

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA1 -



FACULTE DE MEDECINE

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

ECHANTILLONNAGE EN INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE, ASPECT TECHNIQUE ET REGLEMENTAIRE

Thèse D'Exercice De Fin D'Etudes

Présenté en Vue de l'Obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie

Session : Septembre 2017

Présenté par :

-BEN AHMED MIRVET MARAM.

-BOUAZDIA SOUHEYLA

Encadré par:

PR.GHARBI ABDELAZIZ

Devant le jury:

Mr. MAMOU MARZOUK

Mr. IMOUDACHE

Mme. AYACHI NABILA

Mr. GHARBI ABDELAZIZ

Maitre-Assistant en chimie analytique (président de jury).

Maitre-Assistant en chimie minéral (Examinateur).

Maitre-Assistant en pharmacie galénique (Examinatrice).

Professeur en chimie analytique (rapporteur).

Table des Matières :

Remerciements

Dédicaces

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction	01
Chapitre I : GENERALITES SUR L'ECHANTILLONNAGE.....	03
1-Généralités.....	03
2-Historique.....	05
3-Objectifs.....	06
4- Champs d'application.....	06
5-Définitions et termes	06
5.1. individu-unité	06
5.2 .Lot	06
5.3. Taille de lot ou effectif de lot	06
5.4. Numéro de lot	06
5.5. Dossier de lot	07
5.6. Homogénéité	07
5.7. Défaut.....	07
5.7.1 : Défaut rédhibitoire.....	07
5.7.2 : Défaut critique.....	07
5.7.3 : Défaut majeur.....	07
5.7.4 : Défaut mineur.....	08
5.8-Conformité.....	08
5.9-Individu non conforme.....	08
5.10-Qualité.....	09
5.11-Assurance qualité.....	09
5.12-Contrôle qualité.....	09
5.13-Système qualité	09
5.14-Gestion de la qualité.....	09
5.15-Niveau de qualité.....	09
5.16-Critère d'acceptation.....	09
5.17-Contrôle par attributs (comptage)	09
5.18-Contrôle par mesurage.....	09
5.19-Niveau de qualité acceptable (NQA).....	09
5.20-Niveau de qualité limite (QL).....	10
5.21-Echantillon.....	10
5.22-Echantillon de référence.....	11
5.23-Taille d'échantillon.....	11
5.24-Echantillonnage.....	11
5.25Plan d'échantillonnage.....	11
5.26- Erreur totale d'estimation.....	11
5.27- Erreur d'échantillonnage.....	12

5.28-Arrivage.....	12
5.29-Traçabilité.....	12
5.30-Courbe d'efficacité.....	12
6-Aspect règlementaire.....	12
6.1-Norme ISO 2859 (1-1989)/ (2-1985).....	12
6.1.1-ISO 2859-1.....	13
6.1.2-ISO 2859-2.....	13
6.2 Bonne pratique de fabrication BPF.....	13
7-différents types de contrôle réalisés.....	14
7.1 - Contrôles physiques.....	14
7.2-Contrôles analytiques.....	14
7.3 -Contrôles visuels.....	14
8-Quand réalise-t-on le contrôle ?.....	14
8.1-Contrôle réalisé avant fabrication.....	14
8.1.1-Sur matière première.....	14
8.2-contrôle réalisé au cours de fabrication dit<<IN PROCESS>>.....	15
8.3-contrôle réalisé sur le produit fini.....	15
9-procédure d'échantillonnage.....	16
9.1-Procédure de prélèvement.....	16
9.2-Matériel utilisé pour l'échantillonnage.....	17
9.3-Echantillonnage représentatif.....	17
9.4-Emballage et transmission au laboratoire.....	17
10-Choix du plan d'échantillonnage.....	21
10.1-Fonctionnalité et mise en œuvre d'un plan d'échantillonnage.....	21
10.2-Efficacité du plan.....	21
10.3-Risque fournisseur/risque client.....	22
10.4-Rapport de discrimination.....	23
10.5-Intervalle de discrimination (D).....	23
Chapitre II : Plans d'échantillonnages	24
1-Plans d'échantillonnage.....	24
1.1-Plans d'échantillonnage selon le military standard.....	24
1.1.1-Méthode de prélèvement	24
1.1.2-Déterminer l'effectif du lot.....	24
1.1.3- Définir le niveau de contrôle.....	24
1.1.4- Définir la lettre-code.....	25
1.1.5- Choisir le type de contrôle.....	25
1.1.6-Valeur du NQA.....	25
1.1.7-Règles de permutation entre les types de contrôle.....	31
1-1-8-Score de passage.....	32
1-1-9-Suspension de contrôle.....	32
1.2-Plans d'échantillonnage selon les bonnes pratiques de fabrication (BPF).....	33
1.2.1-Procédure d'échantillonnage.....	33
1.2.1.1-Personnel.....	33
1.2.1.2-Equipement.....	33

1.2.1.3-Matériel.....	33
1.2.1.4- Réception de la demande d'échantillonnage.....	34
1.2.1.5-Enregistrement de la demande d'échantillonnage.....	34
1.2.1.6-Prélèvement.....	34
1.2.1.7-Echantillothèque.....	36
1.2.2-Echantillonnage des matières premières.....	36
1.2.2.1-Le «plan n».....	37
1.2.2.2- Le «plan p ».....	37
1.2.2.3-Le «plan r».....	37
1.2.3-Echantillonnage d'un lot de produit fini.....	38
1.2.3.1-Application des plans d'échantillonnage sur un lot de produit fini.....	39
1.2.3.1.a- Le «plan n».....	39
1.2.3.1.b- Le «plan p ».....	40
1.2.3.1.c-Le « plan r ».....	40
-Partie Pratique	
-Introduction	41
1-Etude de Cas d'une Procédure d'échantillonnage des articles de conditionnement dans une industrie X.....	41
1.1-Objet.....	41
1. 2-Domaines d'application.....	41
1. 3-Documents de références.....	41
1.4-Définitions-Abreviations.....	41
1. 5-Contenu de la procédure.....	42
1. 5.1-Généralités.....	42
1.5.1.1-Conditions de prélèvement.....	42
1. 5.2-plan d'échantillonnage.....	43
1.5.2.1-Détermination de la taille de l'échantillon.....	43
1.5.2.2-Enregistrement des prélèvements.....	45
1.5.3 –Contrôle.....	45
1.5.3.1-Contrôle des étuis (box).....	46
1.5.3.2-Contrôle des notices (insert)	46
1.5.3.3-Contrôle des étiquettes des flacons (labels)	46
1.5.3.4-Contrôle des flacons en verre.....	46
1.5.4-Enregistrement des résultats.....	47
1.5.5-Libération des articles de conditionnement.....	47
1.5.6-Classification des défauts et correspondance avec le NQA.....	48
2- Etude de Cas d'une procédure d'échantillonnage d'une industrie Y.....	55
2.1-Réception de matières premières.....	55
2.2-Stockage, Etiquetage et Mettre en quarantaine.....	55
2.3-Demande d'échantillonnage.....	55
2.4-Prélèvement.....	56
2.5-Résultats.....	56

3-Etude de Cas d'une procédure d'échantillonnage dans une industrie Z.....	58
3.1-Flux physique des échantillons.....	58
3.2-Arrivage de matières premières.....	61
3. 2.1-Prélèvement.....	61
3.2.2-Outils de prélèvement.....	61
3.2.3-Procédure.....	62
3.3-prélèvement des articles de conditionnement.....	62
3.4-Prélèvement des produits intermédiaires.....	62
3.5-Prélèvement d'un produit fini.....	64
3.6-Résultats.....	64
4-Discussion.....	65
-Conclusion.....	66
-Bibliographie.....	67
-Résumé.....	.68

Liste des Abréviations :

AC: Accepté.

ADC : Article De Conditionnement.

AMM: Autorisation de Mise sur le Marché.

BAT: Bon à Tirer.

BPF: Bonne Pratique de Fabrication.

CRC: Child Resistance Coups (Bouchon Securite Enfant).

CLV: Certificat de Libre Vente.

COS: Controle Hors Specification.

GMP: Good Manufacturing Practices.

HDPE: Poly Ethylene Haute Densité.

ISO: International Organization For Standardization (Organisation Internationale de Normalization).

MP: Matière Première.

NQA: Niveau de Qualité Acceptable.

OMS: Organisation Mondiale de Santé.

PAP: Principe Actif Pharmaceutique.

PE : Poly Ethylene.

PVC : Poly Vinyle Chloride.

PVDC : Poly Vinilidene Chloride.

QC : Contrôle Qualite.

QL: Qualité Limite.

Ré: Refusé.

Liste des Figures :

Figure 01: Courbe représentant la probabilité d'acceptation du lot en %.

Figure 02 : Outils de prélèvement.

Figure 03 : Cuillère et sonde de prélèvement.

Figure 04 : Etiquette d'échantillonnage "échantillonné".

Figure 05 : Etiquettes utilisées avant et après échantillonnage.

Figure 06 : Flux physique d'un échantillon d'une matière première

Figure 07: Flux physique d'un échantillon d'un produit intermédiaire

Figure 08: Flux d'un échantillon d'un produit fini.

Figure 09: Outils de prélèvement des échantillons.

Figure 10 : Exemple d'une demande d'échantillonnage d'un produit intermédiaire.

Figure11 : Exemple de prélèvement d'un mélange de poudre.

Figure 12 : Exemple des étiquettes conforme, non conforme.

Liste des Tableaux :

Tableau 01 : Lettres code selon la taille du lot et degré de sévérité du contrôle.

Tableau 02 : Détermination du triplet (n, Ac, Re) pour le contrôle normal.

Tableau 03: Détermination du triplet (n, Ac, Re) pour le contrôle renforcé.

Tableau 04: Détermination du triplet (n, Ac, Re) pour le contrôle réduit.

Tableau 05 : Lettres code selon la taille du lot et degré de sévérité du contrôle.

Tableau 06 : Détermination du triplet (n, Ac, Re) pour le contrôle normal.

Tableau 07 : Valeurs de n, p ou r selon les plans des bonnes pratiques de fabrication.

Tableau 08: Valeurs de n selon le plan **n**

Tableau 09 : Valeurs de p selon le plan **p**

Tableau 10 : Valeurs de r selon le plan **r**

Tableau 11 : Lettres code selon la taille du lot et degré de sévérité du contrôle.

Tableau 12 : Détermination du triplet (n, Ac, Re) pour le contrôle normal.

Tableau 13 : Contrôle Normal, niveau II.

BOUAZDIA SOUHEYLA

Email :

souhila_bn@outlook.com

Ben AHMED MIRVET MARAM

Email :

mirvetmaram@outlook.fr

Résumé:

L'industrie pharmaceutique se doit, d'un point de vue à la fois éthique, réglementaire et commercial, de produire et de mettre sur le marché des médicaments possédant un haut degré de qualité. D'où l'obligation à mettre en place un système d'assurance de la qualité qui est effectué selon des réglementations qui garantissent l'efficacité des procédures du contrôle, d'échantillonnage des produits pharmaceutiques.

-Les normes du military standards et de l'organisation mondiale de Santé (OMS) ont pour objectifs de protéger la santé des consommateurs et d'assurer des pratiques loyales dans la qualité des produits pharmaceutiques. Les méthodes d'échantillonnage sont conçues de façon à assurer que des pratiques d'échantillonnage loyales et valides sont utilisées pour vérifier la conformité d'un produit pharmaceutique. Les méthodes sont destinées à être utilisées au niveau international pour éviter ou supprimer des difficultés qui pourraient naître d'approches légales, administratives et techniques divergentes en matière d'échantillonnage ainsi que de l'interprétation divergente des résultats d'analyse en relation avec des lots ou des livraisons des produits pharmaceutiques.

Mots clés :

Echantillonnage, plan d'échantillonnage, le military standards, les BPF, la norme ISO 2859, la qualité.

REMERCIEMENT :

Nous souhaitons avant tout de remercier le bon DIEU qui nous a donné la force, la patience pour compléter ce modeste travail.

A Monsieur M.MAMOU : Chef de département de pharmacie de tizi ouzou.

Vous nous avez fait le très grand honneur de bien vouloir accepter la présidence de jury de cette thèse.

A Monsieur IMOUDACHE

A madame N.AYACHI

.Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de juger ce travail. Nous vous prions de trouver ici l'expression de nos sincères et profonds remerciements.

Nous tenons à adresser nos remerciements les plus sincères à Monsieur GHARBI.ABDELAZIZ pour avoir accepté de diriger ce travail et pour nous avoir guidé dans notre travail. Merci pour vos conseils et votre disponibilité.

Nous tenons également à remercier toute personne qui nous a apporté une aide considérable durant la réalisation de ce travail de loin ou de près.

Enfin, nous tenons tout particulièrement à remercier nos parents de leur soutien durant tous nos études.

Dédicace :

Je dédie ce modeste travail de fin d'étude en pharmacie :

A mes chères parents « Mohamed et Kheira », qui ont été toujours là pour moi, « vous avez tout sacrifié pour vos enfants n'épargnant ni sante ni efforts vous m'avez donné un magnifique modèle de labeur et de persévérance. Je suis redevable d'une éducation dont je suis fière.»

A mes chers frères « Mohamed, Amine » et mes sœurs « Asma, Bochra et Fadwa » pour le courage qu'ils m'ont donné durant toutes mon parcours universitaire.

A mon neveux « Alae Eddine » que dieu le garde et le protège.

A mes chères amies « Hanane, Meriem » pour leur amitié, leur soutien inconditionnel et leur encouragement.

A mon binôme « Mirvet ».

A mes collègues « Hanane, Fawzia, Malika » pour leur accompagnement tout au long des années d'études.

A la personne qui m'a donné toute son amour, son soutien et surtout sa présence dès le début de ce travail.

A toutes les personnes qui me connaissent, à qui je dois mon attachement.

SOUHEYLA.

Dédicace :

Merci Allah (mon dieu) de m'avoir donné la capacité d'écrire et de réfléchir, la force d'y croire, la patience d'aller jusqu'au bout du rêve.

A celle qui m'a donné la vie, le symbole de tendresse qui s'est sacrifiée pour mon bonheur et ma réussite, à ma chère mère que j'adore.

A ma raison d'être, la personne qui représente pour moi le respect et qui m'a appris le savoir vivre, mon cher père.

A mon très cher grand frère : Abdelhamid Marouane, est qui est toujours été là pour moi, qui a été ombre durant toutes les années des études et qui a veillé tout au long de ma vie à m'encourager, à me donner l'aide et à me protéger, que dieu le garde et le protège.

A mon très cher frère Mohamed Mouatez et ses petits-enfants, notre bonbons et chocolats Roxana, Miral, Marouane et Daniel.

A toute ma famille Ben Ahmed et DOUBQN.

A mon petit paradis ou j'ai grandi mon pays d'amour l'Egypte.

A ma sœur que le dieu m'a donné Siham qui m'a toujours soutenue et encouragée et toute sa famille « HAMADACHE ».

A toute la famille « MOUCHAT » spécialement ma folie sœur KENZA.

Un grand merci à tous mes amis pharmaciens, nous avons passé des belles années pharmas ;

A mon binôme Souheyla.

A mes collègues et amis de stage, à l'ensemble du personnel du laboratoire du CHU Frantz Fanon Blida je vous remercie tous pour les moments authentiques.

A toute l'équipe de département de pharmacie de Blida.

A tous mes amis de la cite "5" Blida.

A tous ceux qui me sont chers.

A tous ceux qui m'aiment et ceux qui j'aime.

MIRVET.

INTRODUCTION

Introduction :

Aujourd'hui, de nombreuses unités de production pharmaceutique à capitaux publics ou privés, de taille et configuration très variables, sont en activité et /ou en projet dans notre pays. Leur importance relative dans le système de santé ne cesse de croître. On constate un effort général vers une conception et un équipement de plus en plus modernes, la notion de qualité dans ces établissements doit avoir toute l'importance qu'elle mérite. Le Contrôle de cette qualité (développé dans les années 50-60) qui découlait de la volonté des industriels de diminuer les rejets de production. Cet aspect de la qualité existe encore. Le contrôle en bout de chaîne s'est progressivement intéressé, en amont, à tous les maillons de la production. Tout ce qui rentre et tout ce qui sort d'une industrie pharmaceutique est prélevé pour analyse. Ce travail de contrôle est énorme et impératif car un lot est trop étendu pour pouvoir, dans son ensemble, être soumis à l'analyse. En effet, les analyses sont à la fois coûteuses et destructrices. On doit alors avoir recours à un échantillon, souvent de masse infime, sur lequel l'analyse est effectuée par procuration. L'échantillonnage est une opération importante, parfois sous-évaluée, au cours de laquelle on ne prélève qu'une petite partie d'un lot. La représentativité de l'échantillon est fondamentale, puisque les résultats obtenus sur l'échantillon sont ensuite extrapolés à l'ensemble du lot. Un échantillonnage correct constitue donc un élément essentiel d'un système d'assurance qualité.

De plus, l'échantillonnage et les opérations de prélèvement interviennent tout au long du procédé de production d'un produit pharmaceutique :

- De la réception des matières premières et des articles de conditionnement,
- Aux opérations de fabrication et de conditionnement, et constituent de ce fait un élément critique pour le contrôle de la qualité.

-Ce travail a pour objet de démontrer l'importance de l'échantillonnage dans l'efficacité du contrôle qualité.

Le chapitre I de notre travail se rapporte à des notions générales sur la qualité et l'échantillonnage mais aussi l'aspect réglementaire selon l'organisation mondiale de la Santé (OMS) et l'organisation internationale de normalisation (ISO).

Le Deuxième chapitre vise à approfondir les différents types du contrôle qualité et les procédures d'échantillonnages établies par les bonnes pratiques de fabrication et la norme ISO 2859 (1-2) selon la military standard

Enfin, la partie pratique sera consacrée au déroulement de ces procédures au sein de quelques industries pharmaceutiques en Algérie.

INTRODUCTION

Problématique :

-Dans la production pharmaceutique, la qualité d'un produit fabriqué doit être garanti durant tout le procédé de fabrication .l'échantillonnage qui assume la qualité à partir d'un lot avec une taille d'échantillon qui permette la décision d'acceptation ou de rejet du lot avec un minimum de risque. La taille d'échantillon a prélevé doit être représentative du lot. Notre problématique à résoudre c'est que comment réalise-t-on pratiquement un échantillonnage avec des méthodes destinées à être utiliser au niveau international ?

CHAPITRE I

1-Généralités :

La production de médicaments est assujettie à de nombreuses exigences, notamment en matière de qualité du fait de leur visée thérapeutique. Pour maîtriser cette qualité, il est essentiel de développer et d'entretenir un système d'assurance de qualité robuste et performant, afin de garantir aux patients la qualité, l'efficacité et la sécurité des produits. Les activités de contrôles occupent une place importante dans la mise en place d'un système qualité. Brièvement, le contrôle du médicament consiste à s'assurer que le produit répond aux exigences inscrites dans le dossier d'Autorisation de Mise sur le Marche (AMM) et les pharmacopées.

