

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAÏD
FACULTÉ DE MÉDECINE
DR. B. BENZERDJEB - TLEMCEM



وزارة التعليم العالي
والبحث العلمي

جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب
د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :

**MISE EN PLACE D'UNE NOUVELLE LIGNE DE CONDITIONNEMENT
DE FORMES SECHES : CONCEPTION, QUALIFICATION ET
VALIDATION**

Présenté par :
AYADI Yasmine

Site d'accueil :



Soutenu le 03/07/2017

Le Jury

Président :

Pr HAREK Yahia

Professeur en Chimie Analytique

Membres :

Dr BENATTA Dalila

Maître assistante en Pharmacie Galénique

Dr BENABED Fatima Zohra

Maître assistante en Pharmacologie

Encadreur universitaire :

Dr NEHAL Chahinez

Maître assistante en Pharmacie Galénique

Co-encadreur universitaire :

Dr GUENDOUZ Souheyla

Maître assistante en Pharmacie Galénique

Encadreur industriel :

Mr BOUDIAF Billel

Chef de service Métrologie

Remerciements

La première personne que je tiens à remercier est mon encadreur **Dr NEHAL Chahinez**, de m'avoir transmis sa passion pour l'industrie pharmaceutique mais aussi pour son orientation, sa confiance, sa patience, sa rigueur fort utile mais toujours bien assortie de ses nombreuses autres qualités humaines qui ont apporté une plus-value inappréciable et déterminante dans l'achèvement de ce modeste travail. Veuillez trouver dans ce mémoire un hommage vivant à votre haute personnalité.

Mes sincères remerciements au directeur technique des laboratoires MERINAL **Mr LECHEHAB Samir** grâce à qui ce mémoire a vu le jour, pour son accueil, sa générosité, sa sympathie, son encouragement, et son aide. Envers qui j'exprime mon plus grand respect et ma profonde reconnaissance.

Je remercie aussi Mr **BOUDIAF Billel** et Mr **HADJAB Malek** du service métrologie pour leur assistance technique et disponibilité, pour toutes les lumières qu'ils ont toujours bien voulu m'apporter et pour tout ce que j'ai pu apprendre auprès d'eux en matière de qualification en particulier, et métrologie en général.

Je tiens à remercier aussi Mrs **RAZEM Cherif**, **MEKERKEB.A** et **ABDELBARI** personnels de la société CAM SAV pour leurs conseils, explications et les informations précieuses qu'ils m'ont communiqué.

Mes sincères remerciements aux directrices de la production, de l'assurance qualité et des affaires réglementaires Mme **TALBI**, Mme **BESTANDJI** et Mme **HADJ MESSAOUF**, pour leur gentillesse, leur aide et pour les informations précieuses et les formations bénéfiques qu'elles m'ont accordé.

Je remercie aussi **Chabha, Lydia, Camélia** et l'ensemble des personnes de l'unité de l'assurance qualité pour l'excellent accueil, les conseils avisés et la bonne humeur.

Mes sincères remerciements à **Souad** et à tous les opérateurs de la ligne de conditionnement, de la production et toute l'équipe formidable des Laboratoires MERINAL.

J'adresse mes remerciements les plus respectueux également à Monsieur **HAREK Yahia**, Professeur en chimie analytique, pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury de ce mémoire. Trouvez ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

Je tiens à exprimer toute ma gratitude envers les membres du jury :

Dr **BENATTA Dalila**

Maître assistante en Pharmacie Galénique

Dr **BENABED Fatima Zohra**

Maître assistante en Pharmacologie

Et les remercie d'avoir accepté d'examiner et de juger ce travail, soyez assurées de mon profond respect et de ma reconnaissance.

Je remercie aussi Dr **GUENDOUZ Souheyla** et l'architecte **MEZIANI Ilyes** pour leur aide et leur gentillesse.

Je tiens à exprimer mes sincères remerciements à tous les professeurs qui nous ont enseigné et qui par leurs compétences nous ont soutenu dans la poursuite de nos études.

Enfin, je remercie tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce travail.

Dédicaces

Je dédie ce mémoire :

A ma très chère mère « **BABA AHMED Fatima Zohra** »

Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi. Tu m'as comblé avec ta tendresse et affection tout au long de mon parcours. Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études. En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour toi, reçoit ce travail en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estime. Puisse le tout puissant te donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour.

A mes frères *Ahmed, Adil* et *Oussama*

Pour votre amour et votre soutien, je ne pourrai assez vous remercier, d'être à mes côtés.

A mes tantes *Samia, Tsouria* et son mari *Nacer*

Je vous remercie pour votre hospitalité sans égale et votre affection si sincère.

A mes cousines *Lylia, Fazia, Nardjis, Imène, Aida, Fifi* et son mari *Nacer*.

A *Tata Malika*

Ta gentillesse, ta douceur et ton grand cœur m'ont toujours inspiré.

A Mr **ABDELLAOUI**,

Pour ses conseils ainsi que pour m'avoir encouragé à entreprendre ce projet.

A tous les membres de la famille **BABA AHMED** et à tous mes amis.

A la mémoire de mon grand-père

BABA-AHMED Ghouti

Sommaire

Remerciements.....	i
Dédicaces.....	iii
Sommaire.....	iv
Liste des figures.....	ix
Liste des tableaux	xi
Glossaire	xii
Liste des abréviations.....	xiv
Liste des unités.....	xvi
Introduction	1

Données bibliographiques :

Chapitre 1 : Conditionnement des formes sèches

I. Généralités :	5
I.1. Définitions :	5
I.2. Types, rôles et caractéristiques générales du conditionnement :.....	5
II. Articles de conditionnement des formes sèches destinées à la voie orale :	7
II.1. Articles de conditionnement primaire :	7
II.1.1. Les blisters :	7
II.1.2. Les strips :	12
II.1.3. Autres :	13
II.2. Articles de conditionnement secondaire :	13
II.2.1. Etais :.....	13
II.2.2. Étiquettes :.....	14
II.2.3. Notices :.....	15
II.3. Articles de conditionnement tertiaires :.....	15
III. Environnement d'une ligne de conditionnement :	15
III.1. Les locaux :.....	15
III.1.1. Organisation d'un atelier de conditionnement :	16
III.2. Le personnel :	25
III.2.1. Le personnel, source de contamination :	25
III.2.2. Hygiène et vêtements de travail.....	26
III.2.3. Formation :	27
III.2.4. Motivation :	28
III.3. Le système documentaire :	28
IV. Conditionnement des formes solides (comprimés et gélules).....	30

IV.1.	Equipements :	30
IV.1.1.	Conception des équipements :	30
IV.1.2.	Localisation des équipements :	31
IV.1.3.	Nettoyage et entretien des équipements :	31
IV.1.4.	Equipements du conditionnement primaire (thermoformage du blister):	32
IV.1.5.	Equipements du conditionnement secondaire :	34
V.	Contrôles :	36
V.1.	Échantillonnage	37
V.2.	Contrôle des articles de conditionnement primaire	37
V.3.	Contrôles des articles de conditionnement secondaire :(4)	38
V.4.	Contrôles en cours du conditionnement	39
V.4.1.	Contrôles en ligne automatisée :	39
V.4.2.	Les contrôles manuels :	40
Chapitre 2 : Qualification et validation d'une nouvelle ligne de conditionnement des comprimés et gélules		
I.	Processus de qualification :	42
I.1.	Définitions :	42
I.2.	Intérêts :	42
I.3.	Protocole de qualification :	42
I.4.	Étapes de la qualification :	43
I.4.1.	Qualification de conception (QC) :	44
I.4.2.	Qualification d'installation (QI) :	49
I.4.3.	Qualification opérationnelle (QO) :	53
I.4.4.	Qualification de performance (QP) :	55
II.	Validation des procédés	58
II.1.	Définitions :	58
II.2.	Historique :	58
II.3.	Intérêts de la validation :	59
II.4.	Types de validation :	60
II.4.1.	La validation prospective :	60
II.4.2.	La validation concomitante ou simultanée :	62
II.4.3.	La validation rétrospective :	63
II.5.	La revalidation :	65

II.5.1.	Revalidation périodique :	65
II.5.2.	Revalidation après changement:.....	65
II.6.	Le plan directeur de validation (PDV):	66
II.6.1.	Définition :	66
II.6.2.	Objectifs :	67
II.6.3.	Avantages :	67
II.6.4.	Contenu et format:.....	67
Etude Pratique :		
I.	Description de l'étude :	70
I.1.	Objectifs de l'étude :	70
I.2.	Présentation de l'industrie pharmaceutique MERINAL :	70
I.2.1.	Historique :	71
I.2.2.	Produits fabriqués par MERINAL :	72
I.2.3.	Partenaires des laboratoires MERINAL :	72
Partie 1: Présentation de la ligne de conditionnement		
I.	Introduction :	74
II.	Présentation de la salle :	74
II.1.	Type et matériaux utilisés :	74
II.2.	Les utilités :	75
III.	Les équipements de la ligne de conditionnement :	76
III.1.	La blistéreuse (thermoformeuse) :	76
III.1.1.	Composants :	76
III.1.2.	Les contrôles intégrés à la machine :	77
III.1.3.	Zones de travail et systèmes de sécurité:	79
III.1.4.	Fonctionnement :	81
III.2.	L'étuyeuse (encartonneuse) :	85
III.2.1.	Composants :	86
III.2.2.	Les contrôles présents sur la machine :	86
III.2.3.	Fonctionnement :	87
IV.	Logigramme du conditionnement de la présente ligne :	94
Partie 2: Qualification des équipements		
I.	Objectif de la qualification :	97
II.	Pré-requis de la qualification :	97

III.	Matériels et outils utilisés :	97
IV.	Méthodologie de qualification :	98
IV.1.	Qualification de conception :	98
IV.2.	Qualification d'installation :	100
IV.3.	Qualification opérationnelle :	105
IV.3.1.	Les essais réalisés dans les conditions normales :	106
IV.3.2.	Les tests réalisés en fonctionnement dégradé :	111
IV.4.	La qualification de performance :	118
V.	Résultats obtenus :	121
V.1.	SAT :	121
V.2.	Qualification d'installation :	122
V.3.	Qualification opérationnelle :	122
V.4.	Qualification de performance :	124
VI.	Discussion des résultats :	124

Partie 3: Validation du procédé de conditionnement

I.	Objectif de la validation :	127
II.	Pré-requis de la validation :	127
III.	Matériels et matériaux utilisés :	127
III.1.	Matières premières :	127
III.2.	Equipements :	129
IV.	Méthodologie de la validation :	130
IV.1.	Paramètres critiques du processus :	130
IV.2.	Plan de validation :	130
IV.2.1.	Conditions environnementales :	130
IV.2.2.	Vérification qualitative et quantitative des produits livrés :	131
IV.2.3.	Réglage et contrôle des équipements :	131
IV.2.4.	Contrôle des unités produites :	132
IV.3.	Paramètres à qualifier :	135
V.	Résultats obtenus :	135
V.1.	Conditions environnementales :	135
V.1.1.	Propreté de la salle :	135
V.1.2.	Température :	135
V.1.3.	Humidité relative :	137

V.2. Réglage et contrôle des équipements :	139
V.3. Contrôle des unités produites :	140
V.3.1. Conditionnement primaire :	140
V.3.2. Conditionnement secondaire :	142
V.4. Paramètres à qualifier :	144
VI. Discussion des résultats :	145
Conclusion.....	146
Recommandations et perspectives.....	147
Annexes.....	148
Références bibliographiques.....	152
Résumé.....	156

Liste des figures

Figure 1 : Les différents types du conditionnement (6)	6
Figure 3 : Polymérisation du PVC	8
Figure 2 : Les barrières physiques et chimiques du blister	8
Figure 4 : Conditionnement en strips	12
Figure 5 : L'étui avant son formage (8).....	13
Figure 6 : Les types d'étuis les plus utilisés (4).....	13
Figure 7 : Type de vignettes de médicaments en Algérie	14
Figure 8 : Répartition des salles selon la concentration et la taille des particules	18
Figure 9 : Caractéristiques des locaux pharmaceutiques.....	19
Figure 10 : Conception sanitaire de l'architecture d'intérieur.....	20
Figure 11 : Centrale de traitement d'air	22
Figure 12 : Types de flux d'air (27).....	24
Figure 13 : Le personnel, source de contamination(32).....	26
Figure 14 : Les solutions apportées pour réduire la contamination(33).....	27
Figure 15 : Principe de fonctionnement des thermoformeuses : continu et alternatif (8).....	32
Figure 16 : Thermoformage des alvéoles (38)	33
Figure 17 : Production des blisters (36)	34
Figure 18 : Encartonneuse verticale (39).....	35
Figure 19 : Encartonneuse horizontale (39)	35
Figure 20 : Les étapes de la qualification.....	43
Figure 21 : Processus FAT/SAT	48
Figure 22 : La validation (49)	58
Figure 23 : Cycle de vie de la validation prospective	62
Figure 24 : Organigramme de MERINAL	71
Figure 25 : Historique des Laboratoires MERINAL.....	72
Figure 26: Représentation de la salle réalisée à l'aide du logiciel Graphisoft ArchiCAD 19..	74
Figure 27 : Vue du haut de la nouvelle ligne de conditionnement.....	76
Figure 28 : A : Vue antérieure B : Vue latérale droite C : Vue du haut de la blistéreuse nMX	76
Figure 29 : La blistéreuse nMX.....	77
Figure 30 : Les différents contrôles présents sur la blistéreuse.....	77
Figure 31 : Aperçu du contrôle SEA VISION	78
Figure 32 : Zone de travail	79
Figure 34 : Les systèmes de sécurité présents sur la blistéreuse	80
Figure 33 : Les pictogrammes d'avertissement.....	80
Figure 35 : Les quatre unités de la blistéreuse	81
Figure 36 : Unité de formage	82
Figure 37 : Unité de transfert pinces et chargeur	83
Figure 38 : Unité de scellage.....	84

Figure 39 : Unité de découpe	85
Figure 40 : Vue du haut de l'encartonneuse	86
Figure 41 : L'encartonneuse HV.....	86
Figure 42 : Les différents contrôles présents sur l'encartonneuse	87
Figure 43 : Les cinq unités de l'encartonneuse.....	87
Figure 44 : Unité blister de l'encartonneuse	88
Figure 45 : Magasin de l'unité notice.....	89
Figure 46 : Unité étui de l'encartonneuse	90
Figure 47 : Poste de mise en étui.....	92
Figure 48 : Unité de vignettage	93
Figure 50 : Etui à pattes alternés du DOLYC 1g	128
Figure 49 : Blister du DOLYC 1g.....	128
Figure 51 : La notice du DOLYC 1g/ DOLYC 500.....	129
Figure 52 : Vignette DOLYC 1g.....	129
Figure 53 : Evolution de la température du 1 ^{er} lot (1 ^{ère} fraction)	135
Figure 54 : Evolution de la température du 1 ^{er} lot (2 ^{ème} fraction).....	136
Figure 55 : Evolution de la température 2 ^{ème} lot	136
Figure 56 : Evolution de la température 3 ^{ème} lot	136
Figure 57 : Evolution de l'humidité de la salle du 1 ^{er} lot (1 ^{ère} fraction)	137
Figure 58 : Evolution de l'humidité de la salle du 1 ^{er} lot (2 ^{ème} fraction).....	137
Figure 59 : Evolution de l'humidité de la salle du 2 ^{ème} lot	138
Figure 60 : Evolution de l'humidité de la salle du 3 ^{ème} lot	138
Figure 61 : Nombre d'essais réalisés pour le conditionnement primaire	141
Figure 62 : Nombre d'intervention de la maintenance (blistéreuse).....	142
Figure 63 : Nombre d'essais réalisés pour le conditionnement secondaire	143
Figure 64 : Nombre d'intervention de la maintenance (encartonneuse).....	144

Liste des tableaux

Tableau I : Les différents types de blisters (12)	12
Tableau II : Equivalence des normes internationales de classification	17
Tableau III : Résumé des préconisations en matière de filtration	22
Tableau IV: Contrôles effectués sur les articles de conditionnement secondaire	38
Tableau V : Les différents partenaires de MERINAL.....	72
Tableau VI : Les tests QI (blistéreuse).....	102
Tableau VII : Les tests QI (encartonneuse).....	104
Tableau VIII : Les tests QO dans les conditions normales (blistéreuse).....	106
Tableau IX : Les tests QO dans les conditions normales (encartonneuse).....	110
Tableau X : Les tests QO en fonctionnement dégradé (blistéreuse)	111
Tableau XI : Les tests QO en fonctionnement dégradé (encartonneuse)	115
Tableau XII : Les tests QP	119
Tableau XIII : Les résultats du SAT.....	121
Tableau XIV : Les résultats de la QI (blistéreuse)	122
Tableau XV : Les résultats de la QI (encartonneuse).....	122
Tableau XVI : Les résultats de la QO des les conditions normales	122
Tableau XVII : Les résultats de la QO en fonctionnement dégradé.....	123
Tableau XVIII : Les résultats de la QP	124
Tableau XIX : Paramètres critiques du conditionnement primaire et secondaire	130
Tableau XX: Les normes exigées pour la température et l'humidité.....	131
Tableau XXI : Réglage et contrôle de la blistéreuse	131
Tableau XXII : Réglage et contrôle de l'encartonneuse	132
Tableau XXIII : Moyenne et écart-type des températures	137
Tableau XXIV : Moyenne et écart-type de l'humidité relative	138
Tableau XXV : Etat de la température et de l'humidité des 3 lots	138
Tableau XXVI : Résultat du réglage et contrôle de la blistéreuse.....	139
Tableau XXVII : Résultats du réglage et contrôle de l'encartonneuse	139
Tableau XXVIII : Nombre d'essais réalisés pour le conditionnement primaire	140
Tableau XXIX : Résultats des contrôles du conditionnement primaire (au cours du conditionnement)	141
Tableau XXX : Nombre d'intervention de la maintenance (blistéreuse).....	141
Tableau XXXI : Résultats du LCQ des contrôles du conditionnement primaire	142
Tableau XXXII : Nombre d'essais réalisés pour le conditionnement secondaire.....	142
Tableau XXXIII : Résultats des contrôles du conditionnement secondaire (au cours du conditionnement).....	143
Tableau XXXIV : Nombre d'intervention de la maintenance (encartonneuse).....	143
Tableau XXXV : Résultats du LCQ des contrôles des étuis	144
Tableau XXXVI : Résultats du LCQ des contrôles des notices	144
Tableau XXXVII : Résultats des paramètres à qualifier	144

Glossaire

Assurance qualité : l'ensemble de toutes les dispositions prises avec les objectifs de s'assurer que toutes les substances actives sont de la qualité requise pour leur usage prévu, et que des systèmes qualité sont maintenus.

Back up : un système de redondance pour les applications vitales d'une entreprise.

Bin : mot anglais utilisé dans le jargon de l'industrie pharmaceutique pour désigner un conteneur en acier inoxydable des formes sèches.

Bonnes pratiques de fabrication des médicaments : les bonnes pratiques de fabrication, désignent un gage de qualité appliqué à la fabrication de médicaments à usage humain ou vétérinaire. Elles garantissent une fabrication et un contrôle cohérent des produits et selon les normes de qualité adaptées à leur emploi et requises par l'autorisation de mise sur le marché.

Carter : couvercle généralement amovible, servant de protection étanche à un ou plusieurs organes mécaniques en mouvement.

Contamination croisée : contamination d'une matière ou d'un produit par une autre matière ou par un autre produit.

Critères d'acceptation : limites numériques, fourchettes, ou autres mesures adaptées pour l'acceptation des résultats des contrôles.

Dossier de lots : ensemble des documents, disponibles à tout moment, constituant l'historique de la fabrication, du conditionnement, du contrôle et du devenir de chaque lot.

Les utilités : fluides ou énergies nécessaires au déroulement des opérations et au fonctionnement des équipements.

Lot : quantité spécifiée de matière produite par un procédé ou une série de procédés, de telle sorte qu'elle soit homogène à l'intérieur de limites spécifiées.

Métrologie : regroupe l'ensemble des techniques permettant d'effectuer des mesures, de les interpréter et de garantir leur exactitude.

Multipack : mot anglais qui désigne un ensemble de produits équivalents, vendus dans le même emballage.

Numéro de lot : combinaison unique de chiffres, de lettres et / ou de symboles qui identifie un lot et à partir de laquelle la traçabilité de la production et de la distribution peut être établie.

Organisation internationale de normalisation (ISO) : une organisation non gouvernementale éditrice de normes internationales (plus de 19.500). Constituée en réseau d'instituts nationaux de normalisation de 159 pays, selon le principe d'un membre par pays, son Secrétariat central est situé à Genève en Suisse et assure la coordination d'ensemble.

Pas machine : nombre de blister atteint à une fréquence fixe en fonction des parties mécaniques qui constituent la machine.

Réarmement de la machine : action qui consiste à tester si l'état des entrées de sécurité est conforme, ceci pour que la machine puisse redémarrer.

Salle grise : salle qui a un niveau de propreté inférieur à celui des salles propres.

Spécifications : définition des caractéristiques essentielles (qualité, dimensions, etc.) que doit avoir une marchandise, une construction, un matériel, etc.

Stratifié : Se dit d'un matériau obtenu par agglomération de plusieurs couches d'un support à l'aide d'un liant.

Sustentation : est l'effet d'une force qui maintient un corps à faible distance au-dessus d'une surface et sans contact avec elle.

Système FIFE : système de recentrage du film d'aluminium.

Thermoplastique : qualifie un polymère susceptible d'être, de manière répétée, ramolli par chauffage et durci par refroidissement.

Liste des abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AQ : Assurance Qualité

CE : Conformité Européenne

COC : Copolymère Oléfinique Cyclique

CQ: Contrôle Qualité

DCI: Dénomination Commune Internationale

EMA: The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products

EN: European Norm

FAT: Factory Acceptance Test

FDA: Food and Drug Administration

FDS: Functional Design Specification

GMP: Good Manufacturing Practice

GMPC: Current Good Manufacturing Practice

HEPA: High Efficiency Particulate Air

HVAC: Heating, Ventilation and Air-Conditioning

ICH: The International Conference on Harmonisation.

IR: InfraRouge

ISO: International Organization for Standardization

LDPE : Low Density PolyEthylene

LNCPP : Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques.

NF: Norme Française

OP : Panneau Opérateur

OPA: Polyamide

PDV: Le Plan Directeur de Validation

PE: PolyÉthylène

PET : Polytéraphalate d'éthylène

PLC : Programmable Logic Controller (Automate Programmable Industriel).

PP : le PolyPropylène .

PSO : Produit Semi-Ouvré

PVC : PolyChlorure de Vinyle

PVDC : Chlorure de PolyVinylidène

QC : Qualification de Conception

QI : Qualification d'Installation

QO : Qualification Opérationnelle

QP : Qualification de Performance

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

SAT: Site Acceptance Test (SAT)

SOP: Standard Operating Procedures

ULPA: Ultra Low Penetration Air

URS: User Requirements Specifications

UV: Ultra-Violet

Liste des unités

μm : micromètre

°C : degré Celsius

°F : degré Fahrenheit

atm : atmosphère

bar: bar

cm : centimètre

Hz : hertz

m/s : mètre / seconde

m² : mètre carré

m³ : mètre cube

m³/h: mètre cube/heure

mm : millimètre

Pa: pascal

pm : picomètre

V : volt

Vol/h: volume/heure

INTRODUCTION

« La qualité résulte de la prévention, pas du contrôle » William Edwards Deming

Aujourd'hui, le médicament est l'un des produits les plus contrôlés et les plus sécurisés dans un secteur industriel où la réglementation est toujours plus exigeante.

Dans l'industrie pharmaceutique, la gestion globale de la qualité du médicament est sous la responsabilité du pharmacien responsable qui se doit de fabriquer des médicaments adaptés à l'emploi, répondant aux exigences du dossier d'AMM et n'exposant les patients à aucun risque lié à des carences en matière de sécurité, qualité ou efficacité. Pour répondre au niveau de qualité exigé pour un médicament, les différentes firmes pharmaceutiques ont su s'adapter et élever leur niveau de qualité en passant par un contrôle qualité stricte, un système d'assurance qualité de plus en plus performant et une véritable évaluation et maîtrise des risques.

Les concepts de qualification et de validation sont des exigences réglementaires et représentent des piliers de l'assurance qualité. En effet, la politique de qualification des équipements et installations confirme la satisfaction des exigences BPF et celles du cahier de charge tandis que la validation permet la maîtrise des différents procédés.

Ces outils de qualité interviennent à chaque étape de la vie du médicament notamment à l'étape du conditionnement qui représente le dernier maillon du processus de fabrication. Plus qu'un simple emballage, le conditionnement protège le médicament des éventuelles dégradations causées par le milieu extérieur assurant ainsi le maintien de sa qualité depuis sa production jusqu'à son utilisation par les patients.

Alors quelles sont les étapes clés à maîtriser lors de la mise en place d'une nouvelle ligne de conditionnement afin d'assurer la production des médicaments de qualité?

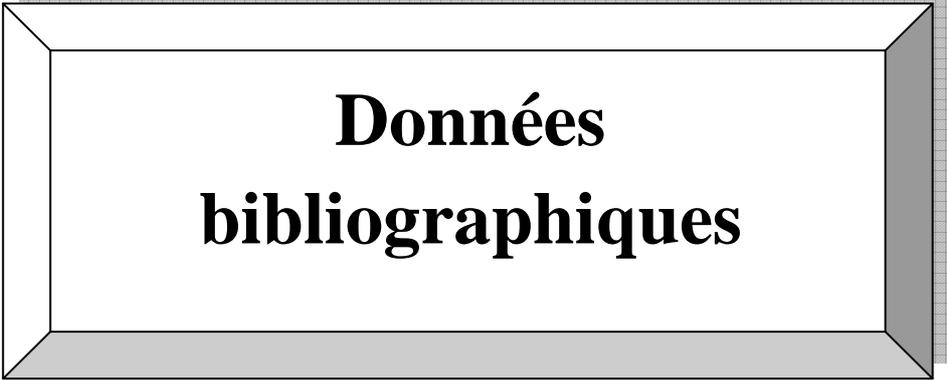
Cette thèse aura donc comme finalité de vous présenter un travail sur la mise en place d'une nouvelle ligne de conditionnement de formes sèches, elle s'articule autour de deux parties présentant les différents aspects de notre travail :

La première partie est une revue de la littérature qui traite les différents aspects théoriques de conception d'une ligne de conditionnement, de qualification et de validation.

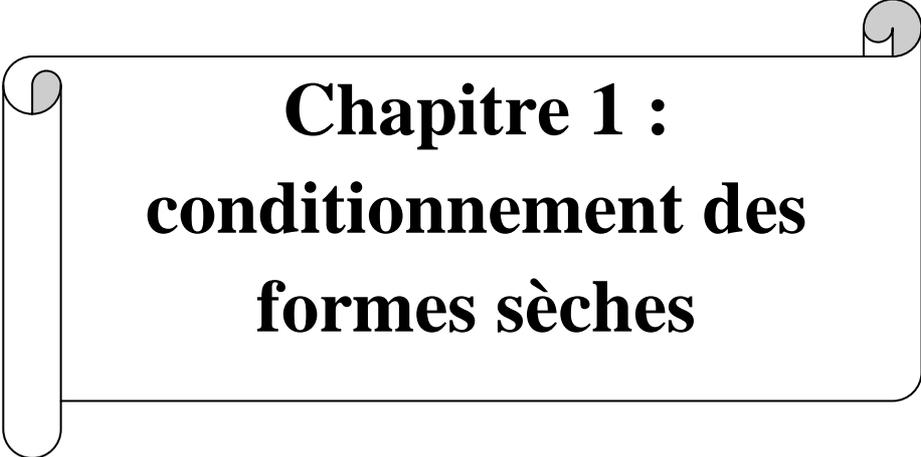
Quant à la deuxième partie, elle expose la démarche entreprise par les laboratoires MERINAL lors de la mise en place de leur nouvelle ligne de conditionnement : après une présentation de l'étude, cette partie est divisée en trois chapitres :

Le premier chapitre décrit la présente ligne, le deuxième est consacré à la qualification des équipements acquis et le troisième à la validation du procédé de conditionnement.

Nous terminons ce modeste mémoire par une conclusion et les perspectives de ce travail.



**Données
bibliographiques**



Chapitre 1 :
conditionnement des
formes sèches

I. Généralités :

I.1. Définitions :

Selon les définitions données par les dictionnaires usuels, le conditionnement est « la présentation de certains articles pour la vente » ou encore « l'emballage de présentation et de vente d'une marchandise ». Dans le domaine pharmaceutique, le conditionnement, s'il possède effectivement un rôle de présentation et d'identification, est également conçu pour protéger un produit bien particulier qu'est le médicament. (1)

Le terme de conditionnement recouvre aussi un ensemble d'opérations qui, à partir d'un produit semi-ouvré (ou produit vrac) et d'articles de conditionnement, conduisent à un produit fini. (2)

I.2. Types, rôles et caractéristiques générales du conditionnement :

Le conditionnement se distingue en trois types en fonction de son rôle envers le produit semi-ouvré: (2)

a. Conditionnement primaire :

Le conditionnement primaire est l'élément en contact direct avec la forme pharmaceutique. Il assure essentiellement un rôle de protection du médicament depuis sa dernière étape de fabrication (l'étape précisément dite de conditionnement) jusqu'à son utilisation par le patient.

En effet, de « simple » contenant, le conditionnement peut prendre le statut de dispositif d'administration. Actuellement, il est de plus en plus souvent conçu pour s'adapter à certaines catégories de patients comme les personnes âgées ou les enfants. Parallèlement, les médicaments non destinés à l'enfant ou que l'enfant ne doit pas pouvoir prendre seul et sans contrôle, se présentent de plus en plus fréquemment dans des conditionnements étudiés pour assurer leur emploi en toute sécurité.(1)

Par ailleurs, ce conteneur ne doit pas interagir physiquement ou chimiquement avec le contenu d'une manière qui altère leur qualité au-delà des limites tolérées par les exigences officielles. (3)

C'est au niveau du conditionnement primaire que l'on rencontre la plus grande diversité de machines. Les machines de remplissage peuvent nécessiter :

- **En amont** : une ou des machines de préparation du conditionnement (ex : souffleuse)
- **En aval** : des machines de contrôle et d'identification (ex : contrôle produit, étiquetage,...). (4)

Cette phase de conditionnement primaire, où le produit semi-ouvré va être placé dans son enveloppe de protection, est délicate puisqu'il est encore en contact avec le milieu extérieur.(2)

b. Conditionnement secondaire :

Le conditionnement secondaire est en général un étui dans lequel sont introduits un ou plusieurs conditionnements primaires (4). Il n'est pas en contact direct avec la forme pharmaceutique. Il renferme la notice et peut contenir des accessoires tels que les cuillères en matière plastique ou les pipettes graduées. Il permet de communiquer la marque et comporte un étiquetage lisible indiquant notamment les mentions légales à savoir : la forme galénique, le dosage, le volume ou le nombre d'unité de prise.(1)

c. Conditionnement tertiaire :

C'est la dernière étape d'emballage avant l'envoi aux clients (grossistes/répartiteurs, officines). (2)

Le conditionnement tertiaire est un emballage de groupage ou de transport se présentant sous forme de caisses cartonnées contenant un ensemble de conditionnement secondaires et regroupées sur une palette à l'aide d'un film de matière plastique ou tout autre élément de fardelage. (1)

Le conditionnement a donc un triple rôle protecteur, fonctionnel et informatif, qui en fait un élément important pour la qualité du médicament.(5)

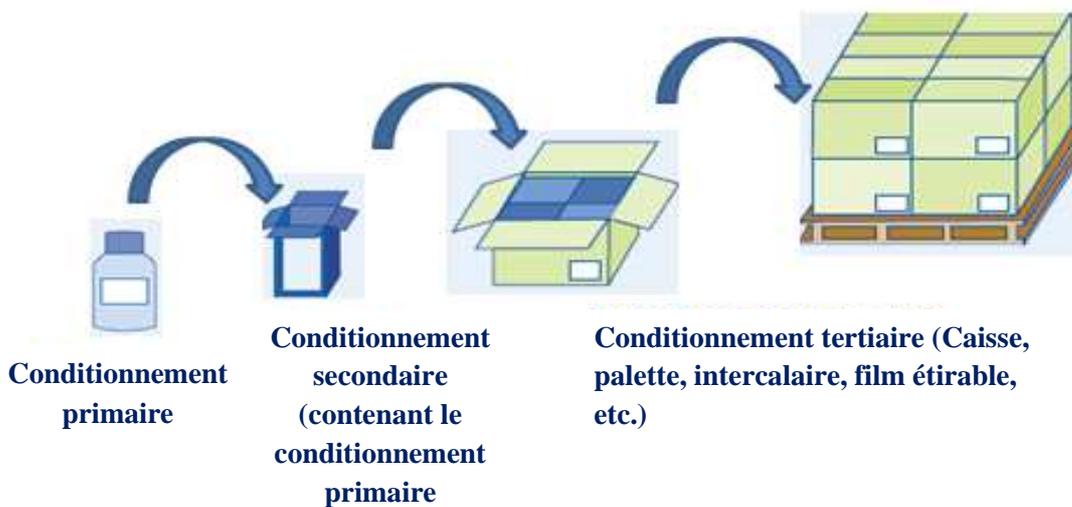


Figure 1 : Les différents types du conditionnement (6)

II. Articles de conditionnement des formes sèches destinées à la voie orale :

On entend par articles de conditionnement tous les éléments utilisés pour le conditionnement des médicaments, à l'exclusion des emballages utilisés pour le transport et l'expédition (7): ceux sont des articles qui contiennent ou sont destinés à contenir un produit.(3)

II.1.Articles de conditionnement primaire :

Les formes galéniques sèches du type comprimé ou gélule sont le plus souvent conditionnées en blisters. Des emballages en strips, tubes, ou flacons existent également pour ce type de forme. (2)

Bien que les strips datent de la fin des années 1920 (à commencer par la bande Aspro unique dans du papier ciré) et les blisters du début des années 1960, les deux sont maintenant des formes bien établies d'emballage pharmaceutique. Étant donné que les doses unitaires offrent une protection individuelle jusqu'à ce que la dose y soit éliminée, un dosage précis, un emploi sécurisé pour les enfants, une protection contre la falsification, des risques minimes de contamination croisée, des problèmes d'ouverture et de refermeture supprimés, etc..., leur popularité a limité la croissance des multidoses typiques. Contrairement à ces avantages, les blisters et strips occupent généralement des volumes plus importants que leurs équivalents multidoses. Toutefois, cette zone externe plus encombrée, en particulier lorsqu'elle est cartonnée, peut améliorer l'image d'affichage du produit et offrir plus d'espace sur l'étiquette.(8)

Pour les formes du type poudres et granulés, ils peuvent être délivrés en récipients multidoses (flacons, tubes, boîtes...), ou sous forme de doses unitaires (paquets, sachets...) (7) Ces derniers sont égaux aux blisters en fournissant des emballages très faciles à transporter et faciles à utiliser pour les consommateurs.(9)

Pour les doses unitaires, le remplissage se fait automatiquement sur des machines appropriées en utilisant du papier, des feuilles d'aluminium, des films plastiques ou des stratifiés, choisis selon le degré de protection requis (10) et devant être suffisamment étanches pour assurer la bonne conservation du contenu. (7)

II.1.1. Les blisters :

L'emballage sous blister est une forme familière d'emballage pharmaceutique. Chaque comprimé ou capsule est placé dans une petite cavité de plastique ou d'aluminium façonnée sur mesure et scellé en place. Il s'agit du segment d'emballages pharmaceutiques qui connaît la croissance la plus rapide aux États-Unis et est bien établi en Europe et dans d'autres parties du monde. L'emballage sous blister fournit une dose unitaire de produit directement aux consommateurs sous une forme pratique et facile à utiliser.(9)

Les blisters sont des emballages composés le plus fréquemment d'aluminium et de PVC (polychlorure de vinyle), qui sont thermoformés et thermosoudés sur la ligne de conditionnement à partir de rouleaux pré-imprimés si besoin.(2)

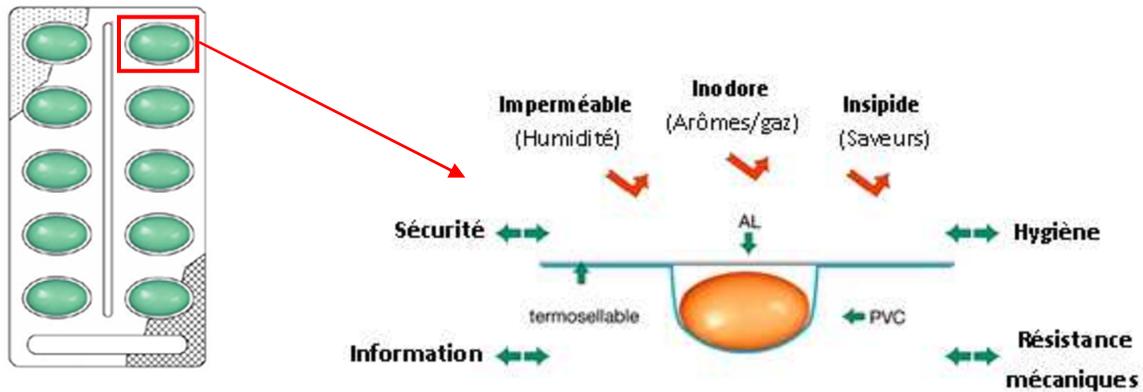


Figure 2 : Les barrières physiques et chimiques du blister

II.1.1.1. Composants des blisters :

➤ Les matières plastiques :

Les emballages en blister peuvent être clairs ou opaques. Les matériaux communs utilisés pour ces emballages sont le PVC, le polyéthylène basse densité (LDPE), le polypropylène (PP), le copolymère oléfinique cyclique (COC), le chlorure de polyvinylidène (PVDC) et le chlorotrifluoroéthylène (ACLAR). Tous ces matériaux sont résistants à la transmission de l'humidité (9)

Seuls les thermoplastiques de première classe et les cellulosiques sont massivement employés pour le conditionnement ; les premiers en raison de leurs prix de revient relativement bas, les seconds d'avantage par habitude. Pour compléter cette gamme et pour des raisons plus nobles, on utilise des matières plus onéreuses. Ce sont d'une part les polyamides, et d'autre part les dérivés vinyliques et éthyléniques tels que PVDC et PET. Ces deux matériaux ne s'emploient qu'à l'état de film.

Le principal matériau utilisé pour le conditionnement alvéolaire des formes galéniques orales sèches est le PVC.(4) Il est obtenu par polymérisation du chlorure de vinyle par la chaleur en présence de catalyseurs. La polymérisation est contrôlée pour avoir un poids moléculaire convenable. (7) Le chlorure de polyvinyle se trouve sous la forme de PVC (PVC non plastifié), de PVC plastifié ou de PVC modifié par impact. (8)

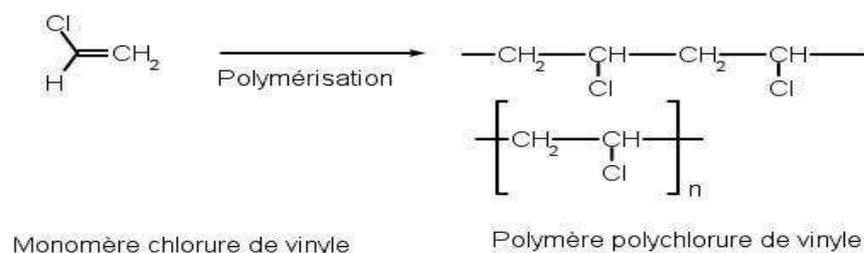


Figure 3 : Polymérisation du PVC

Du fait de sa forte rigidité, l'utilisation du PVC pur est assez limitée dans le conditionnement. En revanche, additionné de plastifiants, il donne une matière plus souple qui convient pour de nombreux usages.(7) C'est un matériau inerte, transparent, qui possède une bonne « étirabilité » ainsi qu'une bonne « machinabilité ». (2) Il présente d'autres caractéristiques qui en font un excellent matériau pour les blisters. Ces caractéristiques comprennent: (9)

- Haute résistance à la flexion ;
- Résistance chimique ;
- Faible perméabilité aux huiles, graisses et arômes ;
- Coloration facile ;
- Non coûteux.

Toutefois, il présente des désavantages parce que sa combustion provoque des émissions d'acide chlorhydrique. (2)

Au cours des années 1990, le PVC avait pratiquement une part du marché de 100% pour le composant plastique des films alvéolaires. Le PP et le PE ont commencé à réduire cette part du marché en offrant une alternative moins coûteuse au PVC et une alternative sans chlore, un attribut environnemental important, notamment dans un certain nombre de pays européens et dans les marchés mondiaux. (9)

Pour des spécialités plus sensibles à l'humidité, des complexes PVC/PVDC sont recherchés (4) car le PVDC (dénomination commerciale : Saran) : possède une excellente imperméabilité à l'humidité et aux gaz, une très bonne résistance chimique en plus de la ténacité, la flexibilité et la scellabilité à chaud. (8)

➤ **L'aluminium :**

C'est le métal le plus utilisé dans l'emballage. Il est particulièrement intéressant pour sa légèreté, sa malléabilité et sa résistance chimique du fait qu'il se forme rapidement en surface une couche protectrice d'alumine (l'aluminium utilisé est l'aluminium à 99,5 %).(7)

Il offre les propriétés suivantes: (8, 2,7)

- Aspect métallique attractif ;
- Luminosité et réflectivité (protection contre la chaleur) ;
- Pas de transmission lumineuse : barrière totale (protection contre la lumière) ;
- Inodore, insipide, non toxique et stérilisable ;
- Hygiénique (il ne supporte pas la croissance de bactéries) ;
- Excellente barrière contre l'humidité et les gaz (les comprimés effervescents ou lyophilisés sont souvent retrouvés conditionnés dans ce type de matériaux)
- Peut être imprimé et embossé ;
- Etanchéité aux odeurs.

Toutefois, il présente certains inconvénients à savoir :

- Il n'est pas thermoscellable ;

- En jauges minces, il est extensible, nécessite donc une couche de support ;
- Dans des conditions défavorables, il peut se corroder, soit en contact avec des «produits chimiques», soit en raison de la corrosion bimétallique (par exemple en contact avec un métal ferreux) ;
- L'oxydation de surface entraîne une perte de lustre ;
- Perforations ou trous d'épingle relativement faciles avec des nuances minces, lorsqu'elles sont froissées, pliées ou excessivement fléchies. (8)

Il existe deux types d'aluminium:

- L'aluminium dur qui est le matériau de recouvrement d'ouverture par poussées le plus utilisé en Europe. La pellicule a une épaisseur située autour de 20/25 microns.
- L'aluminium souple: la souplesse et l'épaisseur de ce type d'aluminium contribuent à empêcher les enfants de réussir à accéder aux comprimés.

Il est possible de travailler l'aluminium pour lui conférer des résistances particulières. Par exemple, la feuille d'aluminium est gaufrée, voire recuite ou associée à du papier cristal, satiné ou couché pour augmenter la résistivité à l'éclatement.(2)

II.1.1.2. Différents types de Blisters :

Selon les différents matériaux d'emballage et le principe de formation, les blisters peuvent être divisés en trois types: (11)

- Blisters en aluminium / plastique : blisters thermoformés;
- Blisters en aluminium / aluminium : blisters formés à froid;
- Blisters en aluminium / plastique / aluminium : blisters tropicalisés.

➤ Blisters thermoformés :

On utilise le plastique comme support et l'aluminium pour l'opercule. (4)

Le thermoformage du blister présente les avantages suivants :

- Le PVC permet un thermoformage facile et à faible coût.
- Le plastique transparent permet d'examiner visuellement le produit, et le rejet des blisters non conformes peut se faire par la caméra et à l'œil nu.
- Le produit est contenu dans une cavité ou une alvéole, l'équipement peut adopter donc un alimentateur universel se composant de brosses circulaires et d'agitateurs planétaires, qui balayent les produits dans les alvéoles : il est à faible coût, son utilisation est facile et le changement de pièces n'est pas nécessaire pour les différents formats.

Cependant, il n'est pas sans inconvénients, d'ailleurs :

- Les propriétés protectrices du PVC contre l'entrée d'humidité et l'entrée d'oxygène reste faibles.
- Ne convient pas aux produits photosensibles, en cas de plastique transparent. (11)

➤ **Blisters formés à froid :**

On utilise un film d'aluminium à la fois pour le façonnage et l'opercule. L'utilisation de l'aluminium offre une barrière presque parfaite pour l'humidité, la lumière et l'oxygène permettant une date d'expiration prolongée du produit.

Dans ce cas, un film stratifié à base d'aluminium est simplement pressé dans un moule au moyen d'un tampon. L'aluminium sera allongé et maintiendra la forme formée. Après le remplissage, le film d'aluminium formé arrive alors dans la station de scellage pour être sceller avec du papier d'aluminium. (11)

Cette technique est plus coûteuse : (4)

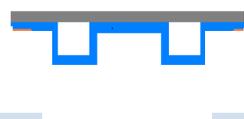
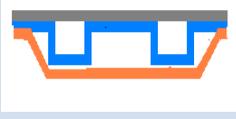
- Matériau plus onéreux ;
- Cadence de formage plus lente que pour le thermoformage ;
- Opacité de l'emballage qui rend le système d'inspection pour les blisters défectueux compliqué et à coût élevé.
- La cavité ou la poche est plus grande que le médicament ce qui fait que l'alimentateur doit être dédié, ce qui augmente le coût et la difficulté d'opération.
- Une taille plus grande du blister (l'aluminium ne peut pas être formé avec un angle de 90 degrés environs) augmente le coût du matériel.

➤ **Blisters tropicalisés :**

Une station de formage d'aluminium tropicale et une seconde station de scellage sont ajoutées pour permettre à l'emballage alvéolaire aluminium / plastique (thermoformage) d'être scellé de nouveau avec de l'aluminium tropical formé.

L'utilisation de films d'aluminium tropicaux est préconisée pour les médicaments coûteux et très sensibles à l'environnement (protection contre l'humidité, la lumière, l'oxygène...). (4) Cependant, elle augmente le coût, modifie la taille de l'équipement et rend la machine plus longue que la blistéreuse standard. (11)

Tableau I : Les différents types de blisters (12)

Type	Principe	Support	Opercule	Schéma
Blisters thermoformés	Blister formé avec l'aide de chauffage Barrière basse à haute	PVC, PVC/PVDC, PVC/PE/PVDC, PVC/Aclar®	Al 20 micron	
Blisters formés à froid	Blister formé mécaniquement (pas de chaleur) Haute barrière	OPA/Al/PVC, ou OPA/Al/PP	OPA/Al/PVC, ou OPA/Al/PP	
Blisters tropicalisés	Pour les blisters thermoformés et formés à froid. Une fois le plateau ouvert, la durée de vie déterminée par thermoformage primaire. Haute barrière avant utilisation	PVC, PVC/PVDC	OPA/Al/PVC	

II.1.2. Les strips :

Les strips présentent une autre forme de conditionnement pour un dosage unitaire (8) utilisant deux bandes de matériau entre lesquelles les médicaments (comprimés, gélules), sont pris en sandwich pour que chacun soit isolé dans son propre compartiment.

