



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

T/PH/N/2005/77

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ – NANCY 1

*Segeon*

2005

DB 32144

---

FACULTE DE PHARMACIE

**LE CONDITIONNEMENT DES FORMES SECHES ET SON DOSSIER DE LOT :  
EXEMPLE DES COMPRIMES ET DES GELULES**

**THESE**

Présentée et soutenue publiquement

Le 7 novembre 2005

Pour obtenir

**le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

par Tiphaine SEGEON  
née le 10 novembre 1980



**Membres du Jury**

Président : M. Philippe MAINCENT, Professeur

Juges : Mme. Colette ZINUTTI, Maître de conférences  
Mme. Myriam LHUILLERY, Pharmacien

BU PHARMA-ODONTOL



D

104 071159 3

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ – NANCY 1

**2005**

DB 32144

---

FACULTE DE PHARMACIE

**LE CONDITIONNEMENT DES FORMES SECHES ET SON DOSSIER DE LOT :  
EXEMPLE DES COMPRIMES ET DES GELULES**

**THESE**

Présentée et soutenue publiquement

Le 7 novembre 2005

Pour obtenir

**le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

par Tiphaine SEGEON  
née le 10 novembre 1980

**Membres du Jury**

Président : M. Philippe MAINCENT, Professeur

Juges : Mme. Colette ZINUTTI, Maître de conférences  
Mme. Myriam LHUILLERY, Pharmacien

## Membres du personnel enseignant 2005/2006

**Doyen**

Chantal FINANCE

**Vice Doyen**

Francine PAULUS

**Président du Conseil de la Pédagogie**

Pierre LABRUDE

**Responsable de la Commission de la Recherche**

Jean-Claude BLOCK

**Directeur des Etudes**

Gérald CATAU

**Responsable de la Filière officine**

Gérald CATAU

**Responsables de la Filière industrie**

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Isabelle LARTAUD

**Responsable de la Filière hôpital**

Jean-Michel SIMON

**DOYEN HONORAIRE**

M. VIGNERON Claude

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Mlle BESSON Suzanne

Mlle GIRARD Thérèse

M. JACQUE Michel

M. LECTARD Pierre

M. LOPPINET Vincent

M. MARTIN Jean-Armand

M. MORTIER François

M. MIRJOLET Marcel

M. PIERFITTE Maurice

**PROFESSEURS EMERITES**

M. BONALY Roger

M. HOFFMAN Maurice

**MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES**

Mme FUZELLIER Marie-Claude

Mlle IMBS Marie-Andrée

Mme POCHON Marie-France

**PROFESSEURS**

M.	ASTIER Alain	Pharmacie clinique
M.	ATKINSON Jeffrey	Pharmacologie cardiovasculaire
M	AULAGNER Gilles	Pharmacie clinique
M.	BAGREL Alain	Biochimie
Mlle	BATT Anne-Marie	Toxicologie
M.	BLOCK Jean-Claude	Santé publique
Mme	CAPDEVILLE-ATKINSON Christine	Pharmacologie cardiovasculaire
Mme	FINANCE Chantal	Virologie, immunologie
Mme	FRIANT-MICHEL Pascale	Mathématiques, physique, audioprothèse
Mlle	GALTEAU Marie-Madeleine	Biochimie clinique
M.	HENRY Max	Botanique, mycologie
M.	JOUZEAU Jean-Yves	Bioanalyse du médicament
M.	LABRUDE Pierre	Physiologie, orthopédie, maintien à domicile
Mme	LARTAUD Isabelle	Pharmacologie
Mme	LAURAIN-MATTAR Dominique	Pharmacognosie
M.	LALLOZ Lucien	Chimie organique
M.	LEROY Pierre	Chimie physique générale
M.	MAINCENT Philippe	Pharmacie galénique
M.	MARSURA Alain	Chimie thérapeutique
M.	MERLIN Jean-Louis	Biologie cellulaire oncologique
M.	NICOLAS Alain	Chimie analytique
M.	REGNOUF de VAINS Jean-Bernard	Chimie Thérapeutique
M.	RIHN Bertrand (Professeur associé)	Biochimie
Mme	SCHWARTZBROD Janine	Bactériologie, parasitologie
M.	SIMON Jean-Michel	Droit officinal, législation pharmaceutique
M.	VIGNERON Claude	Hématologie, physiologie