Les analyses de contrôle qualité pharmaceutique consistent en général à faire des analyses répétitives d'échantillons de principe actif pharmaceutique (PAP) ou d'un nombre limité de produits pharmaceutiques, alors que un laboratoire national de contrôle des produits pharmaceutiques doit pouvoir s'occuper d'un bien plus grand nombre de substances et produits pharmaceutiques et, donc, mettre en œuvre une plus grande variété de méthodes analytiques.

Une attention particulière est accordée aux pays qui ont des ressources limitées et souhaitent établir un laboratoire gouvernemental de contrôle qualité pharmaceutique, en ont créé un récemment ou prévoient de moderniser une structure existante.

Les laboratoires de contrôle qualité peuvent exécuter une partie ou l'ensemble des activités dans ce domaine, par exemple l'échantillonnage, les analyses des PAP, des excipients, des matériels de conditionnement et/ou des produits pharmaceutiques, les essais de stabilité, les analyses par rapport aux spécifications et les analyses d'investigation.

Pour pouvoir correctement évaluer la qualité d'un échantillon de médicament:

- La soumission au laboratoire, retenu en application des exigences nationales, d'un échantillon de PAP, d'excipient, d'un produit pharmaceutique ou d'une contrefaçon présumée devrait s'accompagner d'une déclaration précisant les raisons pour lesquelles l'analyse a été demandée.
- L'échantillonnage doit être représentatif du lot à contrôler.
- L'analyse doit être correctement planifiée et méticuleusement exécutée.
- Les résultats doivent être évalués avec compétence pour déterminer si l'échantillon répond aux spécifications ou à d'autres critères pertinents.

Le laboratoire de contrôle qualité pharmaceutique doit effectuer les tests et essais nécessaires pour vérifier que les PAP, les excipients et les produits pharmaceutiques satisfont bien aux spécifications prescrites. Les grands pays pourront avoir besoin de plusieurs de ces

CHAPITRE I

établissements appliquant la législation nationale, et les dispositions voulues doivent donc être en place pour contrôler qu'ils respectent bien un système de gestion de la qualité. Pendant tout le processus de délivrance de l'autorisation de mise sur le marché et de la surveillance post commercialisation, Les résultats analytiques obtenus doivent décrire précisément les propriétés des échantillons de médicaments analysés, permettre de tirer les conclusions correctes sur leur qualité et apporter une base suffisante pour toute réglementation administrative ou action juridique ultérieure.

Les activités du laboratoire national de contrôle qualité pharmaceutique sont en général de deux types:

- tests de conformité des PAP, des excipients pharmaceutiques et des produits pharmaceutiques en appliquant des méthodes «officielles», dont celles prévues par une pharmacopée, des méthodes analytiques validées fournies par le fabricant et homologuées par l'autorité compétente pour l'autorisation de mise sur le marché.
- tests d'investigation pour des substances ou produits suspects, illégaux ou contrefaits, soumis à l'analyse par des inspecteurs médicaux, les douanes ou la police.

Pour garantir la sécurité des patients, le rôle du laboratoire national de contrôle qualité pharmaceutique doit être défini dans le cadre général de la législation pharmaceutique du pays, de façon à ce que les résultats qu'il donne puissent, le cas échéant, servir à faire appliquer la loi et à mener une action juridique.

Tout fabricant dispose d'un département de contrôle de la qualité. L'indépendance du contrôle de la qualité est un élément fondamental de son bon fonctionnement. Ce département est placé sous l'autorité d'une personne indépendante des autres départements, possédant des qualifications et une expérience suffisante.

Le contrôle de la qualité concerne la qualité, l'échantillonnage, l'établissement de spécifications et l'analyse, ainsi que l'organisation, l'établissement des documents et des procédures de libération qui garantissent que des essais nécessaires et appropriés ont bien été effectués, que les matières premières et les articles de conditionnement ne sont pas libérés pour la fabrication, ni les produits finis libérés en vue de leur vente ou de leur distribution, avant que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante. Le contrôle de la qualité ne se limite donc pas aux activités de laboratoire, mais participe à toutes les décisions qui peuvent concerner la qualité du produit.

CHAPITRE I

2-Historique :

Avant le milieu du 20ème siècle, l'échantillonnage d'acceptation n'était pas largement suivi. Il a été popularisé par Dodge et Roming (pionniers de contrôle de la qualité moderne) et a été appliqué par l'armée américaine pour tester les balles pendant la Seconde Guerre mondiale. Le dilemme était, que si chaque balle avait été testée à l'avance, aucune balle n'aurait été en mesure d'être expédiée à temps. Egalement si aucune balle avait été testée, des dysfonctionnements auraient pu se produire sur le champ de bataille avec des conséquences potentiellement catastrophiques.

Basé sur le travail de l'armée américaine pendant et après la Seconde Guerre mondiale, le gouvernement américain a publié la norme pour la procédure d'échantillonnage et les tables d'inspection (AQL sampling table) ont été appelées MIL-STD-105D en 1963. Cela a été modifié en 1989 en norme MIL-STD 105 E et redésigné comme ANSI / ASQC Z 1,4 en 1995. À toutes fins pratiques **MIL-STD-105D** et ANSI / ASQC Z 1.4 sont les mêmes. Ensuite l'organisation internationale de normalisation a développé la norme internationale [ISO 2859](#) à partir du military standards et qui a été élaborée par le comité technique ISO/TC 69, Application des méthodes statistiques, sous-comité SC 5, Échantillonnage en vue d'acceptation et qui est constituée de plusieurs parties. La première a été créée en 1985 : ISO 2859-2 qui décrit les règles d'échantillonnage pour le contrôle par attributs : plan d'échantillonnage indexé par la qualité limite acceptable (QL) pour inspection de lot isolé. Et ensuite cette norme est suivie par une deuxième partie ISO 2859-0 1995 intitulée : règles d'échantillonnage pour le contrôle par attribut : introduction à l'ISO 2859 échantillonnage par attribut. la dernière modification a été annoncée en 1999 la norme ISO 2859-1 : règles d'échantillonnage pour le contrôle par attributs : plan d'échantillonnage indexé par la qualité limite acceptable (AQL) pour inspection lot par lot.

CHAPITRE I

3-Objectifs :

- Décider l'acceptation ou le rejet d'un lot.
- Comparer la qualité des lots provenant de plusieurs fournisseurs.
- D'assurer la protection du client en cas de détection d'une détérioration de la qualité.
- Constituer une incitation à réduire les coûts de contrôle (à la discrétion de l'autorité responsable) si la qualité se maintient continuellement bonne.
- Permettre une inspection de différents domaines tel que :
 - produits finis.
 - composants et matière première.
 - produits en cours de fabrication.
 - produits stockés.
 - articles de conditionnement.

4-Champs d'application :

- contrôle final chez le fournisseur ou en contrôle de réception chez le client pour autoriser l'utilisation du lot.
- contrôle d'une série de lot continue ou d'un lot isolé.
- Contrôle réalisé sur les matières premières, excipients, produit au cours de fabrication et sur le produit fini.
- Avant passage d'une opération de production à la suivante.
- Entre deux réglages successifs d'une machine de production.
- Après fabrication et avant l'expédition pour s'assurer de la qualité du produit fini.
- Elle est aussi applicable dans les relations fournisseur-client pour fixer les critères d'acceptation et de refus de produit lors de sa livraison.

5-Définitions et Termes :

5.1-Individu-unité: un élément de la population statistique.

5.2-Lot : quantité définie d'une matière première, d'un article de conditionnement ou d'un produit, reçue en une seule livraison, avec un numéro de lot attribué, et qui est caractérisé par son homogénéité. ^[1]

5.3-Taille de lot ou Effectif de lot : définie soit par une quantité fixe, soit par la quantité produite dans un intervalle de temps déterminé. ^[1]

5.4-Numéro de lot : combinaison caractéristique numérique alphabétique ou alphanumérique qui identifie spécifiquement un lot.

[1]- Formation sur l'échantillonnage Selon la norme iso 2859 et les BPF « OMS »Pr: A. GHARBI Pharmacie industriel
professeur de chimie analytique Décembre 2016.

CHAPITRE I

5.5-Dossier de lot : ensemble de documents se rapportant à la fabrication d'un lot de produit en vrac ou de produit fini ces documents retracent l'historique de chaque lot de produit et toute les circonstances pouvant avoir une incidence sur la qualité du produit final.

5.6-Homogénéité : un lot est homogène par rapport à un caractère donné, si le caractère est uniformément réparti dans tout le lot .un lot hétérogène, si un caractère n'est pas uniformément réparti dans tout le lot. Un lot peut être homogène pour un caractère et hétérogène pour un autre caractère.

5.7-Défaut : non satisfaction aux exigences de l'utilisation prévue.

La norme [AFNOR NF EN iso 2589-1-X-06-022-1](#) propose la classification et les définitions suivantes.

5.7.1-Défaut rédhibitoire : C'est un défaut pouvant présenter un danger sérieux pour l'utilisateur lors de l'utilisation du produit et/ou entraîner un manquement aux exigences légales.

Exemple : Comprimés effervescents :

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

5.7.2 -Défaut critique : c'est un défaut qui d'après le jugement et l'expérience, est susceptible de conduire à un manque de sécurité ou à des risques d'accidents pour les utilisateurs, le personnel ou ceux qui le entourent

Exemple : Comprimés effervescents

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

5.7.3 -Défaut majeur : c'est un défaut qui, sans être critique, risque de provoquer une défaillance ou de réduire de façon importante la possibilité d'utilisation du produit pour le but qui lui est assigné.

CHAPITRE I

Exemple :

- Comprimé avec une amorce de clivage
- Comprimé rayé fortement
- Notice abimée

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

Exemple :

- Strip rayé
- Etui rayé
- Etui mal fermé

La différence entre un défaut majeur et mineur n'est pas toujours évidente à discerner. On peut considérer que les défauts mineurs concernent d'avantage le conditionnement secondaire et sont peut-être plus souvent d'ordre esthétique. ^[1]

5.8-Conformité : d'un caractère relatif à la qualité et qui répond aux spécifications préétablies.

5.8.1-Non-conformité : non satisfaction aux exigences spécifiées, il existe trois classes de la non-conformité :

5.8.1.1-Classe A : les non conformes considérés comme les plus préoccupants en termes de qualité et/ou d'innocuité du produit.

5.8.1.2-Classe B : les non conformes considérés comme moins importants que les non conformes de classe A.

5.8.1.3-Classe C : les non conformes considérés comme moins importants que les non conformes de la classe A et de la classe B. ^[1]

5.9-Individu non conforme : individus avec une ou plusieurs non conformités. Ils sont généralement classés de la façon suivante en fonction de leur degré de gravité.

5.9.1-Classe A : Individu qui contient une ou plusieurs non conformités de classe **A** et qui peut aussi contenir des non conformités de classe **B** et/ ou **C**

5.9.2- Classe B : Individu qui contient une ou plusieurs non conformités de classe **B** et qui peut aussi contenir des non conformités de classe **C** et ainsi de suite mais ne contient pas de non conformités de classe **A**. ^[1]

[1]- Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie DIANE HELENE CLENET DE LA VILLEON : Du contrôle à la libération du lot ; exemple du contrôle d'aspect sur les comprimés effervescents année 2005.

CHAPITRE I

5.10-Qualité : Selon l'ISO « La Qualité est l'ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou d'un service qui confère l'aptitude à satisfaire les besoins exprimés ou implicites. »

5.11-Assurance qualité : la norme iso 8402 définit l'assurance qualité comme un ensemble d'activités préétablies et systématiques mise en œuvre dans le cadre du système qualité et démontrées en tant que besoins pour donner la confiance appropriée en ce qu'une entité satisfera aux exigences pour la qualité. ^[1]

5.12-Contrôle qualité : est la partie des bonnes pratiques de fabrication (BPF) qui concerne l'échantillonnage, l'établissement des spécifications et les essais, ainsi que l'organisation, l'établissement des documents et les procédures de libération qui garantissent que les contrôles nécessaires et appropriés ont bien été effectués.

5.13-Système qualité : d'une entreprise regroupe tous les documents concernant ce qui est mise en place en terme de gestion de la qualité.

5.14-Gestion de la qualité : c'est l'aspect de la fonction de management qui détermine et implante la politique qualité, les systèmes de gestion et les procédures qui sont employés pour atteindre la qualité nécessaire du produit. ^[1]

5.15-Niveau de qualité : amener les propriétés du produit au niveau des exigences.

5.16-Critère d'Acceptation : indicateurs prédéfinis et documentés établissant qu'un résultat se trouve dans ou en dehors des limites indiquées dans une spécification.

5.17-Contrôle par Attributs (Comptage) :

Il consiste en la mise en œuvre du contrôle d'un ou plusieurs caractères, qualitatifs ou quantitatifs du produit. Les produits sont classés en deux groupes : "conformes" ou "non conformes". La proportion de non conformes ou le nombre moyen de non-conformité détermine l'acceptation ou le refus de la production. ^[2]

5.18-Contrôle par Mesurage :

Il s'applique lorsque la caractéristique produit testée est une grandeur mesurable pour laquelle existent une ou deux limites de tolérance. Les produits classés hors tolérance sont considérés comme non conformes. La proportion de non conformes ou le nombre moyen de non-conformité détermine l'acceptation ou le refus de la production. ^[2]

5.19-Niveau de Qualité Acceptable (NQA) :

Le niveau de qualité acceptable (NQA) est le nombre maximal de défauts tolérés pour cents unités. Les niveaux de qualité acceptables concernent uniquement les défauts qualitatifs non mesurables. Ils sont exprimés en pourcentage d'individus considérés comme non conformes. En d'autre terme, le NQA est un pourcentage minimal de défauts qui sera acceptable pour un

[1]- Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie DIANE HELENE CLENET DE LA VILLEON : Du contrôle à la libération du lot ; exemple du contrôle d'aspect sur les comprimés effervescents année 2005.[2]- http://www.cetice.u-psud.fr/auneg/gestion_flux/res/contrôle_statistique.pdf.

CHAPITRE I

lot donné. Bien entendu, le NQA pour un défaut critique sera inférieur à celui d'un défaut mineur. Le NQA implique le prélèvement, selon une procédure bien définie, d'une certaine quantité d'échantillons sur un ensemble de produits finis, afin de contrôler ces échantillons selon les normes et les spécifications en vigueur. Par extrapolation, on applique les résultats ainsi obtenus à l'ensemble des produits finis pour juger de leur qualité. L'approche doit être d'autant plus rigoureuse que les contraintes qui s'appliquent au produit sont sévères. Le NQA s'inscrit donc dans une approche statistique destinée à évaluer la qualité d'un produit.

Dans la norme AFNOR NF en ISO 2859-1, il existe un grand nombre de valeurs de NQA possibles. A chacun de fixer la valeur de ce niveau de qualité, en fonction de ses propres exigences (Relation fournisseur/client).^[1]

Exemple :	Classe1, défaut rédhibitoire :	NQA=0.01
	Classe2, défaut critique :	NQA=0.25
	Classe3, défaut majeur :	NQA=1.5
	Classe4, défaut mineur :	NQA=4

5.20-Niveau de qualité limite (QL) : la qualité limite est utilisée lorsqu'un lot est considéré isolément. C'est un niveau de qualité (exprimé, par exemple, en taux d'éléments défectueux dans un lot) qui correspond à une probabilité spécifiée et relativement faible d'acceptation d'un lot présentant ce taux de défectueux égal à QL. Généralement le QL correspond au taux de défectueux présenté par des lots acceptés au contrôle dans 10% des cas. La LQ est un système d'indexage utilisé dans la norme ISO 2859-2.^[2]

5.21-Echantillon : un ou plusieurs individus prélevés dans une population sont destinés à fournir une information devant un suivi de base à une décision sur l'acceptance ou le refus de celle-ci et qui est divisé en plusieurs classes :

5.21.1-Echantillon aléatoire : un sous ensemble de la population déterminé à partir d'une procédure de tirage aléatoire.

5.21.2-Echantillon représentatif : un échantillon est dit représentatif lorsqu'il possède les mêmes caractéristiques que la population que l'on souhaite étudier.

5.21.3-Echantillon disponible : Quantité totale de matériel échantillonné disponible,

[1]- Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie DIANE HELENE CLENET DE LA VILLEON : Du contrôle à la libération du lot ; exemple du contrôle d'aspect sur les comprimés effervescents année 2005.[2]- http://www.cetice.u-psud.fr/auneg/gestion_flux/res/contrôle_statistique.pdf.

CHAPITRE I

5.21.4-Echantillon final : Echantillon prêt pour l'exécution des essais

5.21.5-Echantillon original : Echantillon prélevé directement à partir du matériel.

5.21.6-Echantillon groupé : Echantillon résultant du groupage de tout ou partie de deux ou plusieurs échantillons du matériel.

5.21.7-Echantillon de dépôt : Echantillon recueilli est réservé pour les contrôles ultérieurs. La taille de l'échantillon de dépôt doit être suffisante pour permettre au moins deux analyses de confirmation. Dans certains cas la réglementation peut exiger le prélèvement d'un ou plusieurs échantillons de dépôt, chacun étant séparément conditionné et scellé.

5.21.8-Echantillon sélectionné : Echantillon obtenu selon une méthode d'échantillonnage destinée à choisir une fraction de la substance qui est susceptible d'avoir des propriétés spéciales d'un échantillon sélectionné qui consiste probablement en une substance détériorée, contaminée, adultérée ou inacceptable pour d'autres raisons est appelé « **échantillon extrême** »^[1]

5.22-Echantillon de référence :

5.22.1-Echantillon primaire (standard) : substance largement reconnue comme ayant les qualités requises dans un contexte spécifique et dont la teneur assignée est acceptée sans avoir besoin d'une comparaison avec une autre substance chimique.

5.22.2-Echantillon secondaire : substance dont les caractéristiques sont fixées et/ou étalonnées en comparaison avec une substance de référence primaire. L'étendue de la caractérisation et des tests de la substance de référence secondaire peut être moindre à celle pour une substance de référence primaire.^[2]

5.23-Taille d'échantillon : elle est fonction de la taille du lot réceptionné. Les tables de la military standard font appel à des codes (lettres) qui font référence à des tailles de lot et à la sévérité de l'inspection (contrôle réduit, normal, renforcé).

5.24-Echantillonnage : procédure utilisée pour tirer ou constituer un échantillon.

5.25-Plan d'échantillonnage : marche à suivre planifiée pour choisir, prélever, séparer, des échantillons à partir d'un lot en vue d'obtenir l'information recherchée de façon qu'une décision sur le lot puisse être prise.^[1]

5.26- Erreur totale d'estimation :

Dans l'estimation d'un paramètre l'erreur totale d'estimation est la différence entre la valeur calculée de l'estimateur et la valeur vraie de ce paramètre.

L'erreur totale d'estimation est due :

- Erreur d'échantillonnage,
- Erreur de mesure,

[1]-Formation sur l'échantillonnage Selon la norme iso 2859 et les BPF « OMS »Pr: A. GHARBI Pharmacie industriel professeur de chimie analytique Décembre 2016. [2]-Règles OMS des bonnes pratiques applicables par les laboratoires de contrôles qualité pharmaceutique Annexe 01- p :6,7.