Les deux bandes peuvent être du même matériau ou de matériaux différents choisis en fonction des propriétés protectrices requises pour le médicament particulier en termes de compatibilité et de protection contre l'humidité, l'oxygène, etc.(10) Ces matériaux sont constitués d'une ou de plusieurs couches, à condition que les deux faces intérieures puissent être scellées par la chaleur ou la pression (par exemple un joint «auto-adhésif» froid) (8)

Les comprimés effervescents sont le plus souvent conditionnés en bandes (strips) dans des pochettes individuelles disposées dans des bandes de dimensions convenables. (13)

Les principaux avantages de l'emballage strips sont (10):

- Chaque article (ou dose) est individuellement protégé pendant toute la durée de conservation.
- Le nombre requis pour une journée d'utilisation peut être arraché et facilement transporté.
- Ils peuvent facilement être numérotés pour fournir un contrôle par comptage, comme avec les stupéfiants.

**Figure 4** : Conditionnement en strips

Cependant, les emballages en strips sont habituellement fabriqués à des vitesses inférieures et occupent aussi un volume plus important que les blisters.(8)

II.1.3. Autres :

On utilise couramment des boîtes, des tubes ou des flacons en verre, en métal ou en matière plastique (7) pour le conditionnement primaire des comprimés, gélules, dragées... si les résultats de stabilité ne sont pas satisfaisants en blisters. (4)

Ils y sont immobilisés par un tampon de coton ou un ressort en matière plastique pour éviter qu'ils s'entrechoquent et s'effritent au cours des transports. Dans certains cas, il y a intérêt à les protéger de l'humidité (conditionnement étanche et cartouche de déshydratant) ou de la lumière (conditionnement opaque). (7)

II.2. Articles de conditionnement secondaire :

Les emballages secondaires renforcent le conditionnement primaire sans constituer un conteneur d'expédition. Ils sont utilisés pour rassembler un certain nombre d'unités ou pour fournir des exigences de barrières supplémentaires (par exemple contre la salissure ou la transmission de gaz, d'eau et de vapeur d'eau dans ou hors de l'emballage) aux emballages primaires et une rigidité supplémentaire pour la manipulation et l'empilement.(10)

Ils comprennent les étuis en carton plat, les étiquettes et les notices. (4)

II.2.1. Étuis :

Les étuis sont des conteneurs fabriqués à partir de feuilles de carton qui ont été découpées et plissées pour former une forme conçue.(14) Ils peuvent comporter plusieurs conditionnements primaires (blisters) ainsi qu'une notice (2) et ils répondent aux besoins d'emballage de manière rentable en fournissant la protection et l'information du produit, l'impact visuel et la commodité appropriés pour le produit concerné et sa méthode de distribution et d'utilisation par le consommateur .(14)

La qualité et les conditions d'élaboration des étuis sont très importantes, car leur aptitude à être mécanisés est primordiale dans le processus de conditionnement pharmaceutique.

Dans l'industrie pharmaceutique les étuis à pattes alternées ou à pattes opposées forment la grande majorité des étuis utilisés. (4)

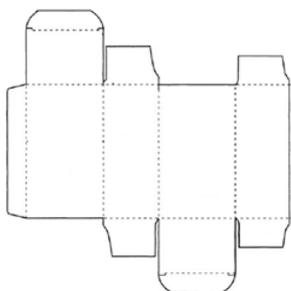


Figure 5 : L'étui avant son formage (8)

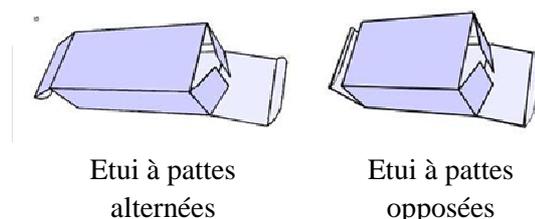


Figure 6 : Les types d'étuis les plus utilisés (4)

II.2.2. Étiquettes :

A l'origine, les étiquettes n'étaient utilisées que pour identifier un produit ou pour fournir des informations sur les propriétés, la nature ou le but des articles étiquetés. Aujourd'hui, leur utilisation est souvent exigée par la législation. (14)

En effet, selon l'article 2 de l'arrêté ministériel du 04/02/1996, tous les produits pharmaceutiques, à l'exclusion des préparations magistrales ou officinales, doivent être munis d'une vignette avant leur commercialisation en pharmacie.

La vignette doit mentionner, selon l'article 3 du même arrêté :

1. le mot vignette ;
2. la dénomination commune internationale ;
3. la dénomination commerciale du produit ;
4. la forme et le dosage du produit ;
5. l'unité de conditionnement ;
6. le nom du fabricant pour la production nationale ;
7. le nom du grossiste importateur pour les produits importés ;
8. le numéro de décision d'enregistrement ;
9. le numéro de code figurant sur la nomenclature nationale ;
10. le supplément honoraire pharmaceutique ;
11. le prix de vente publique ;
12. le tarif de référence pour les produits pharmaceutiques remboursables ;
13. le numéro de lot, les dates de fabrication et de péremption doivent figurer sur la partie non détachable de la vignette.

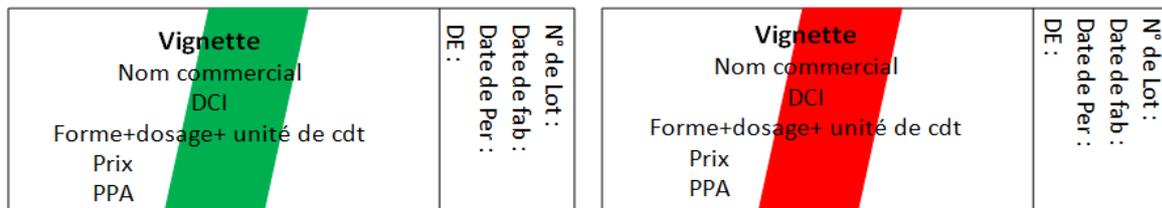


Figure 7 : Type de vignettes de médicaments en Algérie

Comme indiqué ci-dessus, il existe essentiellement quatre types d'étiquettes en papier (8):

1. Papier ordinaire appliqué après l'addition d'un adhésif.
2. Papier pré-gommé où l'étiquette est appliquée après mouillage avec de l'eau. Le papier est pré-enduit de dextrine ou de gomme arabique en utilisant des revêtements simples à aigus.
3. Étiquettes sensibles à la chaleur : appliquées après l'activation d'un revêtement thermoplastique par l'utilisation de chaleur.
4. Pression sensible ou auto-adhésive : appliquée par l'application de la pression. Le papier est pré-enduit d'un adhésif collant en permanence qui est attaché à un papier de support séparé

En Algérie, la vignette placée sur le conditionnement doit être gommée ou adhésive et pouvoir être prélevée sans rompre le scellement du produit, rectangulaire et avoir des dimensions comprise entre 1,8-1,2 cm et 5-3 cm, de couleur blanche et comporter des bandes colorées en liaison avec le remboursement du produit pharmaceutique.(15)

II.2.3. Notices :

La notice est destinée au patient et présente l'essentiel des informations du RCP dans un vocabulaire plus accessible (16) , son inclusion dans le conditionnement de tout médicament est obligatoire. (17)

Les notices en papier peuvent être trouvées globalement comme l'un des quatre types suivants : (8)

1. Feuille découpée : habituellement imprimée des deux côtés, livrée comme des blocs de feuilles coupées et pliées sur la machine de carton.
2. Alimenté en rouleau : comme les vignettes alimentées par un rouleau, mais sans papier de support. Elles sont à la fois découpées et repliées sur la machine à cartonner. Réclamées plus sûr que tous les autres types de dépliants.
3. Pré-pliées : elles sont livrées en paquets et sont alimentées par un système de trémie directement à la machine de cartonnage.
4. Étiquette / dépliant combiné : livré sous la forme d'une étiquette sensible à la pression épaisse (soit en bobine ou coupée en bloc), contenant une partie repliable qui est la notice.

II.3.Articles de conditionnement tertiaires :

Ils se composent de caisses en carton et de films pour banderolage et fardelage. Ce sont des éléments de groupage et de distribution. (4)

III. Environnement d'une ligne de conditionnement :

III.1. Les locaux :

Selon le chapitre 3 des BPF « Les locaux et le matériel doivent être situés, conçus, construits, adaptés et entretenus de façon à convenir au mieux aux opérations à effectuer. Leur plan, leur agencement, leur conception et leur utilisation doivent tendre à minimiser les risques d'erreurs et à permettre un nettoyage et un entretien efficaces en vue d'éviter les contaminations, dont les contaminations croisées, le dépôt de poussières ou de saletés et, de façon générale, toute atteinte à la qualité des produits ».

Les locaux et l'implantation des équipements doivent permettre de créer un circuit personnel et un circuit matière logiques.(4)

III.1.1. Organisation d'un atelier de conditionnement :

En fonction de leur nature, les produits pourront être traités soit dans des locaux communs, soit dans des locaux séparés et dédiés.

Afin de pallier au risque de contamination croisée, deux méthodes de production sont utilisées sur un site industriel :

- **Méthode « spatiale »** : elle consiste à séparer physiquement deux productions. L'efficacité de maîtrise de la contamination réside dans la qualité de l'isolement de la zone de production. Cette méthode est très onéreuse, et donc réservée à la production des médicaments les plus toxiques. On distingue deux types de séparation dans l'espace :
 - **Des installations dédiées** : les locaux et le matériel sont dédiés, c'est-à-dire spécifiques pour un type de produit.
 - **Des systèmes clos** : c'est la production simultanée dans les mêmes locaux mais par des systèmes fermés faisant office de séparation physique.

Les BPF citent des recommandations relatives à la séparation des opérations comme par exemple pour le conditionnement :

Chapitre 5.44 : « Le conditionnement de produits d'apparence semblable ne doit pas se faire à proximité les uns des autres sauf s'il existe une séparation physique entre eux. Cette séparation permet de pallier aux risques de contamination croisée, de mélange ou de substitution ».

- **Méthode « temporelle »** : elle consiste à séparer deux productions dans le temps. Cela consiste à fabriquer des produits lot par lot c'est-à-dire que l'on fabrique « par campagne ». Entre deux lots de production, on réalise un nettoyage et/ou décontamination des locaux et du matériel. L'efficacité de la méthode dépend de la qualité de décontamination des locaux et des équipements. (18)

Chaque ligne de conditionnement est bien individualisée, cloisonnée de chaque côté. Le circuit matière permet d'éviter tout croisement de flux (Articles de conditionnement et produits vrac sont alimentés en amont tandis que les produits finis en fin de ligne rejoignent le magasin de stockage). (4)

La ligne de conditionnement ne peut pas fonctionner isolément. Elle a besoin de services essentiels : de l'air frais, sec, exempt d'huile, de l'électricité, des gaz (azote, oxygène), de l'eau de refroidissement, du vide, de l'enlèvement des déchets, de l'enlèvement des produits finis.

Les services ont été divisés en trois rubriques appropriées, et devraient être considérés avant de construire la ligne (8):

- atmosphère, stérilité, niveau de propreté, environnement, élimination ou renvoi des déchets ;
- lignes, opérateurs, points de chargement ;

- spécifications, maintenance, planification, contrôle des stocks, tests hors ligne et AQ / CQ.

III.1.1.1. Notion de salle propre :

Depuis la parution de la norme NF EN ISO 14644-1 en 1999, le terme de « salle blanche » a été remplacé par le terme de « salle propre » même si l'expression « salle blanche » est encore usitée oralement, voire par écrit. La définition d'une « salle propre » suivant la norme NF EN ISO 14 644-1 est :

« Salle dans laquelle la concentration de particules en suspension dans l'air est maîtrisée et qui est construite et utilisée de façon à minimiser l'introduction, la production et la rétention de particules à l'intérieur de la pièce et, dans laquelle d'autres paramètres pertinents tels que la température, l'humidité et la pression sont maîtrisés comme il convient. » (19)

Tableau II : Equivalence des normes internationales de classification

Nombre de part $\geq 0.5\mu\text{m}/\text{m}^3$ (environs)	US Fed Std 209 ^E 1992	EN ISO 14644-1 1999	FRANCE AFNOR NFX454.10 1	Union européenne Industrie Pharma Guide BPF 1997	Nombre de part $\geq 0.1\mu\text{m}/\text{m}^3$ (environs)
		ISO 1			10
1					35
4		ISO 2			100
10	M 1				350
35	M 1.5	1	ISO 3		1.000
100	M 2				3.500
353	M 2.5	10	ISO 4		10.000
1.000	M 3				35.000
3.530	M 3.5	100	ISO 5	4.000	A et B
10.000	M 4				350.000
35.300	M 4.5	1.000	ISO 6		1.000.000
100.000	M 5				
353.000	M 5.5	10.000	ISO 7	400.000	B et C
1.000.000	M 6				
3.530.000	M 6.5	100.000	ISO 8	4.000.000	C et D
10.000.000	M 7				
35.000.000			ISO 9		

La portée de cette norme couvre aussi le classement de la propreté de l'air dans les salles blanches et les environnements contrôlés exclusivement associés à la concentration de particules en suspension dans l'air. Seules les populations de particules avec des distributions cumulatives basées sur des tailles de seuil (limites inférieures) allant de 0,1 à 5,0 mm sont considérées pour la classification.

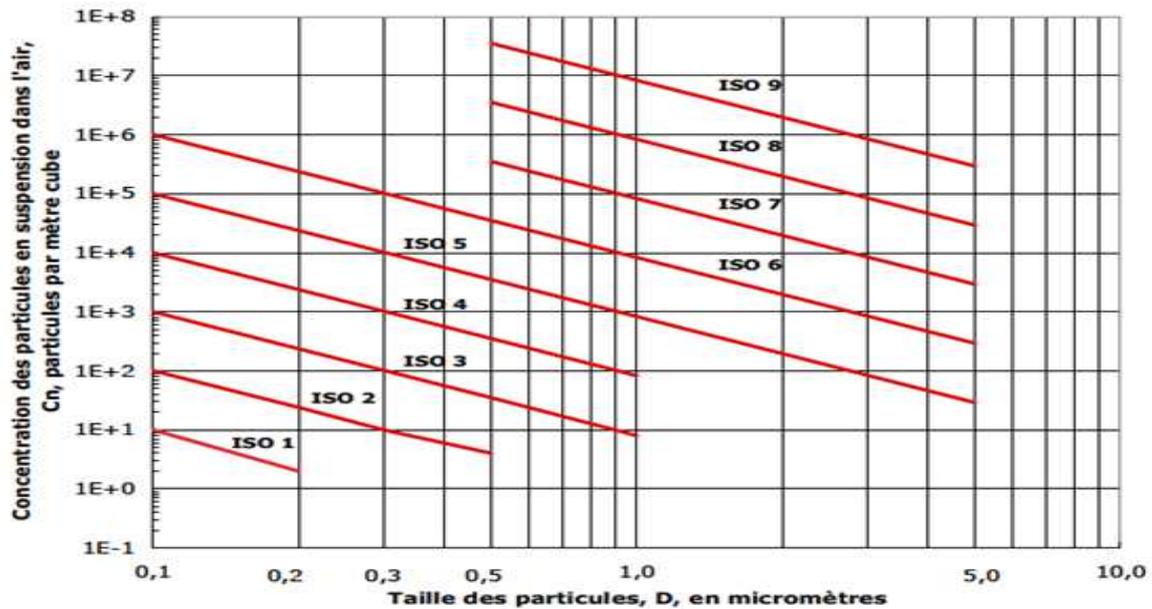


Figure 8 : Répartition des salles selon la concentration et la taille des particules

La première considération à propos des services généraux est de savoir quelle atmosphère doit entourer la ligne, est-elle propre ou stérile ? ou faut-il isoler une section de la ligne?(8)

Pour les médicaments dont l'administration se fait par voie orale, aucune stérilisation n'est nécessaire en fin de production. Pour ce genre d'unité, une salle grise pourrait suffire. En pratique, on optera pour une classe 100 000 (ISO 8 ou classe D).(20)

III.1.1.2. Matériaux utilisés pour la conception des salles propres :

Une salle blanche exige un niveau de construction plus élevé que beaucoup d'autres bâtiments. Les matériaux de construction utilisés pour construire des salles blanches diffèrent de ceux utilisés dans la construction de salles non propres.(21)

➤ Sols, parois et plafonds :

L'enceinte de la salle propre, c'est-à-dire les cloisons, plafonds et sols, doit être constituée de matériaux spécifiques. Ces matériaux doivent être: (4, 22, 23)

- Etanches, démontables et non relargants : ils ne doivent pas libérer de particules .C'est pour cette raison que le carton et le bois sont des matériaux interdits ;
- Robustes: ils résistent à l'abrasion et aux chocs et rayures ainsi qu'aux agents de nettoyage ou de désinfection ;
- Lisses, exemptes de fissures ou de joints ouverts ;
- Non poreux : empêchant l'adhérence des poussières et salissures (ce qui permettrait la croissance microbologique) ;
- Nettoyables: ils doivent permettre un nettoyage aisé et efficace et, si nécessaire, une désinfection ;

Pour le sol : le choix se fera entre la résine époxy avec inclusion de quartz ou laies de PVC collées et soudées.(4)

Pour ce qui est des cloisons, on utilise habituellement les panneaux composites plaqués deux faces (panneau sandwich), conçus spécialement pour les installations pharmaceutiques, et possédant (23) :

- **Un revêtement de surface**, qui peut être métallique (acier laqué, aluminium anodisé, acier inoxydable) ou polymérique (résine phénolique).
- **Une âme intérieure**, de laquelle dépendent les propriétés d'isolement thermique, phonique, de comportement au feu et à l'humidité et de résistance aux chocs. Les matériaux employés à l'intérieur des panneaux sont divers (polystyrène, polyuréthane, laine de roche, styrofoam, etc.)

Pour les plafonds, ils sont constitués de panneau sandwich de 52mm d'épaisseur (4) en métal ou résine phénolique. (23)

Le plafond sera réputé circulaire et acceptera une surcharge ponctuelle de 150 kg répartie sur 1 m². (4) La nécessité d'avoir accès à des conduits de climatisation et à d'autres services de gaz et d'électricité, ainsi que l'utilisation de filtres terminaux et de lumières encastrées intégrées au plafond, impose l'utilisation d'un plafond suspendu ou autoportant.(21)

Dans une salle propre, il est préférable que les angles entre sol/cloison et cloison/plafond soient arrondis, cela permet un nettoyage plus aisé et plus efficace et évite une éventuelle accumulation de germes. Les joints entre panneaux sont plats, à base de mastic silicone neutre antifongique, de 3-4 mm de largeur. (4)

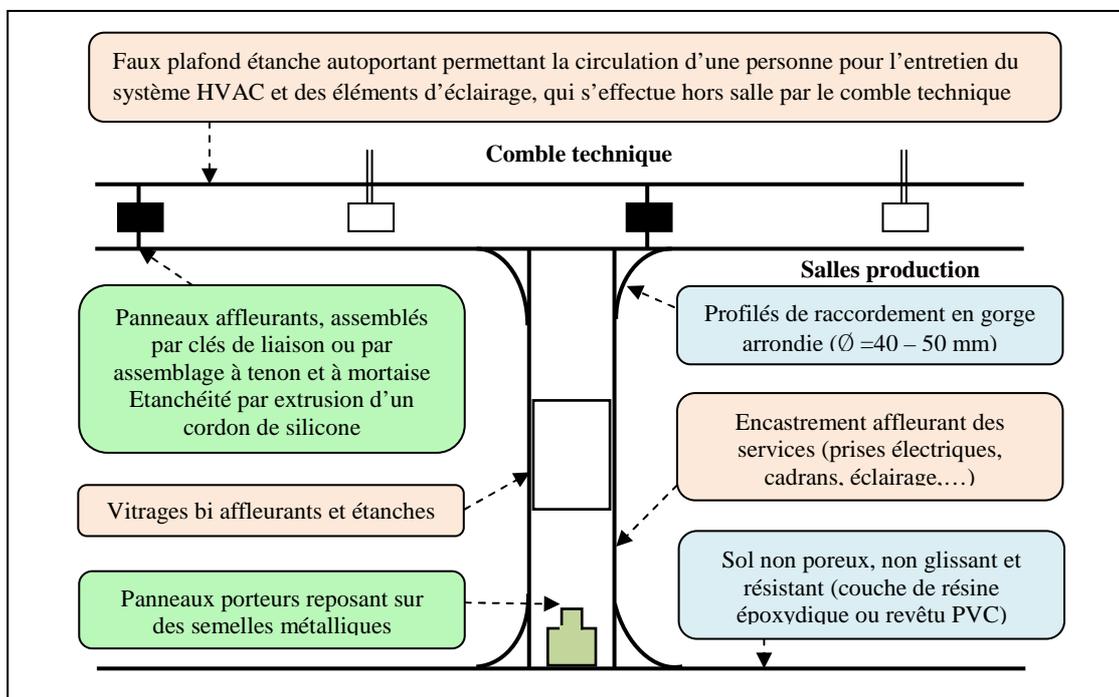


Figure 9 : Caractéristiques des locaux pharmaceutiques

➤ Portes et fenêtres :

Probablement les types les plus populaires de portes de salle blanche sont faits soit en bois revêtu de plastique ou d'acier doux qui est convenablement traité et peint. (21)

Les dispositifs qui sont impossibles à nettoyer comme certains rails de portes coulissantes, sont à éviter. Les accessoires (paumelle, ferme porte, etc.) seront de préférence en saillie et bien carrossés. (4)

Les portes peuvent être vitrées, ce qui est particulièrement utile dans le sas de transfert de matériaux pour voir s'il est occupé. Si le vitrage est nécessaire, le procédé de vitrage (c'est-à-dire les joints d'étanchéité) doit permettre un nettoyage facile. Des portes entièrement en verre sont également disponibles. (21)

Des fenêtres sont installées dans des salles blanches. Ceux-ci sont utiles pour dissuader les visiteurs qui sont venus pour voir la salle blanche d'entrer; Ils sont également nécessaires pour permettre à la direction de voir ce qui se passe dans la salle sans avoir la peine de changer en vêtements salle blanche. Leur nombre doit toutefois être réduit au minimum et les fenêtres doivent être vitrées en utilisant des joints faciles à nettoyer. (21)

➤ Canalisations et évacuations :

Les canalisations d'évacuation doivent être de taille convenable et être munies de siphons anti-retour. Les canalisations ouvertes doivent être évitées dans la mesure du possible, mais, lorsqu'elles se justifient, elles devraient être peu profondes de façon à faciliter le nettoyage et la désinfection. (22)

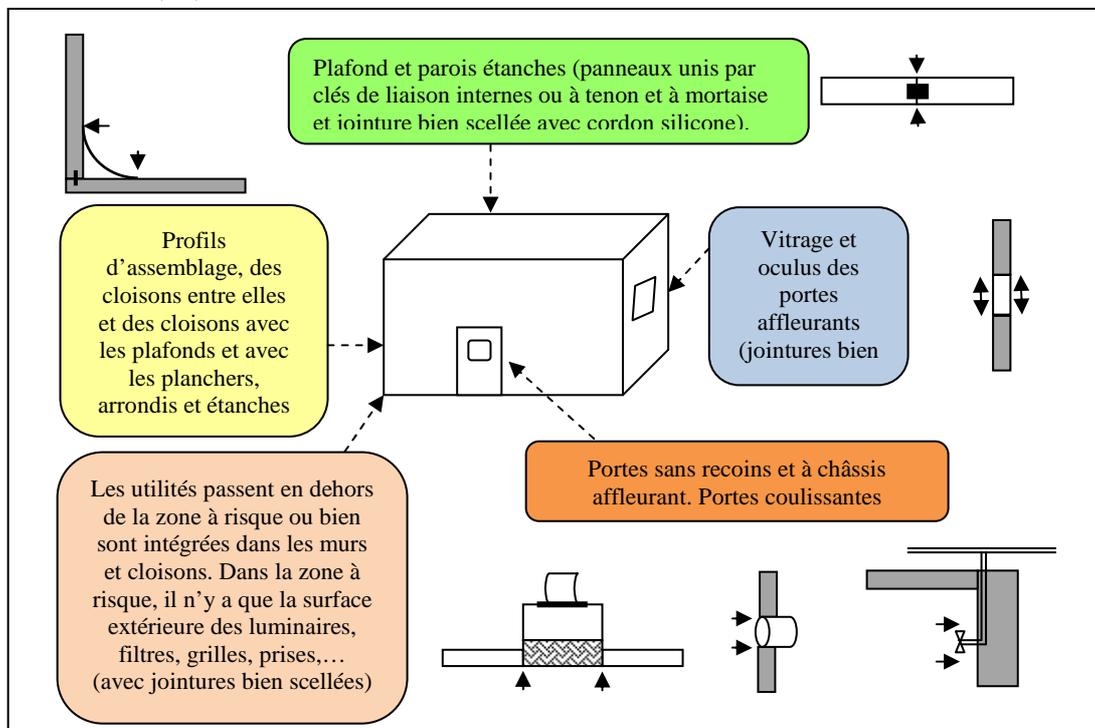


Figure 10 : Conception sanitaire de l'architecture d'intérieur

III.1.1.3. Maitrise de la contamination dans les salles propres : traitement de l'air

Conformément aux BPF, les zones de production doivent être correctement ventilées par des installations de traitement d'air (température, humidité et, le cas échéant, filtration) adaptées à la fois aux produits manipulés, aux opérations effectuées et à l'environnement. (22)

Les systèmes centraux (HVAC) sont toujours utilisés dans les espaces calmes, propres, précis et les plus exigeants.(24) ils doivent être conçu pour maintenir la propreté particulaire, la température, l'humidité et la pression positive requises aux extrêmes environnementaux extérieurs prévus et pendant les opérations d'utilisation les plus défavorisées prévues telles que les ouvertures des portes et les évènements générant des contaminants. (25)

Pour combattre et éliminer la contamination, il faut donc (4):

- Filtrer l'air ;
- Isoler la zone de l'extérieur ;
- Eliminer la contamination produite à l'intérieur de la zone.

L'installation de tout système de traitement d'air doit prendre en compte des exigences de cinq paramètres à savoir :

a. La filtration de l'air :

La filtration assure la bonne qualité de l'air introduit dans la salle ou rejeté à l'extérieur (cas des locaux confinés). (26) L'élément premier d'un système de filtration est bien évidemment « le filtre », on en distingue différents types :

- **Les filtres gravimétriques** : ce sont des filtres grossiers ou pré-filtres, leur utilisation doit définitivement être proscrite, sauf en cas de contamination particulaire où le diamètre des particules est $>5\mu\text{m}$ (exp : pollénisation intense, proximité d'une cimenterie,...).
- **Les filtres opacimétriques** : ce sont des filtres en papier de fibre de verre qui protègent les filtres à Très Haute Efficacité (THE).
- **Les filtres fins et ultrafins ou THE** : ils sont constitués de fibres minérales mélangées soit à de la cellulose, soit à des fibres de verre. Ils sont utilisés en 3^{ème} étage de filtration et comprennent :
 - **Les filtres High Efficiency Particulate Air (HEPA) ou filtres à air à haute efficacité ou filtres « absolus »** : ces filtres permettent l'élimination des microparticules, des microorganismes, voire des virus.(4) Ces filtres ont une efficacité minimale de 99.97% dans l'élimination de petites particules en suspension dans l'air, approximativement égales à 0.3 μm . (21)

- **Les filtres Ultra Low Penetration Air (ULPA)** : encore plus performant que les filtres HEPA.(4) Ils permettent un rendement supérieur à 99,999% contre des particules de 0,1-0,22 μm .(21)

Le système de filtration d'une salle blanche pharmaceutique comprend typiquement plusieurs stades de filtres (25). Une filtration efficace passera par au moins 3 étages de filtration (21)

Tableau III : Résumé des préconisations en matière de filtration

Rang de filtration	de But	Filtre préconisé	Durée de vie attendue du filtre
Premier rang	<ul style="list-style-type: none"> - Maintenir les performances de l'installation - Assurer une barrière à la contamination 	<ul style="list-style-type: none"> - 65% à 95% opacimétrique, sans préfiltre gravimétrique amont - 85% représentant une valeur optimale 	1 an
Deuxième rang	<ul style="list-style-type: none"> - Protéger le réseau de distribution d'air - Garantir la salubrité de l'air - Protéger le filtre(s) finisseur(s) absolu(s) 	<ul style="list-style-type: none"> - 85% à 95% opacimétrique, 95% représentant une valeur optimale - (éventuellement filtre absolu suivant les besoins) 	2 à 3 ans
Troisième rang et quatrième rang	<ul style="list-style-type: none"> - Assurer le soufflage d'un air « ultra-propre » pour garantir la classe requise 	> 99,99% DOP à 0,3 μm	7 à 10 ans

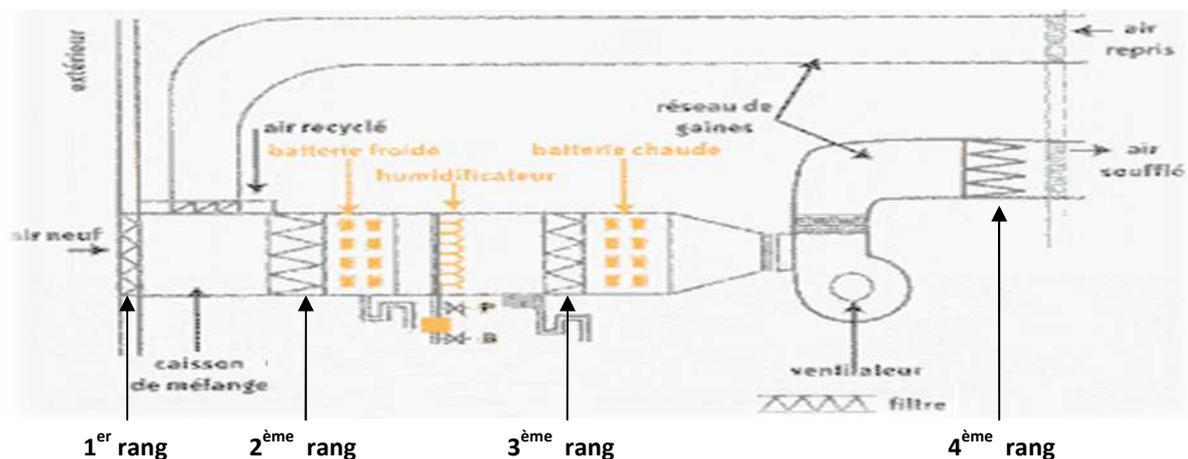


Figure 11 : Centrale de traitement d'air

b. Le taux de brassage et de renouvellement d'air :

- **Taux de brassage** : c'est le rapport entre le débit d'air soufflé dans la pièce (en m^3/h) et le volume de la pièce (m^3). En salle propre, il est très largement supérieur aux taux généralement utilisés. Il agit par dilution et permet de réduire la concentration des contaminants.(26)

Le taux de brassage sera en fonction : (4)

- Du volume du local ;
- De l'étanchéité du local ;
- De la classe d'empoussièremement souhaitée ;
- De l'activité dans le local, donc de la concentration de particules émises.

➤ **Taux de renouvellement d'air neuf** : c'est le rapport entre le débit d'air neuf apporté dans la salle (m^3/h) et le volume de la salle (m^3). (4) Il devrait être fixé à un niveau qui atteindra la classification requise de la zone propre. (27)

Le taux d'air neuf est calculé de façon à : (4)

- Apporter l'air hygiénique nécessaire aux occupants ;
- Réaliser et maintenir la cascade des pressions ;
- Compenser les débits d'air extraits.

En conclusion, plus les performances à atteindre seront strictes, plus le niveau de filtration sera poussé et plus le taux de brassage sera important.

c. La diffusion de l'air :

Un profil d'écoulement d'air approprié est essentiel pour prédire les chemins des courants d'air ainsi que pour empêcher les contaminants de se déposer sur des surfaces critiques dans la zone de travail. Dans les salles blanches, il existe deux types de flux d'air: le flux d'air unidirectionnel, et le flux d'air turbulent.(24)

➤ **Unidirectionnel (communément appelé « laminaire »)** :

- Il consiste à diffuser l'air de façon continue et unidirectionnelle à une vitesse moyenne de 0,45 m/s.
- Les vecteurs dynamiques de l'air sont donc parallèles, de même sens et de même vitesse.
- Lorsque ces filets d'air rencontrent un obstacle, ils se reforment très rapidement après l'obstacle.

➤ **Turbulent** :

- C'est un mouvement multidirectionnel de l'air que l'on introduit dans le local à traiter au travers de diffuseurs d'air (dilution de la contamination).
- Les lignes n'étant pas canalisées, une contamination peut se retrouver en n'importe quel point du local et être ramenée à tout moment vers les zones sensibles de production.
- Il y a donc variabilité de la contamination dans l'espace.

Salle composite : combinaison des flux turbulent et laminaire afin de réduire les surfaces de zones en classes 100. (4)

Il est généralement admis que pour les salles blanches de classe ISO 5 (classe 100) et de qualité inférieure, les filtres HEPA sont utilisés avec une ventilation turbulente pour répondre à la classification des salles propres.

Pour ISO 5 (classe de 100), les filtres HEPA qui couvrent complètement le plafond sont utilisés pour fournir un flux unidirectionnel à travers la salle propre.

Pour ISO 4 (classe 10) ou inférieure, les filtres ULPA doivent être utilisés avec un flux unidirectionnel. (21)

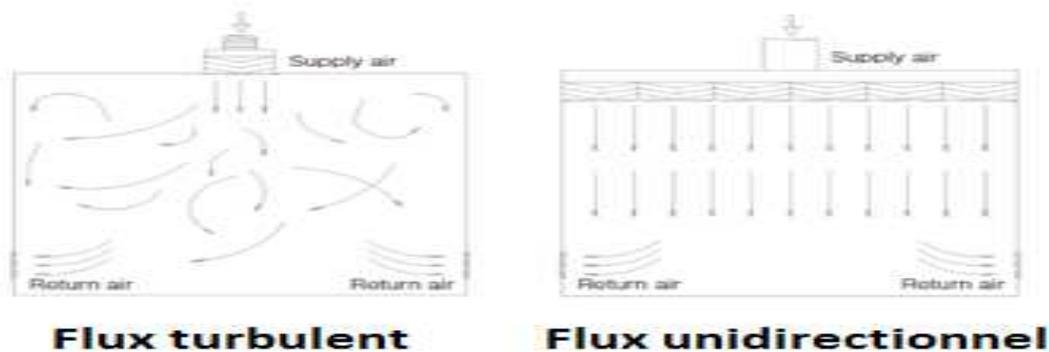


Figure 12 : Types de flux d'air (27)

d. Les cascades de pression :

Une fois que l'on a garanti la qualité de l'air que l'on insuffle dans la salle propre, il serait dommage de ne pas pouvoir éviter l'entrée d'air incontrôlée. (4)

C'est la raison pour laquelle, les lignes directrices de pratique exigent que les pièces soient maintenues à différentes pressions. Pour empêcher le passage d'air indésirable d'une zone de qualité inférieure à une zone de qualité supérieure, ce qui réduit la possibilité de transfert de contamination.(28)

La surpression représente l'écart de pression entre la pression à l'intérieur de la zone et une pression de référence : généralement c'est la pression atmosphérique qui sert de référence.(4) Les salles et les espaces propres maintiennent toujours une pression plus élevée que l'espace environnant moins propre pour minimiser l'infiltration des contaminants atmosphériques.(24)

Dans les normes établies de salle blanche, il existe une opinion consensuelle selon laquelle la différence de pression ambiante entre les salles blanches devrait être de 10-15 Pa. C'est un niveau facilement réalisable, facile à surveiller et qui semble empêcher le transfert de contamination.(28) En effet, on peut admettre:

- Au moins 20 Pa entre l'extérieur et la première zone classée ;
- Au moins 15 Pa entre zones classées adjacentes.

e. Température et humidité relative :

La température et l'hygrométrie sont définies en fonction : (4)

- Du confort du personnel ;
- Des exigences du produit fabriqué ;
- Des exigences de certains appareils.

Étant donné que les employés portent des robes lourdes dans des salles propres avec des exigences environnementales rigoureuses, il faut maintenir une température entre 18 et 20 ° C (66 et 68 ° F). Dans les salles de classe 10 000 ou 100 000 avec des vêtements moins restrictifs, de 21,1 à 22,2 ° C (70 à 72 ° F) peut être satisfaisante. Une tolérance de 2 ° F (1.1 ° C) est suffisante pour le confort.

Dans les salles propres, l'humidité relative de l'espace est généralement contrôlée à 45±5%. (24)

III.2. Le personnel :

Un système de qualité pharmaceutique doit assurer la conformité des « 5M » (Milieu ; Main-d'œuvre ; Matières ; Matériel, Méthodes), sur un site de production, aux exigences de référentiels normatifs et réglementaires auxquels obéit la profession. (29) Il n'y a aucun doute que, de ces éléments, c'est la main d'œuvre qui est le facteur le plus important dans l'assurance de la qualité. (30)

En effet, l'établissement et le maintien d'un système satisfaisant d'assurance qualité, la fabrication et le contrôle corrects des produits pharmaceutiques et des principes actifs reposent (27) sur la compétence et la disponibilité du personnel. Ceci suppose : (7)

- une répartition rigoureuse des responsabilités individuelles ;
- une définition des tâches, qui ne doivent pas être excessives ;
- une formation appropriée aux tâches attribuées ;
- et enfin une motivation entretenue par l'information et la communication dans l'entreprise.

III.2.1. Le personnel, source de contamination :

La principale source de contamination dans une salle blanche est largement acceptée pour être le personnel présent, à cause des mauvaises techniques aseptiques de l'opérateur, des mauvaises pratiques d'habillement et au manque de formation. Cette contamination est de nature non aléatoire et est fortement corrélée avec l'activité humaine.

Les opérateurs de salles blanches génèrent des millions de particules (31) : presque tous les micro-organismes trouvés dans une salle blanche viennent du personnel, et ils sont également une source importante de particules et de fibres. (21)

La contamination du produit par le personnel peut se produire par voie directe ou indirecte. Toucher un instrument stérile avec une main gantée non stérile, par exemple, peut entraîner une contamination directe. En revanche, une contamination indirecte est causée par une mauvaise observance aux procédures visant à minimiser la charge de contamination et la dispersion dans la salle blanche, par exemple, le personnel peut créer des turbulences par des mouvements rapides, augmentant les risques de contamination indirecte. (31)

Il est donc nécessaire de s'assurer que le minimum de contamination est généré et transféré par les activités du personnel. En observant certaines disciplines, la contamination du produit peut être minimisée. (21)

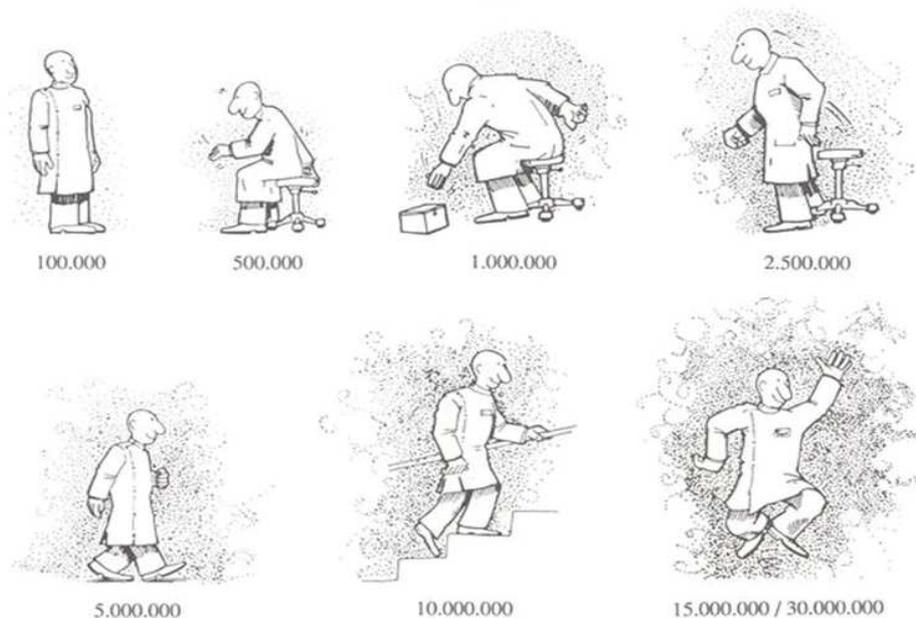


Figure 13 : Le personnel, source de contamination(32)

III.2.2. Hygiène et vêtements de travail

Pour ce qui est de l'*hygiène*, des programmes détaillés doivent être établis et adaptés aux différents besoins de l'entreprise. Ils doivent comporter des procédures relatives à la santé, à l'hygiène et à l'habillement du personnel. Ces procédures doivent être comprises et observées de façon très stricte par toute personne appelée à pénétrer dans les zones de fabrication et de contrôle. (22)

Un niveau élevé d'hygiène personnelle devrait être respecté : le personnel doit être instruit de se laver les mains avant d'entrer dans les zones de production (27) où il ne doit ni manger, ni mâcher, ni fumer, ni boire. (2) Aussi les matériaux tels que les produits cosmétiques, ou des matériaux similaires ainsi que les montres et les bijoux ne sont normalement pas permis dans des salles propres. (21)

En fonction des zones et des types de produits conditionnés, les tenues de travail seront différentes. Cette tenue ne doit pas être portée en dehors des zones de production. Au minimum, la tenue réglementaire doit être constituée par: une blouse ou Ensemble veste-pantalou ou ensemble blouse-pantalou, une coiffe, des chaussures de sécurité, un cache barbe, des gants de protection.

Les tenues sont différentes si l'atelier est en conditionnement, en nettoyage ou en maintenance. En effet, les opérations sont différentes et il n'est pas permis de garder la même

tenue car il existe des risques de contamination croisée entre les deux lots ainsi que des risques d'introduction de particules étrangères. (2)



Figure 14 : Les solutions apportées pour réduire la contamination(33)

III.2.3. Formation :

Le fabricant doit assurer la formation de tout le personnel appelé à pénétrer dans les zones de production et de stockage, ou dans les laboratoires de contrôle (personnel technique, d'entretien et de nettoyage inclus), de même que de toute autre personne dont les activités pourraient présenter une influence sur la qualité des produits. (22)

En plus de la *formation de base*, théorique et pratique, appropriée à chaque poste, il est exigé que le personnel reçoive une formation sur le concept d'assurance de la qualité et sur les bonnes pratiques de fabrication.(7)

Les domaines dans lesquels la formation doit être assurée peuvent être résumés en trois éléments de formation de base:

- Formation introductive, d'initiation ou d'orientation pour les nouveaux employés.
- La formation aux BPF, y compris la formation aux pratiques d'hygiène.
- Formation spécifique.

Aucun de ces éléments ne doit être négligé.(30)

Les opérateurs de lignes de conditionnement doivent être formés sur les machines présentes au niveau des ateliers de conditionnement. En particulier, en matière de sécurité et d'observation, et avoir une connaissance approfondie de la façon dont le produit commercialisable devrait être examiné durant toutes les étapes de son conditionnement. (8)

III.2.4. Motivation :

La fabrication de produits de qualité ne peut être attendue d'une main-d'œuvre mal gérée et mal motivée, en particulier, dans le domaine de la fabrication de médicaments où un personnel peu motivé peut représenter un danger pour lui-même, pour le public et pour les bénéficiaires de l'entreprise. (30)

De plus, l'information sur la vie de l'entreprise, sur le matériel et les produits qu'il manipule et sur la destinée des médicaments fabriqués, est indispensable pour entretenir la motivation du personnel, dont les erreurs peuvent être dues à un manque d'intérêt. C'est une donnée importante de la maîtrise de la qualité. (7)

Il peut être possible (sinon tout à fait souhaitable) de disposer d'un personnel motivé, géré et bien formé, pour compenser le manque ou la carence des autres éléments. Cependant, des meilleurs locaux, équipements, matériaux ou procédures, ne peuvent compenser le risque de qualité représenté par un personnel peu qualifié, mal formé ou non motivé.

C'est pour cette raison que la plupart des directives BPF accordent une place importante aux personnes, à leur gestion, à leur organisation et à leur formation. (30)

III.3. Le système documentaire :

Un personnel certifié disposant de locaux adaptés et d'équipements qualifiés réalisera une production de qualité s'il dispose de documents de travail adaptés.(4) En effet, de bonnes pratiques de documentation sont importantes pour permettre la gestion des connaissances tout au long du cycle de vie du produit. (22)

Les documents peuvent être écrits ou informatisés. Les documents écrits suppriment les risques de la transmission orale car ils demeurent, même après les changements de personnel. Ils permettent de reconstituer l'historique des lots. Ils sont indispensables pour éviter les contestations, *à posteriori*, de la répartition des responsabilités dans l'entreprise. De plus, ils facilitent le dialogue entre cadres et exécutants et constituent une base pour la formation du personnel. (7)

« Ils doivent être présentés de façon ordonnée et être faciles à vérifier. » (22)

«Ils doivent être régulièrement révisés et tenus à jour » (22)

On distingue deux types de documents écrits :

➤ **Documents de référence** : représentés par :

- Le « Procédé de conditionnement » : détaillé, spécifique à chaque référence de produits finis (4) dont le rôle est de donner des instructions précises. (7)
- La « consigne d'utilisation de matériel », document qui détaille le mode de fonctionnement des équipements disponibles.
- La « consigne de nettoyage » qui précise les moyens d'obtenir des locaux et du matériel propre. (4)

Ces documents sont destinés à faire descendre les informations du haut de la hiérarchie vers les exécutants. Leur création engage des responsabilités : les noms et les signatures des personnes qui l'ont *rédigé*, *vérifié* et *accepté* doivent donc figurer sur la première page. (7)

➤ **Documents de travail** :

Ils sont représentés par les relevés, les comptes rendus, les documents dits de suivi, les enregistrements, etc. Dont le but est de recueillir toutes les informations sur les opérations réalisées (7), par exemple :

- Le « Suivi de conditionnement » est le document qui reflète la qualité de la production. Tous les contrôles réalisés selon une fréquence programmée sont répertoriés sur ce document.
- Le « Registre d'équipement » est attaché à la ligne. Il permet de retrouver la chronologie de l'ensemble des opérations de conditionnement et maintenance. C'est un outil important de recherche en cas d'anomalie. (4)
- Les « Cahiers de route » sont présents dans l'atelier de conditionnement et ne sont jamais déplacés. Leur rôle est de tracer tout ce qui se passe dans l'atelier. Ainsi l'heure du début du conditionnement, le type de spécialité conditionnée et son numéro de lot sont inscrits. La fin du conditionnement est également tracée. Il est également précisé tous les nettoyages effectués, les vides de ligne, les changements de format et les différentes interventions sur les machines (maintenance par exemple). (2)

Les opérations terminées, les documents sont vérifiés. Il est du ressort des chefs de service de veiller à ce que les espaces libres soient bien remplis et que les signatures soient apposées au moment des opérations et non avant ou après, par exemple en fin de journée. Les documents sont ensuite regroupés et classés, soit pour constituer un dossier de lot, soit pour permettre de suivre l'évolution du fonctionnement des équipements et des services et pour orienter les décisions en vue de l'amélioration de la qualité.

