

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE.
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1 -



FACULTE DE MEDECINE.
DEPARTEMENT DE PHARMACIE.

**DOSSIER DE LOT :
CONSTITUTION, ASPECT REGLEMENTAIRE
ET INTERET**

Thèse d'exercice de fin d'études

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie

Session : Septembre 2017.

Présenté par :

BESBACI Fatiha

MAALAOUI Bouchra

Devant le jury :

Dr. BENHAMIDA.S : Pharmacienne Maitre-assistante en Pharmacologie **Présidente**

Dr. BENAZIZ.O : pharmacienne Maitre assistante en pharmacie galénique **Examinatrice**

Dr. DJELLOULIS : Pharmacien Maitre-assistant en Pharmacologie **Examineur**

Pr. GHARBLA : Pharmacien professeur en chimie analytique **Promoteur**

REMERCIEMENTS

Toute la gratitude est à **Dieu** le tout puissant qui nous a donné le courage, la force et la patience d'accomplir ce modeste travail.

Nous tenons à remercier notre promoteur **Professeur GHARBI.A** pour avoir accepté de diriger notre travail, de nous orienter vers ce thème et de découvrir le monde de l'industrie pharmaceutique ainsi que pour tous les conseils précieux qui nous a prodigués et toute son écoute à chaque fois que nous avons eu besoin de son expérience et de son savoir-faire.

Nos sincères remerciements vont aux membres du jury :

- ❖ **Dr BENHAMIDA** qui nous fait l'honneur de présider le jury de notre thèse de fin d'études. Nous vous en remercions profondément
- ❖ **Dr BENAZIZ** qui nous fait l'honneur d'examiner notre travail
- ❖ **Dr DJELLOULI** qui nous fait l'honneur d'examiner notre travail

Chaleureux remerciement à tous **nos professeurs** durant notre cursus universitaire.

Nous tenons à remercier toutes les personnes qui ont contribuées de près ou de loin à la réalisation de ce travail.



Dédicace...

J'aimerais dédier cette thèse :

*À la source de mes efforts, de tendresse, et d'affection. **Ma très chère maman** qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. **Que Dieu tout puissant te garde pour nous.***

*À l'homme de ma vie, mon exemple éternel, en signe d'amour. Mon soutien moral et source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir. **Mon très cher Papa**, **Que Dieu te garde toujours en bonne santé.***

*À ma très chère sœur **Fatiha** et son mari **Rafik**, qu'ils ont été toujours là pour moi*

*À mon âme sœur **Nadia** pour son soutien*

*À ma chère famille, plus particulièrement à **Khadidja**, **Louiza**, **Safia**, et **Racha**,*

À mes amis qui ont été à l'écoute, m'ont encouragée et m'ont apportée de l'aide précieuse

*À mon binôme **Fatiha**.*

*Mes sincères dédicaces à mon promoteur : **Pr. GHARBI.A***

Bouchra



Dédicace...

*Je dédie ce travaille de fin d'étude a **mes chers parents** qui m'ont beaucoup aides tout au long mon chemin d'étude que dieu les protèges.*

*À mes sœurs **Zohra, Kheira, Malika** et **Khadidja** qui m'ont encouragé moralement et ont cru en moi.*

*À mes chers frères **Slimane** et surtout **Djelloule** qui m'a poursuit vraiment beaucoup.*

*À **mon mari** et **ma belle-famille**.*

À mes amies, et toutes personnes qui m'ont aidée a la réalisation de ce travail.

*Je dédie également à mes enseignants et notre promoteur **Pr Gharbi. A.***

Fatiha



SOMMAIRE

SOMMAIRE	i
LISTE DES TABLEAUX	iv
LISTE DES FIGURES	v
LISTE DES ABREVIATIONS	vi
INTRODUCTION	1

PARTIE THEORIQUE

CHAPITRE I:GENERALITES	3
-------------------------------------	----------

I.Médicament	3
I.1.Définition	3
I.2.Caractéristiques des médicaments	5
II.Principe actif	5
III.Excipients	6
IV.Formes galéniques	6
V.Conditionnement	6
V.1.Définition	6
V.2.Différents types de conditionnement	6

CHAPITRE II :SYSTEME QUALITE EN INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	
---	--

.....	8
-------	----------

I.L'industrie pharmaceutique	8
II.Notion de qualité	10
II.1.Définition	10
II.2.Objectifs	10
III.Assurance qualité	12
IV.Contrôle qualité	14
IV.1.Définition	14
IV.2.Réalisation des contrôles	14

V.Références réglementaire	17
V.1.Bonnes Pratiques de Fabrication	17
V.2.Normes ISO 9000	18
V.3.Pharmacopées	20
V.3.1.Pharmacopée Européenne(PE)	20
V.3.2.United States Pharmacopeia (USP)	21
V.3.3.British Pharmacopeia (BP)	21
 CHAPITRE III :DOSSIER DE LOT	22
 I.AMM : Autorisation de Mise sur le Marché	22
I.1.Définition	22
I.2.Dossier d'AMM	22
II.Dossier de lot.	25
III.1.Notion de lot pharmaceutique	25
III.2.Numéro de lot	25
III.3.Taille de lot	26
III.4.Dossier de lot	26
III. Structure de dossier de lot	27
III.1.Dossier de fabrication du lot	27
III.2.Dossier de conditionnement du lot	27
III.3.Dossier de contrôle de lot	28
IV.Aspect réglementaire	29
IV.1.Format d'un dossier type	29
IV.2.Quelques règles pour remplir un dossier de lot	31
V.Intérêt de dossier de lot	32
VI.1.L'assurance de la traçabilité	32
VI.1.1.Définition de la traçabilité	32
VI.2.Traçabilité de l'historique d'un lot	32
VI.3.L'assurance de la conformité des opérations	32
VI.4.Rôle de guide	32
VI.5.Rôle de preuve	33
VI.6.Indicateur de qualité	33
VI.7.Assurance de la conformité des résultats de contrôle.....	33

PARTIE PRATIQUE

I.Objectif	35
II.Terrain de stage	35
III. Constitution de dossier de lot	35
III.1.EN ALGERIE	36
III.1.1.Exemple de constitution d'un dossier de lot destiné à la fabrication de pommade anti inflammatoire (Usine X)	36
III.1.2 Exemple de constitution d'un dossier de lot destiné à la fabrication de pommade ophtalmique (Usine Y)	51
III.2.EN FRANCE	78
V.Comparaison	81
VII.Discussion.....	82
CONCLUSION	83
GLOSSAIRE	84
BIBLIOGRAPHIES	85
ANNEXES.....	88
RESUME	91

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Propriétés de principe actif qu'il faut connaître avant d'aborder une formulation.....	5
Tableau 2 : les formes galéniques les plus courantes	6
Tableau 3 : Le format CTD (Common Technical Document)	23
Tableau 4 : La fiche de rendement d'une usine X.....	41
Tableau 5 : Fiche de vérification de dossier de fabrication de lot	43
Tableau 6 : Libération de produit vrac pour passage au conditionnement	44
Tableau 7 : La fiche de rendement final d'une usine X	49
Tableau 8 : Acheminement de dossier de lot d'une usine Y	51
Tableau 9 : Enregistrements relatifs à la qualité d'une usine Y	53
Tableau 10 : Procédure de dossier de fabrication des formes pâteuses	54
Tableau 11 : Procédure de conditionnement des formes pâteuses	55
Tableau 12 : Gestion des bulletins d'analyse des MP (PA, excipients et solvants) d'une usine Y ...	57
Tableau 13 : Gestion des bulletins d'analyse des PF	58
Tableau 14 : Gestion des bulletins d'analyse des Zones à Atmosphère Contrôlée (ZAC)	58
Tableau 15 : Gestion des bulletins d'analyse des Utilités	59
Tableau 16 : Tableau comparatif entre le dossier de lot d'une usine X et le dossier de lot d'une usine Y.....	81

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Médicaments générique et princeps	4
Figure 2 : Les trois grands domaines d'activité d'une industrie pharmaceutique.....	9
Figure 3 : Les quatre visions de la qualité	12
Figure 4 : Intervention du CQ au niveau de flux de matière	16
Figure 5 : les neuf chapitres de BPF	18
Figure 6 : système de management de qualité	19
Figure 7 : vide de ligne de conditionnement d'une usine X.....	46
Figure 8 : Page de garde d'une usine Y.....	60
Figure 9 : Bon de livraison interne d'une usine Y.....	77

LISTE DES ABREVIATIONS

- **AC** : Article de Conditionnement.
- **AFNOR** : Association Française de Normalisation.
- **AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché.
- **AQ** : Assurance Qualité.
- **BP** : British Pharmacopoeia.
- **BPF** : Bonnes Pratiques de Fabrication.
- **CQ** : Contrôle Qualité.
- **CTD** : Common Technical Document.
- **DCQ** : Directeur de Contrôle Qualité.
- **DP** : Dossier Pharmaceutique.
- **DSMQ** : Directeur de Système de Management de Qualité.
- **DSP** : Directeur de Spécialité Pharmaceutique.
- **DSP** : Direction de Santé et de la Population.
- **DT** : Directeur Technique.
- **EPI** : Equipement de Protection Individuel.
- **GMP**: Good Manufacturing Process.
- **GPAO** : Gestion de Production Assistée par Ordinateur.
- **ISO** : International Standard Organisation.
- **LNCPP** : Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques.
- **MP**: Matières Premières.
- **MSRPH** : Ministère de la Santé Publique et de la Réforme Hospitalière.
- **OCDE** : Organisation pour le Commerce et le Développement Economique.
- **OF** : Ordre de Fabrication.
- **OMS** : Organisation Mondiale de la Santé.
- **P.A** : Principe Actif.
- **PE** : Pharmacopée Européenne.
- **PF** : Produit Fini.
- **PSO** : Produit Semi-ouvert.
- **R&D** : Recherche et Développement.
- **SMQ** : Système de Management de la Qualité.
- **USP** : United State Pharmacopoeia.

➤ **ZAC** : Zone à Atmosphère Contrôlé.

INTRODUCTION

Un médicament est toute substance active utilisée dans un but préventif ou curatif. Sa fabrication doit suivre un procédé bien défini afin d'arriver à la qualité requise et éviter tous les risques possibles sur la santé du patient.

L'objectif de la qualité d'un produit de santé est alors de garantir une efficacité et une sécurité suffisante pour le patient. Pour répondre à cette attente primordiale, l'industrie pharmaceutique doit se montrer très rigoureuse en termes de niveau de qualité. En effet, elle doit produire dans le respect des bonnes pratiques de fabrication (BPF) ainsi que dans la conformité aux autorisations de mise sur le marché (AMM), et savoir le démontrer à tout moment de la phase de production, ou ultérieurement.

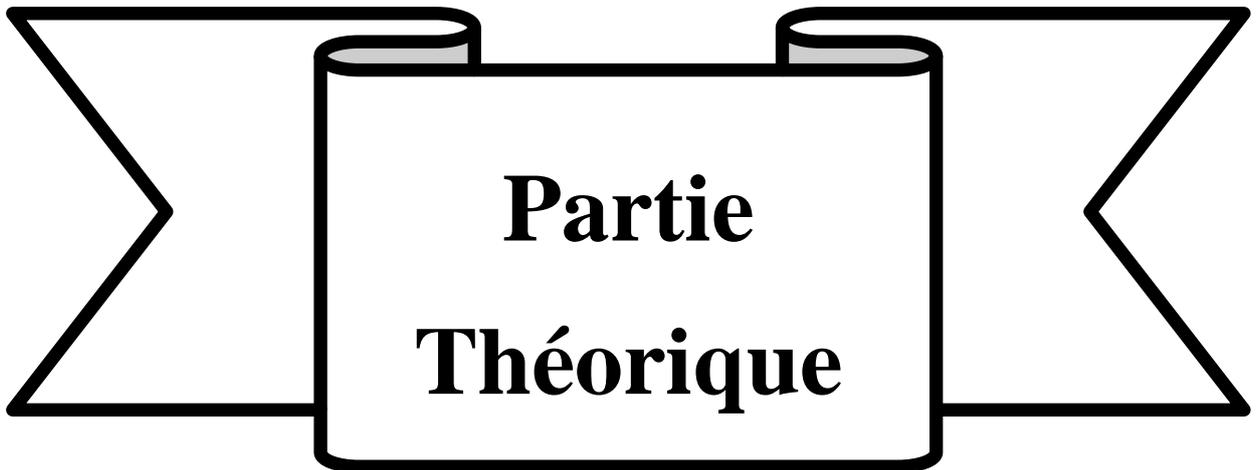
La documentation est une partie essentielle de l'assurance qualité, elle relie tous les aspects des BPF, l'industrie pharmaceutique doit posséder une bonne structure documentaire, il est aussi important pour le fabricant d'avoir la documentation correcte que d'avoir le produit fini.

C'est dans ce contexte de traçabilité exigée et justifiée que se situe le dossier de lot. Cet outil regroupe la documentation permettant de reconstituer dans son intégralité le déroulement de toutes les opérations de la fabrication, du conditionnement, du contrôle et du devenir de chaque lot.

De ce fait, les questions évoquées sont de savoir quelle est alors la constitution de ce dossier ? Quels sont les points critiques à considérer afin d'aboutir à un format type ? et enfin, quel est son intérêt au sein de l'industrie des médicaments ?

Ce travail décrit dans un premier temps des généralités sur l'industrie pharmaceutique et les grands principes de l'assurance qualité qui réglementent toutes ses activités.

Dans un deuxième temps, nous visons par ce travail à étudier un dossier de lot qui constitue la base sur laquelle le pharmacien responsable de l'établissement industriel, va se fonder pour certifier la conformité de la production des médicaments par rapport aux exigences de dossier d'(AMM).



Partie
Théorique

CHAPITRE I : GENERALITES

I. Médicament

I.1. Définition

Dans la réglementation Algérienne, le médicament est défini comme « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, et tous produits pouvant être administrés à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou restaurer, corriger et modifier ses fonctions organiques ». (Loi n° 08-13 du 20 juillet 2008 modifiant la loi 85 - 05 du 16 février 1985 relative à la promotion et la protection de la santé).

On peut distinguer deux types de médicaments selon leurs composants et leurs modes d'enregistrement réglementaire :

❖ Les médicaments princeps

Les princeps sont des produits innovants, différenciés par une marque originale. Les marques indiquent l'origine d'un produit déterminé dans une classe générique. Elles garantissent, d'une part, la qualité où permettent de présenter une réclamation au fabricant en cas de défectuosité, et, d'autre part, facilitent la recherche des médecins en leur indiquant des sources d'approvisionnement fiables et en les renseignant sur les traitements nouveaux. Par ailleurs, les princeps représentent quelques points faibles ; les marques sont génératrices de monopoles et de domination du marché. Les princeps sont des médicaments caractérisés par prix de vente, souvent, cher. Ils sont concurrencés par les génériques, donc ils risquent de perdre leurs parts de marché en faveur des génériques qui présentent de meilleurs prix. Enfin, le dispositif de tarif de référence présente une menace pour les médicaments de marque dans la mesure où il est, le plus souvent, aligné sur le prix du médicament générique le moins cher sur le marché.

❖ Les médicaments génériques

Selon L'OMS :

« Les génériques sont des copies conformes de médicaments princeps tombés dans le domaine public, contenant la même quantité de principe actif et présentés sous la même forme pharmaceutique. Ces médicaments doivent être des équivalents thérapeutiques aux produits princeps et sont de ce fait interchangeables. Ils doivent, en outre, présenter un avantage économique. »

Un médicament générique est l'équivalent d'un médicament original (ou "princeps"), qui n'est plus protégé par des droits de propriété intellectuelle, produit et vendu sous Dénomination Commune internationale.

Il présente la même forme pharmaceutique (gélule, comprimé, solution) et la même composition qualitative et quantitative que sa spécialité de référence.

Un générique est donc conforme à la spécialité de référence, et présente les mêmes effets, même procédé de fabrication, même forme pharmaceutique, et démontre sa bioéquivalence thérapeutique avec le princeps, c'est-à-dire qu'il se comporte de la même manière dans l'organisme, Il peut présenter des différences, à condition qu'elles n'affectent pas la bioéquivalence du médicament générique par rapport au médicament de référence, seule garantie d'une activité thérapeutique et d'une sécurité identique. Alors le générique ne peut pas avoir de nouvelles indications que la molécule princeps qu'il copie, de même, sa notice scientifique ne peut être transformée qu'après modification de la notice de la molécule princeps. En revanche, le goût, la couleur, les excipients utilisés peuvent être différents, donc un générique est une copie d'un médicament original, mais pas nécessairement une copie strictement identique (Figure 1).

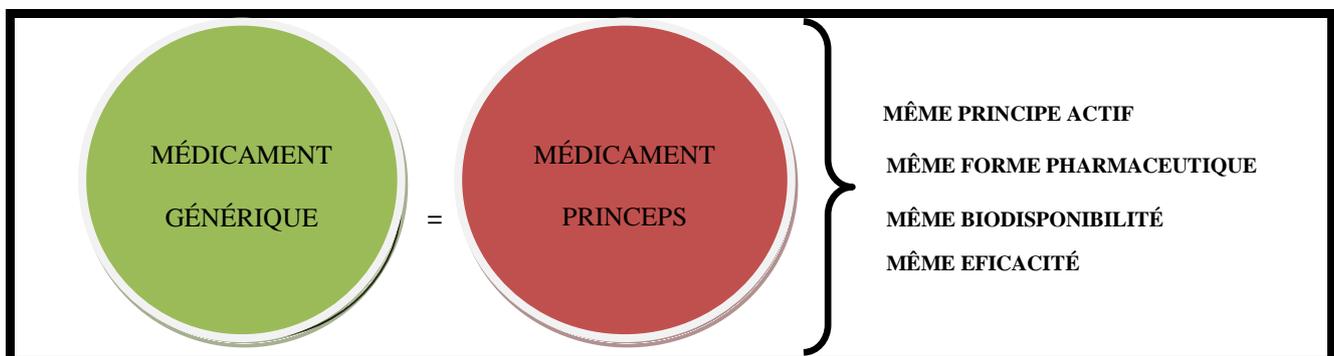


Figure 1 : Médicaments générique et princeps [2]

I.2. Caractéristiques des médicaments

Tout médicament ou autre produit pharmaceutique a deux caractéristiques essentielles qui permettent son suivi et son contrôle suite à son administration dans l'organisme. Ces caractéristiques sont :

- ✓ Caractéristiques pharmacocinétiques : la pharmacocinétique est une discipline de la pharmacologie qui étudie le devenir d'une substance active suite à son administration dans l'organisme. Quatre étapes sont essentielles dans cette étude : absorption ; distribution ; métabolisme ; élimination
- ✓ Caractéristiques pharmacodynamiques : la pharmacodynamie, décrit les effets qu'un principe actif produit sur l'organisme ; dans la plupart des cas ces effets sont dûs à une interaction récepteur-effecteur.

