défaut de marquage mais reste lisible »

Cet intitulé est plus explicite que « marquage défectueux ». Il est important de distinguer si l'on déchiffre ou non l'inscription. Si la compréhension ou le sens du message inscrit reste lisible: ce n'est pas un défaut rédhibitoire.

« Comprimé friable, dureté non-conforme »

Ces termes semblent plus appropriés que « comprimé mou »

« Comprimé clivé, cassé »

Ces deux défauts ont été regroupés, car ils sont du même ordre, même si les causes possibles sont différentes.

Cette optimisation a été effectuée pour chaque classe de défaut et pour chaque forme pharmaceutique : strip, sachet et tube (voir annexe 10).

Voici, ci-après, le nouveau document de travail créé et utilisé par les contrôleurs.

Annexe 6 : « Feuille de relevé des défauts : conditionnements tube, sachet, strip. »

CONTRÔLES D'ASPECT-CONDITIONNEMENTS TUBE, SACHET, STRIP

Nom Produit	Effectif du Lot	N° de Chaîne	Visa
Code Produit	Effectif de réchantillon	Date de compression	
Lot PSO	Lettre code	Date de peremption	
Lot PF	Niveau de contrôle		

		<input type="checkbox"/> TUBE		<input type="checkbox"/> STRIP		<input type="checkbox"/> SACHET	
		Nb def.		Nb def.		Nb def.	
DEF.AUTS DE CLASSE 1 NQA: 0,01 A: R:	Absence ou erreur marquage sur étui, bouchon			Absence ou erreur de marquage sur strip ou étui			Absence, erreur de marquage étui, sachet
	Cpr étranger ou erreur de gravure ou de barrette			Cpr étranger ou erreur de gravure ou barrette			Poudre contenant des éléments étrangers
	Cpr contenant des éléments étrangers			Cpr contenant des éléments étrangers			Erreur d'étui, complexe, notice, vignette
	Erreur d'étui, tube, bouchon, notice, vignette,			Erreur d'étui, aluminium, notice, vignette			Sachet mal soudé, déchiré, non étanche
Total :				Total :			
DEF.AUTS DE CLASSE 2 NQA: 0,25 A: R:	Tube sale (poussière au fond du tube)			Cpr surmatériau ou manquant			Défaut de marquage mais reste lisible
	Tube étou bouchon défectueux			Absence de notice, vignette			Etui contenant 1 ou plusieurs sachets vides.
	Cpr surmatériau ou manquant			défaut de marquage mais reste lisible			Etui contenant sachet en + ou en -
	Absence de notice, vignette			Cpr flâble, dureté non conforme			Sachet avec raccord
Total :				Total :			
DEF.AUTS DE CLASSE 3 NQA: 1,5 A: R:	Cpr arraché, ébréché, rayé, souillé, avec une amorce de charge,			Cpr arraché, ébréché, rayé, souillé, avec une amorce de charge,			Décalage du complexe et du texte
	ayant un défaut de collage prononcé.			ayant un défaut de collage prononcé			Notice abîmée
	Notice abîmée			Notice abîmée			
	Total :				Total :		
DEF.AUTS DE CLASSE 4 NQA: 4 A: R:	Cpr ébréché mineur, rayé mineur, ayant un léger défaut de collage, taché (huile de paraffine ou graisse alimentaire)			Cpr ébréché mineur, rayé mineur, ayant un léger défaut de collage, taché (huile de paraffine ou graisse alimentaire)			Défaut d'aspect, quabauji sachet
	Tube difficile à ouvrir, poussiéreux, rayé			Strip rayé			Etui rayé, mal fermé
	Etui rayé, mal fermé			Etui rayé, mal fermé			
	Total :				Total :		

CHERVEN PHARMA

III.2.3- UTILISATION DU DOCUMENT

▪ Dans un premier temps, le contrôleur statistique renseigne le nom du produit, le code produit, le numéro de lot PSO (produit semi ouvré), le numéro de lot PF (produits finis), le numéro de la chaîne de conditionnement, la date de compression, la date de péremption ainsi que l'effectif du lot.

A l'aide de l'annexe 7 « Niveau de qualité acceptable en fonction de l'effectif du lot », le contrôleur renseigne ensuite :

- l'effectif de l'échantillon,
- la lettre code utilisée,
- le niveau de contrôle et
- le nombre d'unités défectueuses acceptées et refusées.

Remarque : cette annexe a été créée à partir des tableaux de la norme AFNOR NF EN ISO 2859-1 -X-06-022-1. Elle regroupe sur un même tableau les effectifs de lot, les lettres codes et les Niveaux de Qualité Acceptables correspondants.

Cette annexe n'est utilisée que dans le cas de contrôles de routine soit en niveau 1, contrôle réduit.

Ce document a été créé car il est plus clair et plus synthétique que les tableaux de la norme AFNOR (tableaux A, B, C et D).

▪ Dans un deuxième temps, le contrôleur réalise les contrôles sur les produits finis. Dès qu'il rencontre un défaut, il inscrit un trait en face du défaut observé.

- Enfin, il comptabilise le nombre de défauts par classe et signe la feuille de contrôle qu'il vient de remplir.
- Si le nombre de défauts observés est inférieur à la limite acceptable, il joint directement la feuille au dossier de lot.
- Si, à l'inverse, le nombre de défauts est supérieur à la limite, il prévient immédiatement le pharmacien Assurance Qualité.

A travers la remise à jour des documents qui permettent le relevé des défauts, il a été abordé l'ensemble des éléments nécessaires à la mise en place du contrôle d'aspect sur un site de production.

Les contrôles réalisés sur les produits finis génèrent une information essentielle. Ils apportent des résultats qui permettent d'estimer la qualité d'un lot.

C'est pourquoi, dans la partie suivante, nous définirons la dernière étape qui consiste à statuer sur le devenir du lot : la libération des lots.

PARTIE 3 :

LA LIBERATION DES LOTS : L'OBJECTIF FINAL

Du contrôle à la libération des lots, tel est le titre de cet ouvrage.

En effet, les activités de contrôle sont suivies d'une étape d'interprétation des résultats. La qualité globale du lot est évaluée au regard des résultats des contrôles et du dossier de lot, témoins du bon déroulement du processus de fabrication.

Cette troisième partie explique pourquoi et comment se déroule la libération des lots.

- Dans un premier temps, la notion de responsabilité sera abordée. En effet, la libération des lots est une activité qui implique directement la responsabilité des personnes chargées de cette prise de décision.

- Dans un deuxième temps, nous définirons quels sont les documents nécessaires pour la libération des lots. Le pharmacien libère au regard des documents qui attestent du bon déroulement de la fabrication.

- Enfin, quelle est la démarche pour libérer un lot ? Quelles sont les différentes décisions possibles ? Quel est le devenir du lot ?

I- QU'EST QUE LA LIBERATION DES LOTS ?

I.1- DEFINITION

La libération consiste à évaluer la qualité globale d'un lot. La libération est, d'un point de vue réglementaire, obligatoire.

Le lot est soit une quantité définie de matières premières, soit d'articles de conditionnement ou soit de produits finis.

Comme l'indique les BPF au chapitre 6, « Les matières premières, les articles de conditionnement et les produits ne sont pas libérés pour l'utilisation, la vente, l'approvisionnement sans que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante ».

En d'autres termes, la libération atteste de la conformité des produits et de leur aptitude à être utilisés :

- en entrant dans le processus de fabrication pour les matières premières,
- en entrant dans le processus de conditionnement pour les articles de conditionnement,
- en étant distribués et vendus pour les produits finis.

En résumé, à l'issue de la fabrication et du conditionnement, la dernière étape qui autorise l'expédition des produits pharmaceutiques à des fins commerciales est la libération finale des lots.

L' Assurance Qualité décide du devenir des produits finis, l'objectif principal étant d'assurer que chaque lot commercialisé répond bien aux exigences

de sécurité, d'efficacité et de qualité. Cette décision engage des enjeux de santé publique.

Cette étape est sans aucun doute une des plus importantes en terme de responsabilité. C'est aussi pourquoi, cette activité fait très souvent l'objet d'audits ou d'inspections réalisées par l'AFSSAPS.

♣ Selon la norme ISO 9001 : 2000 :

(7.2.2) « L'organisme doit revoir les exigences relatives au produit. Cette revue doit être menée avant que l'organisme ne s'engage à livrer le produit au client. »

I.2- QUI EST RESPONSABLE DE CETTE ACTIVITE ?

Il est possible de rencontrer des organisations où l'activité de libération des lots est déléguée au service Contrôle Qualité (CQ).

Le pharmacien Contrôle Qualité libère au regard des résultats analytiques mais c'est le service Assurance Qualité qui est en charge de vérifier le dossier de lot.

Aujourd'hui, l'évolution du système tend à vouloir centraliser la libération des lots de produits finis au sein du service Assurance Qualité. Ainsi une seule et même personne libère au regard des résultats analytiques (transmis par le CQ) et du dossier de lot.

Dans tous les cas, la décision finale qui permet la commercialisation du lot est prise obligatoirement par un pharmacien inscrit à l'ordre.

I.3- LA RESPONSABILITE ENGAGEE

En terme de sécurité sanitaire, le producteur exerce une responsabilité notamment vis à vis de la qualité pharmaceutique. Sa mission est de produire des spécialités pharmaceutiques conformes à un prototype, mis au point et étudié de manière approfondie et ayant de ce fait obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché (SANTINI, C).

En ce qui concerne la libération des lots, seul un pharmacien inscrit à l'ordre des pharmaciens (section B), peut être en charge de cette activité. Il engage personnellement sa responsabilité. Celle-ci est d'ordre moral, civil, disciplinaire et pénal.

Cette responsabilité est propre à l'industrie pharmaceutique. Elle est exercée dans le système réglementaire français par le pharmacien responsable, garant à titre personnel du respect de la réglementation pharmaceutique dans l'entreprise. Il doit veiller, à ce titre, à ce que les règles de Bonnes Pratiques de Fabrication soient respectées et que la libération des lots soit réalisée en bonne et due forme.

Le pharmacien responsable organise et surveille l'ensemble des activités pharmaceutiques dont il assume la responsabilité, aidé chaque fois que nécessaire par des pharmaciens adjoints sur lesquels il a autorité.

Le pharmacien responsable est une personne ayant la compétence et l'expérience nécessaire.

Selon l'article R5124-16 du code de la santé publique, « Pour exercer ses fonctions dans une entreprise, un organisme ou un établissement assurant la fabrication ou l'importation de médicaments, le pharmacien responsable ou le pharmacien délégué justifie que cette expérience pratique comporte des activités d'analyses qualitatives des médicaments autres que celles destinées à être expérimentées sur l'homme, d'analyses quantitatives des principes actifs ainsi que d'essais et vérifications nécessaires pour assurer la qualité des médicaments. »

II- LES DOCUMENTS NECESSAIRES A LA LIBERATION

Ce paragraphe a pour but de présenter les documents qui sont consultés, par la personne qui libère. Un exemple de structure de dossier de lot destiné à la fabrication des comprimés effervescents permet de se familiariser avec ce document.

Les deux documents indispensables sont donc :

- le dossier de lot et
- les bulletins d'analyses.

II.1- LE DOSSIER DE LOT

II.1.1- DEFINITION

Selon BLONDEL. F, le dossier de lot est défini de la façon suivante :

« Il correspond à l'ensemble des documents nécessaires à l'accompagnement de la production d'un produit, en vue de mettre à la fois l'application des procédures administratives et l'enregistrement des données nécessaires au contrôle de gestion et aux fonctions d'aide à la décision ».

Tous les lots produits doivent être accompagnés de ce document. Il sera conservé pendant une durée égale à la date de péremption augmentée d'une année. Dans tous les cas, il sera archivé au minimum 5 ans.

♣ Selon la norme ISO 9001 : 2000 :

(4.2.4) « Les enregistrements doivent être établis et conservés pour apporter la preuve de la conformité aux exigences... »

II.1.2- STRUCTURE DU DOSSIER DE LOT

Chaque dossier regroupe l'ensemble des informations concernant la fabrication et le conditionnement ainsi que les bulletins de contrôles des matières premières, des articles de conditionnement et des produits finis. Chaque enregistrement qui peut donner des informations supplémentaires sur le déroulement des opérations peuvent être joint au dossier, comme par exemple, les tickets de pesées, les courbes de températures ou de pressions.

II.2.1.1- Le dossier de fabrication

Selon les BPF (chapitre 4) : « Un dossier de fabrication de lot doit être constitué pour chaque lot fabriqué. Il doit être basé sur les éléments correspondants de la formule de fabrication et des instructions de fabrication. »

II.2.2.1- Le dossier de conditionnement

Selon les BPF (Chapitre 4) : « Un dossier de lot de conditionnement doit être constitué pour chaque lot ou partie de lot conditionné. Il doit se baser sur les éléments correspondants aux instructions de conditionnement.»

II.1.3- EXEMPLE DE CONSTRUCTION D'UN DOSSIER DE LOT DESTINE A LA FABRICATION DES COMPRIMES EFFERVESCENTS.

Voici, dans l'encadré ci-dessous, une reconstitution des principales informations trouvées chronologiquement dans un dossier de lot (dossier de fabrication + dossier de conditionnement). Le dossier présenté pourrait être utilisé pour la fabrication et le conditionnement d'un lot de comprimés effervescents.

A travers cet exemple, il est intéressant de remarquer que le dossier de lot retrace l'ensemble des contrôles réalisés (cités dans la partie 2).

- *La couverture,*

Elle doit indiquer clairement le nom du produit fabriqué et toutes les informations qui caractérisent le lot (numéro de lot, numéro de produit fini, numéro de produit semi ouvert).

- *La liste des paraphes ou initiales,*

associés aux noms des opérateurs correspondants.

PARTIE : FABRICATION

- *Les vides d'atelier – de la centrale de pesée,*

- *Les résultats des contrôles environnementaux,*

Exemple : surpression, hygrométrie, température de l'atelier de fabrication...

- *Les tickets de pesée,*

signés et datés par l'opérateur.

- ***Les paramètres relevés pendant la fabrication,***

Exemple : l'intensité électrique nécessaire pour mélanger pendant la phase de granulation, la pression dans le mélangeur, le temps de séchage, la température dans le mélangeur... Des courbes de chacun de ces paramètres, en fonction du temps, peuvent être édités et jointes au dossier de lot.

- ***Les résultats des contrôles sur le mélange final,***

Exemple : l'humidité relative du mélange final de poudre.

- ***Les étiquettes « matériel nettoyé »,***

apposées au préalable sur les contenants attestant que ceux-ci ont été nettoyés.

- ***Le poids du mélange final,***

à partir duquel est calculé le rendement du lot.

- ***VISA Contrôle Production,***

Après avoir vérifié la première partie du dossier, un agent de maîtrise ou un chef d'atelier atteste par son visa que cette partie a été correctement remplie.

- ***VISA Contrôle Assurance Qualité,***

L'Assurance Qualité donne son accord après avoir vérifié à nouveau le dossier de fabrication. Cette signature est accompagnée d'une transaction informatique qui rend le lot accessible dans le système de gestion de production. Sans cette opération, le lot ne peut pas être « consommé » autrement dit il ne peut pas passer aux étapes de compression et de conditionnement.

PARTIE COMPRESSION – CONDITIONNEMENT

Première page : il faut noter le numéro de la ligne de conditionnement ainsi que la date et l'heure à laquelle commence la compression.

- *Le vide d'atelier de la ligne de conditionnement,*

- *Les résultats des contrôles environnementaux,*

Exemple : surpression, hygrométrie, température de l'atelier...

- *Le résultat des contrôles physiques réalisés sur les comprimés pendant la phase de compression,*

Exemple : le taux d'humidité de la poudre avant le début de la compression, les résultats des tests de friabilité et de désagrégation réalisés sur les comprimés.

- *Les contrôles réalisés sur la ligne de conditionnement avant démarrage,*

-Vérification du code barre des articles de conditionnement (étui, notice) en début et fin de lot.