Ces documents vont faire remonter les informations de la base vers la direction pour lui fournir des éléments de décision. (7)

IV. Conditionnement des formes solides (comprimés et gélules)

IV.1. Equipements :

A la différence de l'architecture d'intérieur qui ne joue qu'un rôle passif (de protection et de sustentation physique des processus) par rapport aux produits, les équipements opèrent des changements, en transformant des matériaux d'entrée en matériaux de sortie. (23)

Ils doivent être capables de produire des produits, des matériaux et des intermédiaires conformes à leurs destinations ainsi qu'aux caractéristiques de qualité requises ou spécifiées. (30)

IV.1.1. Conception des équipements :

Le matériel utilisé pour la fabrication des produits intermédiaires et des principes actifs doit être de conception appropriée et de taille adéquate, et être convenablement situé pour l'usage prévu, le nettoyage, la désinfection (le cas échéant) et l'entretien. (34)

Dans le cas d'équipement utilisé pour la fabrication de plusieurs produits, la contamination croisée est toujours un risque potentiel à contrôler de façon prioritaire. L'emploi de procédures opératoires appropriées contribue à contrôler les risques de contamination, mais c'est surtout grâce à une conception appropriée, une « conception sanitaire » que les équipements sont en mesure de pouvoir assurer le contrôle de la contamination.

La règle d'or de la conception sanitaire est l'absence de « recoins ». (23) Les surfaces qui entrent en contact avec des produits doivent avoir des finitions lisses et polies, sans creux, crevasses, angles difficiles, joints inégaux, bras morts, projections ou soudures rugueuses (30) qui sont susceptibles de permettre la stagnation et l'accumulation de produit. (23)

L'équipement doit également être capable de résister à un nettoyage répété et complet. Des traces de produits antérieurs sont totalement inacceptables dans la fabrication de produits pharmaceutiques.

En ce qui concerne les propriétés des matériaux de construction de l'équipement, il ya deux préoccupations majeures : (30)

- La possibilité de contamination, ou de dégradation, du produit par la matière à partir de laquelle l'équipement est construit.
- L'action du produit ou du matériau en cours sur le matériau à partir duquel l'équipement est construit.

Pour répondre à ces exigences, l'équipement doit être construit de telle sorte que les surfaces qui entrent en contact avec les composants, les matériaux en cours de fabrication ou les produits médicamenteux ne doivent pas être réactives, additifs ou absorbants de façon à altérer la sécurité, l'identité, la résistance, la qualité ou la pureté des produits.

Le choix du matériau dépend du fonctionnement de l'unité dans laquelle l'équipement sera placé. Traditionnellement, les surfaces de contact du produit sont construites en acier

inoxydable (habituellement un grade 316 est principalement utilisé en raison de sa nature inerte ainsi que sa capacité à être nettoyés), Teflon®, viton (ou autre élastomère inerte) ou autre matériau inerte. (35)

Toute substance nécessaire au fonctionnement, comme les lubrifiants ou les liquides de refroidissement, ne doit pas entrer en contact avec des composants, des contenants de produits pharmaceutiques ou des produits médicamenteux de manière à altérer la sécurité, l'identité, ou la pureté du médicament au-delà des exigences officielles ou autres. (30)

C'est pour cette raison que les moteurs, courroies de transmission, engrenages et autres sources potentielles de contamination du lubrifiant doivent être situés à l'écart de l'équipement, du récipient ou des ouvertures du colis qui pourraient entraîner la contamination du produit. (35) Il est souhaitable d'utiliser, dans la mesure du possible, des lubrifiants et des huiles de qualité alimentaire. (34)

IV.1.2. Localisation des équipements :

Tout le matériel doit être identifié de façon appropriée avec un numéro unique, pour permettre la référence dans les programmes de maintenance et dans les enregistrements de lots.(35)

Le matériel doit être installé de façon à éviter tout risque d'erreur ou de contamination (22). Il doit permettre un flux efficace du processus de fabrication. Les trains de fabrication devraient être unidirectionnels chaque fois que possible. Le reflux ou le flux croisé dans le processus doivent être minimisés, car ces incidents ont intrinsèquement une capacité élevée à provoquer des erreurs.

Le système d'équipement doit être placé de telle sorte que toutes les pièces nécessitant une maintenance soient facilement accessibles. La localisation de l'équipement dans des zones inaccessibles signifie généralement que les opérations de maintenance et de nettoyage ne sont pas effectuées de manière adéquate et entraînent donc des erreurs lors de la fabrication des produits.(35)

IV.1.3. Nettoyage et entretien des équipements :

L'équipement et les matériels doivent être nettoyés, entretenus et désinfectés à des intervalles appropriés afin d'éviter les dysfonctionnements ou la contamination qui pourraient altérer la sécurité, l'identité, l'efficacité, la qualité ou la pureté du médicament au-delà des exigences officielles ou autres. (35)

Le matériel de lavage et de nettoyage doit être choisi et utilisé de façon à ne pas être une source de contamination. (22)

Des procédures écrites doivent être établies et suivies pour le nettoyage et l'entretien des équipements utilisés pour le conditionnement ou le stockage d'un médicament. Ces procédures comprennent, sans pour autant être limitées, les mesures suivantes :

- Assignation de la responsabilité pour le nettoyage et l'entretien de l'équipement; (30)

- L'établissement d'un programme de nettoyage / désinfection et d'un programme de maintenance, deux éléments distincts et importants du système global de qualité et ceci pour deux raisons: le bon fonctionnement de l'équipement et le risque de contamination croisée. Par conséquent, ces concepts doivent être au cœur de chaque programme. (35)
- Une description suffisamment détaillée des méthodes, de l'équipement et des matériaux utilisés dans les opérations de nettoyage et d'entretien ainsi que des méthodes de démontage et de remontage du matériel nécessaires pour assurer un nettoyage et un entretien adéquats;
- Suppression ou destruction de l'identification de lot précédente;
- La protection des équipements propres contre la contamination avant utilisation;
- Inspection de l'état de propreté des équipements immédiatement avant utilisation.(30)

Après application de la procédure adoptée, des prélèvements par des moyens appropriés sont effectués aux endroits les plus difficilement accessibles afin de vérifier par dosage l'absence de traces du produit précédent et aussi de traces des agents de nettoyage utilisés.(7)

IV.1.4. Equipements du conditionnement primaire (thermoformage du blister):

Le principe de fonctionnement consiste à chauffer le plastique, à le thermoformer dans des cavités de blisters, à charger le blister avec le produit, à placer du matériau de couvercle sur le blister et à thermosceller l'emballage. Il peut s'agir d'un simple processus manuel ou peut être partiellement ou entièrement automatisé. (36)

En effet, Les machines se scindent, du point de vue de leur technologie, en deux groupes. Cette division est fonction du mouvement de la pellicule à thermoformer. On discerne deux types de mouvements :

- **Mouvement continu** : le thermoformage s'effectue soit sous vide en continu avec un moule de forme cylindrique, soit par air comprimé (à l'aide éventuellement de poinçons pour les alvéoles profondes) en discontinu avec un moule de forme plane, mais qui suit le mouvement continu du film.
- **Mouvement discontinu (alternatif)** : le thermoformage et le thermoscellage s'effectuent en discontinu à partir de moule de forme plane. (4)

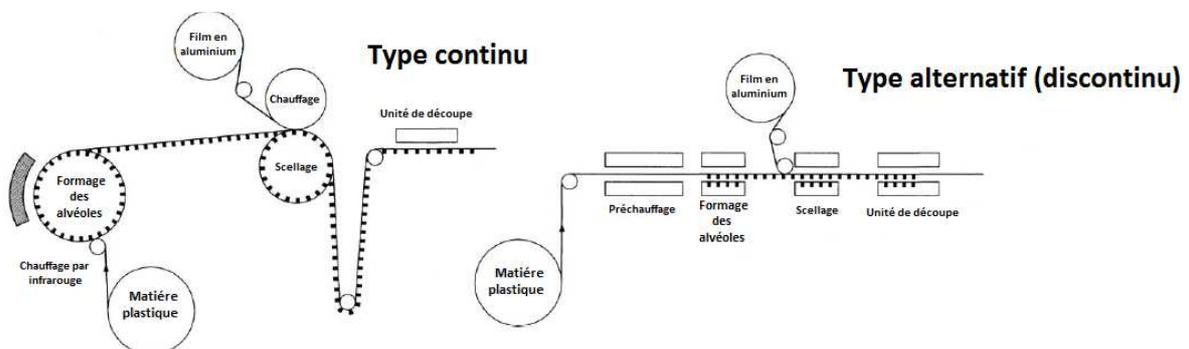


Figure 15 : Principe de fonctionnement des thermoformeuses : continu et alternatif (8)

Les opérations de base effectuées sur une telle machine sont :

- a. **Thermoformage** : l'unité de thermoformage continu incorpore souvent la totalité, des étapes du procédé. Dans cette unité, le matériau d'alimentation en rouleau est chauffé, formé et refroidi.(37)
 - b. **Remplissage** : après la formation de la cavité dans le plastique, le ou les comprimés sont placés dans les cavités par inondation sur la bande ou au moyen d'un dispositif d'alimentation spécialement conçu qui aligne les rails ou tubes de guidage avec les rangées de cavités de blisters et distribue le nombre correct de comprimés dans chaque cavité. (9)
 - c. **Thermoscellage** du matériau de couvercle au film formé contenant le produit.(36) La poche doit être suffisante pour permettre un jeu entre le produit et le couvercle (normalement environ 0,5 mm), sinon le produit peut adhérer au couvercle lors du thermoscellage. (8)
- Des perforations entre les alvéoles peuvent être ajoutées à cette étape pour rendre la séparation des doses individuelles du produit d'une bande ou carte blister facile. (9)
- La station de refroidissement est nécessaire avec tous les films de formage .Les films formé en PP doivent être refroidis plus longtemps que les autres types de films. (36)
- d. Poinçonnage ou découpe du plateau à partir de la bande : il permet de réaliser des blisters façonnés sans angles aigus. La découpe, si elle est utilisée, produit invariablement des angles vifs qui, s'ils ne sont pas soigneusement manipulés, peuvent pénétrer dans les poches des blisters.(8)
 - e. Opérations supplémentaires : impression de la bande de recouvrement, unités de lecture d'enregistrement, marquage de lot, vérification / rejet de produit sur des plateaux non complètement remplis, perforation ou notation entre les cloques, lecture de code et élimination des garnitures. (8)

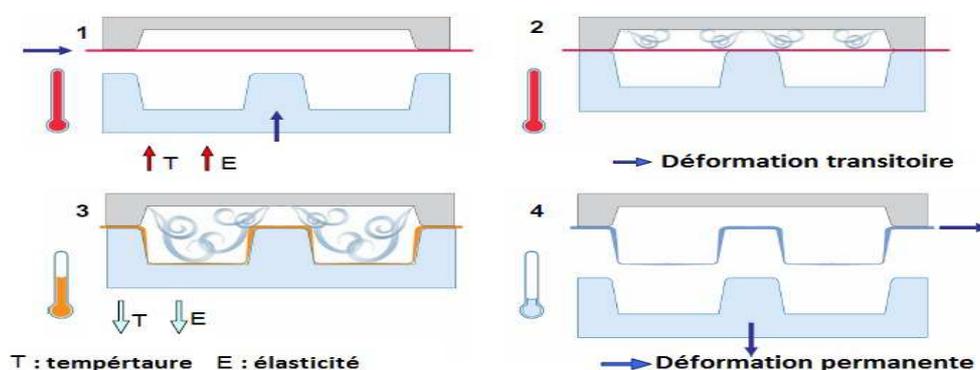


Figure 16 : Thermoformage des alvéoles (38)

Les machines modernes qui associent thermoformage-remplissage-scellage peuvent fonctionner à des vitesses ≥ 800 paquets / minute. Aujourd'hui, une grande partie de l'accent mis sur l'amélioration de la production consiste à appliquer des contrôles par microprocesseur

qui relie électroniquement le matériel de remplissage et de formage à d'autres machines en aval pour l'emballage. Ces témoins alimentent également des comprimés ou des liquides dans les blisters à dose unitaire, en veillant à ce qu'un volume exact soit placé dans chacun d'eux. Les machines modernes utilisent également des systèmes de vision intégrés pour assurer la précision du remplissage et l'intégrité du produit dans le blister. Ces machines sont devenues très polyvalentes et peuvent facilement accueillir plusieurs types de couvercles et de supports de base, ce qui permet au fabricant d'obtenir une meilleure compatibilité entre le médicament et son matériau d'emballage ainsi qu'une meilleure compliance du patient.(36)

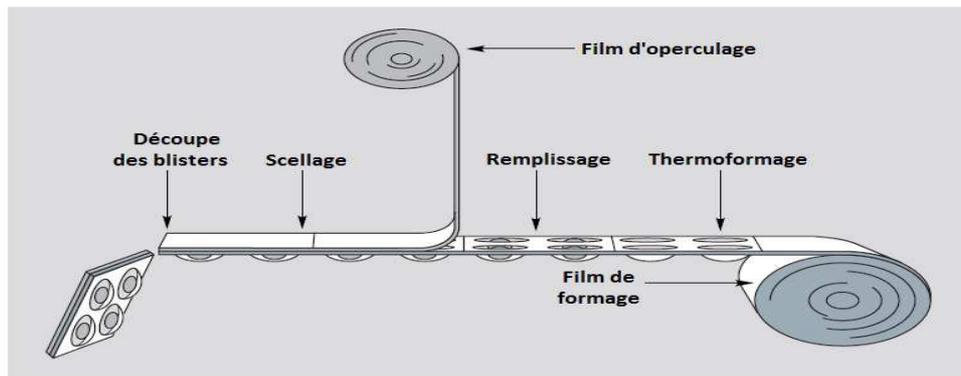


Figure 17 : Production des blisters (36)

IV.1.5. Equipements du conditionnement secondaire :

a. L'encartonneuse :

Le cœur de toute opération de conditionnement est la machine d'encartonnage,(14) appelée parfois étuyeuse par certains constructeurs. (4) Elle permet l'action de formage mécanique, l'insertion de l'emballage primaire, l'insertion de la notice, puis la fermeture du carton.

Il existe trois types de remplissage de l'étui : manuel, semi-automatique et automatique. Les critères qui régissent le choix du type de remplissage du carton comprennent : la quantité par lot / commande, la taille et le poids des marchandises à emballer, l'épaisseur du carton, la conception des volets de fermeture et ce qui doit être inséré en plus du conditionnement primaire. (8) On distingue :

➤ L'encartonneuse verticale :

Il s'agit généralement d'une machine où le carton est érigé, le fond fermé et l'ouverture supérieure présentée à l'opérateur (8) pour l'introduction du produit et des accessoires dans l'étui.

Elles ne sont pas intégrées en général dans la ligne complète du conditionnement et la cadence de ces machines est faible mais elles sont bien adaptées pour de petites séries. Aussi le changement de format de ces machines est rapide et simple mais elle nécessite au moins trois opérateurs pour assurer le conditionnement.(4) L'épaisseur du carton, en particulier la consistance, est importante car elle affecte la pré-rupture du carton.(8)

➤ **L'encartonneuse horizontale :**

Le carton est plié, guidé et manipulé par une série de doigts en plastique, métallique ou composite et de charrues installés dans la cavité de formage.(14)

Il existe deux types de base de machine, à mouvement alternatif ou à mouvement continu. L'équipement à mouvement alternatif est plus petit, plus lent (8) (machines sont prévues pour cadence d'environ 120 étuis/minute) (4) et moins cher, généralement avec une action d'ouverture par lame pour la pré-pause carton, de sorte qu'il est possible d'accepter une qualité inférieure du carton que les machines à grande vitesse.

Les machines à mouvement continu ont tendance à être beaucoup plus grandes, plus rapides, plus chères (8) et, elles sont intégrées dans des lignes de conditionnement rapide jusqu'à 400 étuis / minute (4). Etant beaucoup plus rapides avec le prélèvement sous vide du carton pour une pré-rupture «knock», elles sont beaucoup plus sensibles à la qualité du carton (8) et le changement de format demande des réglages précis. (4)

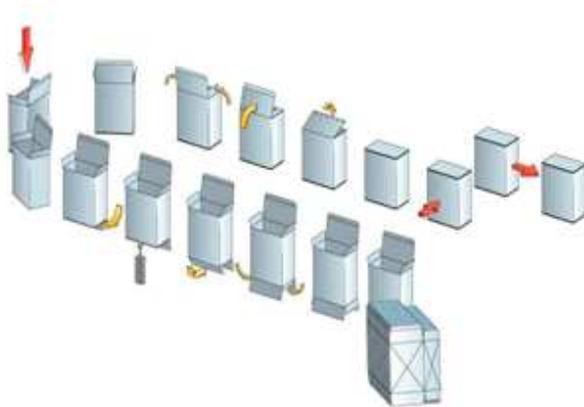


Figure 18 : Encartonneuse verticale (39)

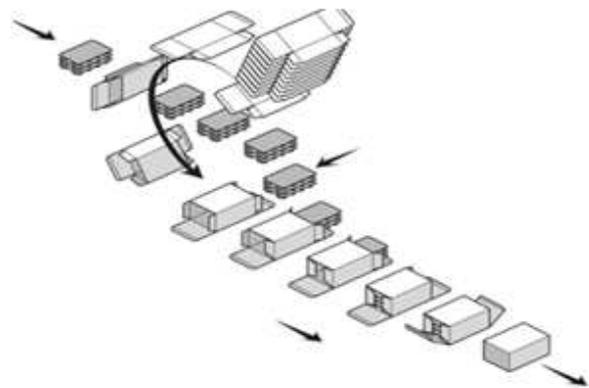


Figure 19 : Encartonneuse horizontale (39)

b. Le distributeur de notices :

Pour les encartonneuses verticales, la notice pliée suffit car en général les quantités utilisées sont faibles. Pour les autres types d'encartonneuse il faut utiliser :

- Soit des notices à plat qui seront pliées à mesure par une plieuse intégrée à la machine.
- Soit des notices en rouleau qui seront découpées et pliées par une plieuse intégrée à la machine. Dans la mesure du possible cette solution est la plus sécurisante sur le plan sécurité pharmaceutique et nécessite moins de main-d'œuvre.

Dans tous les cas, la distribution des notices fait l'objet d'une spécification spéciale dans le cahier de charge d'achat de la machine, le type de notices utilisées étant à préciser. (4)

c. La vignetteuse :

Les vignetteuses sont des étiqueteuses spécifiquement équipées pour la pose des vignettes pharmaceutique. (4) Elles permettent de disposer automatiquement une vignette autocollante sur la boîte en sortie d'encartonneuse.

Des étiqueteuses spécifiques existent également dans l'industrie pharmaceutique: celles qui déposent les sceaux sécuritaires. Les sceaux sécuritaires sont des pastilles translucides qui sont collées aux endroits d'ouvertures de la boîte. Ainsi, le médicament ne peut pas être ouvert sans déchirer ces sceaux sécuritaires et garantissent donc l'inviolabilité de la boîte. (40)

d. Le marquage

Cela est parfois connu sous le nom de «codage par lots». Tout marquage est utilisée pour ajouter des données variables le plus tard possible dans le cycle de production, c'est-à-dire les numéros de lot / sous lot, la fabrication et les dates d'expiration, les blocs de prix pour le Moyen-Orient en particulier et les numéros d'enregistrement pour beaucoup de pays.

Ces informations sont ajoutées à l'étiquette ou au carton imprimé juste avant l'opération de conditionnement ou pendant l'opération elle-même. L'impression doit être indélébile, lisible et ne pas se faner pendant la durée de conservation du produit dans des conditions normales d'utilisation. Il est habituel de marquer en encre noire et parfois en rouge. Ce dernier est traditionnellement utilisé pour les avertissements ou les marques de poison, donc à vérifier soigneusement avant l'utilisation.

Certaines informations requises peuvent être sous forme de codes à barres

Le marquage s'effectue habituellement avec l'un des procédés d'impression suivants:

- Impression par contact : c'est le type le plus traditionnel de l'industrie comme : (8)
 - La typographie : les caractères en reliefs de type en alliage de plomb / antimoine ou en acier trempé sont encreés à chaque passage et tamponnent le substrat pour déposer l'encre. Elle peut être utilisée sur la plupart des substrats, mais elle est meilleure sur le papier.
 - Le gaufrage : aucune encre n'est impliquée et les caractères sont pressés assez dur dans le substrat. Il est utilisé pour les blisters, les strips et occasionnellement pour le papier.
- Impression sans contact : c'est un type plus moderne tel que le jet d'encre (à base de solvant et de plastique à chaud) et le laser.

V. Contrôles :

Le contrôle de la qualité concerne l'échantillonnage, l'établissement de spécifications, l'analyse, ainsi que l'organisation et l'établissement des documents et des procédures de

libération qui garantissent que les essais nécessaires et appropriés ont bien été effectués, que les matières premières et articles de conditionnement ne sont pas libérés en vue de leur utilisation, ni les produits libérés en vue de leur vente ou de leur distribution, avant que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante.(22)

Le fabricant doit donc effectuer un contrôle de qualité à tous les niveaux de production, y compris le conditionnement (41)

La vérification du produit consiste en des essais, des inspections et des analyses réalisées sur le produit pour s'assurer que la production satisfait les exigences de conception requises, elle doit être exécutée conformément aux procédures établies et les enregistrements des résultats de la vérification sont conservés.(42)

V.1.Échantillonnage

C'est une opération importante au cours de laquelle on ne prélève qu'une petite partie d'un lot.(22) La procédure d'échantillonnage doit tenir compte de l'uniformité et de l'homogénéité de la matière afin de s'assurer que l'échantillon soit représentatif de tout le lot. (43)

Les échantillons doivent être prélevés selon des méthodes et par un personnel agréé par le service de contrôle de la qualité. (41) Le plan d'échantillonnage utilisé doit être justifié de manière appropriée et basé sur une approche de gestion du risque. Les échantillons prélevés sur une ligne de conditionnement ne devraient pas être remis dans le lot (22)

Le plan d'échantillonnage des articles de conditionnement doit notamment tenir compte des éléments suivants : la quantité reçue, la qualité exigée, la nature du matériel (par exemple, articles de conditionnement primaire ou imprimés), les méthodes de production, ainsi que la connaissance du système d'assurance de la qualité du fabricant de ces articles, fondée sur des audits. Le nombre d'échantillons prélevés doit être défini statistiquement et mentionné dans un plan d'échantillonnage. (22)

V.2. Contrôle des articles de conditionnement primaire

a. Essai d'identification :

Dans le cas des matières plastiques et des élastomères, l'identification des constituants, le dosage de certains d'entre eux et la recherche des impuretés posent des problèmes extrêmement complexes. Les éléments minéraux peuvent être identifiés et dosés après calcination. (7)

L'identification des adjuvants organiques se fait sur des extraits avec de l'eau pure, acide ou alcaline ou avec des solvants organiques. Les substances extraites peuvent être identifiées par spectrométrie UV ou IR ou par une méthode chromatographique. C'est un essai qui est demandé lors du dépôt d'AMM d'un médicament. (1)

b. Essai de transparence :

La transparence est recherchée pour pouvoir contrôler l'aspect des produits finis. (1) Dans d'autres cas, le conditionnement doit protéger le médicament contre les rayonnements néfastes. La perméabilité aux divers rayonnements est donnée par le spectre d'absorption d'un échantillon du matériau étudié. (7)

c. Essai de perméabilité :

Il permet de mieux prédire la stabilité des produits finis sensibles aux conditions extérieures. (1) On peut distinguer les essais de perméabilité à la vapeur d'eau, aux gaz, aux principes volatils et aux liquides.(7)

d. Essai d'innocuité :

Cet essai est, dans le cas des matières plastiques, le plus important étant donnée la très grande variété d'adjuvants qui peuvent entrer dans leur composition. La pharmacopée décrit un essai de tolérance locale par implantation chez le lapin et un mode d'étude de la cytotoxicité des matériaux sur culture de cellules fibroblastiques.(7)

e. Essais de conservation :

Ils permettent de prédire le comportement du matériau au cours du temps. Ce sont des essais climatique de vieillissement accéléré dans des conditions ICH et dans des conditions extrêmes de congélation, décongélation, de réfrigération ou dans des humidités relatives très basses. (1)

V.3. Contrôles des articles de conditionnement secondaire :(4)**Tableau IV:** Contrôles effectués sur les articles de conditionnement secondaire

Paramètres contrôlés	Spécifications
Aspect	<ul style="list-style-type: none"> - Propreté, aspect de l'emballage à la réception ; - Homogénéité du carton plat de la feuille de papier ; - Graphisme : couleur, encre ; - Appréciation éventuelle du vernis.
Dimensions	<ul style="list-style-type: none"> - Conformité par rapport spécifications de cahier de charges ; - Grammage ; - Epaisseur ; - Format.
Utilisation	<ul style="list-style-type: none"> - Essai de formage ou de mise en volume ; - Point de colle à l'intérieur de l'étui ; - Étui collé de travers ; - Vérification des emplacements non vernis pour la pose d'une vignette
Autres	<ul style="list-style-type: none"> - Sens des fibres du carton ; - Vérification du bon dégagement des pattes de fermeture ; - Appréciation de la qualité de l'encre et des couleurs. (4)

V.4. Contrôles en cours du conditionnement

Ces contrôles doivent permettre de vérifier les points suivants : (22)

- L'apparence générale du conditionnement ;
- La présence de tous les éléments de conditionnement ;
- L'utilisation des produits et des articles de conditionnement corrects ;
- L'exactitude des surimpressions ;
- Le fonctionnement correct des contrôles de ligne.

Parmi les contrôles réalisés en cours du conditionnement, nous pouvons citer :

V.4.1. Contrôles en ligne automatisée :

Ils deviennent indispensables pour vérifier toutes les unités de manière fiable et reproductible. Il en existe à différents niveaux de la ligne de conditionnement.

➤ La caméra :

Elle se situe après le remplissage et avant le scellage avec l'aluminium. Un contrôle est effectué par une caméra en ligne qui prend une « photo » des blisters remplis à chaque « pas machine ». Elle fonctionne sur le principe de détection des variations de couleur c'est-à-dire qu'elle détecte la présence d'une unité opaque. Elle assure le remplissage correct (nombre et type) de PSO. La caméra est mise en relation avec l'automate de la thermoformeuse. Ainsi la détection d'un blister non-conforme assure son éjection.

Au cours du conditionnement, le contrôle de cette caméra s'effectue en vérifiant la détection d'un blister où il manquerait une gélule ou un comprimé, et sa bonne éjection.(2)

➤ Les cellules de détection :

Les cellules de détection sont nombreuses et présentes à différents points stratégiques de la ligne de conditionnement. Ces cellules permettent de détecter :

- Un mauvais raccord d'aluminium ;
- Un décalage des informations imprimées par rapport aux alvéoles et aux découpes ;
- La présence du bon nombre de blisters à introduire dans l'étui (hauteur des blisters) ;
- La présence de la notice ou de l'étui juste avant l'introduction des blisters dans cet étui ;
- Les vignettes (soit sur le rouleau de vignette, soit directement après son dépôt) ;
- La présence des sceaux sécuritaires.

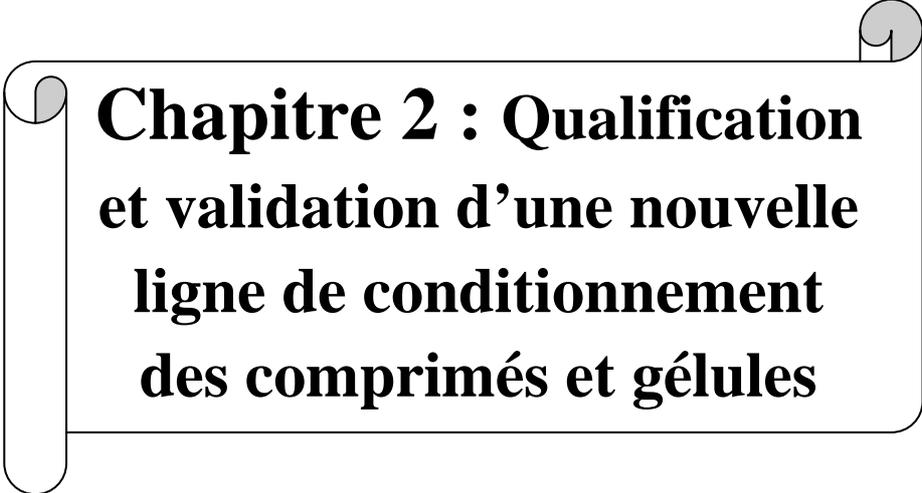
Ces cellules de détection sont testées en créant manuellement l'erreur. Par exemple, une notice est prélevée et l'arrêt de l'encartonneuse est contrôlé. Ces vérifications se font également au minimum en début de lot de conditionnement. (2)

V.4.2. Les contrôles manuels :**➤ Essai d'étanchéité :**

Assurer un processus robuste et reproductible pour les tests d'étanchéité est la clé pour prouver la stabilité du produit et réduire le risque de rappels de produits ou de contamination, en plus de prévenir une réduction de l'efficacité du médicament.

Toute brèche physique dans la structure de l'emballage (généralement liée au processus) peut compromettre l'intégrité du produit.

Historiquement, le «test du colorant bleu» a été la méthode la plus utilisée et la plus acceptée pour les tests d'intégrité des emballages thermoformés. Perçu comme simple à utiliser et à faible coût, il a été adopté par presque toutes les sociétés pharmaceutiques.(44)



**Chapitre 2 : Qualification
et validation d'une nouvelle
ligne de conditionnement
des comprimés et gélules**

La validation et la qualification sont essentiellement des composantes d'un même concept. Le terme qualification est normalement utilisé pour l'équipement, les services publics et les systèmes, et la validation pour les processus. En ce sens, la qualification fait partie de la validation. (45)

I. Processus de qualification :

L'importance du processus de qualification dans l'industrie pharmaceutique n'a cessé d'augmenter au cours des dernières années. Il a été tiré principalement par les exigences des organismes de réglementation et non pas par la nécessité d'économiser de l'argent dans cette partie de l'industrie.(46)

I.1. Définitions :

La qualification des équipements est définie comme étant les études visant à déterminer avec assurance que l'équipement et les systèmes de traitement auxiliaires peuvent fonctionner avec constance à l'intérieur des limites et tolérances établies. Ces études doivent porter sur les caractéristiques techniques de l'équipement, ainsi que sur la validation de l'installation et du fonctionnement de toutes les principales pièces de l'équipement qui servent à la fabrication de lots à l'échelle commerciale. (47) Dans la pratique, cette vérification se fait au moment de la réception d'un nouveau appareil : on vérifie alors la conformité à la commande, établie en fonction du *cahier des charges* sur lequel s'étaient mis d'accord au préalable le client et le fournisseur.(7)

I.2. Intérêts :

La qualification des équipements permet de les maîtriser afin de garantir la reproductibilité des procédés, d'assurer la sécurité des opérateurs et de protéger l'environnement. Elle concerne tous les équipements ayant un impact direct ou indirect sur la qualité du produit.(48)

Elle devrait simuler les conditions de productions réelles, dont celles de la « pire éventualité » et du fonctionnement sous contrainte (47) , ce qui permet d'avoir une meilleure vision sur la maintenance préventive future de l'équipement et surtout de prévoir et de réduire au maximum les surcoûts liés aux événements imprévisibles (pannes, rejets, retraitements, tests répétitifs...).

Les concepts de qualification et de validation représentent des piliers de l'assurance qualité (48) qui doit être expérimentée dans l'application et l'enseignement des outils et méthodes de qualification nécessaires.(46) Ce sont donc des exigences règlementaires.(48)

I.3. Protocole de qualification :

Le protocole est l'outil de l'industrie utilisé pour documenter le processus de qualification, mais il peut prendre n'importe quelle forme. Un protocole de qualification doit être élaboré et approuvé avant le début des essais de qualification, et il doit spécifier un nombre suffisant de tests pour montrer la répétabilité et fournir une évaluation précise de la variabilité des essais consécutifs.

Au cours des tests de qualification, l'interprète et l'examineur signeront le protocole au bas de chaque page où ils font des entrées. La validation est terminée lorsque tous les critères d'acceptation ont été respectés. Les protocoles sont des procédures d'essai qui une fois exécutés, ils deviennent des rapports d'essai. Les rapports de test sont des instantanés dans le temps et sont archivés de cette façon, ils ne peuvent pas être modifiés. (49)

I.4. Étapes de la qualification :

La qualification des équipements passe par les quatre étapes suivantes :

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

Selon la fonction et le fonctionnement de l'équipement, l'utilité ou le système, seule une qualification d'installation et une qualification opérationnelle peuvent être nécessaires, car le bon fonctionnement de l'équipement, de l'utilité ou du système pourrait être considéré comme un indicateur suffisant de ses performances. Toutefois, les principaux équipements, services essentiels et systèmes exigent une QI, QO et QP. (45)

<u>Site du fournisseur</u>	<u>Site du client</u> Vérification /Test fonctionnel			<u>Site du client</u> Calibration et maintenance
	Qualification			
	D'installation	Opérationnelle	De performance	
QC	QI	QO	QP	QP
Avant l'achat d'un nouveau type d'instrument	Après installation (nouveau, ancien, ou tout autre instrument non qualifié)	Après l'installation ou une réparation importante de tout instrument	Périodiquement à intervalles spécifiés pour chaque instrument	Après utilisation
Avant achat	Avant utilisation			Après utilisation

Figure 20 : Les étapes de la qualification

I.4.1. Qualification de conception (QC) :

I.4.1.1. Historique :

La qualification de conception est une activité mise en place depuis de nombreuses années, mais la documentation est relativement nouvelle. Dans sa forme originale, elle était connue sous le nom d'examen GMP.

Elle a été exécutée en tant que «fichier d'historique de l'équipement» ou d'autres noms similaires. Le but était de rassembler tous les documents et matériels pertinents pour chaque système afin que la préparation du protocole et son exécution se déroule sans heurts. Tous les composants d'un système sont répertoriés et le matériel de support est collecté. (50)

I.4.1.2. Définitions :

La qualification de conception se définit comme suit: «Fournir une vérification documentée que tous les aspects clés de la conception, de l'approvisionnement et de l'installation respectent l'intention de conception approuvée et que toutes les recommandations des fabricants ont été convenablement prises en considération ».

Une autre tâche importante consiste à identifier les fonctions du système qui sont directement liées aux BPF et à s'assurer que les exigences de mise en œuvre de ces fonctions sont examinées et consignées dans l'évaluation des risques GMP pour cette étape du cycle de validation. (46)

La QC doit être effectuée lors de l'achat d'un nouvel instrument, ou lorsqu'un dispositif est utilisé pour une nouvelle application précédemment spécifiée. (51)

Elle est plus courante en Europe qu'aux États-Unis. Parfois, cette phase peut ne pas être appelée qualification de conception, mais peut plutôt être appelée «examen de conception» ou «évaluation de la conception»(46)

Au cours de la qualification de conception, les spécifications fonctionnelles et opérationnelles d'un instrument doivent être définies et documentées. C'est un important outil de prise de décision pour choisir le meilleur système et fournisseur. Le bon type d'équipement est choisi pour des tâches spécifiques et la capacité du fournisseur à satisfaire et à reproduire ces critères de performance de manière cohérente par des processus de qualité appropriés dans la conception, le développement, la fabrication et le soutien est cruciale pour l'efficacité et l'atténuation des risques.(52)

Lors d'une qualification de conception, une analyse des risques, qui n'est pas encore connue dans toutes les entreprises, devrait être utilisée. Les résultats de toute analyse de risque devraient être bien documentés puisqu'ils deviennent l'élément clé du processus de qualification et de validation. Ils servent de base à la définition des tests dans les autres phases de qualification. Il est souvent impossible de dire avant une analyse de risque quelles sont les étapes de la qualification à effectuer. Elle dépend des risques et des mesures définis lors de l'analyse des risques. Tout aussi important, cette procédure augmente l'efficacité du processus de qualification.(46)

La QC se concentre alors sur les spécifications, la documentation de conception, la traçabilité des exigences de la conception à l'essai, les procédures d'actions correctives, les analyses d'impact, les plans d'essai et les preuves d'essais. (46)

I.4.1.3. Objectifs :

L'objectif de la qualification de conception est de s'assurer que :

- Le type d'équipement approprié est sélectionné pour des tâches spécifiques ;
- L'équipement aura des spécifications fonctionnelles et de performance correctes ;
- Le fournisseur répond aux critères de qualification et de support de l'entreprise utilisatrice. (51)
- Les spécifications de conception exigées par le client conviennent à la conception réelle de l'usine. (53)

I.4.1.4. Aspects réglementaires :

La qualification de conception est d'abord la responsabilité de l'utilisateur, car c'est le seul endroit logique pour définir les exigences du site. Cependant, le fournisseur doit généralement fournir des documents tels que des spécifications techniques et d'autres documents pertinents pour la validation du système. Cela inclut des données probantes sur les processus qui sont essentiels à la qualité, y compris la méthodologie du cycle de vie. (52)

Elle peut être sous-traitée à des fournisseurs ou sous-traitants et la façon dont cela est couvert doit être définie dans le plan. (50)

La qualification de conception n'est pas une exigence réglementaire, bien que les BPF européennes se réfèrent à elle à l'annexe 15 et que la norme Q7A de l'ICH soit normalement réalisée au cours de cette phase. C'est donc une activité intelligente à inclure dans le processus de qualification.

Lorsqu'elle n'est pas identifiée comme une étape spécifique, il est toujours essentiel que des aspects de la conception soient démontrés dans le processus de qualification car les règlements existants exigent que l'installation et l'équipement soient de conception appropriée. (50)

I.4.1.5. Démarche d'une qualification de conception :

Un protocole de qualification de conception ou un document de rapport devrait décrire et consigner l'approche disciplinée et structurée suivie. (54)

Il fait officiellement partie du programme de validation en conformité avec la série ISO 9000. Il comprend l'obligation de vérifier la bonne mise en œuvre des exigences fonctionnelles du processus dans les activités de conception et d'ingénierie.

Ce document devrait généralement fournir les moyens de vérifier que les exigences fonctionnelles appropriées ont été intégrées dans la conception de tous les systèmes conçus et sont incluses dans les critères de performance des composants matériels et logiciels du système.

Il fournit donc une liste de contrôle pour toutes les parties de la conception technique vérifiant que tous les aspects critiques du projet sont satisfaits. (50)

Cette liste de contrôles est définie suite à un examen documenté comparant l'URS et le FDS afin de confirmer qu'un système de documentation vérifiable a été établi et qu'il peut être facilement maintenu tout au long du cycle de validation. En plus de l'URS et le FDS, d'autres documents qui sont candidats à un examen des exigences comprennent:

- Plan de validation du projet ;
- Evaluation (s) des risques GMP ;
- Réponse de préqualification du fournisseur ;
- Rapport d'audit des fournisseurs ;
- Plans de projet et de qualité ;
- Plan d'assurance de la qualité du logiciel ;
- Spécifications commerciales et achats ;
- Contrat fournisseur.

Une fois l'examen des exigences et la délivrance d'une FDS approuvée par le fournisseur choisi, les activités de conception peuvent se poursuivre.(46)

Le protocole de QC fragmente le projet entier de conception / construction / validation en sections et énumère les documents attendus qui doivent être produits dans chaque phase. Les différentes phases du projet sont les suivantes: (50)

- Conception conceptuelle : philosophie GMP établie.
- Conception préliminaire : validation du plan directeur.
- Conception détaillée : protocoles de qualification préparés.
- Construction : inspection des BPF sur place.
- Installation: exécution de protocoles.
- Qualification: achèvement de l'exécution et préparation des rapports finaux.

À la fin des tests de développement du système et des activités de construction, le fournisseur démontrera comment le système répond à chaque exigence telle que définie par le FDS. Il s'agit normalement d'essais d'acceptation contractuels sous la forme de FAT et de la SAT et est assisté par le fabricant pharmaceutique dans l'intention de documenter officiellement que le système répond à ses exigences de conception et est prêt pour les essais de qualification sur site. En fonction de l'application et de l'approche du projet, la QC peut être complété avant ou après le SAT d'ingénierie.

Le rapport de QC traitera des actions et des conclusions de l'étude de conception et de développement et d'un niveau convenu d'acceptation formelle.(46) Il devrait contenir comme informations :

- Les études de risque et d'opérabilité ;
- La conception modulaire, avec dessins et spécifications du produit ;
- Les études de classification de zones, etc.

- La confirmation de l'approche structurée et rigoureuse de la conception, y compris des commentaires sur la confirmation des normes de conception adoptées en référence :
 - Aux questions clés souscrites par l'AQ ;
 - Aux normes de l'entreprise ;
 - A l'utilisation de personnel qualifié ;
 - A l'attention accordée aux questions GMP (par exemple, par des audits GMP) ;
 - Aux principaux textes de référence sur les questions relatives au GMPc ;
 - Aux codes nationaux et internationaux ;
 - A l'utilisation des informations disponibles sur le transfert de technologie ;
 - Au fonctionnement efficace des systèmes de contrôle des changements. (54)

L'achèvement et la documentation satisfaisante de la conception et du développement du système permettront à la QC d'enregistrer que les différents éléments du système ont été convenablement conçus, développés, testés et documentés pour répondre aux spécifications prédéfinies.

À la fin du processus QC, le rapport de synthèse de qualification du fabricant pharmaceutique doit enregistrer l'achèvement de la QC et l'acceptation du système sur place pour les qualifications in situ requises par le cycle de vie de la validation.

La qualification de l'installation ne doit pas commencer avant que le rapport de synthèse de la QC ait été approuvé.(46)

➤ **FAT :**

Ce sont des tests critiques qui doivent être effectués avant que le fournisseur ne transporte l'unité vers le site de production. (50) Ils devraient être terminés sur tous les équipements majeurs avant qu'ils ne quittent l'installation des fournisseurs. (49) Pour les systèmes qui sont fabriqués sur place, par exemple, la canalisation HVAC ou la tuyauterie du procédé, ne reçoivent pas de FAT bien qu'ils fassent partie d'un système important.

Les essais effectués doivent couvrir toutes les fonctions principales dans l'ensemble de leurs plages de fonctionnement (50) et ils devraient également inclure les systèmes d'automatisation ou de contrôle et les logiciels. (49)

Le but du test FAT est que le fournisseur démontre que l'appareil satisfait aux fonctions et exigences de conception spécifiées lors de la commande (49) et que l'unité fonctionnera comme prévu lorsqu'elle est livrée à la zone de production. (50)

Le vendeur, la société destinataire ou un tiers désigné par la société destinataire peut préparer la documentation d'essai pour la FAT. (50) Très souvent, le fournisseur prépare le protocole FAT, cependant, il est fortement recommandé que le fabricant du médicaments prépare au moins une partie des tests afin d'être assuré que l'équipement répond à leurs besoins.(49)

Un FAT est très utile pour la nouvelle installation d'une usine. L'avantage est que les unités pré-fabriquées sont vérifiées et testées autant que possible avant d'être envoyées sur le site.(55)

Sa réussite permettra d'économiser du temps à la fin et donnera au client la possibilité de corriger les spécifications ou de corriger toute mauvaise communication ou mauvaise interprétation des exigences de l'utilisateur.

Les données recueillies dans le FAT peuvent être utilisées pour appuyer les protocoles QI ou QO.(50)

➤ SAT

Après que l'équipement soit installé, le SAT est généralement effectué. Ce test peut inclure les mêmes fonctions de test que la FAT, sauf qu'elle est effectuée sur le site du client après l'installation de l'équipement ou du système.(50) Il peut également inclure des tests supplémentaires non effectués à l'usine du fournisseur.(49)

Ces tests doivent démontrer que l'unité est installée et fonctionne comme prévu avec les utilitaires du propriétaire de l'équipement.(50)

L'objectif des tests de présélection est de faire en sorte que le fournisseur prouve que tous les composants fonctionnent correctement (49) afin que la mise en service et la qualification puissent être démarrées.(50)

Ce test ne doit pas être confondu avec le test QI ou QO, qui sera effectué plus tard (49) mais avec une documentation appropriée et complète et l'accord avec l'assurance qualité, certaines des données peuvent être utilisées comme support lors des tests QI ou QO qui seront effectués plus tard. (50)

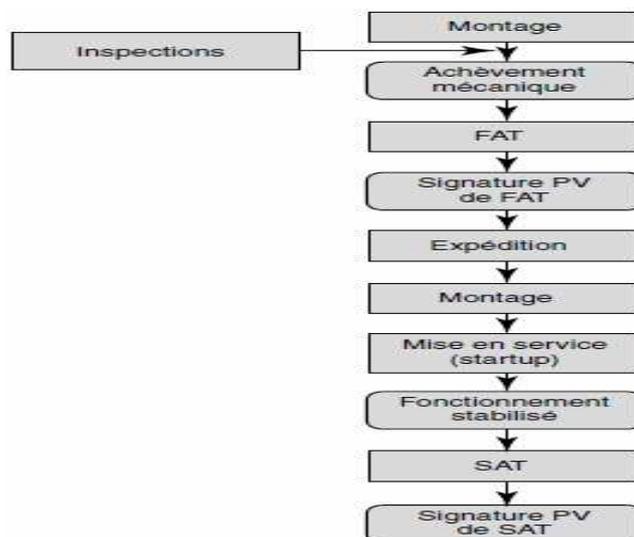


Figure 21 : Processus FAT/SAT

I.4.2. Qualification d'installation (QI) :

I.4.2.1. Définitions :

La qualification d'installation est une vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été installés ou modifiés, sont conformes à la conception approuvée et aux recommandations du fabricant.(22)

C'est une vérification statique et hors énergie (sans faire fonctionner le matériel) (1) qui doit être réalisée sur les installations, systèmes et équipements neufs ou ayant subi des modifications. (22)

Elle doit comporter au minimum les éléments suivants : (56)

- Installation des équipements, canalisations, maintenance et appareillages de mesures contrôlés au regard des plans de réalisation et des spécifications en vigueur ;
- Collecte et examen des instructions opératoires et des exigences en matière d'entretien du fournisseur ;
- Exigences en matière d'étalonnage ;
- Vérification des matériaux de construction.

Elle consiste en la réalisation d'essais pour s'assurer que les installations (telles que les machines, les appareils de mesure, les services publics et les zones de fabrication) utilisés dans un processus de fabrication sont correctement sélectionnées et correctement installées et fonctionnent conformément aux spécifications établies. (45) et que tous les principaux équipements de traitement, d'emballage et tous les systèmes accessoires sont conformes aux spécifications de l'installation, aux manuels de l'équipement, aux schémas et aux dessins techniques.(47)

La QI représente l'état de l'installation où l'intégralité et l'exactitude de tous les documents requis sont vérifiées. À ce stade, le cas échéant, les documents doivent être remplis et corrigés. Dans le cas de la validation rétrospective, les spécifications des procédés et des achats ainsi que les manuels du fabricant des équipements sont rarement disponibles. Par conséquent, la QI est, pour de nombreuses parties, équivalente à l'étude réelle de l'installation et la documentation inachevée peut être remplacée par la documentation du QI.(53)

La phase QI sera exécutée avec le personnel du fournisseur d'un système technique ou avec le personnel technique de l'entreprise pharmaceutique qui suivra les procédures décrites dans les protocoles. Après avoir effectué la QI, les résultats sont résumés et documentés dans un rapport.(46)

I.4.2.2. Démarche de la qualification d'installation :

a. Principe :

La qualification d'installation (QI) vérifie que l'équipement ou le système et / ou les utilitaires correspondants sont installés conformément aux spécifications de conception, aux recommandations du fabricant et aux GMPc. En outre, la QI confirmera que les instruments

critiques sont calibrés et que les composants du système sont correctement identifiés. Toute exception sera documentée, corrigée et / ou justifiée.(53)

Les informations requises pour une évaluation du QI sont l'identification de l'équipement, les exigences des services d'équipement, les principaux composants, les lubrifiants, les caractéristiques de sécurité de l'équipement et la documentation requise (57) : La QI se réfère le plus souvent possible aux documents d'ingénierie (par exemple, diagrammes P & I, spécifications fonctionnelles des installations, diagrammes de processus, listes d'inventaire, etc.) pour éviter la documentation redondante et pour minimiser les dépenses de mise à jour.(53)

b. Etapes à suivre lors d'une qualification d'installation :

La manière généralement acceptée pour effectuer une QI est de:

1) Identifier les systèmes à qualifier :

Après avoir identifié les systèmes qui seront qualifiés, la prochaine étape est alors d'élaborer un plan de qualification. C'est le protocole. (50)

2) Développer un protocole QI :

« Qui doit comprendre un énoncé des données requises et des critères d'acceptation à respecter pour l'installation du système ou de l'équipement afin de vérifier que la spécification a été satisfaite. (46)

- **Données requises :** le protocole doit inclure, selon le cas, mais sans s'y limiter:

- Dessins techniques et documents ;
- Finitions de bâtiment ;
- Diagrammes de flux de processus et d'utilitaires (services) ;
- Diagrammes de tuyauterie et d'instrumentation ;
- Spécifications de l'équipement et des instruments ;
- Dessin des fabricants, maintenance de l'équipement et manuels d'utilisation ;
- Listes de rechange ;
- Programmes d'entretien. (54)

- **Critères généraux d'acceptation**

1. Toutes les parties de l'installation doivent être fabriquées et installées conformément aux documents approuvés par le fabricant. Ceux-ci pourraient être:

- a. Feuilles de processus et de service.
- b. Construction / diagrammes de tuyauterie et d'installation.
- c. Spécifications de la disposition et de l'installation.
- d. Manuels et déclarations du fabricant.