Le médicament doit répondre aux trois exigences classiques avant sa mise sur le marché. Ces exigences sont : la qualité, la sécurité et l'efficacité.

II. Principe actif [14] [29]

Au point de départ de la formulation d'un nouveau médicament, il y a le principe actif, c'est une substance d'origine naturelle ou synthétique possédant un mécanisme d'action curatif ou préventif bien précis dans l'organisme, dont l'activité thérapeutique a été établie et qui a fait l'objet de nombreuses études de la part des chimistes, des toxicologues et des pharmacologues.

Le galéniste doit rassembler toutes celles de leurs observations qui peuvent lui être utile.

Il s'agit essentiellement des propriétés physicochimiques de PA et de tout ce qui concerne son devenir dans l'organisme (Tableau1).

Tableau 1 : Propriétés de principe actif qu'il faut connaître avant d'aborder une formulation

Propriétés physico-chimique	Devenir dans l'organisme
<ul style="list-style-type: none"> -caractères organoleptiques -propriétés physiques : Solubilité -propriétés chimiques 	<ul style="list-style-type: none"> - Pharmacocinétiques : <ul style="list-style-type: none"> • Répartition • Biotransformation • Élimination - Activité thérapeutique <ul style="list-style-type: none"> • Lieu • Mécanisme • Effets secondaire - Biodisponibilités : <ul style="list-style-type: none"> • Profil optimal
<p>Stabilité et incompatibilité</p> <ul style="list-style-type: none"> - Température - Humidité - Lumière - Oxygène - Divers 	

III. Excipients [14]

Ce sont des substances qui peuvent avoir également des origines différentes, tant naturelles que synthétiques. Elles ont pour but, rendre plus facile l'utilisation du médicament et leur particularité c'est qu'elles ne doivent pas posséder d'effet curatif ou préventif sur l'organisme, incorporé pour faciliter l'administration, la conservation ou l'absorption par l'organisme.

La présence de ces excipients détermine certaines précautions d'emplois propres à tel ou tel médicament générique.

IV. Formes galéniques [14]

Le choix de la forme galénique découle de celui de la voie d'administration. Bien que l'éventail des possibilités ne cesse d'augmenter du fait des succès de la recherche galénique en ce domaine, on a presque toujours recours à un nombre limité de formes courantes. Dans la majorité des cas, on se limite à une ou deux alternatives (Tableau 2).

Tableau 2 : les formes galéniques les plus courantes

Voies	Formes principales
Orale	Comprimés, gélules, solutions ou suspensions aqueuses
Parentérale	Solutions aqueuses
Rectale	Suppositoires
Vaginale	Comprimés, solutions aqueuses, ovules
Ophthalmiques	solutions aqueuses, pommades
ORL	solutions aqueuses pulvérisées ou non
Percutanée	Pommades et solutions

V. Conditionnement [19]

V.1. Définition

Le terme de conditionnement recouvre toutes les opérations y compris le remplissage et l'étiquetage que doit subir un produit vrac en vue de définir un produit fini.

V.2. Différents types de conditionnement

➤ Conditionnement primaire

C'est « le récipient ou tout autre forme de conditionnement avec lequel le médicament se trouve en contact direct ». Cette phase de conditionnement primaire, où le produit semi-

ouvert est placé dans son enveloppe de protection, est délicate puisqu'il est encore en contact avec le milieu extérieur.

➤ **Conditionnement secondaire**

Il est représenté en général par l'étui. Ce type de conditionnement n'est pas en contact direct avec le médicament mais il le protège. Il peut comporter plusieurs conditionnements primaires (blisters) ainsi qu'une notice.

Le papier et le carton sont très utilisés pour cet emballage extérieur. Ces matériaux sont légers et peu chers. C'est un support pour les indications mais également un support marketing.

CHAPITRE II : SYSTEME QUALITE EN INDDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

I. L'industrie pharmaceutique [11] [21] [24] [25]

L'industrie pharmaceutique est un secteur dynamique à fort coefficient de recherche, obéissant à tout un réseau de réglementations destinées à promouvoir la recherche et l'innovation au stade de la conception et de la production des médicaments, de protéger les consommateurs des effets potentiellement dommageables des médicaments et de limiter les dépenses publiques et privées consacrées aux produits pharmaceutiques.

Dans le monde entier, l'industrie pharmaceutique est devenue un élément important dans le système de santé, car elle repose principalement sur la recherche et développement (R&D) de médicaments destinés à prévenir ou à traiter des affections ou des troubles divers. Cette activité part de l'identification de molécules actives, suivie de test d'études cliniques de procédures d'approbation pour en venir dans les cas favorables à la production et à la commercialisation .C'est l'une des industries les plus rentables et importantes économiquement, au monde.

De nos jours, la préparation du médicament se fait par diverses firmes pharmaceutiques, répondant obligatoirement à des lois, à des règlements et aux politiques qui s'appliquent : à la mise au point, à la fabrication, à l'autorisation, au contrôle de la qualité et à la commercialisation des médicaments dans de nombreux pays.

cette réglementation est la conséquence de trois facteurs importants qui sont d'après l'Organisation pour le Commerce et le Développement Economique (OCDE) : la nécessité de garantir un certain degré de rentabilité des investissements en recherche et développement ; la nécessité de s'assurer que les produits qui sont mis sur le marché sont sûrs et ne présentent pas de risques pour la santé des consommateurs et la nécessité de contrebalancer les effets des systèmes d'assurance maladie sur la demande de produits des consommateurs.

Les activités d'une industrie pharmaceutique sont centrées sur trois grands domaines : Recherche & Développement, Produit & logistique et vente & Marketing (figure 2)

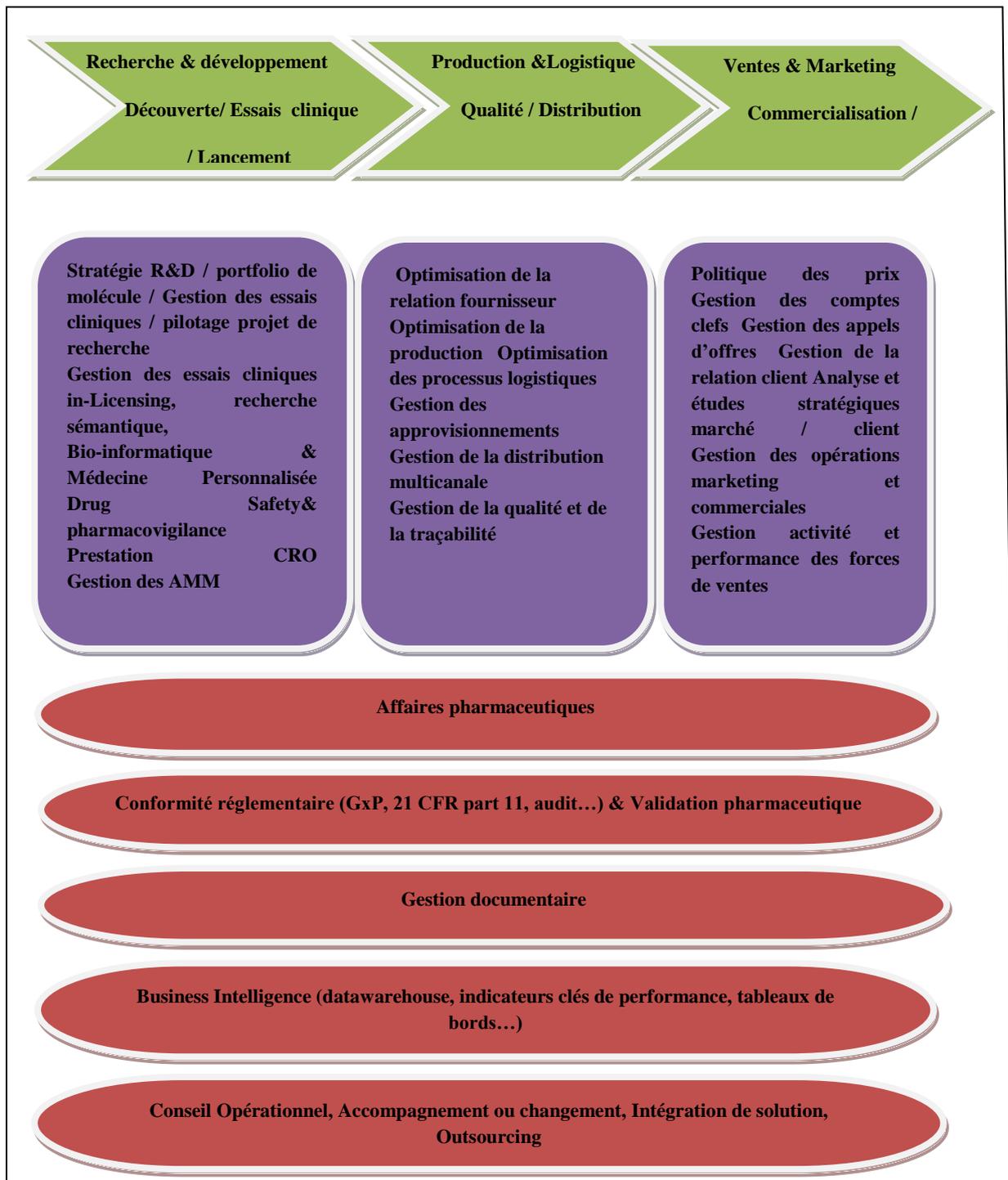


Figure 2 : Les trois grands domaines d'activité d'une industrie pharmaceutique [27]

Aussi, toutes les étapes de la vie de médicaments sont fortement contrôlées. L'autorisation de mise sur le marché (AMM) ne sera délivrée par l'autorité de tutelle que si le médicament répond aux exigences de qualité, d'efficacité, d'innocuité, et de nécessité thérapeutique.

De plus l'AMM détermine le classement du médicament dans sa catégorie d'accessibilité, et ainsi, ses conditions d'accès à la publicité étroitement réglementé et la nature de la demande.

II. Notion de qualité [7] [8] [13]

II.1. Définition

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

Il existe de nombreuses définitions qui tendent à se recouper globalement.

Chacune apporte des éclairages différents sur l'approche de la qualité qui, depuis les années 80, connaît un véritable engouement.

La qualité est définie comme étant la « Manière d'être plus ou moins caractéristique. Ce qui fait qu'une chose est plus ou moins recommandable».

Plus précisément, la qualité est définie comme telle par la norme ISO (International Standard Organisation) et par la norme AFNOR (Association Française de Normalisation).

- Définition ISO 8402 : la qualité représente « l'ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit, processus ou service qui lui confèrent son aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites »

La satisfaction de l'utilisateur et la maîtrise des différentes caractéristiques d'un produit y sont mises en avant.

- Définition AFNOR NF X 50-120 : la qualité est l' « aptitude d'un produit ou d'un service à satisfaire les besoins présents ou futurs des utilisateurs. Les utilisateurs peuvent être des particuliers, des entreprises, des services publics et sont généralement représentés par le client. Les besoins, exprimés ou potentiels, doivent être traduits et formulés en relation avec les différentes étapes nécessaires à la réalisation de la qualité (définition, conception, exécution, emploi). Les composantes de la qualité peuvent être notamment : caractéristiques et performances, fiabilité, maintenabilité, disponibilité, durabilité, sécurité d'emploi, caractère non polluant, coût globale de possession (déboires occasionnés à l'utilisateur à partir de l'acquisition jusqu'à la fin de l'utilisation) ».

II.2. Objectifs

Les objectifs de la qualité peuvent se résumer à répondre aux attentes des parties prenantes sont :

- Internes
 - Direction
 - Actionnaires
 - Employés
 - Partenaires sociaux

- Externes
 - Utilisateurs directs ou indirects
 - Partenaires de l'entreprise (fournisseurs, sous-traitant...)
 - Tutelles administratives

Les moyens mis en œuvre pour assurer la qualité vont dépendre des parties prenantes de l'entreprise. Chaque partie prenante ayant ses propres besoins et demandes, les moyens devront être adaptés. Souvent les entreprises ont une multitude de parties prenantes et donc une multitude de moyens. Il faut gérer ces multitudes de moyens et s'adapter aux changements éventuels de parties prenantes.

Au sein de l'industrie pharmaceutique, les tutelles administratives telles que Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière (MSPRH) ou Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques (LNCPP) donnent des objectives qualités précises. C'est au service Assurance Qualité de veiller à la mise en application des normes et des référentiels.

La qualité d'un produit ou d'un service dépend de 4 visions, chaque étape représentant une vision qualité d'un des deux acteurs (Figure 3) :

- La qualité attendue : c'est la qualité espéré par le client pour un produit / service donné
- La qualité conçue : c'est la qualité requise lors de la conception d'un nouveau produit
- La qualité réalisée : c'est la qualité que l'entreprise est capable de fournir en fonction du système mis en place
- La qualité perçue : c'est la qualité du produit, du service de satisfaction clients ou par le nombre de réclamations initiées par le client.

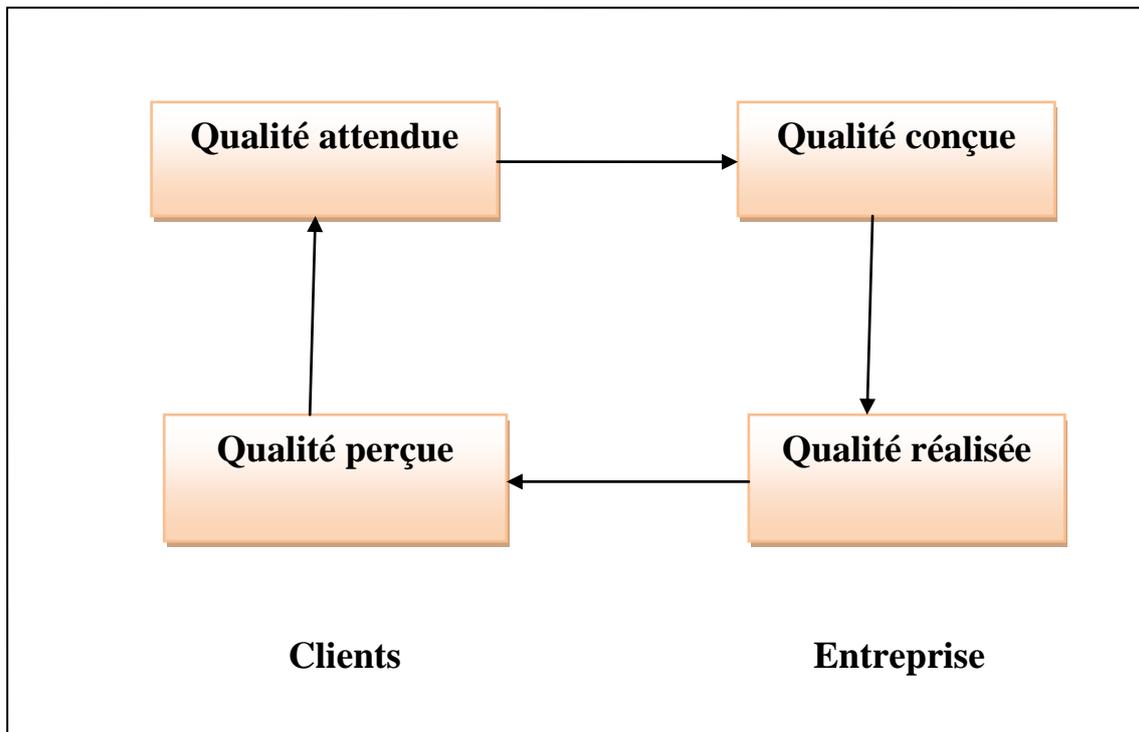


Figure 3 : Les quatre visions de la qualité

III. Assurance qualité [1] [18]

La notion de l'assurance de la qualité est définie dans la norme ISO 8402 comme étant « l'ensemble des activités préétablies et systématiques mises 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 de la qualité ».

Selon les bonnes pratiques de fabrication, « L'assurance de la qualité est un large concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments et les médicaments expérimentaux fabriqués sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés ».

C'est donc au service Assurance Qualité que revient la tâche de la maîtrise et des respects des normes et référentiels en vigueur ainsi que de l'application des procédures interne de l'entreprise.

De plus, les BPF stipulent que :

« Un système d'assurance de la qualité approprié à la fabrication des médicaments doit pouvoir garantir que :

- les médicaments sont conçus et développés en tenant compte des exigences des bonnes pratiques de fabrication et des bonnes pratiques de laboratoire ;
- les opérations de production et de contrôle sont clairement décrites et les bonnes pratiques de fabrication adoptées ;

- les responsabilités de la direction sont définies sans équivoque ;
- des dispositions sont prises pour que la fabrication, l'approvisionnement et l'utilisation des matières premières et des articles de conditionnement soient corrects ;
- tous les contrôles nécessaires des produits intermédiaires ont bien été réalisés, de même que tous les contrôles en cours de fabrication et toutes les validations ;
- le produit fini a été convenablement fabriqué et contrôlé selon les procédures définies ;
- 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'autorisation de mise sur le marché 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 ;
- une procédure d'auto-inspection existe et que des audits de la qualité évaluent régulièrement l'efficacité et l'application du système d'assurance de la qualité ou que si la procédure d'auto-inspection n'est pas possible, des audits de la qualité évaluent régulièrement l'efficacité et l'application de système assurance qualité »

Si une ou plusieurs de ces exigences ne sont pas respectés alors nous pouvons considérer l'existence d'une anomalie lors de procès général de fabrication du médicament.

