

UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR

\*\*\*\*\*

FACULTE DE MEDECINE, DE PHARMACIE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE



ANNEE 2011

N°30

**Assurance Qualité en Recherche et Développement :  
Qualification d'un Appareil et Elaboration des  
documents de contrôle du nettoyage et de  
Conditionnement**

**THESE**

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**(DIPLÔME D'ETAT)**

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

**Le 02 Avril 2011**

Par

**Mademoiselle Aïda SALL**

*Née le 29 avril 1985 à Dakar (SENEGAL)*

**MEMBRES DU JURY**

**PRESIDENT :**

**M. Cheikh Saad Bouh BOYE : Professeur**

**MEMBRES :**

**M. Mounibé DIARRA : Professeur**

**Mme. Ndeye Coumba Kane TOURE : Professeur**

**Mme. Amy Gassama SOW : Maître de Conférences agrégée**

**DIRECTEUR DE THESE :**

**M. Cheikh Saad Bouh BOYE : Professeur**

**Co-DIRECTEURS**

**M Abdoulaye SECK : Assistant**

TH. M 47487

# UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR

FACULTE DE MEDECINE DE PHARMACIE  
ET D'ODONTO – STOMATOLOGIE

DECANAT & DIRECTION

DOYEN

M. ABDARAHMANE DIA

PREMIER ASSESSEUR

AMADOU DIOUF

DEUXIEME ASSESSEUR

M. MALICK SEMBENE

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

M. SEYBATOUMAGATTE NDAW

DAKAR, LE 07 FEVRIER 2011

# LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT PAR GRADE

ANNEE UNIVERSITAIRE 2010-2011

## I. MEDECINE

### PROFESSEURS TITULAIRES

M. José Marie		AFOUTOU	Histologie-Embryologie
M. Mamadou		BA	Pédiatrie
M. Mamadou		BA	Urologie
M. Serigne Abdou		BA	Cardiologie
M. Moussa		BADIANE	Radiologie
M. Seydou Boubakar		BADIANE	Neurochirurgie
M. Cheikh Ahmed Tidiane		CISSE	Gynécologie-Obstétrique
M. Fallou		CISSE	Physiologie
M. Moussa Fafa		CISSE	Bactériologie-Virologie
§ M. Jean Marie		DANGOU	Anatomie et Cytologie Patho.
M. Abdarahmane		DIA	Anatomie-Chirurgie Générale
Mme Anta	TAL	DIA	Médecine Préventive
M. Baye Assane		DIAGNE	Urologie
*M. Mame Thierno		DIENG	Dermatologie
M. Amadou Gallo		DIOP	Neurologie
M. Bernard Marcel		DIOP	Maladies Infectieuses
*M. EL Hadj Malick		DIOP	O-R-L
Mme Thérèse MOREIRA		DIOP	Médecine Interne
M. Alassane		DIOUF	Gynécologie-Obstétrique
M. Boucar		DIOUF	Néphrologie
M. Raymond		DIOUF	O.R.L
M. Souvasin		DIOUF	Orthopédie-Traumatologie
M. Babacar		FALL	Chirurgie Générale
M. Ibrahima		FALL	Chirurgie Pédiatrique
Mme Sylvie	SECK	GASSAMA	Biophysique
Mme Gisèle	WOTO	GAYE	Anatomie Pathologique
M. Oumar		GAYE	Parasitologie
§ M. Lamine		GUEYE	Physiologie
M. Momar		GUEYE	Psychiatrie
*M. Serigne Maguèye		GUEYE	Urologie
M. Abdoul Almamy		HANE	Pneumophtisiologie
+*M. Mamadou Mourtalla		KA	Médecine Interne
M. Abdoul		KANE	Cardiologie
M. Assane		KANE	Dermatologie
M. Victorino		MENDES	Anatomie Pathologique
M. Jean Charles		MOREAU	Gynécologie-Obstétrique
M. Abdoulaye		NDIAYE	Anatomie-Orthopédie-Trauma
*M. Madoune Robert		NDIAYE	Ophtalmologie
M. Mouhamadou		NDIAYE	Chirurgie Thoracique&Cardio-vasculaire
M. Mouhamadou Mansour		NDIAYE	Neurologie
*M. Abdou		NIANG	CM / Néphrologie
Mme Mbayang	NDIAYE	NIANG	Physiologie
M. Issa		NDIAYE	O.R.L

M. Ousmane	NDIAYE	Pédiatrie
M. Papa Amadou	NDIAYE	Ophtalmologie
M. Alain Khassim	NDOYE	Urologie
*M. Mamadou	NDOYE	Chirurgie Infantile
*M. Youssooupha	SAKHO	Neurochirurgie
M. Mohamadou Guélaye	SALL	Pédiatrie
M. Niama DIOP	SALL	Biochimie Médicale
M. Abdoulaye	SAMB	Physiologie
M. Mamadou	SARR	Pédiatrie
M. Moustapha	SARR	Cardiologie
§Mme Awa Marie COLL	SECK	Maladies Infectieuses
M. Seydina Issa Laye	SEYE	Orthopédie-Traumatologie
M. EL Hassane	SIDIBE	Endocrinologie-Métabolisme
		Nutrition-Diabétologie
M. Cheickna	SYLLA	Urologie
*M. Masserigne	SOUMARE	Maladies Infectieuses
M. Ahmad Iyane	SOW	Bactériologie-Virologie
M. Housseyn Dembel	SOW	Pédiatrie
M. Mamadou Lamine	SOW	Médecine Légale
*M. Papa Salif	SOW	Maladies Infectieuses
Mme.Haby SIGNATE	SY	Pédiatrie
M. Mouhamadou Habib	SY	Orthopédie-Traumatologie
*M. Cheikh Tidiane	TOURE	Chirurgie Générale
M. Meïssa	TOURE	Biochimie Médicale

---

+ Disponibilité

\* Associé

§ Détachement

## MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mme Mariame GUEYE	BA	Gynécologie-Obstétrique
M. Momar Codé	BA	Neurochirurgie
M. Mamadou Diarrah	BEYE	Anesthésie-Réanimation
M. Boubacar	CAMARA	Pédiatrie
M. Ahmadou	DEM	Cancérologie
+ *M Ibrahima	DIAGNE	Pédiatrie
M. Bay Karim	DIALLO	O.R.L
M. Djibril	DIALLO	Gynécologie-Obstétrique
*+M. Issakha	DIALLO	Santé Publique
M. Maboury	DIAO	Cardiologie
M. Alassane	DIATTA	Biochimie Médicale
M. Charles Bertin	DIEME	Orthopédie-traumatologie
M. Madieng	DIENG	Chirurgie Générale
M. Yémou	DIENG	Parasitologie
M. El Hadj Ibrahima	DIOP	Orthopédie-Traumatologie
M. Ibrahima Bara	DIOP	Cardiologie
M. Mamadou	DIOP	Anatomie
M. Saïd Norou	DIOP	Médecine Interne
M. Saliou	DIOP	Hématologie
Mme. Sokhna	DIOP	Radiologie
Mme. Elisabeth	DIOUF	Anesthésiologie-
Réanimation		
M. Mamadou Lamine	DIOUF	Hépatologie / Gastro-Entérologie
M. Saliou	DIOUF	Pédiatrie
Mme Awa Oumar	FALL	Hématologie Clinique
M. Pape Ahmed	FALL	Urologie
§ Mme. Mame Awa	FAYE	Maladies Infectieuses
M. Oumar	FAYE	Parasitologie
M. Oumar	KANE	Anesthésie-Réanimation
Mme Fatimata	LY	Dermatologie
*M. Mouhamadou	MBENGUE	Hépatologie / Gastro-Entérologie
§ M. Mamadou	MBODJ	Biophysique
*M. Claude	MOREIRA	Pédiatrie
*M. Cheikh Tidiane	NDOUR	Maladies Infectieuses
M. Oumar	NDOYE	Biophysique
M. Gabriel	NGOM	Chirurgie Pédiatrique
M. El Hadji	NIANG	Radiologie
Mme Suzanne Oumou	NIANG	Dermatologie
M. Abdoulaye	POUYE	CM / Médecine Interne
M. Moussa	SEYDI	Maladies Infectieuses
M. Omar	SYLLA	Psychiatrie
M. Abdourahmane	TALL	O.R.L
M. Mamadou Habib	THIAM	Psychiatrie

+ Disponibilité

\* Associé

§ Détachement

## CHARGES D'ENSEIGNEMENT

§ Mme Hassanatou TOURE	SOW	Biophysique
M. Oumar	FAYE	Histologie-Embryologie

## MAITRES-ASSISTANTS

Mme Fatou Diallo	AGNE	Biochimie Médicale
M. Abdoulaye	BA	Physiologie
Mme Aïssata LY	BA	Radiologie
M. EL Hadj Amadou	BA	Ophthalmologie
Mme Ndèye Méry DIA	BADIANE	Maladies Infectieuses
M. El Hadj Souleymane	CAMARA	Orthopédie-Traumatologie
Mme. Mariama Safiétou KA	CISSE	Médecine Interne
M. Mamadou Lamine	CISSE	Gynécologie-Obstétrique
M. André Vauvert	DANSOKHO	Orthopédie-Traumatologie
M. Daouda	DIA	Hépatologie / Gastro-Entérologie
Mme Ndèye Ramatoulaye	DIAGNE	Pédiatrie
M. Abdoulaye Séga	DIALLO	Histologie-Embryologie
M. Saïdou	DIALLO	Rhumatologie
* M. Babacar	DIAO	Urologie
M. Sylvie Audrey G.	DIOP	Maladies Infectieuses
*M. Oumar	DIARRA	Chirurgie Thoracique & Cardio-Vasculaire
M. Ansoumana	DIATTA	Pneumophtisiologie
M. Amadou Lamine	FALL	Pédiatrie
Mme Mame Coumba GAYE	FALL	Médecine du Travail
M. Babacar	FAYE	Parasitologie
*M. Serigne Modou Kane	GUEYE	Gynécologie-Obstétrique
M. EL Hadj Fary	KA	Clinique Médicale/Néphrologie
M. Ousmane	KA	Chirurgie Générale
M. Adama	KANE	Cardiologie
Mme Yacine Dia	KANE	Pneumophtisiologie
*M. Abdoul Aziz	KASSE	Cancérologie
M. Ibrahima	KONATE	Chirurgie Générale
M. Abdoulaye	LEYE	Clinique Médicale / Médecine Interne
M. Noël Magloire	MANGA	Maladies Infectieuses
Mme Aminata DIACK	MBAYE	Pédiatrie
Mme Ndèye Maïmouna NDOUR	MBAYE	Médecine Interne
M. Philipe Marc	MOREIRA	Gynécologie
M. Amadou Koura	NDAO	Neurologie
M. Assane	NDIAYE	Anatomie
M. Jean Louis Abdourahim	NDIAYE	Parasitologie Médicale
* M. Malick	NDIAYE	O.R.L.
M. Mor	NDIAYE	Médecine du Travail
M. Moustapha	NDIAYE	Neurologie
*M. Papa	NDIAYE	Médecine Préventive
*M. Souhaïbou	NDONGO	Médecine Interne
M. Jean Marc Ndiaga	NDOYE	Anatomie
Mme Marie DIOP	NDOYE	Anesthésie-Réanimation
M. Ndaraw	NDOYE	Neurochirurgie
M. Lamine	NIANG	Urologie
Mme Paule Aïda NDOYE	ROTH	Ophthalmologie

M. André Daniel	SANE	Orthopédie-Traumatologie
Mme Anne Aurore	SANKALE	Chirurgie plastique et reconstructive
Mme Anna	SARR	Médecine Interne
M. Ndéné Gaston	SARR	Biochimie Médicale
M. Amadou Makhtar	SECK	Psychiatrie
M. Gora	SECK	Physiologie
*M. Ibrahima	SECK	Médecine Préventive
Mme Fatou Samba D. NDIAYE	SENE	Médecine Interne
Mme Aïda	SYLLA	Psychiatrie
M. Assane	SYLLA	Pédiatrie
M. Kamadore	TOURE	Santé Publique
Mme Nafissatou Oumar	TOURE	Pneumologie
M. Silly	TOURE	Stomatologie
Mme Aïssatou Magatte	WANE	Ophthalmologie
M. Issa	WONE	Médecine Préventive

## ASSISTANTS

* M. Mady	BA	Médecine Préventive
Mme Nafissatou Ndiaye	BA	Anatomie Pathologique
M. Boubacar Samba	DANKOKO	Médecine Préventive
M. Mouhamadou Lamine	DIA	Bactériologie-Virologie
M Sidy Akhmed	DIA	Médecine du Travail
M. Chérif Mohamed M.	DIAL	Anatomie Pathologique
Mme. Mama SY	DIALLO	Histologie-embryologie
Mme. Marie Joseph	DIEME	Anatomie Pathologique
M. Dialo	DIOP	Bactériologie-Virologie
M. Blaise Félix	FAYE	Hématologie Médicale
Mme Roughyatou	KA	Bactériologie – Virologie
M. Aïnina	NDIAYE	Anatomie
M. Boucar	NDONG	Biophysique
Mme Fatou Bintou	SAR SARR	Physiologie
Mme. Abibatou	SALL FALL	Hématologie
M. Moussa	SECK	Hématologie
M. Mohamed Maniboliot	SOUMAH	Médecine légale
M. Roger Clément Kouly	TINE	Parasitologie Médicale

## CHEFS DE CLINIQUE-ASSISTANTS DES SERVICES UNIVERSITAIRES DES HOPITAUX

M. Idrissa	BA	Pédopsychiatrie
Mlle. Marie Louise	BASSENE	Hépatogastroentérologie
M. Malick	BODIAN	Cardiologie
M. Amadou Gabriel	CISS	Chirurgie Thoracique & Cardio. Vasc.
M. Mamadou	CISSE	Chirurgie Générale
M. Mouhamadou Moustapha	CISSE	Néphrologie
M. Mamadou	COUME	Médecine Interne
Mme Ndèye Fatou	COULIBALY	Orthopédie-Traumatologie
M. Abdoulaye	DANFA	Psychiatrie
M. Richard Edouard Alain	DEGUENONVO	O-R-L
M. Mohamed Tété Etienne	DIADHIOU	Gynécologie-Obstétrique
M. Moussa	DIALLO	Dermatologie
M. Demba	DIEDHIOU	Médecine Interne II

Mme	Mame Salimata	DIENE	Neurochirurgie
*M.	Mamadou Moustapha	DIENG	Cancérologie
M.	Pape Adama	DIENG	Chirurgie Thoracique & Cardio-Vasculaire
Mme.	Seynabou FALL	DIENG	Médecine Interne I
*Mme	Marie Edouard Faye	DIEME	Gynécologie Obstétrique
Melle.	Evelyne Siga	DIOM	O.R.L.
M.	Abdoulaye Ndoye	DIOP	Radiodiagnostic
M.	Pape Saloum	DIOP	Chirurgie Générale
M.	Rudolph	DIOP	Stomatologie
M.	Assane	DIOUF	Maladies Infectieuses
M.	Doudou	DIOUF	Cancérologie
M.	Lamine	FALL	Pédopsychiatrie
M.	Mohamed Lamine	FALL	Anesthésie-réanimation
Mm.	Anna Modji Basse	FAYE	Neurologie
M.	Papa Lamine	FAYE	Psychiatrie
*M.	Papa Moctar	FAYE	Pédiatrie
Mme.	Louise	FORTES	Maladies Infectieuses
M.	Pape Macoumba	GAYE	Cancéro-radiothérapie
M.	Aly Mbara	KA	Ophthalmologie
M.	Amadou Ndiassé	KASSE	Orthopédie-Traumatologie
M.	Yakham Mohamed	LEYE	Médecine Interne
M.	Alassane	MBAYE	Cardiologie
M.	Magatte	MBAYE	Gynécologie-Obstétrique
M.	Lamine	NDIAYE	Chirurgie Plastique et Reconstructive
M.	Mouhamadou Bamba	NDIAYE	Cardiologie
M.	Papa Ibrahima	NDIAYE	Anesthésie Réanimation
Mme	Ndèye Dialé Ndiaye	NDONGO	Psychiatrie
M.	Oumar	NDOUR	Chirurgie Pédiatrique
Mme	Marguerite Edith D.	QUENUM	Ophthalmologie
M.	Jean Claude François	SANE	Orthopédie-Traumatologie
Mme	Lala Bouna	SECK	Neurologie
Mme.	Marième Soda	DIOP	Neurologie
Melle	Adjaratou Dieynabou	SENE	Neurologie
M.	Alioune Badara	SOW	Neurologie
*M.	Amath	THIAM	Neurochirurgie
M.	Mbaye	THIAM	Urologie
		THIOUB	Neurochirurgie

## ATTACHE

M. El Hadji Amadou Lamine

BATHILY

Biophysique

+ Disponibilité

\* Associé

§ Détachement



## II. PHARMACIE

### PROFESSEURS TITULAIRES

M. Emmanuel	BASSENE	Pharmacognosie et Botanique
M. Cheikh Saad Bouh	BOYE	Bactériologie-Virologie
*M. Aynina	CISSE	Biochimie Pharmaceutique
Mme Aïssatou Gaye	DIALLO	Bactériologie-Virologie
Mme Aminata SALL	DIALLO	Physiologie Pharmaceutique
M. Mounibé	DIARRA	Physique Pharmaceutique
M. Alioune	DIEYE	Immunologie
*M. Amadou Moctar	DIEYE	Pharmacologie et Pharmacodynamie
M. Pape Amadou	DIOP	Biochimie Pharmaceutique
M. Amadou	DIOUF	Toxicologie
M. Babacar	FAYE	Pharmacologie et Pharmacodynamie
*M. Souleymane	MBOUP	Bactériologie-Virologie
*M. Omar	NDIR	Parasitologie

### MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

M. Mounirou	CISS	Toxicologie
M. Tandakha Ndiaye	DIEYE	Immunologie
M. Yérin Mbagnick	DIOP	Chimie Analytique
M. Djibril	FALL	Pharmacie Chimique & Chimie Orga.
M. Mamadou	FALL	Toxicologie
M. Bara	NDIAYE	Chimie Analytique
Mme. Philomène LOPEZ	SALL	Biochimie Pharmaceutique
M. Matar	SECK	Pharmacie Chimique et Chimie Organique
M. Guata yoro	SY	Pharmacologie et Pharmacodynamie
M. Oumar	THIOUNE	Pharmacie Galénique
M. Alassane	WELE	Chimie Thérapeutique

### MAITRES-ASSISTANTS

Melle Issa Bella	BAH	Parasitologie	
Mme. Rokhaya Ndiaye	DIALLO	Biochimie Pharmaceutique	
Melle Thérèse	DIENG	Parasitologie	
M. Pape Madièye	GUEYE	Biochimie Pharmaceutique	
M. Modou Oumy	KANE	Physiologie	
M. Modou	LO	Botanique	
M. Gora	MBAYE	Physique Pharmaceutique	
Mme Aïssatou	GUEYE	NDIAYE	Bactériologie-Virologie
*M. Augustin	NDIAYE	Physique Pharmaceutique	
M. Daouda	NDIAYE	Parasitologie	
*M. Mamadou	NDIAYE	Pharmacologie et Pharmacodynamie	
Mme. Maguette D.SYLLA	NIANG	Immunologie	
Mme Rita B.	NONGONIERMA	Pharmacognosie	

M. Mamadou	SARR	Physiologie Pharmaceutique
Mme. Awa Ndiaye	SY	Pharmacologie

## ASSISTANTS

Mme Aïda Sadikh	BADIANE	Parasitologie
M. Makhtar	CAMARA	Bactériologie-virologie
M. William	DIATTA	Botanique
M. Amadou	DIOP	Chimie Analytique
M. Ahmédou Bamba K.	FALL	Pharmacie Galénique
M. Alioune Dior	FALL	Pharmacognosie
*M. Babacar	FAYE	Chimie Générale
M. Macoura	GADJI	Hématologie
M. Babacar	MBENGUE	Immunologie
*Mme Halimatou Diop	NDIAYE	Bactériologie - Virologie
M. Idrissa	NDOYE	Pharmacie Chimique et Chimie Organique
Mme. Mathilde M. P. Cabral	NDIOR	Toxicologie
M. Serigne Omar	SARR	Chimie Analytique & Bromatologie
M. Abdoulaye	SECK	Bactériologie -Virologie
M. Papa Diogoye	SENE	Parasitologie

## ATTACHES

Mme Kady Diatta	BADJI	Botanique
M. Adama	DIEDHIOU	Chimie Thérapeutique & Organique
M. Louis Augustin D.	DIOUF	Physique Pharmaceutique
M. Djiby	FAYE	Pharmacie Galénique
Mlle. Arame	NDIAYE	Biochimie Médicale