2. Tous les documents énumérés doivent être disponibles.

3. Tous les paramètres critiques, les modèles d'équipement, la capacité et le matériel doivent être vérifiés et prouvés en fonction des spécifications de construction et de commande approuvées.

4. Les performances des appareils électriques doivent être vérifiées.

5. Les manuels et les listes de pièces de rechange doivent être disponibles.

6. Les résultats des essais effectués par le fabricant doivent être satisfaisants.(53)

- **Description des systèmes** : le protocole QI doit également s'assurer que l'équipement et l'instrumentation sont clairement décrits et étiquetés de manière appropriée quant au fournisseur, au modèle, à la capacité, aux matériaux et à d'autres critères critiques. (54)

- **Spécifications des essais** : les spécifications des procédures d'essai doivent être divisées en sections suivantes:
 - Vérifier l'exhaustivité et l'état actuel de la documentation.
 - Vérifier le matériel livré par le fabricant.
 - Vérifier si toutes les parties de l'installation sont conformes à leurs spécifications.
 - Vérifier l'identité de toutes les parties de l'usine.
 - Contrôler visuellement l'installation complète et artisanale de toutes les parties de l'usine.
 - Vérifiez si les matériaux utilisés sont conformes à leurs spécifications. (53)
 - S'assurer que l'instrumentation a été calibrée conformément aux procédures approuvées et que les mesures sont traçables selon des normes nationales ou internationales définies.
 - Veiller à ce que les systèmes de contrôle des changements soient en service et que tous les systèmes aient été vérifiés pour fonctionner dans des conditions sans charge. (54)

Un protocole de QI contiendra également les éléments suivants: (50)

- Une définition claire du but
- Un plan d'exécution
- Qui compile l'exécution (identification des signatures)
- Les méthodes définies pour l'enregistrement des résultats
- Une revue d'acceptation finale
- Les moyens de certification de la qualification.

3) Approuver les protocoles IQ :

Ces protocoles doivent être approuvés par des groupes pertinents (production, ingénierie, validation, assurance qualité) avant leur exécution. Le but des signatures d'approbation est d'avoir les protocoles examinés par les groupes appropriés (impliqués) avant l'exécution et d'indiquer qu'ils sont en accord avec les tests à effectuer. Chaque personne examinant et signant l'approbation doit examiner le document du point de vue de sa propre spécialité, c'est-

à-dire que l'ingénierie le vérifie pour ce qui est de la conformité aux aspects techniques, la fabrication le revoit pour son impact sur les opérateurs et le processus et l'assurance qualité le revoit pour se conformer aux exigences de l'entreprise et de la réglementation. (49)

4) Effectuer la QI :

Elle sera exécutée avec le personnel du fournisseur d'un système technique ou avec le personnel technique de l'entreprise pharmaceutique. (46) Un auditeur et un témoin exécutent les procédures d'essai indiquées dans les programmes de QI approuvés. Au cours des procédures d'essai, l'auditeur décide si les critères d'acceptation des tests sont respectés ou non. Le témoin certifie par la signature que les procédures d'essai sont effectuées par l'auditeur conformément à leurs spécifications d'essai. (53)

Les fonctions typiques d'essai de qualification d'installation comprennent, sans s'y limiter, les éléments suivants: (53)

1. Spécifications du fabricant ;
2. Spécifications de bon de commande ;
3. Tuyauterie et dessin d'installation ;
4. Construction et installation ;
5. Étalonnage de l'équipement de test ;
6. Pièces de rechange nécessaires ;
7. Nettoyage / passivation ;
8. Inspection des soudures ;
9. Conformité de l'installation du système aux GMPP.

5) Etablir le rapport de QI :

Après avoir effectué la QI, les résultats sont résumés et documentés dans un rapport de QI.(46) Ce même document doit contenir des recommandations pour les travaux futurs. (54)

6) Approuver le rapport IQ :

Par l'assurance de la qualité, la production et les services techniques (46) pour aboutir au dernier document de la QI (53) Avant de procéder à la prochaine étape de validation ou de mise en œuvre du processus. (54)

Remarque:

Dans le cas d'équipement complexe ou de pièces d'équipement volumineuses, un fabricant de produits pharmaceutiques peut décider de procéder avant la livraison à une vérification de l'équipement effectuée aux installations d'assemblage du fournisseur. Cette vérification avant la livraison ne remplace pas la qualification de l'installation. Il est toutefois reconnu que les vérifications effectuées et documentées à cette étape peuvent faire double emploi avec un certain nombre de vérifications effectuées à l'étape de la QI, ce qui contribue à réduire l'ampleur des vérifications effectuées au moment de la QI. (47)

I.4.3. Qualification opérationnelle (QO) :

I.4.3.1. Définitions :

La qualification opérationnelle (QO) est une vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été installés ou modifiés, fonctionnent comme prévu sur toute la gamme d'exploitation (22) que ce soit en rétrospectif ou en prospectif.

C'est l'étape d'un processus de validation qui garantira la reproductibilité et l'acceptabilité du processus (53) où un ensemble de tests dynamiques est réalisé en l'absence de produit pour finaliser les procédures d'étalonnage, de nettoyage, de formation des opérateurs ainsi que le programme de maintenance. (1)

La fréquence de l'OQ est déterminée par l'organisation de l'utilisateur. Dans la plupart des laboratoires, la fréquence typique est une ou deux fois par an après la QO initiale. (52)

I.4.3.2. Conduite de la qualification opérationnelle :

La qualification opérationnelle vérifie que le système ou l'équipement fonctionne conformément aux spécifications de conception, aux recommandations du fabricant et aux BPF.(53) Elle couvre les aspects opérationnels de l'équipement ou du système. (49)

En effet, les tests sont conçus pour simuler toute la gamme des conditions de fonctionnement pour établir une ligne de base des capacités du système et pour s'assurer que le système fonctionne comme prévu. (53) Formellement, il s'agit d'une investigation de la commande des variables dans n'importe quel équipement individuel donné ou dans un sous-processus donné. De cette façon, il est possible de vérifier que le séquençement des événements est dans l'ordre approprié et que l'équipement fonctionne de manière cohérente dans les limites de conception. (46)

L'approche d'une QO réussie est la même que celle décrite pour une QI : (46)

1) Développer des protocoles de QO :

Un exercice de qualification opérationnelle doit être réalisé selon un protocole autorisé (47) qui devrait comprendre les éléments suivants:

- Inclure une description complète :
 - De la finalité ;
 - De la méthodologie : préciser les études à entreprendre sur les variables critiques, la séquence de ces études et le matériel de mesure à utiliser. (58)
 - Des critères d'acceptation des tests opérationnels à effectuer.
- S'assurer que l'instrumentation est en cours de calibration (étalonnage) ;
- S'assurer que les paramètres de contrôle détaillés ont été établis et enregistrés pour chaque boucle d'instrument ;
- S'assurer que les systèmes de contrôle des changements et les indicateurs sont en marche ;

- S'assurer que des procédures standard d'exploitation, d'entretien et de nettoyage ont été élaborées (rédigées) pour chaque système, afin d'assurer le fonctionnement continu dans des conditions définies ;
- S'assurer que des sessions de formation pour le personnel de production, d'ingénierie et de soutien ont été élaborées, réalisées et documentées durant cette étape.(54)

2) Approuver les protocoles de QO : par l'assurance qualité, la production et les services techniques.

3) Effectuer la QO :

Elle implique normalement le même personnel assurant la QI seulement il est préférable d'inclure les employés du client à cette étape, car ils seront les utilisateurs du système. Cela facilite un meilleur transfert de savoir-faire entre le fournisseur et le client.(46)

Les procédures d'essai données dans les programmes de QO approuvés comprennent (53):

- Une vérification de l'étalonnage de l'équipement d'essai ;
- Une vérification des contrôles et des indicateurs ;
- Une vérification du système de contrôle informatique ;
- Une vérification de la séquence des opérations ;
- Une vérification du fonctionnement des principaux composants ;
- Une vérification des alarmes ;
- Un test de défaillance / récupération de courant ;
- Des tests de fonctionnalité du système de distribution, vannes, etc.
- Une vérification du système d'échantillonnage. (46)

À ce stade, il est important d'assurer que toutes les données de ces essais sont conformes à des critères d'acceptation prédéterminés : (58)

- Les essais doivent être effectués conformément aux plans approuvés pour l'essai et l'utilisation de procédures d'essai appropriées.
- Les systèmes automatiques (par exemple les serrures, les alarmes ou les minuteriers) qui sont connectés aux systèmes à valider doivent fonctionner conformément aux spécifications de conception approuvées.
- Tous les systèmes et pièces d'équipement doivent fonctionner de manière fiable dans des conditions d'exploitation normales.
- L'état de fonctionnement des systèmes qui contiennent des commandes de processus programmables dans le cadre de l'équipement doit être équivalent à l'état défini dans le programme.
- Les instruments d'indication et d'enregistrement utilisés dans les procédures d'essai et le fonctionnement normal doivent être étalonnés par du personnel qualifié.
- La première version des SOP pour le fonctionnement normal, le contrôle et l'entretien doit être disponible.
- Le premier étalonnage des appareils de mesure et de contrôle doit être vérifié.
- Le personnel opérationnel doit être formé dans ses domaines de responsabilité.(53)

4) Elaborer un rapport QO :

Pendant la phase de qualification opérationnelle, le fabricant devrait élaborer des projets de procédures opérationnelles normalisées pour l'exploitation de l'équipement et des services, les activités de nettoyage, les exigences d'entretien et les calendriers d'étalonnage.

L'achèvement d'une qualification opérationnelle réussie devrait permettre de finaliser les procédures d'exploitation et la documentation des instructions d'utilisation de l'équipement. Ces informations doivent être utilisées comme base pour la formation des opérateurs aux exigences pour un fonctionnement satisfaisant de l'équipement. (58)

Un rapport est donc rédigé comprenant tous les résultats obtenus par rapport aux protocoles établis et des recommandations proposées pour les futurs travaux. (54)

5) Approuver le rapport QO : par l'assurance qualité, la production et les services techniques. (46)

N.B: Il est généralement accepté dans l'industrie de produire un rapport pour les deux QI et QO résultats. Cela permet d'économiser de l'argent et du temps pour l'approbation.(46)

Le résultat de la QO est une approbation documentée que le système répond aux exigences des utilisateurs et à toutes les fonctions GMP.(46)

Au terme d'un exercice de qualification d'installation et de qualification opérationnelle dûment réalisé, on devrait pouvoir émettre une autorisation pour que les installations, systèmes et équipements soient soumis à l'étape suivante de l'exercice de validation du procédé. Elle doit permettre leurs « libération » officielle à condition que les exigences relatives à la calibration, au nettoyage, à l'entretien préventif et à la formation des opérateurs soient remplies et que les résultats de cet exercice soient documentés. (22, 47)

I.4.4. Qualification de performance (QP) :**I.4.4.1. Définitions :**

La qualification de performance (PQ) est une vérification documentée que l'équipement ou le système fonctionne de manière cohérente et donne une reproductibilité dans des spécifications et des paramètres définis pendant des périodes prolongées.(45) Cette définition est valable pour une validation rétrospective ou encore prospective.(53)

Cette partie de la validation du matériel et des systèmes intervient après la réalisation, l'examen et l'approbation de la qualification d'installations et de la qualification opérationnelle. (59)

Contrairement aux procédures QO où toutes les parties de l'installation et de l'équipement sont qualifiées séparément, les procédures QP qualifient l'ensemble de l'installation par rapport au processus de production. (53)

Elle vérifie la performance du système dans des conditions de fonctionnement normales dans la plage de fonctionnement prévue de l'équipement (52) qui est importante pour la maintenance préventive régulière, les changements de système de manière contrôlée et les tests réguliers.(60)

La qualification de performance implique l'exécution d'un certain nombre de lots de production (traditionnellement, au moins trois) qui sont considérées comme des lots représentatifs pour l'opération. Celle-ci doit être menée à l'aide de produits pharmaceutiques en utilisant le système informatique et les services des opérateurs de production, comme stipulé dans les URS et les SOP d'usine. (46)

la fréquence de la QP peut être beaucoup plus élevée que celle de la QO.(60) Elle est basée sur le type d'équipement, l'utilisation de l'instrument et l'expérience antérieure avec l'équipement et doit être documentée dans les procédures internes. (51)

Pour de nombreux systèmes, la qualification opérationnelle est la dernière phase réalisée lors de la qualification. S'il n'y a que quelques tests de performance nécessaires, il serait plus pratique de les inclure lors de la QO ou lors de la validation du processus.(46)

I.4.4.2. Conduite de la qualification de performance :

La QP démontre l'efficacité et la répétabilité de l'équipement et sa capacité à produire constamment un produit (57) qui répond à toutes les exigences prédéterminées. (61)

Comme l'indique le chapitre général <1058> de l'USP, la QP comprend aussi les activités régulières de maintenance préventive et de recalibrage. (62)

Le processus QP et la documentation sont effectués de la même manière que le processus de la QO.(53) La documentation de chaque opération impliquée est nécessaire.(50) Comme dans la documentation QO, les documents QP sont : les programmes QP, le rapport QP et le document QP final approuvé.(53)

Le processus de la QP est identique à celui d'une QI et QO. Il se déroule comme suit :

1) Elaborer des protocoles QP :

La performance doit être vérifiée conformément à un protocole QP (45) qui nécessite généralement l'utilisation du produit pour le test et dont l'objectif est de fournir des tests rigoureux pour démontrer l'efficacité et la reproductibilité du système total et intégré.

Les limites de la qualité du produit sont explorées par échantillonnage et tests analytiques. En effet, le plan habituel de la QP comprend un schéma d'échantillonnage intensif pendant un temps relativement court sur un système qui fonctionne dans des conditions normales. Une fois que la phase de surveillance intensive a été menée à bien, le système devrait subir une évaluation à long terme. (50)

Le protocole PQ comprend une définition explicite du processus total à valider, y compris les variables de fonctionnement et les paramètres de contrôle du processus attendus, ainsi que les

spécifications du (des) produit (s) final (46) qui seront approuvés avec les critères d'acceptation dans le cadre du processus d'approbation du protocole.(53)

2) Approuver les protocoles QP : par l'assurance qualité, la production et les services techniques.

3) Effectuer la QP :

La qualification de performance doit être exécutée par le personnel du client. Cette phase permet d'établir un savoir-faire à l'entreprise pharmaceutique.(46)

Les tests du processus devraient simuler les conditions qui seront rencontrées lors de la fabrication réelle. Ces tests doivent être répétés suffisamment pour s'assurer que les résultats sont significatifs et cohérents (61) et pour garantir l'élimination des causes de l'échec.(50)

Cependant, leur fréquence dépend de la robustesse de l'instrument et de la criticité des tests effectués. (63)

Tous les critères d'acceptation doivent être respectés dans les conditions du processus : (50)

- Le système doit fonctionner selon les spécifications pendant une période plus longue.
- Les échantillons doivent avoir la qualité spécifiée.(53)

Les systèmes techniques suivants doivent également être testés et qualifiés: (46)

- Systèmes d'eau de haute pureté (surveillance des paramètres de qualité: pH, conductivité, température) ;
- Systèmes HVAC (température, pression, humidité) ;
- Systèmes complexes connectés (ex : ligne de remplissage, ligne de production BPI, paramètres de performance)

4) Elaborer le rapport QP :

Les valeurs des paramètres critiques et non critiques enregistrées au cours de la QP doivent être collectées pour évaluer l'efficacité et la performance de l'installation. (53)

Dans ce processus, les SOP opérationnels sont reconfirmés et les procédures d'opération sont finalisées. (50)

5) Approuver le rapport PQ :

Les rapports d'analyse et de synthèse doivent être approuvés lorsque chaque phase est terminée (50) par l'assurance qualité, la production et les services techniques. Avec cela, la qualification du document de l'usine est terminée.

À ce stade, un résumé des activités réalisées pendant les qualifications de conception, d'installation, opérationnelle et de performance doit être écrit et les activités de qualification restant ouvertes devraient être listées.(53)

II. Validation des procédés

II.1.Définitions :

La validation est « l'établissement de la preuve, en conformité avec les principes de bonnes pratiques de fabrication, que la mise en œuvre ou l'utilisation de tout processus, procédure, matériel, matière première, article de conditionnement ou produit, activité ou système permet réellement d'atteindre les résultats escomptés » (22)

C'est une confirmation par examen et preuves tangibles que les exigences particulières pour un usage spécifique sont satisfaites (ISO 8402). (64)

La FDA définit la validation de processus comme étant la collecte et l'évaluation de données, de la phase de conception de processus à la production commerciale, qui établit la preuve scientifique qu'un processus est capable de fournir constamment des produits de qualité.(65)

La validation fait partie intégrante de l'assurance de la qualité, mais l'utilisation de ce terme dans le contexte de la fabrication soulève souvent des problèmes d'interprétation. Elle implique une étude systématique des systèmes, installations et procédés visant à établir s'ils permettent d'obtenir les résultats escomptés de façon constante. Une opération validée est une opération dont on a prouvé avec un degré de confiance élevé qu'elle permettait de fabriquer des lots uniformes répondant aux spécifications établies, et qui a donc été officiellement approuvée à cette fin. (66)



Figure 22 : La validation (49)

II.2.Historique :

Avant le début des années 1960, la validation ne représentait pas une exigence réglementaire, les industries pharmaceutiques n'étaient pas obligées de prouver la sécurité de leurs médicaments. Avant 1962, les écarts aux spécifications étaient démontrés en prélevant des échantillons sur le produit fini et de les analyser. En 1962, aux États-Unis l'amendement Kefauver-Harris (respectivement sénateur et procureur) exige aux fabricants de médicaments de démontrer l'efficacité, la sécurité de leurs produits, et de déclarer leurs effets indésirables à

la FDA. C'est en 1963 que les premiers règlements GMPc, basés sur les directives de contrôle ont été publiés et devenus effectifs. (48)

Au milieu des années 1970, Ted Byers et Bud Loftus de la FDA ont commencé à promouvoir l'idée que l'accent mis sur la conception des processus et l'évaluation des processus et des fonctions de soutien aiderait à s'assurer que les processus étaient sous contrôle (plutôt que de tester la qualité dans le produit) (67)

En 1978, l'expression « procédé de fabrication validé » a été définie dans « Drug Process Inspections Compliance Program » un programme exigeant la conduite d'un échantillonnage massif et d'essais sur les lots fabriqués. En mai 1987, une directive sur les principes généraux de validation de procédé a été émise pour les industries pharmaceutiques introduisant l'assertion que plusieurs lots doivent être exécutés (U.S. FDA, 1987), cette directive a été récemment mise à jour (U.S. FDA, 2011) (48, 67)

En Europe, la préparation de nouvelles directives sur la validation de procédé commença dans les années 1990 et continua entre 1997 et 2001. En septembre 2001, l'Annexe 15 du Guide Européen GMP (intitulée « Qualification et Validation ») (Commission Européenne, 2001) et la « *Note for Guidance on Process Validation* » (The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 2001) ont été présentées. La directive EMEA 2001 a été révisée en 2010.

L'avenir de la validation de procédé est d'un grand intérêt, particulièrement avec l'expansion mondiale de la fabrication pharmaceutique et le désir de normes et d'exigences internationales harmonisées. De nombreux fabricants travaillent sur des stratégies pour réduire le coût de la validation et considèrent la validation dès la conception même du produit et son développement. De nouvelles technologies en développement pour l'analyse à 100 % des médicaments et d'autres innovations dans l'industrie pharmaceutique peuvent aussi avoir un effet significatif sur les concepts de validation de procédé (U.S. Food and Drug Administration, 2004).(56)

II.3.Intérêts de la validation :

Les autorités réglementaires exigent que le médicament soit testé afin de prouver qu'il répond aux critères de qualité, sécurité et efficacité avant sa mise sur le marché, c'est pour cela que les fabricants de médicaments sont dans l'obligation de démontrer qu'ils contrôlent les aspects critiques de leurs opérations de fabrication. Les industries pharmaceutiques sont donc concernées par la validation, qui, lorsqu'elle est bien conduite, présente de nombreux avantages, notamment pour : (48)

➤ L'assurance qualité :

- Identification des éléments critiques ayant une influence sur la qualité finale du produit. (56)
- Fournir l'assurance que le produit fabriqué présente les spécifications prédéfinis.(48)

➤ L'économie :

- Diminution des coûts associés à la surveillance des procédés, d'échantillonnage et des tests.
- Accélération de la libération des lots de produit fini.

- Diminution du temps d'arrêt de production en cas d'accident.
- Augmentation de la productivité et minimisation des rejets.
- **L'optimisation des procédés** : c'est l'une des plus importantes conséquences de la validation afin d'obtenir un maximum d'efficacité tout en maintenant les normes de la qualité. L'optimisation des installations, équipements, systèmes et procédés donne un produit qui répond aux exigences de la qualité à moindre coût et donc :
 - Moins de plaintes concernant la défaillance liée au processus ;
 - Enquête plus rapide et plus précise dans la déviation du procédé ;
 - Démarrage plus rapide et plus fiable d'un nouvel équipement ;
 - Facilité de l'intensification des travaux de développement ;
 - Facilité de la maintenance de l'équipement ;(68)
 - Sensibilisation accrue des employés aux processus. (50)
- **La conformité réglementaire** :
 - Diminution du risque de non-conformité à la réglementation. (68)

II.4.Types de validation :

Selon le moment où elle se situe par rapport à la production, la validation peut être prospective, concomitante, ou rétrospective. (48)

Cependant il existe deux approches de base pour la validation, l'une basée sur des preuves obtenues au moyen de tests (validation prospective et simultanée) et l'autre basée sur l'analyse de données accumulées (historiques) (validation rétrospective). (45)

II.4.1. La validation prospective :

C'est l'exécution et la documentation d'un protocole d'essai approuvé au préalable et conçu pour établir qu'un procédé fonctionne comme prévu avant la diffusion d'un produit fabriqué (59) Elle est réalisée avant la distribution, (47) au cours de la phase de développement sur la base d'une analyse de risque du processus de production (45) soit d'un nouveau produit ou d'un produit fabriqué selon un procédé de fabrication modifié, où les modifications sont importantes et peuvent se répercuter sur les spécifications du produit.(47)

La validation prospective est une exigence et, par conséquent, elle fait de la validation une partie intégrante d'un programme logique de développement produit / processus soigneusement planifié. (46)

C'est une approche scientifique, qui englobe les étapes initiales : de l'élaboration de la formulation, du procédé et des spécifications du procédé, de l'élaboration des méthodes d'analyse en cours de fabrication et des plans d'échantillonnage, de la constitution de dossiers de lot de fabrication, de la définition des spécifications des matières premières, de la mise en route de lots de préproduction, du transfert de la technologie de lots de mise à l'échelle à des lots à l'échelle commerciale et de l'énumération des contrôles applicables aux principaux équipements et à l'environnement.(47)

Chaque expérience devrait être planifiée et documentée intégralement dans un protocole autorisé. Ce document aura les éléments suivants: (58)

- Une description du processus ;
- Une description de l'expérience ;
- Les détails des équipements et ou des installations à utiliser (y compris les appareils de mesure et d'enregistrement) ainsi que leur état d'étalonnage ;
- Les variables à surveiller ;
- Les échantillons à prélever : où, quand, comment et combien ;
- Les caractéristiques et ou les attributs de performance du produit à surveiller, ainsi que les méthodes d'essai ;
- Les limites acceptables ;
- Les horaires ;
- Les responsabilités du personnel ;
- Les détails des méthodes d'enregistrement et d'évaluation des résultats, y compris l'analyse statistique.

En s'appuyant sur ce procédé défini (y compris les composantes spécifiées), une série de lots du produit final doit être fabriquée dans des conditions de routine. On admet généralement que trois lots/opérations consécutifs répondant aux paramètres arrêtés équivalent à une validation du procédé.

Les lots fabriqués aux fins de la validation du procédé doivent être de taille identique aux futurs lots industriels. Et s'ils sont destinés à être vendus ou distribués, leurs conditions de production doivent être parfaitement conformes aux BPF, ainsi qu'à l'autorisation de mise sur le marché. (22)

Si l'on fabrique des lots de taille réduite, chacun d'entre eux doit avoir au moins un dixième de la taille des lots de production ou compter 100 000 unités, en retenant la plus grande de ces deux possibilités. (59)

Les locaux utilisés devraient être désignés dans une autorisation de fabrication et cette autorisation devrait permettre la fabrication du type particulier de produit. Le cas échéant, le lot doit être formellement certifié par une personne qualifiée avant la publication.(58)

À la fin de l'examen, des recommandations devraient être faites sur l'étendue de la surveillance et les contrôles en cours nécessaires à la production de routine. Ceux-ci devraient être incorporés dans la fabrication de lot ou l'enregistrement de conditionnement ou dans les procédures d'exploitation standard appropriées (SOP). Les limites, les fréquences et les actions à prendre en cas de dépassement des limites devraient être précisées.(58)

Cette forme de validation à l'avance est une preuve de maîtrise des étapes critiques du process qui permet de réduire le risque d'erreurs au cours de la production en routine. (5)

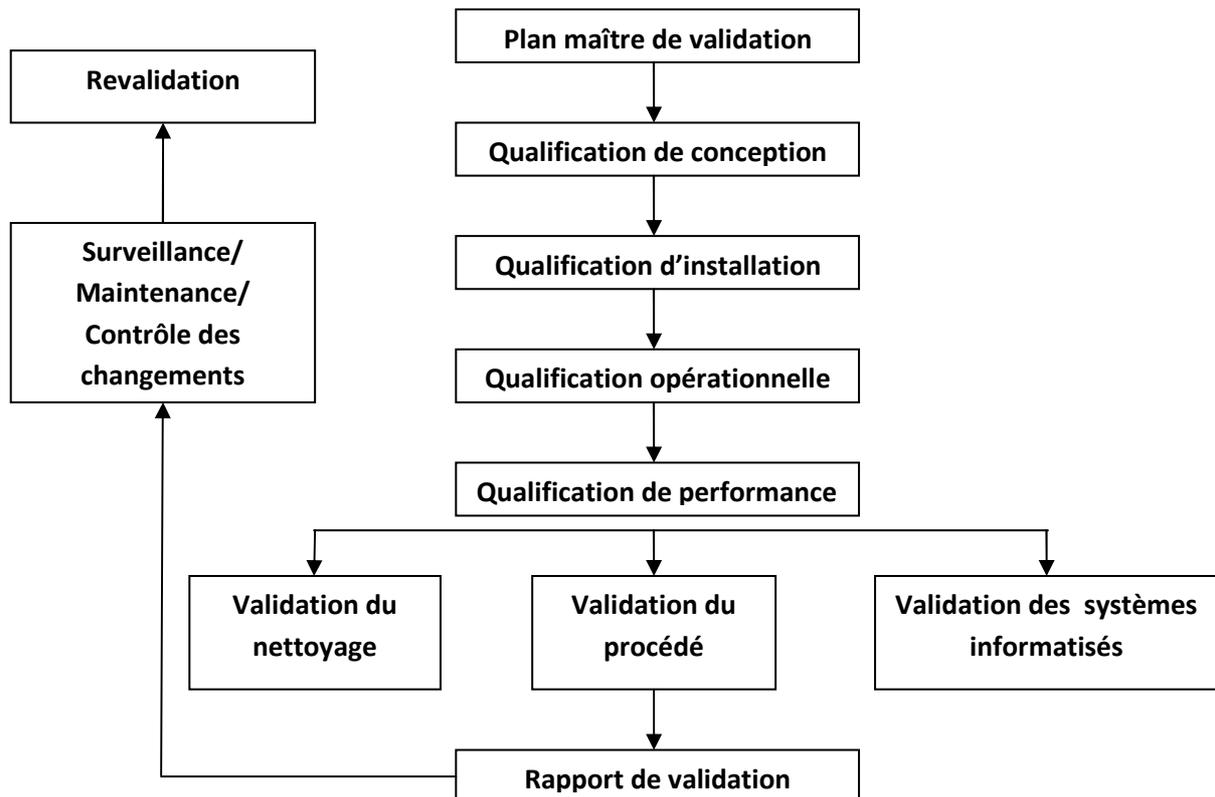


Figure 23 : Cycle de vie de la validation prospective

II.4.2. La validation concomitante ou simultanée :

Elle est effectuée lors de la production courante de (45) produits existants qui n'ont pas été validés ou insuffisamment validés, et destinés à la vente (54). Des lots de production courants sont utilisés pour contrôler les paramètres de traitement. Ce processus fournit une garantie pour le lot à l'étude, mais ne peut donner qu'une garantie limitée de l'uniformité de la qualité d'un lot à l'autre. (47)

La validation concomitante repose sur les données recueillies au cours de l'exécution réelle d'un procédé déjà en place dans une unité de production. Dans cette situation, les données de la validation sont recueillies au cours de plusieurs exécutions du procédé et évaluées pour valider celui-ci. Il faut rédiger un protocole pour définir les informations à recueillir et à évaluer. Cette méthode peut convenir aux fabricants installés depuis longtemps et qui ont une bonne maîtrise de leurs procédés de fabrication (exemple : changement de dose d'un produit précédemment validé) (59)

La FDA prévoit que ce type d'approche de validation sera rarement utilisé. (49)

Les BPF peuvent accepter, à titre exceptionnel, qu'aucun programme de validation ne soit effectué avant le démarrage de la production de routine. En effet, la décision de procéder à une validation simultanée doit être justifiée, documentée et approuvée par le personnel autorisé. (22)

Dans un nombre limité de cas, il peut être impossible d'achever la validation d'un procédé (manque de données disponibles) parce que :

- un nombre limité de lots a été produit pour une étude clinique ou un médicament orphelin ;
- les lots sont rarement produits à cause d'une demande du marché limitée ou d'un procédé complexe multi-étapes et long ;
- les lots sont produits par un procédé modifié (par exemple, un procédé validé dérive à l'extérieur des critères d'acceptation pour un paramètre critique donné et le lot est soumis à des tests analytiques intensifs).

Dans de tels cas, les industries pharmaceutiques devraient :

- documenter les raisons pour lesquelles la validation du procédé ne peut être achevée avant l'expédition du lot ;
- exécuter tous les éléments de la validation prospective, en dehors de la reproductibilité de fabrication, avant la libération d'un lot pour la distribution ;
- effectuer de manière intensive des contrôles en cours de procédé et des analyses, pour démontrer que chaque production exécutée a abouti à un produit respectant ses caractéristiques prédéterminées de qualité et ses spécifications.

Le niveau de contrôle en cours de procédé et à la libération devrait être supérieur au niveau appliqué pour des productions de routine, et devrait être réduit aux niveaux ordinaires seulement une fois que le procédé aura été validé. (56)

Il est toutefois important, dans ces cas, que les locaux et les équipements à utiliser aient été validés précédemment et que la décision de procéder à la validation simultanée soit effectuée par des personnes autorisées de manière appropriée.

Les exigences en matière de documentation sont les mêmes que celles spécifiées pour la validation prospective et les essais à effectuer en cours d'exécution et sur le produit fini seront spécifiés dans les protocoles approuvés. Les protocoles et les rapports complets devraient être revus et approuvés avant que le produit ne soit vendu ou fourni.(58)

II.4.3. La validation rétrospective :

C'est l'évaluation de l'expérience passée de production par l'établissement des preuves documentées qu'un système fait ce qu'il prétend faire. (45, 51)

Elle consiste en un résumé des données historiques existantes (54) d'un produit déjà sur le marché et fondée sur une multitude de données recueillies sur plusieurs lots en fonction du temps. (47) Ce type d'exercice de validation n'est acceptable que pour des processus bien établis (58) à condition que la composition, les procédures et l'équipement restent inchangés.(45)

La validation rétrospective est utilisée pour les installations, les processus et les contrôles de processus en exploitation qui n'ont pas fait l'objet d'un processus de validation formellement documenté.(53) Elle peut être utilisée pour d'anciens produits que le fabricant n'a pas validé lorsqu'ils ont été mis sur le marché, mais qui doivent maintenant être validés pour être conformes aux exigences réglementaires. (47)

Dans chaque cas de validation rétrospective, il faut déterminer quels éléments du cycle de vie de la validation doivent être utilisés. En général, la qualification de conception est laissée à l'écart du cycle de vie rétrospectif. (53)

Cette validation doit être utilisée seulement lorsqu'il existe un historique suffisant du produit, des lots fabriqués, pour démontrer que le procédé produit de manière constante et reproductible, un produit de qualité exigée, et quand : (56)

- Les attributs de qualité critiques et les paramètres critiques du procédé ont été identifiés et documentés ;
- Des spécifications et contrôles en cours de fabrication appropriés ont été établis et documentés ;
- Il n'existe pas un nombre excessif de déviations du procédé ou du produit attribuables à des causes autres qu'une erreur d'un opérateur ou un problème d'équipement (indépendant du procédé).

La source des données destinées à cette validation doit comporter au minimum les dossiers de lot de fabrication et de conditionnement, des cartes de contrôle des procédés, des cahiers de route concernant l'entretien, des registres des changements de personnel, des études de capacité du procédé, des données concernant le produit fini, y compris des analyses de tendances et les résultats de stabilité durant le stockage.(58)

Il convient généralement d'examiner les données provenant de dix à trente lots consécutifs pour évaluer la cohérence du procédé. Toutefois, l'examen peut porter sur un nombre de lots moins importants si cela est justifié. (22)

Les données obtenues devraient être évaluées par des personnes appropriées et un rapport final de validation récapitulant les résultats et la conclusion appropriée doit être rédigé. Ce rapport devrait être passé en revue et approuvé par les unités organisationnelles qui ont approuvé le protocole original. (56)

Cette forme de validation n'est en général pas reconnue pour plusieurs raisons : l'absence de protocoles de validation indique habituellement un manque de documentation et les données ne sont consignées que sous la forme accepté/rejeté, ce qui empêche les analyses statistiques, celles-ci requérant des données numériques. De plus, les analyses rétrospectives ne peuvent être faites que sur un système, un élément du matériel ou un procédé qui n'a jamais été révisé, réparé ou modifié. (59) Cependant, elle pourrait être employée pour fournir des données supplémentaires pour compléter la validation prospective et construire la confiance en un procédé de fabrication particulier ou le contester après réception des résultats. (56)

Les lignes directrices pour la validation prospective ont eu lieu depuis 1983 et les chercheurs ont tendance à considérer la validation rétrospective dans un cadre négatif, car il est prévu que tous les produits sur le marché respectent ces lignes directrices. En conséquence, la validation rétrospective n'est pas aussi courante dans la validation des produits pharmaceutiques telle qu'elle était autrefois. (50)

II.5. La revalidation :

La revalidation est le renouvellement de la validation en vue de démontrer que les changements introduits dans le procédé/équipement conformément aux procédures de maîtrise des changements ne comportent aucun risque pour les caractéristiques du procédé et la qualité du produit. (22)

Elle est essentielle pour maintenir l'état validé de l'installation, de l'équipement, des processus de fabrication et des systèmes informatiques. Cela devrait être aussi important que l'étalonnage et la maintenance. (53) La revalidation garantit donc une utilisation cohérente du système, du processus ou de l'équipement. Elle assure que les contrôles de surveillance sont suffisamment sensibles pour identifier les problèmes majeurs ou la dérive dans la qualité et que le processus ou les variations de l'équipement n'ont aucun effet néfaste sur la qualité. (54)

Elle est nécessaire lorsque l'on change l'un ou l'autre des paramètres critiques du procédé de la formulation, des composantes du conditionnement primaire, de manufacturiers de matières premières, des principaux équipements ou les locaux. La non-conformité aux spécifications du procédé et du produit dans des lots séquentiels rendrait également nécessaire la revalidation du procédé. (47)

La fréquence et l'étendue de la revalidation devraient être déterminées à l'aide d'une approche fondée sur les risques, ainsi que d'un examen des données historiques.(45)

Il devrait y avoir une revalidation périodique, ainsi qu'une revalidation après les changements.

II.5.1. Revalidation périodique :

Dans le cas où aucun changement important n'est apporté aux systèmes, aux processus et aux installations, la validation rétrospective doit être effectuée tous les 3 ans (54) pour s'assurer qu'aucun changement involontaire n'a été apporté et pour prouver que les résultats des procédures de validation précédentes sont toujours valides. (53)

Ce qui suit devrait être pris en compte lorsque la revalidation périodique est effectuée: (45)

- Les formules de base et les spécifications;
- Les procédures standards d'exploitation (SOP);
- Les enregistrements (p. Ex., Étalonnage, entretien et nettoyage);
- Les méthodes analytiques.

II.5.2. Revalidation après changement:

Toute modification du processus et / ou du produit, y compris les modifications apportées aux procédures, au matériel, au personnel, etc., devrait être évaluée afin de déterminer les effets de ces changements et la portée de la revalidation envisagée.(61) Une évaluation devrait déterminer si la modification est dans le champ d'application de la méthode. Si tel est le cas, aucune revalidation n'est requise. Si la modification est hors de portée, les paramètres de revalidation doivent être définis. (51)

Le directeur de production, le directeur de QC et le directeur de l'AQ décident si la revalidation est nécessaire ou non. (69)

Les conditions qui requièrent une revalidation documentée sont : (46)

1. Changement dans un composant critique (généralement les matières premières) ;
2. Changement ou remplacement dans une pièce critique d'équipement (principal) ;
3. Changement dans une installation et/ou dans une usine (habituellement site ou emplacement) ;
4. Diminution ou augmentation importante de la taille du lot;
5. Les lots séquentiels qui ne respectent pas les spécifications du produit et du processus.

La revalidation peut ne pas être aussi étendue que la validation initiale si la situation n'exige pas que tous les aspects de la validation initiale soient répétés. Si une nouvelle pièce d'équipement est achetée pour un processus validé, il est évident que la partie QI de la validation doit être répétée. Cependant, la plupart des aspects du QO sont déjà établis. Certains éléments de QP peuvent devoir être répétés, selon l'impact du nouvel équipement.

Certaines parties de QO et de QP pourraient devoir être refaites, car l'interaction entre la nouvelle matière première et le processus peut ne pas être entièrement comprise. (61)

II.6. Le plan directeur de validation (PDV):

La validation en général nécessite une préparation méticuleuse et une planification rigoureuse des diverses étapes du procédé. Tout le travail doit, en outre, être accompli de façon structurée, conformément aux procédures opératoires normalisées officiellement autorisées. Toutes les observations doivent être documentées et, dans la mesure du possible, être enregistrées sous forme de résultats numériques réels. C'est pour cette raison que toutes les activités de qualification et de validation doivent être décrites dans un plan directeur, qui devrait fournir un cadre pour une validation et une qualification approfondies et cohérentes. (51)

II.6.1. Définition :

Il n'y a pas de définition officielle; toutefois, en fonction de l'interprétation des directives réglementaires de la FDA sur les bonnes pratiques de fabrication (GMP), des bonnes pratiques de laboratoire et la validation des processus, une définition appropriée peut être décrite comme suit: Un document complet décrivant les exigences de validation applicables à une installation donnée et fournissant un plan pour satisfaire à ces exigences. (53) Il résume la philosophie, les intentions et l'approche générale de l'entreprise à utiliser (58) pour établir l'adéquation des performances des équipements, systèmes, contrôles ou processus à valider. Il est approuvé par les groupes d'assurance qualité, de validation, de production et d'ingénierie. (54)

II.6.2. Objectifs :

Un plan directeur possède en général quatre objectifs: (58)

- 1) Il sert de ressource pour le développement des plans de qualification d'équipement et de validation de système. Cela contribuera à rendre la planification plus cohérente et efficace.
- 2) Il répond à la question de l'inspecteur sur l'approche de validation de la société car elle est officiellement requise par la directive européenne BPF par l'intermédiaire de l'Annexe 15.
- 3) Il démontre l'engagement et le soutien de l'entreprise pour la qualification de l'équipement et la validation du système dans le cadre de l'énoncé de politique de l'entreprise. (51)
- 4) Un PDV aide tous les membres de l'équipe de validation à connaître leurs tâches et responsabilités et comprendre l'approche de la firme en matière de validation et la mise en place d'une organisation de toutes les activités de validation.

II.6.3. Avantages :

Le PDV offre au lecteur l'aperçu de ce qui est inclus dans le projet, de la façon dont il sera accompli et de la personne et des tâches qui seront terminées. (49) Il fournit donc une «feuille de route» pour la validation, (53) et également un guide pour la gestion de l'entreprise et pour les organismes de réglementation. (49)

Le PDV harmonise toutes les activités de validation dans un seul document, ce qui soulage une grande partie du fardeau de générer, d'examiner et de conserver de nombreux documents parallèles. (50)

Les observations faites lors de l'exécution du PDV fournissent une force pour réduire considérablement les risques réglementaires liés aux systèmes et l'initiation des mesures correctives proactives requises (Protection juridique de l'entreprise, réduction des coûts de non-respect, du retraitement et des lots rejetés ou rappelés).

Les avantages d'un PDV ne se limitent pas à la conformité réglementaire proactive, mais aident à prévenir les omissions dû à des tests inappropriés ou laborieux, à la planification et au suivi des tâches, à l'identification des qualifications du personnel et à l'optimisation des ressources humaines.

La mise en œuvre et l'exécution du PDV assurent le contrôle de la reproductibilité des processus en raison des modifications appliquées sur les installations, l'équipement, le personnel et les matériaux. (53)

Au vu de ces avantages, le PDV ne doit pas être considéré comme un document ponctuel lié à la livraison de l'installation, mais plutôt comme un «document vivant» qui est efficace tout au long du cycle de vie de la capacité de fabrication décrite.(50)

II.6.4. Contenu et format:

Le plan directeur de validation devrait donner un aperçu de l'ensemble de l'exercice de validation, de sa structure organisationnelle, de son contenu et de sa planification. (47) Il peut être écrit pour une installation nouvelle ou existante.(53)

Le PDV devrait être un document bref, clair, concis (22) et contenir au moins les éléments suivants (45) :

- La politique de validation.
- La structure organisationnelle des activités de validation : toutes les activités de validation liées à des opérations techniques, critiques, et pertinentes aux contrôles de produits et de procédés au sein d'une entreprise, devraient être incluses. (58)
- Le relevé des installations, systèmes, équipements et procédés à valider.
- Le format de documentation : il doit fournir les modèles requis pour chaque document de validation et indiquer les renseignements à fournir dans chacun d'eux. (59)
- La planification et la programmation : en reflétant les éléments clés du programme de validation (45)
- La maîtrise des changements.
- Les références aux documents existants : Il ne devrait pas répéter l'information documentée ailleurs mais plutôt devrait faire référence aux documents existants comme des documents de politique, des protocoles de validation et des rapports de validation. (47)

Pour résumer, le PDV devrait être un bref aperçu du projet, des tâches, des outils, des ressources et des méthodes qui seront utilisés pendant le projet. Ce document devrait être décrit à un stade précoce d'un projet par le service d'ingénierie ou de production d'un fabricant de produits pharmaceutiques ou d'un fournisseur de services. (46)



Étude Pratique

I. Description de l'étude :

C'est une étude observationnelle évaluative de la mise en place d'une nouvelle ligne de conditionnement. Elle a été réalisée suite à un stage de 6 mois (du 16/10/2016 au 16/04/2017) dans les laboratoires MERINAL.

I.1. Objectifs de l'étude :

Notre étude avait pour objectif principal : l'étude de la mise en place d'une nouvelle chaîne de conditionnement primaire et secondaire de formes sèches au sein des laboratoires MERINAL. Etant très complexe et ayant pour but d'assurer un conditionnement de qualité, la mise en place d'un tel atelier passe par différentes étapes. Notre étude avait ainsi pour objectifs secondaires :

- Le suivi de la conception de l'atelier de conditionnement ;
- La qualification des nouveaux équipements après leur installation ;
- La validation des opérations de conditionnement primaire et secondaire réalisées.

I.2. Présentation de l'industrie pharmaceutique MERINAL :

Les laboratoires MERINAL, représentent une société privée avec un capital social de 340 000 000,00 dinars Algériens (70) dont la mission principale est de produire et commercialiser des médicaments génériques.

Son site est situé au niveau de la voie 30 de la zone industrielle de Oued Smar à Alger, qui s'étend sur une superficie de **9.500 m²** dont **5000 m²** sol bâtis. (71)

Les laboratoires MERINAL sont dotés de différents locaux consacrés chacun à des usages particuliers; par exemple bureaux, zones de stockage, salles d'archives, laboratoire de contrôle, zone de production, salles de réunion... etc (71). L'activité de chaque département est surveillée par une direction d'Assurance Qualité chargée de prendre toutes les mesures nécessaires afin de s'assurer que tous les médicaments soient fabriqués et conditionnés dans le respect des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) et répondent à la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés.