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

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

Le terme « assurance » intègre bien les notions :

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

L'assurance de la qualité est un système et une organisation qui permettent la fabrication de médicaments :

- De qualité contrôlée ;
- Dans le respect du cadre réglementaire ;
- En utilisant du matériel qualifié ;
- En faisant appel à des procédés validés ;

- Et en utilisant une documentation préétablie et approuvée.

IV. Contrôle qualité [4] [6]

IV.1. Définition

le contrôle de la qualité (CQ) concerne l'échantillonnage, l'établissement de spécifications et l'analyse, ainsi que l'organisation, l'établissement des documents et les procédures de libération qui garantissent que les essais nécessaires et appropriés ont bien été effectués, que les matières premières et les articles de conditionnements 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 laboratoires, mais doit participer à toutes les décisions qui peuvent concerner la qualité du produit. L'indépendance de contrôle de la qualité par rapport à la production est un élément fondamental de son bon fonctionnement.

IV.2. Réalisation des contrôles

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

- Avant les premières étapes de pesées,
- Pendant le déroulement de process, de fabrication et de conditionnement,
- A la fin de production, sur le produit fini

✚ Selon la norme ISO 9001 : 2000 :

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

A .Les contrôles réalisées avant la fabrication

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

❖ Contrôles réalisées sur les matières premières et les articles de conditionnements

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

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

Dès leur réception, elles font l'objet :

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

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

✚ Selon la norme ISO 9001 :2000 :

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

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

Il faut vérifier :

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

❖ **Contrôle de l'équipement (Matériel)**

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

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

❖ **Contrôle de l'environnement**

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

B. Les contrôles en cours de fabrication

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

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

Les contrôles en cours (in process) sont à la fois des contrôles des produits et des contrôles du processus. Ils ont pour but de vérifier que la qualité du produit est constante tout au long du 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.

C. Les contrôles réalisés sur le produit fini

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

La pharmacopée européenne indique une série de contrôles obligatoire, en fonction de la forme pharmaceutique conditionnée (Figure 4).

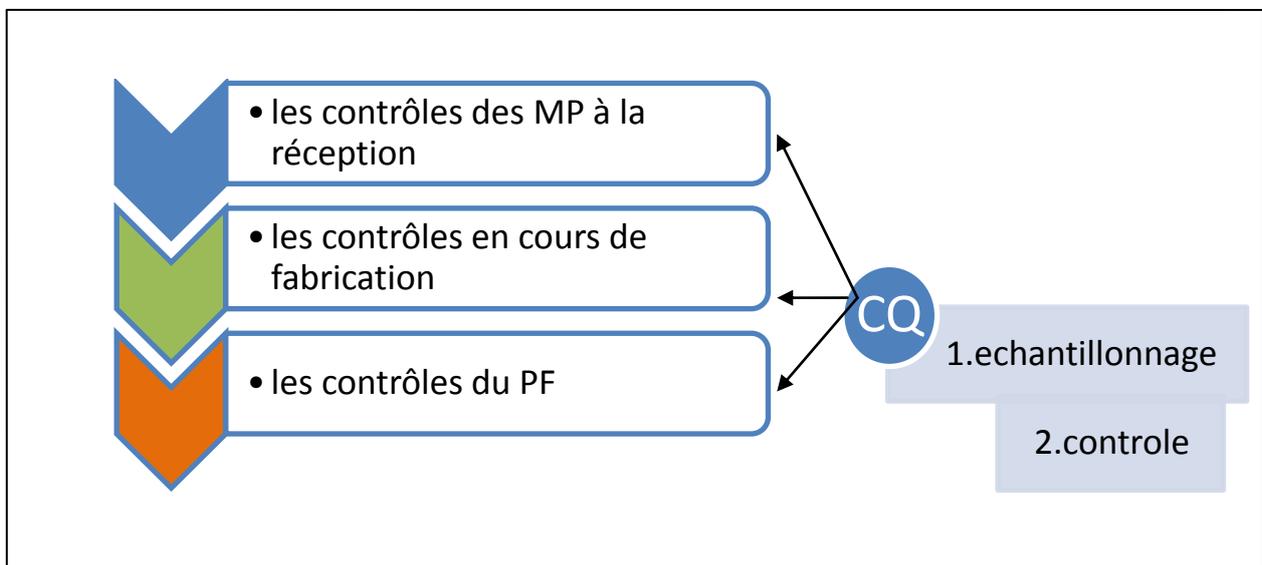


Figure 4: Intervention du CQ au niveau de flux de matière [8]

V. Références réglementaires

Pour être commercialisés, un médicament doit faire l'objetif d'une Autorisation de Mise sur le Marché(AMM), délivrée par les autorités compétentes. Le détenteur de cette AMM doit fabriquer un produit adapté à l'usage et ne devant pas exposer le patient à un risque remettant en cause la sécurité, la qualité, et l'efficacité du produit.

En Algérie, la fabrication, l'importation et la distribution des médicaments ne sont réalisés que par des établissements pharmaceutiques.

Leur ouverture est autorisée par la Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière s'il s'agit des médicaments à usage humain et par le Ministère d'Agriculture, dans le cadre des médicaments à usage vétérinaires.

V.1. Bonnes Pratiques de Fabrication [1]

Afin de garantir un produit de qualité, les établissements autorisés doivent produire des médicaments selon les BPF.

Mises en place en France en 1978, les BPF sont la traduction de leur équivalent américain, les Good Manufacturing Practice (GMP). Les BPF sont rattachées au code de la santé publique et constituent un élément important de l'assurance de la qualité qui permet de garantir que les produits sont fabriqués et contrôlés selon les normes de qualité adaptées à leur emploi.

Constitué de neuf (9) chapitres applicables aux différentes formes galéniques, ce texte rassemble toutes les exigences qui doivent être appliquées par les industries pharmaceutiques (Figure 5) :

- Gestion de la qualité
- Personnel
- Locaux et matériels
- Documentation
- Production
- Contrôle de la qualité
- Fabrication et analyse en sous-traitance
- Réclamations et rappels de médicaments
- Auto-inspection

Ces chapitres et lignes directrices définissent les obligations mais, en aucun cas, ne donnent les solutions à mettre en place pour atteindre ces objectifs.

A chaque nouvelle version, des annexes sont progressivement ajoutées et font l'objet d'une publication au Bulletin Officiel.

Actuellement, c'est la version N°2014 /1bis parue au BO de 17 Mars 2014 qui est applicable

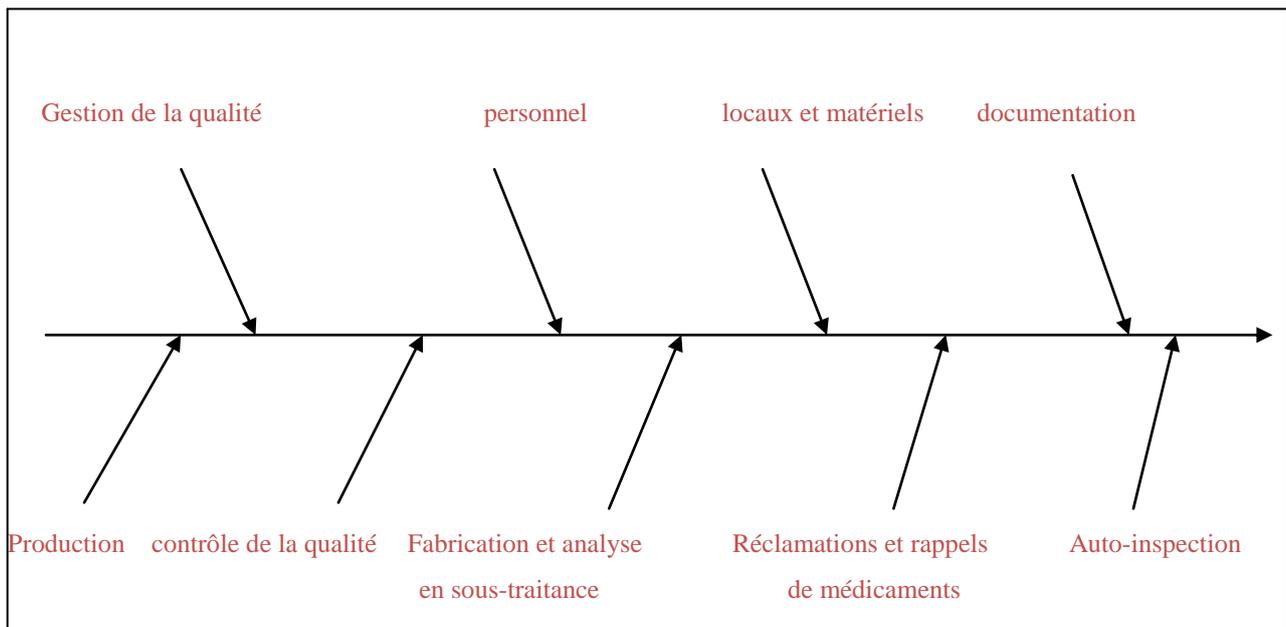


Figure 5 : les neuf chapitres de BPF [18]

V.2. Les normes ISO 9000 [15] [16] [17]

L'ISO a pour traduction française « Organisation Internationale de Normalisation ». Il s'agit d'une organisation non gouvernementale dont l'objectif principal est de faciliter la coordination et l'unification internationale des normes industrielles. Les normes ISO sont élaborées par des comités techniques constitués d'experts appartenant aux secteurs industriels, techniques et économiques. Les normes ISO ne sont pas spécifiques au domaine pharmaceutique mais y sont reconnues, notamment la famille des 9000 s qui représente un consensus international sur les bonnes pratiques de management de la qualité.

Dans l'industrie pharmaceutique, les normes relatives aux bonnes pratiques de management de la qualité sont définies dans les séries ISO 9000, ISO 9001 et ISO 9004.

A. ISO 9000 : Systèmes de management de la qualité —Principes essentiels et vocabulaire

Cette norme définit le vocabulaire utilisé dans la norme ISO 9001 et exprime les 8 principes de management de qualité.

1. l'orientation client
2. le leadership
3. l'implication de personnel
4. l'approche processus
5. le management par approche système

6. l'amélioration continue

7. l'approche factuelle pour la prise de décision

8. les relations mutuellement bénéficiaires avec les fournisseurs

B. ISO 9001 : Systèmes de management de la qualité —Exigences

Seule norme à pouvoir être utilisée à des fins de certification, elle fournit un ensemble d'exigences normalisées pour un Système de Management de la Qualité (SMQ). Elle définit comment établir, documenter et maintenir un système de management de la qualité efficace.

C. ISO 9004 : Systèmes de management de la qualité —Lignes directrices pour l'amélioration des performances

Cette norme décrit les éléments constitutifs d'un système de management de la qualité (SMQ) et fournit les lignes directrices de la démarche à mettre en œuvre permettant aux entreprises de réaliser des performances durables (Figure 6).

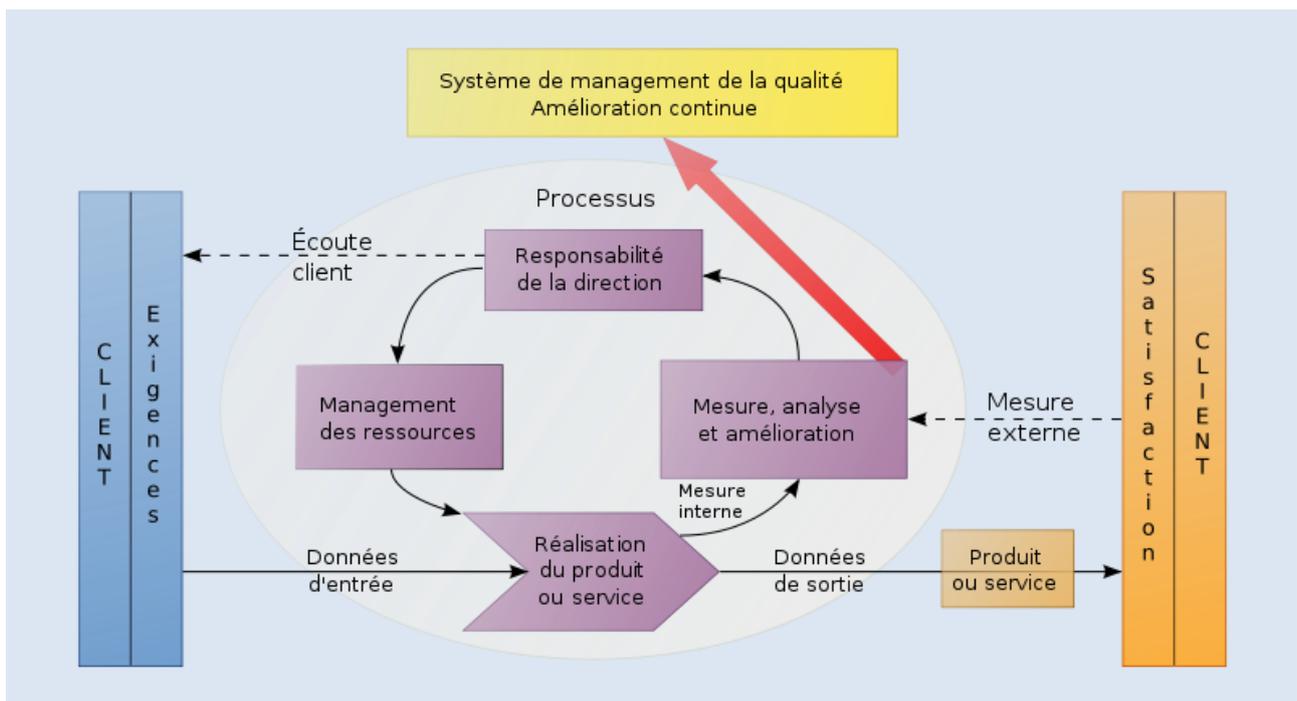


Figure 6 : système de management de qualité [20]

Cette famille de normes décrit les modèles d'organisation de management de la qualité et en spécifie les exigences relatives.

Leur premier objectif est de permettre à toute entreprise qui les applique de bâtir et d'entretenir un système garantissant la conformité de ses produits aux exigences réglementaires et à celles de ses clients. Cette aptitude est alors reconnue par l'obtention de la certification ISO 9000.

Le second objectif, apparu avec la dernière version de la norme ISO 9000 est de démontrer que ces entreprises sont capables d'accroître la satisfaction de leurs clients. Autrement dit, le système de management doit être revu périodiquement de façon à améliorer les performances et à intégrer de nouvelles exigences.

V.3. Pharmacopées [9] [23] [28]

La pharmacopée est un ouvrage réglementaire. Elle définit les critères de pureté des matières premières ou des préparations entrants dans la fabrication des médicaments ainsi que les méthodes d'analyse à utiliser pour en assurer leur contrôle.

L'ensemble des critères permettant d'assurer une qualité optimale est regroupé et publié sous forme de monographies.

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

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

Il existe plusieurs pharmacopées :

V.3.1. Pharmacopée Européenne (PE)

La Pharmacopée Européenne est élaborée sous l'égide du conseil de l'Europe en application de la Convention relative à l'Elaboration d'une Pharmacopée Européenne. Cette convention a été signée par 37 pays membres dont l'Union Européenne. Le siège de la Pharmacopée Européenne se trouve à Strasbourg.

La Pharmacopée Européenne s'est engagée dans un processus d'harmonisation avec la Pharmacopée japonaise et la Pharmacopée des États-Unis (Groupe de Discussion des Pharmacopées).

Elle participe à la protection de la santé publique en élaborant des monographies générales et spécifiques, ainsi que d'autres textes réglementaires. Ces derniers permettent de réglementer la fabrication des produits de santé et d'assurer leur contrôle de qualité. Ils sont applicables sur le territoire des pays membres. Ils répondent aux besoins des autorités réglementaires, des fabricants de matières premières et de médicaments, et des services chargés des contrôles de qualité des médicaments et de leurs constituants.

V.3.2. United States Pharmacopeia (USP)

Les Etats-Unis (USP) est une organisation non gouvernementale d'établissement des normes que les progrès de la santé publique en assurant la qualité et la cohérence des médicaments fondée en 1820. Normes USP sont développées par un processus unique de participation par les communautés scientifiques et réglementaires et sont acceptées partout dans le monde.

L'USP contient deux types de texte: le texte officiel et le texte autorisé

V.3.3. British Pharmacopoeia (BP)

La British Pharmacopoeia (BP) 2009 est la collection de normes actuelles pour les substances médicinales du Royaume-Uni et la source officielle de toutes les normes de qualité pharmaceutique du Royaume-Uni. Il s'agit d'une référence essentielle pour toute personne impliquée dans la recherche pharmaceutique, le développement, la fabrication et les tests, et joue un rôle essentiel pour s'assurer que toutes les substances médicinales sur le marché britannique respectent les normes de sécurité, de qualité et d'efficacité.

Le BP comprend des monographies, qui énoncent les normes obligatoires pour les substances actives, excipients et préparations formulées, avec l'appui Avis général, Annexes (méthodes d'essai, des réactifs, etc.) et spectre de référence. Des renseignements détaillés et des conseils sur divers aspects de la politique et de la pratique actuelle en matière de pharmacopée sont fournis dans les chapitres supplémentaires de la BP.

Le BP est fourni dans une variété de formats conçus pour la facilité d'utilisation et un large éventail d'applications. Le paquet édition papier comprend un ensemble de cinq volumes en boîte contenant BP en quatre volumes et de la BP (vétérinaire) le volume.