CHAPITRE I

- Arrondissement de valeurs ou la subdivision en classes,
- Le biais de l'estimateur,

5.27- Erreur d'échantillonnage :

Partie de l'erreur totale d'estimation due, le cas échéant à tout ou partie des paramètres ci-dessous:

- ◆ L'hétérogénéité des caractères contrôlés
- ◆ La nature aléatoire d'un échantillonnage
- ◆ Aux caractéristiques connues et acceptables des plans d'échantillonnage.

5.28-Arrivage : Quantité d'une matière première en vrac, ou d'un médicament, produite par un fabricant et fournie en une seule fois en réponse à une demande ou une commande particulière. Un arrivage peut consister en une ou plusieurs boîtes ou récipients et peut être effectuées à l'aide de méthodes ayant un degré de métrologie inférieur soient reproductible et scientifiquement acceptables en se référant à un dénominateur ayant fait l'objet d'un accord international au moyen d'une méthode de référence présentant un degré de métrologie supérieur et/ou d'un produit de référence contenir du matériel appartenant à plus d'un lot.

5.29-Traçabilité : la traçabilité vise en sorte que les résultats des mesures de laboratoire primaire.

5.30-Courbe d'efficacité : pour un plan d'échantillonnage donné, une courbe d'efficacité décrit la probabilité d'acceptation d'un lot en fonction de sa qualité réelle. Elle relie le taux de défectueux dans des lots avec la probabilité d'accepter ces lots au contrôle.

6-Aspect réglementaire :

6.1-Norme ISO 2859 (1-1989)/ (2-1985) : l'organisation internationale de normalisation (ISO) est une fédération mondiale d'organismes nationaux de normalisation (comité membre de l'ISO). L'élaboration des normes internationales est en général confiée aux comités techniques de l'ISO. Les Normes internationales sont rédigées conformément aux règles données dans les Directives ISO/CEI.

-La norme ISO 2859 est une norme reconnue internationalement qui établit les règles d'échantillonnage pour les contrôles par attributs. Elle est basée sur le principe de Niveau de Qualité Acceptable (AQ).

-L'ISO 2859 comprend les parties suivantes, présentées sous le titre général Règles d'échantillonnage pour les contrôles par attributs:

- Partie 0: Introduction au système d'échantillonnage par attributs de l'ISO 2859
- Partie 1: Procédures d'échantillonnage pour les contrôles lot par lot, indexés d'après le niveau de qualité acceptable (NQA)

CHAPITRE I

- Partie 2: Plans d'échantillonnage pour les contrôles de lots isolés, indexés d'après la qualité limite (QL).

- Partie 3: Procédures d'échantillonnage successif partiel.

6.1.1-ISO 2859-1 : Les plans d'échantillonnage de l'ISO 2859-1, indexés d'après le NQA, c'est-à-dire en fonction de la qualité moyenne de la fabrication, ont essentiellement été mis au point pour évaluer une série continue de lots. Ils permettent l'emploi de règles de modification de contrôle qui non seulement protègent le client (par le passage au contrôle renforcé et la suspension de l'application du système de contrôle si nécessaire), mais également encouragent le producteur (par le passage au contrôle réduit) en diminuant ses coûts d'essai et de contrôle (lorsque la qualité atteinte se maintient bonne avec cohérence).

6.1.2-ISO 2859-2 : Cette partie de la norme ISO 2859 spécifie la qualité limite (QL)-plans et procédures d'inspection de l'échantillon par attributs. Peut être utilisé lorsque les règles de changement de l'ISO 2859-1 ne sont pas utilisées, par exemple, lors de contrôle des lots isolés. Les plans d'échantillonnage de l'ISO 2859-2 sont répertoriés par un certain nombre de valeurs normatives de la qualité insatisfaisante (LQ).^[1]

6.2 Bonne Pratique de Fabrication BPF : ou en anglais «good manufacturing practices» (GMP) sont l'élément de l'assurance de la qualité qui garantit que les médicaments sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente et selon les normes de qualité adaptées à leur emploi et requises par l'AMM de ces médicaments.(Directive2003/94/CE et Guide des Bonnes pratiques).La partie concernant l'échantillonnage des produits pharmaceutiques et son aspect réglementaire est présentée dans le chapitre 6 -contrôle qualité- des BPF.

-D'après le Chapitre 6 Contrôle de qualité : Echantillonnage des BPF :

6.11.Le prélèvement d'échantillons doit être effectué selon des procédures écrites et approuvées précisant :

- la méthode d'échantillonnage.
- le matériel à utiliser.
- la quantité d'échantillons à prélever.
- les instructions pour toute division de l'échantillon.
- le type et la nature du récipient à utiliser pour le prélèvement.
- l'identification des contenants prélevés.
- toute précaution particulière à observer, spécialement lors de l'échantillonnage de Produits stériles ou dangereux.
- les conditions de stockage.

[1]- https://www.iso.org/obp/ui/?_escaped_fragment_=iso:std:39295:fr

CHAPITRE I

- les instructions de nettoyage et de stockage du matériel de prélèvement.

6.12. Les échantillons de référence doivent être représentatifs du lot dont ils sont issus.

D'autres échantillons peuvent également être prélevés, pour surveiller les étapes les plus critiques d'une production (par exemple : le début ou la fin d'un procédé de fabrication).

6.13. Les récipients contenant les échantillons doivent porter une étiquette mentionnant le contenu, le numéro de lot, la date de prélèvement et les contenants dans lesquels les échantillons ont été prélevés. ^[1]

7-différents types de contrôle réalisés : il existe plusieurs sortes de contrôle : les contrôles physiques, contrôles analytiques, contrôles visuels.

7.1- Contrôles physiques : ils permettent de vérifier que les caractéristiques physiques (poids, dureté, temps de désagrégation....) du produit fabriqué correspondent bien aux spécifications inscrites dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché (AMM) ou certificat de libre vente (CLV).

7.2-Contrôles analytiques : ils consistent en la mesure d'un paramètre, afin de s'assurer que celui-ci soit compris dans la fourchette de tolérance admise dans le dossier d'AMM ou le dossier de CLV.

Exemple : le dosage du principe actif et le dosage des impuretés sont des contrôles d'ordre quantitatifs auxquels on attribue une valeur définie par une unité. Ce sont des paramètres mesurables.

7.3 -Contrôles visuels : ils permettent une appréciation globale de la qualité du lot sur des critères qualitatifs observables visuellement. Ce sont des contrôles dits par attributs. Cela signifie que l'on observe la présence ou l'absence d'un critère qualitatif, la présence ou l'absence d'un défaut, comme

Exemple : la présence ou l'absence de tache sur le comprimé. ^[2]

8-Types de contrôles réalisés sur matières premières, produit semi fini et produit fini :

8.1-Contrôle réalisé avant fabrication : chaque élément (matière première, excipient, article de conditionnement, équipements....), ayant un impact direct ou indirect sur la production, doit faire l'objet d'un contrôle pour s'assurer qu'il est de la qualité requise ou dans l'état souhaité pour le bon déroulement du process.

8.1.1-Sur matière première : les MP sont l'ensemble des substances qui entrent dans la composition de la forme pharmaceutique : le principe actif et les excipients.

Dès leur réception, ils font l'objet :

- De contrôles à la réception : identification du flux.

[1]-La pharmacopée Européenne OMS, Série et rapports techniques, N°957.2010 (annexe 01). [2]- Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie DIANE HELENE CLENET DE LA VILLEON : Du contrôle à la libération du lot ; exemple du contrôle d'aspect sur les comprimés effervescents année 2005.

CHAPITRE I

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

8.2-Contrôle réalisé au cours de fabrication dit «IN PROCESS» :

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

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

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

- exemple : le contrôle in process réalisé sur les comprimés effervescents: la perte à la dessiccation, l'uniformité de masse, la pression à la rupture, le temps de désagrégation, la friabilité....

8.3-Contrôle réalisé sur le produit fini :

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

les médicaments ne sont pas vendus ou expédiés avant que le pharmacien responsable n'ait certifié que chaque lot de production a bien été fabriqué et contrôlé conformément aux exigences de l'AMM et de toute autre réglementation portant sur la production, le contrôle et la libération des médicaments ;des dispositions satisfaisantes sont prises pour garantir dans la mesure du possible que le stockage, l'expédition et la manutention ultérieure des médicaments se fassent dans des conditions telles que leur qualité soit préservée pendant leur période de validité .

Des échantillons de chaque lot de médicaments finis doivent être conservés au moins un an après la date de péremption. En outre, des échantillons de certaines matières de base utilisées Dans le processus de fabrication doivent être conservés au moins deux ans après la libération du produit, période qui peut être raccourcie dans certains cas. ^[1]

[1]-Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie DIANE HELENE CLENET DE LA VILLEON : Du contrôle à la libération du lot ; exemple du contrôle d'aspect sur les comprimés effervescents année 2005.

CHAPITRE I

9-Procédure d'échantillonnage :

9.1-Procédure de prélèvement : Toutes les procédures d'échantillonnage supposent le choix d'un échantillon (ou de plusieurs échantillons) dans un lot, le contrôle ou l'analyse de l'échantillon, et la décision concernant le lot (acceptable ou non acceptable) selon le résultat du contrôle ou de l'analyse de l'échantillon.

-Un plan d'échantillonnage en vue d'acceptation est un ensemble de règles selon lesquelles un lot doit être contrôlé et jugé. Le plan devra stipuler le nombre d'éléments choisis de manière aléatoire dans le lot soumis à contrôle, que comprendra l'échantillon. Une procédure d'échantillonnage qui prévoit la permutation entre plans d'échantillonnage est qualifiée d'un schéma d'échantillonnage. Un ensemble de plans d'échantillonnage et de schémas d'échantillonnage constitue un système d'échantillonnage.

Les instructions relatives au prélèvement d'échantillons devraient indiquer:

- les mesures qu'il convient de prendre pour s'assurer que l'échantillon prélevé est représentatif de la livraison ou du lot. (Si une livraison est constituée de plusieurs lots, des échantillons devraient être prélevés qui sont représentatifs des lots individuels.)
- les échantillons sont à prélever de manière aléatoire ; il est plus probable qu'il reflète ainsi la qualité du lot, mais l'information tirée d'un échantillon peut ne pas être identique à celle de l'ensemble du lot (compte tenu de l'erreur d'échantillonnage).
- la taille et le nombre des individus qui composent l'échantillon prélevé dans le lot ou la livraison.
- les procédures à adopter pour le prélèvement, la manutention et l'enregistrement des échantillons.

Les questions ci-après doivent être examinées lorsqu'on choisit une procédure d'échantillonnage:

- La nature des caractères à contrôler.
- La répartition des caractères dans le produit soumis à l'échantillonnage.
- Les liens entre les caractères et la spécification relative à la qualité du produit examiné.
- La nature destructive ou non destructive de l'essai.
- La nécessité de diviser un lot en sous-ensembles (afin qu'un échantillonnage aléatoire stratifié puisse être appliqué à des composants désignés du lot).
- Le coût du plan d'échantillonnage.
- Evaluation des risques: les systèmes de contrôle comprenant des plans d'échantillonnage appropriés, et conçus de manière à garantir l'innocuité des produits pharmaceutiques, devraient être gérés sur la base d'une évaluation des risques objective adaptée aux

CHAPITRE I

circonstances. Dans la mesure du possible, la méthode d'évaluation des risques employée devra être conforme aux méthodes internationales approuvées. ^[1]

9.2-Matériel utilisé pour l'échantillonnage :

Tous les moyens nécessaires doivent être fournis, y compris :

- ❖ un personnel qualifié et formé de façon appropriée ;
- ❖ un matériel et des services adéquats ;
- ❖ des matières, récipients et étiquettes appropriés ;
- ❖ des procédures et instructions approuvées ;
- ❖ des moyens de stockage et de transport appropriés ;
- ❖ le personnel, les laboratoires et le matériel nécessaires pour procéder aux contrôles ;
- ❖ les instructions et les procédures sont rédigées dans un style clair et sans ambiguïté, et sont bien adaptées aux moyens fournis ;
- ❖ les opérateurs reçoivent une formation leur permettant d'appliquer correctement les Procédures.

-Des relevés sont établis (manuellement et/ou par des enregistreurs) pendant la procédure d'échantillonnage ; ils prouvent que toutes les étapes requises par les procédures et les instructions ont bien été suivies. ^[1]

9.3-Echantillonnage représentatif :

Procédure utilisée pour tirer ou constituer un échantillon représentatif.

Pour empêcher toute contestation sur la représentativité de l'échantillon, il faut choisir impérativement l'échantillonnage aléatoire, lorsqu'il est possible.

L'**échantillonnage aléatoire** comporte le prélèvement de **n** éléments sur un lot de **N** éléments de manière à ce que toutes les combinaisons possibles de n éléments aient la même probabilité d'être prélevées.

Le choix des individus ou des prélèvements élémentaires à faire figurer dans l'échantillon se fait comme suit :

1. numéroter tous les individus ou les prélèvements élémentaires du lot,
2. les numéros des individus ou des prélèvements élémentaires à prélever, pour les faire figurer dans l'échantillon, sont déterminés au hasard au moyen du tableau 3* de la norme ISO 2859-0:1995, ou de toute autre table de nombres aléatoires.

La collecte d'échantillon se fera de manière aléatoire chaque fois que cela sera possible. Notamment lorsque les individus ou les prélèvements élémentaires sont prélevés pendant le chargement ou le déchargement des lots.

[1]- La pharmacopée européenne OMS, Série de Rapports techniques, N°957,2010 (annexe 01).

CHAPITRE I

Si le lot est hétérogène, l'échantillonnage aléatoire peut ne pas être représentatif du lot.

Dans ce cas l'échantillonnage stratifié peut être une solution. L'échantillonnage stratifié est une procédure qui consiste à différencier des portions du lot (appelées strates ou zones) les plus homogènes possibles, puis à prélever de façon aléatoire dans chacune de ces strates selon des instructions particulières. ^[1]

9.4-Emballage et transmission au laboratoire : selon les règles de l'OMS :

14.1 Un laboratoire peut recevoir des échantillons pour des essais de conformité ou des essais D'investigation. Dans le premier cas, il peut s'agir d'échantillons prélevés systématiquement pour le contrôle, d'échantillons présumés non conformes aux spécifications ou d'échantillons dans le cadre de la délivrance d'une autorisation de mise sur le marché. Il est important de travailler en étroite collaboration avec ceux qui fournissent les échantillons. Il faut en particulier que la taille de l'échantillon soit suffisante pour permettre, le cas échéant, de reproduire un certain nombre d'analyses et d'en conserver une partie.

14.2 Lorsque des échantillons sont soumis dans le cadre d'investigations, ils peuvent avoir différentes origines: douanes, police, inspection pharmaceutique. Il peut s'agir de substances ou produits suspects, illégaux ou de contrefaçons. D'ordinaire, le principal objectif est alors d'identifier la substance ou un ingrédient dans le produit et, si l'on dispose d'une quantité suffisante de substance ou de produit, d'en estimer la pureté ou la teneur. Des méthodes de criblage bien documentées doivent avoir été mises en place, ainsi que des méthodes analytiques de confirmation pour une identification certaine de la substance ou d'un composant. S'il est nécessaire d'estimer la teneur d'un composant identifié, on applique alors une méthode d'analyse quantitative adaptée. La valeur obtenue doit être consignée avec, le cas échéant, une indication de l'incertitude de mesure.

14.3 Avant soumission au laboratoire, il est courant de diviser chaque échantillon prélevé en trois parties à peu près égales:

- une pour l'analyse immédiate;
- une deuxième pour la confirmation de l'analyse, le cas échéant;
- la troisième à conserver en cas de litige.

14.4 Si le laboratoire est chargé de l'échantillonnage des substances, matières ou produits pour l'analyse ultérieure, il doit alors avoir un plan et une procédure interne d'échantillonnage qui est mis à la disposition de tous les analystes et techniciens travaillant dans le laboratoire. Les échantillons doivent être représentatifs du lot à partir duquel ils sont prélevés et

[1]- La pharmacopée européenne OMS, Série de Rapports techniques, N°957,2010 (annexe 01).

CHAPITRE I

L'échantillonnage doit être réalisé de façon à éviter toute contamination ou effet indésirable sur la qualité, ainsi que tout mélange des matières à analyser. Toutes les données pertinentes sur l'échantillonnage doivent être consignées. ^[1]

9.5-Demande d'analyse :

14.5 Un formulaire standard de demande d'analyse doit être rempli et doit accompagner chaque échantillon soumis au laboratoire. Dans le cas du laboratoire d'un fabricant de produits pharmaceutiques, les modalités à suivre peuvent se trouver dans le dossier principal de production.

14.6 Le formulaire de demande d'analyse doit fournir ou laisser des espaces pour les renseignements suivants:

- a) le nom de l'institution ou de l'inspecteur ayant fourni l'échantillon;
- b) l'origine du produit;
- c) une description complète du médicament, avec sa composition, sa dénomination commune Internationale (DCI) (si elle est connue) et le(s) nom(s) de spécialité;
- d) la forme galénique, la concentration ou le dosage, le fabricant, le numéro de lot (s'il est connu) et le numéro d'autorisation de mise sur le marché;
- e) la taille de l'échantillon;
- f) le motif de la demande d'analyse;
- g) la date à laquelle l'échantillon a été recueilli;
- h) la taille du lot de livraison dans lequel il a été prélevé, le cas échéant;
- i) la date de péremption (pour les produits pharmaceutiques) ou la date de retest (pour les PAP et les excipients);
- j) la spécification à utiliser pour l'analyse;
- k) les observations complémentaires (par exemple des anomalies trouvées ou des dangers qui s'y associent);
- l) les conditions de stockage requises.

14.7 Le laboratoire doit examiner la demande d'analyse pour s'assurer que:

- a) les demandes sont correctement définies et que le laboratoire a la capacité et les ressources pour les satisfaire;
- b) les analyses et/ou méthodes appropriées sont sélectionnées et permettent de satisfaire les demandes du client.

Tout problème doit être résolu avec l'auteur de la demande d'analyse avant de commencer les essais et il convient de conserver la trace de cet examen. ^[1]

[1]- La pharmacopée européenne OMS, Série de Rapports techniques, N°957,2010 (annexe 01).

CHAPITRE I

9.6-Enregistrement et étiquetage :

14.8 Un numéro d'enregistrement doit être attribué à tous les échantillons nouvellement arrivés et les documents qui les accompagnent (demande d'analyse, par exemple). On attribue des numéros d'enregistrement différents aux demandes faisant référence à deux ou plusieurs médicaments, à différentes formes galéniques, à différents lots d'un même médicament ou à différentes origines pour un même lot. Le cas échéant, un numéro d'enregistrement unique est également attribué à tout échantillon qui sera conservé.

14.9 Une étiquette portant le numéro d'enregistrement doit être apposée à chaque récipient de L'échantillon en évitant de masquer d'autres inscriptions ou mentions.