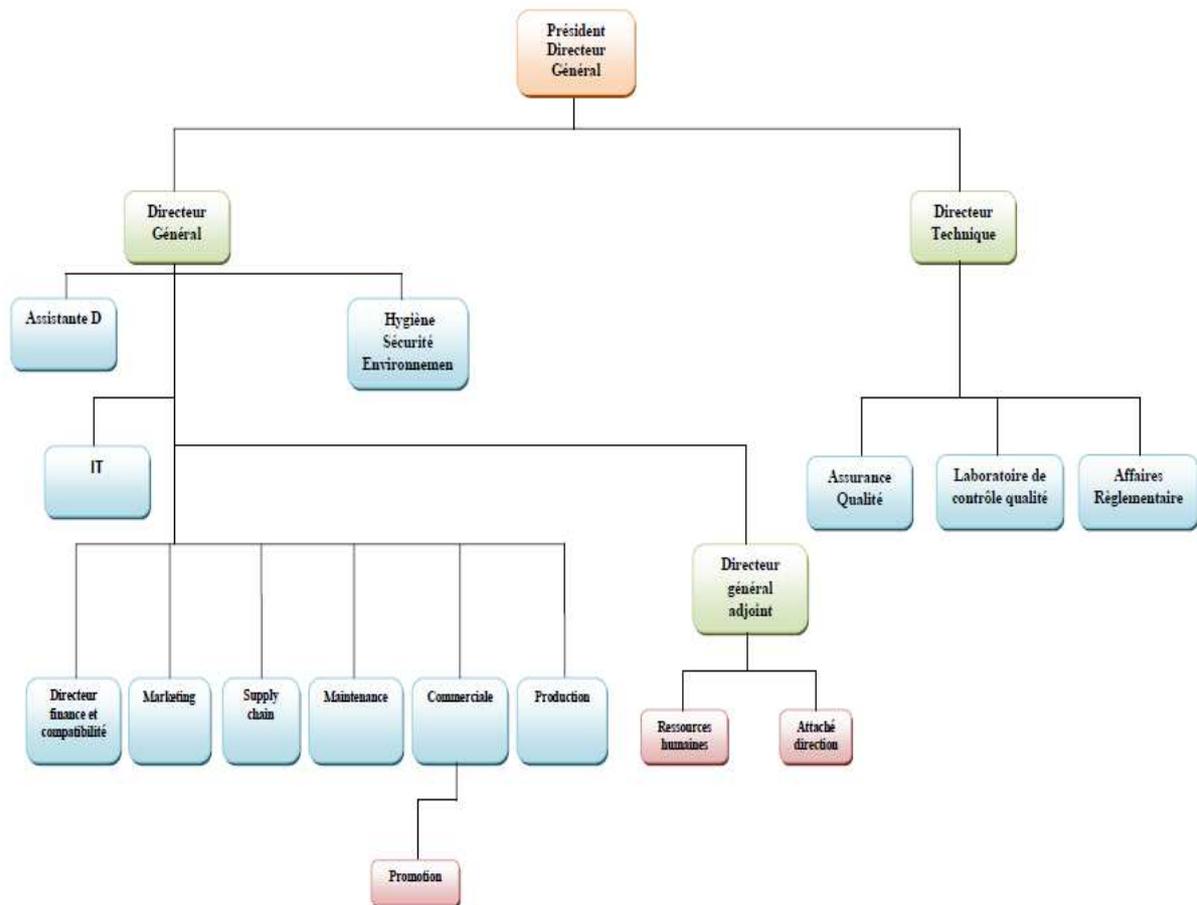


Figure 24 : Organigramme de MERINAL

1.2.1. Historique :

1969 : Pharmacie MELLAH

1996 - 1997 : Création de la société VAPROPHARM et des Laboratoires MERINAL (ex DAWA).

1998 -1999 : Validation des choix et des partenaires technologiques et mise en place du montage financier.

1999 : Lancement des travaux de réalisation de l'unité de production.

2002 : Lancement des opérations de production.

2004 : Lancement du premier générique MERINAL.

2005 : Validation du laboratoire physicochimique par le LNCPP.

2007 : Autorisation de conditionnement des antibiotiques non bêta-lactamiques et début des activités d'exportation.

2012 : Validation du laboratoire microbiologique par le LNCPP, mise sur le marché de 30 millions de boîtes et validation du site par une multinationale.

2015 : Enregistrement de la gamme générique (55 prestations) et lancement de nouveaux investissements.

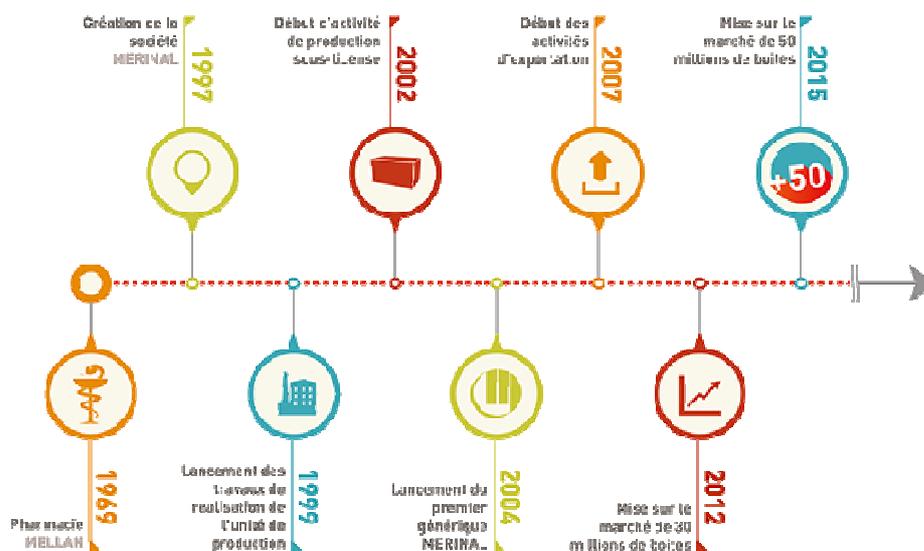


Figure 25 : Historique des Laboratoires MERINAL

I.2.2. Produits fabriqués par MERINAL :

Ils bénéficient d'une large gamme de génériques, ce qui leur permet d'occuper une place importante sur le marché national avec une production de 50 millions de boîtes par an de différentes classes thérapeutiques, voici quelques exemples:

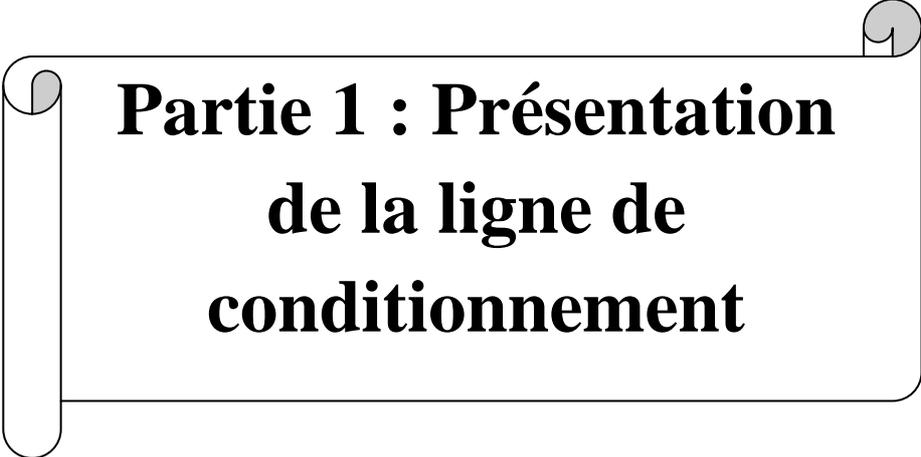
- Antalgiques : DOLYC (paracétamol), DOLEX (tramadol)..
- AINS : XYDOL (ibuprofène), INICOX (celecoxib) ...
- Antihypertenseurs :
 - IEC : TENSOPREL (captopril)
 - Béta-bloquants : SEBUTOL (acebutolol), BYZOLEX (bisoprolol)...
 - ARA II : VALEX (valsartan)
- Neuroleptiques : SULPIRIDE MERINAL (sulpiride).
- Benzodiazépines : KIETYL (bromazepam).

I.2.3. Partenaires des laboratoires MERINAL :

Les laboratoires MERINAL sont en partenariat avec différentes firmes pharmaceutiques internationales figurant dans le tableau ci-dessous :

Tableau V : Les différents partenaires de MERINAL

Production	Partenaires
Conditionnement en sous licence	LABORATOIRES SCHWARZ PHARMA Allemagne / Groupe GSK
Fabrication en sous licence	LABORATOIRES DE L'OPOCALCIUM Groupe MAYOLY SPINDLER
Fabrication en sous traitance	UNILAB PHARMACEUTICALS URGO
	ZAMBON



**Partie 1 : Présentation
de la ligne de
conditionnement**

I. Introduction :

La ligne présentée ci-dessous est la nouvelle ligne de conditionnement des formes sèches. Elle représente la cinquième ligne installée dans les laboratoires MERINAL.

La ligne a été réalisée pour conditionner selon la méthode temporelle, les produits pharmaceutiques suivants :

- Comprimés :
 - SEBUTOL[®] 200 (DCI : acebutolol) ;
 - TENSOPREL[®] 25 (DCI : captopril) ;
 - XYDOL RHUME[®] (DCI : Ibuprofène/ Pseudoéphédrine chlorhydrate) ;
 - RIFEX[®] 120 (DCI : fexofenadine chlorhydrate) ;
 - DOLYC[®] 1g (DCI : paracétamol) ;
 - ARADEX[®] 300 (DCI : irbesartan).

- Gélules :
 - DYSENTYL[®] (DCI : nifuroxazide) ;
 - AMIKOZ[®] (DCI : fluconazole).

Les étuis utilisés dans cette ligne de conditionnement sont des étuis à pattes alternées, qui peuvent être scindés en deux types selon leurs dimensions.

II. Présentation de la salle :

II.1.Type et matériaux utilisés :

La ligne est installée dans une salle propre de classe D représentée ci-dessous :

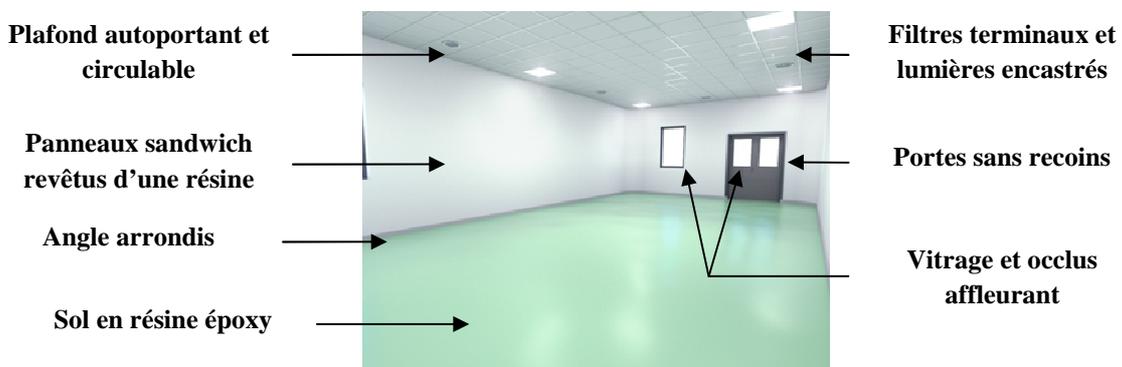


Figure 26: Représentation de la salle réalisée à l'aide du logiciel Graphisoft ArchiCAD 19

Cette salle qui a pour superficie 65.39 m², a été conçue en utilisant :

- La résine époxy pour le sol.
- Des panneaux sandwich revêtu d'une résine pour les parois ainsi que pour le plafond.

II.2. Les utilités :

Ce sont les énergies ou les fluides fournis dans la salle qui sont nécessaires au :

- Fonctionnement des équipements :
 - **L'énergie électrique** : triphasée alternative 400 Volt 50 Hz.
 - **L'énergie pneumatique** : air comprimé déshumidifié avec une pression de réseau qui oscille entre 6 à 8 atm.
 - **L'énergie hydraulique (pour la blistéreuse)** : un débit de 0.7 m³/h est nécessaire avec une pression de 1 à 2.5 bar.

- Déroulement de l'opération :

- **Traitement de l'air** :

L'air est fourni par le système HVAC de l'unité de production à une vitesse de 0.04 m/s pour assurer :

- Une ventilation turbulente permettant l'aération de la salle.
- Une climatisation aidant à la maintenance de la température et l'humidité relative de la salle dans les plages préétablies.

Afin de limiter le nombre de particules contaminant la salle, l'air est filtré par des filtres de type HEPA (H13) avec un taux de brassage de 15-20 vol/h.

Le flux turbulent utilisé est régulé de façon à maintenir un gradient de pression supérieur ou égale à 1 atm. Cette différence de pression est contrôlée régulièrement au cours du conditionnement et renseignée dans une fiche (EN400-12-3) ajoutée ultérieurement au dossier de lot.

- **L'éclairage** : il était assuré par des luminaires encastrés dans le plafond.

III. Les équipements de la ligne de conditionnement :

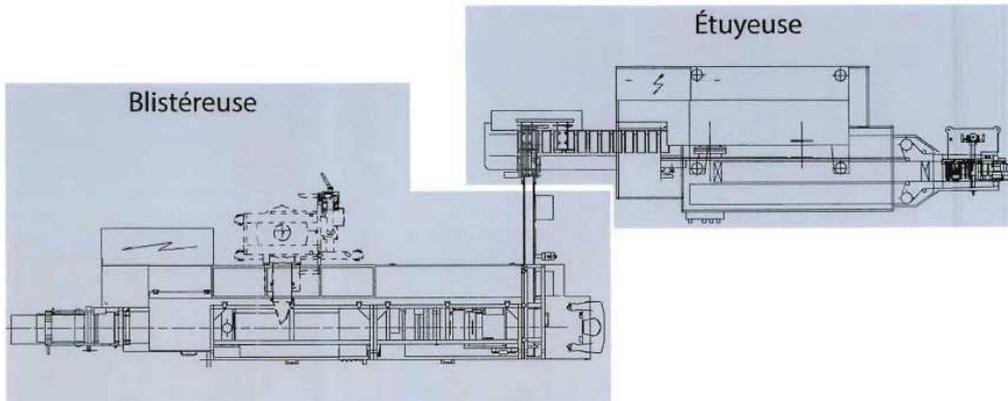


Figure 27 : Vue du haut de la nouvelle ligne de conditionnement

III.1. La blistéreuse (thermoformeuse) :

La blistéreuse utilisée dans cette ligne est une nMX à mouvement alternatif ,conçue et installée par CAM SAV.

III.1.1. Composants :

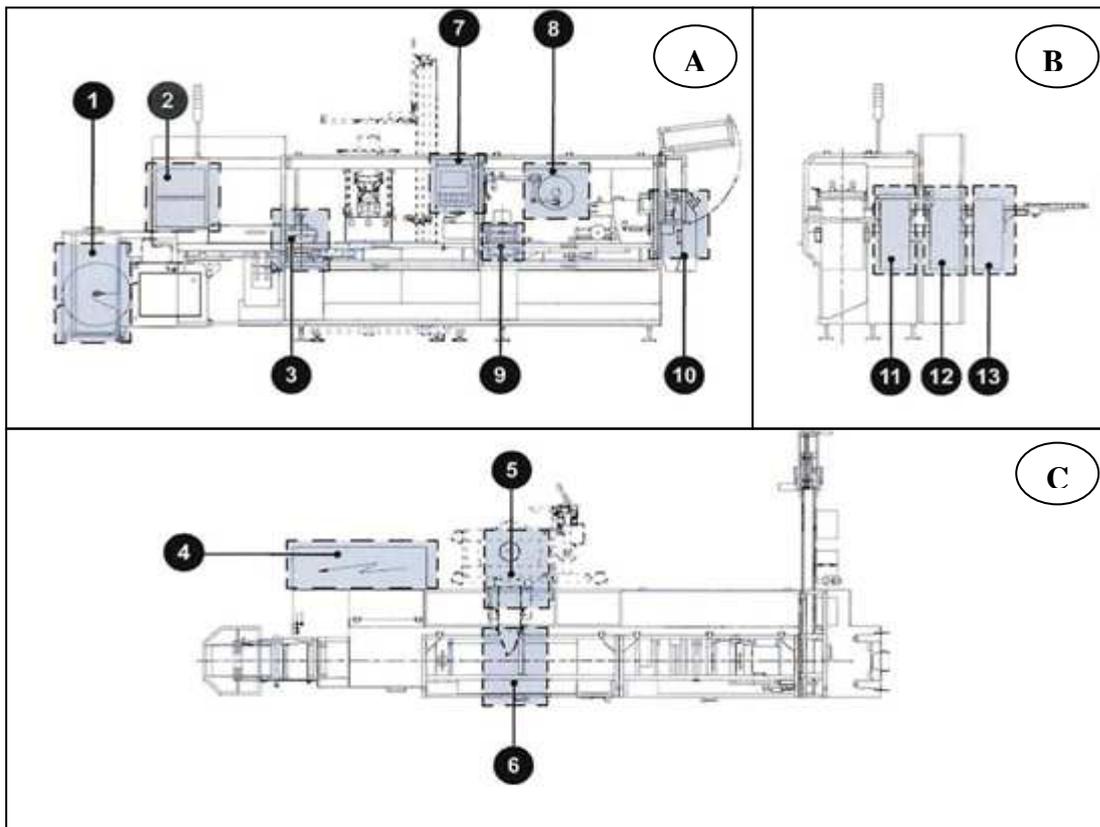


Figure 28 : A : Vue antérieure B : Vue latérale droite C : Vue du haut de la blistéreuse nMX



Figure 29 : La blistéreuse nMX

- | | |
|--|---|
| 1. Groupe d'alimentation du film de formage | 9. Poste de scellage |
| 2. PC système de vision | 10. Groupe de découpe des blisters |
| 3. Poste de thermoformage | 11. Premier groupe d'élimination-blisters vides. |
| 4. PLC (Program Logic Computer) | 12. Deuxième groupe d'élimination-blisters incomplets |
| 5. Groupe d'alimentation en produits | 13. Groupe d'élimination si machine arrêtée en amont. |
| 6. Zone insertion de produits | |
| 7. Ecran et clavier de commande | |
| 8. Groupe d'alimentation du film d'operculage. | |

III.1.2. Les contrôles intégrés à la machine :

La machine est équipée des dispositifs de contrôles suivants:

- Capteurs et détecteurs :

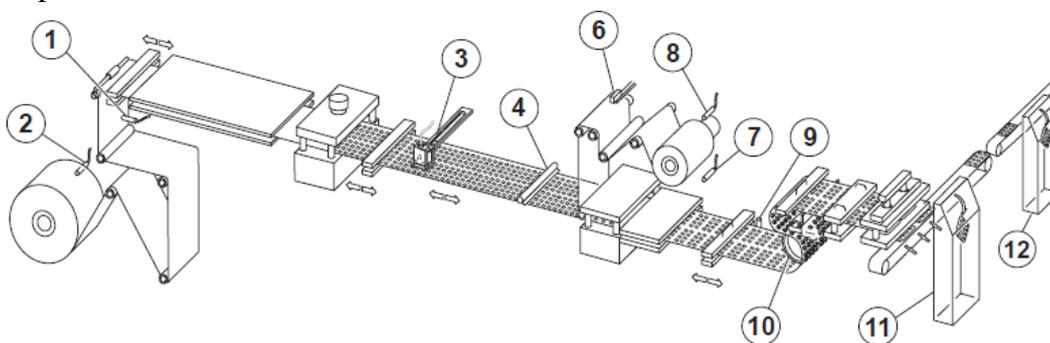


Figure 30 : Les différents contrôles présents sur la blistéreuse

- | | |
|---|--|
| 1. Contrôle présence matériau de formage | 8. Contrôle niveau minimal matériau d'operculage |
| 2. Contrôle niveau minimal matériau de formage | 9. Contrôle du pas sur la pince de sortie poste de scellage |
| 3. Contrôle jonction sur le matériau de formage | 10. Contrôle nombre de pas entre le contrôle présence produit et l'éjection blisters |
| 4. Contrôle produit hors alvéole | 11. Système d'éjection des blisters vides et incomplets |
| 5. Contrôle du pas sur le matériau de formage | 12. Système de détournement des blisters bons |
| 6. Contrôle jonction sur matériau d'operculage | |
| 7. Contrôle présence matériau d'operculage | |

➤ **Contrôle « présence produit » du système de vision SEA VISION :**

Le but de cette fonctionnalité est de contrôler de manière automatique et constante la présence et l'intégrité physique des produits, à travers le système de vision, afin de localiser les blisters à éliminer et de provoquer les signaux de rejet correspondants.

Le "pas de formage étalon" ayant été acquis, le système de contrôle compare les valeurs étalon avec les pas de formage passant au dessous des télécaméras durant le cycle productif. En cas de discordance ou de valeurs hors plage, le système localise les blisters défectueux et génère les signaux d'éjection.

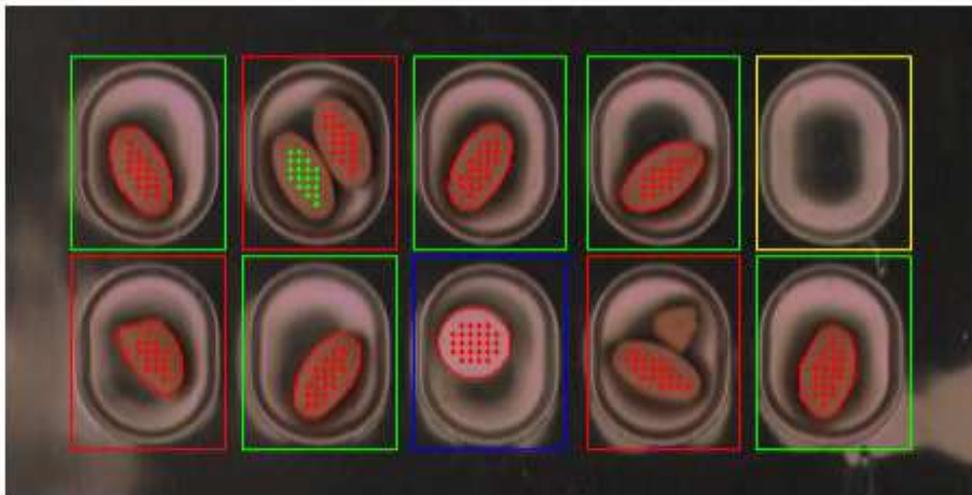


Figure 31 : Aperçu du contrôle SEA VISION

Au cours du fonctionnement de la blistéreuse, la fenêtre autour de l'alvéole indique :

- Que l'alvéole est vide : fenêtre jaune.
- Que le comprimé est défectueux (cassé, taché, présence de deux comprimés, présence de débris...): fenêtre rouge
- Que le comprimé présente un défaut critique : fenêtre bleue.
- Que le comprimé respecte les limites de tolérance prédéfinies : fenêtre verte.

III.1.3. Zones de travail et systèmes de sécurité:

Par zone de travail, on désigne toute zone à proximité d'une machine où les opérateurs sont appelés à accomplir leur tâche.

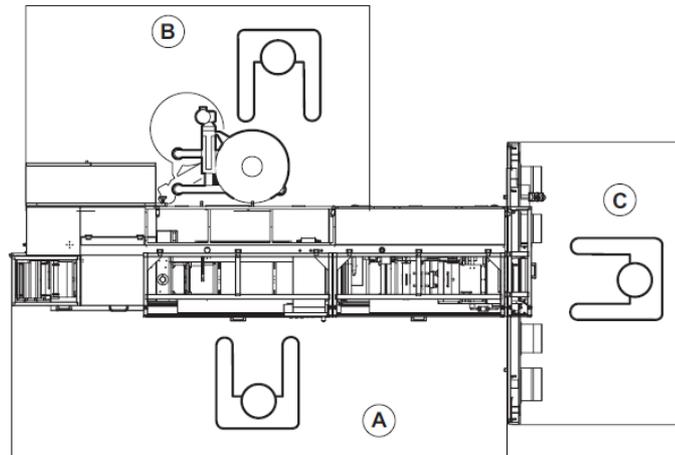


Figure 32 : Zone de travail

- **Zone A :** l'opérateur accomplit les fonctions suivantes:
 - mise sous/hors tension de la machine;
 - commande de fonctionnement en automatique ou en manuel;
 - remplacement des bobines du matériau de formage et d'operculage;
 - réarmement de la machine à la suite d'arrêts provoqués par des problèmes d'alimentation produits dans les alvéoles, machine hors pas ou bourrage de blisters sur le tapis convoyeur.

- **Zone B :** l'opérateur exécute l'opération de chargement des produits dans le préalimentateur.

- **Zone C :** l'opérateur procède au réarmement de la machine à la suite d'arrêts causés par un bourrage de blisters sur le tapis de transfert.

Remarque : un même opérateur peut passer d'une zone à une autre en fonction de l'étape de conditionnement.

Il y a des zones dangereuses sur la machine où l'opérateur doit suivre les consignes, elles sont signalées par des pictogrammes d'avertissement.

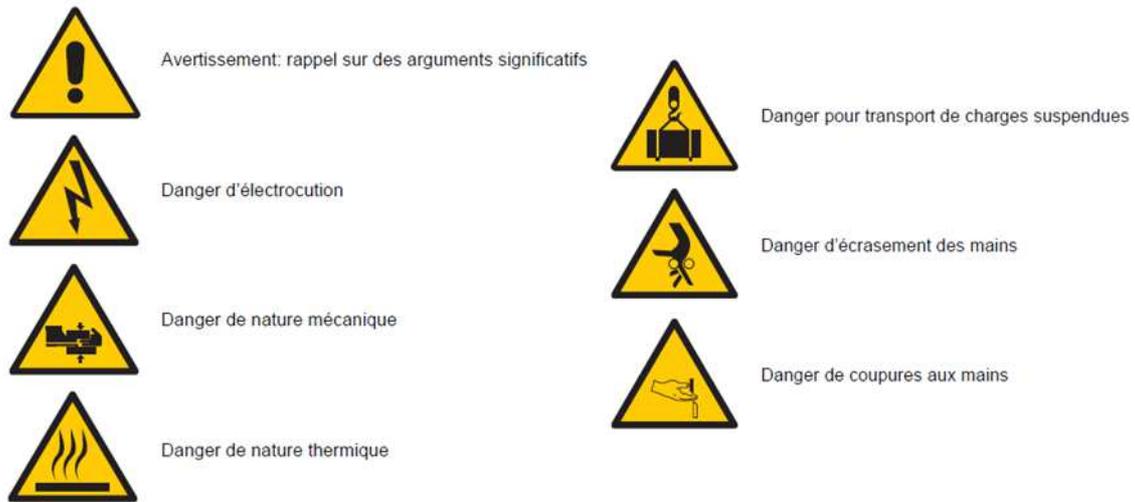


Figure 33 : Les pictogrammes d'avertissement

La machine est équipée de deux systèmes de sécurité autonomes, installés à l'intérieur de l'armoire électrique:

- Le système "1" : gère les interventions d'urgence (bouton - poussoir d'urgence);
- Le système "2" : contrôle l'accès aux zones dangereuses (carters de protection).

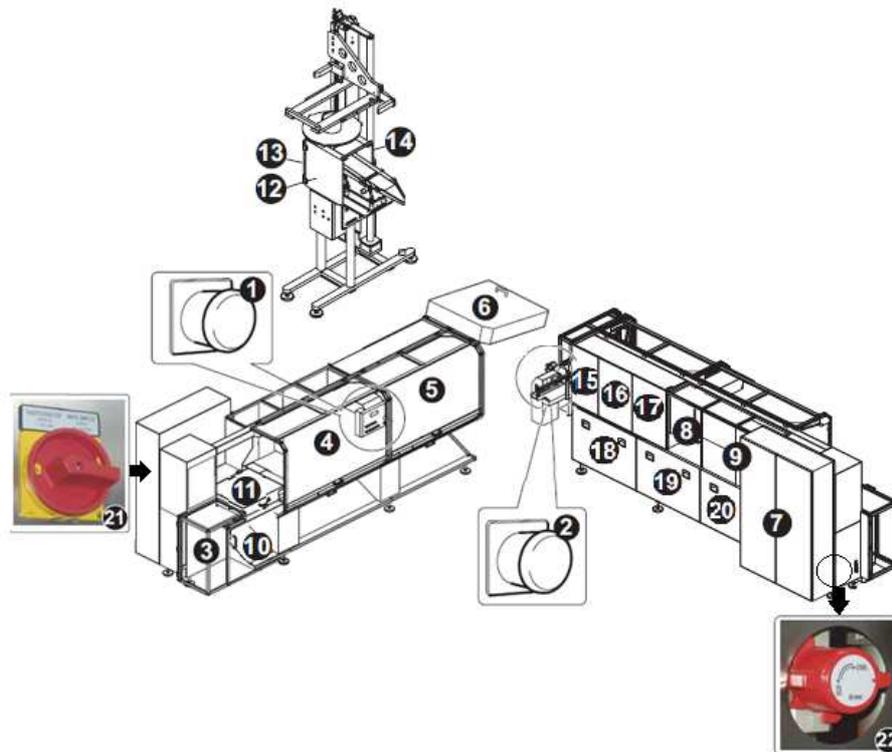


Figure 34 : Les systèmes de sécurité présents sur la blistèreuse

1 et 2: bouton-poussoir d'urgence.

3, 4, 5 et 6: carters de protection mobiles avec interverrouillage électrique et blocage des carters.

7, 8 et 9: armoire électrique tournant et panneaux de protection mobiles avec interverrouillage électrique.

10 et 11: panneau glissant et carter de protection mobile.

12, 13, et 14: carters de protection mobiles avec interblocage électrique.

15, 16, 17, 18, 19 et 20: carters fixes ou pouvant être ouverts à l'aide de l'outil approprié.

21: sectionneur électrique cadénassable avec dispositif de blocage.

22: sectionneur général pneumatique cadénassable.

III.1.4. Fonctionnement :

Selon les opérations effectuées, la blistéreuse peut être subdivisée en quatre unités :

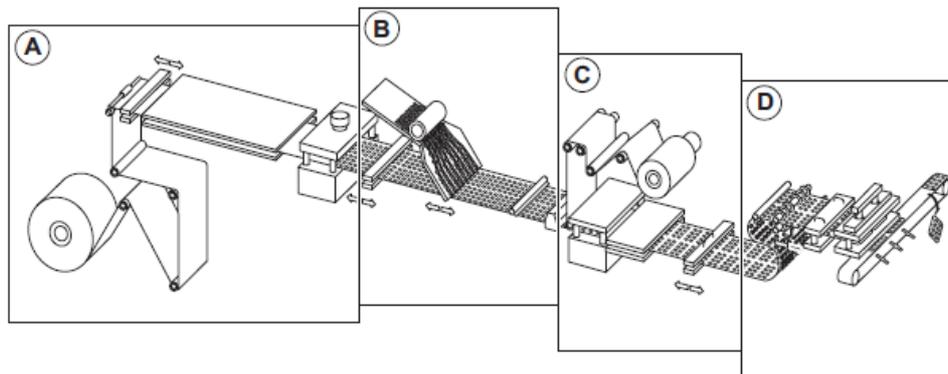


Figure 35 : Les quatre unités de la blistéreuse

A. Unité de thermoformage

C. Unité de scellage

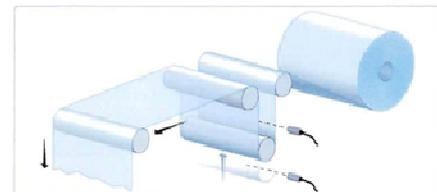
B. Unité de transfert pinces et chargeur

D. Unité de découpe

A. Unité de thermoformage : deux opérations sont effectuées à ce niveau :

- L'alimentation en film de formage PVC :

Une série de rouleaux déroule et alimente régulièrement la station de formage en PVC. A chaque cycle machine ; une pince mobile fait avancer le matériau de formage d'un pas.



- Thermoformage des alvéoles :

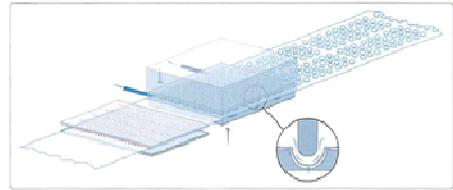
➤ Chauffage :

Une fois arrivé à la station de préchauffage, le film de formage est chauffé par deux plaques (une supérieure et l'autre inférieure) le rendant malléable, ce qui va faciliter son formage dans la station suivante qui à son tour est composée aussi de deux matrices, l'une supérieure (positive) et l'autre inférieure (négative).

➤ Formage :

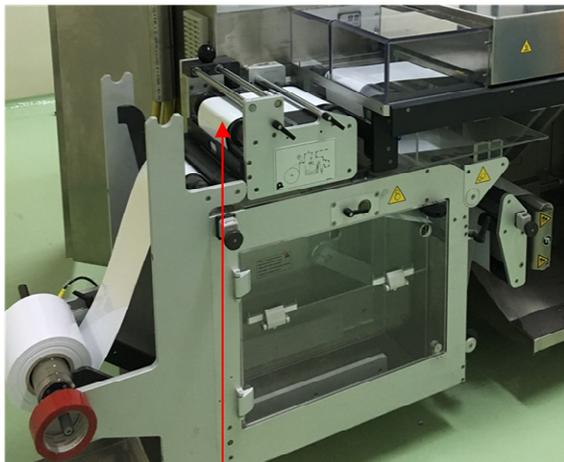
La matrice supérieure est approchée au matériau de formage. La pression exercée permet de former les cavités dans lesquelles sera inséré le produit.

A l'intérieur de chaque cavité, un jet d'air comprimé est soufflé provoquant ainsi la déformation du matériau de formage qui va se dilater et adhérer à la matrice inférieure. Il permet aussi le détachement du film de formage de la matrice supérieure.

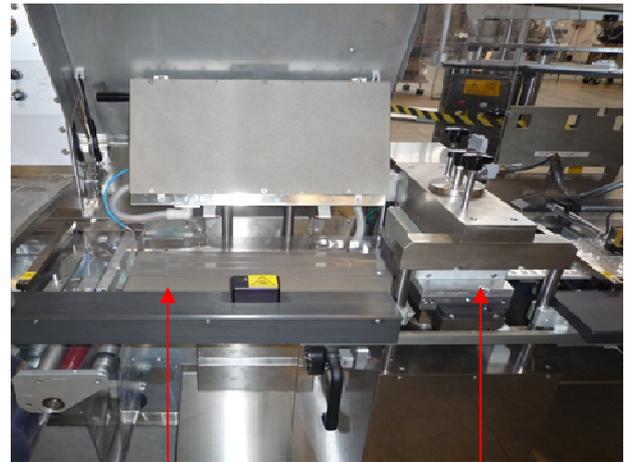


➤ Refroidissement :

La plaque inférieure de la station de formage, refroidie par un cycle d'eau froide, rigidifie la forme des cavités, tout en évitant une nouvelle dilatation du film. Les plaques de formage sont ensuite éloignées l'une de l'autre, favorisant l'avancement du film formé.



**Alimentation en
film PVC**



**Station de
préchauffage**

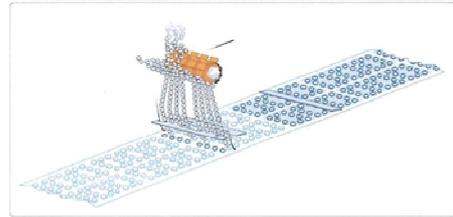
**Station de
formage**

Figure 36 : Unité de formage

B. Unité de transfert pinces et chargeur :

- **Alimentation des alvéoles en comprimés par l'intermédiaire du chargeur à plaques :**

Les comprimés placés à l'intérieur de la trémie de chargement sont libérés sur la grille du dépoussiéreur et menés par vibration à l'intérieur du chargeur où ils arrivent en proximité d'une hélice dont la rotation permet de les insérer dans les fentes de la plaque de distribution. Ils seront ensuite lâchés à l'intérieur des alvéoles.



Le chargeur effectue un mouvement horizontal parallèle à la bande de blister qui en avançant, le chargeur recule afin de passer sur les alvéoles non encore remplies.

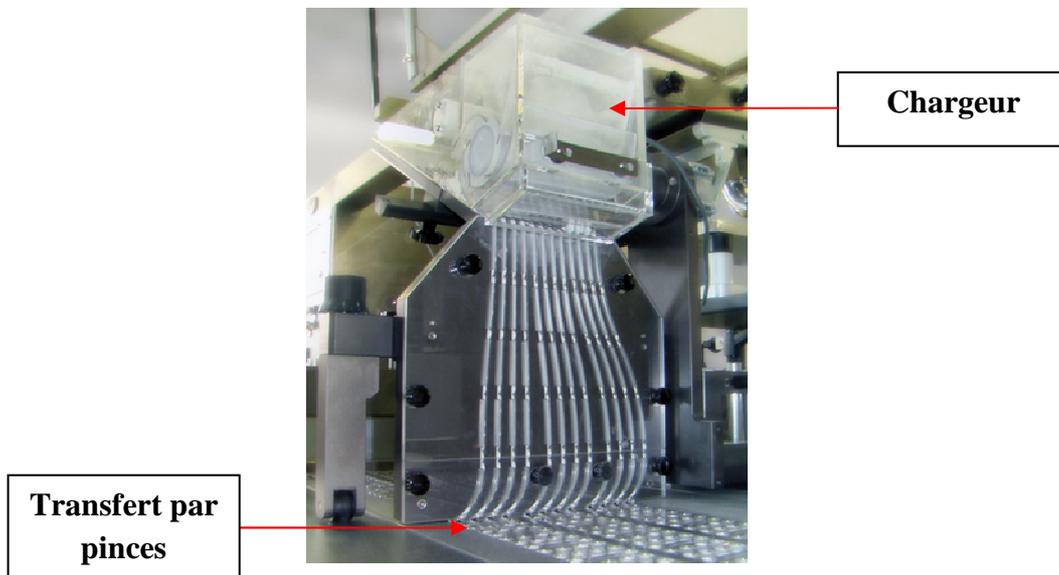
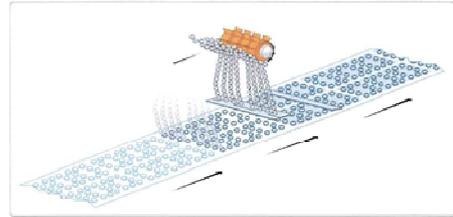


Figure 37 : Unité de transfert pinces et chargeur

C. Unité de scellage : trois opérations sont effectuées à ce niveau :

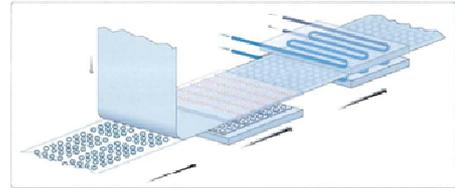
- **Alimentation en film d'opercule :**

Une série de rouleaux conduit le film de la bobine d'aluminium jusqu'à la station de scellage. A chaque cycle machine ; une pince mobile fait avancer le matériau d'opercule d'un pas.

- **Scellage du blister et impression des données variables sur blister :**

Une fois que les deux films sont superposés, ils transitent à travers la station de soudage constituée par deux plaques, une supérieure ayant une surface cannelée et chauffée à température optimale par des résistances électriques et une autre inférieure.

Ces deux plaques permettent d'obtenir le soudage seulement dans les zones prévues en se rapprochant l'une de l'autre, tout en exerçant une pression sur les deux films assurant ainsi leur scellage.



En parallèle, les ponçons présents à l'intérieur des plaques, exercent une pression sur les deux films scellés. Grâce à la chaleur des plaques, il y a gravure des données variables de manière correcte.

Les plaques sont ensuite éloignées l'une de l'autre et la bande de blister transite à travers une station de refroidissement faite de plaques refroidies par un système hydraulique.



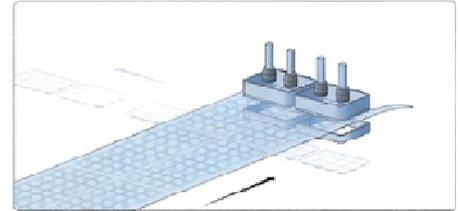
Figure 38 : Unité de scellage

D. Unité de découpe :

- Découpe des blisters :

Une pince spéciale introduit la bande de blisters dans la zone de découpe et positionne la dernière rangée de blisters sous la guillotine.

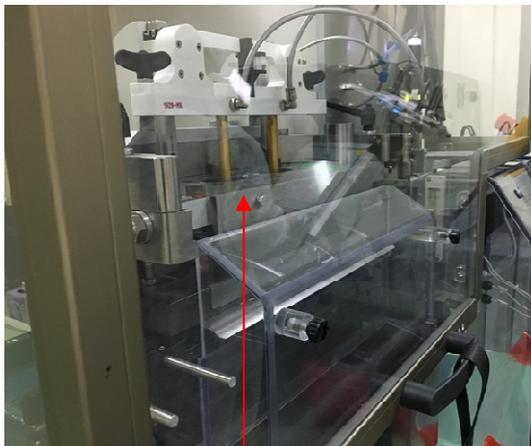
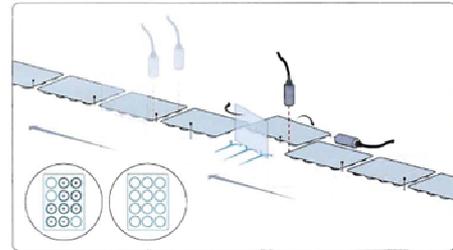
A travers un mouvement alterné, la lame inférieure est mise en contact avec la lame supérieure, ce qui va détacher les blisters individuels de la bande. Ils seront par la suite amenés vers le tapis de sortie.



Les déchets de découpe tombent par gravité dans un convoyeur.

- Système de déchet :

Les blisters non conformes détectés par les dispositifs de contrôle sont détournés du tapis de transfert par un système de rejet qui éjecte les blisters non conformes dans un convoyeur au moyen d'un jet d'air.



Unité de
découpe



Système de
déchets

Figure 39 : Unité de découpe

III.2. L'étuyeuse (encartonneuse) :

Le conditionnement secondaire est assuré par une encartonneuse HV horizontale à mouvement continu (CAM SAV), directement reliée à la blistéreuse nMX.

III.2.1. Composants :

Les principales pièces constituant l'encartonneuse figurent dans le schéma ci-dessous :

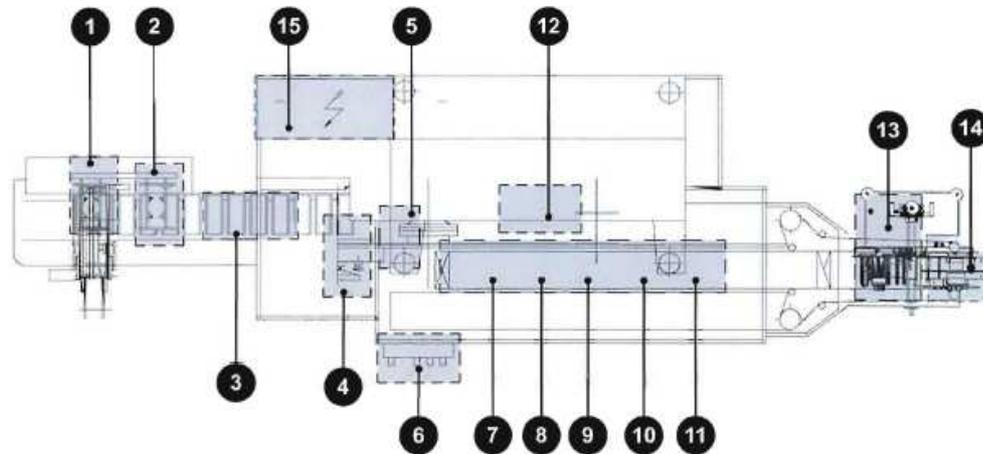


Figure 40 : Vue du haut de l'encartonneuse

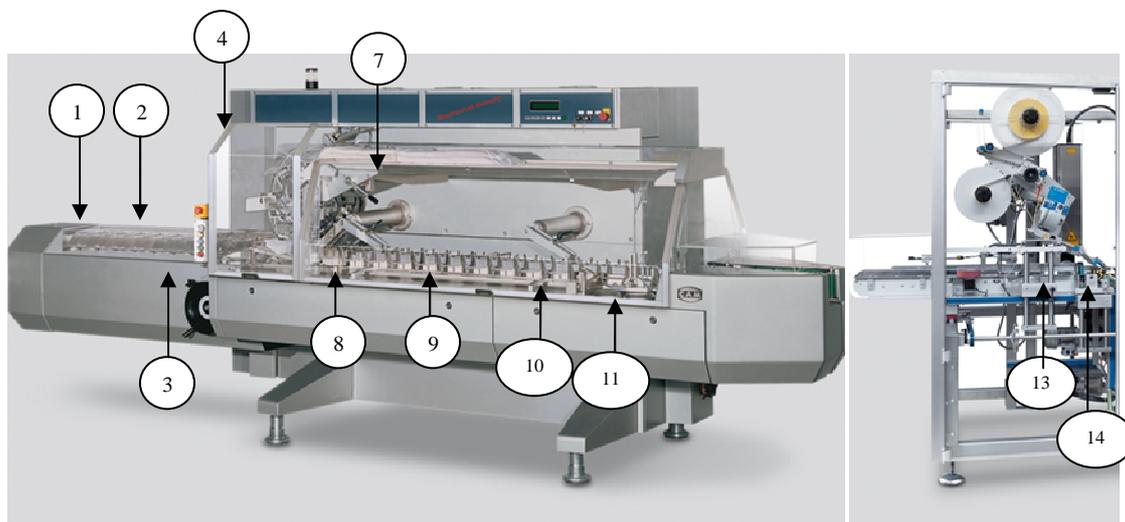


Figure 41 : L'encartonneuse HV

- | | |
|--|---|
| 1. Magasins blisters – automatique. | 9. Chaîne des étuis |
| 2. Magasin blisters – manuel | 10. Groupe d'impression des données variables |
| 3. Chaîne tiroirs | 11. Station des fermetures de l'étui |
| 4. Magasins notices | 12. Système d'élimination en rotation |
| 5. Prélèvement notice | 13. Groupe application vignettes |
| 6. Ecran et clavier de commande | 14. Groupe d'élimination |
| 7. Magasin étui | 15. PLC |
| 8. Zone introduction produit dans l'étui | |

III.2.2. Les contrôles présents sur la machine :

L'encartonneuse est munie de différents systèmes de contrôle dont l'emplacement de quelques un figure dans le schéma ci-dessous :

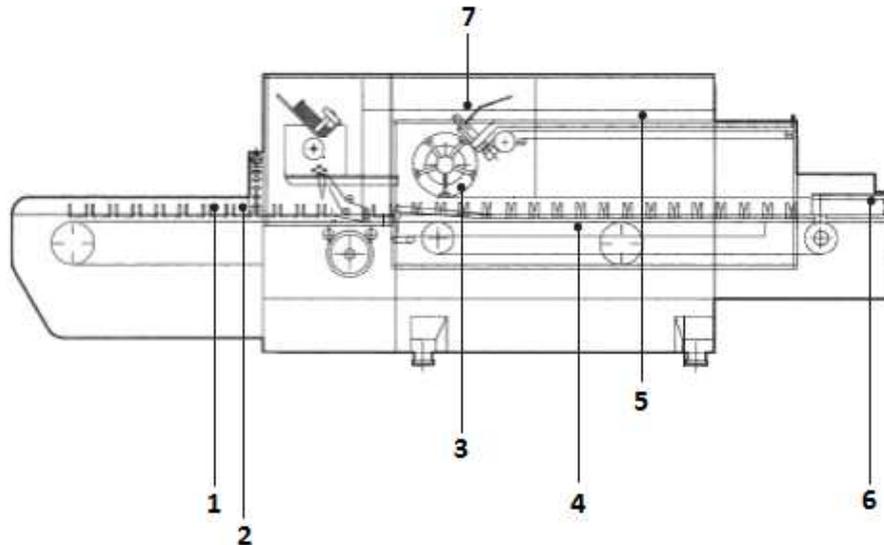


Figure 42 : Les différents contrôles présents sur l'encartonneuse

- | | |
|--|-------------------------------------|
| 1 : Contrôle présence produit | 5 : Contrôle de la charge des étuis |
| 2 : Contrôle position produit | 6 : Contrôle de l'élimination |
| 3 : Contrôle de l'air comprimé | 7 : Contrôle du prélèvement étui |
| 4 : Contrôle introduction effective produit dans l'étui. | |

Il existe également un système de contrôle de la présence de la vignette sur l'étui intégré au niveau de la vignetteuse.