## MAITRES DE CONFERENCES

Mme	ALBERT Monique	Bactériologie - virologie
Mme	BANAS Sandrine	Parasitologie
Mme	BENOIT Emmanuelle	Communication et santé
M.	BOISBRUN Michel	Chimie Thérapeutique
Mme	BOITEUX Catherine	Biophysique, Audioprothèse
M.	BONNEAUX François	Chimie thérapeutique
M.	CATAU Gérard	Pharmacologie
M.	CHEVIN Jean-Claude	Chimie générale et minérale
M	CLAROT Igor	Chimie analytique
Mme	COLLOMB Jocelyne	Parasitologie, conseils vétérinaires
M.	COULON Joël	Biochimie
M.	DANGIEN Bernard	Botanique, mycologie
M.	DECOLIN Dominique	Chimie analytique
M.	DUCOURNEAU Joël	Biophysique, audioprothèse, acoustique
M.	DUVAL Raphaël	Microbiologie clinique
Mme	FAIVRE Béatrice	Hématologie
M.	FERRARI Luc	Toxicologie
Mle	FONS Françoise	Biologie végétale, mycologie
M.	GANTZER Christophe	Virologie
M.	GIBAUD Stéphane	Pharmacie clinique
Mle	HINZELIN Françoise	Mycologie, botanique
M.	HUMBERT Thierry	Chimie organique
M.	JORAND Frédéric	Santé, environnement
Mme	KEDZIEREWICZ Francine	Pharmacie galénique
Mle	LAMBERT Alexandre	Biophysique, biomathématiques
Mme	LEININGER-MULLER Brigitte	Biochimie
Mme	LIVERTOUX Marie-Hélène	Toxicologie
Mle	MARCHAND Stéphanie	Chimie physique
Mme	MARCHAND-ARVIER Monique	Hématologie
M.	MENU Patrick	Physiologie
M.	MERLIN Christophe	Microbiologie environnementale et moléculaire
M.	NOTTER Dominique	Biologie cellulaire
Mme	PAULUS Francine	Informatique
Mme	PERDIAKIS Christine	Chimie organique
Mme	PERRIN-SARRADO Caroline	Pharmacologie
Mme	PICHON Virginie	Biophysique
Mme	SAUDER Marie-Paule	Mycologie, botanique
Mle	THILLY Nathalie	Santé publique
M.	TROCKLE Gabriel	Pharmacologie
M.	ZAIYOU Mohamed	Biochimie et biologie moléculaire appliquées aux médicaments
Mme	ZINUTTI Colette	Pharmacie galénique

## PROFESSEUR ASSOCIE

Mme	GRISON Geneviève	Pratique officinale
-----	------------------	---------------------

## PROFESSEUR AGREGE

M.	COCHAUD Christophe	Anglais
----	--------------------	---------

## ASSISTANTS

Mme	BEAUD Mariette	Biologie cellulaire
Mme	BERTHE Marie-Catherine	Biochimie
Mme	MOREAU Blandine	Pharmacognosie, phytothérapie
Mme	PAVIS Annie	Bactériologie

# SERMENT DES APOTHICAIRES



**Je** jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

**D'**honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

**D'**exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

**De** ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

**Que** les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

**Que** je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION,  
NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES  
THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES  
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

## Remerciements

Nos remerciements iront tout d'abord à **Monsieur le Professeur Philippe MAINCENT** qui nous a permis de réaliser cette thèse. Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde et sincère gratitude.

Pour son amicale collaboration et l'aide constante et efficace qu'elle nous a apporté lors de l'élaboration de cette thèse, nous remercions tout particulièrement **Madame Colette ZINUTTI**, maître de conférence.

En acceptant de faire partie de notre jury, **Mlle Myriam Lhuillery**, Pharmacienne responsable de production, a montré tout l'intérêt qu'elle portait à cette thèse. Merci de nous avoir fait partager votre vision de la production.

A mes parents, Francine et Manuel, merci d'avoir cru en moi et d'avoir toujours été là pour me soutenir,

A mon frère Antoine, en témoignage de ma profonde affection,

A mes grands parents et en particulier à mon grand-père Eugène, qui n'est plus parmi nous mais qui aurait été fier de sa petite fille,

A Claude, merci pour ton aide précieuse,

A mes amis des bancs de la faculté, Marie Hélène, Juliette, Elise et Annabel, avec qui nous avons partagé de bons moments tout au long de nos études,

A Hélène, Sophie, Benoît, Alexandra et Marie Aude,

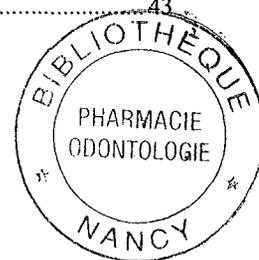
A Thibault.

# TABLE DES MATIERES



<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>5</b>
<b>PRESENTATION DU CONDITIONNEMENT DES SPECIALITES PHARMACEUTIQUES.....</b>	<b>6</b>
<b>I) QU'EST-CE QUE LE CONDITIONNEMENT ?.....</b>	<b>6</b>
1) <i>Définition</i> .....	6
2) <i>Les différents types de conditionnement</i> .....	6
2-1) Le conditionnement primaire.....	6
2-1-1) Définition.....	6
2-1-2) Les matériaux utilisés pour l'emballage individuel.....	7
2-2) Le conditionnement secondaire .....	11
2-3) Le conditionnement tertiaire.....	11
3) <i>La réglementation</i> .....	11
3-1) Les opérations de conditionnement d'un point de vue BPF (11) .....	11
3-2) Informations inscrites sur le conditionnement .....	14
4) <i>Place du conditionnement dans la production du produit fini</i> .....	14
5) <i>Intérêts</i> .....	15
5-1) Protection du médicament .....	15
5-2) Rôle fonctionnel .....	16
5-3) Elément de sécurité.....	16
5-4) Rôle d'identification et d'information (12) .....	16
5-5) Rôle marketing .....	17
6) <i>Exigences du conditionnement</i> .....	17
6-1) Les exigences qualité .....	17
6-2) Les exigences marketing .....	18
6-3) Les exigences de la production.....	18
<b>II) L'ENVIRONNEMENT DU CONDITIONNEMENT .....</b>	<b>19</b>
1) <i>Les locaux</i> .....	19
2) <i>Le personnel</i> .....	20
2-1) Qualification.....	20
2-2) Formation.....	21
2-3) Hygiène et vêtements de travail.....	21
3) <i>Les opérations annexes</i> .....	22
3-1) Les vides de ligne (ou vides d'ateliers) .....	22
3-2) Le nettoyage .....	23
3-3) Les changements de format.....	24