CHAPITRE III : DOSSIER DE LOT

I. AMM : Autorisation de Mise sur le Marché [5] [12] [22]

I.1. Définition

L'autorisation de mise sur le marché (AMM) est l'accord donné à un titulaire des droits d'exploitation d'un médicament fabriqué industriellement pour qu'il puisse le commercialiser.

Cette procédure existe tant en médecine humaine qu'en médecine vétérinaire, pour laquelle existe généralement une agence et une procédure distincte.

L'AMM est la garantie que le médicament possède un profil de qualité, de sécurité et d'efficacité satisfaisantes et qu'il peut être mis à disposition dans des conditions d'utilisations précises. Aucune considération économique n'est prise en compte dans la procédure d'AMM.

Les données scientifiques issues des phases de Recherche et Développement sont compilées par le laboratoire pharmaceutique dans un dossier d'AMM déposé auprès de l'autorité compétente nationale.

I.2. Dossier d'AMM

Le médicament « candidat » à l'obtention d'une AMM est examiné à partir d'un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché. Aujourd'hui ce dossier est rédigé dans un format standardisé : le format CTD (Common Technical Document).

Dans le format CTD, les informations sont organisées en 5 parties (Tableau 3)

Tableau 3 : Le format CTD (Common Technical Document)

Désignation	Constitution	Contenu
Module 1	Information concernant l'administration et le produit	<ul style="list-style-type: none"> • Table des matières • Renseignements sur l'administration • Renseignements sur le produit • Sommaires de Santé Canada • Déclaration sur l'évaluation environnementale • Renseignements cliniques régionaux • Information sur les essais cliniques • Annexe
Module 2	Résumer des modules 3, 4, et 5, justification des paramètres et toutes les conclusions	<ul style="list-style-type: none"> • Contenu des modules 3, 4, et 5 • Paramètres et point critiques mis en évidence • Justification des écarts
Module 3	Qualité du produit	<ul style="list-style-type: none"> • Table des matières • Corps des données - 3.2. Substance active : <ul style="list-style-type: none"> 3.2. S.1 : Information générale 3.2. S.2 : Fabrication (Procédé, Validation....) 3.2. S.3 : Caractérisation (Structure, Impuretés) 3.2. S.4 : Contrôle (Spécification, Procédure Analytique.) 3.2. S.5 : Substance de référence 3.2. S.6 : Conditionnement 3.2. S.7 : Stabilité - 3.2. Produit fini : <ul style="list-style-type: none"> 3.2. P.1 : Description et composition de produit fini 3.2. P.2 : développement pharmaceutique 3.2. P.3 : fabrication (procédé ; validation.....) 3.2. P.4 : Contrôle des excipients 3.2. P.5 : Contrôle de produit fini

		<p>3.2. P.6 : Substances de références</p> <p>3.2. P.7 : conditionnement</p> <p>3.2. P.8 : stabilité</p> <p>- Autres :</p> <p>3.2. A.1 : Equipement : nom, fabricant, qualification....</p> <p>3.2. A.2 : Adjuvants : conservateur</p> <p>3.2. A.3 : Excipient</p> <p>- 3.2. Informations générales</p>
Désignation	Constitution	Contenu
Module 4	Rapport sur les études non clinique	<ul style="list-style-type: none"> • Table des matières • Rapport des études précliniques : <ul style="list-style-type: none"> - Pharmacologie : <p>Screening pharmacologique</p> - Pharmacocinétique : <ul style="list-style-type: none"> • Méthode analytique et leur validation • Absorption • Distribution • Métabolisme • Excrétion • Pharmacocinétique en cas d'interaction médicamenteuse - Etudes toxicologiques de la molécule : <ul style="list-style-type: none"> • Dose unique • Doses répétées • Etudes d'écotoxicités : in vivo • Etude de cancérogénicité : court, moyen et à long terme • Etude de toxicité sur la fertilité et la reproduction • Etude de tolérance locale

Désignation	Constitution	Contenu
Module 5	Rapport sur les études clinique	<ul style="list-style-type: none"> • Table des matières • Liste de toutes les études cliniques • Rapport des études biopharmaceutiques <ul style="list-style-type: none"> - Rapport des études biopharmaceutiques - Rapport des études pharmacocinétiques chez l'homme - Rapport des études pharmacodynamiques chez l'homme - Rapport des études d'efficacité et d'innocuité

II. Dossier de lot [1] [26]

II.1. Notion de lot pharmaceutique

Un lot pharmaceutique est une quantité de médicaments fabriqués avec les mêmes matières premières et les mêmes ressources techniques et humaines.

Selon les BPF, le lot constitue d'une quantité définie d'une matière première, d'un article de conditionnement, ou d'un produit fabriqué en une opération ou en une série d'opérations, telle qu'elle puisse être considérée comme homogène.

Pour le contrôle des produits finis, le lot est défini de la façon suivante : « pour le contrôle de produit fini, le lot d'un produit pharmaceutique est l'ensemble des unités d'une forme pharmaceutique provenant d'une même masse initiale et ayant été soumis à une seule série d'opérations de fabrication ou à une seule opération de stérilisation ».

Dans le cas d'un procédé de production continu, le lot est l'ensemble des unités fabriquées dans un laps de temps déterminé.

La notion de lot est indispensable, elle permet de retracer avec précision tous les éléments utilisés pour la fabrication en termes de matière, de personnes, de locaux et d'équipements.

II.2. Numéro de lot

- ✓ Combinaison caractéristique de chiffres ou de lettres, ou de lettres et de chiffres qu'il identifie.
- ✓ Un numéro de lot est attribué à tous les éléments pour chaque étape de production (Numéro de lot des matières premières, des articles de conditionnement, numéro de lot de fabrication et numéro de lot de conditionnement).

Le but ultime de ces numéros est d'assurer une traçabilité optimale de la production du médicament.

II.3. Taille de lot

Peut être définie comme une quantité définie de produit ou l'ensemble des unités fabriquées dans un laps de temps déterminé.

II.4. Dossier de lot

Le dossier de lot regroupe un ensemble de documents et de check-lists complétés au fur et à mesure de la production d'un lot, retraçant toutes les données de sa fabrication.

Le dossier de lot est un document règlementé qui doit répondre aux exigences des BPF. Il doit être mis à jour régulièrement.

Selon les BPF, version en vigueur, les lignes directrices suivantes sont obligatoires :

- « Les documents doivent être soigneusement conçus, préparés, revus et distribués. Ils doivent correspondre aux dossiers d'autorisation de fabrication et de mise sur le marché. »
- « Les documents doivent être agréés, signés et datés par les personnes compétentes et autorisées.»
- « Les documents ne peuvent être ambigus : le titre, la nature et l'objet doivent être clairement indiqués. Ils doivent être présentés de façon ordonnée et être faciles à vérifier. Les documents reproduits doivent être clairs et lisibles. Le système de reproduction des documents de travail à partir des originaux doit garantir qu'aucune erreur n'est introduite. »
- « Les documents doivent être régulièrement révisés et tenus à jour. Lorsqu'un document a été révisé, l'utilisation par inadvertance de documents périmés ne doit pas être possible. »
- « Les documents ne doivent pas être manuscrits ; cependant, lorsqu'un document nécessite l'inscription de données, elles peuvent être écrites à la main, mais de façon claire, lisible et indélébile. L'espace réservé à ces données doit être suffisant. »
- « Toute correction apportée à un document doit être signée et datée, la correction permettant la lecture de la mention originale. Le cas échéant, le motif de la correction doit être noté. »
- « Les relevés doivent être effectués au moment où chaque action est réalisée de telle sorte que toutes les opérations concernant la fabrication des médicaments puissent être reconstituées. »

En effet, un dossier de lot est donc l'ensemble des documents, disponibles à tout moment, Constituant l'historique de la fabrication, du conditionnement, du contrôle et du devenir de chaque lot.

Le dossier de lot peut être aussi bien un document papier qu'un support informatique.

III. Structure de dossier de lot [1] [3]

Chaque dossier regroupe l'ensemble des informations concernant la fabrication et le conditionnement ainsi que les bulletins de contrôles des matières premières, des articles de conditionnements et des produits finis.

Chaque enregistrement qui peut donner des informations supplémentaires sur le déroulement des opérations peuvent être joint au dossier, comme par exemple, les tickets de pesées, les courbes de températures ou de pressions.

Selon les BPF, un dossier de lot doit comprendre un dossier de fabrication, un dossier de conditionnement et un dossier de contrôle.

III.1. Dossier de fabrication du lot

Un dossier de fabrication doit être constitué pour chaque lot fabriqué. Il doit être basé sur les éléments correspondants de la formule de fabrication et des instructions de fabrication approuvées.

Il doit contenir les informations suivantes :

- le nom et le numéro de lot du produit ;
- les dates et heures de début, de chaque étape intermédiaire importante et de la fin de la production ;
- les initiales de(s) l'opérateur(s) réalisant les étapes critiques de la fabrication et, le cas échéant, de toute personne ayant vérifiée ces opérations ;
- le numéro de lot et/ou le numéro d'analyse, les quantités de chaque matière première réellement pesée (y compris le numéro de lot et la quantité de tout produit récupéré ou retraité qui a été ajouté) ;
- toutes les opérations de fabrication et les principaux équipements utilisés ;
- un relevé des contrôles en cours de fabrication, les initiales de(s) la personne(s) les ayant réalisés et les résultats obtenus ;
- le rendement obtenu à différentes étapes intermédiaires clé de la fabrication ;
- des notes détaillées portant sur tout problème particulier, même de détail et une autorisation signée pour chaque déviation à la formule et aux instructions de fabrication ;
- l'approbation par la personne responsable des opérations de fabrication.

III.2. Dossier de conditionnement du lot

Un dossier de conditionnement doit être constitué pour chaque lot ou partie de lot conditionné. Il doit se baser sur les éléments correspondants aux instructions de conditionnement et il doit contenir les informations suivantes :

- le nom et le numéro de lot du produit ;
- les dates et heures des opérations de conditionnement ;

- l'identification (initiales) de(s) l'opérateur(s) réalisant les étapes critiques du conditionnement, le cas échéant, le nom de toute personne ayant vérifiée ces opérations ;
- les enregistrements des vérifications portant sur l'identité et la conformité aux instructions de conditionnement, y compris les résultats des contrôles en cours de conditionnement;
- les informations sur les opérations de conditionnement réalisées, y compris les références aux équipements et aux lignes de conditionnement utilisées ;
- si possible, des échantillons des articles de conditionnement imprimés, y compris les modèles des codes de lot, des dates de péremption et de toute surimpression ;
- des notes détaillées portant sur tout problème particulier ou évènement inhabituel, avec une autorisation signée pour chaque déviation aux instructions de conditionnement
- les quantités et le numéro de référence ou marque d'identification de tous les articles de conditionnement imprimés ainsi que des produits vrac fournis, utilisés, détruits ou retournés en stock et les quantités de produit obtenu, avec le bilan comparatif. Lorsque des systèmes de contrôles électroniques robustes sont en place durant le conditionnement, il peut être justifié de ne pas inclure cette information;
- l'approbation par la personne responsable des opérations de conditionnement.

III.3. Dossier de contrôle de lot

Il regroupe l'ensemble des bulletins de contrôle des matières premières, articles de conditionnements, produits finis, produits intermédiaires et vrac. Ces bulletins de contrôle sont des recueils de données permettant de retracer l'historique des contrôles établies par le laboratoire de contrôle qualité(CQ), par rapport aux spécifications correspondantes.

Les spécifications décrivent en détail les exigences auxquelles doivent répondre les produits utilisés ou obtenus au cours de la fabrication. Elles servent de base à l'évaluation de la qualité.

On retrouve des spécifications pour :

- MP et les AC primaire ou imprimés,
- Les produits intermédiaires et vrac,
- PF.

Les spécifications pour les produits intermédiaires et vrac doivent être établies lorsque ceux-ci sont achetés ou livrés tels quels ou si les données obtenues avec ces produits sont exploitées pour l'évaluation du PF.

IV. Aspect réglementaire [6] [10]

IV.1. Format d'un dossier type

Pour rédiger un dossier de lot type, certaines parties sont incontournables pour assurer la mention de toutes les données nécessaires à une traçabilité optimale des opérations de production. Nous nous focaliserons, dans celui-ci, sur le corps du dossier de lot ; Nous en donnerons une description détaillée du contenu et de la présentation. Ces éléments doivent être soigneusement détaillés dans la procédure de gestion des dossiers de lot.

➤ **En-tête / Pied de page**

Le dossier de lot étant un document qualité répondant aux exigences des BPF, l'en-tête et le pied de page doivent être visibles sur toutes les pages.

Les informations suivantes doivent être mentionnées sur l'en-tête de chaque dossier de lot : la dénomination (logo) du site de production ou du laboratoire ; le titre du document ; la référence du document ; le nombre de page ; la désignation de l'atelier et la date d'effectivité. Par contre, le pied de page doit comporter au minimum la mention de confidentialité.

➤ **Page de vérification et d'approbation**

Cette page se présente au début du document, elle doit être avisée et signée par un flux de personne, représentant les différents services et contribuant d'une manière directe ou indirecte à la fabrication du médicament.

En premier lieu, la personne et/ou les personnes qui ont rédigé le document, puis vient le tour des vérificateurs qui peuvent également être plusieurs : superviseurs et manager de production, affaires règlementaires et représentant du service contrôle qualité (CQ). En dernier lieu, ce dossier doit être approuvé par le service assurance qualité.

C'est au moment de ce flux de signatures que les différents intervenants peuvent émettre leurs commentaires et d'éventuelles propositions de changement ou d'amélioration.

➤ **Consignes et instructions**

Cette partie concerne principalement les consignes particulières en termes d'hygiène et de sécurité, à savoir : les tenues et outils de travail, les équipements de protection individuelle (EPI) qui sont indispensables à la réalisation des différentes opérations mentionnées dans le dossier de lot. D'autres instructions à titre de rappel ou de sensibilisation peuvent être rajoutées à cette partie.

Exemple : des consignes documentaires pour bien remplir et compléter le dossier.

➤ **Description du matériel utilisé**

Cette partie reprend d'une façon résumée tout le matériel et/ou équipements qui seront utilisés pour la réalisation des opérations de production tel que décrit dans le dossier d'enregistrement ou d'AMM. Ce qui est intéressant dans cette partie c'est de regrouper toutes les spécifications et caractéristiques de ces équipements et systèmes notamment les plus critiques.

➤ **Circuit de Production**

Le circuit de production décrit les étapes du procédé de fabrication. Il est présenté dans le dossier de lot sous forme de deux colonnes ; une colonne principale qui décrit le déroulement des opérations et une colonne secondaire sur le côté, où sont précisés tous les contrôles en cours. Lors des contrôles en début de lot et en cours de production, il est nécessaire de contrôler le bon fonctionnement de certains équipements. Dans certains dossiers, les tableaux de contrôle sont présentés en fonction de leur fréquence.

➤ **Vérification avant démarrage**

Avant tout nouveau démarrage, une check liste doit être complétée pour vérifier que toutes les opérations préalables ont été réalisées. Les personnes réalisant cette vérification doivent apposer à chaque fois leur visa et leur signature pour chaque opération réalisée.

➤ **Préparation du dossier par l'atelier d'impression**

Une page du dossier est dédiée à la préparation de son impression, avant toute édition il faut s'assurer de la présence de tous les éléments et informations nécessaires.

➤ **Codes à barres et sécurité des machines avant démarrage**

Les contrôles des lecteurs des codes à barres et de la sécurité des machines sont également effectués après chaque changement d'équipe à l'aide de la fiche reprise.

➤ **Contrôle du conditionnement**

Dans le dossier, des emplacements sont prévus pour le collage des modèles de conditionnement (un exemplaire de chaque modèle au minimum). Ces emplacements spécifiques permettent une vérification rapide par les personnes libérant les lots.

➤ **Bon des palettes produites**

Un bon de palette est complété pour chaque palette produite en apposant l'heure précise et la date de réalisation. Il convient également de désigner les cartons correspondant à chaque palette en apposant leurs numéros sur le bon. Toutes ces indications peuvent être exploitées pour trouver l'emplacement de chaque carton par rapport aux palettes.

➤ **Bilan des Pesées**

Le bilan des pesées sert à faire le calcul de rendement et de réconciliation sur le lot. Tous les

V. Intérêt de dossier de lot [6] [10] [19]

V.1. L'assurance de la traçabilité

V.1.1. Définition de la traçabilité

Selon la norme ISO 8402, la traçabilité est l'aptitude à retrouver l'historique, l'utilisation ou la localisation d'un article ou d'une activité, ou d'articles ou d'activités semblables, au moyen d'une identification enregistrée.

La traçabilité du médicament répond à deux grands objectifs: garantir la qualité et permettre le retrait de celui présentant un éventuel problème.

Aujourd'hui, elle concerne tous les secteurs d'activités et s'avère indispensable pour des raisons autres que purement logistique: relation de confiance avec le consommateur, contraintes réglementaires et légales, normalisation.

V.2. Traçabilité de l'historique d'un lot

Le dossier de lot permet de restituer dans sa totalité l'enchaînement de toutes les opérations réalisées sur un lot lors de sa production. De même, l'analyse du dossier de lot peut permettre de remonter jusqu'à l'origine d'un défaut en cas de problème ou de réclamation. En conséquence, si un défaut est détecté sur un produit fini et qu'il est inhérent à un défaut de matière première (MP) par exemple, les lots de ce produits finis ayant utilisés le même lot de MP pourront être facilement retrouvés isolés et contrôlés.

Pour un lot de produit fini (PF), il est permis, à travers les différents dossiers de lot, de connaître toutes les matières premières utilisées et toutes les opérations effectuées sur le médicament dans le laboratoire.

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

V.3. L'assurance de la conformité des opérations

Le dossier est une source d'informations pour le conducteur de ligne. Il permet de vérifier que les opérations se sont déroulées de la manière décrite: le bon ordre de fabrication et la bonne instruction de conditionnement ont été suivis.