III.2.3. Fonctionnement :

Selon les opérations effectuées, l'encartonneuse peut être divisée en cinq unités:

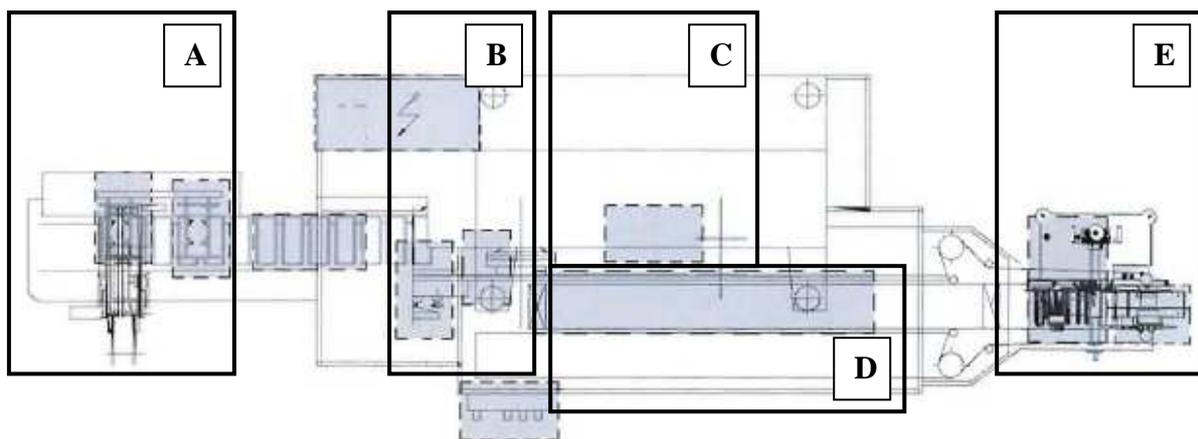


Figure 43 : Les cinq unités de l'encartonneuse

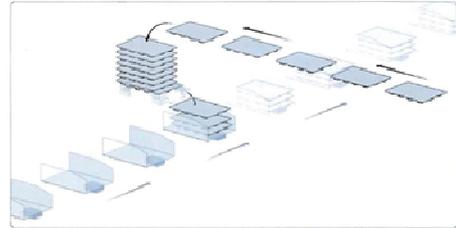
- | | |
|-------------------|--------------------------|
| A. Unité blisters | D. Unité de mise en étui |
| B. Unité notices | E. Unité de vignettage |
| C. Unité étui | |

A. Unité blister : elle est constituée de deux entrepôts :

- **Empilement blister pour l'insertion dans l'étui - entrepôt automatique :**

Les blisters, mis dans une seule ligne et à la même distance, arrivent à l'entrepôt à travers la bande d'alimentation reliée à la blistéreuse mise en amont.

Les blisters sont empilés au niveau de l'entrepôt par chute.



Une fois rempli, les blocs supérieurs se ferment alors que les deux blocs inférieurs s'ouvrent en libérant un nombre de blister correspondant à chaque format à l'intérieur du tiroir. Après, le bloc inférieur se ferme et s'ouvre le supérieur, de telle manière à charger le même nombre de blister déjà libérés.

Afin de maintenir l'alignement entre l'entrepôt blister et la chaîne tiroirs, nécessaire au lancement correct des blisters, l'entrepôt est équipé d'un système pendulaire, ce qui lui permet de rester perpendiculaire au tiroir pour délivrer les blisters. Ce moyen permet d'empiler les blisters sans arrêter la chaîne tiroirs pour le lancement.

- **Empilement blister pour l'insertion dans l'étui - entrepôt manuel :**

L'entrepôt manuel fonctionne selon le même processus que l'entrepôt automatique après qu'il soit alimenté manuellement par l'opérateur dans le cas où :

- ↪ Le conditionnement primaire et secondaire ne se font pas en même temps.
- ↪ Les blisters conformes sont rejetés dans le bac en cas d'arrêt de l'encartonneuse.

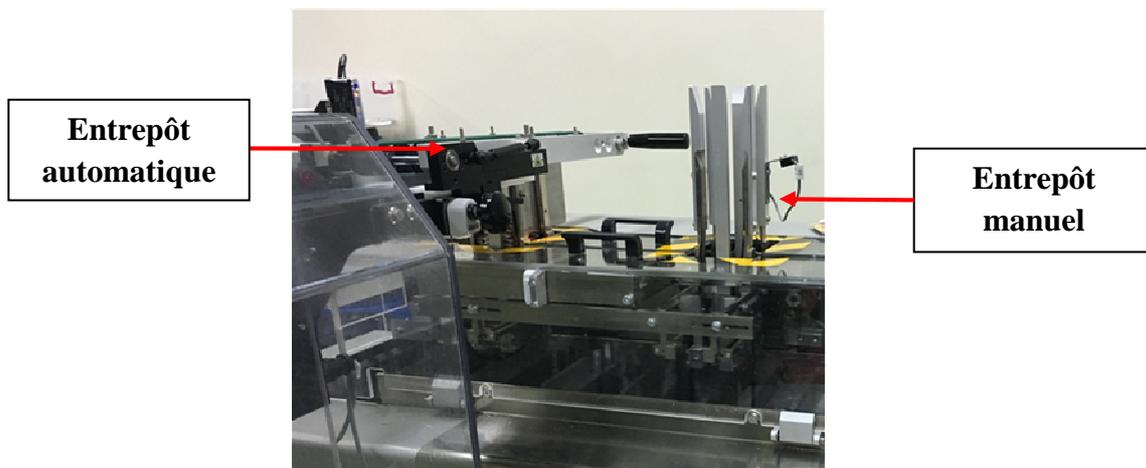


Figure 44 : Unité blister de l'encartonneuse

B. Unité notices :**- Préparation de la notice pour l'insertion dans l'étui :**

Une fois que le capteur détecte la présence du blister dans le tiroir (godet), une notice est prélevée, pliée puis conduite à proximité du tiroir contenant le produit, à travers des courroies.

Une pince, se trouvant sous le tiroir, saisit la notice et sa partie supérieure est pliée selon un angle de 90° de façon à entourer le blister.

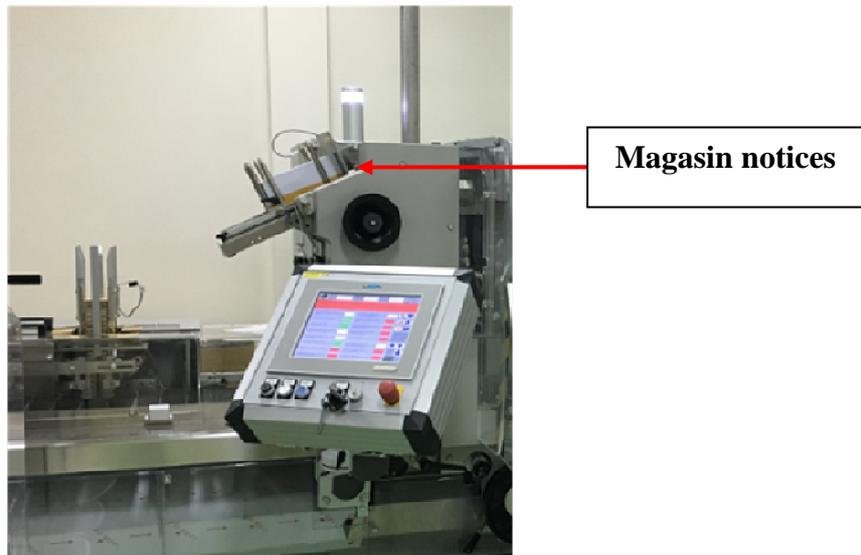
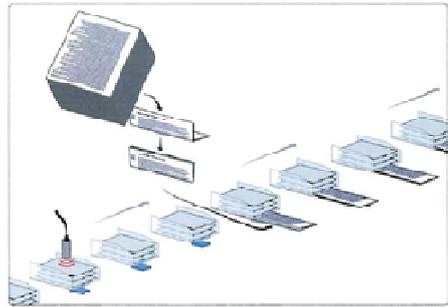
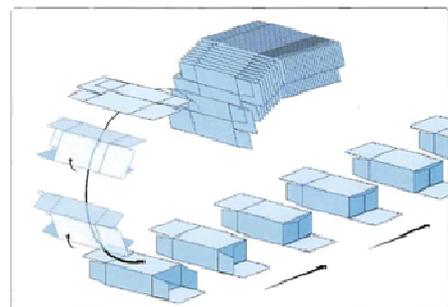


Figure 45 : Magasin de l'unité notice

C. Unité étui :**- Formage étui :**

Les étuis présents à l'intérieur de l'entrepôt sont prélevés par des bras munis de ventouses et montés sur un tambour rotatif. Ces bras, effectuent l'ouverture et le dépliage pendant la rotation du tambour.

L'étui, une fois formé, est inséré entre deux dents de la chaîne étuis qui le maintiennent ouvert et les rabats verticaux de l'étui, coté opérateur, sont fermés par un levier mécanique commandé.



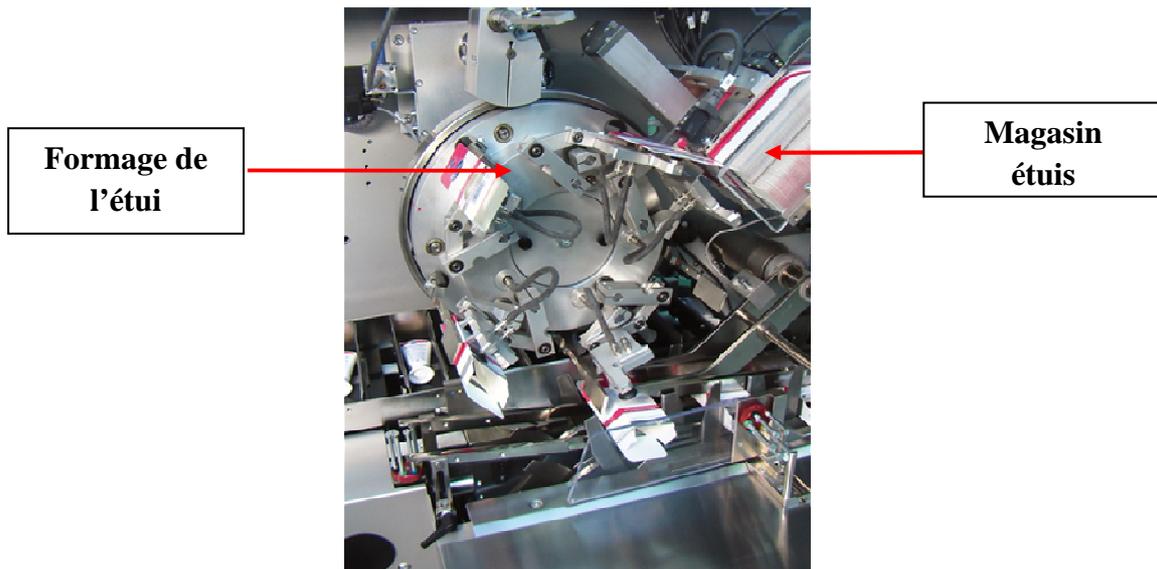
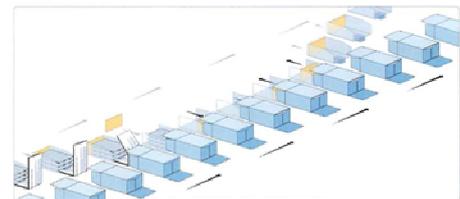


Figure 46 : Unité étui de l'encartonneuse

D. Poste de mise en étui :

- Introduction du produit dans l'étui :

Au moment où la chaîne tiroirs et la chaîne étuis, avançant au même temps, sont alliées entre elles, la pince qui retient les notices s'ouvre et un pousseur avance ce qui permet à la notice et au blister d'être insérés à l'intérieur de l'étui.

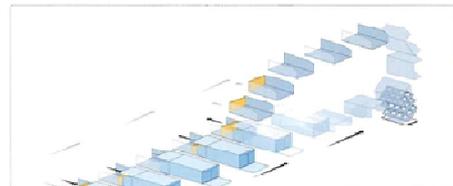


Le pousseur permet d'effectuer l'opération d'insertion sans arrêter la chaîne tiroirs. Il retourne à sa position initiale, une fois que l'insertion est terminée.

- Élimination en rotation des produits non conformes :

En cas de détection de produits (blister, notice) non conformes, le pousseur qui les introduit dans l'étui n'est pas activé.

Ils restent dans le godet qui en tournant à 180° les fait tomber par gravité à l'intérieur d'un récipient de récupération prévu à cet effet. Ce qui assure l'élimination des produits (blister, notice) non conformes avant leur introduction dans l'étui.

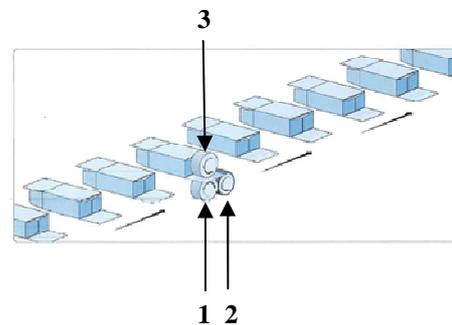


- **Impression des données variables sur l'étui, côté opérateur :**

Après leur remplissage et avant leur fermeture complète, les étuis transitent dans la station d'impression des données variables "côté opérateur".

Sur le rouleau porte-poinçons (1) est fixée une série de poinçons contenant les données à imprimer. En tournant, le rouleau met les poinçons au contact du rouleau encreur (2) ; ceux-ci reçoivent la quantité d'encre nécessaire pour l'impression.

Le rabat de l'étui côté opérateur passe à travers le rouleau porte-poinçons et un rouleau de contraste (3). La pression exercée par les deux rouleaux sur le rabat produit l'impression des données variables. La vitesse de rotation des poinçons, synchrone avec la vitesse d'avancement de l'étui, empêche la formation de bavures ainsi que la déformation de l'impression.



- **Clôture de l'étui -à l'encastrement :**

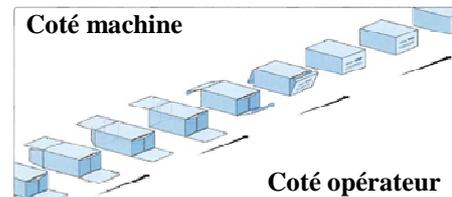
➤ **Côté opérateur :**

Quand l'étui rejoint le groupe de clôture, les rabats verticaux sont déjà fermés.

Le rabat horizontal inférieur est replié, en insérant sa première partie à l'intérieur de l'étui.

➤ **Côté machine :**

Deux bras, droit et gauche, ferment les rabats verticaux. Ensuite, le rabat horizontal supérieur est plié et inséré à l'intérieur de l'étui, en complétant sa clôture.



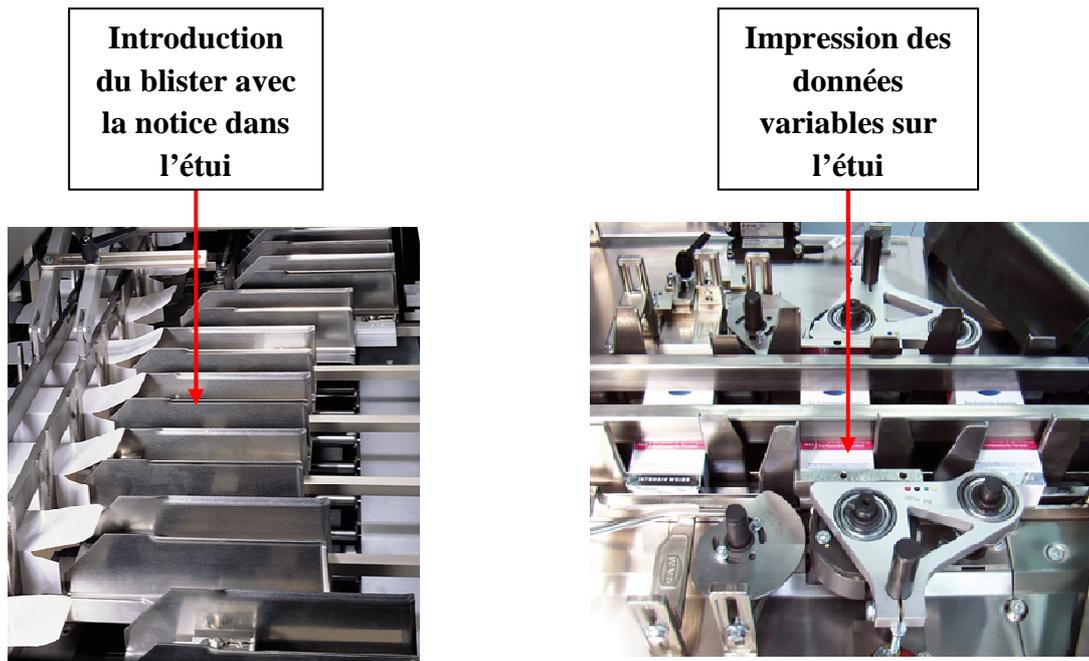


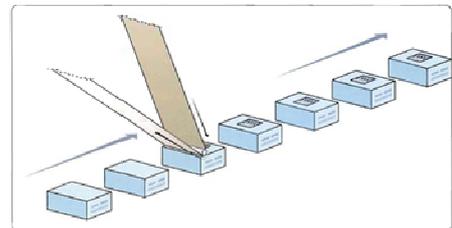
Figure 47 : Poste de mise en étui

E. Unité de vignettage :

- Application de l'étiquette sur l'étui :

A travers un système de rouleaux, le support étiquettes est maintenu en tension et conduit jusqu'à la lame de détachement. L'étiquette est détachée du support et appliquée sur un étui

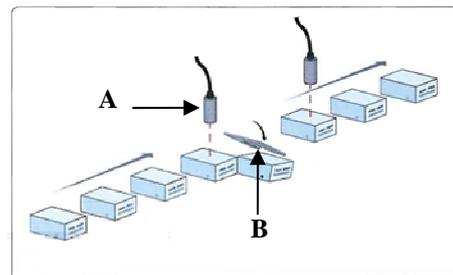
Le film de protection, après l'application de l'étiquette, est récupéré sur un dévidoir séparé.



- Élimination des étuis non conformes :

Un capteur (A), mis juste avant le conteneur de déchets, vérifie le passage des étuis, en lisant leur partie supérieure.

Ce système contrôle un clapet (B) qui s'abaisse pour dévier l'étui non conforme détecté vers le conteneur de déchets. Dans le cas contraire, il reste parallèle au tapis tout en laissant passer l'étui conforme.



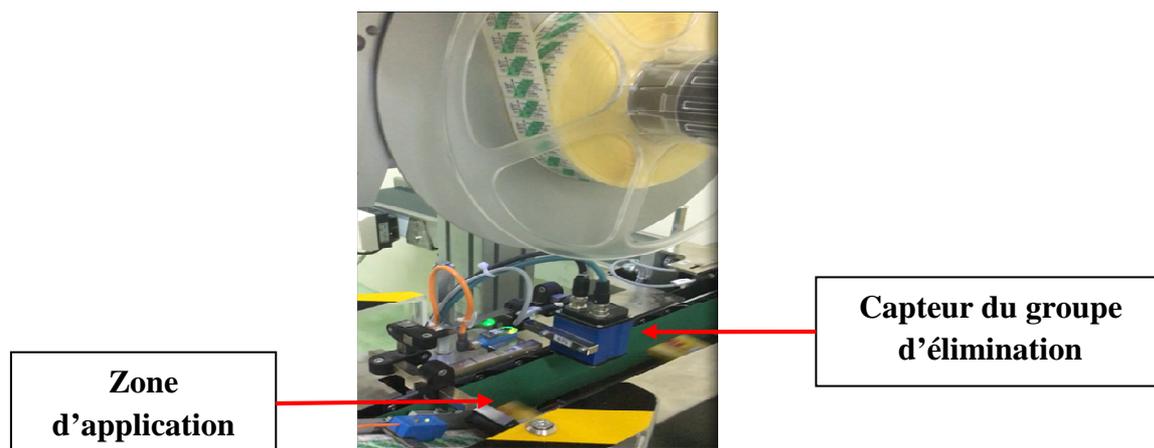
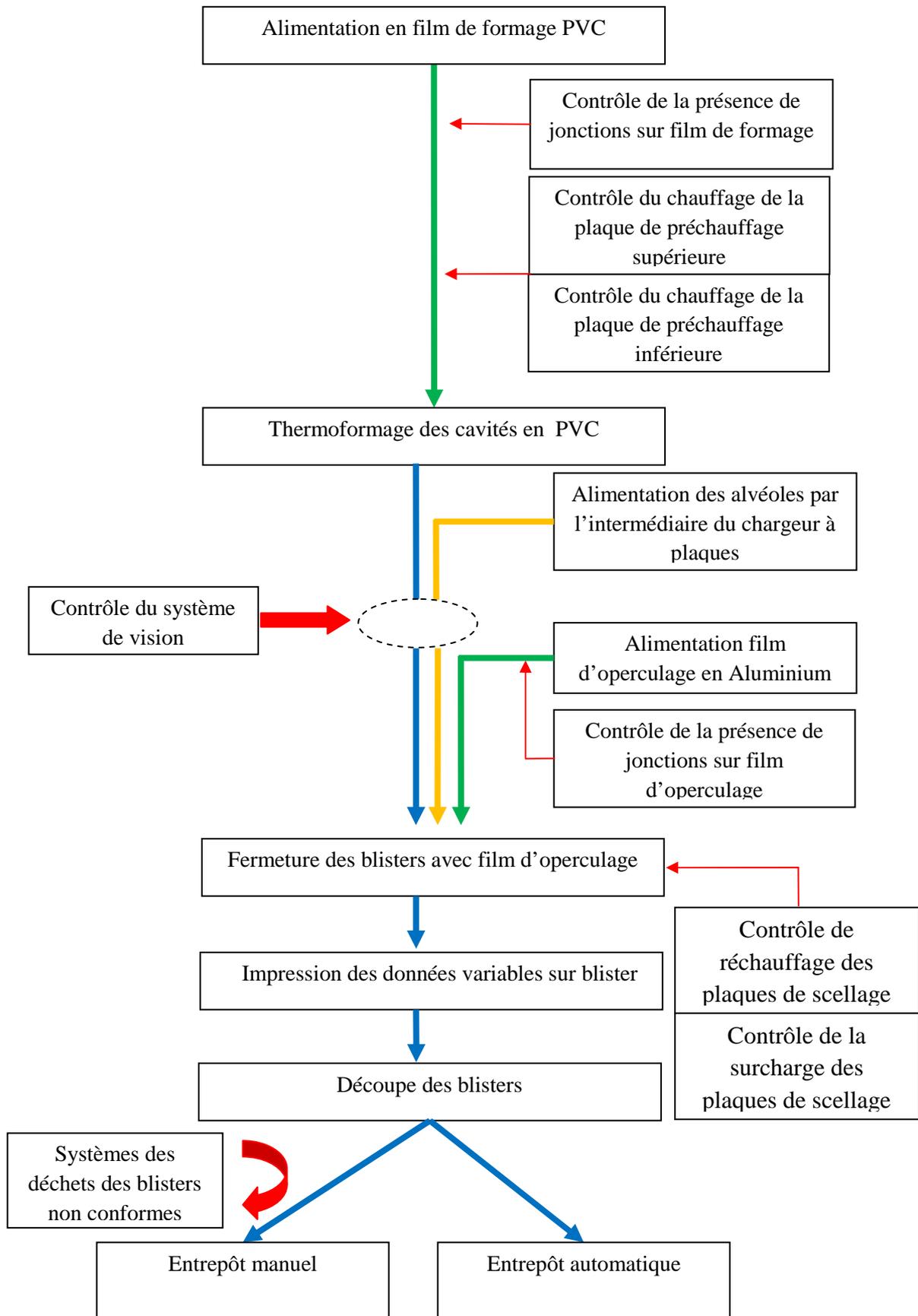


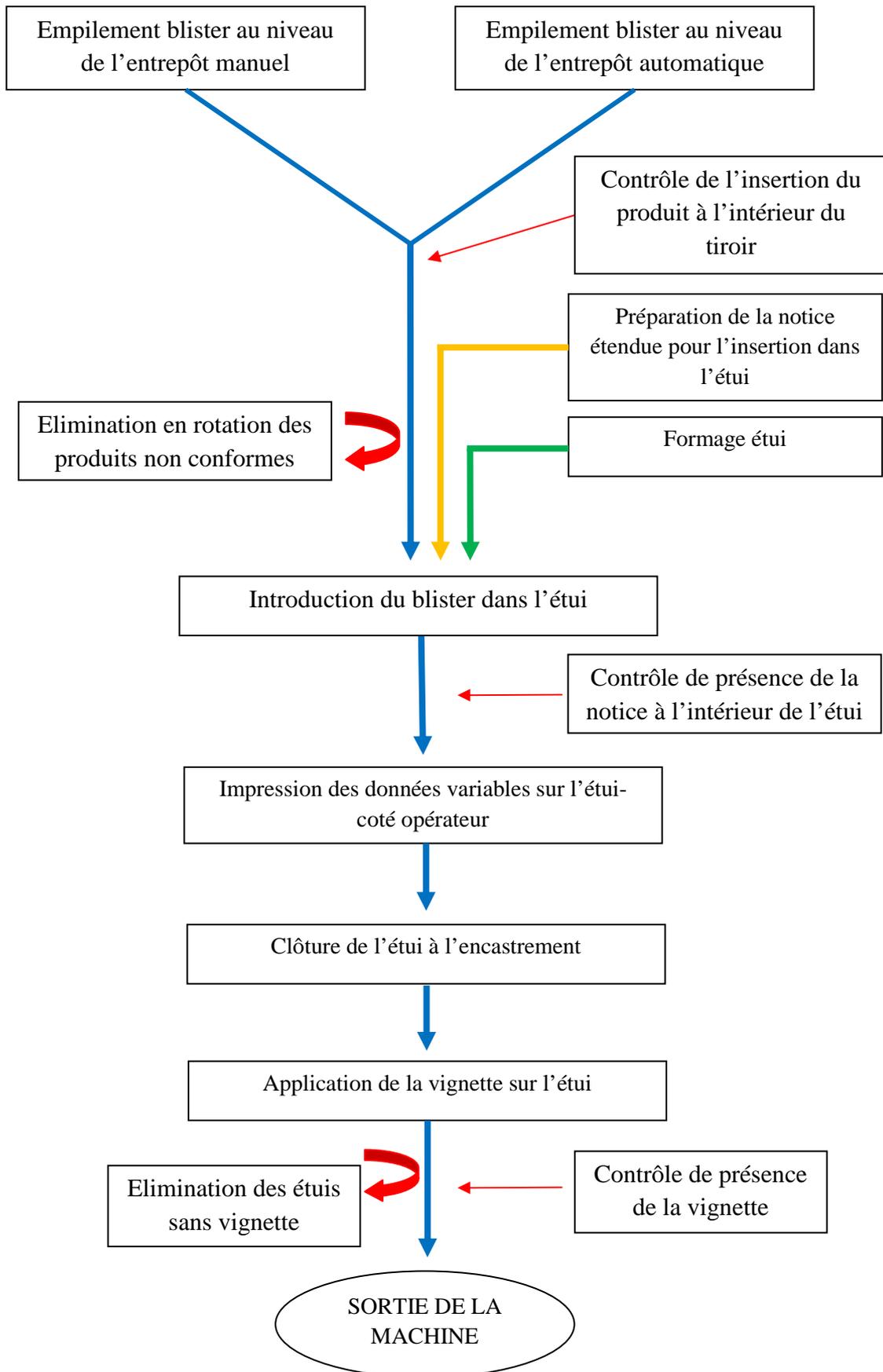
Figure 48 : Unité de vignettage

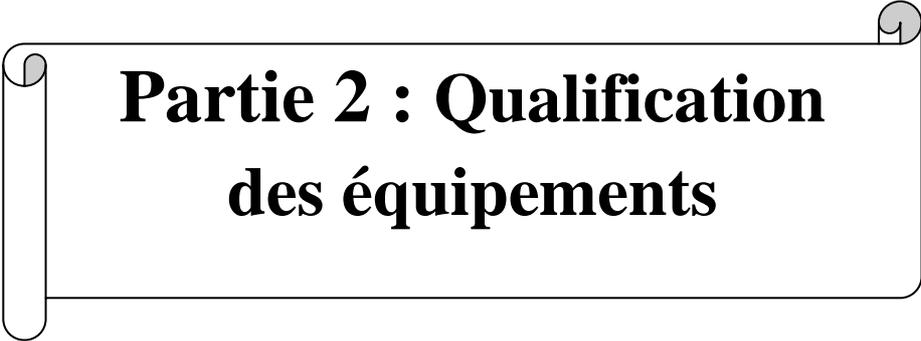
IV. Logigramme du conditionnement de la présente ligne :

➤ **Conditionnement primaire :**



➤ **Conditionnement secondaire :**





Partie 2 : Qualification des équipements

Après l'installation des équipements, ainsi que leur raccordement aux différents circuits (électrique, d'air, et du liquide de refroidissement), une batterie de vérifications et de tests est réalisée sur les équipements de la ligne visant à garantir que ces derniers, installés pour assurer des processus de production de l'utilisateur (client), possèdent les caractéristiques requises en phase d'étude (les aspects de la production et de l'entretien du système ainsi que la sécurité des opérateurs) .

I. Objectif de la qualification :

L'objectif de cette étude est de prouver que les équipements constituant la cinquième ligne de conditionnement des comprimés et des gélules des laboratoires MERINAL fonctionnent avec constance à l'intérieur des limites établies, et ce par l'exécution de différents tests et vérifications fixés par des protocoles déjà établis par le fournisseur.

II. Pré-requis de la qualification :

Avant le début des tests, les équipements devaient obéir aux conditions suivantes :

- Etre complets ;
- Etre alimentés avec suffisamment de produit ;
- Etre alimentés avec suffisamment d'article de conditionnements primaire et secondaire ;
- Des compteurs de production à zéro ;
- Fonctions et contrôles activés en fonction du format traité ;
- Absence d'alarmes et de conditions d'anomalie ;
- Niveau utilisateur connecté en mode « administrateur ».

III. Matériels et outils utilisés :

- Les équipements constituant la ligne :
 - Une blistéreuse nMX2 ;
 - Une étuyeuse HV1 ;
 - Une vignetteuse Etipack.

- La documentation nécessaire à la réalisation de la qualification :
 - Le manuel d'utilisation des équipements : qui inclut le mode d'emploi, la liste des pièces détachées et les différents schémas (électriques, pneumatiques, de refroidissement...).
 - Le protocole du : SAT, QI et QO rédigés par le fournisseur et approuvés par l'AQ des laboratoires MERINAL.
 - Les cahiers de routes des équipements.

IV. Méthodologie de qualification :

Les essais ont été effectués en parallèle sur l'ensemble des équipements en présence d'un représentant du fournisseur (CAM SAV) et un responsable de métrologie MERINAL pour chaque équipement. Les essais du SAT sont réalisés en premier lieu afin de clôturer la qualification de conception, suivis ensuite par les essais de la qualification d'installation, opérationnelle et enfin de performance.

Une codification des tests a été appliquée afin de ne pas encombrer la partie résultats avec les énoncés de chaque vérification.

IV.1. Qualification de conception :

Le fournisseur assure par la qualification de conception que les équipements ont été conçus selon les exigences réglementaires (BPF, FDA...) et celles du client. Avant d'être livrés à la firme pharmaceutique, les équipements ont déjà subi les tests du FAT. Une fois installée, la ligne de conditionnement a fait l'objet d'une batterie de tests représentant le SAT.

➤ SAT :

Il s'agit d'essais et d'inspections des systèmes ou des composants principaux de l'équipement, menés et documentés sur le site de production du médicament. Ils ont pour objectif la vérification complète du système au niveau mécanique, pneumatique, électrique, logiciel, fonctionnel et des performances. Ils sont réalisés par le fournisseur, pour contrôler la réalisation correcte du système par rapport au projet et aux demandes de l'utilisateur (URS).

Les éventuelles déviations sont communiquées aux bureaux compétents afin qu'elles puissent être évaluées et résolues et les éventuels tests non concluants ou non effectués seront inscrits dans le document du SAT.

Les différentes vérifications, énoncées dans le protocole et effectuées sur la blistéreuse et l'encartonneuse, peuvent être regroupées comme suit :

- Vérifications générales (QC-VG) :

On doit vérifier le raccordement correct aux utilités (QC-VG1) et s'assurer de la présence :

- De toutes les parties (QC-VG2) ;
- De la plaque et de l'exactitude de la déclaration CE (QC-VG3) ;
- Du manuel d'utilisation et d'entretien et de son intégrité (QC-VG4) ;
- Du schéma électrique et de la liste du matériel électrique installé (QC-VG5) ;
- Du schéma pneumatique et de la liste du matériel pneumatique installé (QC-VG6) ;
- Du schéma du circuit de refroidissement et de la liste des pièces de ce dernier (QC-VG7) ;
- Du schéma du circuit de lubrifications et de la liste des pièces de ce dernier (QC-VG8) ;
- De la documentation technique des appareils montés sur la machine (QC-VG9) ;

- De la documentation relative aux composants au contact du produit (QC-VG10) ;
 - De la liste des pièces de rechange prévues (QC-VG11) ;
 - De la documentation de la validation (QC-VG12) ;
 - Du Back up des programme PLC et OP (QC-VG13).
- Vérifications mécaniques (QC-VM) : on doit contrôler :
 - La correspondance entre les dimensions figurant sur le schéma et les dimensions réelles de la machine (QC-VM1);
 - La présence et l'installation correcte de tous les protecteurs fixes et mobiles (QC-VM2).
 - Vérifications électriques (QC-VE) : il s'agit de vérifier
 - La présence et l'exactitude de la plaque contenant les données de la machine (QC-VE1) ;
 - La présence du symbole 5063 CEI 417 à l'extérieure de l'armoire (QC-VE2) ;
 - Le fonctionnement correcte de l'interrupteur général et son verrouillage sur OFF (QC-VE3) ;
 - La présence de l'interblocage de sécurité (QC-VE4) ;
 - La présence de la lettre PE (EN60445) ou du symbole graphique 5019 de la CEI 60417 ou de couleur jaune/verte sur la borne d'alimentation pour le branchement du conducteur de protection (QC-VE5) ;
 - La compatibilité de la machine avec l'alimentation électrique (V, Hz) (QC-VE6) ;
 - L'impossibilité du redémarrage de la machine sans une action volontaire sur une commande spécifique (QC-VE7) ;
 - La priorité du bouton STOP à la commande START (si les deux boutons sont activés en même temps) (QC-VE8) ;
 - Le fonctionnement correct de chaque bouton d'urgence présent sur la machine (arrêt en toute sécurité) (QC-VE9).
 - Le fonctionnement correct de chaque protection mobile présente sur la machine (ouverture impossible lorsque la machine est en marche et inversement) (QC-VE10);
 - Le fonctionnement correct du signal d'association vers la machine située en aval (QC-VE11).
 - Vérifications logicielles (QC-VL) : on vérifie :
 - L'activation des messages d'alarme et de signalisation sur l'état de fonctionnement de la machine en fonction de leur objectif (QC-VL1) ;
 - Le fonctionnement correct des commandes de la machine (QC-VL2) ;
 - Le fonctionnement correct des données affichées par l'écran OP (QC-VL3) ;
 - L'accès limité aux opérateurs et autorisé par l'intermédiaire d'un mot de passe aux différentes pages, commandes et paramètres (QC-VL4) ;
 - La correspondance des limites de sélection des paramètres aux indications du manuel d'utilisation et d'entretien (QC-VL6) ;

- La sélection de tous les formats prévus sur la machine (QC-VL7).
- Vérifications des performances (QC-VP) : on vérifie :
 - La correspondance des caractéristiques de la production de l'ensemble des équipements à celles définies dans le projet et satisfaction des exigences requises pour le produit (QC-VP1).
 - Le fonctionnement correct des groupes d'éliminations (QC-VP2) :
 - ↳ Blistéreuse : le premier, le deuxième et le troisième groupe d'élimination pour les différentes raisons indiquées sur le manuel du SAT.
 - ↳ Encartonneuse : le groupe d'élimination rotatif et le groupe d'élimination final pour les différentes raisons indiquées sur le manuel.

La codification adoptée pour le SAT correspond à l'enchaînement suivant :

Étape de qualification (QC) - Type de vérification (VG/VM/VE/VL/VP) - Numéro de la vérification.

A la fin de toutes ces vérifications, les résultats obtenus sont résumés et documentés dans un rapport de qualification de conception dont l'approbation permet de procéder aux étapes suivantes de la qualification.

IV.2. Qualification d'installation :

➤ **But :**

Il s'agit de vérifier statiquement que l'installation du système est conforme à la conception approuvée et aux recommandations du fabricant et que la documentation correspondante est complète et correcte.

➤ **Procédure suivie :**

Un protocole de la QI a été élaboré décrivant les tests à réaliser et fixant tous les critères d'acceptation.

Les tests décrits dans le tableau (n°VI et VII) consistent à vérifier visuellement que tous les éléments installés sur l'équipement sont en accord avec les données techniques.

Au niveau de la blistéreuse, la vérification des zones de transitions a été effectuée à tous les niveaux où transite :

- a) Le médicament ;
- b) Le film de formage ;
- c) Le film de scellage ;
- d) Les blisters.

Au niveau de l'encartonneuse : le même enchaînement a été suivi (Tableau n°VII) et la vérification des zones de transition s'est effectuée au niveau:

- a) Des blisters ;
- b) Des notices ;
- c) Des étuis ;
- d) Des étiquettes.

La codification choisie pour la QI est comme suit :

étape de la qualification (QI) - équipement concerné par le test (B pour Blistéreuse / E pour Encartonneuse) - numéro du test.

➤ Blistéreuse :

Tableau VI : Les tests QI (blistéreuse)

Code		Tests	Critères d'acceptation
QI-B-01	QI-B-01.01	Méthodes pour réduire le contact du médicament avec les insectes, la poussière (cheveux, épiderme, résidus d'emballage, etc.)	Utilisations de protections fixes et mobiles dans les zones de transit du médicament.
	QI-B-01.02	Méthode pour réduire le contact du médicament avec les surfaces d'où se dégagent des substances.	Les zones de transit du médicament présentent les caractéristiques suivantes : <ul style="list-style-type: none"> • SS AISI 316L acier. • Food-grade polyuréthane non toxique. • Makrolon • Food-grade caoutchouc au silicone non toxique. • Anticordal aluminium anodisé UNI 3571. • PMMA plexiglass • Polystar T.A. • Delrin® (POM) • PLANOXAL 60 aluminium avec anodisation dure spéciale (G.H.A).
	QI-B-01.03	Méthode pour réduire le contact du médicament avec la contamination résultant de l'air comprimé des utilités.	Electrovannes installés dans des régions éloignées de la zone de transit du médicament.
	QI-B-01.04	Méthode pour réduire le contact du médicament avec le liquide du circuit de refroidissement.	Tous les points de refroidissement sont équipés d'un ou de plusieurs des caractéristiques suivantes : Les zones de passage du liquide : <ul style="list-style-type: none"> • Physiquement séparés des zones de transit. • Mises sous le plan de glissement du produit. • Mises à l'extérieur de la verticale de passage du produit.

	QI-B-01.05	Méthodes pour réduire le contact avec les lubrifiants.	<p>Tous les points de lubrifications présentent un ou plusieurs des caractéristiques suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ils sont physiquement séparés des zones de transit. • Ils sont mis sous le plan de glissement du produit. • Ils sont situés hors de la verticale de passage du produit.
	QI-B-01.06	Méthodes pour réduire l'altération des produits par des causes mécaniques	<p>Les zones de transition possèdent les caractéristiques suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Utilisation de surfaces non abrasives. • Utilisation de surfaces lisses et sans arrêtes vives. • Utilisation de surfaces radiées et sans arrêtes. • Utilisation de bandes à faible frottement.
	QI-B-02	Protection contre les perturbations électromagnétiques.	Présence de la déclaration et plaque CE sur l'équipement
	QI-B-03	<p>Vérifications du bon fonctionnement de l'écran opérateur : toutes les fonctions ont été vérifiées, comme :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Accès limité aux sélecteurs. - Accès limité aux compteurs - lot/ sous-lot. - Fiabilité des commandes suite à une coupure de courant. - Accès de l'utilisateur. - Déconnexion manuelle de l'utilisateur. - Déconnexion automatique de l'utilisateur... 	<ul style="list-style-type: none"> - L'accès à certaines commandes n'est accessible qu'au personnel autorisé. - L'accès à la page « Compteurs machines » et la remise à zéro des compteurs ne sont permis qu'au personnel autorisé. - Les paramètres restent inchangés après redémarrage de la machine. - L'accès n'est possible qu'avec un nom d'utilisateur et un mot de passe corrects - La déconnexion manuelle est effectuée en appuyant sur la touche spécifique. - La déconnexion automatique est effectuée après une période déterminée...

➤ **Encartonneuse :****Tableau VII : Les tests QI (encartonneuse)**

Code		Tests	Critères d'acceptation
QI-E-01	QI-E-01.01	Méthodes pour réduire le contact avec les lubrifiants	Utilisations de protections fixes et mobiles dans les zones de transit du médicament.
	QI-E-01.02	Méthodes pour réduire le frottement et l'altération des produits par des causes mécaniques	Les zones de transition possèdent les caractéristiques suivantes : <ul style="list-style-type: none"> • Utilisation de surfaces non abrasives. • Utilisation de surfaces lisses et sans arrêtes vives. • Utilisation de surfaces radiées et sans arrêtes. • Utilisation de bandes à faible frottement.
QI-E-02		Protection contre les perturbations électromagnétiques	Présence de la déclaration CE sur l'équipement
QI-E-03		Idem que la blistéreuse	Idem que la blistéreuse

Après l'exécution de chaque test, les résultats sont rapportés dans les fiches correspondantes et les écarts et les anomalies sont décrits le plus précisément possible.

Un rapport final sera émis en fin de la qualification d'installation attestant que toutes les données nécessaires ont été réunies, que la qualification du système a été effectuée et que toutes les non conformités critiques ont été relevées et enregistrées. Ce rapport documente le résultat final, qui une fois concluant, permet de clôturer la qualification d'installation.

IV.3. Qualification opérationnelle :

➤ **But :**

- Démontrer un fonctionnement satisfaisant des équipements dans la plage de fonctionnement normale ainsi que dans les conditions les plus défavorables (vérification dynamique).
- Achever les procédures d'exploitation, d'étalonnage, d'entretien, de nettoyage, de maintenance et de formation.

➤ **Procédure suivie :**

Les différents essais, décrits par le protocole QO, peuvent être divisés en deux catégories : les essais réalisés dans les conditions normales et ceux réalisés dans les conditions dégradées.

- **En conditions normales :** les différents capteurs et détecteurs sont testés séparément et leur bon fonctionnement est évalué. Ces essais sont réalisés en fonctionnement normal de la ligne en créant des défauts de fabrication. Par exemple : pour tester le contrôle du système de vision, on supprime quelques comprimés des alvéoles avant leur arrivée au système de vision, et on s'assure que les blisters non conformes sont rejetés.
- **En conditions dégradées :** les tests réalisés en fonctionnement dégradé concernent les coupures des réseaux électriques qui sont simulées en débranchant les différents fils reliés aux capteurs ou en les shuntant avec d'autres fils en suivant les indications présentes sur le protocole de la QO.
En rétablissant les conditions initiales des différents branchements et après avoir réarmé l'équipement, chaque élément de la ligne doit redémarrer sans dommage pour le processus et les opérateurs.

La codification choisie pour la QO est comme suit :

Étape de la qualification (QO) - équipement concerné par le test (B pour Blistéreuse / E pour Encartonneuse) - L'unité au niveau de laquelle est effectuée le test - numéro du test.

IV.3.1. Les essais réalisés dans les conditions normales :

➤ Blistéreuse :

Tableau VIII : Les tests QO dans les conditions normales (blistéreuse)

Unité	Code	Tests	Critères d'acceptation
Unité de formage (A)	QO-B-A1	Contrôle du réchauffage de la plaque de préchauffage inférieure : <ul style="list-style-type: none"> - Diminuer la température de 10°C. - Rétablir la valeur correcte de la température. - Augmenter la température de 10°C. - Rétablir la valeur correcte de la température. 	<ul style="list-style-type: none"> - Démarrage inhibé de la machine si la T° est augmentée ou diminuée de 10°C + affichage du message «T° erronée pré-chauffage inférieur » - Démarrage de la machine lorsque la température correcte est rétablie.
	QO-B-A2	Contrôle du réchauffage de la plaque de préchauffage supérieure : <ul style="list-style-type: none"> - Diminuer la température de 10°C. - Rétablir la valeur correcte de la température. - Augmenter la température de 10°C. - Rétablir la valeur correcte de la température. 	<ul style="list-style-type: none"> - Démarrage inhibé de la machine si la T° est augmentée ou diminuée de 10°C + affichage du message «T° erronée pré-chauffage supérieur » - Démarrage de la machine lorsque la température correcte est rétablie.
	QO-B-A3	Contrôle de l'exactitude du centrage transversal du film de formage : <ul style="list-style-type: none"> - Mettre la machine en marche. - Décentrer le film de formage dans les limites du système 	<ul style="list-style-type: none"> - Le film est centré par le système FIFE. - Les blisters produits dans cette séquence sont rejetés. - Augmentation du nombre de blisters éjectés au niveau des compteurs.
	QO-B-A4	Contrôle de la présence des jonctions sur le film de formage : <ul style="list-style-type: none"> - Créer une jonction sur le film de formage. - Démarrer la machine. 	<ul style="list-style-type: none"> - Rejet des blisters contenant la jonction sur leur film de formage et ceux appartenant au pas précédent. - Augmentation du nombre de blisters éjectés au niveau des compteurs.