---

\* Associé

## II. CHIRURGIE DENTAIRE

### PROFESSEUR TITULAIRE

M. Boubacar	DIALLO	Chirurgie Buccale
M. Papa Demba	DIALLO	Parodontologie
Mme Ndioro	NDIAYE	Odontologie Préventive et Sociale
M. Malick	SEMBENE	Parodontologie

### MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

M. Henri Michel	BENOIST	Parodontologie
*M. Falou	DIAGNE	Orthopédie Dento-Faciale
M. Abdoul Wakhabe	KANE	Odontologie Cons. Endodontie
§ Mme Charlotte FATY	NDIAYE	Chirurgie Buccale
Mme Fatou gaye	NDIAYE	Odontologie Conservatrice Endodontie
* M. Pape Ibrahima	NGOM	Orthopédie Dento-Faciale
M. Babacar	TOURE	Odontologie Conservatrice Endodontie

### CHARGE D'ENSEIGNEMENT

M. Abdoul Aziz	YAM	Pédodontie-Prévention
----------------	-----	-----------------------

### MAITRES ASSISTANTS

Mme Aïssatou TAMBA	BA	Pédodontie-Prévention
Mme Khady DIOP	BA	Orthopédie Dento-Faciale
M. Daouda	CISSE	Odontologie Prév. et Sociale
Mme Adam Marie SECK	DIALLO	Parodontologie
Mme Fatou	DIOP	Pédodontie-Prévention
M. Babacar	FAYE	Odontologie Cons. Endodontie
M. Daouda	FAYE	Odontologie Préventive et Sociale
M. Malick	FAYE	Pédodontie
M. Cheikh Mouhamadou M.	LO	Odontologie Prév. Sociale
*M. Malick	MBAYE	Odontologie Cons. Endodontie
M. El Hadj Babacar	MBODJ	Prothèse Dentaire
M. Paul Débé	NIANG	Chirurgie Buccale
Mme Farimata youga DIENG	SARR	Matières Fondamentales
M. Mouhamed	SARR	Odontologie Cons. Endodontie
*M. Mohamed Talla	SECK	Prothèse Dentaire
Mme Soukèye DIA	TINE	Chirurgie Buccale

## ASSISTANTS

M. Abdou	BA	Chirurgie Buccale
M. Alpha	BADIANE	Orthopédie Dento-Faciale
M. Khaly	BANE	O.C.E.
Mme Binetou C. GASSAMA	BARRY	Chirurgie Buccale
*M. Khalifa	DIENG	Odontologie Légale
*M. Lambane	DIENG	Prothèse Dentaire
M. Abdoulaye	DIOUF	Parodontologie
M. Massamba	DIOUF	Odontologie Prév. et Sociale
M. Joseph Samba	DIOUF	Orthopédie Dento-Faciale
*M. Moctar	GUEYE	Prothèse Dentaire
M. Alpha	KOUNTA	Chirurgie Buccale
M. Papa Abdou	LECOR	Anatomo- Physiologie
Mme Fatou	LEYE	O.C.E.
M. Edmond	NABHANE	Prothèse Dentaire
M. Cheikh	NDIAYE	Prothèse Dentaire
M. Oumar Harouna	SALL	Matières Fondamentales
M. Babacar	TAMBA	Chirurgie Buccale
M. Saïd Nourou	TOURE	Prothèse Dentaire

---

\* Associé

§ Détachement

## *DEDICACES*

---

### **A Mon Père, ma référence**

Considérez ce travail comme le symbole de l'aboutissement de mes études et mon départ dans la vie professionnelle.

Des études aux quelles vous vous êtes impliqué sans relâche et sans aucune peine.

Soyez assuré de ma profonde reconnaissance pour tout l'amour et tout le soutien que vous m'avez donnés.

Veuillez recevoir ma sincère gratitude et le profond respect que j'ai envers vous.

Merci pour tout ce que vous avez fait, merci pour tout ce que vous êtes, tout simplement merci.

Qu'Allah vous protège et vous garde parmi nous le plus longtemps possible.

### **A Ma Mère, ma complice,**

La voix de la sagesse,

Il n'y a pas de termes assez forts pour décrire le profond respect et l'admiration que je vous porte.

Vous m'avez soutenu et aidez sur le plan des études et sur la vie personnelle à tout moment. En cas de doute seule votre voix suffit pour me raisonner.

Merci pour tout ce que vous avez fait, merci pour tout ce que vous êtes, tout simplement merci.

Veuillez recevoir mes sincères reconnaissances à travers ce travail.

Qu'Allah vous protège et vous garde parmi nous le plus longtemps possible.

### **A Mon Frère Tapha, le noble du cœur,**

A l'instar de mon père tu as été d'un grand aide pour mes études. Tu as consacré beaucoup d'effort pour que je ne manque de rien, je te remercie d'avoir toujours été présent à mes côtés.

Les mots ne suffisent pas pour te témoigner toute la reconnaissance que j'ai envers toi.

Que ce travail soit la preuve de toute mon affection.

### **A Mon Frère Ponty, notre fierté**

Tu es la seule personne qui sait faire rire au bon moment. Je reste en admiration quand je te vois avec ta tenue de pompier, métier que tu exerces avec passion et amour.

Mais faut que tu comprennes que je suis le chouchou de papa et maman, faudra t'y faire !

Que ce travail soit la preuve de toute mon affection.

### **A Ma sœur Saly, ma deuxième complice**

Il me suffit juste d'entendre ta voix pour être bien.

Tu m'as toujours donné les meilleurs conseils. Je te remercie d'être présente pour moi et de me supporter durant certains moments...

Que ce travail soit la preuve de toute mon affection.

**A Mon Frère Gagne**, notre exemple,

Tu as su nous montrer que la vie est faite d'obstacles qu'il faut toujours surmontés. Je te remercie pour tous tes conseils et ton dévouement pour la famille.

Que ce travail soit la preuve de toute mon affection.

**A mon chéri**

Je te dédie ce travail qu'il soit pour toi le témoignage de mon amour...

**A Ma tante Ami**, ma deuxième maman,

Merci de me donner une place de luxe dans ton cœur. C'est vraiment une chance d'avoir deux mamans et de pouvoir compter sur vous.

Qu'Allah vous protège et vous garde parmi nous le plus longtemps possible.

**A Mes Grand mères**,

Nous vous remercions d'être là et de supporter toute la famille sans aucune distinction.

Qu'Allah vous protège et vous garde parmi nous le plus longtemps possible.

**A Mes complices**,

Aissatou, Khady, Racky, Adji, Khadija, Maïmouna, Fina, Assy, Aicha, je vous aime fort.

**A Mes grands mères, mes tantes, mes oncles, mes cousines, mes cousins.**

**A Mes amis** qui ont voulu la facilité en ne choisissant pas la pharmacie,

Diarra Kone, Sokhna Lo, Ameth Thiam, Awa Gueye, Arame Pouye, Baba Diakhate, Rokhaya Dia, Rokhaya Diagne, Rokhaya Diaw Youssoupha Diouf, Babacar Diouf, Fat Sow, Virginie Ndour, Sokhna Astou Ba, Soda Dia, Nogaye Ndiaye. Je vous dois beaucoup ...

**A mes amis de ma promotion et de la cité Claudel**,

Arame Niang, Aissatou Sagne, Nabou Camara, khadija Sow, Samia Atie, Rihanette, Brice, Murielle, Aissatou Gueye, Marthe, Fatima, Khoury Niang, Nina, j'ai passé d'agréables moments en votre compagnie.

## *REMERCIEMENTS*

---

A mes Maîtres et Professeurs

A Notre Co – directeur de Thèse, Dr Abdoulaye SECK

Mes remerciements vont également :

**A Mme Catherine CHERUY**

Responsable Qualité chez Bayer Health care

Pour la confiance qu'elle m'a accordée dans la réalisation de mes missions, ainsi que pour sa disponibilité, son encadrement total, ses conseils précieux sur ce métier qu'est l'Assurance Qualité qu'elle mène avec dévouement et rigueur.

A Toute l'équipe de l'ITC Galénique, Scale-up, Packaging, Réglementaire et Analytique pour leur accueil et leur disponibilité à tout moment. Particulièrement **Mr Yannick Carriou** (technicien Packaging), **Mr Lino Calliari** (technicien Maintenance), **Mme Corinne Labat** et **Mme Sandrine Picault** (techniciennes Galénistes), sans eux la réalisation de mes missions aurait été difficile.

Aux autres Inoubliables et Terribles Collègues, **Nesrine, Elise, Helene, Anthony, Axelle, Marlene, Malek, Evelyne, Claire, Farida** nos délicieuses pauses entre croissants, gâteaux et cappuccino vont terriblement me manquer.

**Au Professeur Cheikh Saad Bou Boye,**

Nous avons pu apprécier pendant nos études votre enseignement de renommé et votre polyvalence dans le domaine de la Pharmacie.

Merci de nous avoir guidé et de nous faire confiance durant notre cursus pharmaceutique aussi bien au Sénégal qu'en France.

Veillez recevoir nos sincères remerciements pour toute cette disponibilité et ces conseils pertinents durant notre formation.

**Au Professeur Malick Sembene,**

Pour vos judicieux conseils durant tout mon cursus pharmaceutique.

Soyez assuré de notre respectueuse considération et notre sincère admiration pour votre compétence.

**A NOS MAITRES ET  
JUGES**



**A Notre Président de jury et Directeur de thèse,  
Professeur Cheikh Saad Bouh Boye**

Vous nous faites le grand honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse.  
Nous tenons à vous remercier pour l'enseignement de très grande valeur que  
vous nous avez prodigué tout au long de notre cursus et pour l'honneur que vous nous  
faites en acceptant de diriger ce travail.  
Veuillez trouver dans ce travail l'expression de notre profonde reconnaissance pour  
votre disponibilité et notre sincère admiration pour votre compétence.

**A notre maître et juge,  
Professeur Mounibé DIARRA**

Pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.  
Vos qualités scientifiques, votre amour du travail bien fait, votre soutien, votre  
gentillesse nous marqueront toujours.  
Veuillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération.

**A notre maître et juge,  
Professeur Ndéye Coumba Kane -TOURE**

Vous avez accepté avec beaucoup d'obligeance de juger ce travail et nous vous  
remercions de cette sollicitude.  
Nous sommes très sensible à votre esprit ouvert et avisé, à la grande disponibilité, à  
la gentillesse dont vous avez fait preuve.  
Veuillez trouver ici toute notre reconnaissance et notre profond respect.  
Nous vous remercions vivement de siéger à notre jury de thèse.

**A notre maître et juge,  
Professeur Amy Gassama - SOW**

Pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Vous êtes un exemple de disponibilité pour tous les étudiants.

Nous vous remercions vivement de siéger à notre jury de thèse.

**A Notre Co – directeur de Thèse,  
Docteur Abdoulaye SECK**

Nous vous remercions très sincèrement de votre grande disponibilité à notre égard ainsi que de vos précieux conseils lors de la rédaction de notre thèse. Nous avons pu apprécier votre savoir faire et vos connaissances de qualité.

De nos interminables discussions très fructueuses sur la Qualité, nous retiendrons une personne cultivée, rigoureuse et passionnée par son travail.

Veillez recevoir notre sincère gratitude pour votre entier dévouement pour la réalisation de notre travail de thèse.

*« Par délibération, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées, doivent être considérées comme propre à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation ».*

## *ABREVIATIONS*

---

AC : Article de Conditionnement

AFNOR : Association Française de Normalisation

AQ : Assurance Qualité

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

cGMPs: Current Good Manufacturing Practices

CQ : Contrôle Qualité

FDA : Food and Drug Administration

GLP : Good Laboratory Practices

ICH : International Conference of Harmonization

ISO : International Organization for Standardization

ITC : International Technical Center

MQ : Manuel Qualité

OCDE : Organisation de Coopération et de Développement Economiques

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OTC : Over The Counter

PDV : Plan Directeur de Validation

QC : Qualification de Conception

QI : Qualification d'Installation

QO : Qualification Opérationnelle

QP : Qualification de Performance

R&D : Recherche et Développement

SFSTP : Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques

SY : Abréviation pour Stabilité

ZAC : Zone à Atmosphère Contrôlée

## *ILLUSTRATIONS*

---

Liste des figures	Page
Figure 1 : Les règles de l'assurance qualité .....	5
Figure 2 : Concept de qualité totale .....	6
Figure 3 : Architecture système management qualité .....	15
Figure 4 : Structure de la validation .....	20
Figure 5 : Processus de contamination .....	25
Figure 6 : Processus détaillé de la contamination .....	26
Figure 7 : Appareil à désagrégation Pharmatest PTZ A-3EZ ® .....	32
Figure 8 : Panier « 6 tubes » vue de dessus .....	32
Figure 9 : Panier « 6 tubes » vue de profil. ....	32
Figure 10 : Disque vue de dessus .....	32
Figure 11: Panier « 3tubes » vue de dessus.....	33
Figure 12 : Panier « 3 tubes » vue de profil .....	33
Figure 13 : Disque vue de dessus .....	33
Figure 14: Présentation détaillée de la turbine de pelliculage.....	53

## Liste des tableaux

Tableau I : Comparaison entre AQ et CQ .....	7
Tableau II : Différentes catégories d'audit .....	8
Tableau III: Type d'appareils en fonction de l'article de conditionnement.....	34
Tableau IV : Zone de prélèvement en fonction de la nature de la zone .....	52
Tableau V : Choix de la méthode de prélèvement .....	54

## TABLE DES MATIERES

Page

INTRODUCTION.....	1
<b>PREMIERE PARTIE : REVUE DE LA LITTERATURE</b>	
I. Notion de la qualité.....	2
II. La Qualité valeur relative.....	2
III. Les Enjeux liés à la qualité.....	2
III.1. Enjeux fonctionnels ou opérationnels.....	2
III.2. Enjeux humains et sociaux.....	3
III.3. Enjeux économiques.....	3
IV. L'Assurance Qualité.....	4
IV.1. Le système d'assurance qualité.....	5
IV.2. Rôle de l'assurance qualité.....	6
IV.3. Différence entre Contrôle et Assurance Qualité.....	7
IV.4. L'évaluation des systèmes Assurance Qualité.....	7
V. Les Bonnes Pratiques de Fabrication et les normes ISO.....	9
V.1. Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF).....	9
V.1.1. Historique.....	9
V.1.2. Principes des BPF.....	10
V.1.3. Les objectifs des BPF.....	10
V.2. Les Normes.....	11
V.2.1. Normes ISO 9000.....	11
V.2.2. Les différents types de normes.....	11
VI. Les documents qualité.....	13
VI.1. Rédiger les documents qualité.....	14
VI.1.1. Le manuel qualité (MQ).....	15
VI.1.2. Les procédures.....	16
VI.1.3. Les modes opératoires.....	16
VI.1.4. Les enregistrements.....	17
VI.2. La conception et la présentation de ces documents.....	18
VI.3. L'approbation et la diffusion.....	19
VI.4. La conservation et l'archivage.....	19
VI.5. La gestion informatique du système documentaire.....	19
VII. Qualification et Validation.....	20
VII.1. Contexte réglementaire.....	20
VII.2. Planification de la validation.....	21
VII.3. Documentation.....	21
VII.4. Qualification.....	22
VII.4.1. Le processus de qualification.....	22
VII.4.1.1. Qualification de conception.....	22
VII.4.1.2. Qualification d'installation.....	23
VII.4.1.3. Qualification opérationnelle.....	23
VII.4.1.4. Qualification des performances.....	24
VII.4.2. Suivi des modifications de l'équipement/ revalidation.....	24
VII.5. Validation des procédés.....	24
VII.6. Validation prospective, rétrospective, concomitante.....	25
VII.7. Validation nettoyage.....	25
VII.7.1. Contamination des produits.....	25
VII.7.1.1. Classification suivant la source.....	26
VII.7.1.2. Classification suivant la nature.....	27

VII.7.2. Validation du nettoyage et réglementation.....	28
<b>DEUXIEME PARTIE : TRAVAIL PERSONNEL</b>	
I. Cadre du travail.....	30
II. Objectifs du travail.....	31
III. Matériels.....	32
III.1. Appareil à qualifier : appareil à désagrégation .....	32
III.1.1. Présentation .....	32
III.1.2. Fonctionnement de l'appareil.....	33
III.2. Appareils pour vérification nettoyage .....	33
III.3. Appareils pour conditionnement .....	34
IV. Méthodologie .....	35
IV.1. Qualification d'un appareil à désagrégation .....	35
IV.1.1. Conditions préliminaires .....	35
IV.1.2. Responsabilités.....	35
IV.1.3. Protocole - Rapport de qualification d'installation (QI) .....	35
IV.1.3.1. Protocole de QI .....	35
IV.1.3.2. Réalisation et rapport de QI .....	37
IV.1.4. Protocole - Rapport de qualification opérationnelle (QO) .....	38
IV.1.4.1. Protocole de QO.....	38
IV.1.4.2. Réalisation et rapport de QO.....	39
IV.2. Vérification du nettoyage des appareils.....	41
IV.2.1. Concept de vérification du nettoyage.....	41
IV.2.2. Contrôle visuel et prélèvement sur les appareils.....	42
IV.2.2.1. Pré requis.....	42
IV.2.2.2. Contrôle visuel de la propreté .....	42
IV.2.2.3. Détermination des points de prélèvement .....	42
IV.2.2.4. Détermination de la méthode de prélèvement.....	43
IV.3. Documents de conditionnement .....	43
IV.3.1. Refonte instruction et dossier de conditionnement de lot .....	44
IV.3.1.1. Exigences réglementaires.....	44
IV.3.1.1.1. Instruction de conditionnement .....	44
IV.3.1.1.2. Dossier de lot de conditionnement .....	45
IV.3.1.2. Recueil des besoins .....	46
V. Résultats.....	49
V.1. Vérifications QI .....	49
V.2. Vérifications QO .....	49
V.3. Vérification nettoyage sur la turbine de pelliculage.....	51
V.3.1. Détermination des points de contrôle visuel de la propreté .....	51
V.3.2. Détermination des points et méthode de prélèvement .....	51
V.4. Format des documents élaborés pour le conditionnement.....	54
V.4.1. Instruction de conditionnement – Dossier de lot de conditionnement .....	54
V.4.2. Document pour contrôle identification des produits.....	57
VI. Discussions.....	58
CONCLUSION .....	61
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	63
ANNEXES	

# INTRODUCTION



Les industries pharmaceutiques sont des acteurs majeurs de la santé investies d'une forte responsabilité car elles mettent à la disposition de la communauté médicale des médicaments pour soigner les maladies humaines et animales dont une erreur (ou défaut) dans la fabrication non décelée avant sa mise sur le marché peut se révéler lourde de conséquences.

La mise au point des médicaments exige donc une rigueur croissante pour fournir toujours des produits purs et de qualité irréprochable : les conditions de fabrication et de commercialisation des médicaments sont soumises à une réglementation rigoureuse et stricte.

Cette rigueur implique entre autre l'utilisation d'appareils adéquats et qualifiés dont l'état de propreté doit être vérifié avant le début des opérations de fabrication ainsi que la réalisation de contrôle sur les médicaments au cours des opérations de fabrication ; D'où l'importance de la maîtrise de l'Assurance Qualité en industrie pharmaceutique.

La qualification des appareils si elle n'est pas systématique lors de la réalisation des opérations de fabrication, la vérification de l'état de propreté des appareils et la réalisation des contrôles en cours de fabrication par contre sont obligatoires à chaque étape de fabrication de médicaments.

Ainsi, la mise en place d'une bonne méthodologie pour la qualification d'un appareil de fabrication de médicament trouve toute son importance.

De même, le choix des points de contrôle visuel pour déterminer les points de prélèvements les plus critiques ainsi que la méthode de prélèvement sur les appareils de fabrication sont d'une importance capitale pour vérifier leur propreté.

De plus, la détermination des types de contrôle et leur fréquence au cours des opérations de conditionnement permettant un gain de temps, une réduction des coûts et d'un respect de la réglementation sont une nécessité absolue ; et ceci pour chaque type d'articles de conditionnement.

L'objectif de ce travail était de trouver des stratégies pratiques pour la qualification d'un appareil utilisé dans le processus de fabrication et l'établissement des documents relatifs aux contrôles de la propreté des appareils et du conditionnement.

Ces stratégies devront être basées sur les contraintes de la réglementation et la compréhension des objectifs qualité, afin d'appréhender dans les meilleures conditions possibles, la réalisation de ces activités au sein de la firme Bayer Health Care.

**PREMIERE PARTIE :**  
**REVUE DE LA**  
**LITTERATURE**

## **I. Notion de la qualité**

La Qualité est définie par l'AFNOR (Association Française de Normalisation) comme étant « l'ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou service qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire les besoins explicites ou implicites d'un client ou des utilisateurs » [20].

Ce concept général s'applique à tous les secteurs d'activité et concourt à la satisfaction du consommateur ou du patient.