- Vérification du bon fonctionnement de la trieuse pondérale : à chaque début de lot, le contrôle consiste à relever le poids enregistré lorsque passe sur la trieuse le contenu d'une boîte ajouté d'un demi comprimé en plus. Un deuxième contrôle consiste à peser le contenu d'une boîte soustrait d'un demi comprimé. La trieuse doit être suffisamment sensible pour détecter ces deux anomalies provoquées.

-Vérification du marquage (numéro de lot et date de péremption) des strips, des étuis et des cartons.

-Vérification des étiquettes des contenants de poudre avant compression.

▪ **Contrôle des articles de conditionnement,**

Un exemplaire d'une notice et d'un étui est agrafé au dossier.

▪ **Contrôle du fonctionnement du système installé en ligne, qui permet de vérifier la présence des notices et des vignettes,**

C'est un système qui utilise un détecteur optique qui détecte la présence des notices ou des vignettes. Chaque boîte passe devant un faisceau lumineux. S'il manque une notice, la boîte sera automatiquement éjectée de la ligne de conditionnement, celle-ci étant défectueuse.

▪ **Contrôle d'aspect réalisés sur les produits finis,**

▪ **VISA contrôle production,**

La production signe et atteste que la deuxième partie du dossier concernant la compression et le conditionnement a été correctement remplie, et que chaque étape s'est déroulée selon les procédures en cours et les principes des BPF.

▪ **VISA contrôle Assurance Qualité,**

Le dossier est à nouveau contrôlé par l'Assurance Qualité.

Souvent, le dernier visa du pharmacien qui libère ou non le lot, est inscrit sur la couverture du dossier afin d'être visible. Il est accompagné de la date à laquelle est prise la décision, ainsi que de la mention «LIBERE » si celui-ci est conforme.

Dans le cas où le lot n'est pas libéré, il faut indiquer lisiblement le devenir du lot « LOT DETRUIT ou bien encore « LOT RETRAITE ».

Comme il a été souligné précédemment, cette énumération des différentes parties d'un dossier de lot permet de faire une synthèse de l'ensemble des contrôles réalisés lors de la production.

II.2- LES BULLETINS DE CONTROLES

Ce sont des documents qui contiennent toutes les informations concernant les contrôles réalisés par le Contrôle Qualité, sur le produit fini.

Les informations présentes dans le rapport d'analyse sont :

- La date et l'heure d'édition du bulletin de contrôle,
- Le numéro d'article produit fini et le nom du produit fabriqué,
- Le numéro du lot contrôlé,
- La quantité d'unités contenues dans le lot ainsi que le nombre de palettes créées,
 - La date de fabrication du lot, la date de péremption du lot ainsi que la date de recontrôle,
 - La date de la réalisation du contrôle,
 - Le numéro de la monographie de la pharmacopée qui a servi de référence pour réaliser le contrôle,
 - Le numéro attribué au contrôle réalisé,
 - Le nom du technicien ayant réalisé le contrôle,
 - Le résultat du contrôle ainsi que la mention « Conforme » ou « Non conforme »,
 - Le nom du pharmacien chargé de certifier le résultat obtenu.

Les bulletins (voir annexe 4) sont édités puis joints au dossier de lot. L'ensemble de ces résultats est saisi informatiquement. Ils sont consultables informatiquement par les personnes chargées de la libération des lots. Elles peuvent ainsi avoir les résultats très rapidement sans attendre la version papier.

II.3- QUELQUES REGLES POUR REMPLIR UN DOSSIER DE LOT

Certaines règles doivent être respectées concernant la manière de remplir les documents qui permettent la traçabilité nécessaire et imposée par le guide des BPF.

Le dossier de lot doit être renseigné au fur et à mesure du déroulement des étapes de fabrication. En aucun cas, le dossier de lot ne doit être pré-rempli.

Chaque résultat est accompagné de la date et du paraphe de l'opérateur ayant réalisé le contrôle.

Si une erreur de saisie est faite, il faut :

- rayer proprement l'information,
- réécrire proprement, à côté, les données corrigées,
- signer et dater,
- si possible, expliquer brièvement les raisons de la modification.

Exemple :	Dosage : 0.502 g
	0.501 g 25/05/05
	Erreur de retranscription
	DLV

Les informations inscrites manuellement doivent être claires et lisibles par tous.

Le dossier est ensuite archivé. Celui-ci peut être consulté plusieurs années après. C'est pourquoi la bonne compréhension des informations inscrites dans le dossier est essentielle afin de pouvoir reconstituer facilement chaque étape du process.

☛ Selon la norme ISO 9001 : 2000 :

(4.2.4) « Les enregistrements doivent rester lisibles, faciles à identifier et accessibles. »

II.4- INTERET DU DOSSIER DE LOT

- Ce document permet une bonne traçabilité à tous les stades de fabrication du produit. Il est nécessaire et avant tout obligatoire d'un point de vue réglementaire. Les BPF demandent que la traçabilité de l'ensemble des informations concernant la fabrication des produits pharmaceutiques soit faite.

- C'est un moyen de guider les opérateurs étape par étape. Ils s'y réfèrent car tous les paramètres de fabrication y sont répertoriés. C'est un support essentiel pour s'assurer qu'aucune étape n'a été oubliée. C'est pourquoi, les opérateurs doivent impérativement renseigner le dossier de lot au moment où l'action est réalisée.

Il faut noter que ce document doit être « vivant », en d'autres termes, remis à jour dès que les instructions sont modifiées. Il doit être clair, précis et ne doit pas induire en erreur les utilisateurs.

- En vue de la libération des lots, il réunit donc l'ensemble des informations nécessaires pour statuer sur la qualité du lot.

- Le dossier de lot apporte la garantie que la qualité définie dans le dossier d'AMM est bien respectée car les instructions de fabrication et de conditionnement découlent des exigences du dossier d'AMM.

Comme l'indique le code de la santé publique (Art. R . 5115-6),
« Les fabricants de médicaments veillent à ce que toutes les fabrications soient conduites dans le respect des données du dossier de l'autorisation de mise sur le marché. »

- Il peut aussi être utilisé dans une optique d'amélioration de la qualité. C'est un moyen qui permet de comparer plusieurs lots entre eux. Il est possible ainsi de détecter des dérives, des points communs, toutes sortes d'informations qui permettent de mieux connaître le process. Cette lecture horizontale est utile notamment lors de la survenue de problèmes récurrents. Une investigation permet de trouver la cause commune de l'incident observé sur plusieurs lots.

♣ Selon la norme ISO 9001 : 2000 :

(8.4) « L'organisme doit déterminer, recueillir et analyser les données appropriées pour démontrer la pertinence et l'efficacité du système de management de la qualité et pour évaluer les possibilités d'amélioration de son efficacité. Ceci doit inclure les données résultant des activités de surveillance et de mesure ainsi que d'autres sources pertinentes. »

- Le dossier de lot est en quelque sorte la *mémoire vive*. C'est un support indispensable au moment même où le lot est fabriqué. Il récapitule les informations importantes.

C'est aussi une sorte de *mémoire à long terme* qui garde l'historique du lot. Lors d'une éventuelle réclamation, le dossier de lot est consulté dans le cadre de l'investigation afin de retracer les événements passés.

Le dossier de lot est donc un outil essentiel de la qualité.

III- DEMARCHE DE LIBERATION D'UN LOT DE PRODUITS FINIS

Lorsque le lot est fabriqué et conditionné, celui-ci est stocké et mis en quarantaine dans l'attente de la décision de libération.

Bien évidemment, un lot ne peut pas être libéré avant qu'il ne soit complètement terminé et que tous les contrôles n'aient été réalisés.

Avant de statuer sur le devenir du lot, le pharmacien doit être en possession du dossier de lot et des bulletins de contrôle.

Voici une méthode composée de 4 étapes qui permet de libérer un lot.

III.1- PREMIERE ETAPE : VERIFICATION DU DOSSIER DE LOT

La vérification des dossiers de lot permet de s'assurer que la production des Produits Semi-Ouvrés (PSO) et des Produits Finis (PF) s'est déroulée dans le respect des Bonnes Pratiques de Fabrication.

Le dossier reflète ce qui a été fait pendant la fabrication et le conditionnement.

Le pharmacien vérifie plusieurs points (cette liste peut être complétée ou modifiée en fonction des particularités de chaque dossier de lot) :

- Il s'assure que les procédures en cours sont appliquées.
- Il veille à ce que le dossier est été correctement rempli (présence des visas, absence de ratures...).
- Il vérifie la présence de tous les enregistrements (vides de ligne, tickets de pesée...). Il contrôle les numéros de lot inscrits et la cohérence des valeurs indiquées (poids enregistrés lors de la pesée). Il vérifie que tous les contrôles ont été réalisés.
- Il corrèle les quantités de matières premières consommées (indiquées par le logiciel de gestion de production) avec les quantités de la formule de fabrication.
- Il vérifie les résultats des contrôles *in process* et s'assure que les valeurs sont comprises dans l'intervalle de confiance.
- Il vérifie les valeurs du pourcentage de rendement.
- Il vérifie les numéros de lot inscrits sur les articles de conditionnement joints au dossier.

☞ Selon la norme ISO 9001 : 2000 :

(8.2.4) « La libération du produit ne doit pas être effectuée avant l'exécution satisfaisante de toutes les dispositions planifiées .»

Les dispositions planifiées correspondent :

- aux objectifs qualité ainsi qu'aux exigences relatives au produit ;
- aux documents établis ;
- aux activités requises de vérification, validation, surveillance et contrôle ;
- aux enregistrements nécessaires pour apporter la preuve que les processus de réalisation et le produit résultant satisfont aux exigences.

▪ Il porte une attention particulière à l'analyse et la relecture des fiches incident.

Si un incident s'est produit ou si un défaut a été découvert, une fiche incident est créée (voir annexe 3).

Le pharmacien Assurance Qualité doit vérifier que le document est bien rempli. L'évènement doit être expliqué de manière compréhensible avec suffisamment de détails.

Il juge de la gravité de l'incident et apprécie les actions menées suite à sa découverte :

- Actions sur l'origine du défaut (réaliser un réglage machine, changer les marqueurs d'encre, nettoyer les poinçons de compression...).
- Actions sur le lot : il s'agit d'isoler les produits défectueux (mise en stock bloqué).

L'objectif est de s'assurer que la qualité du lot n'a pas été impactée par l'incident produit et que les actions menées pour le corriger ont été suffisantes et adaptées.

Selon la norme ISO 9001 : 2000 :

(7.2.2) « L'organisme doit s'assurer que les écarts entre les exigences d'un contrat ou celles précédemment citées (exigences relatives au produit) ont été résolues .»

L'analyse des incidents permet de proposer des actions correctives ou préventives à mettre en place pour éviter leur récurrence, et en assurer le suivi.

Une action corrective est une action entreprise pour éliminer les causes de non conformités, d'un défaut ou de tout autre événement indésirable existant, pour empêcher qu'il ne se produise.

☛ Selon la norme ISO 9001 : 2000 :

(8.5.2) « L'organisme doit mener des actions pour éliminer les causes de non conformités afin d'éviter qu'elles ne se reproduisent. Les actions correctives doivent être adaptées aux effets des non conformités rencontrées. »

III.2- DEUXIEME ETAPE : VERIFIER LES RESULTATS DU RAPPORT

D'ANALYSE

Le pharmacien doit s'assurer que les résultats des contrôles réalisés par le Contrôle Qualité sont conformes.

La libération ne peut se faire que si tous les contrôles sont validés conformes.

Si les résultats d'un contrôle analytique sont en dehors des limites de tolérance, cette non conformité est appelée une OOS (Out Of Specification).

L'Assurance Qualité doit lancer une investigation pour comprendre son origine. Elle peut demander une nouvelle série de contrôles, si elle considère que les résultats précédemment obtenus ne sont pas suffisants pour statuer sur la qualité du lot.

Les résultats des contrôles réalisés par le Contrôle Qualité peuvent être consultables par l'intermédiaire d'un système informatique. Ce moyen de transmission des résultats est sécurisé. Le pharmacien peut accéder à ces informations grâce à un accès personnel.

III.3- ETAPE 3 : STATUER SUR LE DEVENIR DU LOT

Après avoir pris connaissance de l'ensemble des paramètres qui caractérisent la qualité du lot, le pharmacien peut décider objectivement de la capacité des produits à répondre aux exigences attendues.

Sa responsabilité étant engagée, la décision est prise en son âme et conscience avec l'unique objectif de libérer un produit fini destiné à répondre aux attentes des patients, en terme de sécurité, d'efficacité et de qualité.

Toute décision doit être justifiée.

Plusieurs décisions sont possibles :

- ***La libération***

Si le lot est considéré « conforme » (il a donc été fabriqué selon les exigences BPF) alors le lot est libéré. La transaction informatique « mise en stock libre » est réalisée afin d'autoriser le passage aux étapes suivantes : l'expédition et la commercialisation.

▪ *Le retraitement*

Si les défauts observés sur le lot peuvent être corrigés, il est possible de retraiter le lot.

La nature du défaut conditionne la possibilité du retraitement.

Les défauts qui touchent le conditionnement secondaire sont souvent retraités. Par exemple, des boîtes déchirées (contenant des strips) sont remplaçables. Il faut extraire les strips des boîtes endommagées et les reconditionnées dans un étui en état.

A l'inverse, certains défauts touchant la forme pharmaceutique ne peuvent pas être corrigés.

En effet, des comprimés clivés ou ébréchés ne sont pas commercialisables. La destruction est la seule alternative.

☛ Selon la norme ISO 9001 : 2000 :

(8.3) « L'organisme doit traiter le produit non-conforme de l'une ou plusieurs des manières suivantes :

a) en menant des actions permettant d'éliminer la non-conformité détectée. »

Lorsqu'un lot est retraité, un nouveau numéro de lot lui est attribué. Il doit être à nouveau contrôlé avant de pouvoir être libéré.

☛ Selon la norme ISO 9001 : 2000 :

(8.3) « Lorsqu'un produit non-conforme est corrigé, il doit être vérifié de nouveau pour démontrer la conformité aux exigences. »

▪ **La destruction**

Si un lot ou une partie de lot s'avère non-conforme et qu'aucun retraitement n'est possible pour que le défaut soit corrigé, l'usine procède à la destruction. C'est une perte considérable pour l'entreprise.

♠ Selon la norme ISO 9001 : 2000 :
(8.3) « L'organisme doit traiter le produit non-conforme de l'une ou plusieurs des manières suivantes :
c) en menant des actions permettant d'empêcher son utilisation ou son application prévue à l'origine.»

III.4- COMMUNIQUER LA DECISION

Dans un premier temps, le pharmacien inscrit sur le dossier de lot, de manière visible et claire, le devenir du lot (libération, retraitement, destruction). Il date et signe dans la case prévue à cet effet.

Dans un deuxième temps, il s'agit de transmettre l'information informatiquement. Cette étape permet de communiquer rapidement la décision prise. Instantanément, par la transaction informatique adéquate, le lot est attribué d'un statut qui l'autorise ou non à passer à l'étape suivante.

Par l'intermédiaire du logiciel de gestion de production, il est possible de connaître rapidement le statut du lot.

Différents statuts peuvent être attribués à un lot ou une partie de lot :

▪ ***La mise en stock bloqué***

Lorsque le lot ou une partie du lot est non-conforme, le statut « mis en stock bloqué » permet d'interdire au lot d'être utilisé. Il est impossible de l'expédier. Cette transaction « isole » le lot et indique que le lot est bloqué.

Seul le service Assurance Qualité a autorité pour débloquent le lot.

▪ ***La mise en stock libre***

La mise en stock libre autorise le lot ou la partie de lot à passer aux étapes suivantes.

- Si les matières premières sont conformes, elles sont mises en stock libre : elles peuvent ainsi être consommées et utilisées pour la fabrication.

- Si les produits finis sont mis en stock libre : ils peuvent être expédiés et sortir de l'usine à des fins commerciales.

▪ ***La quarantaine***

La quarantaine est un état dans lequel le lot ou la partie de lot est en attente des résultats d'analyses.

Pendant cette phase, le lot ne peut pas passer aux étapes suivantes (il est mis en stock bloqué).