Unité de transfert pincés et chargeur (B)	QO-B-B1	<p>Contrôle du système de vision :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Enlever quelques comprimés de leurs alvéoles en amont du système de contrôle. - Insérer quelques comprimés non conformes dans les alvéoles en amont du système de contrôle. 	<ul style="list-style-type: none"> - Rejet des blisters non conformes. - Augmentation du nombre de blisters éjectés au niveau des compteurs.
	QO-B-B2	<p>Contrôle de l'exactitude de la fermeture de la troisième pince :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mettre la machine en marche et soulever le contraste mobile de la troisième pince. - Positionner le contraste mobile de la troisième pince et mettre la machine en marche. 	<ul style="list-style-type: none"> - Arrêt de la machine + affichage du message « 3^{ème} PINCE HORS PAS ». - Démarrage de la machine + Rejet des blisters présents entre la zone de scellage et la 3^{ème} pince. - Augmentation du nombre de blisters éjectés au niveau des compteurs.
Unité de scellage (C)	QO-B-C1	<p>Contrôle du réchauffage de la plaque de scellage :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diminuer la température de 10°C. - Rétablir la valeur correcte de la température. - Augmenter la température de 10°C. - Rétablir la valeur correcte de la température 	<ul style="list-style-type: none"> - Démarrage inhibé de la machine si la température est augmentée ou diminuée de 10°C avec affichage du message « T° erronée scellage » - Démarrage de la machine lorsque la température correcte est rétablie.
	QO-B-C2	<p>Contrôle de l'exactitude du centrage transversal du film d'opercule :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mettre la machine en marche. - Décentrer le film d'opercule dans les limites du système. 	<ul style="list-style-type: none"> - Le film est centré par le système FIFE. - Les blisters produits dans cette séquence sont rejetés. - Augmentation du nombre de blisters éjectés au niveau des compteurs.
	QO-B-C3	<p>Contrôle de la pression de la station de scellage :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Simuler l'absence de pression en abaissant le niveau de pression. - Mettre la machine en marche. - Rétablir la valeur correcte de la pression. 	<ul style="list-style-type: none"> - Démarrage inhibé de la machine si la pression descend au dessus du seuil d'acceptation avec affichage du message « ALARME PRESSION MIN EN SCELLAGE ». - Démarrage de la machine lorsque la pression correcte est rétablie. - Rejet des blisters présents dans la zone de scellage

			et augmentation du nombre de blisters éjectés au niveau des compteurs.
QO-B-C4	<p>Contrôle de la surcharge de la plaque de soudage – Zone antérieure gauche :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Simuler une surcharge dans la zone antérieure gauche en débranchant le fil correspondant. - Rebrancher le fil - Réaliser une soudure manuelle. - Mettre la machine en marche. 		<ul style="list-style-type: none"> - Arrêt de la machine + affichage du message « SURCHARGE SCELLAGE ». - Démarrage de la machine inhibé + affichage du message « EXÉCUTER UNE SOUDURE MANUELLE ». - Démarrage de la machine - Rejet des blisters présents dans la zone de scellage et augmentation du nombre de blisters éjectés au niveau des compteurs.
QO-B-C5	<p>Contrôle de la surcharge de la plaque de soudage – Zone postérieure gauche :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Simuler une surcharge dans la zone postérieure gauche en débranchant le fil correspondant. - Rebrancher le fil. - Réaliser une soudure manuelle. - Mettre la machine en marche. 		<ul style="list-style-type: none"> - Arrêt de la machine + affichage du message « SÉCURITÉ POSTE DE SCELLAGE ». - Démarrage de la machine inhibé + affichage du message « EXÉCUTER UNE SOUDURE MANUELLE ». - Démarrage de la machine - Rejet des blisters présents dans la zone de scellage et augmentation du nombre de blisters éjectés au niveau des compteurs.
QO-B-C6	<p>Contrôle de la surcharge de la plaque de soudage – Zone antérieure droite :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Simuler une surcharge dans la zone antérieure droite en débranchant le fil correspondant. - Rebrancher le fil. - Réaliser une soudure manuelle. - Mettre la machine en marche. 		<ul style="list-style-type: none"> - Arrêt de la machine + affichage du message « SÉCURITÉ POSTE DE SCELLAGE ». - Démarrage de la machine inhibé + affichage du message « EXÉCUTER UNE SOUDURE MANUELLE ». - Démarrage de la machine. - Rejet des blisters présents dans la zone de scellage et augmentation du nombre de blisters éjectés au niveau des compteurs.

	QO-B-C7	<p>Contrôle de la surcharge de la plaque de soudage – Zone postérieure droite :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Simuler une surcharge dans la zone postérieure droite en débranchant le fil correspondant. - Rebrancher le fil. - Réaliser une soudure manuelle. - Mettre la machine en marche. 	<ul style="list-style-type: none"> - Arrêt de la machine + affichage du message « SÉCURITÉ POSTE DE SCELLAGE ». - Démarrage de la machine inhibé + affichage du message « EXÉCUTER UNE SOUDURE MANUELLE ». - Démarrage de la machine. - Rejet des blisters présents dans la zone de scellage et augmentation du nombre de blisters éjectés au niveau des compteurs.
	QO-B-C8	<p>Contrôle de la présence des jonctions sur le film d'operculage :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Créer une jonction sur le film d'operculage - Démarrer la machine. 	<ul style="list-style-type: none"> - Rejet des blisters contenant la jonction sur leur film d'operculage et ceux appartenant au pas précédent. - Augmentation du nombre de blisters éjectés au niveau des compteurs.
Unité de découpe (D)	QO-B-D1	<p>Contrôle position bande découpe :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Simuler une mauvaise position de la bande près de la station de découpe en débranchant le fil correspondant. - Rebrancher le fil et mettre la machine en marche. 	<ul style="list-style-type: none"> - Démarrage inhibé de la machine avec affichage du message « POSITION BANDE BLISTERS ». - Démarrage de la machine + Rejet des blisters présents à l'entrée de l'unité de découpe.
	QO-B-D2	<p>Contrôle expulsion effectuée – blister vides/incomplets :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Démarrer la machine et produire des blisters vides/incomplets. - Débrancher le capteur. - Rebrancher le capteur. 	<ul style="list-style-type: none"> - Arrêt de la machine + rejets de blister dans la deuxième station d'élimination. - Le message « EJECTION BLISTER INCOMPLET NON EFFECTUÉE ». - Démarrage de la machine lorsque le capteur est rebranché.
L'ensemble de l'équipement (G)	QO-B-G1	<p>Méthode pour réduire l'exposition prolongée du médicament à la température en cas d'arrêt :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mettre en marche la machine et attendre qu'elle atteigne sa vitesse normale de production puis arrêter la machine. 	<ul style="list-style-type: none"> - Arrêt de la machine. - Eloignement des plaques de scellage du tapis de blisters. - Eloignement des plaques de préchauffage du film de formage.

➤ Encartonneuse :

Tableau IX : Les tests QO dans les conditions normales (encartonneuse)

Unité	Code	Test	Critères d'acceptation
Unité blisters (A)	QO-E-A1	Contrôle de l'insertion du produit à l'intérieur du tiroir : - Supprimer des blisters des tiroirs avant qu'ils soient contrôlés. - Démarrer la machine.	- Non prélèvement de la notice et de l'étui correspondant.
Unité notices (B)	QO-E-B1	Contrôle de l'exactitude du code supérieur de la notice : - Simuler un défaut de code (code différent, erroné, illisible ou absent). - Démarrer la machine.	- Rejet en rotation des notices ayant un mauvais code supérieur.
Unité étui (C)	QO-E-C1	Contrôle de l'exactitude du code de l'étui : - Simuler un défaut de code (code différent, erroné, illisible ou absent). - Démarrer la machine.	- Rejet des étuis ayant un mauvais code. - augmentation du nombre des étuis éliminés au niveau des compteurs.
Unité de l'encartonnement (D)	QO-E-D1	Contrôle "présence notice" à l'intérieur de l'étui : - Supprimer une notice de l'étui avant qu'elle soit vérifiée par le dispositif de contrôle. - Démarrer la machine.	- Rejet des étuis sans notice+ augmentation du nombre des étuis éliminés au niveau des compteurs.
	QO-E-D2	Contrôle "présence du produit" dans l'étui : - Retirer un produit de l'étui avant le contrôle de la présence produit dans l'étui. - Démarrer la machine.	- Rejet de l'étui vide + augmentation du nombre des étuis éliminés au niveau des compteurs.
Unité de vignettage (E)	QO-E-E1	Contrôle exactitude de l'étiquette : 1. Produire un étui avec une étiquette portant des données imprimées non conformes sur l'étui et démarrer la machine.	1. Rejet de l'étui avec l'étiquette non conforme + augmentation du nombre des étuis éliminés au niveau des compteurs. 2. Rejet de l'étui sans étiquette + augmentation du

		2. Empêcher l'application de l'étiquette sur l'étui et démarrer la machine.	nombre des étuis éliminés au niveau des compteurs.
	QO-E-E2	Contrôle de l'élimination : 1. Simuler une panne du dispositif d'élimination en pontant le fil correspondant avec un autre et produire un produit non conforme. 2. Enlever le pont, éliminer le produit non conforme et démarrer la machine	1. Arrêt de la machine + affichage du message «CONTROLE EJECTION EFFECTIVE ». 2. Démarrage de la machine.

IV.3.2. Les tests réalisés en fonctionnement dégradé :

➤ Blistéreuse:

Tableau X : Les tests QO en fonctionnement dégradé (blistéreuse)

Unité	Code	Tests	Critères d'acceptation
Unité de formage (A)	QO-B-A1	Autodiagnostic avec logique positive du réchauffage de la plaque de préchauffage inférieure : - Débranchement du fil correspondant. - Rebranchement du fil correspondant.	- Arrêt de la machine au débranchement du fil+ affichage du message «T° erronée pré-chauffage inférieur » - Redémarrage de la machine après rebranchement du fil.
	QO-B-A2	Autodiagnostic avec logique positive du réchauffage de la plaque de préchauffage supérieure : - Débranchement du fil correspondant. - Rebranchement du fil correspondant.	- Arrêt de la machine au débranchement du fil + affichage du message «T° erronée pré-chauffage supérieur ». - Redémarrage de la machine après rebranchement du fil.
	QO-B-A3	Autodiagnostic matériel du contrôle centrage transversal du film de formage : - Débranchement du fil correspondant. - Rebranchement du fil correspondant.	- Arrêt de la machine au débranchement du fil + affichage du message « ALARME FIFE MATÉRIAU DE FORMAGE». - Redémarrage de la machine après rebranchement du fil.
	QO-B-A4	Autodiagnostic avec logique PLC du contrôle de la présence des jonctions sur le film de formage :	- Arrêt de la machine+ affichage du message «VÉRIFIER CAPTEURS JONCTION MATÉRIAU

		<ul style="list-style-type: none"> - Obscurcir le capteur. - Restaurer la lecture correcte du capteur et mettre la machine en marche. 	<p>DE FORMAGE».</p> <ul style="list-style-type: none"> - Démarrage de la machine. - Rejet des blisters contrôlés lors de l'anomalie et augmentation du nombre de blisters éjectés au niveau des compteurs.
Unité de transfert pinces et chargeur (B)	QO-B-B1	<p>Autodiagnostic matériel du système de vision :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Débranchement du fil correspondant. - Rebranchement du fil correspondant. 	<ul style="list-style-type: none"> - Arrêt de la machine + affichage du message « alarme contrôle présence produit ». - Démarrage de la machine après rebranchement
	QO-B-B2	<p>Autodiagnostic avec logique PLC du signal de phase de contrôle lecture camera :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Donner des impulsions au capteur et détacher le fil correspondant sur la machine en marche. 2. Rebrancher le fil correspondant. 3. Débrancher le fil correspondant après arrêt de la machine. 4. Rebrancher le fil correspondant. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Arrêt de la machine+ affichage du message « ERREUR SHIFT REGISTRE DE COUPE ». 2. Rejet des blisters non conformes +Augmentation du nombre de blisters éjectés au niveau des compteurs. 3. Démarrage de la machine+ affichage du message « ERREUR REGISTRE A DECALAGE DE DECOUPE » Puis idem que 1. 4. Rejet des blisters non conformes +Augmentation du nombre de blisters éjectés au niveau des compteurs.
	QO-B-B3	<p>Autodiagnostic avec logique positive du contrôle de la fermeture correcte de la troisième pince :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Débranchement du fil correspondant. - Rebranchement du fil correspondant. 	<ul style="list-style-type: none"> - Arrêt de la machine au débranchement du fil + affichage du message « 3^{ème} PINCE HORS PAS ». - Redémarrage de la machine après rebranchement du fil + Rejet des blisters présents entre la zone de scellage et la 3^{ème} pince. - Augmentation du nombre de blisters éjectés au niveau des compteurs.
Unité de scellage	QO-B-C1	<p>Autodiagnostic avec logique positive du réchauffage de la plaque de soudage :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Débranchement du fil correspondant. 	<ul style="list-style-type: none"> - Arrêt de la machine au débranchement du fil + affichage du message «T° erronée scellage ». - Redémarrage de la machine après rebranchement du

(C)		- Rebranchement du fil correspondant.	fil.
	QO-B-C2	Autodiagnostic matériel du contrôle centrage transversal du film d'opercutage : - Débranchement du fil correspondant. - Rebranchement du fil correspondant.	- Arrêt de la machine au débranchement du fil + affichage du message « ALARME FIFE MATÉRIAU D'OPERCULAGE ». - Redémarrage de la machine après rebranchement du fil.
	QO-B-C3	Autodiagnostic avec logique positive du contrôle de la pression de la station de soudage : - Débranchement du fil correspondant. - Rebranchement du fil correspondant.	- Arrêt de la machine + affichage du message « ALARME PRESSION MIN EN SCELLAGE». - Redémarrage de la machine après rebranchement du fil. - Rejet des blisters présents dans la zone de scellage et augmentation du nombre de blisters éjectés au niveau des compteurs.
	QO-B-C4	Autodiagnostic avec logique PLC de la surcharge de la plaque de soudage – Zone Antérieure Gauche : - Débrancher le fil et le ponter sur un autre fil pour simuler une panne du capteur. - Rebrancher le fil. - Réaliser une soudure manuelle et mettre la machine en marche.	- Arrêt de la machine + affichage du message « DEFAUT DETECTEUR POSTE DE SCELLAGE ». - Démarrage de la machine inhibé + affichage du message « EXÉCUTER UNE SOUDURE MANUELLE ». - Démarrage de la machine - Rejet des blisters présents dans la zone de scellage et augmentation du nombre de blisters éjectés au niveau des compteurs.
	QO-B-C5	Autodiagnostic avec logique PLC de la surcharge de la plaque de soudage – Zone Postérieure Gauche : - Idem que QO-B-C4	- Idem que QO-B-C4
	QO-B-C6	Autodiagnostic avec logique PLC de la surcharge de la plaque de scellage – Zone Antérieure Droite : - Idem que QO-B-C4	- Idem que QO-B-C4 .
	QO-B-C7	Autodiagnostic avec logique PLC de la surcharge de la	- Idem que QO-B-C4 .

		plaque de scellage – Zone Postérieure Droite : - Idem que QO-B-C4 .	
	QO-B-C8	Autodiagnostic avec logique PLC de la phase de contrôle surcharge de la station de scellage : - Débranchement du fil correspondant. - Rebranchement du fil correspondant.	- Arrêt de la machine au débranchement du fil + affichage du message «CONTRÔLE DE PHASE SÉCURITÉ POSTE DE SCELLAGE». - Redémarrage de la machine après rebranchement du fil.
	QO-B-C9	Autodiagnostic avec logique PLC du contrôle de la présence des jonctions sur le film d'operculage : - Obscurcir le capteur. - Restaurer la lecture correcte du capteur et mettre la machine en marche.	- Arrêt de la machine+ affichage du message «VÉRIFIER CAPTEURS JONCTION MATÉRIAU D'OPERCULAGE». - Démarrage de la machine. - Rejet des blisters contrôlés lors de l'anomalie et augmentation du nombre de blisters éjectés au niveau des compteurs.
Unité de découpe (D)	QO-B-D1	Autodiagnostic avec logique PLC du contrôle expulsion effectuée – blister vides/incomplets : - Obscurcir le capteur. - Restaurer la lecture correcte du capteur et mettre la machine en marche.	- Arrêt de la machine + affichage du message « VERIFIER LA PHOTOCCELLULE DU MANQUE EJECTION BLISTER INCOMPLET». - Démarrage de la machine lorsque la lecture du capteur est rétablie.
	QO-B-D2	Autodiagnostic redondante du contrôle expulsion effectuée – blisters vides : - Créer des blisters vides/incomplets puis obscurcir le capteur. - Restaurer la lecture correcte du capteur	- Arrêt de la machine + affichage du message « EJECTION BLISER INCOMMPLET NON EFFECTUÉE». - Démarrage de la machine lorsque la lecture du capteur est rétablie.
L'ensemble de l'équipement (G)	QO-B-G2	Gestion de la machine suite à une coupure de courant : - Mettre en marche la machine et attendre qu'elle atteigne sa vitesse normale de production. - Simuler une coupure de courant en mettant la machine hors tension. - Mettre la machine en marche.	- Tous les blisters sur lesquelles on ne peut pas garantir la conformité sont rejetés.

➤ Encartonneuse :

Tableau XI : Les tests QO en fonctionnement dégradé (encartonneuse)

Unité	Code	Test	Critères d'acceptation
Unité blisters (A)	QO-E-A1	Autodiagnostic avec logique PLC insertion manquantes des blisters à l'intérieur du tiroir : - Ponter le fil correspondant avec un autre. - Enlever le pont et démarrer la machine.	1. Arrêt de la machine + affichage du message « AUTOTEST PHASE PALPEUR PRODUIT ». 2. Rejet en rotation des produits présents dans le tiroir au moment
Unité notices (B)	QO-E-B1	Autodiagnostic avec logique positive du contrôle de l'exactitude du code supérieur de la notice : 1. Débrancher le fil correspondant. 2. Rebrancher le fil correspondant.	1. Rejet des notices et produits. 2. Fonctionnement correct du contrôle.
	QO-E-B2	Autodiagnostic avec logique du PLC du capteur de phase contrôle code notice : 1. Débrancher le fil correspondant. 2. Rebrancher le fil correspondant.	1. Arrêt de la machine + affichage du message « AUTOTEST PHASE LECTURE CODE NOTICE SUPÉRIEUR ». 2. Démarrage de la machine + Rejet des étuis contenant les notices contrôlées pendant l'anomalie.
Unité étui (C)	QO-E-C1	Autodiagnostic avec logique positive du contrôle de l'exactitude du code de l'étui : 1. Débrancher le fil correspondant. 2. Rebrancher le fil correspondant.	1. Rejet des étuis + augmentation du nombre des étuis éliminés au niveau des compteurs. 2. Fonctionnement correct de la machine.
	QO-E-C2	Autodiagnostic avec logique du PLC du capteur de phase contrôle code étui : 1. Débrancher le fil correspondant. 2. Rebrancher le fil correspondant.	1. Arrêt de la machine + affichage du message « AUTOTEST PHASE LECTURE CODE ÉTUI ». 2. Démarrage de la machine + Rejet des étuis contrôlés pendant l'anomalie et augmentation des compteurs.
Unité de l'encartonnement	QO-E-D1	Autodiagnostic avec logique positive du contrôle présence notice à l'intérieur de l'étui : 1. Débrancher le fil correspondant. 2. Rebrancher le fil correspondant.	1. Rejet des étuis contrôlés pendant l'anomalie + augmentation du nombre des étuis éliminés au niveau des compteurs. 2. Fonctionnement correct de la machine.

(D)			
	QO-E-D2	Autodiagnostic avec logique PLC du contrôle présence notice à l'intérieur de l'étui : 1. Ponter le fil correspondant avec un autre. 2. Enlever le pont et démarrer la machine.	1. Arrêt de la machine + affichage du message « AUTOTEST CONTROLE NOTICE DANS L'ETUI». 2. Démarrage de la machine + Rejet des étuis contrôlés pendant l'anomalie et augmentation des compteurs.
	QO-E-D3	Autodiagnostic avec logique positive du contrôle présence du produit dans l'étui : 1. Débrancher le fil correspondant. 2. Rebrancher le fil correspondant.	1. Rejet des étuis sans notice+ augmentation du nombre des étuis éliminés au niveau des compteurs. 2. Fonctionnement correct de la machine.
	QO-E-D4	Autodiagnostic avec logique du PLC du contrôle présence produit à l'intérieur de l'étui : 1. Ponter le fil correspondant avec un autre. 2. Enlever le pont et démarrer la machine.	1. Arrêt de la machine + affichage du message « AUTOTEST CONTROLE PRODUIT DANS L'ETUI». 2. Démarrage de la machine + Rejet des étuis contrôlés pendant l'anomalie et augmentation des compteurs.
	QO-E-D5	Autodiagnostic avec logique du PLC du capteur phase déchet en rotation : 1. Débrancher le fil correspondant. 2. Rebrancher le fil correspondant.	1. Arrêt de la machine + affichage du message « AUTOTEST PHASE COMMANDE ÉLIMINATION EN ROTATION». 2. Démarrage de la machine + Rejet en rotation des produits présents dans les tiroirs correspondant à l'erreur rencontrée.
Unité de vignettage (E)	QO-E-E1	Autodiagnostic avec logique positive du contrôle exactitude de l'étiquette : 1. Débrancher le fil correspondant. 2. Rebrancher le fil correspondant.	1. Rejet des étuis + augmentation du nombre des étuis éliminés au niveau des compteurs. 2. Fonctionnement correct de la machine.

	QO-E-E2	Autodiagnostic avec logique PLC du contrôle de l'exactitude de l'étiquette : 1. Ponter le fil correspondant avec un autre. 2. Enlever le pont et démarrer la machine.	1. Arrêt de la machine + affichage du message « AUTOTEST PRÉSENCE ETIQUETTE». 2. Démarrage de la machine + Rejet des étuis contrôlés pendant l'anomalie et augmentation des compteurs.
	QO-E-E3	Autotest avec logique PLC le contrôle de l'élimination finale effective : 1. Débrancher le fil correspondant et produire des étuis non conformes. 2. Rebrancher le fil correspondant.	1. Arrêt de la machine + affichage du message « CONTROLE PHOTOCELLULE EJECTEUR FINAL». 2. Démarrage de la machine.
L'ensemble de l'équipement (G)	QO-E-G	Gestion de la machine suite à une coupure de courant : - Mettre en marche la machine et attendre qu'elle atteigne sa vitesse normale de production. - Simuler une coupure de courant en mettant la machine hors tension. - Mettre la machine en marche.	Tous les produits (blisters, notices, étuis) présents sur la machine dont on ne peut pas garantir la conformité sont éliminés

IV.4. La qualification de performance :**➤ But :**

La qualification de performance est représentée par une succession de tests qui attestent que le matériel permet réellement d'atteindre les résultats escomptés.

➤ Procédure suivie :

La qualification de performance n'a pas été conduite suivant un protocole propre à elle, et n'a pas été considérée comme une étape distincte, d'ailleurs certains de ses tests étaient inclus dans le protocole de la QO tandis que d'autres étaient réalisés lors de la validation. Les tests qui ont été réalisés lors de la QO sont les suivants : (tableau n°XII)

Les tests ont été codifiés comme suite : *étape de qualification (QO) - P pour performance - numéro du test*

Tableau XII : Les tests QP

Code	Test	Critères d'acceptation
QO-P1	Activer un nouveau lot de production de la blistéreuse	<ul style="list-style-type: none"> – Le compteur « BLISTERS EN SORTIE LOT/SOUS LOT » est réinitialisé. – Le compteur « BLISTES EJECTE EN LOT/ SOUS-LOT » est réinitialisé. – Le compteur « CONSOMMATION MATERIAU DE FORMAGE LOT/SOUS LOT » est réinitialisé. – Le compteur « CONSOMMATION MATERIAU D'OPERCULAGE LOT/SOUS LOT » est réinitialisé.
QO-P2	Activer un nouveau lot de production de l'étuyeuse	<ul style="list-style-type: none"> – Le compteur « PRODUITS CORRECTS LOT/SOUS LOT » est réinitialisé. – Le compteur « PRODUITS ELIMINES LOT/SOUS LOT » est réinitialisé. – Le compteur « ETUIS PRISE LOT/SOUS LOT » est réinitialisé. – Le compteur « NOTICES PRISE LOT/SOUS LOT » est réinitialisé.
QO-P3	Mettre la machine en marche puis contrôler le conditionnement	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Les étuis : <ul style="list-style-type: none"> – ne sont pas sales ; – ne sont pas endommagés ; – sont fermés correctement ; – Les données variables sur l'étui sont imprimées correctement ; – Les données variables sur les étuis sont lisibles. ➤ L'étiquette : <ul style="list-style-type: none"> – est sur l'étui ; – n'est pas sale ; – n'est pas endommagée ; – Les données variables présentes sur l'étiquette sont lisibles. ➤ Les notices : <ul style="list-style-type: none"> – sont insérées correctement à l'intérieur des étuis ; – ne sont pas sales ; – ne sont pas endommagées ; ➤ Les blisters sont insérés correctement à l'intérieur des étuis.

		<ul style="list-style-type: none">➤ Les blisters :- ne sont pas sales ;- ne sont pas endommagés ;- sont fermés correctement ;- sont coupés correctement ;➤ Le produit (comprimés) :- sont insérés correctement à l'intérieur des blisters ;- ne sont pas sales ;- ne sont pas endommagés. <p>La quantité des produits réalisés correspond à celle indiquée par les compteurs :</p> <ul style="list-style-type: none">➤ Blistéreuse :- BLISTER EN SORTIE LOT/ SOUS LOT.- CONSOMMATION MATERIAUX DE FORMAGE LOT/ SOUS LOT.- CONSOMMATION MATERIAUX D'OPERCULAGE LOT/ SOUS LOT.➤ Etuyeuse :- PRODUITS CORRECTS LOT/ SOUS LOT.- ETUIS PRISE LOT/ SOUS LOT.- NOTICE PRISE LOT/ SOUS LOT.
--	--	--

V. Résultats obtenus :

V.1.SAT :

Tableau XIII : Les résultats du SAT

	Equipements	Blistéreuse	Encartonneuse
Tests réalisés			
QC-VG	QC-VG1	Concluant	Concluant
	QC-VG2	Concluant	Concluant
	QC-VG3	Non concluant	Concluant
	QC-VG4	Concluant	Concluant
	QC-VG5	Concluant	Concluant
	QC-VG6	Concluant	Concluant
	QC-VG7	Concluant	Non concluant
	QC-VG8	Concluant	Concluant
	QC-VG9	Concluant	Concluant
	QC-VG10	Concluant	Concluant
	QC-VG11	Concluant	Concluant
	QC-VG12	Concluant	Concluant
	QC-VG13	Concluant	Concluant
QC-VM	QC-VM1	Concluant	Concluant
	QC-VM2	Concluant	Concluant
QC-VE	QC-VE1	Concluant	Concluant
	QC-VE2	Concluant	Concluant
	QC-VE3	Concluant	Concluant
	QC-VE4	Concluant	Concluant
	QC-VE5	Concluant	Concluant
	QC-VE6	Concluant	Concluant
	QC-VE7	Concluant	Concluant
	QC-VE8	Concluant	Concluant
	QC-VE9	Concluant	Concluant
	QC-VE10	Concluant	Concluant
	QC-VE11	Concluant	Concluant
QC-VL	QC-VL1	Concluant	Concluant
	QC-VL2	Concluant	Concluant
	QC-VL3	Concluant	Concluant
	QC-VL4	Concluant	Concluant
	QC-VL5	Concluant	Concluant
	QC-VL6	Concluant	Concluant
	QC-VL7	Concluant	Concluant

QC-VP	QC-VP1	Concluant	Concluant
	QC-VP2	Concluant	Concluant

V.2. Qualification d'installation :

➤ Blistéreuse :

Tableau XIV : Les résultats de la QI (blistéreuse)

Tests		Résultats			
		Médicament	Film de formage	Film d'operculage	Blister
QI-B-01	QI-B-01.01	Concluant	Concluant	Concluant	Concluant
	QI-B-01.02	Concluant	Concluant	Concluant	Concluant
	QI-B-01.03	Concluant	Concluant	Concluant	Concluant
	QI-B-01.04	Concluant	Concluant	Concluant	Concluant
	QI-B-01.05	Concluant	Concluant	Concluant	Concluant
	QI-B-01.06	Concluant	Concluant	Concluant	Concluant
QI-B-02		Non concluant			
QI-B-03		Concluant			

➤ Encartonneuse :

Tableau XV : Les résultats de la QI (encartonneuse)

Tests		Résultats			
		Blisters	Notices	Etuis	Étiquettes
QI-E-01	QI-E-01.01	Concluant	Concluant	Concluant	Concluant
	QI-E-01.02	Concluant	Concluant	Concluant	Concluant
QI-E-02		Concluant			
QI-E-03		Concluant			

V.3. Qualification opérationnelle :

➤ Les essais réalisés dans les conditions normales :

Tableau XVI : Les résultats de la QO des les conditions normales

Equipements	Tests	Résultats
Blistéreuse	QO-B-A1	Concluant
	QO-B-A2	Concluant
	QO-B-A3	Concluant
	QO-B-A4	Concluant
	QO-B-B1	Concluant
	QO-B-B2	Concluant
	QO-B-C1	Concluant

	QO-B-C2	Concluant
	QO-B-C3	Concluant
	QO-B-C4	Concluant
	QO-B-C5	Concluant
	QO-B-C6	Concluant
	QO-B-C7	Concluant
	QO-B-C8	Concluant
	QO-B-D1	Concluant
	QO-B-D2	Concluant
	QO-B-G1	Concluant
Encartonneuse	QO-E-A1	Concluant
	QO-E-B1	Concluant
	QO-E-C1	Concluant
	QO-E-D1	Concluant
	QO-E-D2	Concluant
	QO-E-E1	Concluant
	QO-E-E2	Concluant

➤ Les tests réalisés en fonctionnement dégradé :

Tableau XVII : Les résultats de la QO en fonctionnement dégradé

Equipements	Tests	Résultats
Blistéreuse	QO-B-A1	Concluant
	QO-B-A2	Concluant
	QO-B-A3	Concluant
	QO-B-A4	Concluant
	QO-B-B1	Concluant
	QO-B-B2	Non concluant
	QO-B-B3	Concluant
	QO-B-C1	Concluant
	QO-B-C2	Concluant
	QO-B-C3	Concluant
	QO-B-C4	Concluant
	QO-B-C5	Concluant
	QO-B-C6	Concluant
	QO-B-C7	Concluant
	QO-B-C8	Concluant
	QO-B-C9	Concluant
	QO-B-D1	Concluant
	QO-B-D2	Concluant
	QO-B-G2	Concluant

Encartonneuse	QO-E-A1	Concluant
	QO-E-B1	Concluant
	QO-E-B2	Concluant
	QO-E-C1	Concluant
	QO-E-C2	Concluant
	QO-E-D1	Concluant
	QO-E-D2	Concluant
	QO-E-D3	Concluant
	QO-E-D4	Concluant
	QO-E-D5	Concluant
	QO-E-E1	Concluant
	QO-E-E2	Concluant
	QO-E-E3	Concluant
	QO-E-G	Concluant

V.4. Qualification de performance :

Tableau XVIII : Les résultats de la QP

Code	Résultats
QO-P1	Concluant
QO-P2	Concluant
QO-P3	Concluant

VI. Discussion des résultats :

Les résultats de l'étude technique menée avaient pour but de démontrer que les équipements peuvent fonctionner avec constance dans les limites et tolérances établies afin d'améliorer la connaissance des équipements par les utilisateurs mais aussi d'avoir la certitude d'une maîtrise des équipements en fonctionnement de routine et en cas de dérive.

Les tests effectués en SAT, dernière étape de la qualification de conception, ont ciblés la conformité des différents aspects techniques de la ligne de conditionnement. Ils étaient tous concluants sauf pour ces deux vérifications : celle de la plaque CE sur la blistéreuse qui n'a pas été apposée et celle du circuit de refroidissement au niveau de l'encartonneuse qui était non concluante suite à l'absence d'un tel circuit sur la machine.

Les résultats de ces tests, ont permis au fournisseur de prouver que la ligne a été bien installée et que tous ses composants sont conçus correctement et conformément aux spécifications de l'usine MERINAL clôturant ainsi la qualification de conception.

La qualification s'est poursuivie par la réalisation de la qualification d'installation dont les tests ont ciblé majoritairement les zones de transitions des différents produits afin de s'assurer que la contamination émanant des équipements est maîtrisée et qu'elle est conforme aux recommandations BPF et GMP. A ce stade de qualification, nous avons constaté que l'espace

entre la vignetteuse et la paroi de la salle ne permettait pas le passage du personnel, ce qui a nécessité l'ajout d'un tapis pour acheminer les étuis vers les opérateurs chargés du conditionnement tertiaire.

D'autres vérifications devant être réalisées durant cette étape telles que la vérification des documents, des canalisations, de la liste des pièces de rechange n'ont pas été effectuées. Ces tests étant déjà faits lors du SAT, leurs résultats ont donc été exploités pour ne pas les répéter.

Les résultats de la QI ont tous été concluants ce qui démontre que l'installation est conforme aux différentes spécifications et exigences. Pour le test QI-B-02, on a noté l'absence de la plaque CE sur la blistéreuse. Ceci ne remet pas en question la conformité car elle est prouvée par la présence de la déclaration de conformité CE dans le dossier attestant qu'il ne s'agit que d'une omission lors du montage. Pour y remédier, la plaque a été ajoutée par le fournisseur juste avant la fin de la QI.

Au niveau de la qualification opérationnelle, les résultats présentés concernent les tests effectués sur un seul format, dans des conditions normales et des conditions dégradés. Ils attestent que les contrôles et les détecteurs présents sur l'appareil ne présentent aucune défaillance.

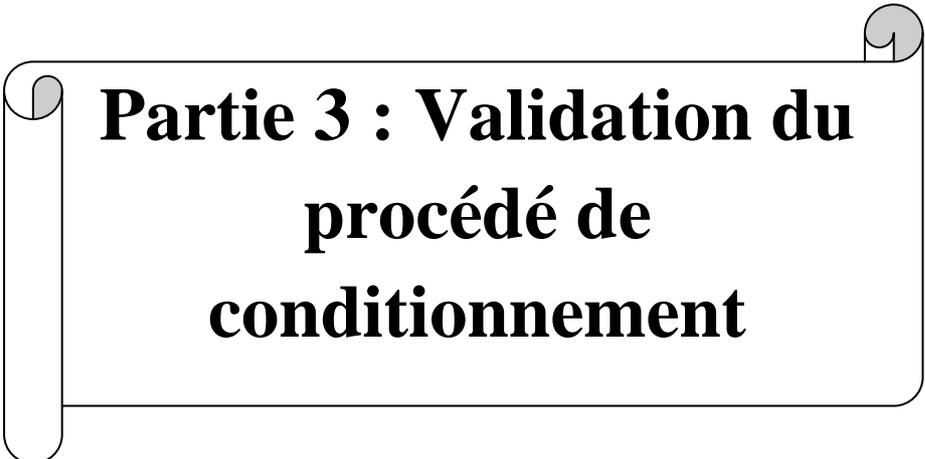
Un seul test a été non concluant « QO-B-B2 » en conditions dégradées car il n'a pas pu être effectué à cause d'une erreur dans l'énoncé du protocole. La mesure corrective effectuée était de proposer un nouvel énoncé permettant d'atteindre les critères d'acceptation fixés.

Les procédures standard d'exploitation, d'entretien et de nettoyage de cette nouvelle ligne de conditionnement n'ont pas été élaborées à ce stade. Ceci se justifie par l'existence de telles procédures pour une ancienne ligne similaire.

La formation des opérateurs a été entreprise par le fournisseur après avoir effectué les différents tests du protocole. Étant donné qu'une même ligne est déjà présente sur le site de production, la formation s'est axée sur l'utilisation de l'écran opérateur qui représente la principale nouveauté dans les deux équipements (blistéreuse et encartonneuse).

Quant à la qualification de performance, elle n'a pas été conduite suivant un protocole propre à elle, et n'a pas été considérée comme une étape distincte. Les résultats de la partie de tests inclus dans le protocole de la QO ont démontré qu'aucun défaut majeur n'était présent sur le conditionnement produit, et que les compteurs relatifs aux données de production fonctionnaient correctement.

L'exécution des différentes étapes de qualification a duré une semaine et a nécessité la mobilisation de quatre personnes (2 du fournisseur et 2 de la firme pharmaceutique), ce qui illustre que la qualification représente un investissement important en temps et en argent pour assurer la continuité de la production et la qualité des produits par une meilleure maîtrise de l'équipement ainsi que par l'identification et la prévention des éventuelles pannes et arrêts de la ligne.



**Partie 3 : Validation du
procédé de
conditionnement**

Une fois que les installations ont été qualifiées, le procédé à développer dans ces installations et équipements fait l'objet d'une validation, qui en plus d'être une exigence réglementaire, assure que le processus utilisé est capable de produire de manière répétée et fiable un produit fini de qualité requise.

I. Objectif de la validation :

L'objectif de cette étude est l'achèvement de la qualification de performance et la validation prospective du conditionnement du produit DOLYC 1g sur la nouvelle ligne de conditionnement nMX2-HV1-Etipack après le conditionnement successif de 03 lots du produit DOLYC 1g conforme aux spécifications du produit et dans les mêmes conditions de travail.

II. Pré-requis de la validation :

Avant qu'un procédé ne puisse être validé, la fourniture des services critiques (eau, air, alimentation électrique, etc...) et les opérations auxiliaires, comme le nettoyage du matériel et la désinfection des locaux doivent être validées. De même pour le personnel conduisant la validation, qui doit être convenablement formé, motivé, qualifié et compétent pour exécuter ses tâches.

Toute personne présente lors de la validation doit respecter les consignes concernant la tenue obligatoire (port de blouses propres, charlottes et sabots, ongles coupés à ras et barbe rasée).

Le port de gants en latex, du masque et des lunettes est obligatoire aussi bien pour les opérateurs ainsi que pour le personnel de maintenance en contact direct avec le produit (au niveau de la blistéreuse).

Une documentation complète devrait aussi être disponible pour définir un support et enregistrer la validation complète.

III. Matériels et matériaux utilisés :

III.1. Matières premières :

Les matières premières et les articles de conditionnement sont identifiés, analysés puis libérés par le LCQ pour permettre leur utilisation :

➤ Le Médicament :

Nom commercial : DOLYC 1g

DCI: PARACETAMOL

Forme: Comprimé blanc, oblong, biconvexe et avec une rainure.

Dosage: 1G

Conditionnement: 1 blister de 10 comprimés soit : 10 comprimés/ boîte.

Date de fabrication : Mai 2016

Date de péremption : Mai 2019

Numéro de lot de validation : M26062L, M26063L, M26064L

➤ **Les articles de conditionnement primaire :**

- PVC 250 PVDC 40.
- Aluminium imprimé DOLYC 1g.



Figure 49 : Blister du DOLYC 1g

➤ **Les articles de conditionnement secondaire :**

- Etuis



Figure 50 : Etui à pattes alternés du DOLYC 1g

- Notices



Figure 51 : La notice du DOLYC 1g/ DOLYC 500

- Vignettes



Figure 52 : Vignette DOLYC 1g

➤ Les articles de conditionnement tertiaire :

- Cartons de groupage
- Etiquettes de groupage

III.2. Equipements

La validation a été effectuée au moyen des équipements qualifiés et calibrés suivants :

- Une blistéreuse nMX2
 - Une étuyeuse HV1
 - Une vignetteuse Etipack
 - Deux Cloches à vide pour le test d'étanchéité (laboratoire IN PROCESS).
 - Un hygro-thermomètre pour la surveillance de la température et l'humidité de la salle.
- } Ligne de conditionnement

IV. Méthodologie de la validation :

IV.1. Paramètres critiques du processus :

La caractérisation du process permet :

- L'identification des paramètres critiques du process pouvant influencer sur les attributs de qualité du produit ;
- L'établissement des conditions opératoires pour chaque étape du process ;
- La détermination des paramètres à valider garantissant un rendement satisfaisant.

Tableau XIX : Paramètres critiques du conditionnement primaire et secondaire

Étape du procédé	Paramètres de contrôle	Attribut qualité du produit	Paramètres à valider
Conditionnement primaire	- Vitesse blistéreuse - Température de scellage - Température de formage	- Identité visuelle - Étanchéité	- Vitesse blistéreuse - Température de scellage - Température de formage
Conditionnement secondaire	- Vitesse encartonneuse	- Identité visuelle	- Vitesse encartonneuse

IV.2. Plan de validation

IV.2.1. Conditions environnementales :

Avant le début de l'opération, une vérification de la propreté des locaux et du matériel selon les procédures écrites en accord avec les bonnes pratiques de fabrication doit être effectuée et ceci en vérifiant : autour, sous et sur la table, les chaises, sur toute la ligne de conditionnement et dans les poubelles :

- L'absence de tout vrac (comprimé) sur toute la ligne ;
- L'absence de blister vide ou rempli ;
- L'absence de vignette ;
- L'absence de boîte de produit fini ;
- L'absence de toute étiquette de groupage ;
- L'absence de tout document ;
- L'absence de tout autre matériel inutile au procédé de conditionnement ;
- L'absence de tout type de déchets appartenant au lot précédent ;
- L'absence des étuis imprimés.

Le relevé du nettoyage conditionnement et la fiche de nettoyage de la salle sont ensuite joints au dossier de lot. Une fois réalisé, on procède à la désinfection de l'équipement avec une lingette imbibée d'alcool éthylique 15 min avant son utilisation.

Pour la température et l'humidité de la salle de fabrication, leur conformité doit être assurée par des prélèvements ponctuels au moyen d'un hygro-thermomètre calibré, et renseignée sur la fiche EN400-4.

- Normes :

Tableau XX: Les normes exigées pour la température et l'humidité

Paramètres	Consignes
T°	$15^{\circ}\text{C} \leq T^{\circ} \leq 25^{\circ}\text{C}$
Humidité	$\leq 65\%$

IV.2.2. Vérification qualitative et quantitative des produits livrés :

Après l'introduction des produits (vrac, des articles de conditionnement primaire et secondaire), on contrôle leur conformité (aspect, code article et numéro de contrôle) par rapport au dossier de lot et à la feuille de route. En parallèle, les quantités livrées sont vérifiées et renseignées sur la feuille de route.

IV.2.3. Réglage et contrôle des équipements :

- **Conditionnement primaire :**

Avant de commencer le conditionnement, il est nécessaire de régler la blistéreuse en réalisant les contrôles et tests suivants :

Tableau XXI : Réglage et contrôle de la blistéreuse

Vérifications	Spécifications
S'assurer de la conformité des tests de vérification des systèmes de contrôle suite au changement de format réalisé selon la procédure PR700-5	Tous les tests sont conformes
N° de moule utilisé	Format : 1929 / ATP 07-10COD-02
Température de la plaque de chauffage supérieure	A définir lors des lots de validation
Température de la plaque de chauffage inférieure	A définir lors des lots de validation
Température de la plaque de scellage	A définir lors des lots de validation
Pression exercée	6 à 8 bars

Les vérifications terminées, on procède au remplissage du vrac des comprimés dans le bin approprié, tout en notant le n° des Bins employés.

- **Conditionnement secondaire :**

De même que pour la blistéreuse, on règle l'encartonneuse en effectuant les contrôles et tests suivant:

Tableau XXII : Réglage et contrôle de l'encartonneuse

Vérifications	Spécifications
S'assurer de la conformité des tests de vérification des systèmes de contrôle suite au changement de format réalisé selon la procédure PR700-5	Tous les tests sont conformes
Enlever un blister du godet	Vérifier le non prélèvement de la notice et de l'étui
Rajouter un blister dans le godet	Arrêt de la machine
Enlever une notice avant sa prise par les pinces des godets	Vérifier le non prélèvement de l'étui et le rejet du blister
Introduire une boîte sans vignette après le poste de vignettage	Vérifier le rejet de la boîte

IV.2.4. Contrôle des unités produites :

IV.2.4.1. Conditionnement primaire :

➤ Au cours du conditionnement (Unité de production) :

Au cours du conditionnement, les contrôles suivants sont réalisés sur les blisters d'un pas machine (6 blisters) toutes les heures :

↪ Contrôle de l'aspect :

- Centrage des alvéoles ;
- N° de lot, date de péremption avec le dossier de lot ;
- Netteté des caractères ;
- Centrage Aluminium ;
- Intégrité et absence de plis sur l'Aluminium ;
- Alvéoles bien formées et non froissées ;
- Nombre de comprimés par blisters ;

↪ Test d'étanchéité :

- Un échantillon de six (6) blisters est transmis par les opérateurs de conditionnement au laboratoire IN PROCESS.
- Les blisters sont immergés dans une cloche à vide remplie d'une solution de bleu de méthylène à 2%. Un vide à **-0.2 Bar** est alors effectué pendant **une minute**.
- Le temps écoulé, les blisters sont récupérés puis rincés à l'eau courante.

- Ils sont ensuite séchés avec du papier absorbant et examinés à l'œil nu pour vérifier l'absence de pénétration de la solution de bleu de méthylène dans les blisters (alvéoles, N° lot, date de fabrication / Péréemption, zone de scellage,...).
- Une seconde vérification est réalisée en décortiquant les blisters.
- A la fin, les résultats obtenus sont renseignés dans la fiche de contrôle IN PROCESS (EN600-2) et dans le cahier de route de l'équipement de la cloche à vide (RE500-7). Ils sont, en parallèle, communiqués aux opérateurs de la blistéreuse qui vont les renseigner dans la partie correspondante de ce test dans le dossier de lot du produit.

↳ Test d'éjection :

- Au cours du conditionnement, l'opérateur effectue un test d'éjection des blisters non conformes (incomplets).
- Un comprimé sur chaque blister du même pas est retiré.
- Les six (6) blisters incomplets sont ensuite suivis à l'œil nu pour vérifier leur rejet par le groupe d'élimination après détection par la caméra.
- Le résultat obtenu est renseigné dans la partie correspondante de ce test dans le dossier de lot du produit.

➤ Sur le produit fini (LCQ) :

Les contrôles et les tests suivants sont réalisés sur les blisters d'un pas machine (6 blisters) au début, au milieu et à la fin du conditionnement :

- Nom commercial ;
- DCI ;
- Aspect mentionné sur l'aluminium ;
- Numéro de lot ;
- Date de péremption ;
- Taches ou anomalies ;
- Alvéoles vides ;
- Comprimés cassés ou sales ;
- Découpe ;
- Test d'étanchéité.

La panoplie de contrôles effectuée au cours du conditionnement et sur le produit fini doit être répétée :

- 1) A chaque démarrage d'une fraction de lot (DF) (après allumage général).
- 2) Après chaque arrêt prolongé de plus d'une (01) heure (AP).
- 3) Après chaque intervention de la maintenance sur la machine (panne) (IM).
- 4) Après chaque changement de rouleau de (PVC/PVDC-CR) ou d'aluminium imprimé (ALU-CR).

IV.2.4.2. Conditionnement secondaire :

➤ Au cours du conditionnement (Unité de production) :

Au cours du conditionnement, les contrôles suivants sont effectués sur **3 boîtes** consécutives toutes les 30 minutes :

- Nom commercial et DCI ;
- N° de lot, date de fabrication et de péremption sur l'étui ;
- Nombre de blisters dans l'étui ;
- Aspect général et fermeture de l'étui ;
- Aspect et présence de la notice ;
- Présence de la décision d'enregistrement sur l'étui et vignette.

➤ Sur produit fini (LCQ) :

Des contrôles sur trois boîtes consécutives sont réalisés au début, au milieu et à la fin du conditionnement :

↳ Contrôle de l'étui :

- Nom commercial ;
- DCI ;
- Forme et dosage ;
- Numéro de lot ;
- Date de fabrication ;
- Date de péremption ;
- Décision d'enregistrement (DE) ;
- Nom du fabricant.

↳ Contrôle de la notice :

- Nom commercial ;
- DCI ;
- Forme et dosage ;
- Nom du fabricant.

L'ensemble de contrôles effectués au cours du conditionnement et sur le produit fini doit être répété :

- 1) A chaque démarrage d'une fraction de lot (DF) (après allumage général).
- 2) Après chaque arrêt prolongé de plus d'une (01) heure (AP).
- 3) Après chaque intervention de la maintenance sur la machine (panne) (IM).

IV.3. Paramètres à qualifier :

Pour les trois lots traités, nous devons déterminer :

- La vitesse de la blistéreuse (coups/min) ;
- Le rendement (%) : qui est calculé selon la formule suivante :

$$R = \frac{\text{Nombre total de boîtes}}{\text{taille de lot théorique}} \times 100$$

V. Résultats obtenus :

V.1. Conditions environnementales :

V.1.1. Propreté de la salle :

Avant le démarrage de la production du premier lot, l'état de la propreté de l'atelier (local et ligne de conditionnement) a été jugée satisfaisant.