14.10 Un registre doit être tenu, sous la forme d'un livre, d'un fichier ou d'un système de traitement des données, pour y consigner les renseignements suivants:

- a) le numéro d'enregistrement de l'échantillon;
- b) la date de réception;
- c) l'unité dans laquelle l'échantillon a été envoyé. ^[1]

9.7-Inspection visuelle de l'échantillon soumis à l'analyse :

14.11 Le personnel du laboratoire doit immédiatement procéder à une inspection visuelle de l'échantillon reçu pour s'assurer de la conformité de l'étiquetage avec les renseignements figurant dans la demande d'analyse. Les résultats doivent être enregistrés, datés et signés. En cas d'anomalie ou d'échantillon manifestement endommagé, le fait doit être consigné sans retard sur le formulaire de demande d'analyse. Toute question doit être immédiatement transmise à celui qui a fourni l'échantillon. ^[1]

9.8-Conservation :

14.12 L'échantillon avant analyse, l'échantillon conservé et toute fraction de l'échantillon restant après l'exécution de tous les essais demandés, doivent être conservés en toute sécurité, en tenant compte des conditions de conservation indiquées pour l'échantillon.

9.9-Transmission pour analyse :

14.13 Le responsable détermine l'unité spécifique à laquelle l'échantillon est envoyé pour analyse.

14.14 L'examen d'un échantillon ne doit pas commencer avant d'avoir reçu la demande d'analyse correspondante.

14.15 L'échantillon doit être conservé dans de bonnes conditions jusqu'à ce que toute la documentation nécessaire ait été reçue.

[1]- La pharmacopée européenne OMS, Série de Rapports techniques, N°957,2010 (annexe 01).

CHAPITRE I

14.16 Il ne peut y avoir acceptation verbale d'une demande d'analyse qu'en cas d'urgence. Tous les renseignements doivent être immédiatement consignés en attendant de recevoir la confirmation écrite.

14.17 Sauf utilisation d'un système informatisé, des copies ou des doubles de toute la documentation doivent accompagner chaque échantillon numéroté envoyé dans une unité donnée. ^[1]

10-Choix du plan d'échantillonnage :

10.1-Fonctionnalité et mise en œuvre d'un plan d'échantillonnage :

Un plan d'échantillonnage consiste à choisir la fréquence et la taille d'une telle modalité de prélèvement spécifique permettant de fournir des règles pour l'acceptation ou le refus d'un lot. Les résultats attribués aux activités de contrôle de l'échantillon sélectionné doivent conduire à l'établissement d'une règle de décision concernant la décision de l'acceptation ou de refus d'un tel produit associé. Cette méthodologie, basée sur une approche statistique, présente deux risques :

Risque fournisseur (risque α): refuser un lot malgré que l'hypothèse soit juste.

Risque client (risque β) : accepter un lot malgré que l'hypothèse soit fausse.

On caractérise un tel plan d'échantillonnage par les paramètres suivants :

- La taille de la population (**N**) ;
- La taille de l'échantillon (**n**) ;
- Nombre maximum de défectueux à ne pas dépasser (**c**) ;
- Risque fournisseur (risque α) ;
- Risque client (risque β) ; ^[2]

10.2-Efficacité du plan :

On mesure l'efficacité d'un tel plan d'échantillonnage par sa courbe d'efficacité présentant l'évolution de la probabilité d'acceptation d'un lot en fonction de la qualité effective d'un lot. Nous devons tenir compte, lors du choix et de la mise en œuvre d'un plan de compromis le coût du contrôle et la sélectivité du plan. Ce stade la taille et la fréquence du contrôle par l'échantillonnage sont deux facteurs important qui déterminent le coût et la grandeur de la précision du plan. Cette dernière, se traduit par le degré de validité des résultats obtenus pour tout le produit. ^[2]

[1]- La pharmacopée européenne OMS, Série de Rapports techniques, N°957,2010 (annexe 01). [2]- http://www.cetice.u-psud.fr/aunege/gestion_flux/res/contrôle_statistique.pdf

CHAPITRE I

10.3-Risque fournisseur/risque client :

Il existe deux types de risque pour le contrôle par échantillon :

- Le risque client (appelé aussi risque β) est la probabilité, pour un plan d'échantillonnage donné, d'accepter un lot mauvais alors qu'il est bon.
- Le risque fournisseur (appelé aussi risque α) est la probabilité, pour un plan d'échantillonnage donné, de se voir refuser un lot considéré comme mauvais alors qu'il est bon.

	Le lot est conforme	Le lot n'est pas conforme
Refus	Risque α	Décision correcte
Acceptation	Décision correcte	Risque β

Lorsque l'on a déterminé les risques clients et fournisseurs correspondant à des lots contenant différents pourcentages de défectueux, on peut construire la courbe d'efficacité (figure1) des plans d'échantillonnage (établie grâce à la loi de Poisson), qui permet d'établir la relation entre la probabilité d'acceptation du lot et le pourcentage de défectueux du lot. ^[1]

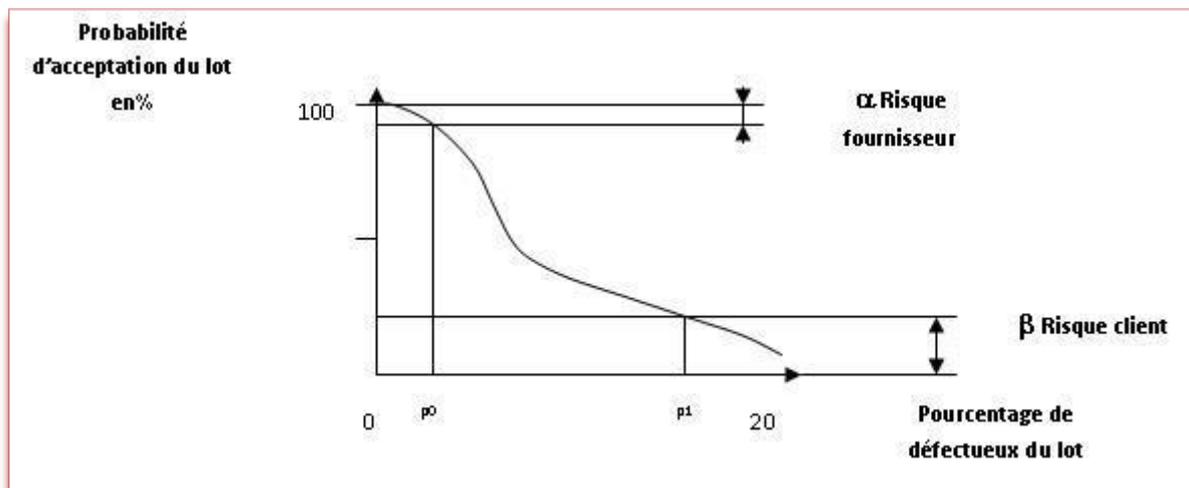


Figure 1: courbe représentant la probabilité d'acceptation du lot en %.

Il est délicat de déterminer facilement le plan qui convient aux deux risques. L'utilisation de tables standard nous permet de définir le plan d'échantillonnage, c'est-à-dire déterminer la

CHAPITRE I

taille n de l'échantillon et le critère d'acceptation c (ou k) (le nombre de défectueux admis dans l'échantillon avant de rejeter le lot).

10.4-Rapport de discrimination :

C'est le rapport entre le risque du client et le risque du fournisseur. Il est généralement donné par le rapport entre P_{10} et P_{95} ^[1]

$$DS = \frac{P_{10}}{P_{95}}$$

P_{10} : risque fournisseur

P_{95} : risque client

Ce rapport permet d'apprécier également l'efficacité d'un plan d'échantillonnage. Un rapport de discrimination avec $DS < 359$ caractérise un plan d'efficacité particulièrement médiocre.

10.5-Intervalle de Discrimination (D) :

L'intervalle de discrimination (D) est la valeur absolue de la différence entre le risque du fournisseur (PR) et le risque du client (CR) ; il devrait être spécifié en tenant compte des valeurs des écarts types d'échantillonnage et de mesure. ^[1]

$$D = CR - PR$$

[1]- http://www.cetice.u-psud.fr/aunege/gestion_flux/res/contrôle_statistique.pdf

CHAPITRE II

1-Plans d'échantillonnage :

1.1-plan d'échantillonnage selon le military standard :

1.1.1-Méthode de prélèvement :

Différents modes de prélèvements sont possibles : l'échantillonnage simple, double ou multiple.

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

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

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

Il faut noter que ces contrôles sont « destructifs » étant donné que l'échantillon prélevé est détruit après la réalisation du contrôle. ^[1]

1.1.2-Déterminer l'effectif du lot :

Lorsque la taille des lots à livrer doit être déterminée, celle-ci peut être définie en fonction du niveau de prélèvement (en principe le niveau II) et de la taille des échantillons. La Norme donne une lettre-code qui permet de déterminer une fourchette dans laquelle se situera la taille du lot. ^[2]

1.1.3-Définir le niveau de contrôle : les niveaux de contrôles représentent la proportion de contrôle.

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

- ❖ -NIVEAU I: réservé aux critères particulièrement difficiles à contrôler.
- ❖ - NIVEAU II: c'est le niveau standard que l'on choisit habituellement.
- ❖ - NIVEAU III: réservé aux critères particulièrement faciles à contrôler. ^[1]

Outre ces niveaux pour usages généraux, la norme prévoit 5 niveaux pour usages spéciaux qui doivent être réservés pour des cas particuliers comme le contrôle destructif. Les quantités contrôlées sont faibles mais l'efficacité est médiocre.

[1]-Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie DIANE HELENE CLENET DE LA VILLEON : Du contrôle à la libération du lot ; exemple du contrôle d'aspect sur les comprimés effervescents année 2005. [2]- Formation sur l'échantillonnage Selon la norme iso 2859 et les BPF « OMS »Pr: A. GHARBI Pharmacie industriel professeur de chimie analytique Décembre 2016.

CHAPITRE II

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

Le niveau de contrôle utilisé en routine, lorsque la production est chargée elle-même de réaliser les contrôles, est le **niveau II en contrôle normal** (la norme AFNOR NF en ISO 2859-1.)^[1]

1.1.4-Définir la lettre-code : On détermine dans un premier temps la quantité totale de Produits à fabriquer : taille du lot **N**, la valeur exacte de **N** n'est pas nécessaire sauf pour les petits lots. Déterminer la taille de l'échantillon **n** selon le type de contrôle mis en œuvre. Il convient ensuite de définir la notion de « niveau de contrôle » celui-ci pouvant être spécifique ou général. Ces deux niveaux sont subdivisés à leur tour en plusieurs types (tableau 1). Le code d'échantillonnage (lettre allant de **A** à **R**) peut être lu dans ce tableau, à l'intersection entre la ligne et la colonne qui correspond à la production.^[1]

1.1.5-Choisir le type de contrôle :

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

Contrôle normal: Utilisation d'un plan d'échantillonnage avec un critère d'acceptation qui est conçu pour garantir au fournisseur une grande probabilité d'acceptation du lot est supérieure au **NQA**.

Contrôle réduit : Utilisation d'un plan d'échantillonnage avec un effectif d'échantillon plus faible que celui du plan correspondant en contrôle normal et un critère d'acceptation comparable à celui du plan correspondant en contrôle normal.

Contrôle renforcé : Utilisation d'un plan d'échantillonnage avec un critère d'acceptation plus sévère que celui du plan correspondant en contrôle normal.

En fonction du type du contrôle choisi, il faut se reporter dans l'un des trois tableaux correspondant à chaque type de contrôle (tableaux 2,3et 4).^[1]

1.1.6-Valeur du NQA : le code ainsi obtenu permet de rechercher ensuite la taille de l'échantillon **n** (nombre d'unité à prélever).^[1]

CHAPITRE II

Tableau 01 : lettres code selon la taille du lot et degré de sévérité du contrôle^[1]

TAILLE DU LOT		NIVEAU DE CONTROLE SPECIAL				NIVEAU DE CONTROLE GENERAL		
		S-1	S-2	S-3	S-4	I	II	II
2	8	A	A	A	A	A	A	B
9	15	A	A	A	A	A	B	C
16	25	A	A	B	B	B	C	D
26	50	A	B	B	C	C	D	E
51	90	B	B	C	C	C	E	F
91	150	B	B	C	D	D	F	G
151	280	B	C	D	E	E	G	H
281	500	B	C	D	E	F	H	J
501	1200	C	C	E	F	G	J	K
1201	3200	C	D	E	G	H	K	L
3201	10000	C	D	F	G	J	L	M
10001	35000	C	D	F	H	K	M	N
35001	150000	D	E	G	J	L	N	P
150001	500000	D	E	G	J	M	P	Q
500001	Plus	D	E	H	K	N	Q	R

[1]- Formation sur l'échantillonnage Selon la norme iso 2859 et les BPF « OMS » Pr: A. GHARBI Pharmacie industriel
professeur de chimie analytique Décembre 2016.

CHAPITRE II

Tableau 02 : Détermination du triplet (n, Ac, Re) pour le contrôle normal.

Les lettres codes	La taille de l'échantillon	LQA (Inspection normale)																									
		0,010		0,015		0,025		0,040		0,065		0,10		0,15		0,25		0,40		0,65		1,0		1,5		2,5	
		Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re
A	2																										
B	3																										
C	5																									0	1
D	8																									0	1
E	13																										
F	20																										
G	32																										
H	50																										
J	80																										
K	125																										
L	200																										
M	315																										
N	500																										
P	800																										
Q	1250																										
R	2000																										



Utiliser le premier chiffre se trouvant sous la flèche. Si la taille de l'échantillon est Supérieure ou égale à la taille du lot, le contrôle est de 100%



Utiliser le premier chiffre se trouvant au-dessus de la flèche.

Les lettres codes	La taille de l'échantillon	LQA (Inspection normale)																									
		4,0		6,5		10		15		25		40		65		100		150		250		400		650		1000	
		Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re
A	2																										
B	3																										
C	5																										
D	8																										
E	13																										
F	20																										
G	32																										
H	50																										
J	80																										
K	125																										
L	200																										
M	315																										
N	500																										
P	800																										
Q	1250																										
R	2000																										

CHAPITRE II

Tableau 03: Détermination du triplet (n, Ac, Re) pour le contrôle renforcé.

Les lettres codes	La taille de l'échantillon	LQA (Inspection renforcée)													
		0,010	0,015	0,025	0,040	0,065	0,10	0,15	0,25	0,40	0,65	1,0	1,5	2,5	
		Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	
A	2	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
B	3	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
C	5	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
D	8	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	
E	13	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↓	
F	20	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↓	↓	
G	32	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↓	↓	1 2	
H	50	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↓	↓	1 2	2 3	
J	80	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↓	↓	1 2	2 3	3 4	
K	125	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↓	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	
L	200	↓	↓	↓	↓	0 1	↓	↓	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	8 9	
M	315	↓	↓	↓	↓	0 1	↓	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	8 9	12 13	
N	500	↓	↓	0 1	0 1	↓	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	8 9	12 13	18 19	
P	800	↓	0 1	0 1	↓	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	8 9	12 13	18 19	↓	
Q	1250	↓	0 1	↓	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	8 9	12 13	18 19	↓	↓	
R	2000	0 1	↑	1 2	1 2	2 3	3 4	5 6	8 9	12 13	18 19	↑	↑	↑	



Utiliser le premier chiffre se trouvant sous la flèche. Si la taille de l'échantillon Supérieure ou égale à la taille du lot, le contrôle est de 100%.



Utiliser le premier chiffre se trouvant au-dessus de la flèche.

Les lettres codes	La taille de l'échantillon	LQA (Inspection renforcée)													
		4,0	6,5	10	15	25	40	65	100	150	250	400	650	1000	
		Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	
A	2	↓	↓	0 1	↓	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	8 9	12 13	18 19	27 28	
B	3	↓	0 1	↓	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	8 9	12 13	18 19	27 28	41 42	
C	5	0 1	↓	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	8 9	12 13	18 19	27 28	41 42	↑	
D	8	↓	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	8 9	12 13	18 19	27 28	41 42	↑	↑	
E	13	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	8 9	12 13	18 19	27 28	41 42	↑	↑	↑	
F	20	1 2	2 3	3 4	5 6	8 9	12 13	18 19	↑	↑	↑	↑	↑	↑	
G	32	2 3	3 4	5 6	8 9	12 13	18 19	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	
H	50	3 4	5 6	8 9	12 13	18 19	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	
J	80	5 6	8 9	12 13	18 19	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	
K	125	8 9	12 13	18 19	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	
L	200	12 13	18 19	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	
M	315	18 19	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	
N	500	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	
P	800	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	
Q	1250	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	
R	2000	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	

CHAPITRE II

Tableau 4: Détermination du triplet (n, Ac, Re) pour le contrôle réduit

Les lettres codes	La taille de l'échantillon	LQA (Inspection réduite)													
		0,010	0,015	0,025	0,040	0,065	0,10	0,15	0,25	0,40	0,65	1,0	1,5	2,5	
		Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	
A	2	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
B	3	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
C	5	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	
D	8	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↓	
E	13	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
F	20	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
G	32	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
H	50	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
J	80	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
K	125	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
L	200	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
M	315	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
N	500	↓	↓	0 1	↑	↓	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	6 7	8 9	10 11	
P	800	↓	0 1	↑	↓	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	6 7	8 9	10 11	↑	
Q	1250	0 1	↑	↑	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	6 7	8 9	10 11	↑	↑	
R	2000	↑	↑	↑	1 2	2 3	3 4	5 6	6 7	8 9	10 11	↑	↑	↑	

↓ Utiliser le premier chiffre se trouvant sous la flèche. Si la taille de l'échantillon est supérieur ou égale à la taille du lot, le contrôle est de 100%

↑ Utiliser le premier chiffre se trouvant au-dessus de la flèche

Les lettres codes	La taille de l'échantillon	LQA (Inspection réduite)													
		4,0	6,5	10	15	25	40	65	100	150	250	400	650	1000	
		Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	
A	2	↓	0 1	↓	↓	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	6 7	8 9	10 11	14 15	
B	3	0 1	↑	↓	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	6 7	8 9	10 11	14 15	21 22	
C	5	↑	↑	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	6 7	8 9	10 11	14 15	21 22	↑	
D	8	↑	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	6 7	8 9	10 11	14 15	21 22	↑	↑	
E	13	↑	1 2	2 3	3 4	5 6	6 7	8 9	10 11	14 15	21 22	↑	↑	↑	
F	20	1 2	2 3	3 4	5 6	6 7	8 9	10 11	↑	↑	↑	↑	↑	↑	
G	32	2 3	3 4	5 6	6 7	8 9	10 11	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	
H	50	3 4	5 6	6 7	8 9	10 11	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	
J	80	5 6	6 7	8 9	10 11	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	
K	125	6 7	8 9	10 11	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	
L	200	8 9	10 11	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	
M	315	10 11	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	
N	500	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	
P	800	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	
Q	1250	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	
R	2000	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	

CHAPITRE II

Exemple : Un fabricant fixe à **5000** unités la taille des lots à fabriquer. Il choisit ensuite le niveau de contrôle conformément aux normes applicables à cette production. Contrôle normal de type **III**. L'intersection entre la ligne « **3201 à 10000** » et la dernière colonne du tableau donne le code d'échantillonnage **M**.