III) PRESENTATION D'UNE LIGNE DE CONDITIONNEMENT DE FORMES SECHES : EXEMPLE DES COMPRIMES ET GELULES .....	25
1) Généralités.....	25
2) Logigramme de conditionnement d'une ligne de mise sous blisters.....	26
3) Alimentation en gélules ou comprimés.....	27
4) Le conditionnement primaire.....	28
4-1) La thermoformeuse.....	28
4-1-1) Rôle.....	28
4-1-2) Principe de fonctionnement.....	29
4-1-3) Les principales problématiques.....	31
4-2) Les opérations annexes.....	33
4-2-1) Le marquage.....	33
4-2-2) Le poste prédécoupe / découpe.....	34
5) Le conditionnement secondaire.....	35
5-1) L'encartonneuse.....	35
5-1-1) Rôle.....	35
5-1-2) Principe de fonctionnement.....	35
5-1-3) Principales problématiques.....	36
5-2) Les opérations annexes.....	37
5-2-1) Le marquage.....	37
5-2-2) La vignetteuse.....	37
6) Le conditionnement tertiaire.....	38
6-1) Les encaisseuses.....	38
6-1-1) Le rôle.....	38
6-1-2) Principe de fonctionnement.....	38
6-2) Les palettiseurs.....	38
6-2-1) Le rôle.....	38
6-2-2) Principe de fonctionnement.....	39
7) Les contrôles en cours.....	39
7-1) Les contrôles en ligne automatisés.....	39
7-1-1) La caméra.....	39
7-1-2) Les cellules de détection.....	40
7-1-3) Les lecteurs de codes à barres.....	41
7-1-3) La trieuse pondérale.....	42
7-2) Les contrôles manuels.....	43
7-2-1) Les contrôles statistiques.....	43
7-2-2) Les tests d'étanchéité.....	43



<b>LE DOSSIER DE LOT : OUTIL DE TRAÇABILITE DU CONDITIONNEMENT.....</b>	<b>44</b>
I) LA TRAÇABILITE DU CONDITIONNEMENT .....	44
1) <i>Définition de la traçabilité</i> .....	44
2) <i>Les outils de traçabilité</i> .....	44
2-1) Les prélèvements pour l'échantillothèque.....	44
2-2) Les cahiers de route .....	45
2-3) Les logiciels de suivi.....	45
2-3-1) Logiciel GPAO .....	45
2-3-2) Logiciel de suivi des arrêts.....	46
2-3-3) Logiciel de lancement des heures.....	46
II) LE DOSSIER DE LOT.....	47
1) <i>Définition</i> .....	47
1-1) Notion de lot.....	47
1-2) Document soumis aux BPF .....	48
1-3) Composition .....	49
2) <i>Les objectifs</i> .....	51
2-1) Traçabilité de l'historique d'un lot .....	51
2-2) Assurance de la conformité des opérations effectuées .....	52
2-3) Assurance de la conformité des résultats des contrôles.....	52
2-4) Guide .....	52
2-5) Exploitation à long terme des données.....	53
2-6) Indicateur de qualité.....	53
3) <i>Stage : état des lieux et optimisation</i> .....	53
3-1) Etat des lieux .....	53
3-1-1) Dossier existant.....	53
3-1-2) Cycle du dossier.....	54
3-2) Optimisation du dossier de lot .....	55
3-2-1) Observations .....	55
3-2-2) Résumé des changements à effectuer.....	57
3-2-3) Rédaction.....	59
3-2-4) Cycle de réfection du dossier .....	75
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>76</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>77</b>
<b>LISTE DES FIGURES .....</b>	<b>80</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>81</b>

## Abréviations

AC : Article de Conditionnement  
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché  
AQ : Assurance Qualité  
BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication  
COC : Cyclique Oléfine Copolymère  
DCI : Dénomination Commune Internationale  
EHS : Environnement, Hygiène et Sécurité  
FDA : Food and Drug Administration  
FPQ : First Pass Quality  
GED : Gestion Electronique des Documents  
GMP : Good Manufacturing Practices  
GPAO : Gestion de Production Assistée par Ordinateur  
PCTFE : Polychlorotrifluoroéthylène  
PE : Polyéthylène  
PET : Polyéthylène téréphtalate  
PF : Produit Fini  
PP : Polypropylène  
PSO : Produit Semi-Ouvré  
PVC : PolyChlorure de Vinyle  
PVDC : Chlorure de polyvinylidène



# Introduction

L'industrie pharmaceutique doit faire face à des contraintes économiques. Le conditionnement, bien plus qu'un simple emballage de conservation, est touché par ces contraintes. Il évolue constamment et est devenu un objet standardisé afin de produire mieux, plus et plus vite.