Appliquée au domaine pharmaceutique, cette notion équivaut à l'ensemble des facteurs qui contribuent à la sécurité, à l'efficacité et à l'acceptabilité des médicaments. Chaque entreprise pharmaceutique se doit donc de concevoir et de mettre en œuvre une politique qualité visant à garantir que les médicaments fabriqués présentent la qualité requise. Dans ce cadre la qualité couvre toutes les étapes du médicament, de sa conception à sa commercialisation.

## **II. La Qualité valeur relative**

La qualité se détermine, s'apprécie, s'évalue toujours par rapport à une référence, un "modèle" ; ou bien la référence est contenue dans une spécification contractuelle, ou alors elle est comprise dans la spécification établie par l'entreprise d'après des études de marché.

La qualité n'est pas la performance maximale mais le respect de la performance spécifiée pour répondre aux besoins.

La qualité souhaitée est la qualité nécessaire et suffisante répondant au besoin. Et l'on peut dire que la sur-qualité est, comme la sous-qualité, de la non qualité qui entraînent un coût.

La mesure de la qualité peut se calculer par dénombrement de défauts, de rébus, d'erreurs et s'applique aux produits ou aux services [22].

## **III. Les Enjeux liés à la qualité**

### **III.1. Enjeux fonctionnels ou opérationnels**

Tout défaut important, de conception ou de réalisation, peut affecter plus ou moins gravement la fonction du produit, sa mission opérationnelle, ou l'accomplissement du service. L'accumulation

ou la répétition de défauts individuellement mineurs peut avoir des effets nocifs de plus ou moins grande ampleur.

Le client veut avoir une probabilité aussi élevée que possible, sinon la certitude absolue, que le produit ou service dont il va disposer répondra à son besoin. Les normes parlent de "confiance appropriée", laquelle suppose que l'utilisateur connaît et accepte les risques liés à des incertitudes relatives à certaines caractéristiques non mesurables avant utilisation [14].

### **III.2. Enjeux humains et sociaux**

Les accidents ou incidents, provoqués par des défauts de conception ou de réalisation ou par des erreurs d'utilisation, ont des répercussions humaines plus ou moins graves selon les cas (paralysie, décès etc.).

Les problèmes liés à la qualité ont des aspects juridiques, voire judiciaires. Outre la garantie accordée à leurs clients, les industries pharmaceutiques ont des obligations envers la société [17].

### **III.3. Enjeux économiques**

La qualité coûte chère.

Cependant, il coûte toujours moins cher de faire bien dès la première fois.

Les coûts de la qualité sont [13]:

- Les coûts de prévention, d'évaluation : ils peuvent s'agir de coût de contrôle de la qualité, de dépenses d'évaluation de prototypes, d'essais de méthodes etc.
- Les coûts de défaillances représentent la non-qualité, ils englobent :
  - les gaspillages excessifs par mauvais usage des matériaux,
  - les défauts dus à une mauvaise conception,
  - les rebuts, reprises, réparations, contrôles et essais supplémentaires;
  - les services après-vente et transports spéciaux pour livraisons incomplètes;
  - le rappel en clientèle

Certains coûts sont difficiles sinon impossibles à évaluer : pertes de contrats, de marché, de clientèle etc.

Pour la qualité "zéro pour cent", c'est à dire le cas où la production est incapable de fabriquer un seul produit satisfaisant, le coût des défaillances tendrait vers l'infini et cette situation serait due à une totale absence d'investissement en prévention et évaluation (cas quasi-inexistant).

Pour la qualité "cent pour cent", c'est à dire le cas d'une production parfaite, le coût des défaillances serait nul mais il faudrait alors admettre que les dépenses de prévention et d'évaluation tendraient vers l'infini.

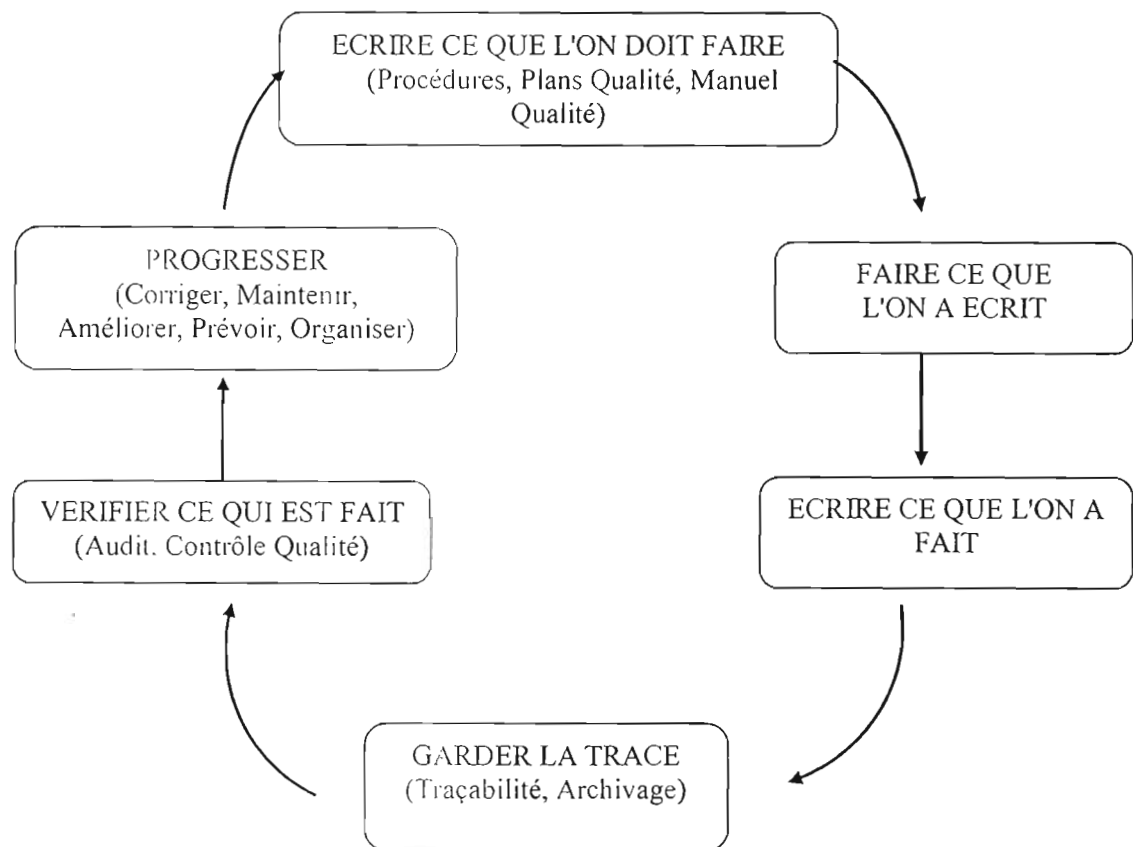
Le coût global de la qualité est donc la somme de ces coûts partiels (coûts de défaillances, de prévention et d'évaluation).

#### **IV. L'Assurance Qualité**

L'esprit de l'assurance qualité s'appuie sur des règles simples de bon sens qui n'ont pas un caractère novateur si on les considère séparément, mais qui constituent un "système" cohérent lorsqu'elles sont réunies dans un code ou un programme général.

Ces règles peuvent se définir ainsi (Cf. figure 1) [14]:

- Organiser l'entreprise ou l'activité en fonction des impératifs du programme d'Assurance Qualité;
- Remettre en question les moyens pour accomplir les tâches avec des garanties de qualité optimales;
- Décrire le mode d'accomplissement des tâches avec des documents formalisés;
- Etre en mesure de prouver à tout moment que les tâches exécutées sont conformes aux documents;
- Rechercher les remèdes à toutes les défaillances techniques observées dans les produits, dans le mode d'exécution des tâches ou dans l'organisation, et prendre des mesures qui interdisent la réapparition de la défaillance.



**Figure 1:** Les règles de l'assurance qualité [22].

#### **IV.1. Le système d'assurance qualité**

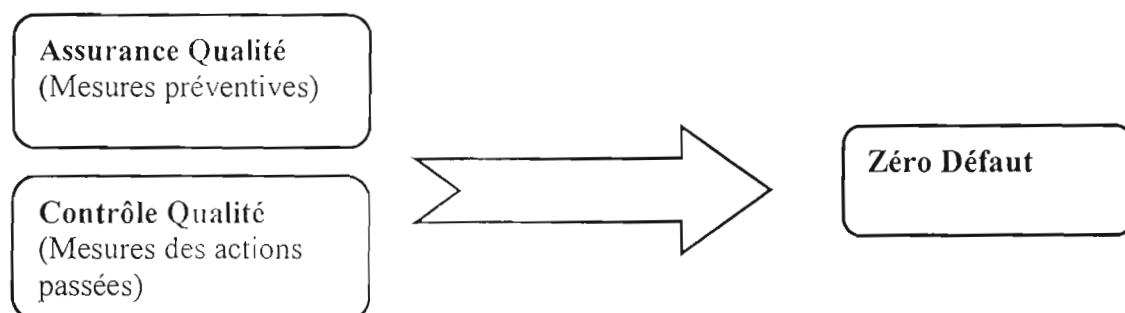
Au sens général, pour assurer le maintien de la Qualité, l'Assurance Qualité peut se résumer en une démarche qui tend vers le zéro défaut ou vers la qualité totale.

Cette démarche prévient l'erreur ou le défaut, plutôt que d'avoir à les constater à posteriori.

Selon le guide des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) [2], l'Assurance Qualité est définie comme «un large concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments et les médicaments expérimentaux fabriqués sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés ».

Le contrôle final de la production ne suffit pas pour garantir sa qualité.

Cette constatation a donné naissance au concept de « Qualité totale » (Cf. figure 2)



**Figure 2:** Concept de qualité totale [14]

Par ce biais, le champ d'application du système d'AQ s'est élargi à la recherche, au développement, à la production, à la distribution, à l'approvisionnement et à la sous-traitance des produits [9].

## **IV.2. Rôle de l'assurance qualité**

L'obtention de la régularité d'un produit et/ou d'un service est aussi difficile que d'obtenir la qualité nominale de ce produit et/ou de ce service.

A de nombreuses occasions, des dysfonctionnements peuvent venir perturber cette régularité.

Ils se traduisent sous différentes formes comme les pannes, les ruptures de stock, les erreurs de manipulation ou de montage, etc.

L'assurance qualité a pour mission de fiabiliser chaque étape du processus d'une activité allant de la prise de commande en passant par la mise sur le marché du produit, le service après-vente, jusqu'au soutien après la vente.

La « démarche d'assurance qualité » consiste à prévenir systématiquement et méthodiquement tout dysfonctionnement source de non-qualité ; c'est le passage d'une logique curative à une logique préventive des erreurs [14].

La maîtrise de la qualité passe par l'observance de la règle dite des 5M (Milieu, Main d'œuvre, Méthode, Matériel, Matière) qui vise à garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit.

### IV.3. Différence entre Contrôle et Assurance Qualité

Les différences entre Assurance Qualité et Contrôle Qualité peuvent être résumées ainsi :

**Tableau I :** Comparaison entre AQ et CQ [24].

CONTROLE QUALITE (CQ)	ASSURANCE QUALITE (AQ)
Activité dont la mission est essentiellement d'accepter ou de refuser pour l'usage prévu l'objet que l'on vient de produire, c'est à dire contrôler que la production est conforme aux normes du produit.	Système complet qui englobe toutes les activités de l'entreprise en vue de prévoir, de mettre en œuvre et d'améliorer les conditions de production et la qualité du produit.
Le contrôle se préoccupe du présent : un objet, un lot a été produit et on doit vérifier qu'il est conforme aux normes, que le dossier de fabrication et les contrôles sont complets et satisfaisants.	L'assurance est ce que l'on fait pour que dans le futur, l'objet, le lot soient de la qualité prévue et vise à rechercher les failles éventuelles du système et à améliorer la mise à jour de l'ensemble des pratiques et procédures de production et de contrôle.

### IV.4. L'évaluation des systèmes Assurance Qualité

Evaluer un système qualité, c'est apprécier son adéquation aux objectifs et son efficacité potentielle, d'après des critères reconnus de "bonnes pratiques" et d'efficacité.

L'efficacité, passée et présente, connue par le rassemblement d'informations sur la qualité des produits, est un gage de l'efficacité future, si le système présente des bases solides et s'insère dans une dynamique d'entreprise orientée vers l'amélioration plutôt que vers la stagnation.

La construction du système d'Assurance Qualité se fait par des étapes successives, chacune d'elles étant le fruit d'une évaluation.

Les moyens d'évaluation peuvent être internes, tels que le suivi des anomalies, des validations, les auto-inspections et les audits de qualité. Ces deux dernières notions sont relativement proches [14].



- L'auto-inspection est une vérification sur le terrain que l'activité se déroule conformément aux textes. Elle est donc un constat d'écart pouvant prendre la forme :
  - d'une inspection formalisée,
  - de la présence de l'Assurance Qualité sur le terrain (audit permanent).
- L'audit de Qualité est une opération programmée, à but plus prospectif. Outre le constat d'écart, il intègre des opérations de progrès, c'est donc une évaluation critique de tout ou partie d'un procédé. Cette opération s'applique :
  - à l'intérieur de l'entreprise, afin d'en évaluer les rouages,
  - à l'extérieur de l'entreprise : c'est l'audit fournisseur, très important, car pouvant déboucher sur une simplification des contrôles de réception, en créant un lien de confiance (contrôlé) entre fournisseur et client. C'est la base des systèmes de partenariats.

L'audit peut porter sur un produit, sur un processus ou sur un système [14].

**Tableau 2 :** Différentes catégories d'audit [14].

Catégories d'Audits	Référentiels	Objectifs
Audit " produit "	Spécifications Plans Cahier des charges etc.	Prouver l'efficacité du plan de surveillance
Audit " processus "	Modes opératoires Matrices de polyvalences et polycompétences Gammes de contrôle Synoptiques de fabrication Capabilité etc.	Prouver l'efficacité d'un processus
Audit " système "	Manuel Qualité / Environnement Organigramme Procédures organisationnelles Instructions et/ou modes opératoires Normes et règlements	Prouver l'efficacité d'une organisation

D'autres moyens d'évaluation sont basés sur des informations externes : suivi des réclamations, des retours, de la traçabilité.

Chacun de ces moyens permet d'analyser le niveau atteint et de prendre les mesures nécessaires pour le maintenir et surtout l'améliorer.

## **V. Les Bonnes Pratiques de Fabrication et les normes ISO**

### **V.1. Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)**

#### **V.1.1. Historique**

En France, pour maîtriser la fabrication industrielle, la SFSTP (Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques) a été créée après la deuxième guerre mondiale.

Au niveau mondial, l'O.M.S. (Organisation Mondiale de la Santé), a été créée en 1948 dans le but d'améliorer le niveau de santé des populations.

Le départ du concept des BPF était un processus de rencontres, et de mise en place de textes et de guides.

Ainsi en 1969, une assemblée a recommandé l'adoption des normes concernant les règles de bonnes Pratiques applicables à la fabrication des médicaments et au contrôle de leur qualité.

En 1975, à la suite d'un incident dans le laboratoire de toxicologie de la société SEARLE, la F.D.A (Food and Drug Administration) décida de dresser, avec l'appui du personnel, la liste des erreurs ou des oublis de cette société.

En 1978, après une réunion à Stockholm des représentants de seize états membres de l'OCDE (Organisation de coopération et de développement économiques), de nombreux pays se proposèrent de mettre en application des guides officiels.

Mais jusqu'en 1980, seuls les Etats-Unis disposaient des textes GLP (Good Laboratory Practices) et des inspecteurs pour la vérification de l'application de ces textes. Les autres pays n'avaient pas encore de textes officiels, mais ils en ressentaient la nécessité.

En France l'instruction Ministérielle du 3 octobre 1978, relative aux Bonnes Pratiques de Fabrication, fait la recommandation à tout établissement pharmaceutique de disposer d'un système d'assurance qualité.

Depuis, les bonnes Pratiques de Fabrication ont évolué et ont été révisées plusieurs fois, mais ce n'est qu'en 1988 en France que le conseil des ministres a adopté une position commune : il est convenu de rendre obligatoire le respect des principes des Bonnes Pratiques de Fabrication à partir du premier janvier 1992.

### **V.1.2. Principes des BPF**

Les BPF ont été établies en France à l'initiative du Ministère chargé de la Santé par un groupe de travail réunissant, aux côtés des représentants de l'administration, des experts universitaires et industriels. Elles élargissent la notion d'assurance qualité et précisent les différents moyens à mettre en œuvre dans la fabrication, la production et le contrôle pharmaceutique afin de garantir la qualité des produits mis sur le marché.

Les différents objectifs ainsi décrits sont à atteindre en matière d'organisation, de personnel, de matériel, de locaux ainsi que les modalités de contrôles nécessaires. Il est précisé également que l'Inspection de la Pharmacie et l'Agence du Médicament veilleront à l'application de ces principes. Les Bonnes Pratiques de Fabrication sont détaillées et le vocabulaire employé est adapté, clair et concis [1].

### **V.1.3. Les objectifs des BPF**

L'objectif premier des BPF est la parfaite maîtrise de la qualité des médicaments. De plus, il s'agit de faciliter l'inventaire des moyens permettant de réaliser dans de bonnes conditions la fabrication des produits pharmaceutiques. Les BPF constituent une référence à laquelle peuvent se reporter tous ceux qui, à tous les échelons, sont responsables de la qualité du médicament [1].

Sur le plan européen les GMP (Good Manufacturing Practices) européen servent de référence.

Les Etats Unis, le Japon et l'Union Européenne, ont harmonisé l'interprétation et l'application des directives techniques et des exigences relatives à l'homologation des produits au cours des ICH. L'ICH constitue un ensemble de recommandations permettant de diminuer les cas de duplication des expériences auxquelles on procède durant la recherche et le développement de nouveaux médicaments et à leur mise à disposition, tout en maintenant toutes les précautions relatives à la qualité, à la sécurité d'emploi et à l'efficacité des produits, ainsi qu'aux règles destinées à protéger la santé publique [21].

Dans le cas d'ICH, l'harmonisation ne doit pas être une sommation des exigences des uns et des autres mais au contraire un compromis tripartite conduisant à un consensus sous forme de *guideline*.

## V.2. Les Normes

### V.2.1. Normes ISO 9000

Les premières normes ont été élaborées au sein de l'industrie et la première structure officielle a été mise en place dans le secteur électrique avec la création de la Commission Electrotechnique Internationale en 1906.

Parallèlement, se sont créés au début du XX<sup>e</sup> siècle les premiers instituts nationaux de normalisation, bien que leur reconnaissance légale ait lieu bien plus tard.

Après la seconde Guerre Mondiale, les délégués de 25 pays au comité de Coordination de Normalisation des Nations-Unies décidèrent en 1946 de créer une nouvelle organisation : l'ISO (International Organization for Standardization - Organisation Internationale de Normalisation) L'ISO entrait officiellement en fonction le 23 février 1947 et tenait sa première Assemblée Générale en 1949 à Paris.

Les normes ISO 9000 traitent du management du système qualité et de ce qui permet d'avoir confiance en ce système, l'assurance de la qualité.

Ces normes ne sont pas spécialisées par secteur d'activité mais sont applicables à tout secteur, car elles sont basées sur les catégories génériques de produits (produits manufacturés, produits issus de processus continu, logiciels, services).

Les normes ISO se sont affirmées comme une base d'échange et de communication entre les clients et les fournisseurs du monde entier. En effet, elles ont été initialement rédigées pour servir de référence dans les relations contractuelles bilatérales clients fournisseurs, aujourd'hui elles sont utilisées pour la certification des systèmes qualité des entreprises, mais surtout pour construire et maintenir la qualité.

### V.2.2. Les différents types de normes

Les normes peuvent être classées en cinq grandes catégories [16]:

*1<sup>ère</sup> catégorie* : les normes qui facilitent la compréhension mutuelle et la communication.

Elles traitent de :

- terminologie, définitions précises et uniques,
- grandeurs, unités et symboles universels,
- conventions et désignations très largement acceptées.

Exemple : ISO 9000 version 2005, Systèmes de management de la qualité - Principes essentiels et vocabulaire.

*2<sup>ème</sup> catégorie* : les normes qui fixent les caractéristiques pour des produits ou des services.

Tout produit ou service comporte un nombre important de propriétés qui peuvent se prêter à la normalisation.

Ces normes peuvent traiter de l'interface et l'interchangeabilité, qui s'appuient essentiellement sur les caractéristiques dimensionnelles ; de l'aptitude à l'emploi qui s'appuie essentiellement sur les performances.

Les performances définissent des niveaux de qualité, de sécurité des personnes, des biens, de l'environnement (Exemple : Norme ISO 9001 version 2008, Système de management de la qualité - Exigences).

*3<sup>ème</sup> catégorie* : les normes qui mesurent les caractéristiques précédentes.

Elles traitent des méthodes statistiques, échantillonnage, plan de contrôle, d'analyses et d'essais

Exemple : Norme ISO 9001, Système de management de la qualité - Exigences.