Tableau 5 : lettres code selon la taille du lot et degré de sévérité du contrôle

Taille de lot	Niveau de contrôle spécifique				Niveau de contrôle général		
	S1	S2	S3	S4	I	II	III
2 à 8	A	A	A	A	A	A	B
9 à 15	A	A	A	A	A	B	C
↓ 3201 à 10000 ↓	C	D	F	G	J	L	M

Valeur du NQA : le code ainsi obtenu permet de rechercher ensuite la taille de l'échantillon **n** (nombre d'unité à prélever tableau 3).

Tableau 06 : Détermination du triplet (n, Ac, Re) pour le contrôle normal

Les lettres codes	La taille de l'échantillon	LQA (Inspection normale)																																													
		0,010		0,015		0,025		0,040		0,065		0,10		0,15		0,25		0,40		0,65		1,0		1,5		2,5																					
		Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re																				
A	2																																														
B	3																																														
C	5																									0	1																				
D	8																								0	1																					
E	13																						0	1																							
F	20																						0	1			1	2																			
G	32																									1	2	2	3																		
H	50																									1	2	2	3	3	4																
J	80																									1	2	2	3	3	4	5	6														
K	125																										1	2	2	3	3	4	5	6	7	8											
L	200																										1	2	2	3	3	4	5	6	7	8	10	11									
M	315																										1	2	2	3	3	4	5	6	7	8	10	11	14	15							
N	500																											1	2	2	3	3	4	5	6	7	8	10	11	14	15	12	22				
P	800																											0	1	0	1	1	2	2	3	3	4	5	6	7	8	10	11	14	15	12	22
Q	1250																											0	1	0	1	1	2	2	3	3	4	5	6	7	8	10	11	14	15	12	22
R	2000																											0	1	0	1	1	2	2	3	3	4	5	6	7	8	10	11	14	15	12	22

Dans l'exemple précédent la taille de l'échantillon serait de **315** unités ce qui correspond à la lettre **M**. Il ne reste plus qu'à déterminer le **NQA**. La plupart du temps, cette valeur est déterminée par les normes en vigueur.

CHAPITRE II

Dans l'exemple choisi, si l'on retient un **NQA** de **1,0** on peut lire les chiffres **7** et **8** qui correspondent à **Ac** le nombre maximal d'articles non conformes pour accepter le lot, **Re** est le nombre minimal d'articles non conformes pour rejeter le lot

Dans notre exemple, un lot sera accepté si l'on décèle **7** unités défectueuses mais refusé si l'on en trouve **8** car l'ensemble du lot ne correspond plus aux critères de qualité définis. ^[1]

1.1.7-Règles de permutation entre les types de contrôle :

1.1.7.1-Du Contrôle normal au Contrôle renforcé :

Lorsque le contrôle normal est effectué, il doit être renforcé lorsque deux sur cinq lots consécutifs (ou moins) ont été jugés inacceptables lors du contrôle initial (en laissant de côté les lots à nouveau présentés). On ne peut revenir au contrôle normal que lorsque cinq lots successifs ont été acceptés sous contrôle renforcé.

Lorsqu'on effectue un contrôle renforcé, un plan d'échantillonnage approprié est retenu en utilisant la procédure d'échantillonnage spécifique, mais le tableau II-B de la norme ISO 2859-1: 1989 est utilisé pour choisir les valeurs de n et du critère d'acceptation. En général, un plan renforcé a la même taille d'échantillon que le plan normal correspondant, mais un critère d'acceptation inférieur. Toutefois, si le critère d'acceptation du contrôle normal est de 1 ou de 0, le renforcement est assuré par le maintien du critère d'acceptation et l'augmentation de la taille de l'échantillon. ^[1]

1.1.7.2-Du Contrôle normal au Contrôle réduit :

Lorsque le contrôle normal est effectué, on peut passer à un contrôle réduit à condition que chacune des conditions ci-après soit remplie:

- a)- les 10 lots précédents (ou plus) ont fait l'objet d'un contrôle normal et ont tous été acceptés dès contrôle initial;
- B)- le nombre total d'unités non conformes (ou de non conformités) dans les échantillons des 10 lots précédents (ou de tout autre nombre utilisé pour les conditions a) ci-dessus) est égal ou inférieur au nombre approprié donné au Tableau VIII de la norme ISO 2859-1: 1989);
- c)-la production a atteint un « rythme de croisière » (C'est-à-dire qu'il n'y a pas eu d'interruption de la production qui permette d'invalider l'argument selon lequel la qualité actuelle est bonne parce que les antécédents sont bons et que tous les facteurs susceptibles d'influer sur la qualité du produit sont restés les mêmes);
- d)- le contrôle réduit est considéré comme souhaitable par l'autorité responsable.

Dans ces conditions, les coûts du contrôle peuvent être réduits en utilisant des plans d'échantillonnage pour contrôle réduit qui se caractérisent, en général, par des échantillons dont la taille représente seulement les deux-cinquièmes de celle des plans de contrôle normal correspondants. Lorsqu'on travaille en contrôle réduit, un plan d'échantillonnage approprié

[1]- Formation sur l'échantillonnage Selon la norme iso 2859 et les BPF « OMS » Pr: A. GHARBI Pharmacie industriel professeur de chimie analytique Décembre 2016.

CHAPITRE II

est choisi en utilisant la procédure décrite ci-dessus, mais le tableau II-C de la norme ISO 2859-1: 1989 est utilisé pour choisir la valeur de n et le critère d'acceptation.

Il convient de revenir au contrôle normal si un lot n'est pas accepté en contrôle réduit, ou si la production devient irrégulière ou est retardée; ou bien si d'autres conditions risquent de compromettre le rythme de croisière. ^[1]

1-1-8-Score de passage:

indicateur utilisé en contrôle normal pour déterminer si les résultats obtenus pendant le contrôle en cours sont suffisamment satisfaisants pour permettre le passage au contrôle réduit.

Calcul du score de passage pour un plan d'échantillonnage simple:

- Lorsque le critère d'acceptation est ≥ 2 : ajouter **3** au score si le lot avait été accepté avec un **NQA** supérieur. Sinon remettre le score de passage à **0**.
- Lorsque le critère d'acceptation est **0** ou **1**: ajouter **2** au score si le lot est accepté. Sinon remettre le score de passage à **0**. ^[1]

1-1-9-Suspension de contrôle :

Une fois que le contrôle renforcé a été introduit, les procédures d'acceptation de la norme ISO 2859 doivent être interrompues si cinq lots ou davantage ne sont pas acceptés. Le contrôle ne peut reprendre que si l'autorité responsable a pris les mesures nécessaires pour améliorer la qualité du produit.

Tout lot non conforme conduira à l'une des décisions suivantes :

Acceptation exceptionnelle du lot :

C'est une acceptation avec réserves lorsque le nombre total de pièces défectueuses est supérieure au niveau de qualité acceptable ; mais que la nature du ou des défauts et leurs répercussion possibles ne sont pas trop graves. ^[1]

Refus partiel ou total du lot :

Suivi selon les cas :

- D'un retour chez le fournisseur pour rattrapage, tri ou destruction,
- D'un tri effectué chez le client par le fournisseur ou le client.
- De la destruction par le client.

Ces trois dernières décisions seront prises après accord entre les deux parties.

CHAPITRE II

1.2-Plan d'échantillonnage selon les bonnes pratiques de fabrication (BPF) :

Ces plans d'échantillonnages sont appliqués sur :

- ❖ Les arrivages des matières premières, articles de conditionnement.
- ❖ Produits finis, matières premières et articles de conditionnements fabriqués sur place.

1.2.1-procédure d'échantillonnage:

1.2.1.1-Personnel:

Le personnel chargé de l'échantillonnage reçoit une formation initiale et continue pour pouvoir procéder à un échantillonnage correct. Cette formation porte sur :

- les plans d'échantillonnage ;
- les procédures écrites d'échantillonnage ;
- les techniques et le matériel de prélèvement ;
- les risques de contamination croisée ;
- les précautions à prendre en ce qui concerne les substances instables ou stériles ;
- l'importance de l'examen de l'aspect extérieur des matériaux, des récipients et des étiquettes
- l'importance de l'enregistrement de toute circonstance imprévue ou inhabituelle. ^[1]

1.2.1.2-Equipement :

- Balance
- Hotte à flux laminaire
- Centrale de pesées. ^[1]

1.2.1.3-Matériel :

- Sondes et spatules en acier inoxydable
- Masques anti-gaz ou anti-poudre
- Lunettes et gants
- Sacs en polyéthylène, flacons en verres transparent ou ambré (ou fioles en verre avec bouchons), étiquettes d'identification, étiquettes « échantillonnées ».
- Ciseaux, bistouris, stylos, marqueurs, scotch (ou collier étrangleur)
- Gaz hydrophile
- porte panier en inox, para film, ruban adhésifs, poires et pipettes. ^[1]

[1]- Les bonnes pratiques de fabrication : thèse présentée pour l'obtention du titre de docteur en pharmacie par MEHDI

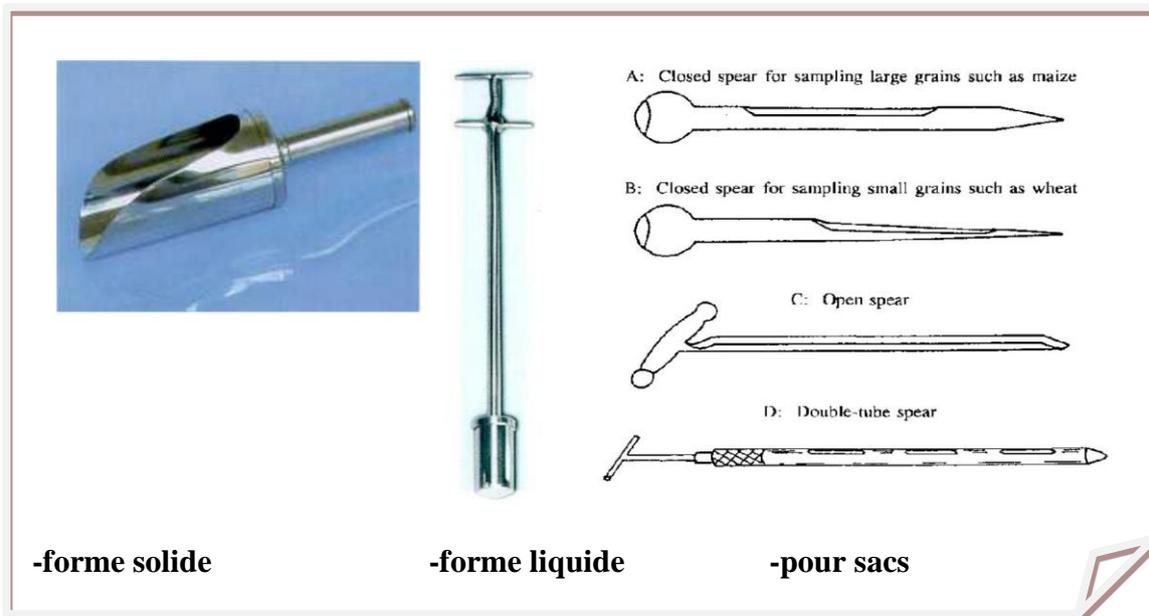


Figure 2 : outils de prélèvement



Figure 3 : cuillère et sonde de prélèvement

1.2.1.4- Réception de la demande d'échantillonnage:

La demande d'échantillonnage est renseignée par le responsable du site d'échantillonnage est transmise au laboratoire de contrôle de qualité. ^[1]

1.2.1-5-Enregistrement de la demande d'échantillonnage:

La demande est enregistrée dans le registre des demandes d'échantillonnage correspondant.

1.2.1.6-Prélèvement :

Le prélèvement d'échantillons doit être effectué selon des procédures écrites et approuvées précisant :

- la méthode d'échantillonnage ;
- le matériel à utiliser ;

[1]- Les bonnes pratiques de fabrication : thèse présentée pour l'obtention du titre de docteur en pharmacie par MEHDI

CHAPITRE II

- la quantité d'échantillons à prélever ;
 - les instructions pour toute division de l'échantillon ;
 - le type et la nature du récipient à utiliser pour le prélèvement ;
 - l'identification des contenants prélevés ;
 - toute précaution particulière à observer, spécialement lors de l'échantillonnage de produits stériles ou dangereux ;
 - les conditions de stockage ;
 - les instructions de nettoyage et de stockage du matériel de prélèvement.
- Les récipients contenant les échantillons doivent porter une étiquette mentionnant le contenu, le numéro de lot, la date de prélèvement et les contenants dans lesquels les échantillons ont été prélevés.
- Le nombre d'échantillons prélevés est défini statistiquement et mentionné dans un plan D'échantillonnage.

➤ La validation du plan d'échantillonnage tient notamment compte des éléments suivants :

- la nature et le statut du fabricant et du fournisseur et leur connaissance des Bonnes pratiques

de fabrication de l'industrie pharmaceutique ;

- le système d'Assurance de la Qualité du fabricant des matières premières ;
- les conditions de production et de contrôle des matières premières ;
- la nature des matières premières et des médicaments auxquels elles sont destinées.

Dans ces conditions, il est possible qu'une procédure validée dispensant de l'essai d'identification sur chaque récipient puisse être admise pour :

- des matières premières provenant d'un fabricant ou d'une usine ne produisant qu'un seul produit;
- des matières premières provenant directement d'un fabricant ou livrées dans un récipient scellé par le fabricant, à condition que l'expérience montre sa fiabilité et que le fabricant du médicament procède régulièrement à des audits du système d'Assurance de la Qualité du fabricant.

Il est peu probable qu'une procédure puisse être validée d'une manière satisfaisante pour :

- Des matières premières fournies par un intermédiaire (par exemple un courtier) et dont le fabricant est inconnu ou ne subit pas d'audits ;
- Des matières premières destinées à des produits à usage parentéral. ^[1]

[1]- Les bonnes pratiques de fabrication : thèse présentée pour l'obtention du titre de docteur en pharmacie par MEHDI

CHAPITRE II

1.2.1.7-Echantillothèque :

Le conditionnement et la conservation d'échantillons en échantillothèque ont pour objet une éventuelle future évaluation de la qualité des lots de substances actives, et non de futurs contrôles de stabilité.

Des échantillons convenablement identifiés de chaque lot de substance active doivent être conservés en échantillothèque pendant un an après la date de péremption du lot fixée par le fabricant, ou pendant trois ans après la distribution complète du lot, en choisissant celle des deux durées qui est la plus longue. Pour les substances actives ayant une date de recontrôle, des échantillons de réserve similaires doivent être conservés pendant trois ans après que le lot ait été complètement distribué par le fabricant.

L'échantillon de réserve doit être stocké dans le même type de conditionnement que celui contenant la substance active, ou dans un conditionnement équivalent ou plus protecteur que celui de la substance active commercialisée. Des quantités suffisantes doivent être conservées pour réaliser au moins deux analyses complètes selon la Pharmacopée ou, lorsqu'il n'existe pas de monographie à la Pharmacopée, deux analyses selon les spécifications complètes.^[1]

1.2.2-Echantillonnage des matières premières :

Chez les fabricants, les laboratoires de contrôle sont chargés d'analyser et d'autoriser ou de rejeter chaque arrivage de matières premières utilisées pour fabriquer un médicament. Pour cela ils doivent avoir des échantillons de chaque unité d'échantillonnage d'un médicament ou d'un excipient afin de pouvoir vérifier l'identité de la substance. Ces échantillons peuvent être ensuite regroupés d'une façon ou d'une autre avant d'être soumis à une analyse complète. Cette méthode doit toujours être observée pour les principes actifs, mais elle peut être jugée superflue ou peu pratique pour certains excipients.

L'analyse des matières premières devrait être réalisée en utilisant des échantillons réunis conformément à un plan approprié suivant les cas :

- Si la matière première est considérée comme uniforme (homogène), l'échantillon peut être prélevé de n'importe quelle partie.
- Si la matière première n'est pas physiquement uniforme, des outils d'échantillonnage particuliers peuvent être nécessaires afin de réaliser un prélèvement en transversale de la matière première.

Le choix d'un plan d'échantillonnage doit tenir compte de l'homogénéité, de l'uniformité de l'échantillon, de son fournisseur ainsi que du nombre d'unités reçues à l'arrivage.

[1]- Les bonnes pratiques de fabrication : thèse présentée pour l'obtention du titre de docteur en pharmacie par MEHDI

CHAPITRE II

Les échantillons doivent être représentatifs du lot de matières à partir duquel ils sont prélevés. Des méthodes d'échantillonnage doivent spécifier le nombre de contenants à échantillonner, quelle partie du contenant doit être échantillonnée ainsi que la quantité de matière à prélever dans chaque contenant. Le nombre de contenants à échantillonner et la taille de l'échantillon doivent être basés sur plan d'échantillonnage prenant en considération la criticité de la matière, sa variabilité, l'historique qualité du fournisseur et la quantité nécessaire à l'analyse. ^[1]

1.2.2.1-Le «plan n» :

Le «plan n» doit être utilisé avec prudence et uniquement lorsque la substance est jugée uniforme et provient d'un fabricant bien connu. Les échantillons peuvent être prélevés dans n'importe quelle partie du récipient (généralement dans la couche supérieure). Le «plan n» est fondé sur la formule $n = \sqrt{N}$, N étant le nombre d'unités d'échantillonnage dans l'arrivage. La valeur de n est arrondie à l'unité supérieure. Suivant ce plan, les échantillons originaux sont prélevés dans n unités d'échantillonnage choisies au hasard puis mis dans des récipients individuels. Le laboratoire de contrôle examine l'aspect de la substance et vérifie l'identité de chaque échantillon original en fonction des normes pertinentes; si les résultats concordent, les échantillons originaux sont groupés en un échantillon final à partir duquel on prépare un échantillon d'analyse, et on conserve le reste comme échantillon de dépôt. Le «plan n» n'est pas recommandé pour les laboratoires de contrôle des fabricants, qui doivent analyser et autoriser ou rejeter chaque arrivage de matières premières utilisées dans la fabrication d'un médicament. ^[1]

1.2.2.2- Le «plan p » :

Le «plan p» peut être utilisé lorsque la substance est uniforme, qu'elle provient d'une source bien connue et que l'objectif principal du contrôle est la vérification de l'identité du produit. Le «plan p» est fondé sur la formule $p = 0.4\sqrt{N}$, N étant le nombre d'unités d'échantillonnage. Suivant ce plan, des échantillons sont prélevés dans chacune des N unités d'échantillonnage de l'arrivage puis mis dans des récipients individuels. Ces échantillons originaux sont expédiés au laboratoire de contrôle, soumis à une inspection visuelle et à un essai d'identité (on peut utiliser des méthodes simplifiées) et, si les résultats sont concordants, ils sont regroupés de manière appropriée pour donner p échantillons finaux. ^[1]

1.2.2.3-Le «plan r» : Le «plan r» peut être utilisé lorsqu'on soupçonne la substance de n'être pas uniforme et/ou lorsqu'elle provient d'une source mal connue. Le «plan r» peut également être utilisé pour des matières premières végétales. Il est fondé sur la formule $r = 1.5\sqrt{N}$, N étant le nombre d'unités d'échantillonnage. Des échantillons sont prélevés dans chacune des N unités d'échantillonnage de l'arrivage puis mis dans des récipients individuels. Ces

CHAPITRE II

échantillons originaux sont envoyés au laboratoire de contrôle où ils sont soumis à un essai d'identité. Si les résultats sont concordants, r échantillons sont choisis au hasard et soumis individuellement à des essais. Si les résultats sont de nouveau concordants, les r échantillons sont groupés pour constituer l'échantillon de dépôt. ^[1]

-Le tableau ci-dessous donne les valeurs de n , p et r selon les différents plans.