En fonction des résultats des contrôles réalisés, les produits en quarantaine seront, en fonction de la décision de l'Assurance Qualité :

- soit libérés, autrement dit passés en « stock libre », si le contrôle est conforme,

- soit il reste en « stock bloqué », si le contrôle n'est pas conforme.

La communication de la décision est une étape essentielle. Cette transaction informatique est une étape clef. Une erreur qui survient à cette étape peut engendrer des conséquences graves, au risque d'expédier des produits non conformes.

CONCLUSION

Ce travail a permis de définir et d'illustrer les activités de contrôle et de libération des lots.

Les contrôles sur un lot sont nombreux et les résultats ne sont pas systématiquement conformes. Des contrôles renforcés sont parfois demandés. Des incidents ont pu se produire. Une synthèse doit donc être faite. Le pharmacien doit prendre le recul nécessaire pour juger et décider du devenir du lot.

Sans contrôles, le pharmacien chargé d'évaluer la qualité n'aurait aucune source fiable. Comment pourrait-il apporter la preuve de la conformité du lot ?

Ces deux activités sont donc intimement liées. Elles entrent dans un processus dont elles sont des étapes fondamentales et obligatoires.

A partir des échantillons issus d'un lot (éléments entrants), les contrôles génèrent une information (éléments sortants). Cette même information est traitée : c'est la libération des lots. Cette dernière étape génère à son tour une nouvelle information: la décision finale.

La libération des lots est donc une activité clef du système qualité. C'est en quelque sorte le goulot d'étranglement qui autorise ou non la sortie du produit vers le client final, le patient.

L'évaluation de la qualité d'un lot demande beaucoup de rigueur et d'esprit de synthèse. Le pharmacien doit être capable d'avoir en mémoire chaque événement passé. Il est essentiel qu'il soit présent sur le terrain pour conseiller et orienter les actions menées.

Une collaboration étroite doit exister entre la Production et l'Assurance Qualité.

A travers ce travail, nous avons observé que toutes ces activités sont largement réglementées.

La première référence des industries pharmaceutiques françaises est le guide des BPF.

Ce guide permet de mettre en place un système d'assurance de la qualité efficace. Les principes de la norme ISO 9001 : 2000 sont très proches des directives des BPF. Ce référentiel est destiné à toutes les entreprises qui souhaitent mettre en place un système de management de la qualité.

L'industrie pharmaceutique fait souvent office de référence dans ce domaine.

Le médicament n'est pas un produit anodin. Les patients attendent beaucoup de son utilisation : ils veulent être soulagés ou guéris tout en étant assurés de la totale innocuité du produit qui leur est prescrit.

La responsabilité est grande, c'est pourquoi l'industrie pharmaceutique a du mettre en place des systèmes qualité efficaces pour avoir la certitude de fabriquer des produits qui répondent aux exigences d'efficacité, de sécurité et de qualité.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Classées par noms d'auteurs

1-AFNOR – Décembre 2000 : « NF EN ISO 9001 : 2000 : Système de management de la Qualité – Exigences » Edition AFNOR 2000. 1^{er} tirage 2000-12-P2.

2-AFNOR – Avril 2000 : « NF EN ISO 2859-1 –X-06-022-1 : Règles d'échantillonnage pour les contrôles par attributs ».Edition AFNOR. 2^{ème} tirage : 2001 :06.

3-BCF : Bekaert Consulting France : « Management de la Qualité : ISO version 2000 »

<http://www.bekaert-consulting.fr/>

4-BERESNIAK, A *et al.* – Edition 1998 « Dictionnaire raisonné des termes des entreprises du médicament » Edition Médecine-Sciences Flammarion.

5-BERGENHENEGOUWEN, L *et al.* – Edition 2003 « 100 Questions pour comprendre et agir ISO 9000 » Edition AFNOR 2003.

6-BLONDEL, F – Edition 2004 « Gestion de Production : Comprendre les logiques de gestion industrielle pour agir », troisième édition. L'usine nouvelle. Edition Dunod, Paris.

7-BOERI, D et TRULLI, U – 2003 « Maîtrise de la Qualité: tout sur la certification et la Qualité totale. Les nouvelles normes ISO 9001 version 2000 » Edition Maxima.

8-BRUNET, P – Edition 2000 « Dictionnaire des principaux termes de référence du droit pharmaceutique de l'union européenne » Edition de Santé.

9-CSP « Code de la santé publique » – Edition 2004, dix-huitième édition. Dalloz.

10-DU MERLE, T *et al.* – Guide pour la pratique qualitative par attributs :
« Harmonisation des Niveaux de Qualité Acceptables et classification des défauts par produit » STP Pharma Pratiques 12(4), 139-168, 2002.

11-EMAILLE, C – Thèse Nantes 2003 « Qualification d'une ligne de conditionnement » (Thèse 03 NANT 010P).

12-FEINBERG, M *et al.* . 2001 « L'Assurance Qualité dans les laboratoires agroalimentaires et pharmaceutiques » Edition Médicales Internationales.

13-ISO : Organisation Internationale de Normalisation – « Principes de management de la Qualité. »

<http://www.iso.ch/iso/fr/iso9000>

14-ISO CONSEIL.com- « Système de management de la Qualité ISO 9001- version 2000 »

http://www.isoconseil.com/iso_9001/index.htm

15-LAFFONT, A – Thèse Toulouse 2001 « Autocontrôle par le personnel de production » (Thèse 2001/TOU3/2062).

16-« Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication » - 1998. , cinquième édition. Bulletin Officiel.

17-LEEM : les entreprises du médicament « les métiers de la Qualité par les entreprises du médicament »

<http://www.gazettelabo.fr/2002archives/pratic/2003/79leem.http>

18-LEFORESTIER, E – Thèse Nantes 2002 « Les systèmes d'information dans l'industrie pharmaceutique » (Thèse 02 NANT 011P).

- 19-« Pharmacopée Européenne » Cinquième édition. Addendum 5.2.
- 20-NOLLET, J *et al.*- Edition 1994 « La gestion des opérations et de la production : une approche systémique » deuxième édition. Gaëtan Morin éditeur.
- 21-SANTINI, C *et al.* – Edition 2001- « Industrie du médicament et Sécurité sanitaire ». Audition publiée par l'académie nationale de Pharmacie devant le groupe « Médicaments et Dispositifs médicaux » de l'Assemblée nationale le 18/04/2001.
- 22-TIXIER, G - consultant Qualité et Hygiène « Les plans d'échantillonnage »
<http://www.reseau-cas.com/gti/amplitude>
- 23-Usine Y. Standart Operating Procedure for GMP (draft-en cours de rédaction)
« Acceptable Quality levels for Packaged Products ».
- 24-Usine Y. Standart Operating Procedure for GMP (effective le 25/07/02)
“Tablet and capsule inspection plan and defects classifications”.
Version 5.
- 25-VIRUEGA, J-L – Edition 2005 « Traçabilité: outils, méthodes et pratiques »
Edition d'Organisation.

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Tableau A : « Lettres-code d'effectif d'échantillon. »

Page 58

Tableau B : « Tableau 2-B – Plan d'échantillonnage simple en contrôle renforcé. »

Page 61

Tableau C : « Tableau 2-A – Plan d'échantillonnage simple en contrôle normal. »

Page 62

Tableau D : « Tableau 2-C – Plan d'échantillonnage simple en contrôle réduit. »

Page 63

Schéma E : « Ensemble des contrôles de routine réalisés pendant la phase de conditionnement dans l'usine X. »

Page 68

Schéma F : « Illustration de l'intervalle de temps entre deux contrôles pendant la phase de conditionnement. »

Page 72

Schéma G : « Comparaison des valeurs de NQA des classifications des différentes sources documentaires étudiées. »

Page 86

Tableau H : « Ancienne version (classe 1 et 2) »

Page 91

Tableau I : « Nouvelle version (classe 1 et 2) »

Page 91

TABLE DES ANNEXES

Annexe 1 : « Référentiel des défauts observables en compression. Interventions et décisions à prendre suite à leur mise en évidence. »

Page 136

Annexe 2 : « Référentiel des défauts observables sur les conditionnements strip-blister-sachet-tube. Interventions et décisions à prendre suite à leur mise en évidence. »

Page 156

Annexe 3 : « Exemple de fiche incident. »

Page 173

Annexe 4 : « Exemple de rapport d'analyse édité par le Contrôle Qualité. »

Page 175

Annexe 5 : « Extrait de dossier de lot concernant le contrôle d'aspect .

Page 181

Annexe 6 : « Feuille de relevé des défauts : conditionnements tube, sachet, strip : nouvelle version. »

Page 185

Annexe 7: « NQA en fonction de l'effectif du lot. »

Page 187

ANNEXES

Annexe 1 :

« Référentiel des défauts observables en compression. Interventions et décisions à prendre suite à leur mise en évidence. »

MODE OPERATOIRE

REFERENTIEL DES DEFAUTS OBSERVABLES EN COMPRESSION - INTERVENTIONS ET DECISIONS A PRENDRE SUITE A LEUR MISE EN EVIDENCE

Destinataires :

Directeur Qualité

Bibliothèque Qualité Usine
Responsables Production
Responsable AQ
Personnel Assurance Qualité
Personnel conditionnement

<u>Rédigé par :</u> Fonction : Pharmacien stagiaire	<u>Vérifié par :</u> Fonction : Responsable Unité de production	<u>Approuvé par :</u> Fonction : Responsable AQ Usine	<u>Remplace :</u> <u>Date de mise</u> <u>en application :</u> Page :
---	--	---	---

OBJET

Décrire et classer les différents défauts susceptibles d'être observés lors du contrôle statistique d'aspect des comprimés.

PERSONNEL CONCERNE

- Personnel de production
- Personnel Assurance Qualité

MODE OPERATOIRE

Il est mentionné pour chaque défaut les causes éventuelles à l'origine de celui-ci, ainsi que les décisions à prendre et les actions à mener suite à leur mise en évidence. Chaque défaut est visualisable à l'aide d'une photographie.

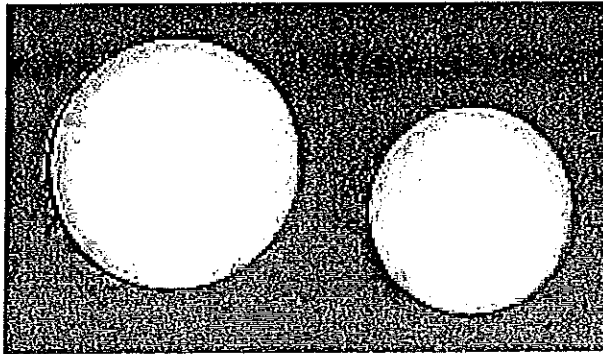
<u>Élaboré par :</u> <u>Fonction :</u> Pharmacien stagiaire	<u>Vérifié par :</u> <u>Fonction :</u> Responsable Unité de production	<u>Approuvé par :</u> <u>Fonction :</u> Responsable AQ Usine	<u>Remplace :</u> <u>Date de mise en application :</u> Page :
---	--	--	---

DÉFAUTS SUR COMPRIMÉS

1. COMPRIME ETRANGER
2. ERREUR DE GRAVURE OU DE BARETTE SUR LE COMPRIME
3. COMPRIME CONTENANT DES ELEMENTS ETRANGERS
4. COMPRIME FRIABLE
5. COMPRIME CLIVE ET AMORCE DE CLIVAGE
6. COMPRIME TACHE
7. COMPRIME CASSE
8. COMPRIME AYANT UN DEFAUT DE COLLAGE
9. COMPRIME EBRECHE.....
10. COMPRIME RAYE OU SOUILLE
11. COMPRIME ARRACHE

<u>Émis par :</u> <u>Fonction :</u> pharmacien stagiaire	<u>Vérifié par :</u> <u>Fonction :</u> Responsable Unité de production	<u>Approuvé par :</u> <u>Fonction :</u> Responsable AQ Usine	<u>Remplace :</u> <u>Date de mise en application :</u>
--	--	--	---

COMPRIMES D'EFFERALGAN 500 MG ET 1 G SANS DEFAUT



1. COMPRIME ETRANGER

Ce défaut correspond à la présence d'un ou plusieurs comprimés de nature ou d'aspect différents en comparaison avec ceux qui sont en cours de conditionnement.

DEFAUTS	TYPE DE DEFAUTS	NQA
Comprimé étranger	Réhibitoire, classe 1	0.01

Action

- Arrêt immédiat de la production
- Appeler immédiatement un responsable production et Assurance Qualité
- Rechercher l'origine du défaut
- Les palettes de produits finis sont mise en stock bloqué par L'Assurance Qualité

<u>igé par :</u>	<u>Vérifié par :</u>	<u>Approuvé par :</u>	<u>Remplace :</u>
<u>ction :</u>	<u>Fonction :</u>	<u>Fonction :</u>	<u>Date de mise</u>
armacien stagiaire	Responsable Unité de production	Responsable AQ Usine	<u>en application :</u>

2. ERREUR DE GRAVURE OU DE BARRETTE SUR LE COMPRIME

Ce défaut correspond à la présence d'une gravure ou d'une barrette de sécabilité différentes de celles présentes sur les comprimés en cours de conditionnement.

DEFAUTS	TYPE DE DEFAUTS	NQA
Erreur de gravure ou de barrette sur le comprimé	Réhabilitaire, classe 1	0.01

Origines et solutions

ORIGINES	SOLUTIONS POSSIBLES MAIS NON EXHAUSTIVES
Erreur de poinçon	Changer le poinçon

Actions

Arrêt immédiat de la production

Appeler immédiatement un responsable Production et/ou Assurance Qualité

Rechercher l'origine du défaut et le corriger immédiatement

Les palettes de produits finis sont à mettre en stock bloqué par L'Assurance Qualité

Faire une fiche incident

Ne redémarrer qu'après accord du responsable hiérarchique

Vidanger les trémies, les entonnoirs ainsi que le tapis de la chaîne

Élaboré par :	Vérifié par :	Approuvé par :	Remplace :
Pharmacie : Pharmacien stagiaire	Fonction : Responsable Unité de production	Fonction : Responsable AQ Usine	Date de mise en application :

3. COMPRIME CONTENANT DES ELEMENTS ETRANGERS

Un comprimé présentant un corps étranger est un comprimé comportant tout élément solide, étranger au produit, de dimension quelconque, visible à l'œil nu, tels que :

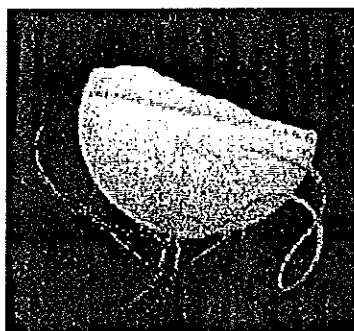
Les particules métalliques, les éclats de verre, le caoutchouc, le bois, le plastique ...

Les cheveux, le papier, la graisse (sauf la graisse alimentaire et l'huile de paraffine)...

DEFAUTS	TYPE DE DEFAUTS	NQA
Comprimé contenant des éléments étrangers	Réhabilitaire, classe 1	0.01

Illustration

COMPRIME D'EFFERALGAN 500 MG



Actions

Arrêt immédiat de la production

Appeler immédiatement un responsable production et Assurance Qualité

Rechercher l'origine du défaut (vérifier la presse à comprimer)

Les palettes de produits finis sont à mettre en stock bloqué par L'Assurance Qualité

Faire une fiche incident

Ne redémarrer qu'après accord du responsable hiérarchique

Vidanger les trémies, les entonnoirs ainsi que le tapis de la chaîne.

<u>Préparé par :</u>	<u>Vérifié par :</u>	<u>Approuvé par :</u>	<u>Remplace :</u>
<u>Fonction :</u> Pharmacien stagiaire	<u>Fonction :</u> Responsable Unité de production	<u>Fonction :</u> Responsable AQ Usine	<u>Date de mise en application :</u>

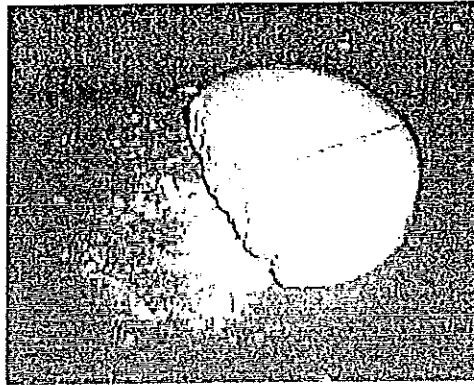
4. COMPRIME FRIABLE

Un comprimé friable est un comprimé dont la dureté est non conforme, due à une pression de compression trop faible. Il s'effrite très facilement.