Parallèlement, l'industrie pharmaceutique doit se montrer très rigoureuse en terme de niveau de qualité. En effet, elle doit produire dans le respect des BPF ainsi que dans la conformité aux autorisations de mise sur le marché, et savoir le démontrer à tout moment de la phase de production, ou ultérieurement.

C'est dans ce contexte de traçabilité exigée et justifiée que se situe le dossier de lot. Cet outil permet de suivre tout ce qui s'est déroulé lors de la production d'un médicament et de retrouver les différentes étapes ultérieurement.

La première partie de ce document présente le conditionnement des spécialités pharmaceutiques : sa définition, ses intérêts et son environnement. Nous décrivons ensuite l'exemple d'une ligne de mise en blisters des formes sèches (comprimés et gélules).

Dans la seconde partie, nous étudierons les éléments de traçabilité du conditionnement en axant notre étude sur le dossier de lot, ses intérêts et son optimisation, à travers l'expérience d'un stage dans un grand laboratoire américain.

# Présentation du conditionnement des spécialités pharmaceutiques

## I) Qu'est-ce que le conditionnement ?

### 1) Définition

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

D'un point de vue strictement commercial, le conditionnement constitue un mode de présentation des articles pour la vente. Dans le cas d'un médicament, il a un impact nettement plus important sur le produit fini car il est défini réglementairement. En effet, la spécialité pharmaceutique est décrite à l'article L601 du code de la santé publique (ordonnance n° 67 827 du 23 septembre 1967) comme « un médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination spéciale... ».

Le conditionnement se distingue en trois types en fonction de son rôle envers le produit semi-ouvré.

### 2) Les différents types de conditionnement

#### 2-1) Le conditionnement primaire

##### 2-1-1) Définition

C'est « le récipient ou tout autre forme de conditionnement avec lequel le médicament se trouve en contact direct » (1). 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.

Les formes galéniques sèches du type comprimés ou gélules sont conditionnées en blisters pour 75 % d'entre elles en France (2). Ce sont des emballages composés d'aluminium/PVC (polychlorure de vinyle) le plus fréquemment, qui sont thermoformés (PVC) et thermosoudés sur la ligne de conditionnement à partir de rouleaux pré-imprimés si besoin. Des emballages en strips, tubes, ou flacons existent également pour ce type de forme.

### 2-1-2) Les matériaux utilisés pour l'emballage individuel

Les matériaux utilisés sont choisis pour garantir au mieux la qualité, l'efficacité et la sécurité du produit.

#### 2-1-2-1) Exigences qualités

La qualité de ces matériaux est contrôlée par le service de contrôle qualité des industries Pharmaceutiques car ils doivent correspondre à un cahier des charges très précis. Les méthodes d'identification, d'essais et de dosages sont, pour la plupart des matériaux, décrits dans la Pharmacopée Européenne. S'ils ne sont pas décrits dans la Pharmacopée Européenne ou dans une Pharmacopée d'un état membre, il est autorisé d'utiliser une monographie d'une autre Pharmacopée comme guide pour établir les tests de routine (3).

Certaines informations doivent être obligatoirement vérifiées et tracées. Ainsi, un test d'identification du polymère doit être réalisé, un grammage, une épaisseur et une perméabilité. Certains additifs peuvent être ajoutés afin d'optimiser leurs propriétés chimiques, physiques et mécaniques et ainsi les adapter au mieux à l'usage qui en sera fait. Tous ces additifs sont décrits dans la Pharmacopée ainsi que la spécification de leur teneur maximale. Par exemple, pour les « matériaux à base de poly(chlorure de vinyle) non plastifié pour conditionnement de formes sèches pour administration par voie orale », la Pharmacopée Européenne dit qu'il est autorisé au maximum 1,5 pourcent de paraffine liquide, 1 pourcent de silice (4).

### 2-1-2-2) Choix des matériaux

Les principaux critères de choix des matériaux pour blister sont l'inertie et la faible perméabilité. En effet, le matériau ne doit pas interagir avec son comprimé (c'est la définition même du conditionnement primaire mais il doit être protégé du milieu extérieur par un « filtre » qui sera ici notre blister. Bien entendu, le choix sera fait également en fonction des paramètres de chaleur, d'humidité et de lumière. En effet, certains produits seront plus sensibles à certains paramètres ou exposés davantage (pays tropicaux).

Le conditionnement pharmaceutique blister doit satisfaire également à d'autres fonctions comme celle d'identification, d'utilisation et de transport notamment. Ainsi, le choix des matériaux sera fait en fonction de ses performances et de son prix de revient.