V.4. Rôle de guide

Le dossier de lot peut être utile pour guider le conducteur de ligne afin qu'il n'oublie pas les contrôles à effectuer, leurs fréquences et leurs procédures.

C'est un moyen de guider les opérateurs étape par étape. Ils s'y réfèrent car tous les paramètres de fabrication y sont répertoriés. C'est un support essentiel pour s'assurer qu'aucune étape n'a été

oubliée. C'est pourquoi les opérateurs doivent impérativement renseigner le dossier de lot au moment où l'action est réalisée.

V.5. Rôle de preuve

Pour un lot de médicament, le dossier de lot peut également adosser le rôle de preuve lorsqu'il s'agit de démontrer que les éléments entrant dans sa composition et/ou les opérations réalisées pour sa production, sont bien ceux indiqués dans le dossier réglementaire.

V.6. Indicateur de qualité

Le suivi de près du dossier de lot par des indicateurs qualités permet d'évaluer la performance du système qualité en terme de gestion des anomalies ou en nombre de lot libéré du premier coup.

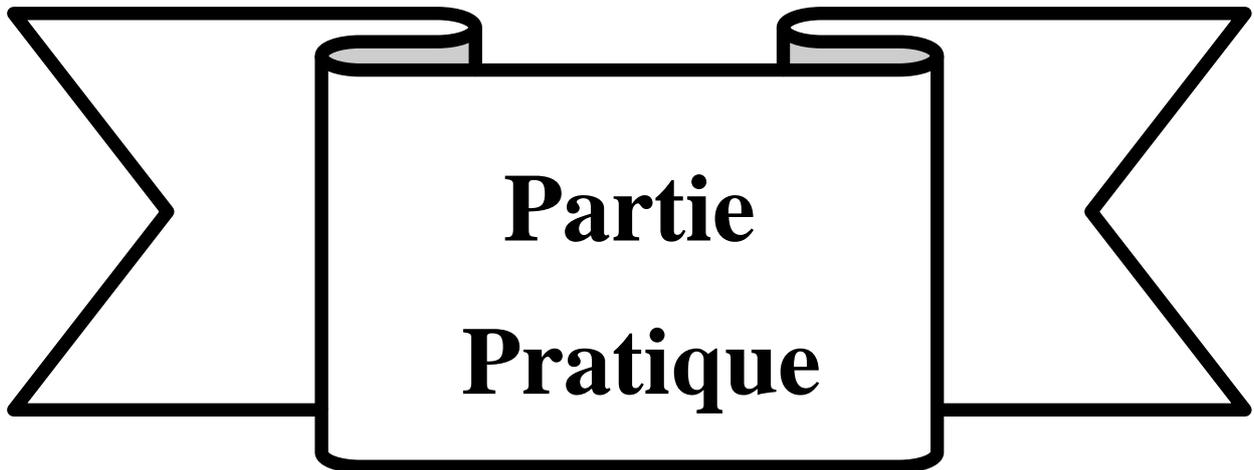
V.7. Assurance de la conformité des résultats de contrôle

Il est aussi un moyen de s'assurer que les résultats des contrôles sont conformes aux spécifications énoncées dans ce même dossier réglementaires (dossier d'AMM).

Nous trouvons dans le dossier de lot toutes les normes préétablies, qu'il est strictement nécessaire de respecter pour être en conformité aux différentes spécifications de l'AMM.

Des mesures seront rapidement prises, si des déviations ou des valeurs hors spécification sont détectées, par le service production en collaboration avec le service assurance qualité et le pharmacien responsable, ce dernier réalise une vérification du dossier de lot avant toute décision de refuser ou d'accepter la libération du lot.

Effectivement, les BPF souligne bien cette exigence dans le chapitre 1.4 paragraphe (xv) : « Les médicaments ne sont ni vendus ni distribués tant qu'une personne qualifiée n'a pas certifié que chaque lot de production a été produit et contrôlé conformément aux exigences de l'autorisation de mise sur le marché et de toute autre réglementation portant sur la production, le contrôle et la libération des médicaments ; »



Une bonne documentation constitue un élément essentiel du système d'assurance de la qualité au sein de l'industrie pharmaceutique et est primordiale pour assurer la conformité des opérations aux exigences BPF.

I. Objectif

Dans le domaine de l'industrie, des quantités astronomiques de médicament sont produites et commercialisées. Pour juguler et prévenir tout risque sur la santé publique, trois critères fondamentaux doivent être respectés en amont de la chaîne de production : sécurité, efficacité et innocuité.

Le respect de ces critères passe par un jalon fondamental de l'industrie de médicament qui règle et régule cette activité, à savoir le dossier de lot

Le but de notre projet est de consulter différents dossiers de lot, d'attribuer leurs compositions et décrire l'aspect réglementaire à révéler, et enfin d'illustrer la traçabilité de l'ensemble des informations concernant la fabrication des produits pharmaceutiques.

De ce fait, nous nous proposons le cas de deux unités de production de produits pharmaceutiques différents.

II. Terrain de stage

L'aspect pratique de notre thèse de fin d'étude s'est déroulé au niveau de la direction technique des deux industries pharmaceutiques,

III. Constitution de dossier de lot

Activités de fabrication, conditionnement, contrôle, distribution, qualité (déviations, réclamations, stabilité, etc...). Un dossier de lot doit regrouper toute la documentation permettant :

- De reconstituer dans son intégralité le déroulement de toutes les opérations de fabrication, de conditionnement et de contrôle effectuées sur chaque lot (MP ; PF).
- De s'assurer que ces opérations ont effectivement été réalisées en conformité avec les instructions écrites de fabrication et de conditionnement
- De s'assurer que les résultats de ces opérations, c'est-à-dire le médicament est conforme aux spécifications du dossier et qu'une décision a été prise pour la libération de ces lots.

III.1. EN ALGERIE

III.1.1.Exemple de constitution d'un dossier de lot destiné à la fabrication de pommade anti inflammatoire (Usine X)

A. Page de garde

Dans la page de garde doit y figurer le nom du produit et son code informatique.

Exemple : le code GPAO (logiciel de Gestion de la Production Assistée par Ordinateur)

L'opérateur remplit ensuite cette page en apposant les informations suivantes :

- ✓ Le numéro de lot,
- ✓ La forme galénique
- ✓ Le dosage,
- ✓ La date de fabrication,
- ✓ La destination,
- ✓ La date de péremption

Cette page est toujours visée et signée par les différents responsables : production, contrôle qualité, assurance qualité, et enfin la direction technique, pour valider la conformité du dossier associé après l'avoir bien vérifié.

A. Ordre de fabrication

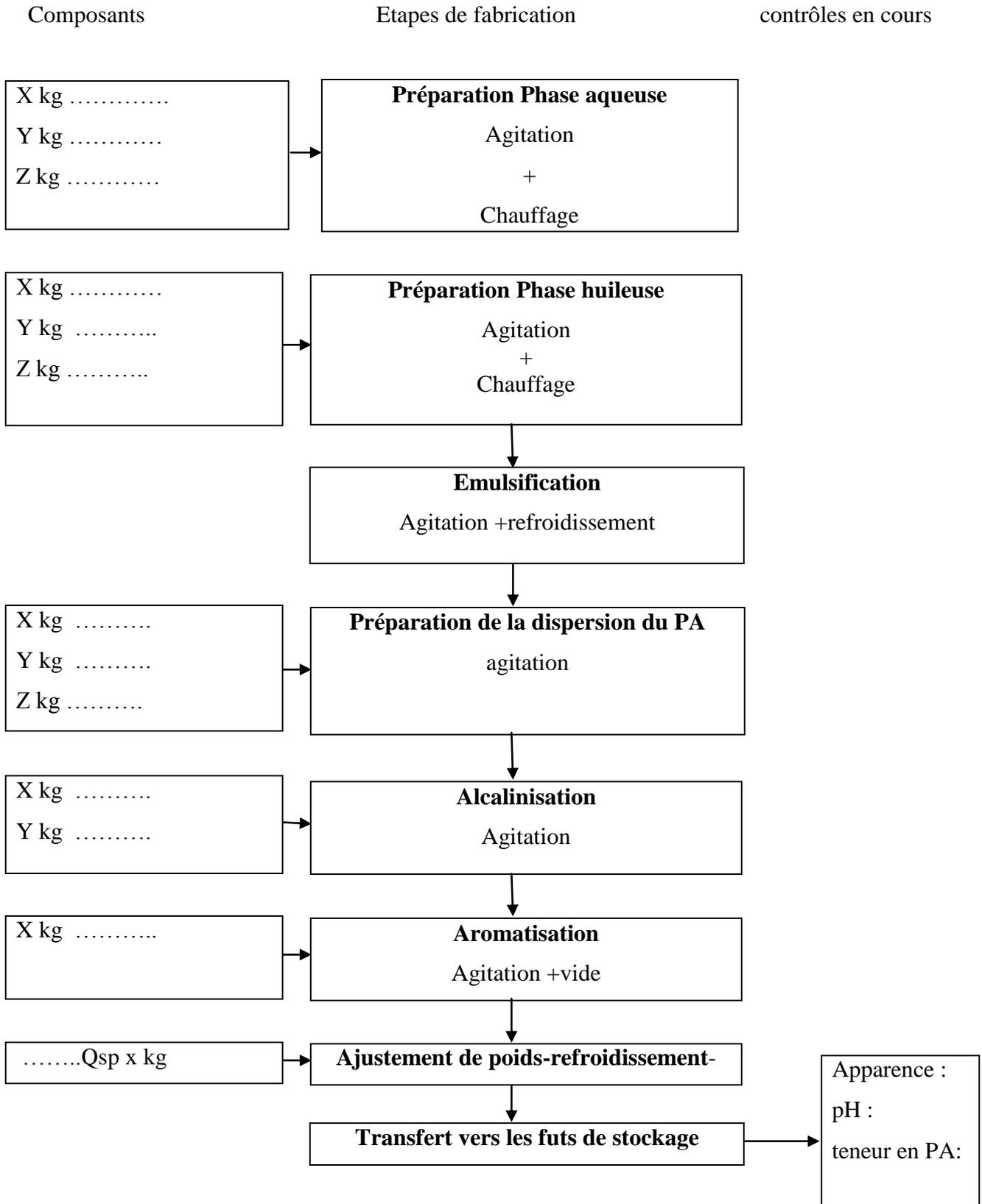
Avant qu'un atelier commence à produire un lot de médicament, il doit recevoir un ordre de fabrication spécifique à ce dernier. Cet ordre indiquera toutes les informations nécessaires concernant les matières premières et les excipients à utiliser.

Exemple : un ordre de fabrication peut contenir les informations suivantes :

- Nom du produit
- Numéro de lot du PF,
- Numéro de l'OF,
- La taille de lot,
- Le code, la désignation, et l'unité des matières,
- Condition d'exposition (réfrigérateur, température ambiante, pression, pH...),
- Date de production et d'expiration du produit fini,
- Les composants de produit et les étapes de fabrication ainsi que les instructions à suivre,

Cet ordre inclus aussi :

➤ **Logigramme**



➤ **Les opérations de fabrication**

No	Instruction		enregistrement	Fait par	Vérifier par
La phase :					
Début (Date /Heure)	/..... /.....h.....min			
	Température initiale		Température Finale		
Fin (Date /Heure)		/ / /		h	min

	Nom	Signature	Date
Vérifier par la production			
Vérifier par QA			

	Préparé par	Vérifier par		Approuvé par
	Production	Production	Assurance Qualité	Directeur Assurance Qualité
Date/Visa				

➤ **La fiche de route fabrication « matières premières »**

			Taille de Lot ...Kg	Taille de Lot NA						
Code Matière	Désignation Matière	unité	Quantité à peser	Quantité à peser	No.de Lot interne	Date d'expiration	Quantité pesée	Pesée par /Date	Superviseur Pesée/Date	Reçu par Production /Date

	Préparé par	Vérifier par l'Assurance Qualité	Vérifier par le directeur Production	Approuvé par le Directeur Assurance Qualité
Signature/Date				

➤ **Les tickets de pesée**

Signés et datés par l'opérateur

➤ **Les étiquettes « matériel nettoyé »**

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

➤ **Fiche de Réconciliation**

Le calcul du rendement et réconciliation sont des mesures de la maîtrise des procédés de production et des indicateurs de leurs variabilités.

La réconciliation des éléments a pour but d'assurer leur présence à une limite de tolérance prédéfinie pour chaque étape de production.

La réconciliation compare les quantités reçues (ENTREES) et les quantités utilisées (SORTIES) pour évaluer la normalité du taux de réconciliation.

Les quantités sorties regroupe : les quantités produites + les prélèvements QA + les rejets.

Des limites d'action ou tolérances d'acceptation sont définies. En cas de dépassement, des actions immédiates sont à réaliser : recompter les rejets et vérifier les déclarations (PSO et PF).

Quantité D'échantillon	E1	E2	E3	E4=E1+E2+E3
Fait par/Date				
Fait par/Date				

Quantité des rejets	J1 (intransférable)	J2 (flexible)	J3 (autre)	J4=J1+J2+J3
Fait par/Date				
Fait par / Date				

➤ **Fiche de Rendement**

Le rendement produit a pour but de contrôler la variabilité de la performance pour chaque étape de production.

Le rendement compare la quantité produite (QP) incluant la quantité échantillonnée (QS) et la quantité réceptionnée (QR). Cette comparaison permet de calculer un pourcentage d'utilisation ou rendement selon la formule suivante :

$$\text{Rendement (\%)} = [(QP+QS)/QR] * 100.$$

Pour chaque ligne, des limites (écart) sont définies sur base d'un historique. En cas de dépassement de ces limites, un événement est créé pour justifier et documenter l'écart.

Il s'agit d'insérer les données en tableau et de calculer, selon une formule déterminée, le rendement de cette production (Tableau 4).

Tableau 4 : La fiche de rendement d'une usine X

No	Désignation	valeur	Fait par	Vérifier par
1.	Quantité Théorique(Q1)			
2.	Quantité Standard (Q2)			
3.	Quantité Actuelle (Q3)			
4.	Quantité d'Echantillons (E4)			
5.	Quantité de rejets (J4)			
6.	Pourcentage des échantillons par rapport à la quantité théorique= $(E4/Q1) \times 100$			
7.	Pourcentage de rejets par rapport à la quantité théorique = $(J4/Q1) \times 100$			
8.	Rendement de la quantité actuelle par rapport à la quantité théorique $R1 = (Q3/Q1) \times 100$			
9.	Rendement de la quantité actuelle par rapport à la quantité standard $R2 = (Q3/Q2) \times 100$			
10.	Gain (si $R2 > 100\%$) = $(R2 - 100\%)$			
11.	Perte (si $R2 < 100\%$) = $(100 - R2\%)$			

B. Fiche de vérification du dossier de fabrication du lot et libération du produit vrac

Les points essentiels à suivre pour la vérification complète et correcte du dossier de lot de fabrication et ses documents associés (Tableau 5) :

- Nom du produit, code produit, ordre de fabrication, durée de vie, date de fabrication, date d'expiration.
- Identification de tous équipements et accessoires utilisé dans les différentes étapes du processus de fabrication.
- Identification des locaux des différentes étapes du processus de fabrication.
- Matières premières libérées.
- Date de début et fin de fabrication.
- Signatures des opérateurs à la date et heures précises à laquelle ils ont effectué les étapes du processus de fabrication.
- Etiquettes d'étalonnage des instruments de mesures.
- Date et heure de signature des superviseurs de production et AQ ne doivent pas dépasser la date et heure de l'étape du processus de fabrication.

- Tout calcul, poids, tare doit être correctement documentés et approuvés.
- Calcul des rendements des différentes étapes de fabrication.
- Calcul de réconciliation final.
- Réconciliation comprise dans les limites.
- Toutes erreurs documentaire doit être daté, signé, et justifier.
- Conditions environnemental, température, humidité, pression différentiel comprise dans les limites spécifiées.

Tableau 5 : Fiche de vérification de dossier de fabrication de lot

Fiche de vérification du dossier de fabrication du lot			
No	Fonctions	Conformité ?	
		1^{er} vérification	2^{eme} vérification
1	Ordre de Fabrication	Conforme Non conforme Non applicable	Conforme Non conforme Non applicable
2	Dossier de Fabrication du lot	Conforme Non conforme Non applicable	Conforme Non conforme Non applicable
3	Vide de ligne, vide de zone, étiquette propre de la salle de Fabrication	Conforme Non conforme Non applicable	Conforme Non conforme Non applicable
4	Etiquette d'identification de toutes matières premières utilisées dans la fabrication	Conforme Non conforme Non applicable	Conforme Non conforme Non applicable
5	Tickets de pesées de toutes matières premières utilisées dans la fabrication	Conforme Non conforme Non applicable	Conforme Non conforme Non applicable
6	Documents et tickets de pesées des contrôles en cours de la production	Conforme Non conforme Non applicable	Conforme Non conforme Non applicable
7	Documents et tickets de pesées des contrôles en cours de l'AQ	Conforme Non conforme Non applicable	Conforme Non conforme Non applicable
8	Notification des échantillons du QC	Conforme Non conforme Non applicable	Conforme Non conforme Non applicable
9	Rapport de changement	Conforme Non conforme Non applicable	Conforme Non conforme Non applicable
10	Rapport de déviation	Conforme Non conforme Non applicable	Conforme Non conforme Non applicable
11	Rapport de rejet	Conforme Non conforme Non applicable	Conforme Non conforme Non applicable

	Signature/Date	Signature/Date
Vérifier par l'Officier AQ		
Revérifier par le Senior ou Superviseur AQ		

Tableau 6 : Libération de produit vrac pour passage au conditionnement

Libération du produit vrac pour passage au conditionnement		
No	Description de l'item	Information et/ou statut
1	Quantité totale du vrac libérer (CPS ou Kg)	
2	Nombre totale de fut contenant le produit vrac libérer	
3	Date d'ajout du principe actif	
4	Date de fin du processus de fabrication	
5	Date de stockage limite	Valide jusqu'au :
6	Lot approuvé pour le conditionnement	Approuver Approuver sous conditions Quarantaine Rejet
Commentaires et Observations		

	Signature	Date
Vérifier par l'Officier AQ		
Revérifier par le senior ou superviseur AQ		

C. Ordre de conditionnement

C'est un document détaillant toutes les instructions nécessaires pour réaliser le conditionnement d'une gamme bien précise d'un médicament, donc il se veut standard et spécifique à un produit. Il existe autant de fiches de conditionnement que de références de produit

Ce fichier nous donne toutes les informations concernant la façon de conditionner le médicament.