TYPE DE DEFAUT	NIVEAU DE QUALITE ACCEPTABLE (NQA)
Critique, classe 2	0.25

Illustrations

EFFERALGAN 500 MG EFFRITE



Actions

- Arrêt immédiat de la production
- Appeler immédiatement un responsable Production
- Rechercher l'origine du défaut (vérifier les paramètres de réglage de la presse à comprimer)
- Effectuer un contrôle visuel sur les autres comprimés produits
- Vidanger les trémies, les entonnoirs ainsi que le tapis de la chaîne
- Les palettes de produits finis sont à mettre en stock bloqué par L'Assurance Qualité
- Faire une fiche incident
- Au démarrage faire un contrôle visuel renforcé afin de valider les réglages

<p>édigé par :</p> <p>Fonction :</p> <p>pharmacien stagiaire</p>	<p>Vérifié par :</p> <p>Fonction :</p> <p>Responsable Unité de production</p>	<p>Approuvé par :</p> <p>Fonction :</p> <p>Responsable AQ Usine</p>	<p>Remplace :</p> <p>Date de mise en application :</p>
---	--	--	---

Origines et Solutions

ORIGINES	SOLUTIONS POSSIBLES MAIS NON EXHAUSTIVES
<i>Mauvaise alimentation du filomatic de la presse à comprimer</i>	Modifier l'alimentation
<i>Poids trop faible</i>	Réglage du poids
<i>Réglage d'une épaisseur trop importante par rapport au poids</i>	Réglage
<i>force de compression pas assez importante</i>	Augmenter la force de compression tout en restant dans le normes définies dans les fiches de réglages;

5. COMPRIME CLIVE ET AMORCE DE CLIVAGE

Un comprimé dit clivé apparaît comme scindé, ses faces supérieures et inférieures n'étant plus solidaires.

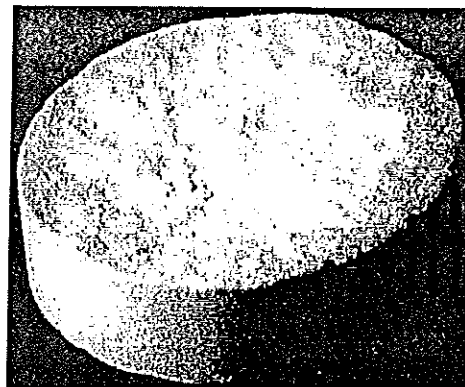
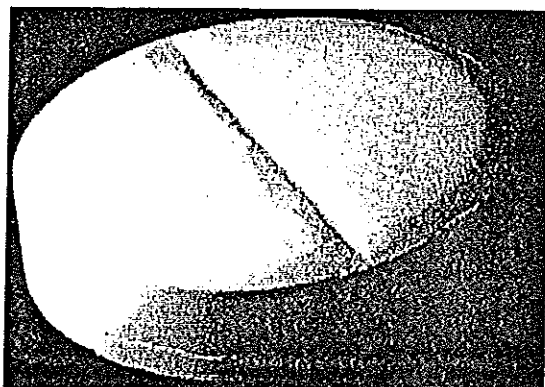
On parle d'amorce de clivage lorsqu'un comprimé présente une trace de clivage dans l'épaisseur. Le clivage est dû à une quantité d'air résiduelle dans la poudre trop importante au moment de la compression.

DEFAUTS	TYPE DE DEFAUTS	NQA
<i>Amorce de clivage</i>	<i>Majeur, classe 3</i>	1.5
<i>Comprimé clivé</i>	<i>Critique, classe 2</i>	0.25

<u>digé par :</u> <u>Fonction :</u> pharmacien stagiaire	<u>Vérifié par :</u> <u>Fonction :</u> Responsable Unité de production	<u>Approuvé par :</u> <u>Fonction :</u> Responsable AQ Usine	<u>Remplace :</u> <u>Date de mise en application :</u>
--	--	--	---

Illustrations

COMPRIMES D'EFFERALGAN 500 MG – AMORCE DE CLIVAGE



CLIVES

Actions

- Arrêt immédiat de la production
- Appeler immédiatement un responsable Production
- Rechercher l'origine du défaut (vérifier les paramètres de réglage de la presse à comprimer)
- Effectuer un contrôle visuel sur les autres comprimés produits
- Vidanger les trémies, les entonnoirs ainsi que le tapis de la chaîne
- Les palettes de produits finis sont à mettre en stock bloqué par L'Assurance Qualité
- Faire une fiche incident
- Au démarrage faire un contrôle visuel renforcé afin de valider les réglages

<u>édigé par :</u>	<u>Vérifié par :</u>	<u>Approuvé par :</u>	<u>Remplace :</u>
<u>onction :</u> armacien stagiaire	<u>Fonction :</u> Responsable Unité de production	<u>Fonction :</u> Responsable AQ Usine	<u>Date de mise</u> <u>en application :</u>

Origines et Solutions

ORIGINES	SOLUTIONS POSSIBLES MAIS NON EXHAUSTIVES
<i>mauvaises caractéristiques de la poudre à comprimer</i>	Régler la vitesse d'alimentation Régler la profondeur de plongée des poinçons dans la matrice Régler la force de compression Régler la force de pré-compression Régler la vitesse de la machine
<i>mauvaise force de pré-compression</i>	Augmenter la force de pré-compression en remontant la zone de précompression dans la matrice
<i>force de compression trop importante</i>	réduire la force de compression
<i>force de compression pas assez importante</i>	augmenter la force de compression
<i>vitesse de la machine trop importante</i>	réduire la vitesse de la machine
<i>mauvais dégazage de la poudre</i>	régler la profondeur de plongée des poinçons dans la matrice
<i>grippage des poinçons supérieurs et/ou inférieurs</i>	ajuster le temps de lubrification en fonction de la vitesse de la machine
<i>Vitesse du fill-o-matic de la presse à comprimer trop rapide</i>	réduire la vitesse du fill-o-matic

édigé par :	Vérfié par :	Approuvé par :	Remplace :
onction :	! Fonction :	Fonction :	Date de mise
armacien stagiaire	Responsable Unité de production	Responsable AQ Usine	en application :

5. COMPRIME TACHE

Un comprimé taché présente des différences de couleurs par rapport à sa couleur initiale.

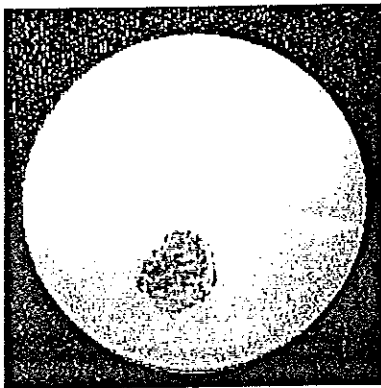
Les taches peuvent être des traces de sang, des taches translucides, des traces noires ou des points noirs ou colorés de diamètre et de nombre indifférent.

DEFAUTS	TYPE DE DEFAUT	NQA
Comprimé taché de sang	Rédhibitoire	0.01
Comprimé fortement taché	Majeur	1.5
Comprimé légèrement taché (par graisse alimentaire ou huile de paraffine)	Mineur	4

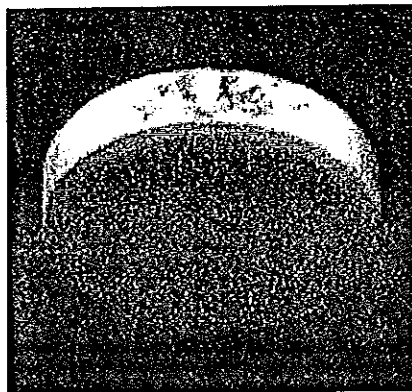
Illustrations

COMPRIME D'EFFERALGAN

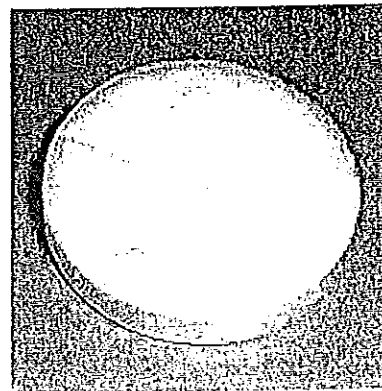
TACHE DE SANG



TACHE SUR TRANCHE



TACHE SUR UNE FACE



Approuvé par :	Vérifié par :	Approuvé par :	Remplace :
Fonction :	Fonction :	Fonction :	Date de mise
Pharmacien stagiaire	Responsable Unité de production	Responsable AQ Usine	en application :

Actions

- Arrêt immédiat de la production
- Appeler immédiatement un responsable Production
- Rechercher l'origine du défaut (vérifier les paramètres de réglage de la presse à comprimer)
- Effectuer un contrôle visuel sur les autres comprimés produits
- Vidanger les trémies, les entonnoirs ainsi que le tapis de la chaîne
- Les palettes de produits finis sont à mettre en stock bloqué par L'Assurance Qualité
- Faire une fiche incident
- Au démarrage faire un contrôle visuel renforcé afin de valider les réglages

Origines et Solutions

TYPES DE TACHES	ORIGINES	SOLUTIONS POSSIBLES MAIS NON EXHAUSTIVES
<i>Taches translucides</i>	<i>un excès de lubrifiant</i>	isoler le contenant vérifier que tous les poinçons possèdent une coupelle nettoyer ou changer le joint si nécessaire
<i>Points noirs ou colorés de diamètre et de nombre indifférent</i>	<i>une hétérogénéité de la poudre à comprimer</i>	
	<i>une coulure de lubrifiant noirci</i>	
<i>Traces noires</i>	<i>un morceau de joint de la tourelle effrité</i>	nettoyer la pièce équipement concernée
	<i>Frottement des comprimés sur une pièce équipement</i>	
<i>Taches sur tranche</i>	<i>Matrice(s) salie(s) par le frottement du feutre du poinçon inférieur</i>	nettoyer la ou les matrice(s)

<u>Élaboré par :</u>	<u>Vérifié par :</u>	<u>Approuvé par :</u>	<u>Remplace :</u>
<u>Fonction :</u> Pharmacie stagiaire	<u>Fonction :</u> Responsable Unité de production	<u>Fonction :</u> Responsable AQ Usine	<u>Date de mise en application :</u>

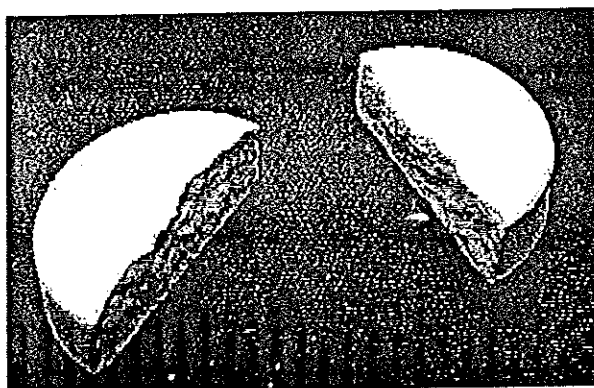
-COMPRIME CASSE

Un comprimé cassé est fragmenté en plusieurs morceaux.

TYPE DE DEFAUT	NQA
Majeur, classe 3	1,5

Illustrations

COMPRIME D'EFFERALGAN 500 MG CASSE



Origines et Solutions

ORIGINES	SOLUTIONS POSSIBLES MAIS NON EXHAUSTIVES
<i>mauvaises caractéristiques de la poudre à comprimer</i>	Régler la vitesse d'alimentation Régler la profondeur de plongée des poinçons dans la matrice Régler la force de compression Régler la force de pré-compression Régler la vitesse de la machine
<i>mauvaise dureté due à une mauvaise compression</i>	ajuster la force de compression
<i>mauvais réglage du doigt d'éjection</i>	régler le doigt d'éjection
<i>choc sur la descente</i>	Protéger
<i>choc dans le dépoussiéreur</i>	Protéger
<i>choc au niveau du transport</i>	Protéger

Actions

Arrêt immédiat de la production

Appeler immédiatement un responsable Production

Rechercher l'origine du défaut

Effectuer un contrôle visuel sur les autres comprimés produits

Vidanger les trémies, les entonnoirs ainsi que le tapis de la chaîne

Les palettes de produits finis sont à mettre en stock bloqué par L'Assurance Qualité

Faire une fiche incident

Au démarrage faire un contrôle visuel renforcé afin de valider les réglages

3. COMPRIME AYANT UN DEFAUT DE COLLAGE IMPORTANT OU

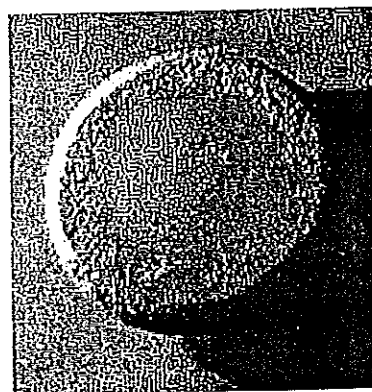
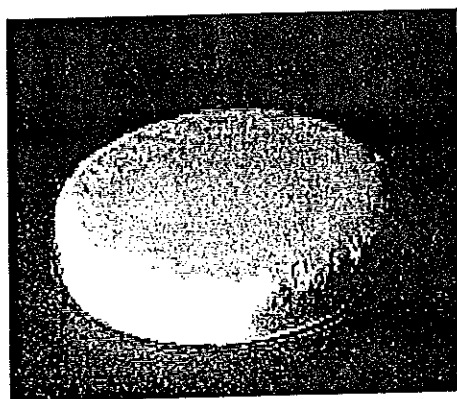
LEGER

Un comprimé présentant des traces de collage correspond à un comprimé avec un aspect granuleux sur la face supérieure et/ou inférieure. Ce défaut est dû au collage de la poudre à compresser sur les poinçons.

DEFAUT	TYPE DE DEFAUTS	NQA
<i>Comprimé ayant un défaut de collage prononcé</i>	<i>Majeur, classe 3</i>	<i>1.5</i>
<i>Comprimé ayant un léger défaut de collage</i>	<i>Mineur, classe 4</i>	<i>4</i>

Illustrations

COMPRIMES D'EFFERALGAN 1 G



DEFAUT DE COLLAGE PRONONCE

Actions

Arrêt immédiat de la production

Appeler immédiatement un responsable Production

Rechercher l'origine du défaut

Effectuer un contrôle visuel sur les autres comprimés produits

Vidanger les trémies, les entonnoirs ainsi que le tapis de la chaîne

Les palettes de produits finis sont à mettre en stock bloqué par L'Assurance Qualité

Faire une fiche incident

Au démarrage faire un contrôle visuel renforcé afin de valider les réglages

Origines et Solutions

ORIGINES	SOLUTIONS POSSIBLES MAIS NON EXHAUSTIVES
<i>humidité de la poudre à comprimer trop élevée ou trop faible</i>	
<i>humidité relative de l'atmosphère trop élevée</i>	Contrôler l'humidité relative
<i>vitesse de la machine à comprimer trop rapide</i>	Réduire la vitesse de la machine à comprimer
<i>température de la machine trop élevée</i>	Contrôler
<i>température de l'atmosphère trop élevée</i>	Contrôler
<i>présence de corps gras sur un ou des poinçon(s)</i>	Nettoyer le ou les poinçon(s)

9. COMPRIME EBRECHE

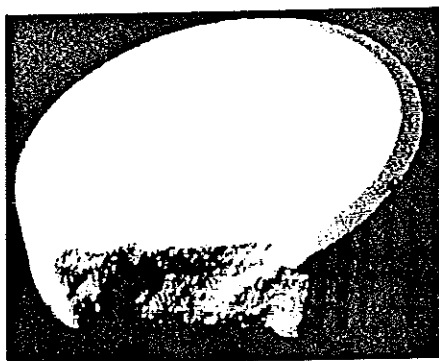
Un comprimé ébréché est un comprimé avec éclat de surface, c'est à dire dont la surface n'est pas totalement régulière.