Des essais sont effectués pendant la mise au point du médicament (études de stabilité) afin d'identifier les matériaux les plus appropriés, compte tenu des implications financières.

### 2-1-2-3) Les différents matériaux

Dans le domaine des plastiques, il existe une différence fondamentale qu'il est nécessaire de rappeler. Il existe des thermoplastiques et des thermodurcissables. Les thermoplastiques, comme le PVC, le PE (polyéthylène), le PP (polypropylène), se ramollissent sous l'action de la chaleur et se fixent par refroidissement sans faire intervenir de réaction chimique. L'opération peut s'effectuer plusieurs fois avant l'altération du matériau. Une matière thermodurcissable, au contraire, se durcit de façon irréversible après une première application de chaleur. En outre, il se produit une réaction chimique de polymérisation. La mise en œuvre est plus longue et nécessite un moule chauffé. Un exemple de matériau thermodurcissable est le polyester. (5)

Presque tous les matériaux plastiques employés dans l'emballage sont des thermoplastiques.

- le support :
  - PVC : c'est un matériau inerte, transparent, qui possède une bonne « étirabilité » ainsi qu'une bonne « machinabilité » et une bonne mémoire. Pour ces bonnes caractéristiques, c'est le matériau le plus utilisé. Sa perméabilité à la vapeur d'eau est faible, elle se situe aux alentours de  $3\text{g/m}^2/24\text{h}$ . Toutefois, le PVC présente des désavantages parce que sa combustion provoque des émissions d'acide chlorhydrique (6).
  - PVDC (chlorure de polyvinylidène) : le PVC revêtu de PVDC possède des caractéristiques comparables à celles du PVC non revêtu, si ce n'est que la perméabilité à la vapeur d'eau est réduite d'un facteur 5 à 10. Le revêtement est appliqué d'un seul côté, face au produit et à la pellicule de recouvrement. Par exemple, un PVC/PVDC  $40\text{g/m}^2$  a une vitesse de transmission à la vapeur d'eau de  $0,75\text{g/m}^2/24\text{h}$  mais il est presque deux fois plus coûteux (6).
  - PCTFE (polychlorotrifluoroéthylène) : les films fabriqués à partir de PVC et de PCTFE ont une perméabilité à la vapeur d'eau plus faible que les deux précédents.
  - PP (polypropylène) : il est rigide, transparent, résistant à la stérilisation et au froid (apte à la congélation). Il est inerte chimiquement et possède une barrière convenable à la vapeur d'eau.
  - Le PET (polyéthylène téréphtalate) peut être utilisé mais il est moins perméable à la vapeur d'eau et aux gaz.
  - L'aluminium est utilisé comme support lors de la production de strip : ce sont des conditionnements formés de deux parties en aluminium. C'est un meilleur protecteur contre l'humidité. Des comprimés effervescents ou lyophilisés sont souvent retrouvés conditionnés dans ce type de matériaux.
  - Des essais ont été réalisés avec des films combinant COC (cyclique oléfine copolymère) et PCTFE : la combinaison permet non seulement de réduire l'épaisseur du support mais aussi de conserver une barrière à l'humidité comparable, voire supérieure à certaines solutions existantes. Des tests ont été réalisés par le fabricant Tekni-Plex (7) à  $40^\circ\text{C}$  et

75% d'humidité relative en comparant ce film combiné avec un film PVC/PCTFE d'épaisseur identique. Le taux de perméabilité à la vapeur d'eau est deux fois plus faible avec le film COC/PCTFE.

- L'opercule

L'aluminium est le matériau le plus utilisé. Il possède le plus souvent une couche imprimée et sur l'autre face un produit d'étanchéité, par exemple une laque thermosoudable. Cette laque est très importante : elle doit respecter des normes de la FDA afin d'assurer, avec un paramètre de collage déterminé, l'effet de soudage permanent entre le support et le matériau de recouvrement quelles que soient les conditions climatiques. Une double couche de laque est nécessaire : la première assure l'adhérence optimale de la laque sur l'aluminium et la deuxième couche est accordée parfaitement au support.

Il existe deux types d'aluminium :

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

Il est possible de travailler l'aluminium pour lui conférer des résistances particulières. Par exemple, la feuille d'aluminium est gaufrée, voire recuite ou associée à du papier cristal, satiné ou couché pour augmenter la résistivité à l'éclatement (8). Des systèmes existent également où il est nécessaire de peler la première couche de papier, de percer la seconde et enfin de pousser sur le comprimé pour le faire sortir. Ce système est appelé KidStop. C'est une étiquette en papier qui recouvre l'opercule des blisters pour rendre difficile l'accès aux comprimés par les enfants (9).

## 2-2) Le 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 (10).

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.

## 2-3) Le conditionnement tertiaire

C'est la dernière étape d'emballage avant l'envoi aux clients (10) (grossistes/répartiteurs, officines).

Il comprend :

- \* une mise en fardeau éventuelle des conditionnements secondaires (regroupement de plusieurs conditionnements secondaires).