Tableau 07 : valeurs de n , p ou r selon les plans des BPF.

Valeurs de n , p ou r	Valeurs de N		
	plan n	plan p	plan r
2	jusqu'à 4	jusqu'à 25	jusqu'à 2
3	5-9	26-56	3-4
4	10-16	57-100	5-7
5	17-25	101-156	8-11
6	26-36	157-225	12-16
7	37-49		17-22
8	50-64		23-28
9	65-81		29-36
10	82-100		37-44

1.2.3-Echantillonnage d'un lot de produit fini:

Les échantillons doivent être représentatifs du lot.

Ils doivent permettre de faire au moins deux ré-analyses

Les produits finis doivent être conservés dans leur emballage final et dans les conditions recommandées pour les utilisateurs.

Ils seront conservés durant la durée de validité plus une année.

Ils seront stockés et classés de manière à être retrouvés facilement.

Avant leur usage pour une analyse, une inspection visuelle sera faite.

Les matières premières correspondantes sont conservées pendant au moins la même durée. ^[2]

[1]- <https://www.academia.edu/28744525>. [2]- Introduction aux Bonnes Pratiques de l'industrie pharmaceutique (notes de cours et supports de formation) DR.H.GHEBBI avril 2015

CHAPITRE II

1.2.3.1-Application des plans d'échantillonnage sur un lot de produit fini :

1.2.3.1.a- Le «plan n» :

Utilisé seulement si le produit est uniforme et provient d'une source connue. ^[1]

$$n = 1 + \sqrt{N}$$

N = nombre de contenants

Tableau 08: Valeurs de n selon le plan n

1. Calculer "n"
2. Sélectionner "n" unités à prélever
3. Prendre un échantillon de ces unités
4. Identifier chaque échantillon
5. Combiner les échantillons en un seul
Échantillon analytique et faire l'analyse complète
6. Conserver le reste à l'échantillothèque
Comme échantillon de rétention RTS

Valeurs de n p et r	Valeurs de N		
	Plan n	Plan p	Plan r
2	Jusqu'à 4	Jusqu'à 25	Jusqu'à 2
3	5-9	26-56	3-4
4	10-16	57-100	5-7
5	17-25	101-156	8-11
6	26-36	157-225	12-16
7	37-49		17-22
8	50-64		23-28
9	65-81		29-36
10	82-100		37-44

N=40 => n=7 (unités à échantillonner).

[1]-Introduction aux Bonnes Pratiques de l'industrie pharmaceutique (notes de cours et supports de formation)

CHAPITRE II

1.2.3.1.b- Le «plan p» :

$$p = 0.4\sqrt{N}$$

-Utilisé pour tester l'identité de produits venant de sources connues. ^[1]

$N=40 \Rightarrow p=3$ (nombre échantillons).

Tableau 09: Valeurs de p selon le plan P

Valeurs de n p et r	Valeurs de N		
	Plan n	Plan p	Plan r
2	Jusqu'à 4	Jusqu'à 25	Jusqu'à 2
3	5-9	26-56	3-4
4	10-16	57-100	5-7
5	17-25	101-156	8-11
6	26-36	157-225	12-16
7	37-49		17-22
8	50-64		23-28
9	65-81		29-36
10	82-100		37-44

1.2.3.1.c- Le « plan r »

Utilisé pour les produits non uniformes venant de nouveaux fournisseurs. ^[1]

$$r = 1.5\sqrt{N}$$

$N=40 \Rightarrow r=10$ (échantillons).

Tableau 10 : valeurs de r selon le plan r

Valeurs de n p et r	Valeurs de N		
	Plan n	Plan p	Plan r
2	Jusqu'à 4	Jusqu'à 25	Jusqu'à 2
3	5-9	26-56	3-4
4	10-16	57-100	5-7
5	17-25	101-156	8-11
6	26-36	157-225	12-16
7	37-49		17-22
8	50-64		23-28
9	65-81		29-36
10	82-100		37-44

[1]-Introduction aux Bonnes Pratiques de l'industrie pharmaceutique (notes de cours et supports de formation)

Partie Pratique

Introduction :

-Afin d'illustrer de manière concrète ces plans d'échantillonnage que l'on a cités théoriquement, nous allons décrire leur application sur le plan pratique pour quelques unités de production en Algérie. D'où chaque industrie pharmaceutique peut faire le choix de réaliser un plan d'échantillonnage ou un autre selon ses propres exigences. Cette partie va enrichir notre travail par quelques exemples d'échantillonnage des produits pharmaceutiques en contrôle qualité.

1-Etude de cas d'une Procédure d'échantillonnage des articles de conditionnement dans une industrie X :

1.1-Objet :

Cette procédure a pour but de décrire le processus de prélèvement, enregistrement et libération des articles de conditionnement primaires et secondaires utilisés dans le conditionnement des produits pharmaceutiques.

1.2-Domains d'application :

Cette procédure s'applique aux prélèvements, contrôle, enregistrement et libération de tous les articles de conditionnement (ADC) primaires (jars, bouchons tout type confondu, flacons, piluliers, seringues doseuses, cuillères de mesures, PVC, PVC/PE, PVC/PVDC, triplex, aluminiums imprimés, aluminiums neutres, blank aluminium), et/ou ADC secondaire (étuis=box, notices=insert, étiquettes=label tout type confondu.....etc.) réceptionnées dans les magasins du site de production.

1.3-Documents de références :

- EPO-CQ-155: method of analysis for containers, closures and dosing devices.
- EPO-CQ-154: method of analysis for aluminum foil, polyvinylchloride (PVC) and polyvinylidene chloride (PVDC).
- EPO-CQ-156: method of analysis for secondary picking material (box labels and inserts).
- EPO-CQ-091: acceptance sampling and inspection of incoming containers closers.
- Military standards Ed105 E/Mai 1989.
- EPO-CQ-075: Packing materials, sampling, checking and handling.
- Contrôle statistique des normes AFNOR NFX 06-022.

1.4-Définitions-Abréviations :

-Bon à tirer (B.A.T) : c'est une maquette qui est une représentation à l'échelle réelle d'un article de conditionnement, afin de tester et valider les dimensions, le texte et le design qui servira à l'impression.

-Défauts : un défaut est une non satisfaction aux exigences de l'utilisation prévue.

Partie Pratique

-Niveau de qualité acceptable (NOA) : est le pourcentage d'individus non –conformes qui ne doit pas être dépassé qu'un lot puisse être considéré comme acceptable.

-Le lot : est définie comme étant la quantité reçue en une seule livraison, en l'absence d'un numéro de lot du fabricant, un numéro de lot interne est attribué pour chaque réception.

-Echantillon : un ou plusieurs individus prélevés dans une population sont destinés à fournir une information devant servir de base à une décision sur l'acceptance ou le refus de celle-ci.

-PE : poly éthylène.

-HDPE : poly éthylène haute densité.

-CRC : bouchon sécurité enfant (Child résistance coups).

1.5-contenu de la procédure :

1.5.1-Généralités : le contrôle statistique appliqué aux articles de conditionnement permet, d'une manière probable d'apprécier la qualité d'une livraison d'articles de conditionnement et de décider sa libération ou son refus.

La totalité des articles de conditionnement d'une même livraison ne pouvant être contrôlée, il y a des risques aussi bien pour le fournisseur que pour l'utilisateur, ce que peut induire :

- le rejet d'un lot qui pourra être acceptable.
- l'acceptation d'un lot qui devrait être rejeté.

Ces risques sont liés au plan de prélèvement et d'échantillonnage.

1.5.1.1-Conditions de prélèvement : pour pouvoir effectuer les prélèvements, le 'QC Sampler' (le préleveur) doit :

- ✓ Etre en position de 'picking List' ;
- ✓ Consulter le système SAP pour connaître si le "good receipt" est fait convenablement par le magasinier, et extraire toutes les informations possibles de la livraison du lot.
- ✓ Connaître la quantité qu'il faut prélever ;
- ✓ Vérifier la propreté de la surface de prélèvement ;
- ✓ Vérifier si tous les contenants sont identifiés avec une étiquette jaune "quarantaine label" et sont préalablement identifiés par le fournisseur.
- ✓ Posséder tous le matériel nécessaire à l'échantillonnage : règle, ciseau ou cutter, scotch et un marqueur indélébile, sacs alimentaires, ruban adhésif et étiquettes autocollantes "simplified".
- ✓ Porter une tenue adéquate : blouse, gants, sabot, sur chaussure, charlotte pour le prélèvement des ADC I, par contre pour le prélèvement des ADC II le préleveur doit porter uniquement la tenue vestimentaire du laboratoire.

Partie Pratique

1.5.2-plan d'échantillonnage :

1.5.2.1-détermination de la taille de l'échantillon :

-les tables de millitary standard font appel à des codes (lettres) qui font références à des tailles de lot, et à la sévérité de l'inspection (réduit, normal ou sévère).

-La taille de l'échantillon à prélever sera déduite de ce tableau, en fonction de la taille du lot réceptionné.

-cet échantillon est composé de N articles de conditionnements prélevés dans un nombre de colis égal à la racine carré du nombre total du colis représentant le lot contrôlé.

-les colis seront choisis au hasard à condition qu'ils soient représentatifs de la livraison.

-Le plan d'échantillonnage établi par cette unité sur les articles de conditionnement se fait par **un contrôle normal de niveau II.**

Tableau 11 : lettres code selon la taille du lot et degré de sévérité du contrôle

TAILLE DU LOT		NIVEAU DE CONTROLE SPECIAL				NIVEAU DE CONTROLE GENERAL		
		S-1	S-2	S-3	S-4	I	II	III
2	8	A	A	A	A	A	A	B
9	15	A	A	A	A	A	B	C
16	25	A	A	B	B	B	C	D
26	50	A	B	B	C	C	D	E
51	90	B	B	C	C	C	E	F
91	150	B	B	C	D	D	F	G
151	280	B	C	D	E	E	G	H
281	500	B	C	D	E	F	H	J
501	1200	C	C	E	F	G	J	K
1201	3200	C	D	E	G	H	K	L
3201	10000	C	D	F	G	J	L	M
10001	35000	C	D	F	H	K	M	N
35001	150000	D	E	G	J	L	N	P
150001	500000	D	E	G	J	M	P	Q
500001	Plus	D	E	H	K	N	Q	R

-Tableau 12: Détermination du Triplet (n,Ac,Re) pour le contrôle normal

Taille d'échantillon Code-lettre	Taille d'échantillon	NIVEAU DE QUALITE ACCEPTABLE (CONTROL NORMAL)									
		0.10	0.25	0.40	0.65	1.0	1.5	2.5	4.0	6.5	
		Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	
A	2	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	
B	3	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 ↓ 1	↑ ↓	
C	5	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↑ ↓	↑ ↓	
D	8	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↑ ↓	↑ ↓	1 2	
E	13	↓	↓	↓	↓	0 1	↑ ↓	↑ ↓	1 2	2 3	
F	20	↓	↓	↓	0 1	↑ ↓	↑ ↓	1 2	2 3	3 4	
G	32	↓	↓	0 1	↑ ↓	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	
H	50	↓	0 1	↑ ↓	↑ ↓	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	
J	80	↓	↑ ↓	↑ ↓	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	
K	125	0 1	↑ ↓	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	
L	200	↑ ↓	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	
M	315	↑ ↓	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	↑	
N	500	1 2	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	↑	↑	
P	800	2 3	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	↑	↑	↑	
O	1250	3 4	7 8	10 11	14 15	21 22	↑	↑	↑	↑	
R	2000	5 6	10 11	14 15	21 22	↑	↑	↑	↑	↑	

❖ **Cas des bobines (étiquettes des flacons, Alu, PVC, PE....) :**

-Jusqu'à 3 bobines, toutes les bobines doivent être prélevées

-Plus de 3 bobines, le prélèvement se fait selon la formule $\sqrt{N} + 1$ arrondie à l'unité supérieure.

-Au moment du prélèvement, détruire le 1^{er} mètre de chaque bobine, et prélever 2 mètres de longueur pour les ADC de type bobine.

❖ **Cas des flacons**

-Le préleveur doit déterminer le nombre total des palettes.

-Le prélèvement doit toucher $\sqrt{N} + 1$ palette.

-La taille du lot détermine la taille de l'échantillon selon l'annexe 04.

1.5.2.2-Enregistrement des prélèvements :

Le QC Sampler préleveur doit identifier chaque contenant prélevé par une étiquette adhésive de couleur jaune "SIMPLED".

Name of Material			
Internal Code			
Batch No.			
Status	SIMPLED		
Expiry Date		Retest Date	

Figure 04 : étiquette d'échantillonnage "échantillonné"

- Le QC sampler doit renseigner la fiche de prélèvement des ADC (Annexe 01) en précisant :
 - La désignation.
 - Le code de l'article tiré du (système informatique SAP).
 - Le nom du fournisseur.
 - N du lot
 - La date du prélèvement.
 - La date d'acheminement au laboratoire.
 - Nombre total d'article prélevé.
 - Nombre d'article prélevé par contenant.
 - Nombre du contenant prélevé.
 - Citer les anomalies constatées.
 - Le QC Sampler doit enregistrer son prélèvement sur le log book approprié, en précisant :
 - La date de prélèvement
 - Désignation de l'article prélevé.
 - Son numéro de lot.
 - La quantité prélevée.
 - Le nom du préleveur.
- ### 1.5.3 -Contrôle:
- Le contrôle appliqué au site d'industrie sera de type normale, niveau II et plan simple. Suite à l'échantillonnage, les différents tests énumérés ci-dessous seront réalisés sur l'échantillon en question selon les fiches techniques correspondantes à chaque ADC :
- contrôle visuel.
 - contrôle dimensionnel.

Partie Pratique

- Grammage ou le poids.
- contrôles physicochimiques des ADC primaires (si applicable).
- contrôle microbiologique des ADC primaires: suite à une demande émise.
- Rechercher les défauts, à partir des échantillons prélevés, tels que listés dans les fiches NQA correspondantes à chaque ADC.

1.5.3.1-Contrôle des étuis (box):

- vérification dimensionnelle et découpe : trois 03 contrôle des dimensions par pose rapport au B.A.T approuve (dernière révision).
- vérification du texte, du graphisme et l'ancrage : par rapport au B.A.T approuve.
- vérification des nuancés du couleur : en utilisant la référence Pantone.
- vérification de la mise en forme.
- vérification du collage.
- vérification du code à barre par rapport au B.A.T approuve (dernière révision).
- rechercher les défauts à partir des échantillons prélevés, tels que listes dans l'annexe 02.
- vérification de la dernière version et item code.

1.5.3.2-Contrôle des notices (insert) :

- vérification dimensionnelle et découpe : 3 contrôles de dimensions par pose par rapport au B.A.T approuvé.
- Vérification de l'aspect et propreté : sur l'ensemble du prélèvement.
- Vérification du texte et du l'ancrage : par rapport au B.A.T approuvé.
- Rechercher les défauts à partir des échantillons prélevés, tels que listés dans l'annexe 03.
- Vérification de la dernière version et item code.

1.5.3.3-Contrôle des étiquettes des flacons (labels) :

- Vérification dimensionnelle et découpe par rapport au B.A.T approuvé.
- Vérification de l'aspect et de la propreté : sur l'ensemble du prélèvement.
- Vérification du texte et de l'ancrage par rapport au B.A.T approuvé.
- Vérification des nuances de couleur : en utilisant la référence pantone.
- Rechercher les défauts à partir des échantillons prélevés tels que listes dans l'annexe 04.

1.5.3.4-Contrôle des flacons en verre :

- Vérification de l'aspect (absence des bulles d'air, des déformations, des rayures...)
 - Contrôle dimensionnel : mesurer la hauteur (mm) sur 10 flacons.
 - Mesurer le diamètre interne et externe du goulot sur 10flacons.
 - Mesurer le diamètre externe du corps sur 10 flacons.
 - Grammage (g) déterminer le poids moyen sur 10 flacons.
 - Déterminer le volume total (ml) sur chaque flacon :
-

Partie Pratique

- Tarer chaque flacon
- Remplir le flacon taré avec DIW.
- Peser la masse de DIW dans le flacon rempli à plein.
- Calculer le volume moyen utilisant la formule (**densité=masse/volume**).

-Mesurer la transmittance de la lumière (cas des flacons en verre ambre) :

- Faire un balayage entre 290nm et 450nm.
- Les critères d'acceptance $\leq 10\%$.
- Utiliser l'air pour auto-zéro (as blank).

-Tests de fitness et adaptabilité : bouchon-flacon.

-Rechercher les défauts à partir de l'échantillon prélevé, tels que listés dans l'annexe 05.

1.5.4-Enregistrement des résultats :

Les différents résultats pour les articles de conditionnement obtenus après les tests seront rapportés sur :

a-Des bulletins d'analyses des articles de conditionnements appropriés.

b-Les notebooks.

Tout en précisant :

- N° de bulletin
- La date d'analyse.
- Le nom de l'article.
- N° de référence (B.A.T approuvé).
- N° de lot.
- Nom du fournisseur.
- Date du début de contrôle.
- Date de fin de vérification (date of check).

1.5.5-Libération des articles de conditionnement :

-Si l'article est conforme ou accepté après le contrôle, la documentation et la vérification, le responsable contrôle qualité doit libérer informatiquement sur le système SAP, alors que le sur chaque contenant devant l'étiquette blanche **''quarantaine''**.

Name of material		Name of Material			
Internal code		Internal Code			
Batch No.		Batch No.			
Status	QUARANTAINE	Status	RELEASED		
Expiry date		Expiry Date		Retest Date	
	Date received	Date		Signature	
Date	Signature				

Figure 05 : étiquettes utilisées avant et après échantillonnage.

1.5.6-Classification des défauts et correspondance avec le NQA : afin de déterminer si le lot est accepté ou rejeté, chaque catégorie de défaut fait référence à un niveau de qualité acceptable.

- ❖ Défaut critique "C" \implies correspond au NQA=0.015%.
- ❖ Défaut majeur "M1" \implies correspond au NQA=0.4%.
- ❖ Défaut majeur "M2" \implies correspond au NQA=1.5%.
- ❖ Défaut mineur "m" \implies correspond au NQA=4%.

❖ **Exemple de prélèvement et d'échantillonnage statistique :**

-soit un lot de notices composé de 150 milles articles, livré en 500 colis renfermant chacun 300 notices.

-En inspection normale, le code a utilisé est N et qui correspond au nombre de 500 notices à prélever.

-Si on prend les dimensions de la notice par rapport au B.A.T comme un caractère à contrôler

-l'industrie X classe un défaut de dimension hors les normes comme un défaut Majeur type 1 et qui correspond à une valeur de NQA=0.4 (annexe 03).

-Le tableau suivant indique le nombre de défaut acceptable (A) et le nombre de défaut pour rejeter (R) un lot et qui varie en fonction du NQA.