*4<sup>ème</sup> catégorie* : les normes qui facilitent les transactions clients - fournisseurs en donnant des règles.

Elles traitent de :

- devis, contrats, cahier des charges,
- condition de réception.
- guides de mise en œuvre et d'entretien.

Exemple : Norme ISO 9001, Système de management de la qualité - Exigences.

*5<sup>ème</sup> catégorie* : les normes qui guident les démarches d'organisation et les méthodes de résolution de problèmes.

Elles traitent de qualité, de maintenance, d'informatisation, d'analyse de la valeur etc.

Exemple ISO 9004 : Gestion des performances durables d'un organisme - Approche de management par la qualité.

La norme ISO 9000 donne des directives à toutes les organisations à des fins de gestion de la qualité.

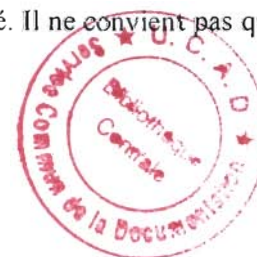
L'ISO 9001 spécifie les exigences pour un système de management de la qualité qui peuvent être utilisées par les organismes en interne ou à des fins de certification ou contractuelles. Elle porte essentiellement sur l'efficacité du système de management de la qualité à satisfaire les exigences des clients. L'ISO 9001 est utilisée pour l'assurance de la qualité en situation contractuelle. Elles ciblent trois domaines clés de la vie d'un produit ou d'un service à savoir le développement, la production et le contrôle.

La norme ISO 9004 fournit des lignes directrices relatives au management des performances durables pour tout organisme dans un environnement complexe, exigeant et en perpétuelle évolution. Elle fournit une perspective sur le management par la qualité plus large que celle de l'ISO 9001. Elle traite des besoins et attentes de toutes les parties intéressées et de leur satisfaction par le biais de l'amélioration continue et systématique des performances de l'organisme. Elle intègre des notions telles que la formation, la communication, et la motivation. Cependant, elle n'est pas destinée à être utilisée dans un cadre réglementaire, contractuel ou de conception [19].

## **VI. Les documents qualité**

Les normes ISO 9001 constituent le référentiel qualité le plus utilisé. Elles édictent ce sur quoi on se fonde pour construire les systèmes qualité et par conséquent les systèmes documentaires. Elles ne fournissent pas de liste exhaustive des documents à maîtriser. Cependant, elles précisent qu'une documentation suffisante doit être disponible pour suivre et démontrer la conformité aux exigences spécifiées et le fonctionnement effectif du système qualité.

En effet, dans un système de management de la qualité, l'exigence de documentation est commandée par la nécessité d'établir une communication d'intention, une cohérence des objectifs et des résultats consignés par écrit. Le volume et l'étendue de la documentation peuvent dépendre de plusieurs facteurs, tels que la taille de l'organisme, la complexité des produits et des processus, les compétences du personnel et la mesure dans laquelle il est nécessaire de démontrer la conformité avec les exigences du système de management de la qualité. Il ne convient pas que



la production d'une documentation soit un exercice de complaisance mais au contraire une activité créatrice de valeur [19].

## VI.1. Rédiger les documents qualité

La documentation qualité est présentée comme un outil en direction de tous les collaborateurs devant vivre et évoluer en même temps que le système qualité lui-même. C'est dans cet esprit qu'elle peut être abordée avec en outre l'objectif de la concevoir de la façon la plus simple possible.

La dynamique adoptée et recherchée à l'égard de la documentation du système qualité repose sur une boucle réactive qui génère et allie les documents, les rapports d'enregistrement et les actions préventives et correctives qui découlent-elles même de l'examen des documents et des divers modes de vérification existants.

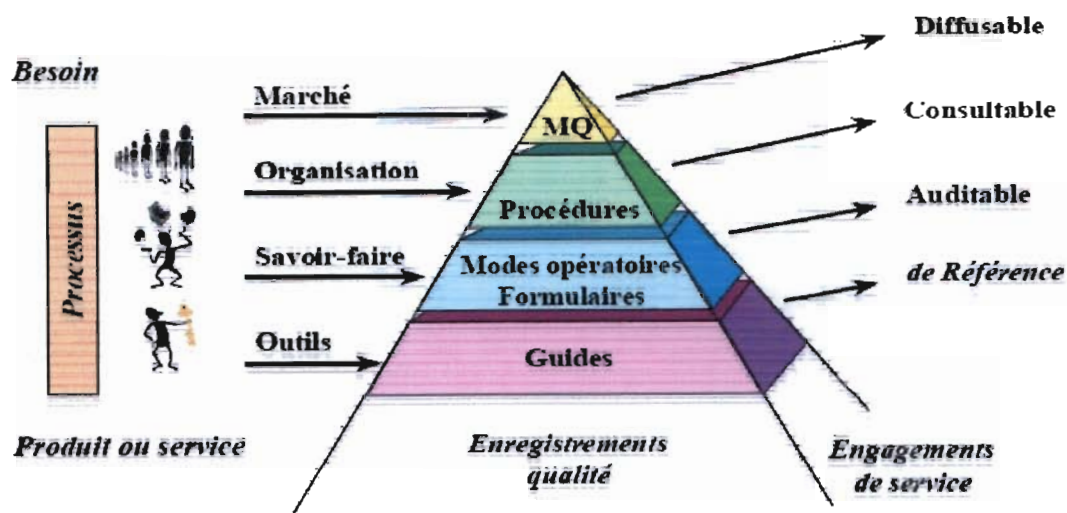
Une exigence fondamentale de la démarche qualité est que les éléments du système qualité mis en œuvre soient documentés. La pratique requiert l'écriture dont les avantages ne sont pas négligeables.

L'écrit en effet [15]:

- oblige à la réflexion,
- permet l'homogénéisation de l'information, la mémorisation et la vérification de l'information,
- devient une référence pouvant être facilement diffusée,
- autorise le classement et l'archivage des informations : "le bon document au bon endroit".

L'architecture documentaire du système qualité comporte quatre niveaux (Cf. figure 3) :

- 1<sup>er</sup> niveau : le manuel qualité ou manuel d'assurance de la qualité.
- 2<sup>ème</sup> niveau : les procédures (procédures organisationnelles et procédures fonctionnelles).
- 3<sup>ème</sup> niveau : les instructions, les fiches de poste, les gammes de fabrication, les gammes de contrôle
- 4<sup>ème</sup> niveau : les enregistrements.



**Figure 3:** Architecture système management qualité [15].

### VI.1.1. Le manuel qualité (MQ)

D'après la norme ISO 9001 version 2000, le manuel qualité est un document qui sert de médiatisation du système qualité en direction de l'extérieur. Il est en effet mis à la disposition des clients, dans les relations contractuelles et commerciales et réside donc en un outil de communication de l'engagement qualité. Il sert également d'outil de communication interne. En outre, sa rédaction permet [19]:

- de mieux définir l'organisation, les moyens et méthodes utilisées,
- de lever les ambiguïtés,
- d'apporter la connaissance suffisante du système qualité,
- de donner la confiance dans la conformité au référentiel qualité.

En tant que document représentatif, sa gestion et son évolution résultent et font suite à :

- un audit,
- une révision annuelle,
- tout changement dans l'organisation et les moyens associés,
- une demande interne ou externe.

Sa structure peut adopter plusieurs formes selon le fonctionnement de l'entreprise, son organisation, son système qualité et la gestion de celle-ci. Il contient en grande majorité les



politiques et engagements de l'entreprise. Sa lecture doit permettre au client d'avoir une connaissance suffisante du système qualité de son fournisseur ou de son sous-contractant.

Son objectif est de décrire le système de management de la qualité appliqué au sein de l'organisme. Il est en cela "l'image écrite" de l'entreprise.

Il peut ainsi comporter tout d'abord une présentation de l'entreprise, son historique, ses activités, les produits et les services qu'elle réalise, les segments de marché sur lesquels elle veut se situer.

Le manuel qualité comporte également un aspect très important, à savoir la responsabilité de la direction.

### **VI.1.2. Les procédures**

Une procédure est une manière spécifique de réaliser une activité.

Il existe traditionnellement 2 catégories de procédures [15]:

- Les procédures organisationnelles, donc relatives au système qualité qui décrivent l'ensemble de ce système qualité.
- Les procédures fonctionnelles qui sont des procédures transversales, à plusieurs fonctions et qui décrivent le cœur d'activités de l'entreprise.

La rédaction des procédures implique un raisonnement en termes de processus d'entreprise. Il s'agit en effet, d'adapter la norme à la réalité de l'entreprise et donc à écrire le "juste nécessaire" correspondant au besoin de l'entreprise. Il n'existe pas d'inventaire exhaustif des procédures à établir.

Aussi, la rédaction de procédures ne s'effectue pas en réponse à une obligation normative, mais bien pour contribuer à ouvrir et à renforcer la réactivité de l'entreprise. De plus, elle participe à rendre intelligible pour les utilisateurs, la complexité des relations entre les unités de l'entreprise et leurs liens avec l'extérieur (clients, partenaires, fournisseurs etc.).

Ainsi, indirectement, leur conception et leur rédaction concourent à une sorte de réforme de l'entendement concernant l'entreprise dans ses missions et façons de les accomplir.

### **VI.1.3. Les modes opératoires**

Le troisième niveau de documentation comprend les instructions de travail qui expliquent en détail certains des étapes critiques des procédures du système. Elles découlent en effet des procédures créées. C'est la mise en œuvre des procédures du système qui permet de déterminer

les activités qui nécessitent leur développement. Leur nécessité établie, conduit à leur rédaction sous une forme qui facilite leur lisibilité.

Elles aident le personnel à bien exécuter leur tâche du premier coup. En cela, les instructions de travail constituent un outil de référence en matière de savoir faire de l'entreprise et des activités qui lui sont inhérentes. L'instruction de travail est alors un moyen au service de la polyvalence.

Adaptées à ses lecteurs, les instructions de travail peuvent résider en un schéma simple, ou un document pouvant intégrer les éléments suivants : objet, domaine d'application, responsabilités, références, instructions, avis de révision et logigramme.

Il faut bien évidemment se décider quant à la pertinence de l'instruction.

Les instructions de travail sont des documents qui enregistrent les consignes nécessaires à la tenue d'un poste de travail.

A ce niveau de la pyramide documentaire se trouvent également les gammes de contrôle qui sont des documents qui indiquent les points de contrôle à exécuter sur le processus [15].

#### **VI.1.4. Les enregistrements**

Ils servent à apporter la preuve de ce qui a été fait. Les enregistrements de la qualité permettent de démontrer que les produits ou services sont conformes aux exigences spécifiées. Ils sont destinés à fournir des preuves tangibles des activités effectuées ou des résultats obtenus en matière de qualité. Ces documents contiennent donc les informations sur les activités effectuées et les résultats obtenus. Ce sont eux qui sont consultés lors d'audits qualité. Non seulement, ils contribuent à compléter utilement le système d'information et la communication au sein de l'organisation, mais aussi, ils démontrent que les éléments du système qualité sont mis en œuvre et respectent les exigences normatives.

Lors de leur conception, il importe de s'interroger sur leur finalité, leur circuit, la nature des informations qui y sera collectée, ainsi que leur accès et classement. Il importe que les procédures relatives aux enregistrements spécifient les dispositions prises pour maîtriser leur identification, les méthodes de collecte, d'indexation, de classement et d'accessibilité, de même que les moyens de stockage, de mise à jour et leur durée de conservation. Leurs changements et modifications doivent également être inclus dans les procédures.

De plus, l'accès aux enregistrements des clients et des sous contractants s'il est autorisé doit également être défini.

En tant qu'outils de verrou et d'audits internes, leur présentation doit adopter une forme lisible et appropriée. Les enregistrements peuvent être informatisés ou mis sur papier.

Les enregistrements peuvent consister en un procès verbal de revue de direction, un formulaire de vérification des ressources, un bon de vente, un bon d'achat, un formulaire d'inspection, un bon d'inventaire, un journal des résultats [15].

## **VI.2. La conception et la présentation de ces documents**

Pour répondre aux exigences de la norme ISO 9001 version 2008 relatives à la documentation du système qualité, il est nécessaire de structurer les documents qualité et de faire figurer sur ceux-ci [19] :

- Le titre
- L'identifiant
- La date et l'indice de révision
- La pagination et l'indication du nombre total de pages
- L'unité émettrice
  - Le statut,
  - Le personnel concerné par son application,
  - Les signatures des personnes qui les ont approuvées,
  - La mise en évidence des différentes modifications précédemment effectuées.

De plus, des responsabilités fonctionnelles sont attribuées aux personnes intervenant aux différents stades du document :

- Le rédacteur : il est responsable de la qualité technique du contenu et de son adaptation aux besoins des destinataires.
- Le vérificateur : il assure le contrôle de la qualité de la présentation du document et de la cohérence avec les règles documentaires générales
- L'approbateur : il donne le feu vert pour la diffusion. Il s'agit en général du responsable qualité du site.

### **VI.3. L'approbation et la diffusion**

Il est nécessaire de prendre des mesures permettant de s'assurer que les documents internes ont été approuvés dans leur forme définitive par les personnes responsables, avant même d'être diffusés. Les responsabilités quant à l'approbation des documents internes doivent donc être attribuées puis respectées.

En ce qui concerne la diffusion proprement dite, l'entreprise peut faire le choix de diffuser les documents à tous les membres de l'entreprise ou aux seules personnes concernées par les dits documents. Quelle que soit la formule retenue, il faut s'assurer que les destinataires disposent des documents en vigueur.

### **VI.4. La conservation et l'archivage**

Toute la documentation doit être disponible dans un endroit identifié et d'accès facile. Cet endroit doit offrir un environnement approprié pour minimiser la détérioration et éviter les pertes.

Il convient également de prévoir la durée de conservation des différents documents et leur élimination une fois la durée de rétention écoulée. Cette dernière disposition a pour but de limiter le volume des documents conservés aux seuls documents utiles à l'entreprise et ainsi d'éviter de créer un système documentaire qui deviendrait incontrôlable du fait de sa taille.

Pour faciliter la gestion du système documentaire, il est conseillé de mettre en œuvre un outil informatique permettant de classer, référencer, organiser les différents documents qualité de l'entreprise [18].

### **VI.5. La gestion informatique du système documentaire**

La gestion électronique de documents est un élément essentiel et primordial pour gérer de manière efficace les documents qualité. Il ne faut pas négliger cette partie, car l'utilisation efficace des documents permet un gain de temps. Elle facilite donc la mise en œuvre des règles de gestion du système documentaire. Une bonne gestion informatique permet [3] :

- le classement des documents selon une structure préétablie ;
- l'accès à tous les documents pour toutes les fonctions dans l'entreprise ou accès limité à certains documents par fonction ;
- la recherche d'un document par différents critères et par mot clé ;
- la validation d'un document de manière électronique.

## VII. Qualification et Validation

### VII.1. Contexte réglementaire

La qualification et la validation sont soumises à des référentiels réglementaires tels que :

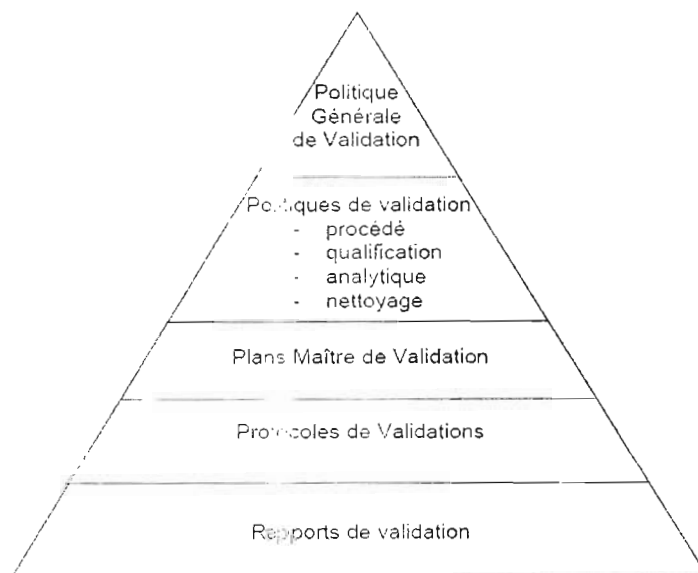
- le guide des Bonnes Pratiques de Fabrication
- L'Annexe 15 des current Good Manufacturing Practices (cGMPs).

Il existe également des référentiels normatifs tels que :

- les normes de la série ISO 9000
- les guides techniques professionnels.

En vertu des BPF [2], les fabricants sont tenus de définir le travail de validation à effectuer afin de démontrer qu'ils contrôlent les aspects critiques de leurs opérations spécifiques. Les changements importants apportés aux installations, équipements et procédés susceptibles d'influencer la qualité du produit, doivent être validés. Une méthode axée sur une évaluation des risques doit être utilisée afin de déterminer le champ d'application et l'étendue de la validation.

Les différentes étapes de la validation sont mentionnées dans la figure 4.



**Figure 4.** Étapes de la validation [22]

## VII.2. Planification de la validation

Une validation mal préparée, dont certaines considérations ou certains points ont été volontairement ou involontairement oubliés, peut s'avérer extrêmement longue et complexe, voire interminable engendrant, tout comme la non qualité, un coût prohibitif. Il est donc primordial pour une entreprise ou une firme d'avoir une politique générale de validation, guidant et orientant de manière précise et structurée, l'ensemble des validations. Ainsi la notion de validation doit faire partie intégrante de tout processus décisionnel lors de la fabrication d'un nouveau produit, et ce à toutes les étapes de son développement.

Toutes les activités de validation doivent être planifiées. Les éléments clés d'un programme de validation doivent être clairement définis et documentés dans un plan directeur de validation (PDV) ou documents équivalents. Le PDV doit être un document bref, clair et concis.

Le PDV doit comporter au minimum les données suivantes [5] :

- Politique de validation ;
- Structure organisationnelle des activités de validation ;
- Relevé des installations, systèmes, équipements et procédés à valider ;
- Format de la documentation : format à utiliser pour les protocoles et les rapports ;
- Planification et programmation
- Maîtrise des changements ;
- Référence aux documents existants.

## VII.3. Documentation

Il convient d'établir [5]:

- Un protocole écrit précisant les modalités de mise en œuvre des activités de qualification et de validation. Le protocole doit être revu et approuvé. Il doit définir les étapes critiques et les critères d'acceptation.
- Un rapport renvoyant au protocole de qualification et/ou de validation doit être élaboré. Celui-ci doit résumer les résultats obtenus, formuler des commentaires sur toute déviation observée et tirer les conclusions nécessaires, y compris sur les changements recommandés en vue de remédier aux lacunes constatées.

Toute modification du plan telle que définie dans le protocole doit être dûment justifiée et documentée.

Après réalisation d'une qualification satisfaisante, il doit être procédé à une libération officielle sous forme d'autorisation écrite en vue de la prochaine étape de qualification et de validation.

## **VII.4. Qualification**

La validation des installations, systèmes et équipements repose essentiellement sur la qualification de ces derniers.

La qualification des équipements permet de les maîtriser afin de garantir la reproductibilité des procédés et d'assurer la sécurité des opérateurs et protéger l'environnement [5].

La qualification concerne tous les équipements ayant un impact direct ou indirect sur la qualité du produit.

La qualification est donc une opération destinée à démontrer qu'un matériel fonctionne correctement et donne réellement les résultats attendus, qui implique :

- la maîtrise du fonctionnement de l'équipement,
- l'identification de points critiques pouvant avoir une incidence sur le produit,
- la mise en place d'une maintenance préventive ciblée et efficace.

### **VII.4.1. Le processus de qualification**

La qualification des nouvelles installations, systèmes ou équipements comprend quatre étapes :

- Qualification de conception (QC)
- Qualification d'installation (QI)
- Qualification opérationnelle (QO)
- Qualification de performance (QP)

#### **VII.4.1.1. Qualification de conception**

Il s'agit de vérifier que le système en cours de préparation chez le fournisseur correspond aux exigences préalablement définies dans le cahier des charges (expression de besoins) et que les éléments critiques sont bien maîtrisés. Il convient également de s'assurer que les éléments critiques sont bien spécifiés et intégrés dans le cahier des charges.

### VII.4.1.2. Qualification d'installation

C'est une vérification documentée sur les installations, les systèmes et les équipements, tels qu'ils ont été installés ou modifiés, sont conformes à la conception approuvée et aux recommandations du fabricant [2].

Il s'agit de vérifier avant, pendant et après l'installation que celle-ci correspond aux exigences du cahier des charges. On vérifie également que toute la documentation nécessaire est présente et qu'elle est en adéquation avec l'installation. Tout ceci correspond à une vérification statistique hors fonctionnement.