- \* un regroupement en caisse pour le transport.

Les caisses sont ensuite regroupées en palettes.

## 3) La réglementation

### 3-1) Les opérations de conditionnement d'un point de vue BPF (11)

La réalisation du conditionnement des médicaments en production est soumise aux BPF (bonnes pratiques de fabrication). En effet, les BPF correspondent à un texte de référence pour le producteur. Il constitue un des éléments de l'assurance de la qualité et garantit que les produits sont fabriqués, contrôlés de façon cohérente, selon les normes de qualité adaptées à leur emploi et requises par l'autorisation de mise sur le marché. Le chapitre 5, spécialisé dans les opérations de production, précise quelques règles pour les opérations de conditionnement.

Ainsi, il est dit que lors de l'établissement d'un programme de conditionnement, une attention particulière doit être portée à la limitation des risques de contamination croisée, de mélange ou de substitution. Des produits, d'apparence semblable, ne doivent pas être conditionnés à proximité les uns des autres sauf s'il existe une séparation physique.

Le nom et le numéro de lot de chaque produit à conditionner doivent être indiqués sur chaque ligne ou poste de conditionnement.

Avant le début de toute opération de conditionnement, il convient de vérifier que la zone de travail, les lignes de conditionnement, les machines à imprimer et tout autre matériel sont propres et débarrassés de tout produit, élément ou document utilisés précédemment et devenus inutiles. Cette vérification du « vide de ligne » doit être effectuée suivant une procédure appropriée.

La quantité, l'identité et la conformité aux instructions de conditionnement de tous les produits et articles de conditionnement doivent être contrôlées au moment de leur fourniture à l'atelier de conditionnement.

Les récipients doivent être propres ; avant le remplissage, il faut veiller à l'absence ou à l'enlèvement de tout contaminant tel que fragments de verre ou particules métalliques.

Normalement, l'étiquetage doit être effectué aussi rapidement que possible après le remplissage et la fermeture. Si ce n'est pas le cas, des procédures appropriées doivent être mises en œuvre afin d'éviter toute substitution ou erreur d'étiquetage.

Le déroulement correct de toute opération d'impression du numéro de code ou de la date de péremption par exemple, effectuée séparément ou au cours du conditionnement, doit être vérifié et la vérification notée. Il faut prêter une attention particulière à toute impression manuelle, laquelle doit être vérifiée à intervalles réguliers.

L'emploi d'étiquettes prédécoupées et les opérations de surimpression effectuées hors ligne nécessitent une attention particulière. En vue d'éviter les substitutions, il est préférable d'utiliser des étiquettes en rouleaux plutôt que des étiquettes prédécoupées.

Le fonctionnement correct de tout lecteur de code électronique, compteur d'étiquettes ou dispositif semblable doit être contrôlé.

Les données imprimées ou marquées sur les articles de conditionnement doivent être bien nettes et ne doivent ni s'effacer ni se décolorer.

Les contrôles du produit en ligne de conditionnement doivent permettre de vérifier au moins les points suivants :

a / l'apparence générale du conditionnement

b / la présence de tous les éléments de conditionnement

c / l'utilisation des produits et des articles de conditionnement corrects

d / l'exactitude des surimpressions

e / le fonctionnement correct des contrôles de ligne

Les échantillons prélevés sur une ligne de conditionnement ne doivent pas être remis dans le lot.

Les produits qui ont subi un traitement inhabituel ne devraient être réintroduits dans le processus normal qu'après avoir reçu une autorisation délivrée après un contrôle particulier et une enquête menée par du personnel mandaté. Cette opération doit faire l'objet d'un compte-rendu.

Toute différence significative ou inhabituelle observée lors de l'établissement du bilan comparatif de la quantité de produit vrac, du nombre d'articles de conditionnement imprimés et du nombre d'unités produites, doit être analysée et une réponse satisfaisante doit y avoir été apportée avant la libération du lot.

A la fin d'une opération de conditionnement, tout article non utilisé et portant le numéro de lot doit être détruit et cette destruction enregistrée. Une procédure doit être prévue pour le cas où des articles imprimés sans numéro de lots sont retournés en stock.

Les autres guides qui peuvent être utilisés comme référence sont les GMP (current Good Manufacturing Practices) émis par la FDA (Food and Drug Administration). Il existe quelques différences entre ces deux référentiels.

Il existe également des « guidelines » internes aux différentes entreprises.

### 3-2) Informations inscrites sur le conditionnement

Les informations que l'on retrouve sur les articles de conditionnement sont imposées (directive 92/97/CEE pour la Communauté Européenne). Par exemple, le conditionnement primaire doit porter les indications suivantes :

- \* DCI
- \* numéro de lot
- \* date de péremption et si nécessaire date de fabrication
- \* nom de l'entreprise exploitant le médicament et si nécessaire nom du fabricant.