On y trouve :

- Nom et code du produit, numéro de lot,
- Le numéro de l'ordre de conditionnement et sa durée de validité,
- La description de la forme pharmaceutique,
- Dates et heures de début des opérations de conditionnement ;
- Le nom du responsable effectuant les opérations de conditionnement ;
- Le nom et/ou visa des opérateurs des différentes étapes importantes ;
- Des échantillons des articles de conditionnement imprimés utilisés, compostés ;
- Date de fabrication et d'expiration de produit.

➤ Vide de ligne de conditionnement

Le personnel habilité effectue ces opérations dans un ordre précis et vise les actions demandées après réalisation. Il est rappelé sur cette feuille (Figure 8) :

- le numéro de lot du produit conditionné précédemment, sa désignation et le numéro de lot du produit qui va être conditionné ensuite.
- La forme de produit
- L'identification de local et sa désignation
- Le type de conditionnement « primaire ou secondaire »
- La date de vide de ligne.

	Opérations	Effectuée par	Vérifier par

Vérification de vide de ligne	
Désignation Nouveau Produit :	Date et visa Responsable production :

No.de Lot :	
Observations :	
Observations :	Date et visa responsable Assurance Qualité :

Code	<input type="text"/>	Désignation	<input type="text"/>
Produit/Matériel Précédant	<input type="text"/>		
No. De Lot	<input type="text"/>	Type de Nettoyage	<input type="text"/>
Date de Nettoyage	<input type="text"/>	Valide jusqu'au	<input type="text"/>
Nom/Date	<input type="text"/>		
Propre			

Figure 7 : vide de ligne de conditionnement d'une usine X

➤ **Logigramme**

Il permet de décrire de façon générale les étapes de conditionnement, les composants, ainsi que les contrôles en cours.

➤ **Historique**

No	Date effective	Résumé de la révision
01		
02		
03		
04		

➤ **Liste des déviations dans le conditionnement**

No	No.de l'étape de conditionnement	Nom de l'étape de conditionnement	Page	No. Rapport de déviation	Fait par /Date

➤ **Formule de conditionnement**

Taille théorique de lot :					
NB : renseigner le numéro de lot de version du matériel dans la colonne spécifiée ci-dessous en accordance avec l'ordre de conditionnement approuvé					
No	Code AC	AC Ver. No	Article de conditionnement	Quantité théorique	Quantité Standard

➤ **Instructions générales**

Pour l'utilisation et le nettoyage des équipements, se référer aux manuels d'utilisation et PSO

Exemple : avant d'utiliser quelconque matériel, vérifier sa date limite d'utilisation comme indiqué sur l'étiquette d'identification et suivre l'instruction de la procédure.

➤ **Documents associées**

➤ **Liste du personnel**

No	Nom	Initiales	Signature

➤ **Processus**

No	Instructions	Enregistrement	Fait par	Vérifier par
Début (Date/Heure) :				
Vérification du vide de ligne et du nettoyage de la salle du remplissage				
Vérification des paramètres environnementaux				
Étalonnage				
Identification de la salle des équipements				

➤ Fiche de rendement final :

Tableau 7: La fiche de rendement final d'une usine X

	Vrac	Tube	Notice	Etui	Caisse carton	Etiquette caisse
A : quantité théorique						
B : quantité standard						
D : quantité livré						
E : quantité supplémentaire						
F : échantillons						
G : quantité actuel=Q2						
H : retour						
I : rejet actuel						
J : rejets théorique = (D+E)-(G+H)						
K : rejet virtuel= (J-I)						
%Rejet actuel=(I/(D-H))x100%						
%Rejet virtuel=(K/(D-H))x100%						
%Rendement théorique=(G/A)x100						
Limites	97% -102%					
L :% rendement standard= (G/B) x100						
Limites	98%-102%					
Quantité transféré= (G-F)						
Gain=L-100(si I>100%)						
Perte=L-100(si L<100%)						

E. Bulletin de contrôle (matières premières, articles de conditionnement et produits finis)

Il comprend notamment les rubriques suivantes :

- Dates du contrôle ;
- Désignation de la matière première, de l'article de conditionnement ou du produit fini
- Numéro d'identification du lot et mention du fournisseur ;
- Identité de la personne ayant effectué les essais ou mention permettant de l'identifier ;
- Résultats des essais avec référence aux normes d'acceptation et mention du résultat chiffré pour les essais quantitatifs ;
- Mention de la conformité ou non-conformité de la matière première, de l'article de conditionnement ou du produit fini par le responsable du laboratoire de contrôle ;
- Signature datée de ce responsable ;
- Décision d'acceptation ou de refus par le responsable du contrôle de la qualité ;
- Signature datée de ce responsable.

III.1.2. Exemple de constitution d'un dossier de lot destiné à la fabrication de pommade ophtalmique (Usine Y)

A. Procédures de dossier de lot

❖ Acheminement de dossier de lot

Le pharmacien directeur technique (DT) est responsable de l'approbation de cette procédure.

Le pharmacien directeur technique, le directeur de système management qualité, le directeur de production ainsi que le directeur de laboratoire de contrôle de la qualité sont tenus d'assurer l'application de cette procédure, le tableau ci-dessous détermine cette procédure.

Tableau 8 : Acheminement de dossier de lot d'une usine Y

Qui	Fait quoi ?
Chef de service	1-Ouvrir et constituer le dossier de lot depuis le début du processus de production d'un lot de produit fini jusqu'au conditionnement final. -Attribuer un numéro de la référence (par forme) sur la page de garde. -Insérer le bulletin d'analyse des principes actifs excipient et article de conditionnement. -Transmettre le dossier de lot au chef de département.
Chef de département	2-vérifier les différentes phases de production (pesée et préparation) et de conditionnement du lot, viser les enregistrements concernés et transmettre le dossier de lot au directeur de production. NB : en cas d'anomalies constatées, les mentionnées sur la fiche de relevée d'anomalie et retourner le dossier de lot au chef de service pour correction.
Directeur des spécialités pharmaceutiques (DSP)	3-Vérifier le dossier de lot en suivant la check-list et le viser. NB : en cas d'anomalies constatées, les mentionnées sur la fiche de relevée d'anomalie et retourner le dossier de lot au chef de service pour correction.
DSP	4-Renseigner le registre des dossiers de lot et les transmettre à la direction de contrôle de la qualité le même jour ou le lendemain de la réception. NB : l'accusé de réception se fait sur le registre.
Directeur de contrôle de la qualité (DCQ)	5-vérifier les informations et les données se rapportant au contrôle de qualité mentionnées sur les documents du dossier en suivant la check-list, insérer le bulletin de produit fini (PF), le bulletin d'analyse et la fiche fournisseur du principe actif pour la constitution du dossier de libération de lot. NB : En cas d'anomalies constatées, les mentionnées sur la fiche de relevé d'anomalie et retourner le dossier à la DSP pour correction.

DCQ	<p>6-Viser les dossiers de lot, les enregistrer sur le registre et les transmettre à la Direction de Système Management Qualité (DSMQ) le même jour ou le lendemain de la réception.</p> <p>NB : L'accusé de réception se fait sur le registre.</p>
Directeur de système de management de qualité (DSMQ)	<p>7-Vérifier le contenu de dossier de lot par rapport à :</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ La check-list et l'adéquation de contenu comparativement aux enregistrements de sommaire. ➤ Le respect du processus de processus de production selon les procédures, modes opératoires, instructions et enregistrements établis. ➤ La vérification et l'approbation des éléments du dossier de lot par les personnes concernées. ➤ Les résultats développés sur le bulletin d'analyse pour la libération du produit. <p>NB : En cas d'anomalies constatées, les mentionnées sur la fiche de relevé d'anomalie et retourner le dossier au concerné pour correction.</p>
DSMQ	<p>8-Viser les dossiers de lot, les renseigner sur le registre et les transmettre à la direction technique, le même jour ou le lendemain de la réception.</p> <p>NB : L'accusé de réception se fait sur le registre.</p>
Directeur Technique (DT)	<p>9-Vérifier le contenu des dossier de lot, en s'assurant que le produit a été fabriqué et contrôlé selon les exigences des BPF et les spécifications du dossier pharmaceutique.</p>
	<p>-Viser le dossier de lot.</p> <p>NB : En cas d'anomalies constatées, les mentionnées sur la fiche de relevé et retourner le dossier au concerné pour correction.</p>
DT	<p>10-Etablir en deux exemplaires le dossier de libération de lot</p>
DT	<p>11-Recevoir les échantillons destinés au LNCPP (transmis par le responsable de l'échantillothèque) et vérifier le nombre d'échantillons reçu ainsi que leur adéquation avec les dossiers de lot.</p> <p>NB : La quantité d'échantillons exigés est de 03 échantillons par lot.</p>
DT / DCQ / DSMQ	<p>12-Viser conjointement le dossier de libération de lot.</p>
DT	<p>13-Transmettre les dossiers de libération au LNCPP avec les échantillons correspondants pour validation.</p>
DT	<p>14-Transmettre une copie de la fiche de réception des médicaments et le certificat d'analyse des lots libérés à la sous-direction commerciale en vue de leur commercialisation.</p>

	NB : L'accusé de réception se fait sur le registre.
DT	15-Enregistrer et conserver les dossiers de lot pour une durée de 5 ans au niveau de la salle d'archive de la direction technique.
DT	16-Renseigner le registre et transférer les dossiers de lots vers la salle d'archivage du site une fois le délai réglementaire de conservation est échu.

❖ **Enregistrements relatifs à la qualité**

Tableau 9 : Enregistrements relatifs à la qualité d'une usine Y

Désignation des imprimés	Référence	Endroit de classement	Durée	Indexage
Registre des dossiers de lot (DSP)	Secrétariat	5 ans	Par date
Registre des dossiers de lot (DCQ)	Secrétariat	5 ans	Par date
Registre des dossiers de lot (DSMQ)	Secrétariat	5 ans	Par date
Registre des dossiers de lot et dossier de libération (salle d'archivage DT)	DT	5 ans	Par date
Registre des dossiers de lot et dossier de libération (salle d'archivage du site)	DT	10 ans	Par date
Registre d'envoi de la fiche de réception des médicaments et certificat d'analyse pour la commerciale	DT	5 ans	Par date
Fiche de relevé d'anomalies	Direction des SP, DCQ, DSMQ, DT	5 ans	Par date
Registre des échantillons pour le LNCPP	Echantillothèque	5 ans	Par date

B. Procédure de dossier de fabrication des formes pâteuses

❖ But

S'assurer que les produits fabriqués de formes pâteuses sont conformes aux exigences réglementaires.

❖ Domaine d'application

Cette procédure s'applique à la Direction des Spécialités Pharmaceutiques (DSP).

❖ Responsable de l'approbation

Le directeur des spécialités pharmaceutique est responsable de l'approbation de cette procédure.

❖ Méthode

Tableau 10 : Procédure de dossier de fabrication des formes pâteuses

Qui	Fait Quoi ?
Contremaitre	1-Recevoir du chef de service la fiche de formulation et procéder selon la procédure de travaille à la commande et réception des MP et AC.
Opérateurs	2-Procéder selon les instructions de travaille au : <ul style="list-style-type: none"> ➤ Désinfection et stérilisation des contenants de MP et AC (conteneurs de tubes) ➤ Lavage, préparation et stérilisation des tenus et chiffons ➤ Lavage et stérilisation des pièces machines ➤ Préparation et stérilisation des désinfectants ➤ Nettoyage, désinfection et stérilisation de la Zone à Atmosphère Contrôlée (ZAC) et équipements.
Contremaitre	3-Vérifier les conditions climatiques de la ZAC selon le relevé climatique de la ZAC. NB : En cas d'anomalies, informer le responsable et la maintenance centrale.
Chef d'équipe	4-Vérifier le vide de ligne
Chef d'équipe d'opérateurs	5-Procéder à la préparation du mélange selon l'instruction de travaille
Contremaitre	6-Etablir, viser et transmettre au laboratoire une demande d'échantillonnage du mélange

Contremaitre	7-Recevoir du laboratoire la demande d'échantillonnage dûment renseigner NB : En cas d'anomalies, informer le responsable pour correction
Opérateurs	8-Prédisposer la machine et alimenter la trémie en mélange et en tubes vides
Chef d'équipe	9-Recevoir du chef de service l'instruction de dosage et procéder au contrôle du poids des tubes remplis selon l'instruction de travail et renseigner la fiche contrôle de dosage
Chef d'équipe	10-Lancer le remplissage des tubes
Chef d'équipe	11-Procéder : <ul style="list-style-type: none"> ➤ Chaque heure au relevé climatique de la ZAC en renseignant le relevé des conditions climatiques. NB : En cas d'anomalies, informer le responsable pour correction
Opérateurs	12-procéder au vide de ligne

C. Procédures de conditionnement des formes pâteuses

❖ But

S'assurer que le conditionnement des produits fabriqués de formes pâteuses est conforme aux exigences réglementaires.

❖ Domaine d'application

Cette procédure est appliquée à la Direction de Spécialité Pharmaceutique (DSP).

❖ Responsable de l'application

Le directeur des SP est responsable de l'approbation de cette procédure

❖ Méthode

Tableau 11 : Procédure de conditionnement des formes pâteuses

Qui	Fait Quoi ?
Chef d'équipe	1-Prédisposer la ligne de conditionnement
Contremaitre	2-Etablir, viser et transmettre à l'atelier d'impression un bon de commande de vignettes et étiquettes cartons
Chef d'équipe	3-Vérifier le vide de ligne
Chef	4-Apposer sur la ligne la fiche signalétique d'identification du produit et lot à

d'équipe	conditionner
Contremaitre	5-Procéder au contrôle des étiquettes et vignettes reçues et signer le bon de commande NB : En cas d'anomalies, restituer les vignettes et étiquettes non conformes
Contremaitre	6-Recevoir du chef de service une autorisation de conditionnement
Opérateurs	7-Alimenter la machine en notice et étuis et procéder à la mise en étuis des tubes
Opérateurs	8-Alimenter la machine en vignettes imprimés et procéder au vignettage des étuis
Opérateurs	9-Procéder à l'étiquetage des cartons
Opérateurs	10-Alimenter la machine en cartons et procéder à la mise en cartons des étuis
Opérateurs	11-Procéder à la palettisation des cartons
Contremaitre	12-Procéder à des inspections à chaque phase de conditionnement et renseigner et signer la fiche d'inspection
Contremaitre	13-Etablir, signer et transmettre au magasin PF un bon de livraison accompagné du PF et garder une copie du bon de livraison dûment signé par le magasiné
Contremaitre	14-Etablir, viser et transmettre au laboratoire une demande d'échantillonnage du PF
Opérateurs	15-Procéder au vide de ligne
Chef d'équipe et contremaitre	16-Renseigner la fiche du bilan de lot et transmettre le dossier de lot au chef de service pour vérification et signature

D. Gestion des bulletins d'analyses (MP, AC, PF et Utilité)

❖ But

S'assurer de la bonne gestion (la réception, le contrôle et la transmission) des bulletins d'analyses afin de garantir leur arrive aux destinataires pour exploitation.

❖ Domaine d'application

Cette procédure s'applique à la direction des spécialités pharmaceutique responsable de l'approbation ;

Le directeur des spécialités pharmaceutiques est responsable de l'approbation de cette procédure.

❖ **Méthode**1. **Gestion des bulletins d`analyse des MP (PA, excipients et solvants)****Tableau 12 :** Gestion des bulletins d'analyse des MP (PA, excipients et solvants) d'une usine Y

Qui	Fait Quoi ?
Secrétaire direction SP	1-Recevoir les bulletins d`analyses des produits MP, analyser et noter la date et l`heure sur le registre tenu par le laboratoire
Secrétaire direction SP	2-Enregistrer les informations suivantes ; <ul style="list-style-type: none"> • Date de réception • Numéro de lot • Désignation de produit • Quantité • Nom de fournisseur • Etat de contrôle (approuve ou rejeté)
Directeur SP	3-vérifier le bulletin d`analyse NB : En cas d`anomalies, retourner le bulletin d`analyse au laboratoire pour complément ou correction
Directeur SP	4-Parapher et transmettre le bulletin d`analyse au chef de département concerné NB : Si le produit est approuvé, il est utilisé selon les besoin du service SI le produit n`est pas approuvé, son bulletin d`analyse est classe au niveau de la DSP et une copie est envoyer au niveau de chef de service pour information

2. Gestion des bulletins d'analyses des PF

Tableau 13 : Gestion des bulletins d'analyse des PF

Qui	Fait Quoi ?
Secrétaire direction SP	1-Recevoir les bulletins d'analyses des produits finis et noter la date et l'heure sur le registre tenu par le laboratoire
Secrétaire	2-Enregistrer les informations suivantes ; <ul style="list-style-type: none"> • Date de réception • Numéro de lot • Désignation de produit • Quantité • Nom de fournisseur • Etat de contrôle (approuve ou rejeté)
Directeur SP	3-Vérifier le bulletin d'analyse NB : En cas d'anomalies, retourner le bulletin d'analyse au laboratoire pour complément ou correction <ul style="list-style-type: none"> ▪ Si le produit est Non Conforme (NC), la non-conformité est étudiée avec le Directeur Technique et le Directeur de Contrôle de la Qualité selon la procédure de traitement des produits non conformes
Directeur SP	4-Parapher et transmettre le bulletin d'analyse aux chefs de départements concernés pour classement dans le dossier de lot

3. Gestion des bulletins d'analyses des Zones a Atmosphère Contrôlé (ZAC)

Tableau 14 : Gestion des bulletins d'analyse des Zones à Atmosphère Contrôlé (ZAC)

Qui	Fait Quoi ?
Secrétaire direction SP	1-Recevoir les bulletins d'analyses des ZAC et noter la date et l'heure sur le registre tenu par le laboratoire
Directeur SP	2-Vérifier l'état de contrôle et parapher le bulletin d'analyse NB : Si deux résultats consécutifs sont non conformes on arrête la production et on procède au nettoyage et désinfection
Secrétaire direction SP	3-le bulletin d'analyse est classe au niveau de la DSP et une copie est envoyée au niveau des services pour exploitation

4. Gestion des bulletins d`analyses des Utilités

Tableau 15 : Gestion des bulletins d'analyse des Utilités

Qui	Fait Quoi
Directeur SP	1-Recevoir les bulletins d`analyses et noter l`heure et la date sur le registre tenu pour le laboratoire
Directeur SP	2-Vérifier l`état de contrôle et parapher le bulletin d`analyse NB : En cas d`anomalies, prendre les corrections nécessaires
Directeur SP	3-Envoyer le bulletin d`analyse au chef de département concerne

E. Cas d`étude de dossier de lot

Dans ce cas d`étude on va présenter un dossier de lot destiné à la production des formes pâteuses et plus précisément « les pommades ophtalmiques », représentant la constitution des principales informations trouvées chronologiquement dans un dossier de lot ainsi que l`ensemble des contrôles réalisés.