DEFAUT	TYPE DE DEFAUT	NQA
Comprimé bien ébréché	Majeur, classe 3	1.5
Comprimé ébréché mineur	Mineur, classe 4	4

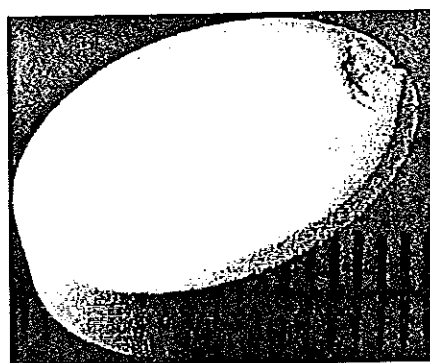
Illustrations

COMPRIMES D'EFFERALGAN 500 MG

COMPRIME BIEN EBRECHE



COMPRIME EBRECHE



Origines et Solutions

ORIGINES	SOLUTIONS POSSIBLES MAIS NON EXHAUSTIVES
<i>mauvaises caractéristiques de la poudre à comprimer</i>	Régler la vitesse d'alimentation Régler la profondeur de plongée des poinçons dans la matrice Régler la force de compression Régler la vitesse de la machine
<i>machine froide</i>	Ajuster la vitesse
<i>mauvaise dureté due à une mauvaise compression</i>	Ajuster la force de compression
<i>mauvais réglage du doigt d'éjection</i>	Ajuster le doigt d'éjection
<i>choc sur la descente</i>	Amortir le choc
<i>choc au niveau du transport</i>	Amortir le choc

Action

- Arrêt immédiat de la production
- Appeler immédiatement un responsable Production
- Rechercher l'origine du défaut
- Effectuer un contrôle visuel sur les autres comprimés produits
- Vidanger les trémies, les entonnoirs ainsi que le tapis de la chaîne
- Les palettes de produits finis sont à mettre en stock bloqué par L'Assurance Qualité
- Faire une fiche incident
- Au démarrage faire un contrôle visuel renforcé afin de valider les réglages

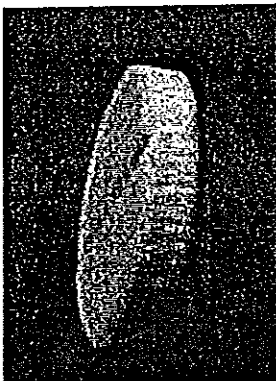
10. COMPRIME RAYE OU SOUILLE

Ce défaut correspond à un comprimé qui présente des rayures, griffures ou souillures sur une ou deux faces.

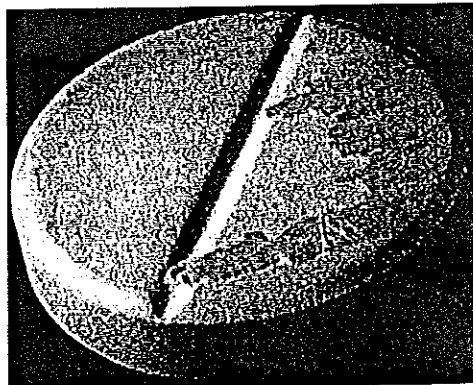
DEFAUT	TYPE DE DEFAUT	NQA
<i>Comprimé rayé</i>	<i>Majeur, classe 3</i>	<i>1.5</i>
<i>Comprimé souillé</i>	<i>Majeur, classe 3</i>	<i>1.5</i>

Illustration

COMPRIME DE SOLUPSAN
RAYE AVEC GRIPPAGE



COMPRIME D'EFFERALGAN 500 MG
AVEC SOUILLE



Origines et solutions

ORIGINES	SOLUTIONS POSSIBLES MAIS NON EXHAUSTIVES
<i>Mauvaise lubrification des poinçons provoquant le grippage</i>	Vérifier la lubrification, si pas d'effet, modifier la lubrification (démonter poinçons...)
<i>Accros dus à un mauvais positionnement sur le tapis de transport</i>	Re-positionner le tapis

Action

- Arrêt immédiat de la production
- Appeler immédiatement un responsable Production
- Rechercher l'origine du défaut (vérifier les paramètres de réglage de la presse à comprimer)
- Effectuer un contrôle visuel sur les autres comprimés produits
- Vidanger les trémies, les entonnoirs ainsi que le tapis de la chaîne
- Les palettes de produits finis sont à mettre en stock bloqué par L'Assurance Qualité
- Faire une fiche incident
- Au démarrage faire un contrôle visuel renforcé afin de valider les réglages

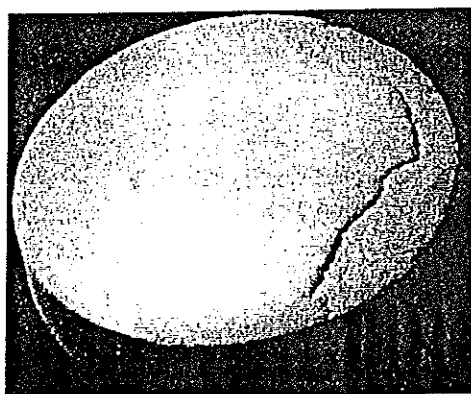
11. COMPRIME ARRACHE

Un comprimé arraché est un comprimé avec éclat de surface, c'est à dire dont la surface n'est pas totalement régulière.

DEFAUT	TYPE DE DEFAUT	NQA
<i>Comprimé arraché</i>	<i>Majeur, classe 3</i>	1.5

Illustration

COMPRIMES D'EFFERALGAN 500 MG ARRACHES



Origines et solutions

ORIGINES	SOLUTIONS POSSIBLES MAIS NON EXHAUSTIVES
<i>Mauvais réglage du doigt d'éjection</i>	réglage
<i>Mauvaise lubrification des poinçons</i>	Vérifier lubrification, si pas d'effet, modifier la lubrification (démonter poinçons...)

Action

- Arrêt immédiat de la production
- Appeler immédiatement un responsable Production
- Rechercher l'origine du défaut (vérifier les paramètres de réglage de la presse à comprimer)
- Effectuer un contrôle visuel sur les autres comprimés produits
- Vidanger les trémies, les entonnoirs ainsi que le tapis de la chaîne
- Les palettes de produits finis sont à mettre en stock bloqué par L'Assurance Qualité
- Faire une fiche incident
- Au démarrage faire un contrôle visuel renforcé afin de valider les réglages

Annexe 2 :

« Référentiel des défauts observables sur les conditionnements strip, blister, sachet, tube. Interventions et décisions à prendre suite à leur mise en évidence. »

**REFERENTIEL DES DEFAUTS OBSERVABLES SUR LES
CONDITIONNEMENTS
STRIP-BLISTER-SACHET-TUBE-
INTERVENTIONS ET DECISIONS A PRENDRE SUITE A
LEUR MISE EN EVIDENCE**

MODE OPERATOIRE

Destinataires :

Directeur Qualité Production

Responsables Production (fabrication + conditionnement)

Responsables Assurance Qualité

Techniciens Assurance Qualité

Contrôleurs Assurance Qualité

Persönnel de conditionnement

OBJET

Décrire et classer les différents défauts susceptibles d'être observés lors du contrôle statistique d'aspect des comprimés.

PERSONNEL CONCERNE

- Personnel de production
- Personnel Assurance Qualité

MODE OPERATOIRE

Il est mentionné pour chaque défaut les causes éventuelles à l'origine de celui-ci, ainsi que les décisions à prendre et les actions à mener suite à leur mise en évidence. Chaque défaut est visualisable à l'aide d'une photographie.

Remarque:

Si des défauts sont observés sur les comprimés, se référer au mode opératoire "Référentiel des défauts observables en compression- Interventions et décisions à prendre suite à leur mise en évidence à l'usine de Gascogne" .

DÉFAUTS SUR CONDITIONNEMENT

Primaire et secondaire

1. ARTICLE DE CONDITIONNEMENT ETRANGER	2
2. ABSENCE, ERREUR OU LISIBILITE DIFFICILE DU MARQUAGE....	3
3. ARTICLE DE CONDITIONNEMENT DEFECTUEUX OU ABIME	6
4. ARTICLE DE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE NON ETANCHE	10
5. COMPRIME SURNUMERAIRE OU MANQUANT	12
6. ARTICLE DE CONDITIONNEMENT MANQUANT	14

ARTICLE DE CONDITIONNEMENT ETRANGER COMPLEXE ALUMINIUM, TUBE, ETUI, VIGNETTE, NOTICE...)

Ce défaut correspond à la présence d'un ou plusieurs articles de conditionnement de nature ou d'aspect différents de celui utilisé pour le conditionnement en cours (code article GPAO différent).

TYPE DE DEFAUT	NQA
<i>Rédhibitoire, classe 1</i>	<i>0.01</i>

Origines et Solutions

ORIGINES	SOLUTIONS
<i>Vide d'atelier mal effectué</i>	Vérifier le vide d'atelier
<i>Lors d'un changement de destination, vide de chaîne incomplet</i>	Vérifier le vide de chaîne
<i>Erreur du fournisseur</i>	Avertir le laboratoire du contrôle des A.C.

Actions

- Arrêt immédiat de la production
- Appeler immédiatement un responsable Production et Assurance Qualité.
- Rechercher l'origine du défaut
- Effectuer un contrôle visuel sur d'autres produits finis fabriqués
- Les palettes de produits finis sont mises en stock bloqué par l'Assurance Qualité
- Faire une fiche incident
- Pas de redemarrage, sans l'accord de l'Assurance Qualité ou à défaut un responsable Production

2. ABSENCE, ERREUR OU LISIBILITE DIFFICILE DU MARQUAGE

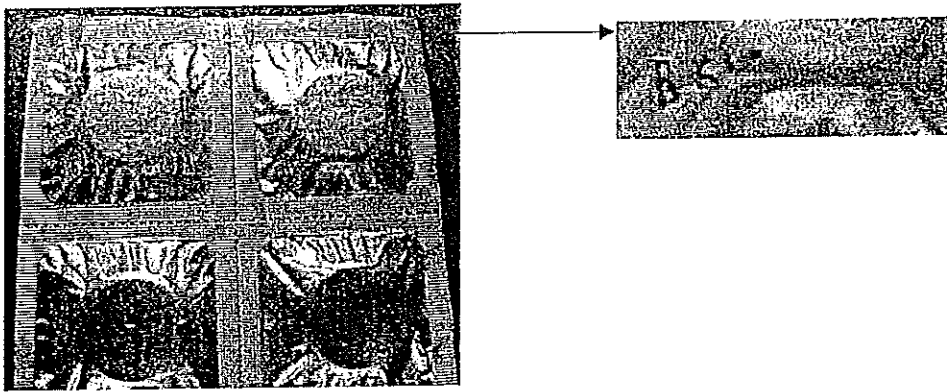
Ces défauts correspondent à une absence de marquage, à la présence d'un marquage dont une partie est manquante ou à la présence d'une ou plusieurs erreurs d'inscriptions figurant sur le conditionnement primaire, le conditionnement secondaire et/ou le conditionnement tertiaire (carton de groupage).

Une mauvaise lisibilité du marquage correspond à la présence d'un marquage dont la lecture est rendue difficile soit par une mauvaise impression ou un mauvais positionnement.

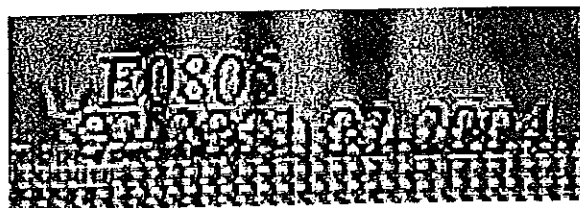
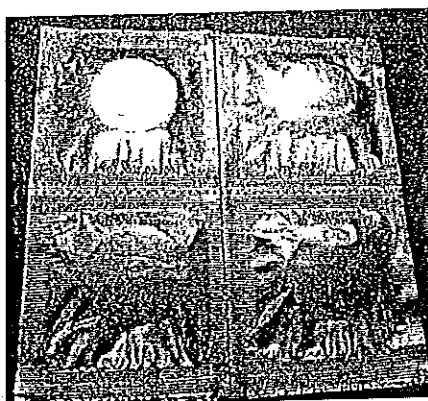
DEFAUT	TYPE DE DEFAUT	NQA
<i>Absence ou erreur de numéro de lot ou de date de péremption ou de la date de fabrication (si exigée)</i>	<i>Rédhibitoire, classe 1</i>	<i>0.01</i>
<i>Lisibilité difficile du marquage</i>	<i>Critique, classe 2</i>	<i>0.25</i>

Illustrations

STRIP D'EFFERALGAN 500 MG
AVEC N° DE LOT EFFACE



STRIP D'EFFERALGAN 500 MG



AVEC PEREMPTION SUR SOUDURE

Actions

- Arrêt immédiat de la production
- Appeler immédiatement un responsable Production
- Rechercher l'origine du défaut
- Effectuer un contrôle visuel sur d'autres produits finis fabriqués
- Les palettes de produits finis sont mises en stock bloqué par l'Assurance Qualité
- Faire une fiche incident
- Au redémarrage, faire un contrôle visuel renforcé afin de valider les réglages.

Origines et Solutions

MARQUEUR A JET D'ENCRE (STRIP, BLISTER, SACHET)	
ORIGINES	SOLUTIONS
-Saisie mauvaise ou incomplète du numéro de lot, de la date de péremption et/ou de la date de fabrication (propre à certaines destinations)	Rectifier l'erreur de saisie, vérification par un autre opérateur
-Obturation d'une ou de plusieurs têtes de pulvérisation d'encre	Nettoyer les têtes
-Marqueur hors tension	Mettre sous tension
-Manque encre et/ou solvant	Recharger les cartouches en encre et/ou solvant
-Absence saisie du numéro de lot, de la date de péremption et/ou de la date de fabrication (pour certaines destinations)	Régler la cellule ou la changer
-Décalage partiel d'impression dû à un mauvais réglage de la cellule de détection du produit	Régler la cellule

MARQUAGE A CHAUD (BOUCHONS TUBES)

ORIGINES	SOLUTIONS
Température de chauffe du bloc marqueur insuffisant	Augmenter la température de chauffe
Un ou plusieurs caractères du bloc marqueur sont usés	Changer le ou les caractères usés
Bloc marqueurs encrassé	Nettoyer le bloc marqueur
Bouchons incurvés, ne présentant de surface plane	Changer le lot d'article de conditionnement

MARQUEUR PAR EMBOSSAGE DE L'ETUI

ORIGINES	SOLUTIONS
Erreur dans la disposition d'un ou de plusieurs caractères	Rectifier l'erreur de saisie, vérification par un autre opérateur
Absence d'un ou de plusieurs caractères du marqueur due à : <ul style="list-style-type: none">• Leur non mise en place• Un mauvais serrage dans le marqueur entraînant leur chute	A vérifier Serrer suffisamment les caractères
Décalage partiel du marqueur dû à un serrage insuffisant	Serrer suffisamment le marqueur
Absence de marqueur	Mettre en place le marqueur
Décalage total du marqueur dû à un serrage insuffisant	Serrer suffisamment le marqueur

MARQUEUR A JET D'ENCRE SUR LE CARTON DE GROUPE

ORIGINES	SOLUTIONS
Saisie mauvaise ou incomplète des paramètres propres au marqueur	Rectifier l'erreur de saisie, vérification par un autre opérateur
Obturation d'une ou plusieurs têtes de pulvérisation	Nettoyer les têtes
⇒ Marqueur hors tension	Mettre sous tension
Manque d'encre	Approvisionner
Absence de saisie des paramètres	Saisir les paramètres
Non ré-enclenchement du marqueur lors d'un arrêt manuel nécessaire lors d'une mauvaise fermeture par la banderoleuse	Ré-enclencher le marqueur
Décalage partiel d'impression	Ajuster le centrage du marqueur

3. ARTICLE DE CONDITIONNEMENT DEFECTUEUX OU ABIME

A. CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Un article de conditionnement défectueux présente une mauvaise découpe ou toute autre détérioration mais qui n'altère pas l'étanchéité du conditionnement primaire.