### 4) Place du conditionnement dans la production du produit fini

Le conditionnement est la dernière étape de la production pharmaceutique. Elle constitue une étape importante puisqu'elle garantit la stabilité du médicament et sa présentation au patient. Les réclamations émises par le patient concernent le plus fréquemment des problèmes liés au conditionnement comme par exemple, la présence d'une gélule écrasée, l'absence d'un comprimé et même parfois l'absence d'une notice. Ces réclamations donnent une mauvaise image de l'entreprise, et l'assurance d'une sécurité optimale pour le patient n'est pas garantie.

Une ligne de conditionnement a une cadence et un coût défini (qui dépend tout de même du prix des matériaux de conditionnement choisis). En effet, le coût de la mise en blister de deux lots de taille comparable est identique même si le prix du PSO est différent. Ainsi, si les matières premières et le procédé de fabrication sont onéreux, le conditionnement n'est pas l'étape la plus coûteuse comparativement. Cependant, si cette dernière étape de la production rencontre un incident, le risque est de détruire les PF et donc de perdre tout ce qui a été investi pendant la fabrication (temps, utilisation de ressources humaines et de machines, matières premières).

En terme de délais, il est difficile de comparer la durée d'un procédé de fabrication avec celle d'une étape de conditionnement. Les délais dépendent du temps des procédés, de leur complexité, de la taille du lot et de la cadence des machines. Il faut comparer au cas par cas.

Généralement, d'un point de vue des ressources humaines, les ateliers de conditionnement nécessitent plus de personnes que les ateliers de fabrication (3 en conditionnement contre 2 en fabrication). En effet, de nombreuses actions sont à réaliser simultanément (approvisionnement des AC, contrôles en cours). Le nombre de personne peut diminuer avec le niveau d'automatisation des lignes de conditionnement.

## 5) Intérêts

Le conditionnement est un élément important de la qualité parce que ses rôles sont nombreux.

### 5-1) Protection du médicament

Ce rôle de protection permet l'assurance de l'efficacité et de la sécurité d'un médicament et garantit la qualité du produit pour le patient.

Le conditionnement doit protéger le médicament des éventuelles contaminations microbiennes (étanchéité) mais aussi d'éléments physiques comme la température et la lumière si le produit est thermosensible et /ou photosensible ou encore l'humidité pour des produits effervescents par exemple.

Le conditionnement doit également protéger le médicament lors de son transport, c'est-à-dire assurer une solidité essentielle contre les chocs.

Bien entendu, les matériaux utilisés lors du conditionnement doivent être inertes vis-à-vis du principe actif et de ses excipients.

### 5-2) Rôle fonctionnel

La prise de médicaments doit être facilitée par sa présentation. C'est-à-dire que le mode d'administration doit être aisé, pratique. De plus, il doit être précis quant à la dose à administrer (distributeurs de doses de broncho-dilatateurs, seringues à insuline réglables, pilules contraceptives avec l'inscription de dates sur le blister, blisters prédécoupés pour d'éventuelles séparations des unités...). Une forme galénique adaptée permet une meilleure observance du traitement.

Il existe un réel effort de la part des industriels de santé dans la recherche du conditionnement optimal destiné à des patients ciblés. Par exemple, il est plus aisé et plus précis de distribuer les antibiotiques en solution aux enfants en bas âge grâce à une seringue plutôt qu'une cuillère à café. Cette seringue fait partie intégrante du conditionnement secondaire.

### 5-3) Elément de sécurité

Le conditionnement ne doit pas porter atteinte à la santé de l'utilisateur. C'est pourquoi, il est retrouvé, par exemple sur les boîtes de médicaments à base de substances suivant la réglementation des stupéfiants, des sceaux sécuritaires garantissant l'inviolabilité du produit fini. Pour les sirops pédiatriques, des bouchons « child proof » empêchent l'enfant d'ouvrir seul son médicament (12).

### 5-4) Rôle d'identification et d'information (12)

L'emballage est un moyen d'identifier le produit et de le différencier rapidement des autres. En effet, les comprimés sont souvent similaires d'une spécialité à une autre et un comprimé sorti de son emballage est difficilement identifiable. Par contre, sur la boîte et sur le blister, le nom du produit avec son dosage est retrouvé.

L'emballage est également un moyen d'information par l'intermédiaire de la notice et des informations figurant sur la boîte. Les renseignements portés sur ces types de conditionnement sont régis pour certains d'entre eux par les autorités de santé. En effet, l'indication, la posologie, les contre-indications, les effets indésirables [...] sont des informations obligatoires à donner au patient.

#### 5-5) Rôle marketing

Le choix du design, des logos et des couleurs relève d'une décision marketing pour satisfaire le patient. Ce rôle est plus important pour les médicaments non remboursés qui peuvent être achetés par le patient sans ordonnance. Cet aspect du conditionnement n'est pas le plus important, notamment pour le patient mais c'est un choix stratégique important pour l'industriel.

### 6) Exigences du conditionnement

#### 6-1) Les exigences qualité

Les matériaux doivent répondre à des cahiers des charges précis définis entre le client et le fournisseur mais ils doivent également répondre à des critères retrouvés dans les monographies spécifiques de la Pharmacopée Européenne.