On trouve dans ce dossier de lot :

1. Page de garde

Elle indique clairement (Figure 9) :

- Les coordonnées de fabricant en haut et à gauche de page
- En milieu de page :
 - Dossier de lot
 - La référence
 - La version
 - La date d`émission
- La forme pharmaceutique, le nom de produit, le dosage et toutes les informations qui caractérisent le lot (numéro de lot, date de fabrication et date d`expiration)
- Le caché de directeur des spécialités pharmaceutiques
- Le caché de directeur contrôle qualité
- Le caché de pharmacien directeur technique
- En bas, le caché de directeur de l`assurance qualité

Les coordonnées de fabricant		
Dossier de lot	Réf : Version : Date d'émission :	
Forme : Produit : Dosage : Lot N° : Date FAB : Date EXP :		
Directeur des spécialités pharmaceutiques	Directeur contrôle Qualité	Pharmacien directeur technique
Visa :	Visa :	Visa :
Date :	Date :	Date :
Visa de directeur de l'assurance Qualité		

Figure 8 : Page de garde d'une usine Y

2. Check List

C'est une liste de vérification, elle est construite dans le but de ne pas oublier les étapes nécessaires du procédé de fabrication, de conditionnement et de contrôle d'un produit déterminé pour qu'elle se déroule avec le maximum de sécurité, elle s'appelle « check-list de vérification et de contrôle de dossier de lot ».

Cette liste de vérification englobe toutes les informations concernant l'étape de production et de contrôle qualité et si les éléments de vérification sont non applicable (NA), conforme (C) ou non conforme (NC), à partir de cette liste qu'on suit les différentes étapes de production et de contrôle qualité du produit à préparer.

Check-list de vérification et de contrôle du dossier de lot Formes semi-solide (pommades ophtalmiques /pommades dermiques)		Réf : Version : Date d'app : Date de révision :		
Nom de produit : Lot N° :		Date de fab : Date de péremption :		
Elément de vérification	NA	C	NC	
La fiche des pesées des MP et leurs étiquettes				
La fiche de vide de ligne de préparation				
Le bulletin d'analyse de l'eau purifiée				
La fiche de préparation (formulation produit)				
les fiches de préparation ainsi que l'évaluation de rendement de chaque étape de préparation				
la fiche mélange initiale				
la fiche de dosage, contrôle de poids et de dureté				
La fiche de vide de ligne de conditionnement				
La fiche d'impression et l'autorisation de conditionnement				
La fiche de conditionnement				
La fiche de contrôle de conditionnement (fiche d'inspection de conditionnement)				
Les étiquettes d'identification du produit en cours de conditionnement				
la fiche de bilan de conditionnement				
La fiche de bilan de lot				
Le bon de livraison au magasin				

Visa de directeur de production			
Les bulletins d'analyse des MP			
Les bulletins d'analyse transmis à la production (eau purifiée)			
Le bulletin d'analyse de contrôle de mélange			
Le bulletin d'analyse de produit fini			
La fiche fournisseur de PA			
Visa de directeur de contrôle qualité			
Vérifier les anomalies rencontrées et déclarées ainsi que les actions correctives correspondantes			
Visa de directeur du système de management de la qualité		Visa de pharmacien directeur technique	
Caché		Caché	
NA : non applicable C : conforme NC : non conforme PA : principe actif			

3. Sommaire

C'est une liste des titres très bref qui résume le contenu de dossier de lot, il organise les titres avec la numérotation exacte de chaque titre permettant au lecteur de s'orienter rapidement dans le dossier de lot, il est toujours placé au début après check-list.

4. Documents et opérations annexes à la production des pommades ophtalmiques

Cette partie renferme :

➤ Documents annexes

- Bulletins d'analyses :
 - Contrôle de stérilité de l'air et des surfaces.
 - Produit fini.
 - Contrôle de stérilité du mélange.
 - Contrôle du titre du mélange.
- Demande d'échantillonnage du produit fini.
- Bon de livraison du produit fini.

➤ Opérations annexes

Opérations	Enregistrements (en annexe)
Lavage, préparation et stérilisation des tenus et chiffons	
Préparation et filtration des désinfectants	
Nettoyage et désinfection de la Zone à Atmosphère Contrôlée (ZAC) et des équipements des pommades ophtalmiques	
Stérilisation de la Z.A.C. et équipements	
Désinfection et stérilisation des conteneurs de tubes	
Désinfection et stérilisation des futs de matière première	
Nettoyage, désinfection et stérilisation des équipements de préparation des pommades (fuseur, turbo)	
Lavage, désinfection et stérilisation des pièces machines des pommades	

Cette partie de dossier de lot est signée par le contremaître ;

Le Contremaître :

Nom :

Signature :

5. Formulation des pommades

La formulation des pommades correspond à l'ensemble des substances qui entrent dans sa composition.

Dans la formulation on distingue deux sortes de composés : le principe actif et les excipients.

C'est la partie clé de production qui à partir d'elle on peut commencer la préparation du médicament.

Spécialité :

Fournisseur du principe actif :

Lot N°:

N° lot Fournisseur:

N° B.A	Matières premières et excipients	Formule unitaire /tube	Formule / lot de tubes
Quantité totale		g	Kg

B.A : Bulletin d'analyse

A l'opposé de cette page on doit joindre les étiquettes du principe actif et des excipients utilisés.

La partie de formulation est signée par le chef service ;

Chef service :

Nom :

Signature :

6. Contrôle des pesées des matières

Dans cette partie, on procède au contrôle des pesées des matières premières qui s'effectue par le chef d'équipe, on note :

- La date
- Numéro de bulletin d'analyse
- Désignation (PA et excipients)
- Quantités
- Opérateur(s)
- Signature(s)

Date	B.A.N°	Désignation		Quantités	Opérateur(s)	Signature (s)
		PRINCIPE ACTIF		
		E X C I P I E N T S		

NOTES :

*B.A : Bulletin d'analyse

Opérations contrôlées par le chef d'équipe :

Nom :

Signature :

7. Vide de ligne

Cette partie de dossier consiste à vérifier le vide de ligne de production (préparation, remplissage et conditionnement) ainsi que son nettoyage des éventuels restes des produits précédemment fabriqués et ce avant le lancement de fabrication du nouveau produit, on aura soit :

- ✓ **Campagne de production** : consiste à produire toujours le même produit, mais avec un lot différent
- ✓ **Changement de produit** : consiste à changer carrément le produit en production ; exemple de vide de ligne d'une usine Y :

➤ Préparation :

Spécialité :

Changement de lot

Changement de produit

Lot N° :

Lot précédent N° :

Produit précédent :

Date :

Lot N° :

Atelier :

Poste de travaille	Fait par	Signature
Vide du fuseur		
Vide de turbo émulseur		

Vide de ligne vérifié par le chef d'équipe :

Nom :

Signature :

➤ **Remplissage /conditionnement**

Atelier :

Date :

Changement de lot Changement de produit

Lot précédent N° :

Produit précédent :

Lot N° :

Poste de travaille		Fait par	Signature
Vide de locale du lot/produit précédent			
Vide de l'entubeuse	Récipient de transfert produit		
	Trémie alimentation produit		
	Trémie alimentation tubes		
	Tourelle entubeuse		
	Groupe d'impression		
	Convoyeur		
Vide de la mise en étuis	Magasin étuis		
	Magasin prospectus		
	Chaine transporteuse		
	Récipients d'accumulation		
	Abords de la mise en étuis		
	Zone de stockage des étuis		
	Zone de stockage des prospectus		
Vide de la vignetteuse	Convoyeur		
	Table d'accumulation		
	Vignettes sur machine		
Vide de la mise en carton	Convoyeur		
	Magasin étuis		
	Etiquettes cartons		

Vide de ligne vérifié parle chef d'équipe :

Nom :

Signature :

8. Fusion, Chargement, Déshydratation, Stérilisation, et Filtration des matières

Spécialité :

N° lot :

➤ **Fusion :**

Date :

Matière	Nombre de futs	Poids (Kg)	Temps de fusion	Opérateur (s)	Signature (s)
.....
.....

Chargement

Date :

Matière	Poids (Kg)	Opérateur (s)	Signature (s)
.....
.....
.....

Déshydratation et stérilisation

Date :

Opération	Températures	Temps		Opérateur (s)	Signature (s)
		Début	Fin		
Déshydratation					
Stérilisation					
Refroidissement					

➤ **Filtration et Refroidissement**

Date :.....

Operations	Temps		Operateur (s)	Signature (s)
	Début	Fin		
Filtration				
Refroidissement a °C				

Contrôle d'absence d'eau fait par : Signature :

Note :

Operations contrôlées par le chef d'équipe :

Nom :

Signature :

9. Chargement du principe actif et autres excipients et homogénéisation du mélange des pommades

Spécialité :

N° lot :

➤ **Chargement :**

Date :.....

Matières	Réacteur	Poids (Kg)	Temps		Operateur (s)	Signature (s)

➤ **Homogénéisation et Refroidissement**

Date :.....

Operations	Températures	Temps		Operateur (s)	Signature (s)
		Début	Fin		
Homogénéisation					
Refroidissement					

Contrôle de l'aspect (couleur et consistance) du mélange fait par : Signature.....

Note :

Operations contrôlées par le chef d'équipe :Signature.....

10. Fiche d`inspection de préparation des pommades

Spécialité :

N° lot :

Date	Heure	Phase (s) d`inspection	Résultat (s)	Contremaitre	Signature
		Fusion			
		Déshydratation et stérilisation			
		Homogénéisation			

Note :

11. Relevés des conditions climatiques de la Z.A.C

Atelier :

Date :

Du.....Au.....

Pression, Humidité, et Température (Relevés à faire chaque heure) :

Heure	Pression (mm.H ₂ O) Dans le local :	Pression (mm.H ₂ O) Dans le local :	Humidité	Température	Operateur (s)	Signature (s)

Panne de climatisation : de :.....a

Coupure de courant : de :.....a

NB : dans l'un de ces deux cas, mettre une croix dans le rectangle correspondant et faire les relevés chaque 5 min pendant 30 min

Heure	Pressions (mm.H ₂ O) Dans le local :	Pressions (mm.H ₂ O) Dans le local :	Operateur (s)	Signature (s)	Observations

Fiche vérifiée par le contremaitre :

Nom :

Signature :

12. Instruction de dosage et d`impression et contrôle de dosage des pommades

Dans cette partie, on trouve les informations suivantes :

➤ **Instruction**

Spécialité :

N° lot :

Date de Fab :

Date Exp :

Poids de tube vide :g

Limites de dosage (tube vide inclus)

Limite supérieure acceptable :g

Limite supérieure de pilotage :.....g

Poids théorique :g

Limite inférieure de pilotage :g

Limite inférieure acceptable :g

Le chef de service :

Nom : Signature :

➤ **Contrôle de poids**

Repère de la balance :

Enregistrement à faire chaque 30 minute

Date				Date					
H e u r e	Poids (g)		Chef d`équipe	signatures	H e u r e	Poids (g)		Chef d`équipe	Signatures
	Doseurs					Doseurs			
	Gauche	Droit				Gauche	Droit		

Note :

13. Remplissage et identification des tubes des pommades ophtalmiques

On trouve dans cette partie :

Date :

Spécialité :

N° lot :

Bulletin d'analyse (tubes) N° :

➤ **Opérateur(s) au poste de remplissage**

Heure	Opérateur (s) au poste de remplissage	Signature
Deà.....

➤ **Intervention de la maintenance en Z.A.C**

Heure	Cause de l'intervention	Nom de maintenancier	Signature (s)
Deà.....
Deà.....
Deà.....

➤ **Contrôle de stérilité de l'air et des surfaces**

Effectuer par :à.....

Bio-test

Swab-test

Boite de pétrie

Note :

Cette opération est contrôlée par le chef d'équipe

14. Autorisation de conditionnement des pommades

On trouve :

Spécialité :

Date Fab :

Lot N° :

Date Exp :

Date	Type Officine et/ou P.C.H	Résultats des contrôles articles de conditionnement	Le chef de service (le cas échéant) le Contremaitre	Signature (s)
		Tubes : Etuils : Prospectus : Vignettes : Etiquettes cartons :		
		Tubes : Etuils : Prospectus : Vignettes : Etiquettes cartons :		
		Tubes : Etuils : Prospectus : Vignettes : Etiquettes cartons:.....		
		Tubes : Etuils : Prospectus : Vignettes : Etiquettes cartons :		

Notes :

NB : joindre un exemplaire de chaque article de conditionnement (au verso de cette page) :

- Tubes
- Prospectus
- Etui
- Vignette
- Etiquette carton

15. Conditionnement des pommades ophtalmiques

L'opérateur procède au conditionnement en suivant :

- L'alimentation manuel en tubes
- Mise en étuis
- Vignettage
- Mise en carton

On trouve dans cette partie :

Spécialité :

Bulletin d'analyse (Etuis) N°:

Lot N°:

Bulletin d'analyse (Prospectus) N°:

Poste de travail	Date	N° des cartons (produit fini)	Opérateur (s)	Signature (s)
Alimentation manuel en tubes		Dea...		
		Dea...		
		Dea...		
		Dea...		
Mise en étuis		Dea...		
		Dea...		
		Dea...		
		Dea...		
Vignettage		Dea...		
		Dea...		
		Dea...		
		Dea...		
Mise en cartons		Dea...		
		Dea...		
		Dea...		
		Dea...		

L'opérateur doit coller la vignette correspondante pour chaque quantité conditionnée sur la fiche de conditionnement.

Exemple : Si l'opération de conditionnement n'est pas terminée le même jour, l'opérateur doit aussi rejoindre la vignette de la quantité restante pour le conditionnement comme il est expliqué ci-dessous:

Date :	Date :	Date :	Date :
Coller ici une vignette			
Quantité réalisée :étuis	Quantité réalisée :étuis	Quantité réalisée :étuis	Quantité réalisée :étuis

Quantité totale conditionnée :

Notes :

Ces opérations sont contrôlées par le chef d'équipe avec l'indication de leur Nom et son signature.

16. Fiche d'inspection de fabrication des pommades

Spécialité :

Lot N° :

Date	Heure	Phase (s) d'inspection	Résultat (s) d'inspection	Contremaitre	Signature
		Remplissage :			
		- Poids	
		- Identification des tubes		
		- Poids	
		- Identification des tubes		
		Conditionnement :			
		- Mise en étuis			
		- Vignettage			
		- Mise en cartons			
		- Mise en étuis			
		- Vignettage			
		- Mise en cartons			
		- Mise en étuis			
		- Vignettage			
		- Mise en cartons			

Notes :

17. Bilan du lot des pommades

Spécialité :

Lot N° :

Désignation	Bulletin d`analyse N*	Quantité reçue (1)	Quantité réalisée (2)	Quantité restante (3)	Pertes	
					Qte	%
					(4) = 1-2-3	(5) = [4÷ (2-4)] ×100
Tubes						
Prospectus						
Etuis						
Vignettes						
Cartons						
Etiquettes cartons						

Quantité théorique :Tubes

Quantité réalisée :étuis

Rendement :%

Fait par le chef d`équipe : Signature :

Vérifier par le contremaitre : Signature :

Dossier de lot vérifier par :

Le chef de service	Le responsable de production
Nom :	Nom :
Visa :	Visa :
Date :	Date :

18. Autres documents à joindre au dossier de lot

Les documents qui sont ajoutés au dossier de lot sont les suivant :

- **Bon de livraison interne** (Figure 10)

Nom de groupe	Bon de livraison interne N° :	IMP Version : Date
<p>Structure :</p> <p>Département : Service :</p> <p>Code : Quantité livrée :</p> <p>Produit : Date de production :</p> <p>N° Lot : Date de péremption :</p> <p>Conditionnement : Date de livraison :</p> <p style="text-align: right;">Le responsable :</p> <hr/> <p>Magasin :</p> <p>Quantité reçue : PPA (DA) :</p> <p>Date de réception :</p> <p style="text-align: right;">Le responsable :</p>		

Figure 9 : Bon de livraison interne d'une usine Y

- **Demande d'échantillonnage (production interne)**
- **Demande d'échantillonnage (intermédiaire de production)**
- **Demande d'échantillonnage (produit fini)**
- **Bon de livraison du produit fini**
- **Bulletin d'analyse de produit fini**

III.2. EN FRANCE

Dans le cas ci-dessous, une reconstitution des principales informations trouvées chronologiquement dans un dossier de lot (dossier de fabrication + dossier de conditionnement).