DEFAUT	TYPE DE DEFAUT	NQA
<i>Strip, blister, sachet, tube défectueux</i>	<i>Critique, classe 2</i>	0.25

Le conditionnement primaire peut-être simplement abîmé, froissé, ou rayé sans être percé. Ce défaut ne touche que l'aspect esthétique du strip, du sachet, du blister ou du tube.

DEFAUT	TYPE DE DEFAUT	NQA
<i>Strip, blister, sachet, tube Rayés ou abîmés</i>	<i>mineur, classe 4</i>	4

Illustration

STRIP D'EFFERALGAN 500 MG
AVEC TROU



STRIP D'EFFERALGAN 500 MG
RAYE



Origines et solutions

ORIGINES	SOLUTIONS
<i>Mauvaise qualité aluminium</i>	Selon gravité, retour au fournisseur ou non
<i>Mauvaise découpe</i>	Réglage
<i>Incidents au niveau des machines</i>	Réglage
<i>Frottements sur machine</i>	Eviter les frottements

Principaux défauts d'aspect de l'aluminium

ORIGINES	SOLUTIONS
<u>FOURNISSEUR</u> <ul style="list-style-type: none">◇ Erreur de couleur d'impression◇ Manque total ou partiel de texte ou de couleur◇ Texte en couleur brouillé, texte illisible◇ Odeur de feuille d'aluminium◇ Manque total ou partiel de laquage◇ Froissement (s)◇ Déchirure(s)◇ Petit(s) trou(s)◇ Code produit non conforme	<ul style="list-style-type: none">• Remplir une fiche d'incident• Avertir un responsable• Avertir le laboratoire CIP et le laboratoire de contrôle des A.C.
<u>SUR LIGNE</u> <ul style="list-style-type: none">◇ Décalage du rouleau de papier aluminium	Recaler le rouleau d'aluminium

Actions

Arrêter la chaîne de conditionnement

Avertir un responsable Production

Rechercher l'origine du défaut

Effectuer un contrôle visuel sur les autres produits finis

Les palettes de produits finis sont à mettre en stock bloqué par l'Assurance Qualité

Faire une fiche incident

Au démarrage, faire un contrôle visuel renforcé afin de valider les réglages

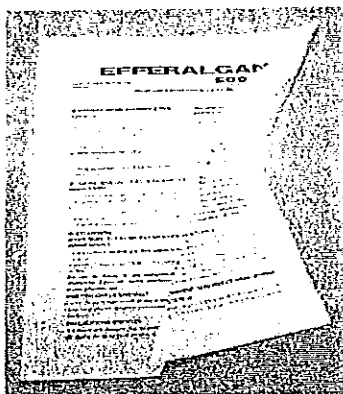
B. CONDITIONNEMENT SECONDAIRE (ETUI, NOTICE, VIGNETTE)

Ce défaut correspond à la présence de rayures, de plis ou de toutes autres détériorations diminuant la fonctionnalité du conditionnement secondaire (ex: étui mal fermé)

DEFAUT	TYPE DE DEFAUT	NQA
<i>Etui rayé, mal fermé</i>	<i>Mineur, classe 4</i>	4
<i>Notice abîmée</i>	<i>Majeur, classe 3</i>	1.5

Illustration

NOTICE D'EFFERALGAN 500 MG PLIEE BOITE D'EFFERALGAN 500 MG MAL FERMEE



Origines et solutions

ORIGINES	SOLUTIONS
<i>Mauvaise qualité de l'étui</i>	Avertir le laboratoire contrôle des A.C. et selon la gravité, retour au fournisseur
<i>Frottements sur machine</i>	Eviter les frottements
<i>Notice mal pliée</i>	Selon la gravité, si pas de mauvais fonctionnement machine, retour au fournisseur ou non
<i>Cartons de notices abîmées à réception</i>	
<i>Notice abîmée</i>	Repositionnement de la boîte
<i>Mauvais positionnement de la boîte dans le magasin</i>	
<i>Mauvais réglage</i>	Réglage machine

Principaux défauts d'aspect rencontrés sur les étuis

PRINCIPAUX DÉFAUTS RENCONTRÉS	ORIGINE
<i>Erreur de couleur d'impression</i>	FOURNISSEUR OU INCIDENT SUR MACHINE
<i>Libellé non conforme ou absent</i>	
<i>Code produit non conforme</i>	
<i>Mauvaise lisibilité du code à barres</i>	
<i>Décollage partiel ou total des étuis</i>	
<i>Maculages ou des taches importantes</i>	
<i>Boîtes sales</i>	
<i>Dérive importante de couleur hors pantone</i>	
<i>Mauvaise tenue du texte et du vernis au frottement entre 2 boîtes</i>	
<i>Double impression mais le texte reste lisible</i>	
<i>Déchirure(s) importante(s)</i>	
<i>Rayures des boîtes, taches ou pétouilles</i>	
<i>Texte flou ou empâté mais lisible</i>	

Actions

- Arrêter la chaîne de conditionnement
- Avertir un responsable Production
- Rechercher l'origine du défaut
- Effectuer un contrôle visuel sur les autres produits finis
- Les palettes de produits finis sont mises en stock bloqué par l'Assurance Qualité
- Faire une fiche incident
- Au démarrage, faire un contrôle visuel renforcé afin de valider les réglages

4. ARTICLE DE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE NON ETANCHE

Ce défaut correspond à une perte d'étanchéité du strip, du blister ou du sachet.

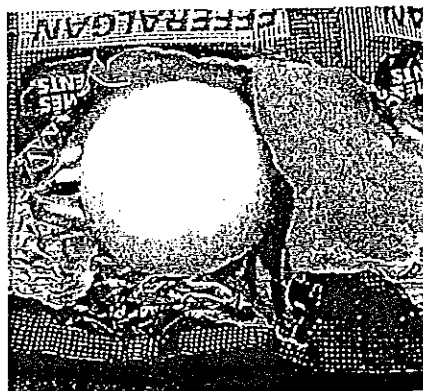
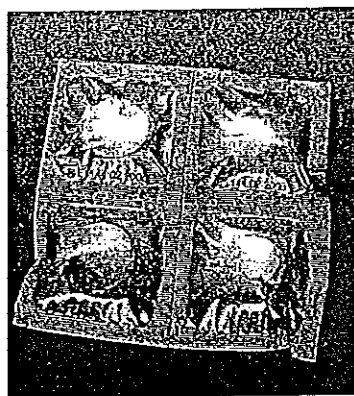
DEFAUT	TYPE DE DEFAUT	NQA
<i>Blister, sachet, strip non étanche</i>	<i>Rédhibitoire, classe 1</i>	<i>0.01</i>

Illustrations

STRIPS D'EFFERALGAN 500 MG AVEC UNE LARGEUR DE SCELLAGE INSUFFISANTE



STRIPS D'EFFERALGAN 500 MG NON ETANCHES



Actions

- Arrêter la chaîne de conditionnement
- Avertir un responsable Production
- Rechercher l'origine du défaut
- Effectuer un contrôle visuel sur les autres produits finis
- Les palettes de produits finis sont mises en stock bloqué par l'Assurance Qualité
- Faire une fiche incident
- Au démarrage, faire un contrôle renforcé afin de valider les réglages

Origines et solutions

ORIGINES	SOLUTIONS
<i>Mauvais positionnement ou décalage de l'aluminium au niveau des rouleaux chauffants</i>	Repositionner
<i>Chauffe des rouleaux pas assez importante</i>	Réglage
<i>Vitesse du rouleau chauffant trop importante</i>	Réduire la vitesse
<i>Résistance de chauffe défectueuse</i>	Changement de la résistance
<i>Mauvaise qualité aluminium</i>	Selon gravité, retour au fournisseur ou non
<i>Mauvaise découpe</i>	Réglage
<i>Incidents au niveau des machines</i>	Réglage

5. COMPRIÈME SURNUMÉRAIRE OU MANQUANT

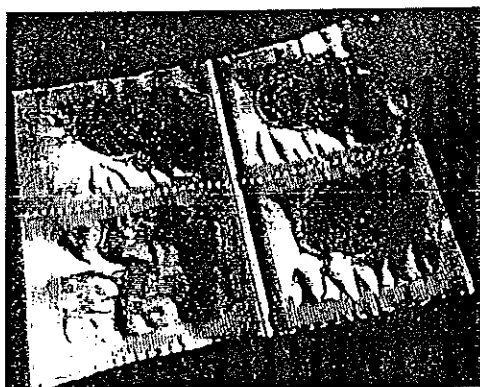
Manque d'un ou plusieurs comprimés ou morceau de comprimé en plus.

TYPE DE DÉFAUT	NQA
<i>Critique, classe 2</i>	0.25

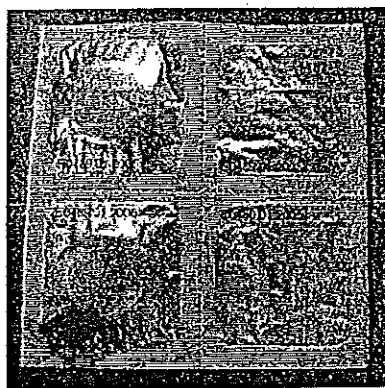
Illustrations

STRIPS D'EFFERALGAN 500 MG

UN COMPRIME MANQUANT

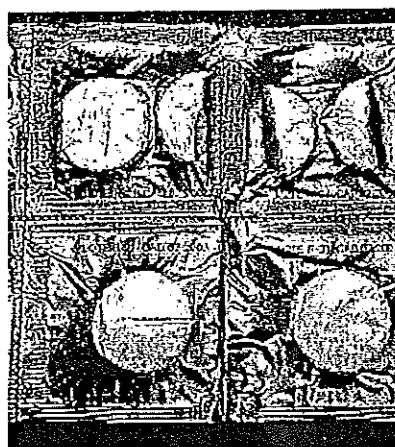
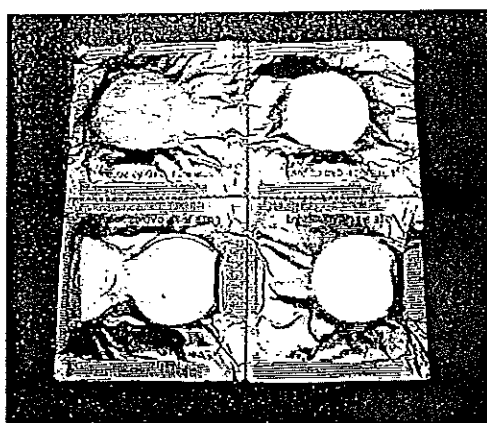


DEUX COMPRIMÉS MANQUANTS



STRIPS D'EFFERALGAN 1 G

UN MORCEAU DE COMPRIME EN PLUS



Origines et Solutions

ORIGINES	SOLUTIONS
<i>Blocage d'une des glissières d'alimentation de la thermoscelleuse</i>	Débloquer la glissière d'alimentation concernée
<i>Alimentation défectueuse au niveau des glissières</i>	Régler l'alimentation des comprimés au niveau des glissières
<i>Mauvaise élimination des comprimés au niveau du vibreur</i>	Réglage
<i>Mauvaise descente au niveau alimentation</i>	Réglage descente
<i>Mauvaise détection au niveau des rouleaux de scellage</i>	Réglage

Actions

- Arrêter la chaîne de conditionnement
- Avertir un responsable Production
- Rechercher l'origine du défaut
- Effectuer un contrôle visuel sur les autres produits finis
- Les palettes de produits finis sont mises en stock bloqué par l'Assurance Qualité
- Faire une fiche incident
- Au démarrage, faire un contrôle visuel renforcé afin de valider les réglages

ARTICLE DE CONDITIONNEMENT MANQUANT

Il y a soit absence de la notice et /ou de la vignette au niveau du conditionnement secondaire (étui).

DEFAULT	TYPE DE DEFAULT	NQA
Absence de notice, vignette	Critique, classe 2	0.25

Origines et Solutions pour les problèmes associés à la notice

ORIGINES	SOLUTIONS
magasin vide (rq : arrêt automatique de la ligne après 3 non-détections successives de notices)	remplir le magasin
cellule de détection de la présence de notice hors service	Intervention électrique
mauvais pincement de la notice	ajuster la force de pincement
mauvaise impression de la notice la rendant difficilement lisible erreur de code sur la notice papier gondolé ou déchiré notices collées entre elles	Isoler les défauts et avertir le laboratoire contrôle des A.C. pour un retour au fournisseur
absence du rouleau de vignettes	mettre en place le rouleau
roue d'alimentation des vignettes bloquée	débloquer la roue d'alimentation

Actions

- Arrêter la chaîne de conditionnement
- Avertir un responsable Production
- Rechercher l'origine du défaut
- Effectuer un contrôle visuel sur les autres produits finis
- Les palettes de produits finis sont mises en stock bloqué par l'Assurance Qualité
- Faire une fiche incident
- Si nécessaire, au redémarrage faire un contrôle visuel renforcé afin de valider les réglages

Annexe 3 :

« Exemple de fiche incident . »

FICHE INCIDENT

Date :	N° de la Ligne de conditionnement ou de atelier :	
Code formule:	Nom du produit :	
N° de PSO :	N° de PF :	

Description de l'incident :

Causes apparentes :

Actions correctives pour éliminer les causes de l'incident:

Actions réalisées sur le lot :

Investigation Production :

Décision Assurance Qualité :

Annexe 4 :

**« Exemple de rapport d'analyse édité par le Contrôle
Qualité. »**

GPA3LDE1

LABORATOIRE DE CONTROLE

le 29/06/04

à 16:50:51

D O S S I E R D ' A N A L Y S E

Article 1086209

Lot H0793 01 Qté 74000,0000 EA Nb. de Palettes 24 Nb.de Contenant's 24

Fabricant

Réf Client

Date de Fabrication 16/06/04

Référence 1 PRCAPF

Référence 2 1338

Date de Péréemption 16/06/08

Pris en Charge le 21/06/04 Date de Recontrôle 16/08/04

N° Analyse 2406270

Réf.1 Monographie PARA 06

Réf.2 Monographie

Monographie 2007 DAFALGAN / EFFERALGAN / PINEX / TEMPRA 500 MG STRIP - 1S

Enquête NON

Destinataires :

TEST-ANALYSE

=====

=====

Test CA 3181 CARACTERES ORGANOLEPTIQUES S1 Type A U/M du Test

=====

Spécification CONFORMES

Résultat (C) par HAVEZCE le 29/06/04

Décision (A) par MARTINF2 le 29/06/04

Bulletin de Contrôle CONFORMES

TEST-ELEMENTAIRES

=====

Ech. de	à	Etat	Effectué par	Décision	prise par
1	1	C	HAVEZCE	A	MARTINF2

GPA3LDEL

LABORATOIRE DE CONTROLE

le 29/06/04

à 16:50:51

D O S S I E R D ' A N A L Y S E

Article 1086209
 Lot H0793 01 Qté 74000,0000 EA Nb. de Palettes 24 Nb.de Contenants 24

Fabricant

Réf Client

Date de Fabrication 16/06/04

Référence 1 PRCAPF

Référence 2 1338

Date de Péremption 16/06/08

Pris en Charge le 21/06/04

Date de Recontrôle 16/08/04

N° Analyse 2406270

Réf.1 Monographie PARA 06

Réf.2 Monographie

Monographie 2007

DAFALGAN / EFFERALGAN / PINEX / TEMPRA 500 MG STRIP - 1S

TEST-ANALYSE

Test CA 3186 MASSE MOYENNE S1 Type N U/M du Test grammes

Valeur Théorique	3,257000	Minimum Interne	3,094000	Mini. Doss. Tech.	3,094000
		Maximum Interne	3,420000	Maxi. Doss. Tech.	3,420000

Résultat (C) par HAVEZCE le 29/06/04

Décision (A) par MARTINF2 le 29/06/04

Bulletin de Contrôle 3,247000

TEST-ELEMENTAIRES

Ech.	Résultat (3)	Etat	Effectué par	Décision	Prise par
1	3,247000	C	HAVEZCE	A	MARTINF2 Repr.Part. 01