L'objectif de la QI est donc de vérifier la conformité aux spécifications du cahier des charges [6]:

- examiner et évaluer une documentation telle qu'elle est construite et utilisable par l'utilisateur,
- effectuer et tracer les vérifications visuelles et les tests statistiques sur l'équipement installé,
- permettre la prise en main de l'équipement, sous ses aspects exploitation, maintenance, sécurité, validation et métrologie, formation et réglementation.

### VII.4.1.3. Qualification opérationnelle

La QO constitue en une vérification documentée sur les installations, les systèmes et les équipements, tels qu'ils ont été installés ou modifiés, fonctionnent comme prévu sur toute la gamme d'exploitation [2].

Il s'agit d'une vérification dynamique hors production. On s'assure par le test des fonctions déterminées comme critiques, que l'installation est capable de réaliser ce pour quoi elle a été conçue. On vérifie que chaque fonction s'accomplit normalement de façon répétée.

La QO doit comporter au minimum les éléments suivants [6]:

- Essais développés à partir de la connaissance des procédés, systèmes et équipements ;
- Essais visant à inclure une condition ou un ensemble de conditions englobant les limites d'exploitation supérieures et inférieures, parfois qualifiées de conditions représentatives du «pir cas».

Le fait de franchir avec succès le stade de la qualification opérationnelle doit permettre d'achever les procédures d'étalonnage, d'exploitation et de nettoyage, la formation des opérateurs et les exigences en matière d'entretien préventif.



#### **VII.4.1.4. Qualification des performances**

La QP est une vérification documentée sur les installations, les systèmes et les équipements, tels qu'ils ont été agencés, sont en mesure de fonctionner de manière efficace et reproductible, sur la base de la méthode opérationnelle approuvée et de la spécification du produit [2].

Elle permet de vérifier dans les conditions de production que le système est capable de fonctionner en garantissant la qualité du produit et ceci de façon reproductible.

La QP doit comporter au minimum les éléments suivants [6]:

- Essais réalisés au moyen d'équipements de production, de substituts qualifiés ou de produits simulés, développés à partir de la connaissance du procédé et des installations, systèmes ou équipements ;
- Essais visant à inclure une condition ou un ensemble de conditions englobant les limites d'exploitation supérieures et inférieures. Bien que la QP soit décrite comme une activité distincte, il peut, dans certains cas, s'avérer opportun de la pratiquer conjointement avec la QO.

#### **VII.4.2. Suivi des modifications de l'équipement/ revalidation**

Dès qu'un équipement est soumis à une modification, l'impact qualité et réglementaire de celle-ci est étudié et une requalification est mise en place si nécessaire.

Par ailleurs, une « revue périodique » des équipements peut être réalisée dans le but de s'assurer que le système est maintenu dans un état validé lorsqu'aucun changement significatif n'a été réalisé. Ceci peut être fait tous les 6 mois ou tous les ans. Il n'existe pas de règles concernant la planification d'une revalidation, l'assurance qualité doit évaluer, elle-même, la nécessité d'une telle revalidation.

#### **VII.5. Validation des procédés**

C'est une preuve documentée que le procédé, exploité dans le cadre de paramètres établis, est en mesure de fonctionner de manière efficace et reproductible en vue de produire un médicament conforme à ses spécifications et à ses attributs qualitatifs prédéfinis [2].

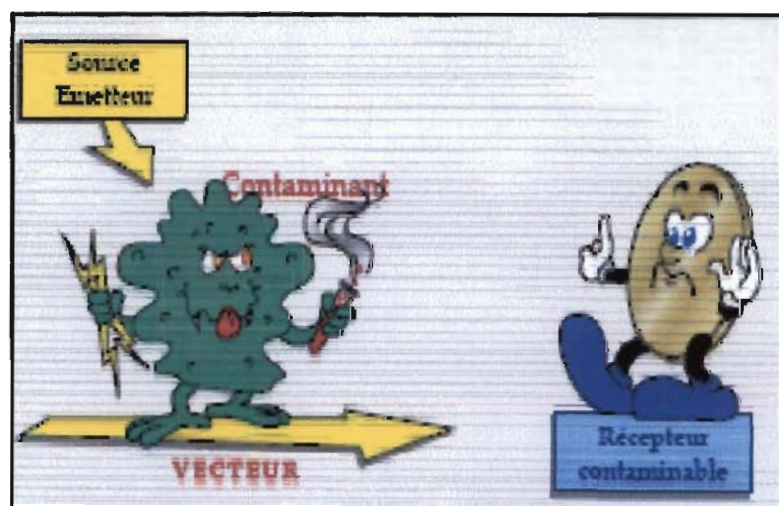
## VII.6. Validation prospective, rétrospective, concomitante

La validation des procédés doit normalement s'effectuer préalablement à la distribution et à la vente du médicament (validation prospective). Lorsque cela n'est pas possible, il peut, à titre exceptionnel, s'avérer nécessaire de valider les procédés au cours de production de routine (validation simultanée, ou concomitante). Les procédés en service depuis un certain temps doivent également être validés (validation rétrospective). Les installations, systèmes et équipements qui seront utilisés doivent avoir été qualifiés et les méthodes d'essais analytiques doivent être validées. Le personnel participant aux activités de validation doit avoir reçu une formation appropriée [2].

## VII.7. Validation nettoyage

### VII.7.1. Contamination des produits

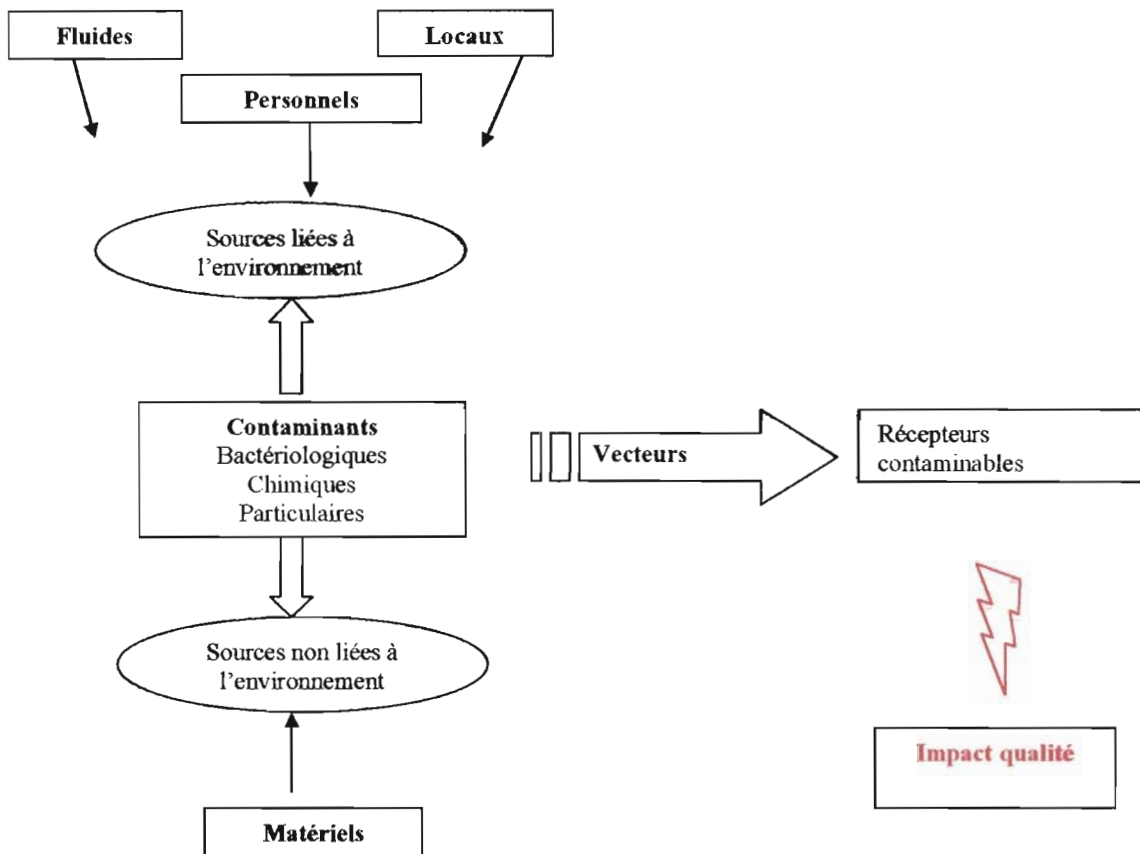
Les acteurs de la contamination sont multiples. En effet, le phénomène de contamination fait intervenir une source générant et fabriquant le contaminant qui est ensuite transporté et transféré par un vecteur, jusqu'à un récepteur contaminable : le médicament [7] (Cf. Figure 5).



**Figure 5 :** Les processus de contamination.

La contamination d'un lot ou produit peut être imputée à différents facteurs, tels que l'environnement, le personnel, les matières premières, le matériel de fabrication etc.

Il convient de distinguer la source et la nature des contaminations pouvant être rencontrées dans l'industrie pharmaceutique (Cf. Figure 6).



**Figure 6** : Processus détaillé de la contamination.

### VII.7.1.1. Classification suivant la source

Schématiquement, 2 grandes catégories de contamination peuvent être mises en évidence [7]:

- Sources liées à l'ambiance ou l'environnement.
  - Les locaux
  - L'air (en lien direct avec la conception des locaux)
  - Le personnel et ses actions (en lien direct avec les méthodes de travail)
- Sources non liées à l'ambiance ou l'environnement

Le matériel est lui même la source de contamination.

Cette source peut être :

- intrinsèque, avec les lubrifiants nécessaires au bon fonctionnement du matériel et source intense de prolifération bactérienne ou bien l'usure et le frottement des pièces responsable du relargage de métaux lourds.
- extrinsèque, avec l'accumulation de produits résiduels sur des zones critiques provenant d'un lot fabriqué précédemment ou provenir du matériel de nettoyage.

### VII.7.1.2. Classification suivant la nature

La plupart du temps 3 grands types de contamination peuvent être rencontrés [7] :

- *La contamination particulaire*

Cette contamination regroupe les substances qui n'entrent pas dans la composition des produits fabriqués. Ces contaminants peuvent provenir des machines, des équipements annexes, de la maintenance, du personnel ou de l'atmosphère ambiante.

- *La contamination microbiologique (biocontamination)*

Cette contamination est rencontrée lorsqu'il y a une introduction de micro-organismes dans le produit au cours de manipulations. Cette contamination peut être quantifiée à la suite du dénombrement de germes totaux et/ou spécifiés.

- *La contamination chimique*

Cette contamination est représentée principalement par les principes actifs, les intermédiaires de produits finis ou les agents de nettoyage.

Très souvent, le terme de contamination croisée est employé dans l'industrie pharmaceutique. Dans ce cadre, ce terme semble vouloir désigner toute contamination de lot ou produit par un autre lot ou autre produit précédemment fabriqué, ou bien tel que défini par les BPF « contamination d'un produit par un autre » [2].

Le terme contamination croisée est limité à une contamination liée au croisement ou rencontre de deux produits, fabriqués simultanément ou successivement.

La contamination est très souvent classifiée de la manière suivante :

- Contamination croisée
- Contamination particulaire
- Contamination microbiologique

Le guide des BPF précise dans sa version 2009 bis que le concept de contamination croisée peut être étendu à toute contamination accidentelle ayant pour origine la libération incontrôlée de gaz, de poussières d'aérosols, de vapeurs ou organismes à partir des matières premières et produits en cours de fabrication, des résidus provenant du matériel et des vêtements des opérateurs.

Ainsi, le terme de contamination croisée engloberait bien la contamination chimique, particulaire ou microbiologique.

### **VII.7.2. Validation du nettoyage et réglementation**

Le nettoyage est l'élément principal du traitement curatif pour limiter de façon significative les risques de contamination. Le nettoyage est une étape clé et obligatoire de tout procédé de fabrication. Il est garant de la qualité des produits fabriqués.

Dans tous les cas, le matériel en contact avec les produits en cours de fabrication est potentiellement source de contamination directe entre produits et doit par conséquent être nettoyé.

Les BPF précisent que « tous les éléments du matériel en contact avec les produits sont nettoyés de manière à éviter les risques de contamination croisée pendant la fabrication, mais aussi les altérations pouvant être occasionnées par les bactéries et les moisissures. Des procédures devront être établies pour chaque type de produit fabriqué et de matériel utilisé [2]».

Le nettoyage doit également être validé. La validation est une exigence réglementaire mais elle doit être également une exigence de la part de l'industrie elle-même, dans une optique de qualité, de sécurité et de meilleure maîtrise et compréhension de ses procédés.

Les détergents sont également à prendre en compte dans la validation de nettoyage. Ils doivent être achetés auprès de fournisseurs agréés par l'entreprise et adaptés au mode de nettoyage. Ils ne doivent ni altérer la surface, ni générer de contaminant [11].

La validation des procédés de nettoyage consiste à démontrer de manière scientifique et documentée, que les différentes étapes de ce procédé permettent d'obtenir dans les conditions préétablies, une surface ne comportant pas de contamination résiduelle supérieure à une limite préalablement fixée et ceci de manière reproductible.

La validation du nettoyage garantit que les procédés de fabrication sont mis en œuvre dans des locaux et du matériel propres et permet d'apporter la preuve de la maîtrise de la propreté des équipements de fabrication du médicament [23].

La validation nettoyage intervient donc après que la validation du matériel (qualification), des méthodes analytiques, et du procédé de fabrication aient été effectuées. La validation du nettoyage peut être concomitante à la validation du procédé de fabrication, le nettoyage faisant partie intégrante du procédé. Cependant pour des raisons de gestion documentaire, notamment dans le cas de sites multi-produits, la validation du nettoyage peut faire l'objet de documents séparés (plan, protocole, rapport) [11].

**DEUXIEME PARTIE :  
TRAVAIL PERSONNEL**

## I. Cadre du travail

Ce travail a été réalisé dans le site de Bayer Santé Familiale à Gaillard (France), dans le service d'Assurance Qualité du département R&D communément appelé ITC (International Technical Center).

Cette unité, d'une soixantaine de personnes, a pour vocation de développer pour le compte de Bayer Consumer Care les nouveaux produits d'automédication qui seront ensuite commercialisés dans le monde entier par les filiales du groupe.

Les produits développés couvrent les gammes suivantes : vitamines, multivitamines, dermatologie, phytothérapie, les médicaments à visée gastro-intestinale et soins gynécologiques.

L'ITC intègre :

- Un laboratoire Analytique qui développe et valide les méthodes d'analyses des principes actifs contenus dans les nouveaux produits de l'ITC. Il assure également le suivi des études de stabilité des produits.
- Un laboratoire de Galénique qui développe, innove et améliore des produits au niveau international. Il gère les premières études de coût afin de les soumettre au marketing et s'occupe également des prototypes et des études de stabilité.
- Un service Scale-up qui réalise les lots pilotes (1/10ème de la taille commerciale) et assure les activités de transfert vers les sites de production (essais de faisabilité).
- Un service Packaging qui recherche de nouveaux emballages et travaille sur de nouveaux designs. Il gère aussi les premières études de coût et s'occupe des prototypes et des tests de stabilité entre contenant et contenu.
- Un service Technico-réglementaire et Gestion de Projet qui gère les projets de développement. Il établit le module 2 du dossier CTD (Common Technical Document) ou dossier technique pour un nouveau produit. Il assure le suivi des expertises pharmaceutiques du produit. Il procède au suivi de l'évaluation du produit par les autorités de santé ainsi qu'à la négociation et à la défense du dossier.
- Un service Qualité qui veille à l'assurance de la qualité des activités menées à l'ITC en conformité avec les standards Qualité fixés.



## II. Objectifs du travail

Le département R&D de Bayer, couvrant une gamme large de produits à savoir les médicaments OTC, les produits dermatologiques, les produits cosmétiques, les compléments alimentaires et les dispositifs médicaux, doit respecter la qualité des produits fabriqués en suivant les exigences strictes édictées par les BPF et les GPM Européennes.

La maîtrise de la qualité passe par l'observance de la règle dite des 5M qui vise à garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit. La règle des 5M concerne :

- le Milieu (maîtrise de l'environnement selon sa criticité)
- la Main d'œuvre (qualification, motivation, formation des opérateurs)
- les Méthodes (importance de la documentation écrite)
- le Matériel (importance de la maintenance et de la qualification de tous les appareils)
- les Matières (approvisionnements)

Ainsi, toute acquisition d'un nouvel appareil doit faire l'objet d'une qualification et la mise en place des documents qualité de cet appareil pour assurer la reproductibilité de la vérification du nettoyage de ce dernier face à la prévention des risques de contamination croisée, et des contrôles en cours de fabrication des produits destinés à des essais chez l'homme (étude clinique ou test consommateur) et des produits destinés à des études de stabilité.

Les objectifs de notre étude étaient de réaliser :

- La qualification d'un appareil à désagrégation,
- La refonte des documents de vérification du nettoyage des appareils,
- La refonte de l'instruction de conditionnement et du dossier de lot de conditionnement dans le cadre des contrôles en cours de conditionnement.

### III. Matériels

#### III.1. Appareil à qualifier : appareil à désagrégation

##### III.1.1. Présentation

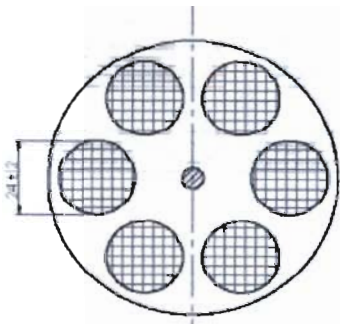
C'est un appareil qui permet de faire des essais de dissolution sur des comprimés et des capsules à un temps déterminé dans un milieu liquide et dont les conditions expérimentales sont bien définies (Cf. figure 7).



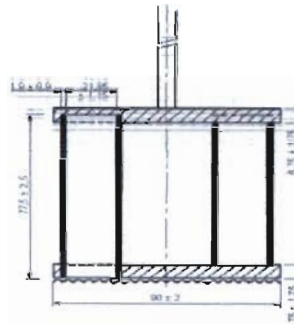
**Figure 7** : Appareil à désagrégation Pharmatest PTZ A-3EZ ®

Les pièces de l'appareil vont varier en fonction de la taille des comprimés ou des capsules à fabriquer. Les pièces peuvent être (Cf. figures 8 à 13) :

- Des paniers 6 tubes pour les comprimés de diamètre  $\leq 18$  mm
- Des paniers 3 tubes pour les comprimés de diamètre compris entre 18 et 30 mm
- Des tubes et disques dont les diamètres vont varier en fonction du type de panier choisi.



**Fig 8**: Panier « 6 tubes » vue de dessus [-4].



**Fig 9** : Panier « 6 tubes » vue de profil [-4].



**Fig 10** : Disque vue de dessus [-4].

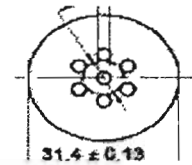
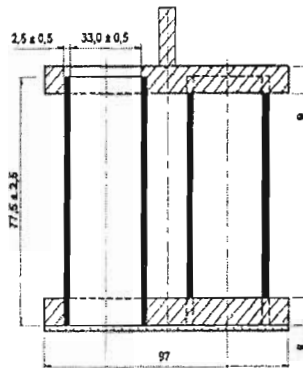
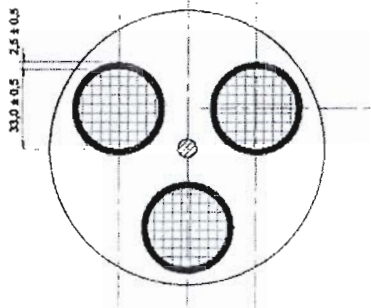


Fig. 11: Panier « 3tubes » vue de dessus [4].

Fig. 12 : Panier « 3 tubes » vue de profil [4].

Fig. 13 : Disque vue de dessus [4].

### III.1.2. Fonctionnement de l'appareil

Des tubes renfermant les comprimés ou les capsules puis les disques sont déposés au dessus de chaque panier.

L'ensemble (panier + tube + comprimés ou capsule + disque) est mis dans un bécher de 1 litre rempli d'eau. Le tout va immerger dans le bac de l'appareil rempli de liquide et dont la température est maintenue à  $37 \pm 2$  °C.

La désagrégation des comprimés ou des capsules s'obtient par immersion du panier dans le bécher et par contact automatique des grilles du panier et du disque.

A la fin de la désagrégation, l'appareil s'arrête automatiquement accompagné de l'impression d'un ticket mentionnant le temps de désagrégation.