Le dossier présenté pourrait être utilisé pour la fabrication et le conditionnement d'un lot de comprimés effervescents

- **La couverture**

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

- **La liste des paraphes ou initiales**

Associés aux noms des opérateurs correspondant.

PARTIE : FABRICATION

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

- **Les résultats des contrôles environnementaux**

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

- **Les tickets de pesée**

Signes et dates par l'opérateur.

- **Les paramètres relevés pendant la fabrication**

Exemple : l'intensité électrique nécessaire pour mélanger pendant la phase de granulation, la pression dans le mélangeur, le temps de séchage, la température dans le mélangeur...

Des courbes de chacun de ces paramètres, en fonction de temps, peuvent être éditées et jointes au dossier de lot.

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

- **Les étiquettes « matériel nettoyé »**

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

- **Le poids de mélange final**

A partir duquel est calculé le rendement de lot.

- **Visa contrôle production**

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

- **Visa contrôle assurance qualité**

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

PARTIE : CONDITIONNEMENT

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

- **Le vide d'atelier de la ligne de conditionnement**
- **Les résultats des contrôles environnementaux**

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

- **Les résultats des contrôles physiques réalisés sur le produit**
- **Les contrôles réalisés sur la ligne de conditionnement avant démarrage**
 - Vérification du code barre des articles de conditionnement (étui, notice) en début et fin de lot.
 - Vérification du marquage (numéro de lot et date de péremption) des strips, des étuis et des cartons.
- **Contrôle des articles de conditionnement**

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

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

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

- **Le contrôle d'aspect réalisé sur les produits finis**
- **Visa contrôle production**

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

- **Visa contrôle assurance qualité**

Le dossier est à nouveau contrôlé par l'assurance qualité.

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

LES BULLETINS DE CONTROLES

IV. Comparaison

L'approche employée par l'industriel pour construire le corps de dossier de lot consiste à respecter les recommandations des BPF en terme de l'assurance qualité des produits pharmaceutiques.

Au sein des deux usine **X** et **Y**, ou nous avons effectué notre stage, nous avons constaté une certaine diversité à propos des deux dossiers.

Les principaux points de différences sont expliqués dans le tableau qui suit :

Tableau 16 : Tableau comparatif entre le dossier de lot d'une usine X et le dossier de lot d'une usine Y

Aspect de la comparaison	Usine X	Usine Y
La structure de dossier de lot	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ordre de fabrication ▪ Ordre de conditionnement ▪ L'ensemble des bulletins d'analyse 	Succession des opérations de fabrication, de conditionnement, et de contrôle dans le même dossier
Le corps des informations de production	Logigramme	Sommaire
Fiche de réconciliation	Le calcul de rendement passe par le calcul de taux de réconciliation	Le rendement est attribué sans calcul de taux de réconciliation

V. Discussion

Notre stage pratique au sein des deux industries pharmaceutiques nous a permis d'étudier l'un des documents essentiels du système d'assurance de la qualité, à savoir le dossier de lot.

L'étude est basée sur la consultation des deux dossiers de lots destinés à la fabrication des formes pâteuses au niveau de deux laboratoires différents afin de comparer la constitution de chacun d'eux vis-à-vis la réglementation et les exigences des BPF.

L'approche adoptée au niveau de l'usine X et l'usine Y, d'une vue générale, permet l'élaboration d'un dossier de lot conforme à la recommandation de production des médicaments.

En revanche, chaque laboratoire survenu un schéma particulier pour remplir leur propre document, par exemple la démarche dans l'usine X consiste à attribuer certains paramètres tel que la fiche de réconciliation qui rend le taux de rendement plus fiable.

Par contre, au sein de l'usine Y nous avons constaté que le dossier de lot est dépourvu de cette fiche.

Dans le corps de dossier de lot de l'usine Y, les opérations de fabrication et de conditionnement sont insérés dans le même dossier en respectant l'ordre chronologique, mais dans le cas de l'usine X les opérations de fabrications sont regroupés au sein d'un ordre de fabrication ainsi que pour le conditionnement, et également pour le dossier utilisé en France.

Mais, malgré la dissemblance entre ces dossiers, ce document mise en œuvre le respect strict des exigences réglementaire.

✓ Difficultés

Notre étude est basée essentiellement sur les fichiers intégrés dans le dossier de lot dont nous avons l'accès à les consulter.

Nous ne pouvons pas étudier d'autres documents vu qu'ils sont considérés comme des confidentiels internes de l'industrie.

CONCLUSION

Le médicament est un produit de consommation particulier pour lequel des niveaux très élevés de qualité, d'efficacité et de sécurité sont exigés. Afin de garantir que le produit réponde à ces exigences, les industriels pharmaceutiques, mettent en place un système d'assurance qualité, qui relève du volet innocuité de ce produit.

La traçabilité du médicament est l'élément clef sans lequel aucun produit fabriqué ne serait mis sur le marché. De ce fait la documentation de toutes les étapes ou « flux de documents » du circuit du produit est une nécessité absolue. Cette traçabilité est représentée ainsi par le Dossier de Lot.

Notre stage pratique au sein des laboratoires pharmaceutiques, nous a permis de consulter des différents documents retraçant l'historique de lot de médicament. Nous avons décrit la constitution des deux dossiers de lot utilisés pour la production des formes pâteuses et parallèlement nous avons illustré les points critiques qui permettent la rédaction d'un format type.

Lors de notre séjour d'exploitation chez les deux usines, nous avons constaté que l'ensemble de leurs activités relatives à l'élaboration, la tenue et la mise à jour ainsi que l'archivage du dossier de lot sont effectués en strict respect de la partie documentaire des normes des BPF.

Un dossier de lot optimisé, avec des formats standards, reste un moyen efficace pour caractériser les principaux moyens de prévenir les déviations, anomalies et dérives. Il permet d'avoir une démarche de rationalisation optimale des processus de libération pour accroître la sécurité du produit.

Au terme de ce travail, et afin de limiter la diversité de constitution des dossiers de lots, nous avons proposé les recommandations suivantes :

- Les industries pharmaceutiques doivent avoir une structure uniforme des dossiers de lots conformément aux exigences des BPF.
- Des notes détaillées portant sur tout problème particulier doivent être figurées dans ce dossier.
- L'insertion des bulletins d'analyse des excipients est obligatoire.
- Des fiches à propos des fournisseurs des articles de conditionnement doivent être inclus au sein de dossier de lot.

GLOSSAIRE

Alain LE HIR : Universitaire français, professeur et initiateur de la pharmacie galénique moderne.

Blister : mode d'emballage de certains médicaments dans une coque en plastique fermée par une feuille en aluminium.

Conformité : état de ce qui présente un accord complet à des normes ou à des critères de qualité fixes.

Exigences : Les besoins ou attentes explicites ou implicites des patients ou de leurs substituts (par exemple, les professionnels de la santé, les régulateurs et les législateurs).

Management de la qualité : Ensemble d'activités coordonnées permettant d'orienter et de contrôler un organisme en matière de qualité. L'orientation et le contrôle d'un organisme en matière de qualité inclut généralement l'établissement d'une politique qualité et d'objectifs qualité, la planification de la qualité, la maîtrise de la qualité, l'assurance de la qualité et l'amélioration de la qualité.

Produit fini : Résultat de la transformation industrielle de matières premières, suite à un certain nombre de transformations en vue de satisfaire des besoins connus des clients.

Produit vrac : Produits présentés sans conditionnement particulier.

Réglementation : Ensembles de mesures légales (lois) et réglementaires (décrets, arrêtés, textes émanant des organismes administratifs) régissant le domaine de la pharmacie.

BIBLIOGRAPHIES

OUVRAGES

- [1] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. *Bonnes pratiques de fabrication. Bulletin officiel No 2014/1 bis Fascicule spécial. 2014.*
- [2] ANSM. *Les médicaments génériques : des médicaments à part entière. Décembre 2012.*
- [3] ATTI Mohammed. *Thèse pour l'obtention du diplôme d'état de docteur en pharmacie ; Les bonnes pratiques de fabrication au sein de l'industrie pharmaceutique marocaine : le Dossier de lot et la procédure de libération de lot. Maroc 2013.*
- [4] Blanchard Dominique, C. (Edition 2007). *Bonne pratique de fabrication pharmaceutique, TEXTES FRANÇAIS ET EUROPÉENS.*
- [5] Canada, Santé. *ligne directrice. Préparation des Activités Réglementaires de drogues en format Common Technical Document (CTD). Date d'approbation: 20/05/2012; Date de mise en vigueur: 22/06/2012*
- [6] CLENET Diane Helene . *Thèse pour l'obtention du diplôme d'état de docteur en pharmacie; Du contrôle à la libération des lots. Nantes, 2005.*
- [7] CORMERAIS Matieu . *Thèse pour l'obtention du diplôme d'état de docteur en pharmacie ; Gestion des anomalies dans l'industrie pharmaceutique. Nantes, 2014*
- [8] EMAILLE Claire, *Thèse pour l'obtention du diplôme d'état de docteur en pharmacie; Qualification d'une ligne de conditionnement. Nantes , 2003.*
- [9] G, Angela. *The United States Pharmacopeia . INTERNATIONAL MEETING OF WORLD PHARMACOPOEIAS . 2012*
- [10] GHOUT Takfarinas. *Thèse pour l'obtention du diplôme d'état de docteur en pharmacie; Maitrise de la libération pharmaceutique des lots de production industrielle. Toulouse, 2015.*
- [11] Hamdouch Abdelillah, Depret Marc-Hubert. *Coalitions industrielles, réseaux de firmes et dynamiques de concurrence-coopération dans les secteurs en cours de globalisation : le cas de l'industrie pharmaceutique, cahier de la MSE. Mars 2000 .*
- [12] ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE. *THE COMMON TECHNICAL DOCUMENT FOR THE REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE: QUALITY – M4Q(R1). (September 2002).*
- [13] Larousse. (2014).
- [14] LE HIR Alain , CHAUMEIL Jean-Claude & BROSSARD Denis . *Pharmacie galénique.; Bonne pratique de fabrication des médicaments. 9eme édition. Masson, 2009.*

[15] *Organisation internationale de normalisation – ISO 9001. Systèmes de management de la qualité : Exigences. Genève, 2008*

[16] *Organisation internationale de normalisation – ISO 9000. Systèmes de management de la qualité : Principes essentiels et vocabulaire. Genève, 2009*

[17] *Organisation internationale de normalisation. ISO 9004. Gestion des performances durable d'un organisme. Approche de management par la qualité.*

[18] *Rossette Yves avec collaboration de 40 professionnels de l'industrie pharmaceutique. pharmacotechnique industrielle. Juin 1998.*

[19] *SEGEON Tiphaine. (Nancy I, 2005.). Thèse pour l'obtention du diplôme d'état de docteur en pharmacie; Le conditionnement des formes sèches et son dossier de lot : exemple des comprimés et des gélules. Nancy I, 2005.*

[20] *TARABAH Fouad. Cours Management de la Qualité. Le concept de la qualité. M2 Management de la Qualité. Faculté de Chatenay-Malabry. 2012.*

[21] *Trouiller Patrice. Histoire de la pharmacie. Ellipse, 2011.*

ARTICLES

[22] *Article. L 8121-8 du code de la santé publique. France.*

[23] *Article ISSN 0970-7700. Journal de la recherche et de l'éducation en médecine indienne. la pharmacopée britannique. (2011).*

[24] *Grenon Jérémy, Mietlicki Pascal. Stratégie de veille dans l'industrie pharmaceutique. 2008.*

[25] *OCDE (2002). Concurrence et réglementation dans l'industrie pharmaceutique, Revue de l'OCDE sur le droit et la politique de concurrence, vol 4 n°3 ;*

[26] *Procédure interne de dossier de lot de l'usine Y, acheminement de dossier de lot. Réf 001, version 2B.*

SITES INTERNET

[27] *Computer Science Corporation-CSC. Direction de la communication Industrie Pharmaceutique [en ligne]. France, www.csc.fr. Décembre 2010.*

Disponible sur : http://assets1.csc.com/fr/downloads/Industrie_pharmaceutique.pdf ;

[28] *https://www.bibliotheques.u-psud.fr/resources/.../pharmacopee_europeenne.pdf*

[29] *http://www.fmarchand67.com/documents/2nde/2ndeP1/2ndePISP1/2ndePISP1Ch2/2ndePISP1Ch2T1-ch2_principe_actif.pdf*

ANNEXES

Annexe : Revue du dossier de lot

REVUE DOSSIER DE LOT				
Code PF / libelle				
N° de lot :		N° forme si applicable : /		
Atelier fabrication				Verf. AQP
Vérifier la présence de la fiche composant et réconciliation (vérification de la quantité produite)				
Renseigner la date de fabrication				
Vérifier la conformité des valeurs environnementales (hygrométrie, température et pressions)				
Vérifier les écarts des tickets de dosage				
Vérifier que toutes les valeurs relevées sont dans les normes				
Renseigner le ou les N° de cuves utilisées				
Vérifier les feuilles de suivi de lavage mélangeur, cuves mobiles et PSO (date de lavage, validité)				
Renseigner le numéro de page si mentions manuscrites				
Vérifier la présence des visas, l'absence de lignes non / mal remplies				
Vérification de la concordance des code article, n° de lot, n° d'OF, n° de cuves/conteneurs/temec/mélangeurs....dans tout le dossier				
	Vérification technicien AQ		Libération pharmacien	
Type anomalie	bloquante	non bloquante	bloquante	non bloquante
1/ manque visa				
2/ manque document, echantiothèque, FDE, donne non renseignée				
3/ erreur, non respect des procédures				
4/ contamination croisée				
5/ Pb de compréhension de l'explication écrite				
6/ VDL				
7/ réconciliation				

Observation		
Revue de dossier de fabrication (entourer le résultat)	conforme / non conforme	
Si présence de FDE et AS inscrire les N° pour la fabrication et conditionnement, si non noter NA		
conditionnement :	Atelier de	Vérif AQP
Vérifier les commentaires		
Vérifier la Réalisation/Vérification du Vide de Ligne		
Vérifier la présence et le renseignement des documents listés		
Vérifier la validité du nombre de lots transférés de la PSO		
Vérifier la présence de la fiche du suivi des vignettes italiennes		
Vérifier la concordance entre la quantité produite et la quantité renseignée sur fiche composant		
Vérifier les tests de démarrage de lot (éjections, code à barre...)		
Comparer les codes articles avec la fiche composant		
Vérifier les modèles des articles imprimés (étuis, sachets, notices, selon les cas) et la péremption imprimée		
Renseigner la date de péremption / fabrication		
Vérifier les mentions variables avec la fiche de spécification et leur programmation		
Vérifier la conformité de l'échantillothèque, DL, ML et FL avec LIMS		
Vérifier la concordance des code article, n° de lot, n° d'OF n° de cuves/temec/mélangeurs... dans tout le dossier		
Vérifier les tickets de pesée et le ticket de bilan et renseigner le nombre de pesées		
Vérifier la conformité de l'aspect du conditionnement		
Renseigner le N° du dernier carton pesé et vérifier qu'il est le dernier carton produit		
Vérifier le bilan de la trieuse pondérale (qté réalisée < production accepté sur TP, date et heure de début et de fin cohérentes avec le déroulement du lot)		
Vérifier la réconciliation des étiquettes cartons		

Vérifier les rendements				
Renseigner le n° de page si mentions manuscrites				
Vérifier la présence des visas, l'absence de lignes non remplies				
	Vérification technicien AQ		Libération pharmacien	
Type anomalie	bloquante	non bloquante	bloquante	non bloquante
1/ manque visa				
2/ manque document, échantiothèque, FDE, donne non renseignée				
3/ erreur, non respect des procédures				
4/ contamination croisée				
5/ Pb de compréhension de l'explication écrite				
6/ VDL				
7/ réconciliation				
Observation				
Revue de dossier de fabrication (entourer le résultat)		conforme / non conforme		
Date/visa technicien AQ		Date/visa pharmacien à la libération		

<p>Nom et Prénom 1.</p> <p>BESBACI Fatiha</p> <p>Adresse mail. asmapharma97@gmail.com</p>	<p>Nom et Prénom 2.</p> <p>MAALAOUI Bouchra</p> <p>Adresse mail. chouchoupharma23@gmail.com</p>
---	---

Résumé

L'industrie pharmaceutique est tenue de répondre à des exigences afin de produire des médicaments de qualité et d'efficacité qui seront prises par les patients en toute sécurité. Tout fabricant doit posséder une bonne structure documentaire.

Deux objectifs sont à atteindre dans ce travail ; d'abord démontré la constitution de dossier de lot au sein de deux laboratoires pharmaceutiques. Ensuite, décrire leur aspect réglementaire selon les exigences énoncées dans les BPF.

La mise en place d'un dossier de lot bien formulé permet à l'entreprise pharmaceutique une meilleure atteinte de ces objectifs car il constitue le moyen nécessaire et la base pour l'évaluation de conformité des produits finis.

Mots-clés

Assurance qualité, Dossier de lot, Dossier de fabrication, Dossier de conditionnement, L'industrie pharmaceutique, Traçabilité.

Abstract

Pharmaceutical industry is held to answer requirements in order to produce drugs of quality and effectiveness which will be taken by the patients in full safety. Any manufacturer must have a good documentary structure.

Two objectives are to be reached in this work; initially shown the constitution of batch file within two pharmaceutical laboratories. Then, to describe their lawful aspect according to the requirements stated in the BPF.

The installation of a well formulated batch file allows the pharmaceutical company better reached these objectives because it constitutes the means necessary and bases for the evaluation of conformity of the end products.

Key words

Quality assurance, Batch file, Shop packet, Packaging file, pharmaceutical industry, Traceability.