TEST-ANALYSE

Test CA 3191 REPARTITION DES MASSES Type A U/M du Test

Spécification ESSAI EXACT

Résultat (C) par HAVEZCE le 29/06/04

Décision (A) par MARTINF2 le 29/06/04

Bulletin de Contrôle ESSAI EXACT

TEST-ELEMENTAIRES

Ech. de	à	Etat	Effectué par	Décision	prise par
1	1	C	HAVEZCE	A	MARTINF2

GPA3LDE1

LABORATOIRE DE CONTROLE

le 29/06/04

à 16:50:51

D O S S I E R D ' A N A L Y S E

Article 1086209

Lot H0793 01 Qté 74000,0000 EA Nb. de Palettes 24 Nb.de Conteneurs 24

Fabricant

Réf Client Date de Fabrication 16/06/04 Référence 1 PRCAPF
Référence 2 1338

Date de Péréemption 16/06/08

Pris en Charge le 21/06/04 Date de Recontrôle 16/08/04

N° Analyse 2406270 Réf.1 Monographie PARA 06 Réf.2 Monographie

Monographie 2007 DAFALGAN / EFFERALGAN / PINEX / TEMPRA 500 MG STRIP - 1S

TEST-ANALYSE

=====

=====

Test CIP 3201 DESAGREGATION S1 - Type N U/M du Test secondes

===== COMPRIMES EFFERVESCENTS

Valeur Théorique	Minimum Interne	55,000000	Mini. Doss. Tech.	55,000000
	Maximum Interne	100,000000	Maxi. Doss. Tech.	100,000000

Résultat (C) par HAVEZCE le 29/06/04

Décision (A) par MARTINF2 le 29/06/04

Bulletin de Contrôle 70,000000

TEST-ELEMENTAIRES

=====

Ech.	Résultat (0) Etat	Effectué par	Décision	Prise par
1	70,000000 C	HAVEZCE	A	MARTINF2 Repr.Part. 01

TEST-ANALYSE

=====

=====

Test CA 3206 PH S1 Type N U/M du Test

=====

Valeur Théorique	Minimum Interne	5,800000	Mini. Doss. Tech.	5,800000
	Maximum Interne	6,100000	Maxi. Doss. Tech.	6,100000

Résultat (C) par HAVEZCE le 29/06/04

Décision (A) par MARTINF2 le 29/06/04

Bulletin de Contrôle 5,910000

TEST-ELEMENTAIRES

=====

Ech.	Résultat (2) Etat	Effectué par	Décision	Prise par
1	5,910000 C	HAVEZCE	A	MARTINF2 Repr.Part. 01

GPA3LDE1

LABORATOIRE DE CONTROLE

le 29/06/04

à 16:50:51

D O S S I E R D ' A N A L Y S E

Article 1086209

Lot H0793 01 Qté 74000,0000 EA Nb. de Palettes 24 Nb.de Contenants 24

Fabricant

Réf Client

Date de Fabrication 16/06/04

Référence 1 PRCAPP

Référence 2 1338

Date de Péremption 16/06/08

Pris en Charge le 21/06/04 Date de Recontrôle 16/08/04

N° Analyse 2406270

Réf.1 Monographie PARA 06

Réf.2 Monographie

Monographie 2007

DAFALGAN / EFFERALGAN / PINEX / TEMPRA 500 MG STRIP - 1S

TEST-ANALYSE

=====

=====

Test IP 1618 PARACETAMOL S1 Type A U/M du Test

=====

Spécification ESSAI EXACT

Résultat (C) par HAVEZCE le 29/06/04

Décision (A) par MARTINF2 le 29/06/04

Bulletin de Contrôle ESSAI EXACT

TEST-ELEMENTAIRES

=====

Ech. de	à	Etat	Effectué par	Décision	prise par
1	1	C	HAVEZCE	A	MARTINF2

TEST-ANALYSE

=====

=====

Test DP 1550 PARACETAMOL S1 Type N U/M du Test mg/cp

=====

Valeur Théorique	500,000000	Minimum Interne	475,000000	Mini. Doss. Tech.	475,000000
		Maximum Interne	525,000000	Maxi. Doss. Tech.	525,000000

Résultat (C) par HAVEZCE le 29/06/04

Décision (A) par MARTINF2 le 29/06/04

Bulletin de Contrôle 497,100000

TEST-ELEMENTAIRES

=====

Ech.	Résultat (1)	Etat	Effectué par	Décision	Prise par
2	497,200000	C	HAVEZCE	A	MARTINF2 Repr.Part. 01
3	497,000000	C	HAVEZCE	A	MARTINF2 Repr.Part. 01

GPA3LDE1

LABORATOIRE DE CONTROLE

le 29/06/04

à 16:50:51

D O S S I E R D ' A N A L Y S E

Article 1086209

Lot H0793 01 Qté 74000,0000 EA Nb. de Palettes 24 Nb.de Contenants 24

Fabricant

Réf Client

Date de Fabrication 16/06/04

Référence 1 PRCAPF

Référence 2 1338

Date de Péremption 16/06/08

Pris en Charge le 21/06/04 Date de Recontrôle 16/08/04

N° Analyse 2406270

Réf.1 Monographie PARA 06

Réf.2 Monographie

Monographie 2007 DAPALGAN / EFFERALGAN / PINEX / TEMPRA 500 MG STRIP - 1S

TEST-ANALYSE

=====

=====

Test CC 3232 CONTROLE CONDITIONNEMENT S1 Type A U/M du Test

=====

Spécification CONFORME A LA NOMENCLATURE

Résultat (C) par PINASSEAU le 29/06/04

Décision (A) par MARTINF2 le 29/06/04

Bulletin de Contrôle CONFORME A LA NOMENCLATURE

TEST-ELEMENTAIRES

=====

Ech. de	à	Etat	Effectué par	Décision	prise par
1	1	C	PINASSEAU	A	MARTINF2

TEST-ANALYSE

=====

=====

Test DAQ 3237 DECISION ASSURANCE QUALITE S1 Type A U/M du Test

=====

Spécification DOSSIER APPROUVE

Résultat (C) par PINASSEAU le 29/06/04

Décision (A) par MARTINF2 le 29/06/04

Bulletin de Contrôle DOSSIER APPROUVE

TEST-ELEMENTAIRES

=====

Ech. de	à	Etat	Effectué par	Décision	prise par
1	1	C	PINASSEAU	A	MARTINF2

*** FIN DU DOSSIER ***

Annexe 5 :

**« Extrait de dossier de lot concernant le contrôle
d'aspect. »**

LABORATOIRES X.		
Date : 05-12-2003	Monographie : DLOTPARA06/3 COND	Remplace : DLOTPARA06/2 COND
Rédigé par : <i>Animateur Qualité</i>	Vérfié par <i>Pharmacien Production</i>	Approuvé par <i>Responsable Qualité Usine</i>

CONTRÔLES D'ASPECT ET D'ETANCHEITE DES STRIPS

- Afin de connaître la taille de l'échantillon à prélever et à contrôler se reporter au tableau ci-dessous.
- Au démarrage du lot de conditionnement :
 - cocher la case correspondante à la présentation à produire,
 - prendre connaissance du nombre de boîtes à prélever et à contrôler
 - mettre un visa et la date.
- Chaque responsable d'équipe doit viser et dater pour signaler qu'il a pris connaissance du nombre de boîtes à contrôler.

Chaîne	Présentation (cocher la case)	Nbre de boîtes à prélever	Contrôles à réaliser	Visa	Date
21 22 25	8 cps	12 boîtes	v Contrôler l'étanchéité sur les 8 premières boîtes entières et le strip du dessous des 4 autres boîtes (face imprimée en dessous) v Contrôler l'aspect des comprimés sur les 20 premiers cps
	16 cps	8 boîtes	v Contrôler l'étanchéité sur les 4 premières boîtes entières et le strip du dessous des 4 autres boîtes (face imprimée en dessous) v Contrôler l'aspect des comprimés sur les 20 premiers cps
	20 cps	4 boîtes	v Contrôler l'étanchéité sur les 4 boîtes entières v Contrôler l'aspect des comprimés sur les 20 premiers cps
	32 cps	4 boîtes	v Contrôler l'étanchéité sur 5 strips de chaque boîte pris sur le dessous de la boîte (face imprimée en dessous) v Contrôler l'aspect des comprimés sur les 20 premiers cps

IMPORTANT

Au démarrage, contrôler l'intégrité du 1^{er} carton de groupage ainsi que des boîtes qui s'y trouvent :

N° carton contrôlé	Visa

LABORATOIRES X.

Date : 05-12-2003	Monographie : DLOTPARA06/3 COND	Remplace : DLOTPARA06/2 COND
Rédigé par : <u>Animateur Qualité</u>	Vérifié par <u>Pharmacien Production</u>	Approuvé par <u>Responsable Qualité Usine</u>

BILAN CONTROLE STATISTIQUE

	DEFAUTS CLASSE 1 NQA : 0,01 A : 0 R : 1	DEFAUTS CLASSE 2 NQA : 0,25 A : 3 R : 4	DEFAUTS CLASSE 3 NQA : 1.5 A : 14 R : 15	DEFAUTS CLASSE 4 NQA : 4 A : 21 R : 22
	Strip non étanche Absence ou erreur n° lot ou date peremp. / S/ étui ou strip Cps étrangers ou ayant erreur gravure ou barette Cps contenant éléments étrangers (part. métalliques...) Erreur étui au hors vign. Cps contenant éléments étrangers (graisse, papier...) Absence de notice vignette Usibilité défaut du lot ou date peremp. / S/ strip ou étui Strip défectueux (déchiré, mal coupé) Strip mal soudé / larg Scell. < 5mm Comprimés bivrés Cps arrachés Strip bont. 4 cps dont 1 cassé Notice abimée Cps bien ébréchés Amorce de brivage Cps avec défaut collage prononcé Cps ayés fortement / tranchés Cps ébréchés mineurs Cps légèrement tachés Etui rayé, mal fermé			
<i>Total fin de lot par classe</i>				
<i>Conforme / Non Conforme</i>				
<i>Date & Visa</i>				

Un lot est conforme si le nombre de défauts trouvé par classe est inférieur à la norme donnée par les NQA.

Annexe 6 :

**« Feuille de relevé des défauts : conditionnements
tube, sachet, strip : nouvelle version. »**

Norm. Produit	Effectif du Lot	Visa
Code Produit	Effectif de l'Echantillon	N° de Chaîne
Lot PSO	Lettre code	Date de compression
Lot PF	Niveau de contrôle	Date de peremption

Nb def.		TUBE		STRIP		SACHET	
DEFAUTS DE CLASSE 1 NQA: 0.01		Absence ou erreur marquage sur étui, bouchon Cpr étranger ou erreur de gravure ou de barette Cpr contenant des éléments étrangers Erreur d'étui, tube, bouchon, notice, vignette,	Absence ou erreur de marquage sur strip ou étui Cpr étranger ou erreur de gravure ou barette Cpr contenant des éléments étrangers Erreur d'étui, aluminium, notice, vignette Strip mal soudé, non étanche			Absence, erreur de marquage étui, sachet Poudre contenant des éléments étrangers Erreur d'étui, complexe, notice, vignette Sachet mal soudé, déchiré, non étanche	
A:							
R:							
Total:							
DEFAUTS DE CLASSE 2 NQA: 0.25		Tube sale (poussière au fond du tube) Tube et/ou bouchon défectueux Cpr surnuméraire ou manquant Absence de notice, vignette Défaut de marquage mais reste lisible Cpr friable, dureté non conforme Cpr clivé, cassé	Cpr surnuméraire ou manquant Absence de notice, vignette défaut de marquage mais reste lisible Cpr friable, dureté non conforme Cpr clivé, cassé Strip défectueux			Défaut de marquage mais reste lisible Etui contenant 1 ou plusieurs sachets vides. Etui contenant sachet en + ou en - Sachet avec raccord Absence de notice, vignette.	
A:							
R:							
Total:							
DEFAUTS DE CLASSE 3 NQA: 1.5		Cpr arraché, ébréché, rayé, souillé, avec une amorce de clivage, ayant un défaut de collage prononcé. Notice abimée	Cpr arraché, ébréché, rayé, souillé, avec une amorce de clivage, ayant un défaut de collage prononcé Notice abimée			Décalage du complexe et du texte Notice abimée	
A:							
R:							
Total:							
DEFAUTS DE CLASSE 4 NQA: 4		Cpr ébréché mineur, rayé mineur, ayant un léger défaut de collage, taché (huile de paraffine ou graisse alimentaire) Tube difficile à ouvrir, poussièreux, rayé Etui rayé, mal fermé	Cpr ébréché mineur, rayé mineur ayant un léger défaut de collage, taché (huile de paraffine ou graisse alimentaire) Strip rayé Etui rayé, mal fermé			Défaut d'aspect qualitatif sachet Etui rayé, mal fermé	
A:							
R:							
Total:							

Cpr=comp-primé

Annexe 7 :

« NQA en fonction de l'effectif du lot .»

Effectif du lot	Effectif de l'échantillon	Lettre code	NQA											
			0.01		0.25		1.5		4					
			Accepté	Refusé	Accepté	Refusé	Accepté	Refusé	Accepté	Refusé				
2 à 8	2	A	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1		
9 à 15	2	A	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1		
16 à 25	2	B	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1		
26 à 50	2	C	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1		
51 à 90	2	C	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1		
91 à 150	3	D	0	1	0	1	0	1	0	1	1	2		
151 à 280	5	E	0	1	0	1	0	1	0	1	1	2		
281 à 500	8	F	0	1	0	1	0	1	1	2	1	2		
501 à 1200	13	G	0	1	0	1	0	1	1	2	2	3		
1201 à 3200	20	H	0	1	0	1	0	1	1	2	3	4		
3201 à 10000	32	J	0	1	0	1	0	1	2	3	5	6		
10001 à 35000	50	K	0	1	1	2	1	2	3	4	6	7		
35001 à 150000	80	L	0	1	1	2	1	2	5	6	8	9		
150001 à 500000	125	M	0	1	1	2	1	2	6	7	10	11		
500001 et +	200	N	0	1	2	3	2	3	8	9	10	11		

Annexe 8 :

**« Prélèvements pour contrôle d'aspect sur Produit
Fini. »**

Annexe 9 :

« Feuille de relevé des défauts : ancienne version . »

**FICHE MANUSCRITE DE CONTROLE D'ASPECT
CONDITIONNEMENT SACHET**

PRODUIT	EFF. LOT	L. CODE	EFF. ECH	NIV	CTRL	CHAINE	Date compression
LOT FAB	35001 à 150000	L	80	1	R		
CODE P.F. / / / / / / / /	INITIALES LABORANTINS		REGLE	LOT COND		PEREMP.	
DESIGNATION:							
CODE P.F. / / / / / / / /	INITIALES LABORANTINS		REGLE	LOT COND		PEREMP.	
DESIGNATION:							
CODE P.F. / / / / / / / /	INITIALES LABORANTINS		REGLE	LOT COND		PEREMP.	
DESIGNATION:							
CODE P.F. / / / / / / / /	INITIALES LABORANTINS		REGLE	LOT COND		PEREMP.	
DESIGNATION:							
CODE P.F. / / / / / / / /	INITIALES LABORANTINS		REGLE	LOT COND		PEREMP.	
DESIGNATION:							

Ref : Nb def.