### III.2. Appareils pour vérification nettoyage

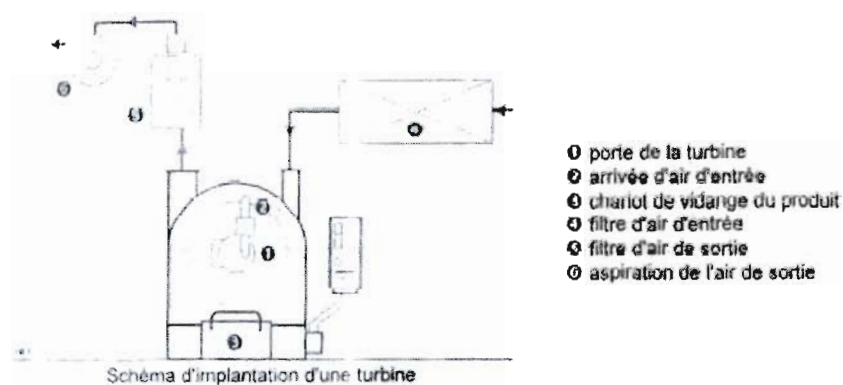
Dans notre étude, la vérification du nettoyage portait sur les appareils de fabrication et de conditionnement en particulier sur la turbine de pelliculage.

Le pelliculage consiste à enrober un matériau support avec des agents filmogènes. En séchant, ces agents forment une fine pellicule (quelques centaines de  $\mu\text{m}$  d'épaisseur) autour du noyau (comprimé nu). Le liquide de pelliculage est pulvérisé sur les noyaux en mouvement et un courant d'air chaud va permettre leur séchage.

La turbine de pelliculage est un tambour cylindrique dont la paroi est perforée pour laisser passer l'air et permettre un meilleur séchage à travers le lit de noyaux (comprimés nus).

Le brassage des noyaux est amélioré par des obstacles situés sur la paroi appelés baffles ou déflecteurs.

Le tambour est animé d'un mouvement de rotation horizontale.



**Figure 14** : Schéma d'implantation d'une turbine de pelliculage [25]

### III.3. Appareils pour conditionnement

Ils existent plusieurs appareils de conditionnement qui sont fonction des articles de conditionnement (AC) (Cf. tableau III).

**Tableau III:** Type d'appareils en fonction de l'article de conditionnement

TYPE APPAREILLAGE	ARTICLES DE CONDITIONNEMENT
Doseuse	Tubes souples, Flacons
Blistreuse	Blisters
Ensacheuse	Sachets, strips, sticks
Remplisseuse/boucheuse	Tubes rigides, Flacons
Compteuse de comprimés	Tubes rigides, piluliers
Empileuse de tubes	Tubes rigides
Remplisseuse/sertisseuse	Tubes souples plastiques ou aluminium, Aérosols

## **IV. Méthodologie**

### **IV.1. Qualification d'un appareil à désagrégation**

L'appareil à désagrégation de comprimés et de capsules permet de déterminer le temps de dissolution de ces derniers afin d'établir la posologie de médicaments.

Ces données entrant dans le dossier d'AMM, la qualification de cet appareil doit être de rigueur.

La qualification prospective de cet appareil a porté uniquement sur la QI et la QO (la QC ayant été déjà réalisée et la QP réalisée ultérieurement).

Toutes les étapes de la qualification ont été tracées dans un document suivant les recommandations des BPF. Au sein de l'ITC, un seul et même document constituait le protocole et le rapport de qualification.

#### **IV.1.1. Conditions préliminaires**

Il était nécessaire de :

- prendre connaissance de la documentation interne concernant l'utilisation de cet appareil
- rencontrer le responsable de cet équipement afin de connaître au mieux son mode de fonctionnement et les sécurités qui lui sont rattachées.

#### **IV.1.2. Responsabilités**

A chaque étape de qualification, les responsabilités étaient réparties entre les différents acteurs de la qualification que sont le constructeur le responsable de l'appareil, le responsable maintenance / métrologie, et le responsable qualité.

Le rédacteur doit être différent du vérificateur et de l'approbateur.

#### **IV.1.3. Protocole - Rapport de qualification d'installation (QI)**

##### **IV.1.3.1. Protocole de QI**

Tous les items représentant les actions, les vérifications, les exactitudes de documents étaient répertoriés dans ce protocole. A chaque item était appliqué un ou des critères d'acceptation.

Le protocole était divisé en trois grandes parties :

1) Les vérifications à réaliser portaient tout d'abord sur les documents fournisseurs avec :

- les plans, les schémas et les nomenclatures de l'équipement,
- la désignation de l'équipement (nom, marque, type, coordonnées du fournisseur),
- la date de réception, date de mise en service,
- des modes d'emploi et instructions tels que des manuels d'utilisation, de nettoyage, de maintenance etc.
- les programmes de la machine,
- des certificats tels que les certificats d'étalonnage des appareils de mesure (thermomètre), certificats CE (Communauté Européenne), certificats matériau (surface en contact avec le produit).

2) Les contrôles suivants couvraient les documents internes de l'ITC à savoir :

- l'Analyse de Risque,
- les instructions d'utilisation, de nettoyage et de maintenance, de vérification métrologique.
- les plannings et les plans de vérification métrologique et de maintenance préventive,
- les habilitations.

3) La troisième partie concernait l'équipement avec :

- la revue d'implantation de l'équipement,
- les raccordements aux utilités et aux câblages,
- l'identification de l'équipement par le fournisseur et par le laboratoire,
- la vérification des spécifications définies en QC comme :
  - l'état général de l'équipement
  - l'aspect général de l'équipement (le bac, les supports et le bain)
  - la vérification du nombre et de la dimension des accessoires (paniers, tubes, disques de contact, plaques, toile métallique au niveau du panier)
  - la vérification du débit de la pompe de la circulation d'eau,
  - la vérification des autres appareils rattachés à l'imprimante tels que la console de programmation, l'imprimante ticket.

La rédaction du protocole de QI était vérifiée par le technicien responsable de l'équipement et son responsable hiérarchique. Elle était ensuite approuvée par le responsable Qualité.

Une fois le document signé par les différents acteurs, la réalisation de la QI pouvait alors commencer.

#### **IV.1.3.2. Réalisation et rapport de QI**

La QI était réalisée avec le responsable de l'appareil.

Conformément au protocole référencé, chaque item était documenté et une conclusion sur les tests et vérifications effectués était notée. Les résultats « conforme » ou « non conforme » apparaissaient sur le rapport et tous les commentaires se rapportant aux différents items étaient répertoriés dans une fiche de résultats jointe au rapport de qualification.

Les deux premières parties de la QI consistaient à effectuer un inventaire de tous les documents du fournisseur et documents internes disponibles au jour de la QI. Ils étaient répertoriés sur le rapport de QI et leur localisation était inscrite.

Le rapport de QI mentionnait la localisation, la date et l'heure de la réalisation de la QI.

En dehors des contrôles sur l'état général de l'équipement, d'autres vérifications étaient réalisées:

- vérification du nombre et de la dimension des accessoires

Après décompte, les pièces ont été mesurées à l'aide d'un pied à coulisse pour vérifier leur conformité par rapport à la pharmacopée (Cf. figures 8 à 13)

- vérification du débit de la pompe de la circulation d'eau

Le calcul du débit de la pompe se faisait après son retrait du bac pour la plonger dans un bûcher afin de déterminer son temps de remplissage.

Le calcul du débit (ml/mn) était déterminé par le rapport quantité / temps.

Lorsque tous les items étaient complétés et le rapport de QI signé, le dossier était transmis aux vérificateurs et au responsable Qualité ITC pour approbation.

## IV.1.4. Protocole - Rapport de qualification opérationnelle (QO)

### IV.1.4.1. Protocole de QO

Les essais, les vérifications et les actions étaient présentés sous forme d'items avec pour chacun d'eux, des critères d'acceptation et des résultats.

Le protocole de QO était divisé en plusieurs grandes parties :

#### 1) *Documentation*

Il était nécessaire de s'assurer que le matériel (équipements et accessoires) et les documents internes (certificats, manuel) étaient disponibles avant de réaliser la QO. Dans le protocole de QO figuraient:

- la référence du rapport de QI visé et accepté,
- les attestations de formation des opérateurs enregistrées,
- la liste du groupe de qualification définie au préalable.

#### 2) *Tests machines*

- Fonctionnement électrique : vérification des fonctions arrêt et redémarrage de l'appareil à désagrégation en conformité de l'instruction d'utilisation,
- Vérification de la touche de commande en conformité avec la fonction
- Liste des défauts

Trois défauts principaux devaient être détectés par l'appareil dans les normes :

- Une mauvaise calibration de l'appareil,
- Une erreur sur la pression de la pompe,
- La température inférieure à la valeur de consigne et la tolérance fixée.

Ces défauts étaient mentionnés par l'envoi de message d'erreurs.

- Systèmes de sécurité

L'objectif était de vérifier qu'après redémarrage de l'appareil suite à une coupure, que les paramètres de l'appareil restaient inchangés mais que les résultats n'étaient pas sauvegardés.

De même, le temps de désagrégation ne devait pas sortir de la limite des tolérances fixées. Pour cela, il fallait s'assurer que l'appareil détectait automatiquement une fin de désagrégation.



### 3) Tests fonctionnels

Ils concernaient le fonctionnement propre de l'équipement.

La désagrégation des comprimés ou des capsules se faisait par immersion du panier dans le bécher rempli d'eau et par contact automatique des grilles du panier et du disque.

La température du bécher était maintenue par la température de l'eau dans le bac ( $37 \pm 2$  °C).

Des tests devaient être réalisés pour voir :

- la circulation de l'eau dans le bac,
- la stabilisation de la température dans le bac,
- les mouvements des bras qui permettent l'immersion du panier [4] :
  - la longueur de la course devait être de  $55 \pm 2$  mm,
  - le nombre d'immersions devait se situer entre 29 et 32 cycles par minute,
  - la distance du grillage par rapport au fond du bécher et par rapport à la surface du liquide,
    - la position la plus élevée :  $15 \pm 2$  mm en dessous de la surface du liquide
    - la position la plus basse :  $25 \pm 2$  mm au moins du fond.
- L'arrêt automatique du chronomètre lors de la suspension d'un test en cours,
- La possibilité d'utiliser 3 différents programmes avec cet appareil :
  - Comprimés nus,
  - Comprimés pelliculés,
  - Comprimés gastro- résistants.
- Etalonnage de la base des temps afin de vérifier la correspondance du temps mentionné sur le ticket avec le temps indiqué sur un autre chronomètre étalon,
- La conformité des résultats mentionnés sur le ticket d'impression à la fin du test de désagrégation.

#### IV.1.4.2. Réalisation et rapport de QO

Après vérification du protocole par le responsable de l'appareil et son supérieur hiérarchique, et l'approbation par le responsable qualité, la réalisation du QO était lancée.

Les différents tests ont été réalisés sur des comprimés pelliculés.

La réalisation des tests avait nécessité l'utilisation d'un chronomètre, d'un bécher, d'un pied à coulisse et d'un thermomètre étalonné.

- Vérification des défauts

Il s'agissait ici de répertorier les messages d'erreur qui apparaissent sur l'écran de la console lors d'un défaut.

- Test de redémarrage après coupure

Au cours d'un test de désagrégation, une coupure d'électricité a été provoquée. L'appareil a été remis sous tension afin de vérifier la présence de systèmes de sécurité.

- Test de détection à vide

Cette opération permettait de voir la communication de l'automate en testant la détection de chaque disque dans chaque panier.

Pour cela, un test sans produit était lancé en mettant simplement le disque dans un panier. Ce test était réalisé sur les paniers 6 tubes et 3 tubes.

- Test de circulation de l'eau, Test sur le système de chauffage du bain et sur la stabilisation de la température

Lors de la mise en marche de l'appareil, la circulation de l'eau dans le bac à travers la pompe a été vérifiée.

Pour vérifier le système de chauffage de la machine et la stabilisation de la température, une température de consigne à 38 °C a été choisie, et après stabilisation de la température à l'aide d'un thermomètre étalon, la température du bain a été mesurée.

- Vérification de la longueur de la course

A l'aide d'un pied à coulisse étalonné, 3 mesures ont été effectuées pour chaque panier pour voir la longueur de la course.

- Vérification du nombre d'immersions

Le nombre d'immersion a été déterminé 3 fois pour chaque panier.

- Vérification de la distance du grillage au fond du béccher et par rapport à la surface du liquide.

A l'aide d'un pied à coulisse étalonné, 3 mesures ont été effectuées pour chaque bras afin de déterminer la distance du grillage par rapport au fond du béccher de 1litre et par rapport à la surface du liquide.

- Déclenchement manuel d'une fin de test de désagrégation

Un test en cours a été volontairement arrêté en appuyant sur la touche de commande correspondant à l'icône du panier choisi.

- Etalonnage de la base des temps

Pour cette opération, un autre test de désagrégation a été lancé et simultanément un chronomètre étalonné a été déclenché.

Chaque 10 secondes pendant 1 minute le test était arrêté manuellement en cliquant sur un « panier » à l'écran et ceci pour chaque panier.

- Test d'impression des données et de vérification de la conformité des résultats

Les données mentionnées sur le ticket d'impression ont été vérifiées afin de voir la conformité du temps minimum et maximum de désagrégation par rapport aux échantillons désignés.

## **IV.2. Vérification du nettoyage des appareils**

### **IV.2.1. Concept de vérification du nettoyage**

Ce concept de vérification du nettoyage permet la prévention des risques de contaminations croisées.

La vérification du nettoyage consistait à contrôler visuellement la propreté de la machine et à faire des prélèvements sur la machine qui par la suite étaient analysés par le service analytique.

Cette vérification permettait de s'assurer de l'efficacité du mode opératoire de nettoyage.

#### *Mise à jour de la documentation*

La politique Qualité de Bayer Santé Familiale impose une mise à jour des documents rattachés au Système Qualité tous les 3 ans à partir de la date d'application du document. Au-delà, le document était caduc et ne pouvait plus être considéré comme référentiel dans un procédé.

D'où la nécessité de réaliser la refonte des documents rattachés à la vérification du nettoyage :

- Les fiches de contrôle visuel de la propreté des appareils
- Les fiches d'identification des points de prélèvement des appareils

## **IV.2.2. Contrôle visuel et prélèvement sur les appareils**

### **IV.2.2.1. Pré requis**

La connaissance du fonctionnement des machines était un préalable pour pouvoir établir les points de contrôle visuel, les points de prélèvement ainsi que les méthodes de prélèvement.

### **IV.2.2.2. Contrôle visuel de la propreté**

Pour une question de coût et de gain de temps, il était important avant d'établir des prélèvements sur les appareils, de vérifier visuellement leur état de propreté. Ce contrôle permettait de faire un premier état des lieux. Si des surfaces étaient visiblement sales, un nettoyage était nécessaire avant de réaliser un prélèvement. Cette vérification constituait la première opération avant le lancement de la fabrication des produits.

Pour chaque machine, les différentes parties de l'équipement étaient listées afin de déterminer les points de contrôle visuel. Les points de contrôle visuel de la propreté étaient répertoriés par la suite sur la fiche « contrôle visuel de la propreté ».

### **IV.2.2.3. Détermination des points de prélèvement**

Le choix des points de prélèvement devait être très minutieux car pour des raisons économiques et de ressources, toutes les surfaces en contact avec le produit ne pouvaient pas être prélevées et ainsi, une sélection de points critiques était nécessaire.

Pour connaître les zones critiques, il fallait déterminer pour chaque machine :

- Les zones qui étaient le plus en contact avec le produit comme les fonds de cuves, les hublots ou les portes des machines.
- Les zones difficiles à nettoyer du fait de leur taille étroite ou de la difficulté d'accessibilité (ex : les buses, les aiguilles). Ces zones constituaient les zones les plus critiques.
- Les zones difficiles à nettoyer du fait de la rugosité de leur surface comme les tamis et les surfaces usées, où les souillures pouvaient épouser les contours des rugosités provoquant ainsi une adhésion plus forte des particules.

Il était important de prendre compte du type de la surface qui variait avec l'efficacité du nettoyage [10]: verre 100 % efficacité du nettoyage, inox 80 %, aluminium 70 %, caoutchouc 30 %, matière plastique 20 %.

#### IV.2.2.4. Détermination de la méthode de prélèvement

Après la détermination du point de prélèvement, il fallait déterminer la méthode de prélèvement.

3 méthodes de prélèvement étaient possibles [12]:

- *La méthode d'écouvillonnage* ou « swabbing » définit clairement les aires de prélèvement (surface, localisation). Elle permet l'utilisation de solvants adaptés pour une récupération optimale des résidus. C'est la méthode largement préconisée par la FDA, elle est précise car elle renseigne le point exact de prélèvement [8] :
- *La solution de rinçage* consiste à faire des analyses à partir de l'eau du dernier rinçage de la surface.
- *La méthode Placebo* : cette méthode est à envisager dans les cas exceptionnels seulement, à cause de la variabilité de l'efficacité du placebo à récupérer les résidus. De plus, ce taux de récupération n'est pas reproductible.

Chacune de ces méthodes ont des avantages et des inconvénients (Cf. Annexe 1).

La politique qualité de l'ITC préconisait l'écouvillonnage comme méthode principale. Pour les zones inaccessibles à l'écouvillon comme les aiguilles ou les buses, la solution de rinçage a été la méthode adaptée. La méthode placebo n'était pas utilisée à l'ITC.

### IV.3. Documents de conditionnement

Outre les documents caducs, la mise en jour d'un document pouvait également être initiée lors d'un changement dans un processus ou bien également en cas de difficulté de l'utilisation du document.

Les opérations et les contrôles en cours de conditionnement étaient répertoriés dans l'instruction de conditionnement et le dossier de lot de conditionnement.

Cette documentation permettait:

- De reconstituer dans son intégralité le déroulement de toutes les opérations de conditionnement et de contrôle effectuées sur chaque lot.
- De s'assurer de la conformité des opérations.

- De s'assurer que le résultat de ces opérations, c'est-à-dire le produit, était conforme aux spécifications du dossier.

Tout ceci permettait d'éviter toute erreur de transcription.

Après diagnostic, il était ressorti que les documents utilisés, relatifs au conditionnement, ne répondaient pas complètement aux exigences Qualité du département R&D ainsi qu'aux attentes des opérateurs (documents difficiles à compléter ; peu commodes).

Ainsi, il était indispensable de rassembler les informations déjà existantes en interne sur le sujet pour effectuer ces documents. Pour cela, nous avons consulté :

- les exigences Qualité (BPF ; Standards Qualité du groupe Bayer)
- les techniciens, les chefs projet afin de recueillir leur expérience pratique et les contraintes du terrain et ainsi constituer le recueil des besoins
- le système documentaire Qualité

Les intérêts d'une telle démarche étaient multiples :

- Prise en compte des exigences réglementaires
- Constitution d'une source d'informations sur le sujet à traiter
- Positionnement du (des) document(s) à l'intérieur de la structure documentaire

### **IV.3.1. Refonte instruction et dossier de conditionnement de lot**

#### **IV.3.1.1. Exigences réglementaires**

##### **IV.3.3.1.1. Instruction de conditionnement**

Elle comportait normalement les éléments suivants, ou portait les références correspondantes [2]:

- Le nom du produit ;
- La description de la forme pharmaceutique et, le cas échéant, le dosage ;
- La présentation exprimée en termes de nombre d'unités ou de poids ou volume du produit dans le récipient final ;
- Une liste complète de tous les articles de conditionnement nécessaires à la production d'un lot standard, y compris leurs quantités, formats et types, ainsi que le numéro de référence des spécifications de chaque article ;

- Le cas échéant, un exemple ou une reproduction des articles de conditionnement imprimés et des modèles indiquant où doivent être apposés le numéro de lot et la date de péremption des produits ;
- Les précautions particulières à observer, y compris l'examen soigneux préalable de la zone de conditionnement et du matériel pour s'assurer de l'absence de tout élément étranger au conditionnement ;
- Une description des opérations de conditionnement, y compris toute opération secondaire importante et le matériel à utiliser ;
- Les détails des contrôles en cours de fabrication avec les instructions d'échantillonnage et les limites d'acceptation.

#### **IV.3.1.1.2. Dossier de lot de conditionnement**

Un dossier de conditionnement de lot doit comporter les informations suivantes [2]:

- Le nom du produit ;
- La(les) date(s) et heures des opérations de conditionnement ;
- Le nom du responsable effectuant les opérations de conditionnement ;
- Les initiales des opérateurs des différentes étapes importantes ;
- Les relevés des vérifications portant sur l'identité et la conformité aux instructions de conditionnement, y compris les résultats des contrôles en cours de conditionnement ;
- Des indications sur les opérations de conditionnement effectuées, y compris les références du matériel et des lignes de conditionnement utilisées ;
- Si possible, des échantillons des articles de conditionnement imprimés utilisés, avec les modèles des codes de lot, des dates de péremption et de toute surimpression ;
- Des notes portant sur tout problème particulier, y compris les précisions sur tout écart par rapport aux instructions de conditionnement avec, dans ce cas, l'autorisation écrite du responsable ;
- Les quantités et le numéro de référence ou marque d'identification de tous les articles de conditionnement imprimés ainsi que des produits vrac fournis, utilisés, détruits ou retournés au stock et les quantités du produit obtenu, avec le bilan comparatif.