Partie Pratique

Tableau 13 : Contrôle Normal, niveau II

Taille du lot	3201 à 10.000		10.001 à 35.000		35.001 à 150.000		150.001 à 500.000		500.001 et plus	
Code	L		M		N		O		P	
Taille de prélèvement	200 unités		315 unités		500 unités		800 unités		1250 unités	
	A	R	A	R	A	R	A	R	A	R
NQA=0.015	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
NQA=0.4	2	3	3	4	5	6	7	8	10	11
NQA=1.5	7	8	10	11	14	15	21	22	21	22
NQA=4	14	15	21	22	21	22	21	22	21	22

-D'après le tableau : le lot sera accepté avec un nombre de défauts égal à **5** et rejeter avec un nombre de défauts égal à **6**.

-ces 500 notices vont être prélevées à partir de n colis ou $n = \sqrt{500} = 23$.

-donc le nombre de notices a contrôlé soit 22 notices par colis.

Annexe 01 : Fiche de prélèvement des articles de conditionnement

AVANT PRELEVEMENT

Désignation :	Code article :
Fournisseur :	N° de lot de l'industrie
N° de lot FRN :	Date de réception :
Quantité réceptionnée :	Nature de l'emballage :
Nombre de contenant :	Nombre d'article par contenant :

LORS DU PRELEVEMENT

Date de prélèvement :	Date d'acheminement au laboratoire :
Nombre total d'article prélevé :	Nombre d'article prélevé par contenant :
Numéro chronologique des contenants prélevés :	
Anomalies constatées :	
Nom du préleveur :	Date et Visa :

Annexe 02 : classification des défauts des étuis.

Défauts	classification	NQA
-Etuils étrangers	C	0.015
-pas de correspondance avec le B.A.T couleur/ dimension /découpe/code a barre/différente révision.....		
-Une partie du texte illisible		
-Résistance de l'ancrage insuffisant → illisible		
-Résistance de l'ancrage insuffisant → lisible	M1	0.4
-Etuils décollé, non colle		
-Difficulté d'ouverture (collage interne)		
-Collage entre les étuils		
-Matériau non-conforme (dimension)		
-Découpe défectueuse		
-couleur hors norme		
-Etuils avec patte ou languette déchirée		
-tuilage	M2	1.5
-décalage d'impression > 2mm		
-Inclusion ou tache > 2mm		
-Ancrage insuffisant		
-Caractères mal imprimés ou flou → lisible	M	4
-Inclusion ou tache < 2mm		
-Trace de colle mais esthétiquement acceptable		

Annexe 03 : Classification des défauts des notices.

Défauts	classification	NQA
-Notices étrangères	C	0.015
-Texte non-conforme au B.A.T		
-Confusion du texte		
<hr/>		
-Dimension hors norme par rapport au B.A.T	M1	0.4
-Texte partiellement illisible		
-Déchirure		
-Découpe défectueuse		
-Couleur hors norme par rapport au B.A.T		
<hr/>		
-Existence de plis	M2	1.5
-Texte non centré		
-Massicotage irrégulier		
-Tache > 2mm		
<hr/>		
-Caractère mal imprimés ou flou → lisible	m	4
-Tache < 2 mm		
-Etat des lisières ondulé		

Annexe 04 : Classification des défauts des étiquettes des flacons et des piluliers

Défauts	Classification	NQA
-Etiquette étrangères	C	0.015
-Longueur du pas non conforme		
-Texte non conforme		
-Erreur dans les couleurs		
-Sens de roulement non conforme	M1	0.4
-Dimension non conforme		
-Déchirure		
-Texte partiellement illisible		
-Position non centrée de l'étiquette	M2	1.5
-Texte partiellement absent sans confusion		
-Décalage d'impression > 2 mm		
-Massicotage irrégulier		
-Caractères mal imprimés ou flou → lisible	m	4
-Caractère gras		
-Etat des lisières ondulé		
-Légère déchirure < 2 mm		
-tache < 2 mm		

Annexe 05 : Classification des défauts des flacons.

Défauts	Classification	NQA
-Fissure	C	0.015
-Contamination interne		
-Présence des flacons étrangers		
-présence des trous		
-Bulles d'air emprisonné	M1	0.4
-Flacons déformés		
-dimension non conforme		
-Défaut de filetage		
-Nuance de couleur	M2	1.5
-Variation du poids		
-Rayures		
-Salissure externe	m	4
-Légère Nuance de couleur		

Partie Pratique

2- Etude de cas d'une procédure d'échantillonnage d'une industrie Y :

-D'après notre stage pratique au sein de cette industrie, on a constaté qu'elle suit le même plan d'échantillonnage comme stratégie, qui est le « plan n » établi par les BPF, sur tous les produits tels que : matière première, excipients, articles de conditionnement ou produit fini...

Dans le cas des matières premières : cette industrie procède un re-contrôle chaque 6 mois.

2.1-Réception des matières premières :

Tout commence par l'entrée des matières premières dans l'unité pharmaceutique.

-Ces matières premières sont essentiellement constituées par :

- les principes actifs ;
- les substances auxiliaires ou excipients ;
- Les articles de conditionnement ;
- Les produits venant de la sous-traitance.

Les fournitures sont réceptionnées dans un quai d'embarquement ou, à l'abri des intempéries, le bon état des emballages est vérifié. C'est à ce niveau que sont prises les premières mesures pour éviter les confusions ultérieures.

-Les flux sont réceptionnés et enregistrés au niveau du magasin qui doivent comporter :

- a) le nom du produit inscrit sur le bon de livraison et les récipients;
- b) le nom donné dans l'établissement (si différent de a) et son code ;
- c) la date de réception ;
- d) le nom du fournisseur et le nom du fabricant ;
- e) le numéro de lot du fabricant ou le numéro de référence ;
- f) la quantité totale et le nombre de récipients reçus ;
- g) le numéro de lot attribué après la réception ;
- h) tout autre commentaire pertinent.

2.2-Stockage, étiquetage et mise en quarantaine :

- Le Stockage doit se faire sur des palettes propres et non pas sur le sol avec utilisation des palettes standardisées (les palettes en bois doivent être exemptes de nuisibles)

-Alternation de la disposition des cartons pour la stabilité de la palette.

- les produits achetés sont mis à la fois en quarantaine physique et en quarantaine

informatique en bloquant les lots. Les produits pharmaceutiques sont ensuite vérifiés de façon systématique suivant les spécifications décrites dans le cahier d'appel d'offres et les quantités commandées.

2.3-Demande d'échantillonnage : désignée par le magasinier et envoyée au laboratoire de contrôle qualité.

Partie Pratique

2.4-Prélèvement : se fait dans le central de prélèvement avec des outils adéquats

-l'échantillonnage se fait selon le plan « n » des BPF $n = \sqrt{N}$

n : le nombre d'échantillon à prélever N : nombre de fux.

-En cas de réception de petites quantités du produit, cette unité ne suit pas le plan « n » mais le prélèvement se fait à partir de tous les fux .après le prélèvement, les échantillons doivent être mélangés pour avoir un échantillon moyen qui doit posséder une étiquette qui indique les informations suivantes :

- ✓ Désignation du produit (DCI).
- ✓ Nom du fournisseur.
- ✓ Numéro de lot.
- ✓ Nombre de fux.
- ✓ Date de prélèvement.
- ✓ Date de fabrication.
- ✓ Date de péremption.
- ✓ Nom du préleveur.

-Fiche de prélèvement des matières premières

Désignation :	Nom du préleveur :
Fournisseur :	N° de lot de l'industrie
N° de lot FRN :	Date de prélèvement :
Nombre de Fux :	Date de fabrication :
Nombre de contenant :	Date de péremption:

-L'échantillon doit être acheminer au laboratoire de contrôle qualité pour réaliser le contrôle spécifique.

2.5-Résultats :

Les contrôles effectués doivent être enregistrés et les enregistrements comprendre au moins les données suivantes :

-nom du produit et, le cas échéant, son dosage ;

Partie Pratique

- numéro de lot et nom du fabricant et/ou du fournisseur références aux spécifications correspondantes et aux procédures de contrôle ;
- résultats des analyses, y compris les observations et calculs ainsi que les références à tout certificat d'analyse ;
- dates des contrôles ;
- initiales des opérateurs ;
- initiales des personnes qui ont vérifié les analyses et calculs ;
 - une décision claire d'acceptation ou de refus se fait selon le cas :
 - **Si conformité** : déclaration d'acceptation du lot qui sera libéré par la suite aux zones de stockages avec un certificat d'analyse et une étiquette “**conforme**” sur le Fux.
 - **Si non conformité** : on ne procède pas au rejet du lot mais on passe aux tests complémentaires’ **’contrôle hors spécifications (COS)’** qui vont guider au résultat final.

3-Etude de cas d'une procédure d'échantillonnage dans une industrie Z

3.1-Flux physique des échantillons :

Figure 06 : Flux physique d'un échantillon d'une matière première :

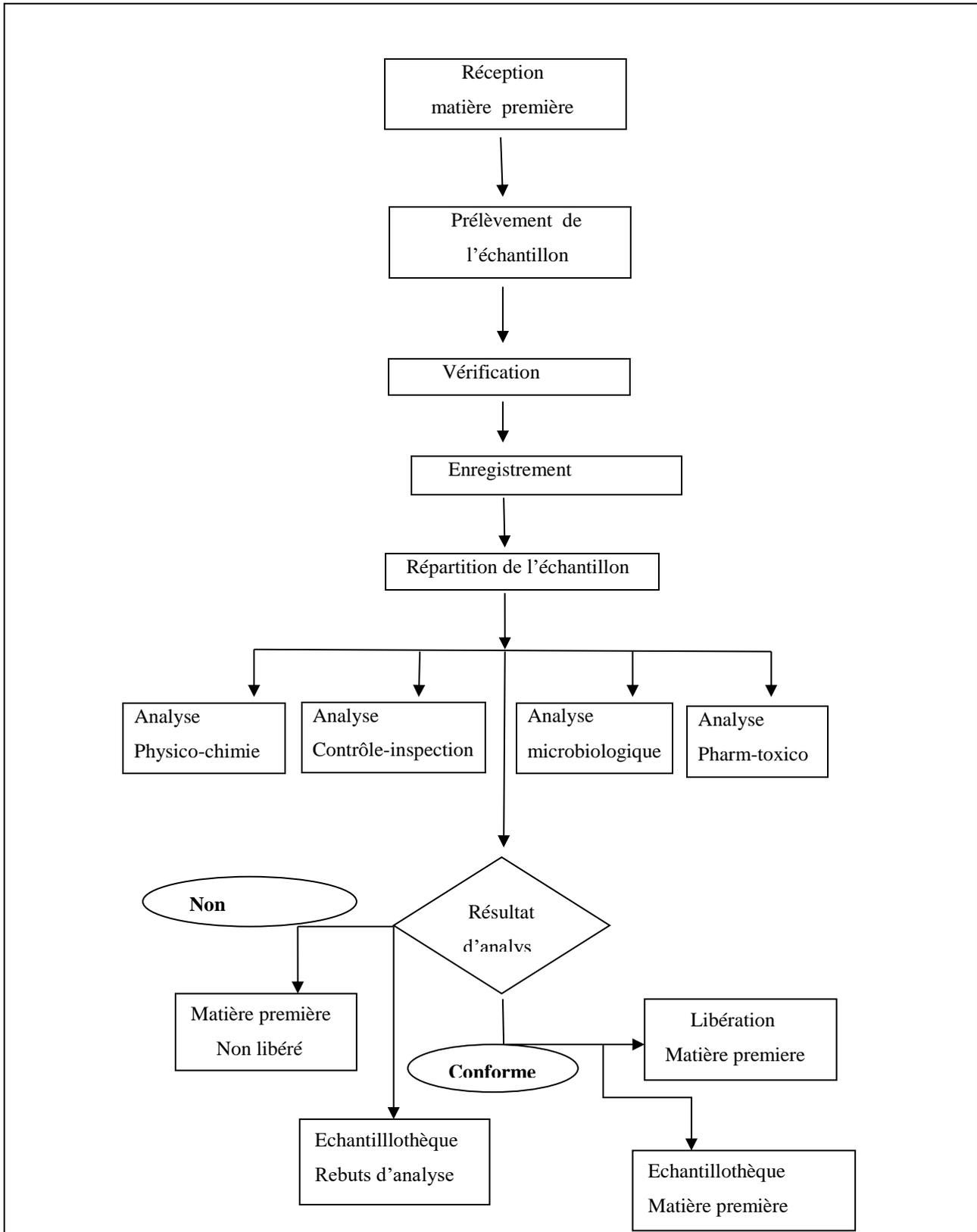


Figure 07 : Flux physique d'un échantillon d'un produit intermédiaire :

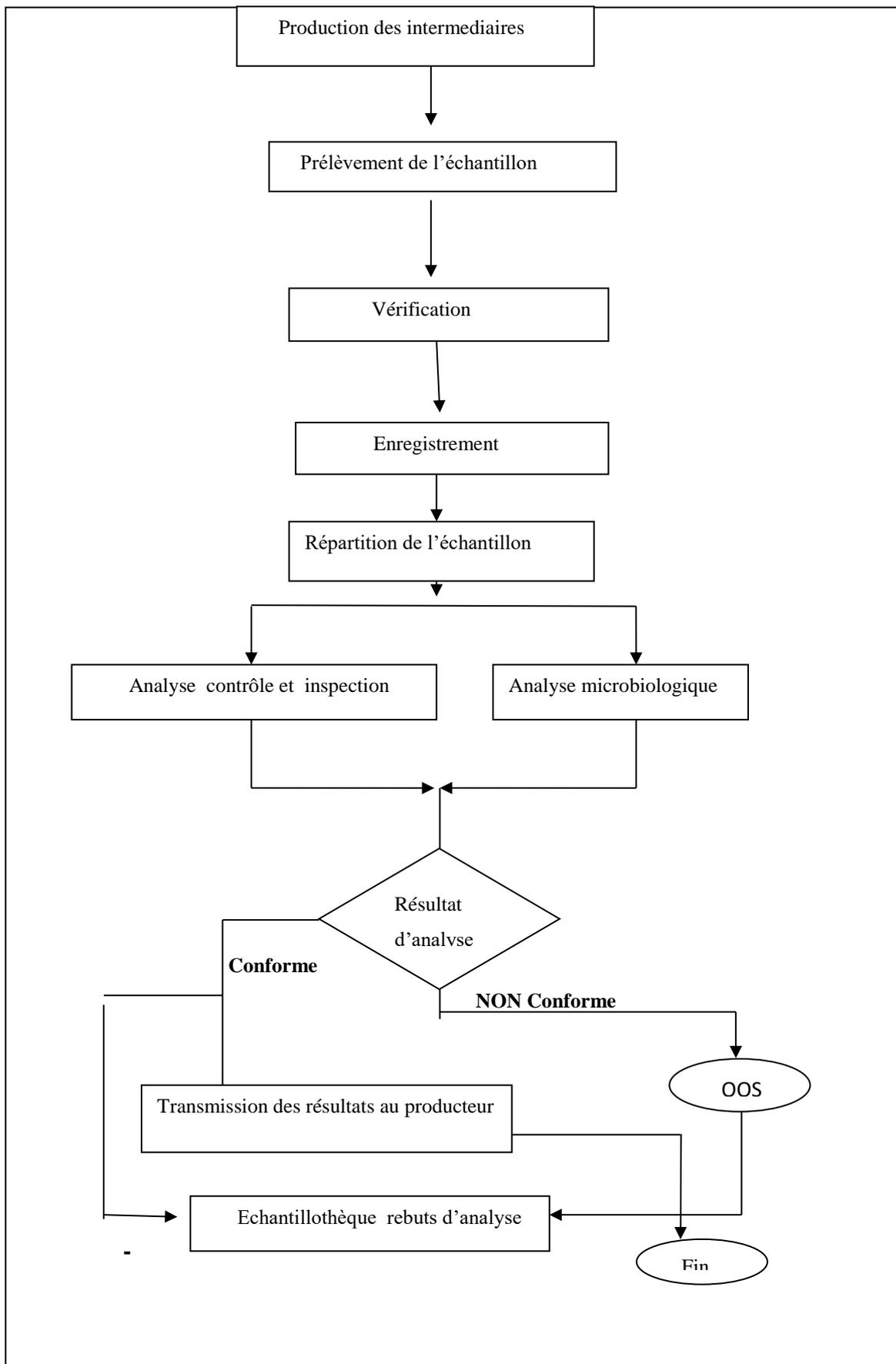
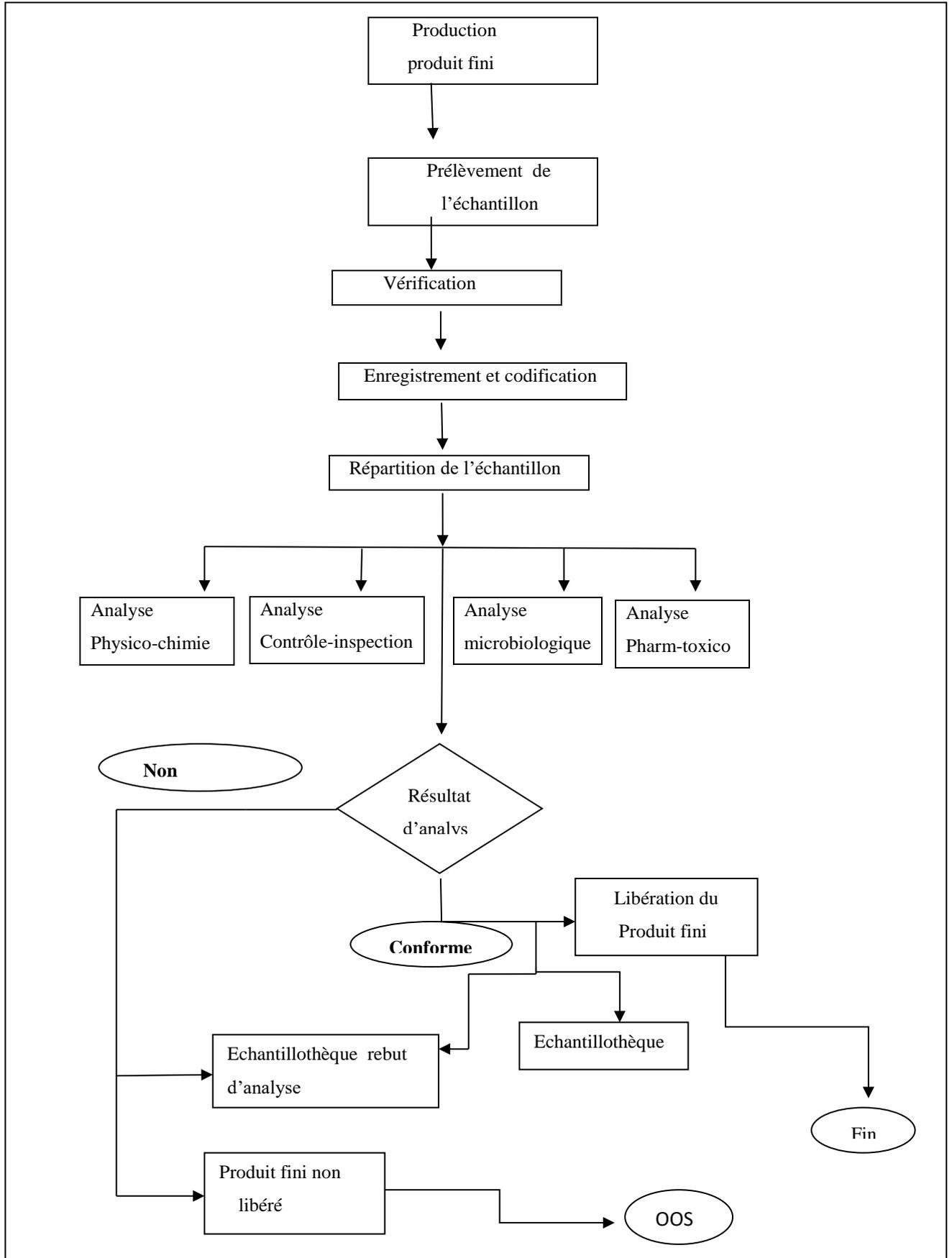


Figure 08 : Flux d'un échantillon d'un produit fini:



Partie Pratique

3.2-Arrivage de matières premières :

L'arrivage des produits dans cette unité se fait :

-Vérification du bon de livraison par le magasinier (date de fabrication, date de péremption, le nom du produit, nom du fournisseur, numéro et taille de lot....)