FAUTS	2		Absence ou erreur de numéro de lot ou de date de péremption sur l'étui
DE	9		Erreur d'étui, complexe notice, vignette
CLASSE 1	11		Absence ou erreur de numéro de lot ou de date de péremption sur les sachets
QA: 0.01	12		Poudre contenant des éléments étrangers (particules métalliques, éclats de verre....)
FAUTS	20		Mauvaise lisibilité du numéro de lot ou de la date de péremption sur l'étui ou le sachet
DE	21		Etui contenant 1 ou plusieurs sachets vides.
CLASSE 2	22		Etui contenant 1 ou plusieurs sachets en plus ou en moins
QA: 0.25	23		Sachet mal soudé, percé, déchiré, non étanche
	24		Sachet avec raccord
	37		Absence de notice, vignette.
FAUTS	57		Décalage du complexe et du texte
DE	58		Notice abimée
CLASSE 3	59		Largeur de scellage insuffisant(moins de 3 stries)
QA: 1.5			
FAUTS	88		Etui rayé
DE	89		Etui mal fermé (pattes)
CLASSE 4	92		Défaut d'aspect qualitatif sachet (abimé, rayé, tâché, noici, sali, froissé...)
QA: 4			

**FICHE MANUSCRITE DE CONTROLE D'ASPECT
CONDITIONNEMENT TUBE**

PRODUIT	EFF. LOT	L. CODE	EFF. ECH	NIV	CTRL	CHAINE	Date compression
LOT FAB	> à 500000 CPS	N	200	1	R		
CODE P.F. / / / / / / / /	INITIALES LABORANTINS	REGLE	LOT COND	PEREMP.			
DESIGNATION :							
CODE P.F. / / / / / / / /	INITIALES LABORANTINS	REGLE	LOT COND	PEREMP.			
DESIGNATION :							
CODE P.F. / / / / / / / /	INITIALES LABORANTINS	REGLE	LOT COND	PEREMP.			
DESIGNATION :							
CODE P.F. / / / / / / / /	INITIALES LABORANTINS	REGLE	LOT COND	PEREMP.			
DESIGNATION :							
CODE P.F. / / / / / / / /	INITIALES LABORANTINS	REGLE	LOT COND	PEREMP.			
DESIGNATION :							

Ref : Nb def.

DEFAUTS DE CLASSE 1	1	Erreur d'étui, tube, notice, vignette
	2	Absence ou erreur de numéro de lot ou de date de péremption sur l'étui
NQA: 0.01	3	Absence ou erreur de bouchon
: 0	4	Comprimé étranger
: 1	5	Comprimés contenant des éléments étrangers (particules métalliques, éclats de verre, caoutchouc, bois...)
Total :	6	Erreur de gravure ou de barrette sur le comprimé
	8	Absence ou erreur de marquage de n° de lot ou date de péremption sur le bouchon
DEFAUTS DE CLASSE 2	30	Comprimés contenant des éléments étrangers (cheveux, graisse, papier ...)
	31	Tubes sales (poussière au fond du tube)
NQA: 0.25	32	Tubes défectueux (trous ou éclatement de la paroi)
: 2	33	Bouchon défectueux ou tube mal bouché
: 3	34	Tube incomplet (manque 1 ou plusieurs comprimés)
	35	Tube surchargé (1 comprimé ou 1 morceau de comprimé en plus)
	36	Tube contenant X comprimés dont plus d'un comprimé cassé à l'intérieur du tube
	37	Absence de notice, vignette
	38	Lisibilité défectueuse du n° de lot ou de la date de péremption sur le bouchon...
	40	Lisibilité défectueuse du n° de lot ou de la date de péremption sur l'étui
	39	Comprimés mous ou poids non conforme (pression faible)
Total :	52	Comprimés clivés
DEFAUTS DE CLASSE 3	50	Comprimés fortement tachés sur tranche par noircissement (feutre ou matrice)
	51	Comprimés rayés et souillés sur une ou deux faces (tapis transporteur)
NQA: 1,5	53	Comprimés arrachés
: 8	54	Tube contenant X comprimés + 1 morceau de comprimé à l'intérieur du tube
: 9	55	Tube contenant X comprimés dont 1 comprimé cassé à l'intérieur du tube
	58	Notice abimée
	70	Comprimés bien ébréchés (> ou = 3 mm ²)
	71	Amorce de clivage
	72	Tube rayé
Total :	90	Comprimés ayant un défaut de collage prononcé
DEFAUTS DE CLASSE 4	80	Comprimés légèrement tachés sur tranche par noircissement (feutre ou matrice)
	82	Comprimés rayés fortement sur tranche (grippage)
NQA: 4	83	Comprimés ayant un léger défaut de collage
: 10	84	Comprimés ébréchés mineurs (< 3 mm ²)
: 11	85	Comprimés légèrement tachés (petits points)
	86	Comprimés avec un défaut d'aspect du chanfrein
	87	Tube difficile à ouvrir
		Tube poussiéreux
	88	Etui rayé
Total :	89	Etui mal fermé (pattes)

Annexe 10 :

« NQA et classifications des défauts des formes strip, sachet et tube. Comparaison avec les valeurs NQA des guidelines A et B et de la SFSTP. »

STRIP Comprimes GA1- Ancienne version

Selon Guidelines A et B

Selon SFSTP

Class 1 NQA=0.01	Absence ou erreur N° de lot ou date pér sur létui Cps étrangers Cps cont des élmts étrgrs (p.met, verre, caoutc, bois) Erreur de gravure ou de barette sur le cp Erreur d'étui, alu, notice, vignette Absence ou erreur N° de lot ou date pér sur le strip	critique critique critique critique critique critique	None permet None permet None permet None permet None permet None permet	0 défaut 0 défaut 0 défaut 0 défaut 0 défaut 0 défaut	class 1 class 1 class 1 class 1 class 1 class 1
class 2 NQA=0.25	Cps cont des élmts étrgrs (cheveux, graiss, papier) Absence de notice, vignette Lisibilité défaut N° de lot, date sur strip ou étui Cps mous ou pds non conforme (pression faible) Strip défectueux (déchirure avec trou, mal coupé) Strip mal soudé, non étanche, largeur scell<2.5mm Strip incomplet: manque 1 ou plusrs cps Strip surchargé: 1 morceau de cp en plus Strip contenant :+ d'un cp cassé Cps clivés	critique critique critique majeur majeur majeur majeur majeur	None permet None permet 0.065/0.4 dep ° de comprehension NQA=0.65 NQA=0.4 NQA=1 None permet None permet NQA=0.65 NQA=0.65	0 défaut 0 défaut critique critique critique critique /	class 1 class 1 0 défaut ou majeur class 2 class 2 class 2 class 2 class 3 class 2
class 3 NQA=1.5	Cps fortement tachés sur la tranche par noircissement Cps rayés et souillés sur une ou deux faces Cps arrachés Strip cont 3 cps+1 morceau cp à l'intérieur Strip cont 4 cps dt 1 cp cassé à l'intérieur Notice abimée Cps bien ébréchés Amorce de clivage Cps ayant un défaut de collage prononcé	mineur mineur majeur majeur mineur majeur majeur mineur	NQA=2.5 NQA=2.5 NQA=0.65 NQA=0.65 NQA=0.65 NQA=1 NQA=0.65 NQA=0.65 NQA=2.5	critique critique critique majeur majeur	class 2 class 2 class 2 class 3 class 3 class 2 ou class 4 -depend compréh class 3 class 3 class 3
class 4 NQA=4	Strips rayés Cps légèrement tachés sur tranche par noircissement Cps rayés fortement sur la tranche par grippage Cps ayant un léger défaut de collage Cps ébréchés mineurs Cps légèrement tachés (petits points noirs) Cps avec un défaut d'aspect du chanfrein Etui rayé Etui mal fermé (pattes)	mineur mineur mineur Non critical mineur mineur Non critical mineur mineur	NQA=1 NQA=2.5 NQA=2.5 NQA=4 NQA=2.5 NQA=2.5 NQA=4 NQA=1 NQA=1	majeur mineur majeur mineur mineur mineur mineur mineur	class 3 class 4 class 3 class 4 class 4 class 4 class 4 class 4 class 4

Rouge: NQA trop élevé par rapport au référentiel
Vert: NQA plus sévèrement classé que le référentiel

STRIP Comprimes GA1- Nouvelle version

Selon Guidelines A et B

Selon SFSIP

Class 1 NQA=0,01	Absence ou erreur de marquage sur strip ou étui Cps étranger ou erreur de gravure ou de barrette Cps contenant des éléments étrangers Erreur d'étui, alu, notice, vignette Strip mal soudé, non étanche	critique critique critique critique majeur	None permit None permit None permit None permit NQA=1	0 défaut class 1 class 1 class 1 class 1 class 2
class 2 NQA=0,25	Cpr surnuméraire ou manquant Absence de notice, vignette Défaut de marquage mais reste lisible Cpr friable, dureté non-conforme Cpr clivé, cassé Strip defectueux	critique critique majeur majeur majeur	None permit None permit NQA=0,4 NQA=0,65 NQA=0,65 NQA=0,4	0 défaut class 1 class 1 class 2 class 2 class 2
class 3 NQA=1,5	Cpr arraché, ébréché rayé, souillé avec une amorce de clivage ayant un défaut de collage prononcé Notice abimée	majeur mineur majeur mineur mineur	NQA=0,65 NQA=2,5 NQA=0,65 NQA=2,5 NQA=1	critique class 2 class 2 class 3 class 3 class 3
class 4 NQA=4	Cpr ébréché mineur, rayé mineur, ayant un léger défaut de collage prononcé taché (huile de paraffine ou graisse alimentaire) Strip rayé Etui rayé, mal fermé	mineur Non critical mineur mineur mineur	NQA=2,5 NQA=4 NQA=2,5 NQA=1 NQA=1	mineur class 4 class 4 critique class 4 class 4

Rouge: NQA trop élevé par rapport au référentiel
Vert: NQA plus sévèrement classé que le référentiel

SACHET GA1 - Ancienne version

Class 1 NQA=0,01	abs ou erreur N° de lot ou date per sur étui Erreur étui, complex notice, vignette abs ou erreur N° de lot ou date per sur sachets Poudre contenant éléments étrger (par .metal, eci de verr
class 2 NQA=0,25	Mauvais lisib du N° de lot, date de per sur l'étui ou sach Etui contenant 1 ou plusieurs sach vides Etui contenant 1 ou plusieurs sach en + ou en - Sachet mal soudé, perçé, déchiré, non étanche Sachet avec raccord
class 3 NQA=1,5	Absence de notice, vignette Décalage du complex et du texte Notice abimée
class 4 NQA=4	Largeur de scellage insuffi (moins de 3 stries) Etui rayé Etui mal fermé (patte) Asp qualit sach(abimé, rayé taché, noici .sali.froissé)

Selon Guidelines A et B

	None permet None permet None permet None permet
majeur	NQA=0,4
majeur	NQA=0,4
mineur	NQA=0,4 NQA=1 dep de l'impact sur contenu NQA=1
mineur	None permet
mineur	NQA=1
mineur	NQA=1
mineur	NQA=1
mineur	NQA=1
mineur	NQA=1

Selon SFSTP

0 défaut	class 1
0 défaut	class 1
0 défaut	class 1
0 défaut	class 1
critique	class 1 ou 3 fet lisibilité
critique	class 2
critique	class 2
majeur	class 3
0 défaut	class 1
majeur	class 3
majeur	class2/ class 4 -depend du ° d' amput du texte
mineur	class 4
mineur	class 4
depend	dépend défaut: class 2 , 3 ou 4

SACHET GA1 - Nouvelle version

Class 1 NQA=0,01	Absence, erreur de marquage étui, sachet, Poudre contenant éléments étrger Erreur d'étui, complexe, notice, vignette Sachet mal soudé, perçé, déchiré, non étanche
class 2 NQA=0,25	Défaut de marquage mais reste lisible Etui contenant 1 ou plusieurs sachets vides Etui contenant sachet en + ou en - Sachet avec raccord
class 3 NQA=1,5	Absence de notice, vignette Décalage du complex et du texte Notice abimée
class 4 NQA=4	Asp qualitatif sachet Etui rayé, mal fermé

Selon Guidelines A et B

	None permet None permet None permet
majeur	NQA=0,4
majeur	NQA=0,4
majeur	NQA=0,4
mineur	NQA=1
mineur	None permet
mineur	NQA=1
mineur	NQA=1
mineur	NQA=1
mineur	NQA=1

Selon SFSTP

0 défaut	class 1
0 défaut	class 1
0 défaut	class 1
critique	class 2
critique	class 2
critique	class 2
majeur	class 3
0 défaut	class 1
majeur	class 3
mineur	class 4
mineur	class 4

TUBES Comprimes GA1 - Nouvelle version

Selon Guidelines A et B

Selon SFSTP

Class 1 NQA=0.01	Absence ou erreur de marquage sur strip ou étui Cps étranger ou erreur de gravure ou de barrette Cps contenant des éléments étrangers Erreur d'étiquetage, alt., notice, vignette	critique critique critique critique	None permit None permit None permit None permit	0 défaut 0 défaut 0 défaut 0 défaut	class 1 class 1 class 1 class 1
class 2 NQA=0.25	Tube sale (poussière au fond du tube) Tube et/ou bouchon défectueux Cpr surnuméraire ou manquant Absence de notice, vignette Défaut de marquage mais reste lisible Cpr friable, dureté non-conforme Cpr clivé, cassé	mineur mineur critique critique majeur majeur majeur	NQA=1 NQA=0.4 None permit None permit NQA=0.4 NQA=0.65 NQA=0.65	critique critique 0 défaut 0 défaut critique critique critique	class 2 class 2 class 1 class 1 class 2 class 2 class 2
class 3 NQA=1.5	Cpr arraché, ébréché rayé, souillé avec une amorce de clivage ayant un défaut de collage prononcé Notice abîmée	majeur mineur majeur mineur	NQA=0.65 NQA=2.5 NQA=0.65 NQA=2.5	critique critique majeur majeur	class 2 class 2 class 3 class 3
class 4 NQA=4	Cpr ébréché mineur, rayé mineur, ayant un léger défaut de collage prononcé taché (huile de paraffine ou graisse alimentaire) Tube difficile à ouvrir, rayé Tube poussiéreux Etui rayé, mal fermé	mineur Non critical mineur mineur mineur mineur	NQA=2.5 NQA=4 NQA=2.5 NQA=1 NQA=1 NQA=1	mineur mineur critique non critique majeur mineur	class 4 class 4 class 2 class 4 class 3 class 4

NOM - PRENOMS : **CLENET - de LA VILLEON Diane-Hélène**

TITRE de la THESE :

**DU CONTROLE A LA LIBERATION DES LOTS
(EXEMPLE DU CONTROLE D'ASPECT SUR LES COMPRIMES EFFERVESCENTS)**

RESUME de THESE :

La mise en place d'un système d'Assurance Qualité se construit autour d'un ensemble d'activités qui permettent de s'assurer que le produit fini répond aux exigences d'efficacité, de sécurité et de qualité.

Le thème de cet ouvrage se concentre sur les activités de contrôle et de libération des lots. Ces deux activités sont liées : la première génère des résultats et des informations sur la qualité du lot, la deuxième traite et analyse ces informations afin de statuer sur la qualité globale de ce lot.

Dans une première partie, les grands principes de l'Assurance Qualité sont rappelés. Les principaux référentiels réglementaires sont définis, comme ceux du guide des Bonnes Pratiques de Fabrication et notamment ceux de la norme ISO 9001 : 2000. Tout au long de cet ouvrage, un parallèle est réalisé pour montrer l'application des exigences de cette norme à travers les activités de contrôle et de libération.

Dans une deuxième partie, l'exemple du contrôle d'aspect réalisés sur les produits finis sera détaillée. Quels sont les éléments de la mise en place de ces contrôles ? Comment les réalise-t-on concrètement ? Quels types de documents peuvent être utilisés sur le terrain ?

Enfin, il sera défini l'activité de libération de lots qui est l'étape clef et obligatoire par laquelle passent tous les lots de produits finis.

L'objectif de cette thèse est d'avoir une vue d'ensemble des étapes de vérification par lesquelles le produit fini doit passer avant de pouvoir être distribué et commercialisé.

MOTS CLEFS : (6 max) Contrôle, Libération, Assurance Qualité, BPF, Produit Fini, défaut.

PRESIDENT : Monsieur Alain TRUCHAUD,
Professeur de Pharmacie Galénique et Industrielle
Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESEURS : Madame Hélène GAUTIER,
Maître de Conférences de Pharmacie Galénique
Faculté de Pharmacie de Nantes

Monsieur Christophe RAVAUD,
Pharmacien, Responsable du service Assurance Qualité-Production,
Bristol Myers Squibb - UPSA, site d'Agen.

ADRESSE DE L'AUTEUR :

Diane- Hélène CLENET - de LA VILLEON
10, rue de l'aumônerie - Sainte Gemme la plaine 85400

BU.SANTE
NANTES