### IV.3.1.2. Recueil des besoins

#### 1<sup>ère</sup> étape : collecte des informations

La collecte des informations était primordiale pour connaître les attentes des chefs de projet, des techniciens et du responsable qualité sur le contenu et le format de ce document.

A l'issue de cette étape, et au regard des exigences réglementaires, nous avons compilé les attentes techniques et qualité en cinq points majeurs que sont:

- Réaliser un document qui renfermait tous les éléments importants et pratique à utiliser en routine pour du développement courant et pour des essais cliniques.
- Réduire le nombre de champs pour que le remplissage du document ne ralentisse pas le conditionnement.
- Etablir des documents adaptés pour chaque type d'articles de conditionnement (AC) avec un format identique afin d'éviter les erreurs.
- Intégrer le document : « Demande de préparation packaging » dans ce dossier de conditionnement dans l'optique de simplification du système documentaire. Ce document était utilisé pour faire la demande de mise à disposition des AC avant le lancement d'un conditionnement.
- Revoir la fréquence des contrôles en cours.

#### 2<sup>ème</sup> étape : explication des opérations de conditionnement

Une collaboration avec le service packaging a été nécessaire afin de connaître le déroulement des opérations de conditionnement et d'avoir une explication détaillée sur le fonctionnement de chaque machine de conditionnement de l'ITC ainsi que les contrôles réalisés au cours du conditionnement. Ces contrôles en cours pouvaient concerner :

- L'aspect général

Ce contrôle se faisait visuellement et il variait en fonction du type d'AC. Pour les aérosols la vérification portait sur le sertissage des valves ; pour les blisters sur la position et la forme des alvéoles ; pour les tubes et les piluliers sur leur aspect après remplissage ; pour les sachets et les strips sur la position du produit à l'intérieur.



- La masse

Les produits devaient être pesés afin de vérifier si la quantité de remplissage correspondait à la quantité voulue. Les tickets de pesée étaient par la suite collés sur un enregistrement réservé à cet effet pour avoir la traçabilité de la réalisation des opérations.

- L'étanchéité

Ce contrôle s'effectuait grâce à une cloche à vide à l'intérieur de laquelle on plaçait le produit. Il existait 2 méthodes de contrôle selon le type de produit.

Pour les conditionnements solides, une dépression était créée à l'intérieur de la cloche. Si l'emballage n'était pas étanche on observe une sortie du produit créée par la sous pression de la cloche (diffusion du produit du milieu en surpression vers le milieu en sous pression).

Pour les conditionnements liquides, on mettait le produit en immersion dans la cloche et on observait si formation chapelet de bulles qui était synonyme de mauvaise étanchéité.

- Identification des produits

L'identification des produits conditionnés se faisait par codage, marquage ou étiquetage.

Le codage est une opération qui se fait à l'aide d'un codeur par jet d'encre. Il est constitué sous forme d'un texte réparti sur 3 lignes.

Le marquage est un système d'identification des produits par dépôt d'une marque. Il est sous forme de texte repartit sur une ligne ou deux lignes selon le type de machine.

3<sup>ème</sup> étape : décision pour le format du document

Par la prise en compte des opérations liées au conditionnement, des cinq points émanant de la collecte des informations et dans l'optique de la simplification du système documentaire, il était nécessaire de :

- 1- Regrouper l'instruction de conditionnement et le dossier de conditionnement de lot en un seul et même document, et adapter ce document pour chaque type d'AC (aérosols, piluliers, sachets, strips, sticks, tubes souples plastiques et aluminium, tubes rigides, blisters, flacons).

L'instruction de conditionnement préparée avant le conditionnement regrouperait l'ensemble des actions et des éléments à mettre en place pour la réalisation du conditionnement.

Le dossier de conditionnement de lot complété pendant le conditionnement permettrait de tracer la conformité des différentes étapes (vide de ligne, contrôle de propreté, contrôles en cours, etc.).

- 2- Etablir un document spécifique qui traçait les opérations d'identification du produit fini, par codage, par marquage ou bien par étiquetage. Le choix d'un document séparé se justifiait par le fait que ces opérations étaient le plus souvent réalisées après le conditionnement. De plus, il arrivait que le conditionnement était sous-traité et que seule l'identification était réalisée en interne.

Ces documents seraient des enregistrements étant donné qu'il décrivait un mode de fonctionnement et permettait de conserver la traçabilité des activités et des résultats obtenus.

## V. Résultats

### V.1. Vérifications QI

Les tests de vérification de la QI ont été conformes à la pharmacopée et aux spécifications du fournisseur.

- Le raccordement électrique était conforme avec la tension à 230 Volts et une puissance de la prise électrique de 1000 Watts.
- L'aspect général de l'équipement était conforme au manuel du fournisseur avec la présence de 3 supports, du bac en plexiglas avec niveau d'eau et d'un bain thermostaté.
- Le nombre et la dimension des accessoires pour comprimés de diamètre  $18\text{mm} < D < 30\text{mm}$  et de diamètre  $\leq 18\text{mm}$  étaient conformes à la pharmacopée (Cf. Annexe 6).
- Le débit de la pompe trouvé (2,5 – 3,5 l/ min) était conforme aux spécifications du fournisseur.

### V.2. Vérifications QO

Les tests de vérification de la QO ont été conformes à la pharmacopée et aux spécifications du fournisseur.

- La vérification des défauts était conforme avec l'apparition des 3 messages suivants sur l'écran :
  - Machine en cours de calibration: «Motor home position: all motors will be driven. Make sure that their movement area is clear ».
  - Erreur sur la pression au niveau de la pompe : « Pression pompe out ».
  - Température du bain inférieure à la valeur de consigne et la tolérance fixée : « Temp out of tol. Range ».
- Le test de redémarrage après coupure d'électricité était conforme après arrêt de la machine (écran éteint et les commandes désactivées) et après remise sous tension et

allumage de l'appareil (réinitialisation de l'appareil avec le paramétrage inchangé et les mesures non sauvegardées).

- Le test de détection à vide était conforme aux spécifications de l'appareil pour les paniers 6 tubes et 3 tubes avec un arrêt automatique du chronomètre lors de l'arrivée du disque en bas du panier.
- Le test de circulation de l'eau était conforme au démarrage de la machine (écoulement de l'eau à travers la pompe).
- Le test sur le système de chauffage était conforme avec une montée de la température du bain et sa stabilisation à 38°C.
- La vérification de la course des paniers était conforme à la longueur (L) parcourue pour les paniers 1, 2 et 3 ( $53\text{mm} < L < 57\text{mm}$ ), au nombre d'immersions (29 – 32 cycles / mn) ; et aux distances entre le grillage et le fond du béccher (position la plus basse :  $25 \pm 2$  mm) et entre le grillage et la surface du liquide (position la plus élevée :  $15 \pm 2$  mm).
- Le déclenchement manuel d'une fin de test de désagrégation était conforme avec un arrêt du chronomètre pour le panier sélectionné.
- L'étalonnage de la base des temps pour les paniers 1, 2 et 3 était conforme aux arrêts à 10 s, 20 s, 30 s, 40 s, 50 s et 60 s (écart entre la valeur enregistrée et la valeur lue sur le chronomètre était  $\leq 2$  secondes).
- Le test d'impression des données était conforme avec une impression d'un ticket mentionnant les données d'un test de désagrégation (Cf. Annexe 6).

### **V.3. Vérification nettoyage sur la turbine de pelliculage**

#### **V.3.1. Détermination des points de contrôle visuel de la propreté**

14 points étaient obligatoires pour effectuer le contrôle visuel sur la turbine de pelliculage :

1. Tuyau de la pompe
2. Bras de pulvérisation
3. Tuyaux d'arrivée de solution des pistolets de pulvérisation
4. Tuyau de raccordement en T
5. Corps des pistolets de pulvérisation
6. Aiguille des pistolets de pulvérisation
7. Buse des pistolets de pulvérisation
8. Tambour (paroi avant)
9. Tambour (paroi arrière)
10. Tambour (tôle perforée)
11. Pâle de brassage du tambour
12. Hublot
13. Joint de la porte du hublot
14. Plénum

#### **V.3.2. Détermination des points et méthode de prélèvement**

- *Points de prélèvement*

Les points les plus critiques pour le prélèvement ont été déterminés parmi les 14 points de contrôle visuel.

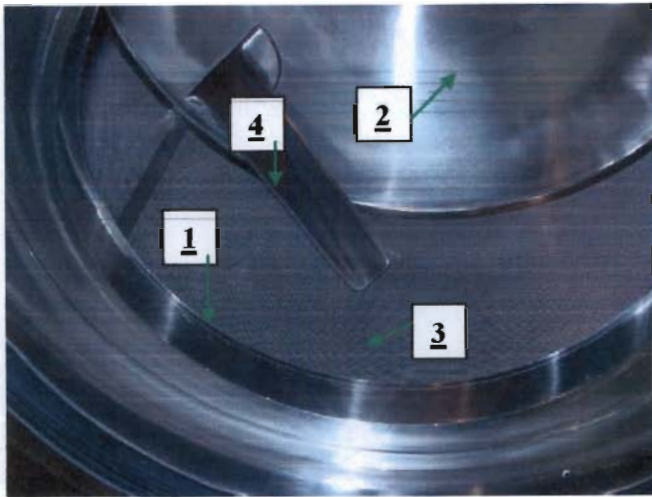
Le choix de ces points était fonction de la nature de la surface de la zone qui déterminait la nettoyabilité (Cf. tableau IV).

**Tableau IV** : Zone de prélèvement en fonction de la nature de la zone

<b>Zone de prélèvement</b>	<b>Nature de la zone</b>
Tambour (paroi arrière)	Zone lisse, mais en contact permanent avec le produit
Tambour (paroi avant)	Surface irrégulière pouvant renfermer des produits contaminants
Tambour (tôle perforée)	Surface rugueuse
Pâle de brassage du tambour	Zone lisse mais en contact permanent avec le produit
Tuyau de raccordement en T	Zone étroite
Tuyaux d'arrivée de solution des pistolets de pulvérisation	Zone étroite
Corps pistolets de pulvérisation	Zone étroite
Buse des pistolets de pulvérisation	Zone étroite
Joint de la porte du hublot	Surface en plastique

Parmi les 14 points de contrôle visuel pour effectuer un prélèvement n'étaient pas retenus :

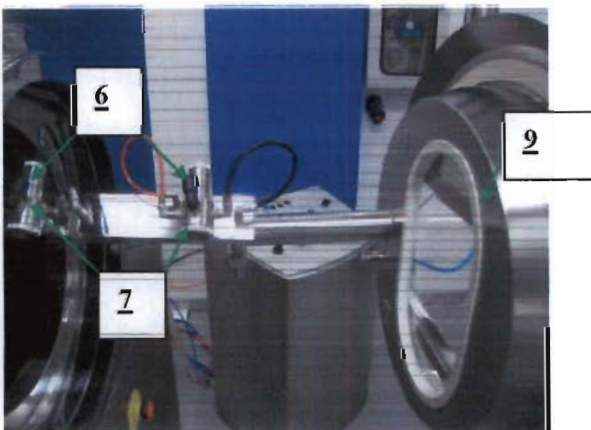
- Le hublot qui est en verre,
- Le plenum qui est une zone en contact uniquement avec le produit qui sort vers l'extérieur de la machine,
- Le bras de pulvérisation supporte les pistolets de pulvérisation où un prélèvement est effectué,
- Le tuyau de la pompe qui est difficile à nettoyer à cause de sa longueur (il est plus rentable d'utiliser un tuyau neuf pour chaque opération de pelliculage que de réaliser un prélèvement),
- L'aiguille des pistolets de pulvérisation car un prélèvement est réalisé sur la buse du pistolet de pulvérisation qui est une zone étroite plus critique.



- 1 Tambour (paroi avant)
- 2 Tambour (paroi arrière)
- 3 Tambour (tôle perforée)
- 4 Pâle de brassage du tambour



- 5 Tuyau de raccordement en T



- 6 Tuyaux d'arrivée de solution des pistolets de pulvérisation
- 7 Corps pistolets de pulvérisation
- 9 Joint hublot



- 8 Buse des pistolets de pulvérisation

**Figure 14:** Présentation détaillée des pièces de la turbine de pelliculage *Manesty®*

- *Détermination de la méthode de prélèvement*

Deux méthodes de prélèvement ont été utilisées suivant les zones de prélèvement définies pour la turbine de pelliculage (Cf. tableau V).

**Tableau V** : Choix de la méthode de prélèvement en fonction zone de prélèvement

<b>Zone de prélèvement</b>	<b>Méthode de prélèvement</b>
Tambour (paroi arrière)	Ecouvillon
Tambour (paroi avant)	Ecouvillon
Tambour (tôle perforée)	Ecouvillon
Pâle de brassage du tambour	Ecouvillon
Tuyau raccordement en T	Liquide de rinçage car zone inaccessible à l'écouvillon
Tuyaux d'arrivée de solution des pistolets de pulvérisation	Liquide de rinçage car zone inaccessible à l'écouvillon
Corps pistolets de pulvérisation	Liquide de rinçage car zone inaccessible à l'écouvillon
Buse des pistolets de pulvérisation	Liquide de rinçage car zone inaccessible à l'écouvillon
Joint Hublot	Ecouvillon

#### **V.4. Format des documents élaborés pour le conditionnement**

##### **V.4.1. Instruction de conditionnement – Dossier de lot de conditionnement**

Le format du document obtenu était simple, avec des phrases succinctes, des éléments ordonnés chronologiquement et composés de cases à cocher pour une rapidité du travail des techniciens.

Ce document ainsi élaboré (Cf. Annexes 2 et 3) était divisé en 2 parties « prévu » et « réalisé » afin de permettre de voir la conformité des éléments et des actions envisagées.



Il comprenait également une entête avec le Nom du projet, le Code projet, le Numéro de l'essai (partie remplie lors d'un essai clinique), le numéro SY (qui correspond au numéro de stabilité), le numéro de lot, la désignation packaging (la désignation de l'article de conditionnement).

✦ La première partie du document élaboré (Annexe 2) mentionnait :

- *La salle de conditionnement*

Dans cette partie, devrait figurer le type de salle utilisé. Les conditions ambiantes de la salle devaient être définies en fonction du produit conditionné (produit sec ou effervescent).

- *Le produit à conditionner*

Tous les éléments relatifs aux produits vrac et fini devraient être mentionnés dans cette partie :

- Numéro de lot du produit vrac,
- Densité,
- Quantité de remplissage d'une unité de produit,
- Quantité nominale déclarée (à prendre en compte du fait que sur certaines machines il était difficile d'avoir la quantité exacte voulue),
- Quantité totale d'unités à produire,
- Type d'identification du produit fini (marquage, codage ou étiquetage).

- *La ou les machines de conditionnement*

Cette partie mentionnait quel type de machine devrait être utilisé pour le conditionnement. Pour faciliter le remplissage du document, tous les types de machine disponibles pour le conditionnement primaire étaient listés. Une partie « autre machine » a été prévue au cas où un autre appareil non listé était utilisé exceptionnellement.

- *La préparation packaging*

Cette partie précisait la désignation des AC, les codes articles ainsi que les numéros de lot de chaque composante packaging à utiliser (tube, bouchon, dessicant etc.).

La désignation de 4 composants packaging a été prévue.

Pour le remplissage de cette partie, le technicien galéniste doit renseigner la désignation de l'AC, alors que le technicien packaging doit remplir le code, le numéro de lot des AC et le numéro de lot ITC des AC qu'il devra par la suite mettre en disposition dans la salle avant le début du conditionnement.

- *La réconciliation (Produit / Article de conditionnement)*

Cette partie a été prévue en cas de réconciliation pour les produits destinés à des essais cliniques.

- *Le conditionnement secondaire*

Cette partie a été prévue en cas de conditionnement pour les produits destinés à des essais cliniques.

- *La vérification du vide de ligne*

L'opérateur doit mentionner sur cette partie la réalisation du vide de ligne (vides de salle, de trémie, de machine et des bacs). Cette étape est très importante pour éviter le risque de contamination croisée.

- ↓ La deuxième partie (Annexe 3) mentionnait :

- *La préparation et les réglages de la machine*

Cette partie renseigne sur les réglages de la machine opérés par le technicien packaging suivant les caractéristiques du produit à conditionner (densité, quantité à remplir dans l'AC, quantité à produire). Il définit également les paramètres de la machine (pression, volume, température, vitesse etc.).

- *Les contrôles en cours et leur fréquence*

La partie « Contrôles en cours de conditionnement » précise le type de contrôle (masse, aspect général, étanchéité) à effectuer, la fréquence des contrôles ainsi que la quantité d'échantillons à prélever.

Les contrôles sur l'identification du produit fini n'étaient pas réalisés en même temps que les contrôles de l'aspect, de la masse et de l'étanchéité du produit fini. Ils font l'objet d'un document d'identification des produits (Annexe 4).

Au regard de l'expérience acquise sur le conditionnement des produits finis, de la performance des machines et de la taille des lots conditionnés, 3 types de fréquence ont été mis en place :

- Si le temps de production est inférieur à 15 minutes ou quantité produite inférieure à 50 unités on prélève au début, au milieu et à la fin du conditionnement.
- Si le temps de production est supérieur à 15 minutes et la cadence est inférieure à 50 unités / 15 minutes, on prélève toutes les 15 minutes.
- Si le temps de production est supérieur à 15 minutes et la cadence est supérieure à 50 unités / 15 minutes, on prélève toutes les 50 unités.

- *Suivi du conditionnement*

Cette partie a été mise en place pour la traçabilité du début de lancement du conditionnement, de tous les arrêts au cours du conditionnement, de toutes les déviations notées et les actions correctrices correspondantes, de la température et l'hygrométrie de la salle à chaque démarrage du conditionnement.

#### **V.4.2. Document pour contrôle identification des produits**

Ce document (Annexe 4) mentionne les différents types d'identification possibles sur un produit (codage, marquage et étiquetage), leur fréquence de contrôle ainsi que la quantité à prélever.

Pour chaque produit, il a été prévu 6 textes différents à vérifier. La variation des textes est fonction de la destination du produit à savoir :

- Les études de stabilité (conditions long terme, intermédiaires et accélérées),
- Le frigo (5°C),
- Le surplus,
- L'échantillonnage.

## VI. Discussions

### ✓ *Approbation des rapports de la QI et QO*

Au vu des résultats de la QI et de la QO, le responsable Qualité n'a relevé aucune non conformité sur le fonctionnement de l'appareil d'où son approbation et la validation des rapports QI et QO conformes par rapport à la pharmacopée. Ce qui est rassurant pour l'entreprise et renforce la relation avec le fournisseur

Cependant, au cas où des non conformités seraient constatées durant la QI ou de la QO, un plan d'actions correctives et préventives (PACP) doit être mis en œuvre en indiquant le responsable de l'action préventive et corrective et le délai de réalisation.

Ce PACP permet le suivi des non conformités avec mention sur la fiche PACP de la criticité de l'anomalie (mineure, majeure, critique). En cas d'anomalies majeures ou critiques, l'appareil est mis hors service.

### ✓ *Vérification du nettoyage*

La stratégie adoptée pour l'élaboration des documents de vérification du nettoyage était la détermination des zones critiques sur chaque machine permettant de réduire le nombre de points sur lesquels étaient réalisés des prélèvements. La finalité d'une telle stratégie a un impact sur le temps de travail des opérateurs par diminution du nombre de prélèvement et des analyses microbiologiques et particulières à effectuer d'où la réduction du coût de ces prélèvements nécessitant des écouvillons, des milieux de culture et des réactifs.

Il est évident que si le nettoyage est validé, le risque de trouver des contaminants sur les matériels de fabrication doit être minime et sans danger.

Cependant, il peut y avoir un non respect des instructions de nettoyage par les opérateurs ou une contamination du matériel par l'environnement après le nettoyage.

Il est donc important d'établir des instructions d'utilisation claires pour chaque machine avec si possible des photos des différentes pièces et accessoires pour éviter les risques de confusion.

La prévention est sans doute le meilleur moyen de lutter efficacement contre toute source de contamination liée à l'environnement, et ce quelque soit la nature des contaminants (bactériologique, chimique ou particulière).

Le traitement préventif permettra, entre autres, de maintenir dans un état « propre » un matériel nettoyé et de le stocker avant réutilisation sans qu'il puisse être souillé par l'activité ambiante du site de fabrication.

Les actions permettant un traitement préventif peuvent être organisées autour de plusieurs axes principaux [7, 26]:

- *Etablir des barrières anti-contamination autour de l'activité protégée* : les barrières anti-contamination sont des barrières physiques. Ce sont les locaux eux-mêmes avec des exigences de propreté croissante, des procédures d'accès en direction des zones sensibles, avec des sas pour le matériel et le personnel, des cloisons limitant les transferts des contaminants dans une même zone ou encore les postes protégés. Quelques concepts de base peuvent être appliqués:
  - o Limiter la surface exposée aux contaminations : les parties de l'équipement qui ne servent pas directement à la fabrication sont implantées hors de la zone sensible et situées en zone dite technique.
  - o Favoriser l'élimination de la contamination, en continu par le traitement des fluides air/eau ou par le nettoyage.
  - o Limiter l'entrée de contaminants par la création de « sas personnel ».
  - o Choisir un revêtement approprié.