-La réception du produit doit s'accompagner d'un certificat d'analyse du fournisseur.

-Contrôle visuel du lot : étiquette, la propreté du fux

-Lorsque le lot est bien réceptionné doit être stocké dans le magasin disposant une étiquette blanche "quarantaine".

❖ **Demande d'échantillonnage** délivré par le magasinier au niveau du service d'échantillonnage, cette demande doit être faite en trois copies :

- Rose : reste au niveau du magasin
- Jaune : accompagne le dossier de lot
- Blanche : délivrée par l'échantillonneur au service contrôle qualité.

3.2.1-Pélèvement : doit être assuré par un échantillonneur qualifié et désigné par le service d'échantillonnage.

3.2.2-Outils de prélèvement : depuis son installation. Cet unité fait le prélèvement des échantillons avec des cuillères en acier inoxydable, flacons pour les pommades et sirop, sondes de prélèvement (solide, liquide, solution visqueuse) qui ont pu les moderniser par l'utilisation des nouveaux échantillonneurs (uni-dose, multi-dose).

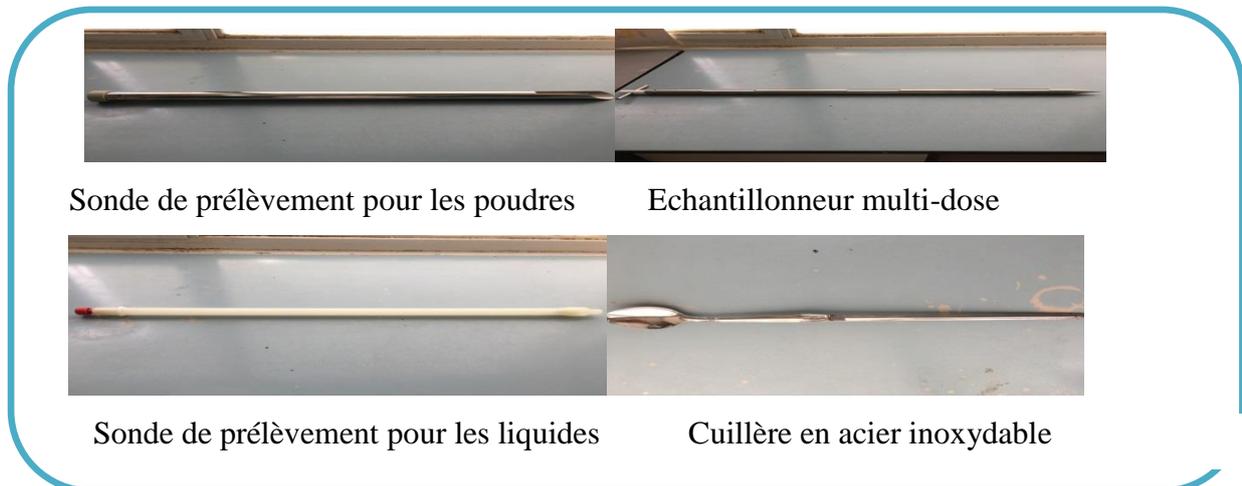


Figure 09 : Outils de prélèvement des échantillons.

Partie Pratique

3.2.3-Procédure : leur procédure est basée sur les bonnes pratiques de fabrication et qui établit le "plan n".

- Le prélèvement des matières premières et excipients se fait par la relation $n = \sqrt{N}$
- Pour les **produits stériles** utilisés en préparations injectables : le prélèvement se fait par l'établissement de la relation $n = \sqrt{N} + 1$ afin d'élever le niveau d'inspection, ce prélèvement se fait dans le laboratoire de stérilité par un matériel spécial et non pas par l'échantillonneur. Les cartons ouverts pour le prélèvement entrent ensuite dans la ligne de production avec l'établissement d'un nouveau numéro de lot avec la mention E (échantillonné).

-Exemple d'un prélèvement d'un lot de 20 fux : l'échantillonneur a prélevé à partir de 6 fux à l'aide d'une cuillère 200 g à 400g de chaque fux pour obtenir un échantillon moyen et représentatif du lot.

3.3-Prélèvement des articles de conditionnement :

En ce qui concerne les articles de conditionnement, l'unité applique aussi la relation $n = \sqrt{N}$, en prenant en considération la relation client/fournisseur :

- ❖ Cas d'un ancien fournisseur : bonne relation —————> moins de risque donc diminution de la taille de l'échantillon.

Exemple : on a assisté à un prélèvement d'un lot des étuis de taille égale à 2000 étuis repartis en 20 cartons. Selon le plan établi qui est le plan n, le préleveur doit prélever de 5 cartons mais pratiquement il a pris seulement de 3 cartons et de chaque carton 3 étuis.

- ❖ Cas d'un nouveau fournisseur : plus de risque —————> plus de sévérité de contrôle.

Exemple : l'unité a réceptionné un lot de **PVC** de taille égale à 107 cartons, chaque carton contient une bobine. Afin de prélever l'échantillon, le préleveur a appliqué la relation $n = \sqrt{N} = \sqrt{107} = 10.3 \approx 10$, donc il a prélevé 10 bobines de chacune 2 mètres.

3.4-Prélèvement des produits intermédiaires :

en ce qui concerne cette partie, l'unité a pu établir une stratégie interne pour l'échantillonnage des produits semi finis. Le prélèvement se fait aussi à la suite d'une demande d'échantillonnage envoyée par le chef de département de la production au préleveur et le prélèvement se fait en fonction de la quantité suffisante pour réaliser les tests tels que :

- Contrôle physico-chimique.
 - Contrôle microbiologique.
 - Contrôle de stérilité (si nécessaire).
 - Contrôle pharmaco-toxicologique.
-

Partie Pratique

- Contrôle et inspection.
- Echantillothèque.
- Echantillon pour le laboratoire national de contrôle des produits pharmaceutiques (LNCPP).

DEMANDEUR

Structure : SEC II Département : PENI

Code : Phase de préparation : Contrôlement

Produit : Amoxycillin suspension Préparation : 16-07-17

N° de lot : 237 Quantité prélevée :

Date de demande : 18-07-17 Resp Prod :

Analyses demandées : TEST DE TANCHESTE

ECHANTILLONNAGE

Produit : Amoxycillin suspension échantillonné par : L.MOANE

N° de lot : 237 Date et visa : 18/07/2017

Quantité prélevée : 10 BUSTES Observations :

CONTROLE DE QUALITE

Tests	Spécifications	Résultats

Analystes	Date/Visa	Chef de département	Date/Visa	Direction Contrôle Qualité

Résultats transmis le : à :

Notes :

P.R.A.DCQ.001

Amoxycillin suspension
lot n° 237
TEST DE TANCHESTE

Figure 10: exemple d'une demande d'échantillonnage d'un produit intermédiaire

-Voici quelques prélèvements, qu'on a eu la chance de les voir :

- ❖ Prélèvement d'une préparation injectable stérile : l'échantillon doit être représentatif du lot donc doit être réparti entre le début, le milieu et la fin de la production du lot :

-pour une taille de lot entre 30.000 et 60.000, il a prélevé 100 flacons repartis-en :

20 flacons non étiquettes pour le contrôle des particules.

20 flacons pour test de stérilité.

30 flacons pour les tests physico-chimiques.

5 flacons pour la toxicité.

20 flacons pour contrôle et inspection (test de dissolution et test de délitement).

2 flacons pour l'échantillothèque.

3 flacons pour le LNCPP.

- ❖ Prélèvement de solvants pour préparations injectables :

-Le prélèvement de l'eau se fait à partir d'un distillateur d'une quantité égale à 400 ml sur fiole pour les tests spécifiques (PH, conductivité et contrôle).

Partie Pratique

❖ Prélèvement d'un mélange final de poudres pour gélules :

Se fait dans un mélangeur à l'aide d'une sonde, l'échantillonneur prélève 100g du fond du mélangeur sur 5 zones différentes des 4 extrémités et un prélèvement du centre rassemblé dans un sachet portant une étiquette de prélèvement.



Figure 11: exemple de prélèvement d'un mélange de poudre.

3.5-Prélèvement d'un produit fini : le prélèvement se fait selon le plan n des BPF

-prélèvement d'un échantillon à partir d'un lot fini de comprimés de taille 13000 unités :

$$n = \sqrt{13000} = 114 \text{ unités Reparties en :}$$

12 unités pour contrôle physico-chimie

18 unités pour contrôle microbiologique

06 unités pour contrôle et inspection

01 unité pour le contrôle pharmaco-toxicologique

74 unités pour l'échantillothèque.

03 unités pour le LNCPP.

-prélèvement d'un lot d'une pommade de taille 5700 unités

$$n = \sqrt{5750} = 75.8 \approx 76 \text{ unités reparties en :}$$

10unités pour contrôle physico-chimie

20 unités pour contrôle de stérilité.

03 unités pour contrôle microbiologique.

40 unités pour l'échantillothèque.

03 unités pour le LNCPP.

3.6-Résultats :

Après contrôle, les résultats doivent être enregistrés dans un registre spécial, et les produits contrôlés doivent porter l'étiquette verte "conforme" ou étiquette rouge "non conforme" sur l'étiquette "quarantaine" pour pouvoir les libérer à la production en cas de matière première ou pour la vente en cas produit fini.

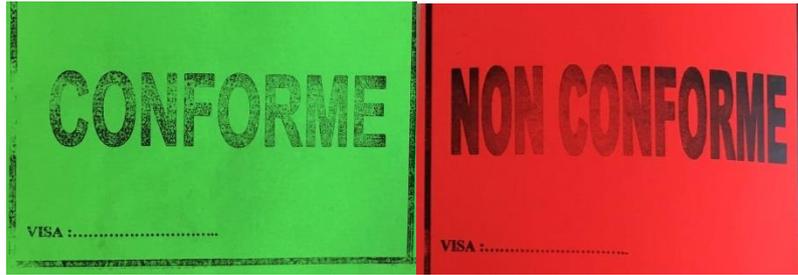


Figure 12: exemple des étiquettes conforme, non conforme.

4-Discussion:

Après avoir fait notre stage pratique au niveau de quelques unités de production de médicaments, on a constaté que toutes les unités convoient les procédures d'échantillonnages établies par le règlement international que leur permettre d'obtenir une bonne qualité de leurs produits pharmaceutiques mais ce qu'on a conclu que chaque unité établie sa procédure interne qui convient à ses procédures, ses couts, le niveau de qualité qu'elle veut acquérir sur sa production et selon son expérience dans le domaine.

-Et ce qu'on a constaté que en général les unités d'origine algérienne suivent les plans d'échantillonnage établis par l'organisation mondiale de Santé (OMS) inclus dans les bonnes pratique de fabrication (BPF) et que certaines unités nouvellement installées suivent le développement de ces procédures par l'utilisation des normes ISO (Military standards) en appliquant un degré de sévérité plus élevé et plus précis et ça ce qu'on a remarqué en cas d'une unité de production multinationale qui procède les deux normes européenne et américaine en fonction de ses produits et la taille des lots à produire et en fonction de sa relation avec le fournisseur.

CONCLUSION

Conclusion :

L'échantillonnage est une opération importante, parfois sous-évaluée, au cours de laquelle on ne prélève qu'une petite partie d'un lot. La représentativité de l'échantillon est fondamentale, puisque les résultats obtenus sur l'échantillon sont ensuite extrapolés à l'ensemble du lot. Un échantillonnage correct constitue donc un élément essentiel d'un système d'assurance qualité.

De plus, l'échantillonnage et les opérations de prélèvement interviennent tout au long du procédé de production d'un produit pharmaceutique :

- De la réception des matières premières et des articles de conditionnement,
- Aux opérations de fabrication et de conditionnement,

et constituent de ce fait un élément critique pour le contrôle de la qualité.

Les textes réglementaires en vigueur ne sont pas suffisamment précis. Ils exigent la représentativité de l'échantillonnage sans donner d'indication de moyens pour l'obtenir. Ces plans d'échantillonnages établis, quel que soit selon la norme iso ou selon l'OMS, et malgré qu'ils prouvent leur efficacité sur le plan pratique mais la notion de risque reste toujours présente tandis que l'échantillon ne soit pas représentatif du lot, la méthode de prélèvement ne soit pas bien établie. L'échantillonnage reste toujours une opération très sensible donc les unités doivent respecter toutes les lois et les règles et les appliquer correctement et parfaitement stricte.

Bibliographies

Bibliographie :

1-La norme ISO 2859(1-2) :

- [ISO 2859-1](#), Règles d'échantillonnage pour les contrôles par attributs — Partie 1: Procédures d'échantillonnage pour les contrôles lot par lot, indexés d'après le niveau de qualité acceptable (NQA)
- [ISO 2859-2](#), Règles d'échantillonnage pour les contrôles par attributs — Partie 2: Plans d'échantillonnage pour les contrôles de lots isolés, indexés d'après la qualité limite (QL)

2-MIL-STD-105 – Sampling Procedures and Tables for Inspection by Attributes (ex- Military Std 105 E) Hk 1916.

3-<https://www.academia.edu/28744525>.

4- Les bonnes pratiques de fabrication : Bulletin officiel **No 2011/8 bis**.

5-Les bonnes pratiques de fabrication : thèse présentée pour l'obtention du titre de docteur en pharmacie par MEHDI HAMMOUMI année 2002 université de DAKAR.

6-<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-santé>.

7-http://www.cetice.u-psud.fr/aunege/gestion_flux/res/contrôle_statistique.pdf.

8-http://www.cetice.u-psud.fr/aunege/gestion_flux/res/lecon12.pdf.

9-Comite du Codex sur les méthodes d'analyse et d'échantillonnage, 23ème Session Budapest, Hongrie, 26 Février – 2 Mars 2001.

10-<http://www.cybertim.timone.univ-mrs.fr>.

11-Directives générales sur l'échantillonnage CAC/GL 50-2004 (codex-1).

12- Formation sur l'échantillonnage Selon la norme iso 2859 et les BPF « OMS »Pr: A. GHARBI Pharmacie industriel professeur de chimie analytique Décembre 2016.

13-<https://www.fr.scribd.com/présentation/241364536/Echantillonnage>.

14- Introduction aux Bonnes Pratiques de l'industrie pharmaceutique (notes de cours et supports de formation) DR.H.GHEBBI avril 2015.

15-https://www.iso.org/obp/ui/?_escaped_fragment_=iso:std:39295:fr.

16-La pharmacopée européenne OMS, Série de Rapports techniques, N°957,2010 (annexe 01)

17-http://www.persee.fr/doc/ecoru_0013-0559_1993.

18- Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie DIANE HELENE CLENET DE LA VILLEON : Du contrôle à la libération du lot ; exemple du contrôle d'aspect sur les comprimés effervescents année 2005.

Résumé:

L'industrie pharmaceutique se doit, d'un point de vue à la fois éthique, réglementaire et commercial, de produire et de mettre sur le marché des médicaments possédant un haut degré de qualité. D'où l'obligation à mettre en place un système d'assurance de la qualité qui est effectué selon des réglementations qui garantissent l'efficacité des procédures du contrôle, d'échantillonnage des produits pharmaceutiques.

-Les normes du military standards et de l'organisation mondiale de Santé (OMS) ont pour objectifs de protéger la santé des consommateurs et d'assurer des pratiques loyales dans la qualité des produits pharmaceutiques. Les méthodes d'échantillonnage sont conçues de façon à assurer que des pratiques d'échantillonnage loyales et valides sont utilisées pour vérifier la conformité d'un produit pharmaceutique. Les méthodes sont destinées à être utilisées au niveau international pour éviter ou supprimer des difficultés qui pourraient naître d'approches légales, administratives et techniques divergentes en matière d'échantillonnage ainsi que de l'interprétation divergente des résultats d'analyse en relation avec des lots ou des livraisons des produits pharmaceutiques.

-Absract:

-From the ethnics and rules and trade aspects, the pharmaceutical industry, has to produce and offer on the market medicines with high degree of quality. There is a geat obligation to implement an insurance system of quality which is done according to the rules that ensure the efficiency of control of procedures of sampling of pharmaceutical products (samples). The military standards as well the health world organization have the aim to protect the health of consumers and ensure the right practices (works) within the pharmaceutical products. The sampling methods are conceived in a way to ensure that the sampling practice, could be, legal and valid, which are used to check the accordance of the pharmaceutical products. The methods are to be used at international level in order to avoid or cancel the difficulties (problems) which could appear from legal or administrative approaches, or different technics in matter of sampling as well as the different interpretation of analyses results with plots or deliveries of the pharmaceutical products.

-الملخص:

ان الصناعة الصيدلانية، و من الجانب الاخلاقي و التنظيمي و التجاري، وجبت ان تنتج و توفر في السوق الادوية التي تحتوي على درجة عالية من الجودة، مما يلزم وضع نظام تنظيم للجودة و الذي يتم حسب تنظيمات و التي تضمن نجاعة اجراءات الرقابة، و عينات المواد الصيدلانية.

ان معايير الرقابة و الخاصة بالمنظمة العالمية للصحة، لهما اهداف من اجل حماية صحة المستهلكين و ضمان الممارسات العادلة للجودة للمواد الصيدلانية، و ان الطرق المعمولة للعينات هي مصممة بطريقة لتامين هذه الممارسات العادلة للعينات و المصادق عليها و التي تستعمل من اجل مراقبة المطابقة مع منتج صيدلاني. ان هذه الطرق مستعملة على المستوى الدولي من اجل تفادي او السيطرة على المصاعب التي قد تحدث من جراء مقاربات مناصفة و ادارية و تقنيات مختلفة من مجال العينات و كذلك في التفسير المختلف للنتائج الخاصة بالتحاليل و التي لها علاقة مع الحصص او التسليمات للمنتجات الصيدلانية.