V.1.2. Température :

➤ Premier lot M26062 :

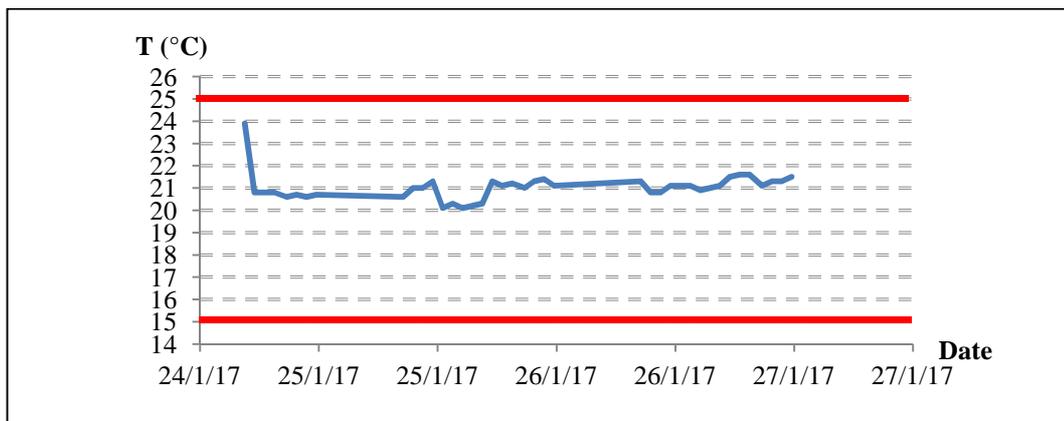


Figure 53 : Evolution de la température du 1^{er} lot (1^{ère} fraction)

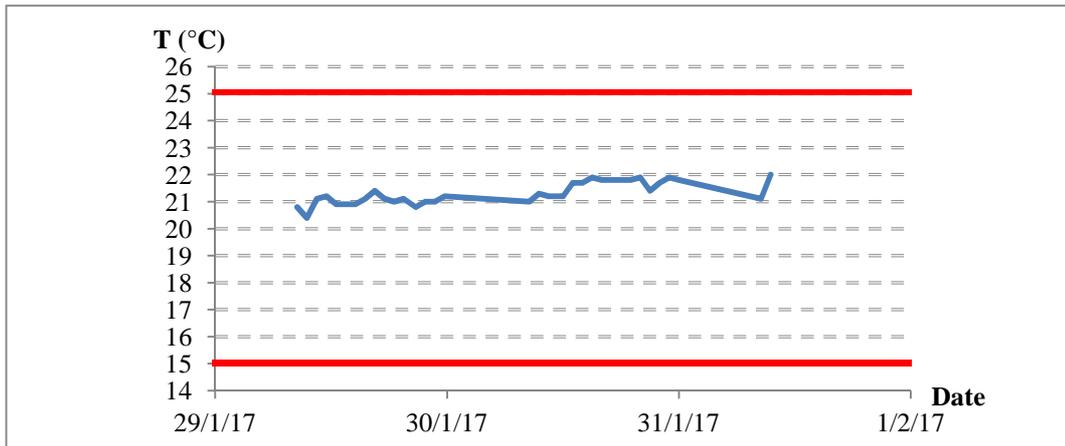


Figure 54 : Evolution de la température du 1^{er} lot (2^{ème} fraction)

➤ Deuxième lot M26063L :

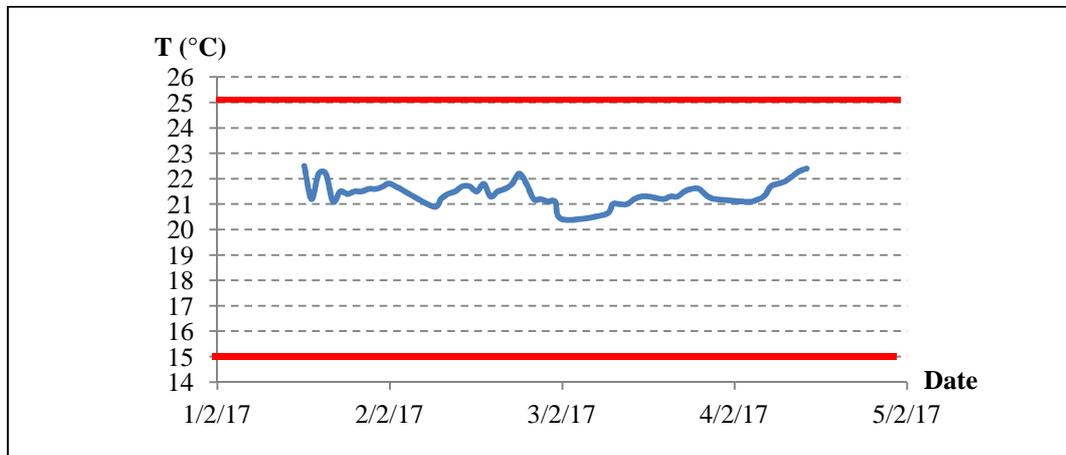


Figure 55 : Evolution de la température 2^{ème} lot

➤ Troisième lot M26064L :

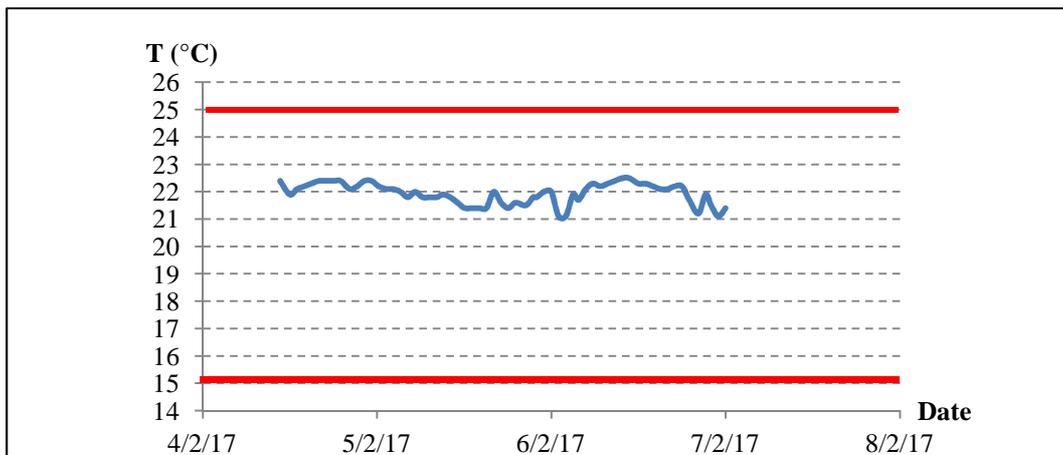


Figure 56 : Evolution de la température 3^{ème} lot

Tableau XXIII : Moyenne et écart-type des températures

Température	M26062L	M26063L	M26064L
Moyenne	21.167	21.478	21.937
Ecart-type	0.549	0.424	0.385

V.1.3. Humidité relative :

➤ Premier lot M26062L :

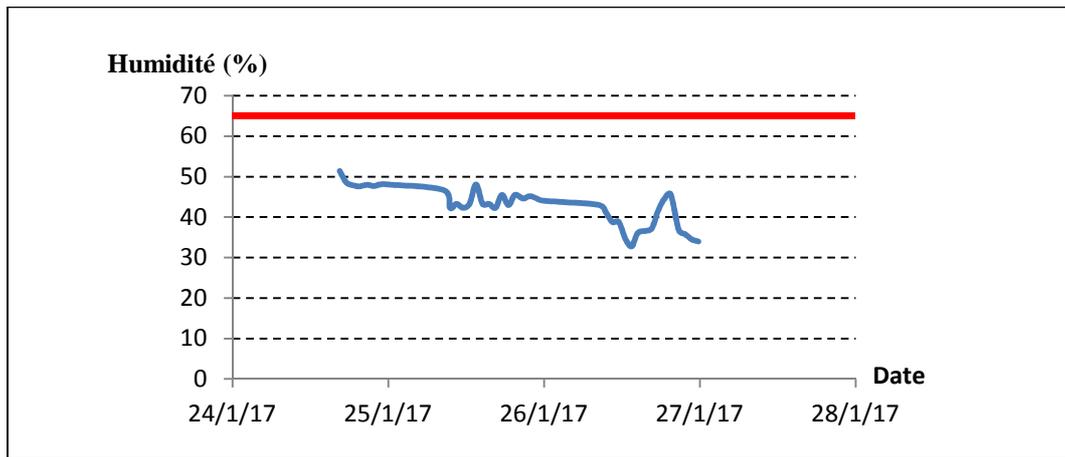


Figure 57 : Evolution de l'humidité de la salle du 1^{er} lot (1^{ère} fraction)

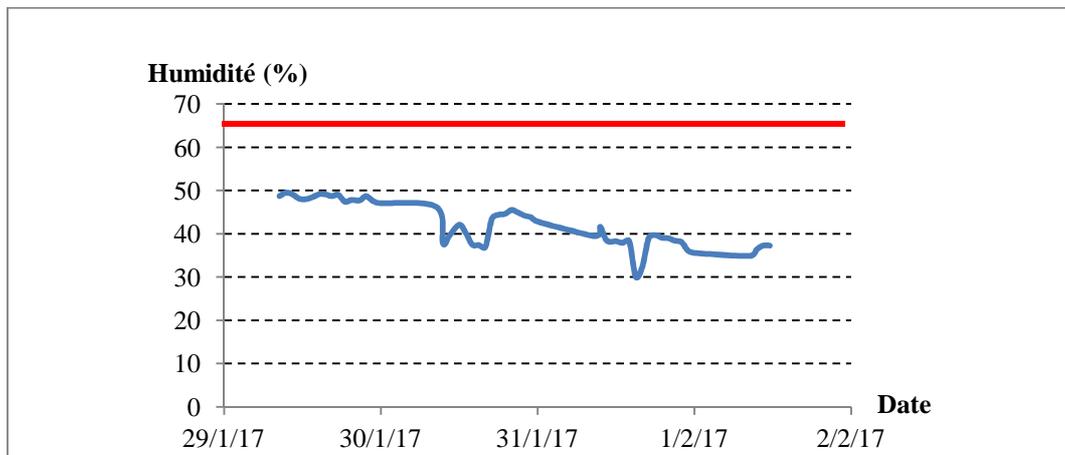


Figure 58 : Evolution de l'humidité de la salle du 1^{er} lot (2^{ème} fraction)

➤ **Deuxième lot M26063L :**

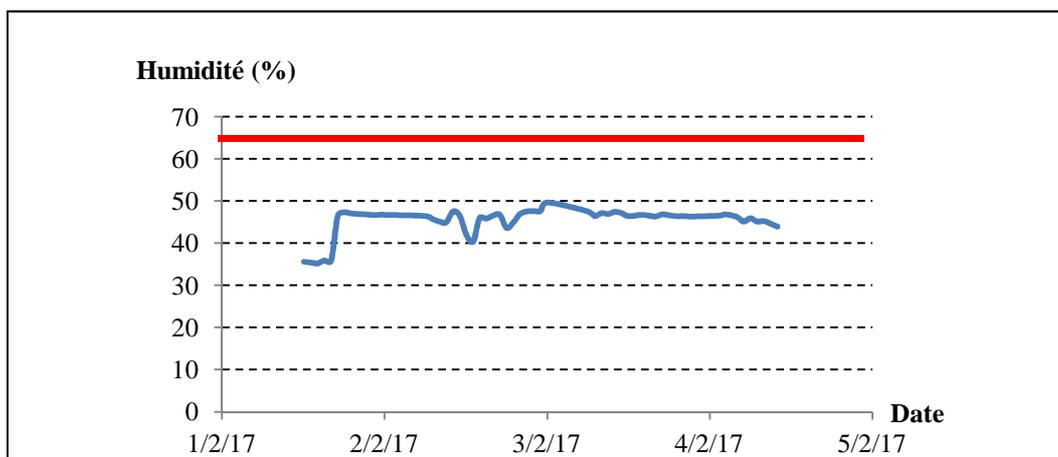


Figure 59 : Evolution de l'humidité de la salle du 2^{ème} lot

➤ **Troisième lot M26064L :**

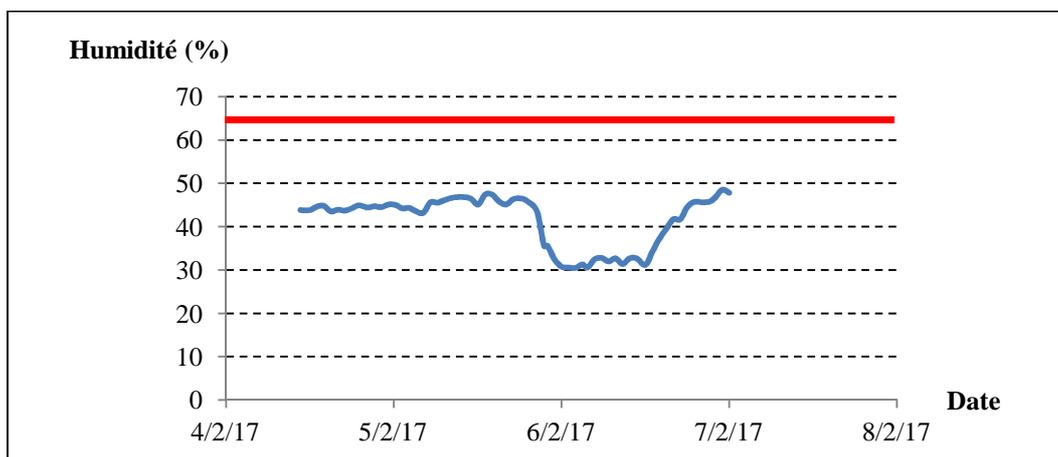


Figure 60 : Evolution de l'humidité de la salle du 3^{ème} lot

Tableau XXIV : Moyenne et écart-type de l'humidité relative

Humidité	M26062L	M26063L	M26064L
Moyenne	43.767	45.242	41.408
Ecart-type	4.53	3.35	5.94

➤ **Conclusion :**

Tableau XXV : Etat de la température et de l'humidité des 3 lots

Paramètre	Consigne	M26062L	M26063L	M26064L
T°	15°C ≤ T° ≤ 25°C	Conforme	Conforme	Conforme
Humidité	≤ 65%	Conforme	Conforme	Conforme

V.2. Réglage et contrôle des équipements :

- **Conditionnement primaire :**

Tableau XXVI : Résultat du réglage et contrôle de la blistéreuse

Vérification	Spécifications	M26062L	M26063L	M26064L
S'assurer de la conformité des systèmes de contrôle suite au changement de format réalisé selon la procédure PR700-5	Tous les tests sont conformes	Conforme	Conforme	Conforme
N° de moule utilisé	Format : 1929/ATP 07-10COD-02	Conforme	Conforme	Conforme
Température de la plaque de chauffage supérieure	110°C à 120°C	120	125	120
Température de la plaque de chauffage inférieure	110°C à 120°C	120	125	120
Température de la plaque de scellage	155°C à 180°C	170	170	180
Pression exercée	6 à 8 bars	6	6	6
Remplir le vrac des comprimés dans le Bin approprié Noter le n° du ou des Bin (s)		Conforme Bin : 18619	Conforme Bin : 18629	Conforme Bin : 18619

- **Conditionnement secondaire :**

Tableau XXVII : Résultats du réglage et contrôle de l'encartonneuse

Vérification	Spécification	M26062L	M26063L	M26064L
S'assurer de la conformité des tests de vérification des	Tous les tests sont conformes	Conforme	Conforme	Conforme

systemes de contrôle suite au changement de format réalisé selon la procédure PR700-5				
Enlever un blister dans le godet	Vérifier le non prélèvement de la notice et de l'étui	Conforme	Conforme	Conforme
Rajouter un blister dans le godet	Arrêt de la machine	Conforme	Conforme	Conforme
Enlever une notice avant sa prise par les pinces des godets	Vérifier le non prélèvement de l'étui et le rejet du blister	Conforme	Conforme	Conforme
Introduire une boîte sans vignette après le poste de vignettage	Vérifier le rejet de la boîte	Conforme	Conforme	Conforme

V.3. Contrôle des unités produites :

V.3.1. Conditionnement primaire :

- Au cours du conditionnement (Unité de production) :

Tableau XXVIII : Nombre d'essais réalisés pour le conditionnement primaire

N° de lot Nombre d'essais réalisés	M26062L (1ère fraction/ 2 ^{ème} fraction)	M26063L	M26064L
Contrôle de l'aspect	132 (95/37)	101	113
Test d'étanchéité	68 (47/21)	49	50
Test d'éjection	32 (22/10)	33	42

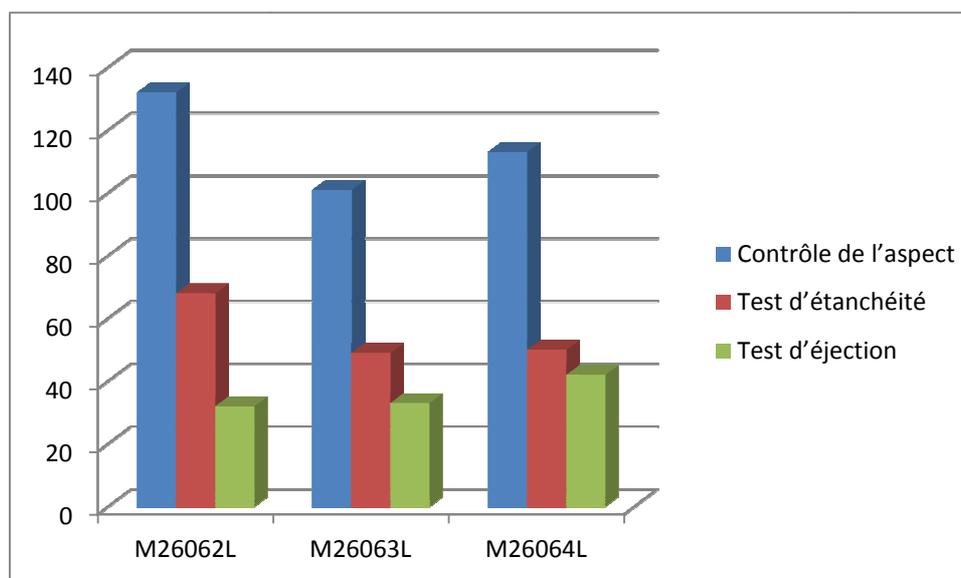


Figure 61 : Nombre d'essais réalisés pour le conditionnement primaire

Tableau XXIX : Résultats des contrôles du conditionnement primaire (au cours du conditionnement)

Test effectué	Spécification	M26062L	M26063L	M26064L
Centrage des alvéoles	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
N° lot, date de péremption avec le dossier de lot	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Netteté des caractères	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Centrage Aluminium	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Intégrité et absence de plis sur l'Aluminium	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Alvéoles bien formées, non froissées	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Nombre de comprimés par blisters	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Test d'étanchéité	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Test d'éjection des blisters non conformes	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme

➤ Intervention de la maintenance au niveau de la blistéreuse :

Tableau XXX : Nombre d'intervention de la maintenance (blistéreuse)

	M26062L	M26063L	M26064L
Nombre d'IM	7	3	1

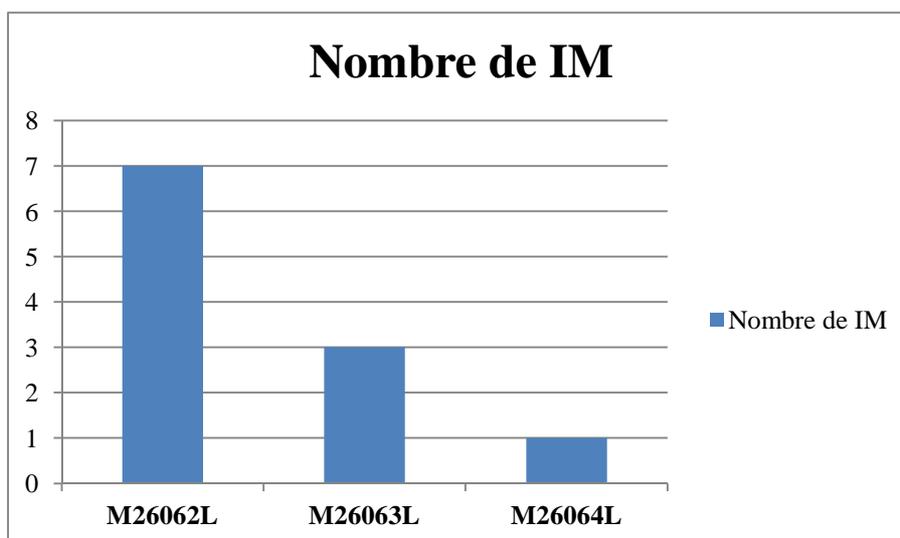


Figure 62 : Nombre d'intervention de la maintenance (blistéreuse)

➤ Sur produit fini (LCQ) :

Tableau XXXI : Résultats du LCQ des contrôles du conditionnement primaire

Test effectué	Spécification	M26062L	M26063L	M26064L
Nom commercial	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
DCI	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Aspect mentionné sur l'alu	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Numéro de lot	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Date de péremption	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Tache ou anomalie	Absence	Conforme	Conforme	Conforme
Alvéole vide	Absence	Conforme	Conforme	Conforme
Comprimés cassés ou sales	Absence	Conforme	Conforme	Conforme
Découpe	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Test d'étanchéité	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme

V.3.2. Conditionnement secondaire :

➤ Au cours du conditionnement (Unité de production) :

Tableau XXXII : Nombre d'essais réalisés pour le conditionnement secondaire

N° de lot	M26062L (1ère fraction/ 2 ^{ème} fraction)	M26063L	M26064L
Nombre d'essais réalisés			
Contrôle de l'aspect	121 (89/32)	90	103

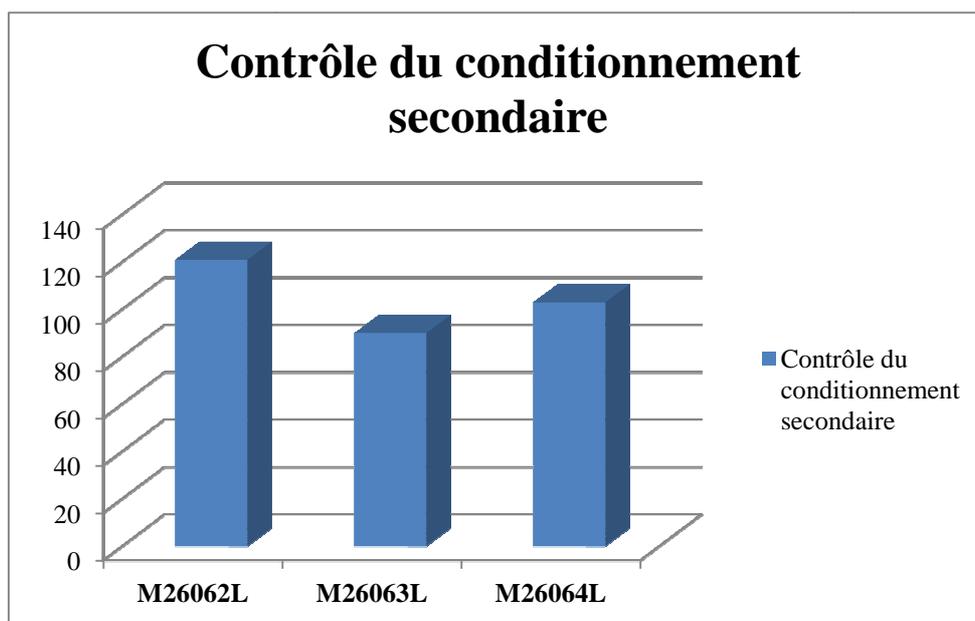


Figure 63 : Nombre d'essais réalisés pour le conditionnement secondaire

Tableau XXXIII : Résultats des contrôles du conditionnement secondaire (au cours du conditionnement)

Test effectué	Spécification	M26062L	M26063L	M26064L
N° de lot, Date de fabrication et de péremption sur l'étui	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Aspect général et fermeture de l'étui	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Aspect et présence de la notice	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Présence de la décision d'enregistrement sur l'étui et vignette	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Nom commercial et DCI	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Nombre de blisters dans l'étui	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme

➤ Intervention de la maintenance au niveau de l'encartonneuse :

Tableau XXXIV : Nombre d'intervention de la maintenance (encartonneuse)

	M26062L	M26063L	M26064L
Nombre d'IM	3	3	1

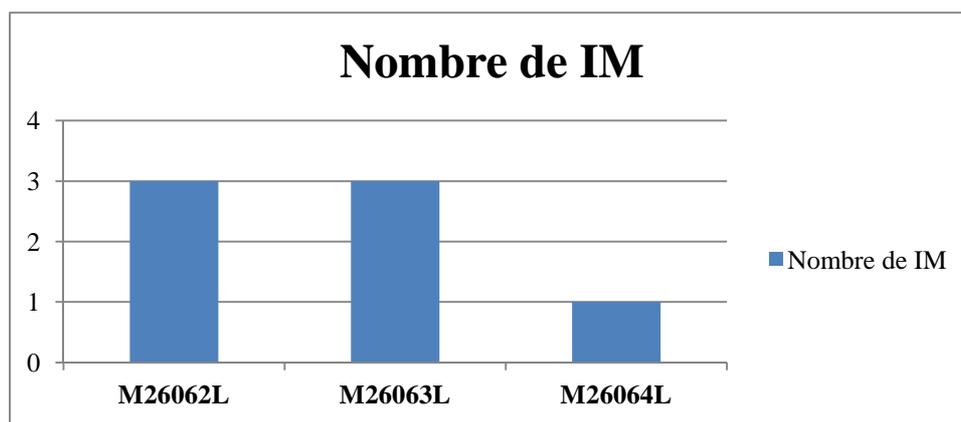


Figure 64 : Nombre d'intervention de la maintenance (encartonneuse)

- Sur produit fini (LCQ) :
 - ✓ Contrôle de l'étui :

Tableau XXXV : Résultats du LCQ des contrôles des étuis

Test effectué	Spécification	M26062L	M26063L	M26064L
Nom commercial	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
DCI	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Forme et dosage	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Numéro de lot	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Date de fabrication	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Date de péremption	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Décision d'enregistrement (DE)	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Nom du fabricant	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme

- ✓ Contrôle de la notice :

Tableau XXXVI : Résultats du LCQ des contrôles des notices

Test effectué	Spécification	M26062L	M26063L	M26064L
Nom commercial	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
DCI	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Forme et dosage	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Nom du fabricant	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme

V.4. Paramètres à qualifier :

Tableau XXXVII : Résultats des paramètres à qualifier

Normes	M26062L	M26063L	M26064L
Cadence : 20-40 coups / min	30	30	33
Rendement A titre indicatif	98,47%	100,69%	100,59%

VI. Discussion des résultats :

Nous avons débuté la validation par une vérification des conditions de l'atelier : la propreté du local et des équipements était satisfaisante, la concordance des quantités des produits livrés à celles mentionnées sur les feuilles de route ainsi que la conformité du vrac, des AC primaire et secondaire par rapport au dossier de lot et à la feuille de route ont été affirmées.

La température mesurée au début était de 24°C. Cette valeur, proche de la valeur seuil supérieure (25°C), a nécessité l'intervention de la maintenance pour la faire baisser afin d'éviter l'arrêt des opérations, la rédaction d'un avis d'anomalie et la mobilisation du personnel (production, assurance qualité et maintenance). Au cours de la production des différents lots de validation, sa variation était très faible (Ecart type $\ll \frac{1}{2}$ Moyenne) avec une moyenne de 21.5 °C pour les 3 lots.

Durant toute l'opération de conditionnement, l'humidité relative n'a pas montré de variations importantes (Ecart type $\ll \frac{1}{2}$ Moyenne). De plus, sa moyenne qui est de 43.47% pour les trois lots, est nettement inférieure à la valeur seuil.

L'inspection des réglages des équipements et des contrôles automatiques que nous avons réalisé au niveau de la blistéreuse avant chaque lot de validation a montré que le numéro de moule utilisé était identique à celui mentionné, la température de scellage et la pression exercée étaient correctes pour les trois lots mais la température des plaques de chauffage inférieure et supérieure n'étaient conformes que pour le premier et le troisième lot. En effet, une augmentation de 5°C a été notée au début du deuxième lot ce qui a nécessité son réglage avant le démarrage.

Concernant les contrôles effectués sur le premier pas machine, les tests d'étanchéité et d'éjection relatifs au conditionnement primaire étaient conformes, de même pour les vérifications faites au niveau de l'encartonneuse ce qui nous a permis de débiter les opérations de conditionnement primaire et secondaire.

Lors du début des opérations, trois anomalies ont été relevées et des mesures correctives ont été tout de suite prises pour y remédier à savoir : l'émission excessive de poudre émanant du chargeur a été réglée par l'installation d'un aspirateur pour aspirer le surplus de poudre. De plus, le bourrage se produisant au niveau de la plaque de distribution des comprimés a fait tout d'abord intervenir la maintenance pour desserrer la plaque en plexiglas afin d'augmenter l'espace la séparant des canaux de descente. Cependant, la survenue de cette anomalie tout au long du cycle de production a exigé l'intervention de l'opérateur qui, en désactivant le fonctionnement du chargeur au niveau du panneau opérateur, enlevait les comprimés bloqués. Ajouter à cela, la cassure des comprimés survenant après leur distribution dans la plaque a été résolue en réglant la hauteur de la plaque de distribution et en testant la dureté des comprimés pour s'assurer de leur conformité.

Ce sont des anomalies dues principalement au chargeur, son installation étant faite après la qualification explique leur non détection lors de la qualification.

Au cours du conditionnement, les contrôles effectués sur les unités produites (blisters et boites) étaient tous concluants. Seulement, on a remarqué qu'ils étaient plus nombreux pour le premier lot ; cette différence peut être expliquée par le nombre important des interventions de la maintenance. Au cours du troisième lot, le nombre de test élevé par rapport au deuxième peut être justifié par la confirmation des résultats avant l'achèvement de la validation. Pareil, pour les tests réalisés sur le produit fini au niveau du laboratoire de contrôle qualité qui étaient tous conformes.

L'augmentation de la cadence et celle du rendement peuvent confirmer l'amélioration du processus à la fin de la validation. Par conséquent, les résultats obtenus durant cette étape de validation nous confirme la fiabilité et la répétabilité du processus qui fournit en constance des produits de qualité.

Conclusion

Les industries pharmaceutiques, sont jugées sur leur capacité à maîtriser leur fonctionnement et à conduire leurs procédés ; elles doivent pour cela avoir une démarche d'assurance qualité qui analyse les aspects critiques pour maintenir le conditionnement dans les tolérances acceptables et en dominer les dérives. C'est dans ce contexte d'amélioration permanente de la qualité que s'inscrivent les différentes mesures prises lors de la mise en place d'une nouvelle chaîne de conditionnement de formes sèches par les laboratoires MERINAL.

Cette thèse a permis d'illustrer que cela passe d'abord par la création d'un environnement adéquat où le choix des matériaux et des méthodes utilisées pour le traitement des utilités (eaux, air...), ainsi que la conception doivent se faire selon les exigences et les recommandations concernant les salles blanches. Le choix du type d'équipements et sa localisation doit aussi être réfléchi et basé sur les exigences réglementaires, techniques, et marketing du processus de conditionnement en plus de l'élaboration de la documentation nécessaire au bon déroulement et à la traçabilité de la production.

A cela s'ajoute l'étape de qualification des équipements après leur installation avec ses quatre composantes (QC, QI, QO et QP) dont les résultats obtenus ont confirmé la satisfaction aux exigences BPF et à celles du cahier de charge. Enfin, l'étape de validation effectuée sur les trois lots a permis d'apporter la preuve d'une parfaite maîtrise du procédé de conditionnement. Leur exécution a exigé la collaboration des différentes équipes et le suivi rigoureux des protocoles de qualification et de validation. Cette démarche a été complétée par une validation du système HVAC et une formation adéquate du personnel de l'atelier de conditionnement.

Plus que des obligations réglementaires, la qualification et la validation sont des outils clés aux mains des différentes firmes pharmaceutiques pour aspirer au progrès grâce aux meilleurs connaissances et suivis de la maintenance préventive des équipements de production et de contrôle.

Recommandations et perspectives :

Suite aux difficultés rencontrés lors de la mise en place d'une nouvelle ligne de conditionnement de formes sèches, nous recommandons de :

- Utiliser les moyens technologiques (logiciels 3D, programmes informatiques ...) pour une conception meilleure.
- Inclure tous les systèmes lors de la qualification, même si certains ont déjà été qualifiés séparément.
- Intégrer une étape de qualification préventive une ou deux fois par an après la qualification initiale.
- Impliquer le personnel du client dès la qualification opérationnelle afin d'acquérir un savoir faire.
- Produire un seul rapport pour les résultats de la QI et la QO. Cela permettra d'économiser de l'argent et du temps pour l'approbation.
- Exploiter les compteurs présents sur les équipements, lors de la production afin de faciliter le calcul du rendement et assurer une traçabilité supplémentaire des données de la production.
- Réglementer les processus de qualification et de validation en Algérie et élaborer un guide exposant les recommandations requises pour chaque étape.
- Intégrer les concepts de qualification des équipements et de validation des procédés dans le programme de formation des pharmaciens car ce sont des notions qui trouvent leur place même en milieu hospitalier.

Annexe 1

L'organisation du personnel au niveau de l'atelier de conditionnement :

Le service Conditionnement est généralement composé de 3 secteurs inégaux :

✓ Le secteur administratif :

Le responsable d'atelier et l'équipe administrative animent l'équipe opérationnelle, organisent les tâches quotidiennes des opérateurs, lancent et éditent les ordres de production et assurent le suivi quotidien des opérations en fonction du planning établi.(4)

Pour gérer l'ensemble des ateliers, un ou plusieurs agents de maîtrise sont présents. Ils s'assurent du bon fonctionnement de la production dans le respect des BPF et des consignes de sécurité. Ils aident à la résolution des problèmes techniques et logistiques. Leur travail est un travail de proximité au quotidien avec un aspect management non négligeable. Ils reportent leurs remarques et les problèmes rencontrés à leurs responsables.

Les responsables de production sont aussi présents pour faire respecter les BPF au sein de leurs unités de production. Ils prennent les décisions importantes lors de problèmes particuliers et mettent tous les moyens en œuvre pour produire selon les prévisions avec les critères de qualité requis. Ils font la liaison avec les autres services (assurance qualité, contrôle qualité, réglementaire, développement et planification). (2)

✓ Le secteur magasin avancé :

Assure la livraison des produits vrac et des articles de conditionnement sur les lignes et l'enlèvement des produits finis.

✓ Le secteur opérationnel :

Le personnel qui travaille directement sur ligne est certifié pour des opérations précises. 4 à 5 niveaux de compétence caractérisent ce secteur selon la complexité, l'étendue des tâches et la responsabilité hiérarchique éventuelle.(4)

Trois métiers principaux sont retrouvés, au niveau de ce secteur :

- le régleur, qui s'occupe de tout problème technique sur les machines ainsi que des changements de formats entre deux lots.

- le conducteur de ligne qui s'occupe du bon déroulement du conditionnement. Il démarre le lot, vérifie et alimente la ligne en articles de conditionnement et réalise les contrôles de début et en cours de lot de conditionnement. C'est également lui qui remplit le dossier de lot.

- les opérateurs de ligne sont une aide pour le conducteur. Ils surveillent le bon fonctionnement des machines, et réalisent les étapes qui ne sont pas automatisées. Leur nombre est variable d'un atelier à un autre en fonction des besoins.(2)

Annexe 2

Représentation de la salle réalisée à l'aide du logiciel Graphisoft ArchiCAD 19



Annexe 3

Modélisation de la salle et des équipements réalisée à l'aide des logiciels Graphisoft ArchiCAD 19 et Blender 2.78



Annexe 4

Les tests de qualification effectués ont été présentés selon ce modèle dans les protocoles correspondant à chaque étape :

<i>Logomat</i>	Type Doc :		Rév 1.0				
	Code du projet :						
Titre du test		[HV ou nMX] -					
Code test							
Condition requises préalables							
Etape	Instruction pour le test	Référence	Critères d'acceptation	Résultats		Exécuter par	Vérifier par
				Concluant	Non concluant		
Résultat final :			Date				
Remarques :						NC (non concluant) N°	

Références bibliographiques

1. Wehrlé P. Pharmacie galénique: formulation et technologie pharmaceutique: Maloine; 2007.
2. Segeon T. Le conditionnement des formes sèches et son dossier de lot (exemple des comprimés et des gélules) 2005.
3. Pharmacopée Européenne 2010.
4. Rossetto Y. Pharmaceutique industrielle: IMT; GREPIC; 1998.
5. Koudoua D. Gestion des intrants : comparaison entre exigences BPF et norme ISO 9001 version 2008 2014.
6. Rustam. Emballage definition. [09/06/2017]; Available from: <http://sd1.menu-it.ru/?p=72110>.
7. Brossard D, Chaumeil J, Le Hir A. Pharmacie galénique, Bonnes pratiques de fabrication des médicaments. Masson, Issy-les-Moulineaux; 2009.
8. Dean DA, Evans ER, Hall IH. Pharmaceutical packaging technology: CRC Press; 2005.
9. Bauer E. Pharmaceutical Packaging Handbook: CRC Press; 2016.
10. Lockhart H, Paine FA. Packaging of Pharmaceuticals and Healthcare Products: Springer US; 1996.
11. Co SJM. The difference of thermoforming and cold forming blister pack. 2014 [05/02/2017 à 17h24]; Available from: <http://www.jornen.com/the-difference-of-thermoforming-and-cold-forming-blisters-pack>.
12. Mills S, editor. Pharmaceutical packaging. Training Workshop on Pharmaceutical Development with focus on Paediatric Formulations; 2007; Tallinn, South Africa: World Health Organization.
13. Lieberman H, Lachman L, Schwartz JB. Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Volume 1, Second Edition: Taylor & Francis; 1989.
14. Yam KL. The Wiley Encyclopedia of Packaging Technology: Wiley; 2010.
15. Ministère de la santé et de la population. Arrêté inter du 04 Février 1996 fixant les conditions et modalités de présentation et d'apposition des vignettes sur les produits pharmaceutiques. JO N° 84 du 29 Décembre 1996. p. 18.
16. ANSM. Glossaire France [cited 23/02/2017]; Available from: [http://ansm.sante.fr/Glossaire/\(filter\)/N](http://ansm.sante.fr/Glossaire/(filter)/N).
17. Union Européenne. Directive 92 /27/CEE concernant l'étiquetage et la notice des médicaments à usage humain. 31 mars 1992.
18. Tréhel C. Cross contamination risk management in pharmaceutical industry 2015.
19. Guichard JC, Vandriessche S. Les salles propres (salles blanches), du « Federal standard 209 » aux normes ISO : histoire d'une adaptation aux progrès techniques. 2015 [16/12/2016]; Available from: <http://aspec.fr/historique-des-salles-propres-blanches>
20. OplusR. Salle blanche et stérile pour le secteur pharmaceutique. [16/12/2016]; Available from: <http://www.oplusr-salle-blanche.com/salle-blanche/applications-industrielles/pharmaceutique-24.html>.
21. Whyte W. Cleanroom Technology: Fundamentals of Design, Testing and Operation: Wiley; 2011.
22. ANSM France. Bonnes pratiques de fabrication (BPF). Février 2016.
23. Botet J. Guide pratique pour les projets d'installations pharmaceutiques: STE Packaging Engineering; 2005.

24. Wang S. Handbook of Air Conditioning and Refrigeration: McGraw-Hill Education; 2000.
25. Gad SC. Pharmaceutical Manufacturing Handbook: Production and Processes: Wiley; 2008.
26. FRANCE AIR . Traitement de l'air en salles propres; 2007.
27. Organization WH. Quality Assurance of Pharmaceuticals: A Compendium of Guidelines and Related Materials. Good manufacturing practices and inspection: World Health Organization; 2007.
28. Whyte W. Cleanroom design: Wiley; 1999.
29. Hammoumi N. Le système qualité pharmaceutique :Mise à Niveau du Système Qualité d'une Unité de Production de Formes Sèches (Antibiotiques Bétalactamines); 2014.
30. Sharp J. Good Pharmaceutical Manufacturing Practice: Rationale and Compliance: Taylor & Francis; 2004.
31. Dixon AM. Environmental Monitoring for Cleanrooms and Controlled Environments: CRC Press; 2016.
32. Guichard JC. Le personnel et le risque de contamination de salle propre. Salles propres n°48; 2007.
33. L'Ultra Propreté. [08/06/2017]; Available from: <http://cleanroom.elis.com/fr/1-ultra-proprete/>.
34. Jacobsen TM, Wertheimer AI. Modern Pharmaceutical Industry: A Primer: Jones & Bartlett Learning; 2010.
35. Nally JD. Good Manufacturing Practices for Pharmaceuticals, Sixth Edition: CRC Press; 2016.
36. Pilchik R. Pharmaceutical blister packaging, part II: Machinery and assembly. Pharmaceutical technology. 2000;24(12):56-60.
37. Klein P. Fundamentals of Plastics Thermoforming: Morgan & Claypool; 2009.
38. Groupe Cronimo. Blister process in pharmaceutical industry.
39. Direct industry. Encartonneuse verticale et horizontale. [07/06/2017]; Available from: <http://www.directindustry.fr/prod/v2-engineering/product-55792-681785.html>.
40. Ravonimanana H. Dossier lot de conditionnement des formes pharmaceutiques sèches: comprimés et gélules 1991.
41. Pira International Ltd. Packaging Legislation & Regulations for Pharmaceuticals: iSmithers Rapra Publishing; 2012.
42. PQG, Chartered quality institute, IPAC-RS. PS 9000:2016 Pharmaceutical packaging materials for medicinal products, with reference to Good Manufacturing Practice (GMP); 2016.
43. WHO. Annex 9: Guidelines on packaging for pharmaceutical products: WHO Technical Report Series; 2002.
44. Stevenson P. Leak detection methods for pharmaceutical blister packs.
45. WHO. Annex 4 Supplementary guidelines on good manufacturing practices: validation; 2006.
46. Nash RA, Wachter AH. Pharmaceutical Process Validation: An International: Taylor & Francis; 2003.
47. Inspectorat de la direction générale des produits de santé et des aliments. Directives sur la validation des formes posologiques pharmaceutiques GUI-0029, CANADA; 2009.
48. Kechemir N. Validation d'un Procédé de fabrication d'une forme sèche Lyrica Gélule; 2013.
49. Ostrove S. How to Validate a Pharmaceutical Process: Elsevier Science; 2016.
50. Agalloco JP, Carleton FJ. Validation of Pharmaceutical Processes, Third Edition: CRC Press; 2007.

51. Huber L. Validation and Qualification in Analytical Laboratories, Second Edition: Taylor & Francis; 2007.
52. Chan CC, Lam H, Zhang XM. Practical Approaches to Method Validation and Essential Instrument Qualification: Wiley; 2011.
53. Haider SI. Pharmaceutical Master Validation Plan: The Ultimate Guide to FDA, GMP, and GLP Compliance: Taylor & Francis; 2001.
54. Haider SI. Validation Standard Operating Procedures: A Step by Step Guide for Achieving Compliance in the Pharmaceutical, Medical Device, and Biotech Industries: CRC Press; 2006.
55. Hultqvist A. Practical guidelines for qualifying purified water systems. *Pharmaceutical Technology Europe*. 2007;19(12).
56. Raynaud M. Validation du procédé de fabrication dans l'industrie pharmaceutique appliquée aux formes solides orales 2011.
57. Cloud P. Pharmaceutical Equipment Validation: The Ultimate Qualification Guidebook: Taylor & Francis; 1998.
58. Pharmaceutical inspection convention. Recommendations on validation master plan, installation and operational qualification, non-sterile process validation and cleaning validation; 2007.
59. OMS. Guide OMS des normes relatives aux bonnes pratiques de fabrication (BPF) Partie2 : Validation; 1997.
60. Chan CC, Lee YC, Lam H, Zhang XM. Analytical Method Validation and Instrument Performance Verification: Wiley; 2004.
61. Pilchik R. Validating Medical Packaging: CRC Press; 2002.
62. Ermer J, Nethercote PW. Method Validation in Pharmaceutical Analysis: A Guide to Best Practice: Wiley; 2014.
63. FDA, <1058> Analytical instrument qualification.
64. Mouton D. La validation intégrée: Test, commissioning et qualification dans le management de la qualité: Dunod; 2008.
65. Guidance for Industry Process Validation: General Principles and Practices: Current Good Manufacturing Practices (CGMP); 2011.
66. OMS. Annexe6 bonnes pratiques de fabrication des produits pharmaceutiques : lignes directrices concernant la validation des procédés de fabrication; 1996.
67. Long M, Baseman H, Henkels WD. FDA's New Process Validation Guidance: Industry Reaction, Questions, and Challenges. *Pharmaceutical technology*. 2011;35:s16-s23.
68. Bouchiouane I, Djellal F. Validation d'un procédé de fabrication d'une forme sèche : Tensodipine gélule 5mg Suite au renouvellement de la décision d'enregistrement: Université d'Alger; 2016.
69. Haider SI. Cleaning Validation Manual: A Comprehensive Guide for the Pharmaceutical and Biotechnology Industries: CRC Press; 2010.
70. <http://elmouchir.caci.dz/merinal-laboratoires-1089.html>.
71. Laboratoires MERINAL. Site master file pour stagiaire 2016.

Résumé :

La mise en place d'une chaîne de conditionnement des formes sèches, dernière étape de la production, est soumise à des normes de qualité de plus en plus exigeantes. L'objectif de ce mémoire est de décrire la démarche entreprise par les laboratoires MERINAL pour assurer la fiabilité et la reproductivité de l'opération ainsi que de garantir la sécurité et la qualité du médicament produit. Pour cela, des mesures constructives et analytiques ont été appliquées. Les mesures constructives comprennent des méthodologies de conception formelles qui suivent les exigences BPF et les standards (ISO, ICH...). Quant aux mesures analytiques, elles sont représentées par la qualification des équipements et la validation du procédé dont les résultats constituent une preuve documentée de leurs conformités.

Mots- clés : conception, qualification, validation, ligne de conditionnement, qualité.

Summary :

The setting up of a chain conditioning of the dry forms, last step in production, is subject to increasingly stringent quality standards. The objective of this thesis is to describe the approach taken by MERINAL laboratories to ensure the reliability and reproduction of the operation as well as the safety and quality of the medicinal product. For this, constructive and analytical measures have been applied. Constructive measures include formal design methodologies that follow GMP and standards (ISO, ICH ...) requirements. For analytical measures, they are represented by equipments qualification and process validation, which results constituting documented proof of their conformities.

Keywords: design, qualification, validation, chain conditioning, quality.

ملخص

إن إنشاء خط التعبئة للأصناف الجافة، المرحلة الأخيرة من الإنتاج يخضع لمعايير صارمة من الجودة. الهدف من هذه المذكرة هو وصف الإجراءات المتخذة من طرف مخابر " ميرينال " لتأمين الموثوقية و تكرار العملية من جهة و ضمان سلامة و جودة الدواء المنتج من جهة أخرى. لهذا تم أخذ إجراءات بناءة و تحليلية. فيما يخص التدابير البناءة، فهي تشمل منهجيات التصميم الرسمية التي تتبع متطلبات BPF و معايير (ISO, ICH). أما بالنسبة للإجراءات التحليلية، فهي تتمثل في تأهيل المعدات و المصادقة على العملية حيث تعتبر النتائج المحصل عليها دليل موثوق على صحتها.

الكلمات الرئيسية:

التصميم - التأهيل - المصادقة - خط التعبئة - الجودة.