La création de zone à atmosphère contrôlée (ZAC) est également une barrière anticontamination. Cependant ces zones nécessitent le traitement de l'air (filtres, ventilateur, conduits, humidificateur, résistances chauffantes etc.) et sont parfois coûteux.

Des gradients de pression décroissants des zones sensibles vers les moins sensibles permettront de lutter efficacement contre la contamination aéroportée.

- *Limiter la génération de contaminants par l'activité elle-même*

Pour limiter la génération de contaminants liés à l'activité, il est possible d'agir sur les 5 M.

Le chapitre 2 du guide des Bonnes Pratiques de Fabrication version 2009 bis précise que le personnel doit être protégé vis à vis du produit fabriqué. Ce chapitre s'intéresse aussi bien aux tenues de travail et de protection des opérateurs qu'à la santé et l'hygiène de ces derniers (lavage des mains, charlotte, port de masque etc.). Le personnel doit être formé aux mesures d'hygiène et avoir les moyens de les appliquer [2].

- *Organiser les flux de matières et personnels*

Il est nécessaire de maîtriser les flux de matières et des personnels d'exploitation. Le flux des personnels et matériels de maintenance, vecteurs importants de contamination, devra être organisé. Les matières premières et les produits finis ne devront jamais se croiser afin d'éviter toute contamination.

✓ *Contrôle en cours de conditionnement*

L'élaboration de documents relatifs au conditionnement était l'aboutissement de plusieurs groupes de travail comprenant les chefs de projet et quelques techniciens avec des suggestions et propositions le plus souvent variées d'un responsable à un autre.

En effet, les responsables des « formes sèches » et ceux des « formes liquides », n'avaient pas forcément la même vision du fait de la différence de conditionnement de leurs produits respectifs. Il était donc important de prendre en compte ces suggestions, de s'appuyer sur la réglementation et sur la vision extérieure que nous avons sur les documents pour faire une proposition adéquate aux deux unités.

Ce document constituait un changement total d'un processus qu'il utilisait depuis plusieurs années. Il était donc nécessaire de montrer son intérêt qui s'articulait sur les points principaux du respect des BPF et de la praticité du document.

Dans l'optique de la simplification du système documentaire dans le service ITC de Bayer, nous avons pu établir un document moins volumineux, résultat de la bonne structuration des différents éléments.

Ces documents rendus plus pratiques facilitaient la réalisation du conditionnement et assuraient ainsi une rapidité d'exécution des opérations.

La séparation des contrôles sur l'identification du produit permettait de répondre aux BPF. En effet comme mentionné plus haut lorsqu'il s'agit d'étude de stabilité, on a 6 textes que l'opérateur doit vérifier à chaque changement. En réalité, la fréquence de changement de ces textes ne correspondait pas forcément à la fréquence de contrôle des autres éléments sur le produit fini.

C'est pourquoi il semblait plus judicieux de séparer ces opérations d'identification du dossier de lot de conditionnement (Voir Annexe 4). A cela s'ajoute le fait que dans certains cas le conditionnement est sous traité et seules les identifications sont réalisées en interne.

# CONCLUSION

Ce travail réalisé au sein du département de Recherche et Développement de Bayer Health Care, a montré toute l'importance et la place de l'Assurance Qualité dans une industrie pharmaceutique.

Dans le cadre de leurs activités, le service AQ nous a fixé comme objectifs de réaliser la qualification d'un appareil à désagrégation (Pharmatest PTZ A-3EZ ®), la refonte des documents relatifs à la vérification du nettoyage et au conditionnement pour être conforme avec les standards qualité fixés. La réalisation de ce travail a nécessité une connaissance des objectifs qualité du département R&D et des machines concernées par ce travail.

Les tests réalisés (fonctionnels, de sécurité, contrôlés des dimensions et du nombre des accessoires etc.) sur l'appareil à désagrégation lors de la QI et de la QO ont été conformes. Ce qui atteste le bon fonctionnement de l'appareil à désagrégation.

La détermination des points critiques sur les appareils de fabrication et de conditionnement a permis de cibler des zones de prélèvement adéquates pour une analyse microbiologique et la recherche de résidus particuliers provenant de la fabrication antérieure dans le but de limiter une contamination croisée. De plus, cette détermination des zones critiques va permettre un gain de temps pour les opérateurs et de réduire les coûts liés aux analyses de ces prélèvements.

L'élaboration du document relatif aux contrôles du conditionnement a nécessité une application des recommandations des BPF et de la prise en compte des attentes du département sur le format et le contenu du document à réaliser.

Le document ainsi obtenu, comprenant 3 parties (Instruction de conditionnement, dossier de lot de conditionnement et identification par codage, marquage, étiquetage) a permis d'une part de gagner du temps dans le remplissage du document et dans le conditionnement des produits, et d'autre part de réduire les coûts de destruction par la mise en place de trois types de fréquence de contrôle suivant le temps de production et la cadence de la machine. Ce document a obtenu satisfaction auprès des responsables du département R&D.

Un système d'assurance qualité adéquat permet ainsi de mettre en place un ensemble organisé de dispositions préétablies, actualisées et systématiquement appliquées et vérifiées afin de garantir que chaque produit élaboré aura la qualité requise durant tout le processus de fabrication.



Ainsi obtenir assurément la qualité résulte donc d'un ensemble de moyens et d'actions; mais tout système comporte des risques de dérive qui augmentent avec la complexité des procédés ou des produits, les défauts de fiabilité des matériels, les faiblesses humaines.

S'il est essentiel de se donner les moyens d'obtenir assurément la qualité, il est non moins essentiel de vérifier régulièrement que le système mis en œuvre ne dérive pas vers la non conformité et que les résultats auxquels il conduit sont effectivement ceux pour l'obtention desquels il a été conçu. L'évaluation permanente du système qualité reste donc un point très important.

Il ressort de ce travail que la mise en place d'un système qualité, ainsi que son évaluation en conformité avec les référentiels et les normes, est devenue une nécessité pour toute entreprise particulièrement les industries pharmaceutiques.

Dans les pays en voie de développement particulièrement au Sénégal, l'application du système d'AQ devient aujourd'hui un challenge qui doit être appuyé par les autorités politiques et les dirigeants d'entreprise.

**REFERENCES**  
**BIBLIOGRAPHIQUES**

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

1. AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire. des Produits de Santé), Elaboration des bonnes pratiques. [http\ : www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr) consulté le 07/06/10
2. Bonnes Pratiques de Fabrication, Bulletin officiel 2009 /9 bis, Paris 2009, Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ,145 pages.
3. CFR Part 11 of the Code of Federal Regulations : guidelines on electronic records and electronic signatures, Food and Drug Administration (FDA), title 21, chapter I, subchapter A, USA 2003.
4. Conseil Europe, Pharmacopée Européenne 7eme édition, Partie 2.0, *Ed Conseil Europe*, 2010.
5. European Commission, Final Version of Annex 15 to the EU Guide to Good Manufacturing Practice: Qualification and validation, Brussels, July 2001, 10 pages.
6. **Euzen A.**  
Guide de qualification d'un équipement dans les industries de la santé.  
*S.T.P Pharma Pratiques 1999 ; 9, 3 : 212-224.*
7. Gestion du risque de contamination croisée dans l'industrie pharmaceutique :  
Approches méthodologiques dans le cadre des recommandations de bonnes pratiques de fabrication françaises et européennes par l'Association pour la Prévention et l'Etude de la Contamination (ASPEC). Ed, ASPEC, Paris 1993, 75 pages.
8. Guide to inspections validation of cleaning processes, FDA (Food and drug administration), Rockville, 1993. [http\ : www.fda.gov](http://www.fda.gov) consulté le 12/01/2011.
9. **Gnassou R.**  
La validation des procédés de nettoyage dans l'industrie pharmaceutique :  
Méthodologie et application.  
*Thèse Pharm, Toulouse 3 ; 2003, 110 pages.*
10. **Kluger D, Pochard G, Mroze K, Schlusser , Vogele, Bousser.** Hygiène en industrie alimentaire. Henkel France SA, 1981, 116 pages.
11. **Laban. F, Bouloumie C, Bousquet-Bedu M, Cavil J, Dumant A, Durand F Gal J, Hervé V, Imbert A, Kerloch F, Kitten O, Martin-Delory C, Pitard S, Tendero M, Thomas Y, Zugmeyer F,**  
Validation des procédés de nettoyage.  
*S.T.P Pharma Pratiques 2000 ; 10, 5 : 270-271.*
12. **Laban F, Cauwet M, Champault V, Dampfhofter P R, Delestre E, Detoc S, Durand F, Girault M J, Grillet L, Loret A, Martin-Delory C, Michel P, Nivet C, Picaut A, Prevost E, Sarradin M, de la Tour R, Trotemann P, Willems J.**  
Validation des procédés de nettoyage : Rapport d'une commission SFSTP,  
*S.T.P Pharma Pratiques 1996 ; 6, 1 : 40.*

13. **Laine P.**  
Qualité et Taylorisme.  
*Revue Française de Gestion Industrielle* 1988 ; 2, Paris : 21-23
14. **Lanet J.** Le médicament : éthique et réalité industrielle, la qualité pharmaceutique,  
*Ed de santé*, Paris 1991, 322 pages.
15. **Matthey F.** Les documents et le management de la qualité,  
Formation Digitech, Genève, le 17 /10/10
16. Les Normes ISO, [http\ : www.iso.org](http://www.iso.org) consulté le 07/06/10
17. **Monthenol M,**  
Le Pharmacien et la maîtrise de la Qualité à l'hôpital. Compte rendu 8<sup>ème</sup> journée  
APHM,  
*Revue Pharmaceutique* 2005 ; 120, 51-56.
18. Norme FD ISO/TR 15489-2 version 2002 Information et documentation - «Records  
management» - Partie 2: Guide Pratique, *Ed AFNOR*, Paris : 2001 ; 39 pages.
19. Norme ISO 9001 version 2008, Systèmes de management de la qualité - Exigences,  
*Ed AFNOR*, Paris : 2008 ; 29 pages.
20. Norme ISO 9000 version 2005, Systèmes de management de la qualité - Principes  
essentiels et vocabulaire, *Ed AFNOR*, Paris : 2005 ; 30 pages.
21. Objectives of ICH, [http\ : www.ICH.org](http://www.ICH.org) consulté le 07/06/10
22. **Perigord M,** Les parcours de la qualité, démarches et outils, *Edition AFNOR* Paris :  
1997, 264 pages
23. PIC/S (Pharmaceutical Inspection Convention, Pharmaceutical Inspection  
Cooperation scheme) Recommendations PI 006-1, Recommendations on validation  
master plan, installation and operation qualifications, non-sterile process validation,  
cleaning validation, Bruxelles, September 2007.
24. **Truchaud A, Cazaubiel M, Dik M, Le Neel T et Lustenberger P,**  
L'assurance qualité : un enjeu pour le laboratoire,  
*Revue française des Laboratoires* 1994 ; 262, 29-35.
25. **Wehrlé P.** Pharmacie galénique formulation et technologie pharmaceutique : Schéma  
d'implantation d'une turbine de pelliculage, *Edition Maloine*, Paris : 2007, 359 pages.
26. **Yves Le Guillou.** BCMI (Bâtisseur Concepteur Maisons Individuelles), Guide de  
l'ultra propreté 2009. 6e édition, France. Suisse, Belgique, Maghreb, 968 pages.

# ANNEXES

**Annexe 1**  
**Avantages et inconvénients des différentes méthodes de prélèvements**

AVANTAGES	INCONVENIENTS
<b>Prélèvement de surface (méthode préconisée par la FDA)</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- adapté à des équipements variés,</li> <li>- l'échantillonnage des surfaces permet de constituer une cartographie chiffrée de la contamination résiduelle.</li> <li>- les résultats permettent de vérifier en détail et d'une façon ciblée l'efficacité du nettoyage,</li> <li>- économique et facilement réalisable.</li> <li>- peu être utilisé en microbiologie.</li> </ul>	<p>Il faut valider :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la méthode analytique,</li> <li>- le rendement de prélèvement,</li> <li>- le rendement d'extraction de l'échantillon,</li> <li>- les interférences dues au support de prélèvement,</li> <li>- le calcul de surface.</li> </ul>
<b>Solution de rinçage (méthode acceptée par la FDA)</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- mise en œuvre facile avec un nombre minimale d'étapes à valider (méthode analytique).</li> <li>- possibilité d'échantillonner des surfaces inaccessibles.</li> <li>- calcul inutile de la surface de contact du produit avec l'équipement lorsque la surface totale a été prise en compte.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- impossibilité d'effectuer une cartographie détaillée de la contamination résiduelle,</li> <li>- critère d'acceptation insuffisant à lui seul (les rinçages donnent le résultat de la contamination éliminée mais rien sur la contamination restant après prélèvement),</li> <li>- non utilisable pour certains équipements (machine à comprimer, séchoir à lit d'air fluidisé) où le recueil des solutions de rinçage est difficile,</li> <li>- pour les solutions de rinçage autres que l'eau : problèmes de sécurité et de coût.</li> </ul>
<b>Placebo (méthode non préconisée par la FDA)</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- simulation des conditions réelles de fabrication,</li> <li>- mise en œuvre facile avec un nombre limité d'étapes à valider.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- utilisable seulement dans le cas où la récupération de la contamination dans le placebo s'effectue facilement et de façon homogène (ex : injectable aqueux),</li> <li>- les formes solides (comprimés) ne se prêtent pas à cette méthode où la contamination résiduelle risque de ne pas se répartir de façon homogène. L'échantillon prélevé peut ne pas être le reflet de la contamination,</li> <li>- difficulté de mise au point du placebo de certaines formes galéniques,</li> <li>- coût élevé dû au temps d'immobilisation des équipements,</li> <li>- impossibilité d'effectuer une cartographie détaillée de la contamination résiduelle.</li> <li>- peut poser des problèmes de seuil de détection : la méthode analytique peut être difficile à valider en raison du risque de trop grande dilution.</li> </ul>

## Annexe 2 : Présentation 1ere partie document pour conditionnement

EXXXXXX.X

1 / 2

CONDITIONNEMENT EN SACHET  STRIP  STICK

Nom projet :	Code Projet :
N° Essai :	N° lot :
N° SY :	Désignation packaging :
Ecrit par, le :	Contrôlé par, le :

Remarque : Partie grisée à remplir par le Technicien packaging

	PREVU	REALISE
• Salle de conditionnement :	Humidité contrôlée < 3,5 g/Kg air sec <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Date : Salle N° : Température : Humidité :
Produit : N° de lot :		
• Densité du produit :		
• Qté de remplissage (g/unité ou unité) :	..... +/- .....	..... +/- .....
• Qté nominale déclarée (g/unité) :	.....	.....
• Qté totale à produire :		
• Identification :	<input type="checkbox"/> Codage <input type="checkbox"/> Marquage <input type="checkbox"/> Etiquetage	<input type="checkbox"/> Codage <input type="checkbox"/> Marquage <input type="checkbox"/> Etiquetage
• Machine :	<input type="checkbox"/> Conditionneuse Easy strip <input type="checkbox"/> Conditionneuse Merz SBL-50 <input type="checkbox"/> Autre :	<input type="checkbox"/> Conditionneuse Easy strip N° <input type="checkbox"/> Conditionneuse Merz SBL-50 N° <input type="checkbox"/> Autre N°
• Préparation packaging :		
AC1: Désignation		
Code article		<input type="checkbox"/> Cf <input type="checkbox"/> NCF
N° de lot N° ITC		
AC2: Désignation		
Code article		<input type="checkbox"/> Cf <input type="checkbox"/> NCF
N° de lot N° ITC		
AC3: Désignation		
Code article		<input type="checkbox"/> Cf <input type="checkbox"/> NCF
N° de lot N° ITC		
AC4: Désignation		
Code article		<input type="checkbox"/> Cf <input type="checkbox"/> NCF
N° de lot N° ITC		
• Réconciliation (Produit/AC) : voir enregistrement correspondant	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
• Conditionnement secondaire : voir enregistrement correspondant	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Commentaires		
Mise à disposition des AC	Date prévue :	Date de réalisation :

Validé par, le :

Dossier de lot: page(s) /





# Annexe 4 Document contrôles identifications

E08FB164-A

## IDENTIFICATION PAR CODAGE, MARQUAGE OU ETIQUETAGE

Nom projet :	Code Projet :		
N° Essai :	N° lot :	Désignation packaging :	
N° SY :			

Video Jet N° :                      Convoyeur N° :                      C = Codage                      M = Marquage                      E = Etiquetage

- Fréquence des contrôles :
- Si le temps de production est inférieur à 15 minutes ou quantité est inférieure à 50 unités => faire Début / Fin (en unités)
  - Si le temps de production est supérieur à 15 minutes et la cadence est inférieure à 50 unités / 15 min => faire toutes les 50 unités
  - Si le temps de production est supérieur à 15 minutes et la cadence est supérieure à 50 unités / 15 min => faire toutes les 15 minutes.
- 0% = "rien à signaler (RAS)". Si défauts : noter le pourcentage de défautueux. Rédiger le commentaire et l'action.

		Convoyeur N°			C = Codage			M = Marquage			E = Etiquetage		
		Qté prévue	Visa/dato Opérateur	Visa/dato Contrôleur	Texte	C	M	E	Qté prévue	Visa/dato Opérateur	Visa/dato Contrôleur		
Début													
	5 u												
Début													
	5 u												
Début													
	5 u												

Conformité :  CI     NCF                      Commentaires :

Validé par, le :

## Annexe 5 : Résultats vérifications nombre et dimensions des accessoires

- comprimés de diamètre 18mm < D <30

⇒3 Paniers 3 postes PT- MKT 33 à détection automatique (contact électrique)

⇒9 Tubes en verre :

- Longueur :  $77,5 \pm 2,5$  mm
- Diamètre intérieure :  $33,0 \pm 0,5$  mm
- Epaisseur de la paroi :  $2,5 \pm 0,5$  mm

⇒9 Disques à détection automatique :

- Diamètre :  $31,4 \pm 0,13$  mm
- Epaisseur :  $15,3 \pm 0,15$  mm
- Percés de 7 trous de diamètre :  $3,15 \pm 0,1$  mm

⇒2 Plaques :

- Diamètre : 97 mm
- Epaisseur : 9 mm
- Percées de 3 trous de diamètre :  $30 \pm 0,5$  mm
- Distance entre les 2 plaques :  $77,5 \pm 2,5$  mm

⇒ Diamètre mailles treillis en fils d'acier inoxydable :  $2 \pm 0,2$  mm

- comprimés de diamètre >18mm

⇒3 Paniers 6 postes PT- MKT à détection automatique (contact électrique).

⇒18 Tubes en verre :

- Longueur :  $77,5 \pm 2,5$  mm
- Diamètre intérieure :  $21,85 \pm 1,15$  mm
- Epaisseur de la paroi  $1,9 \pm 0,9$  mm

⇒18 Disques à détection automatique :

- Epaisseur :  $9,5 \pm 0,15$  mm
- Diamètre  $20,7 \pm 0,15$  mm
- Percés de 5 trous de diamètre :  $2 \pm 0,1$  mm.

⇒2 Plaques :

- Diamètre :  $90 \pm 2$  mm
- Epaisseur :  $6,75 \pm 1,75$  mm
- Percées de 6 trous de diamètre :  $24 \pm 2$  mm
- Distance entre les 2 plaques :  $77,5 \pm 2,5$  mm

⇒ Diamètre mailles treillis en fils d'acier inoxydable :  $2 \pm 0,2$  mm.

Annexe 6 : Ticket d'impression

PTZ AUTO 3 EZ S/N 015554 \*\* TESTREPORT  
\*\* TIME 14:49:33 DATE: 30.06.10

USER: UTILISATEUR  
PRODUCT: CP-PELLICULE

BAT

CH NUMBER: 8684  
BATH TEMPERAT. 38.0°C  
MEDIUM: EAU  
TARGET TEMP.: 37.5°C  
MAX. TIME: 0:35:00

BASKET 2, S/N 015213 MKT33 BASKET TEM  
P.: 36.2°C

SAMPLE 1: DISINT.SINCE 0:17:06 A (MAXIM  
UM)  
SAMPLE 2: DISINT.SINCE 0:16:10 A  
SAMPLE 3: DISINT.SINCE 0:15:03 A (MINIM  
UM)

(Help: A = automatic detection, M = manu  
al stopped)

MEAN VAL. DISINT.TIME: 0:16:06  
ABS. STANDARD DEVIATION: 0:01:01

*J*