Les contrôles de début et en cours de lot de conditionnement sont nécessaires. Ils peuvent être coûteux en temps et diminuer la productivité. Néanmoins, l'aspect qualité d'une spécialité pharmaceutique est indispensable et ne doit pas être ressenti comme une contrainte. En effet, le temps pris pour effectuer ces contrôles et les reporter dans le dossier fait partie intégrante du temps de conditionnement. Ainsi, le personnel est sollicité pour vérifier tous les articles de conditionnement entrant dans l'atelier, tous les outils de contrôles utilisés sur la ligne ainsi que toutes les actions effectuées (paramétrage du marquage, test d'étanchéité...).

## 6-2) Les exigences marketing

Le service marketing est très présent lors de la conception du conditionnement. Il réalise des études de marchés afin de choisir la présentation la plus sollicitée par les consommateurs (couleur, graphisme, forme, praticité). Pendant le lancement du produit sur le marché, ce service recueille les opinions des professionnels de santé ainsi que des utilisateurs et peut décider de faire évoluer la présentation (12).

Ces choix sont donc décidés d'un point de vue de l'utilisation et de l'esthétique. Il s'avère que la présentation choisie n'est pas toujours la plus simple à conditionner. Il existe donc des contraintes techniques à résoudre lors de la mise en place d'une nouvelle présentation même pour une modification mineure. Par exemple, un changement de référence du PVC semble avoir un faible impact mais nécessite de régler au mieux les températures de thermoformage et thermoscellage afin d'éviter d'éventuels problèmes d'étanchéité ou de formage.

## 6-3) Les exigences de la production

« Le premier objectif de toutes opérations de conditionnement doit être d'accélérer la productivité en maintenant absolument l'assurance de la qualité... » (13).

Il est nécessaire d'ajuster au mieux les contraintes purement techniques de la production et les contraintes du marché. Pour ce faire, un certain nombre de formats d'AC sont standardisés et choisis en accord avec différents services pour diminuer les coûts et les délais de changement des pièces.

La production a besoin de la présence de certains éléments sur les articles de conditionnement comme par exemple des codes à barres qui les identifient sous un code article. Ces codes à barres font partis des bons à tirer soumis aux fournisseurs. De même, certaines exigences de couleurs des gélules sont faites par le service production afin d'être en mesure de contrôler leur présence par une caméra en ligne.

## II) L'environnement du conditionnement

### 1) Les locaux

La conception et l'agencement des locaux doivent permettre de réduire le plus possible les risques de confusion et de contamination (11). Les locaux sont séparés physiquement, et chaque atelier est identifié par une inscription sur la(es) porte(s). Un système de sécurité d'ouverture des portes peut également être mis en place. C'est-à-dire que si la porte d'un atelier est ouverte, les autres ateliers sont maintenus fermés afin de limiter les risques de contaminations croisées d'un atelier à un autre.

De plus, les locaux, de par leur conception, doivent permettre un nettoyage et un entretien efficace. Il faut éviter la conception de pièce avec des angles ou des parties difficilement accessibles.

Les circuits prévus pour le mouvement du personnel et des matières doivent être simples et rationnels. Par exemple, les ateliers de conditionnement peuvent être équipés de descenseurs qui permettent une alimentation en articles de conditionnement uniquement dans le sens du lieu de stockage vers l'atelier.

« L'éclairage, la température, l'humidité et la ventilation doivent être appropriés afin de ne pas affecter, ..., ni les médicaments..., ni le bon fonctionnement du matériel » (11). Il existe des systèmes de ventilation avec des filtres correspondant à des critères bien précis en fonction de la qualité d'air que l'on recherche. De même des systèmes de différence de pression entre l'atelier et les zones de circulation existent dans ces types de locaux afin de limiter les contaminations croisées. L'air ne circule que dans un sens et ne peut donc pas amener les poussières et les éventuels débris d'un atelier à un autre. L'atelier peut être en surpression par exemple. Le paramètre « humidité » est primordial dans la fabrication des comprimés effervescents.

Ainsi, en fonction de la forme galénique conditionnée, certains paramètres environnementaux vont avoir une incidence plus ou moins importante.

## 2) Le personnel

### 2-1) Qualification

Toute personne se consacrant au conditionnement d'un médicament doit posséder les qualifications, la formation et l'expérience qui conviennent pour lui permettre d'exercer les fonctions qui lui sont attribuées. Elle doit avoir la connaissance des bonnes pratiques de fabrication et des consignes de sécurité (14).

Dans un atelier de conditionnement, trois métiers principaux sont retrouvés :

- le régleur, qui s'occupe de tout problème technique sur les machines ainsi que des changements de formats entre deux lots.

- le conducteur de ligne qui s'occupe du bon déroulement du conditionnement. Il démarre le lot, vérifie et alimente la ligne en articles de conditionnement et réalise les contrôles de début et en cours de lot de conditionnement. C'est également lui qui remplit le dossier de lot.

- les opérateurs de ligne sont une aide pour le conducteur. Ils surveillent le bon fonctionnement des machines, et réalisent les étapes qui ne sont pas automatisées. Leur nombre est variable d'un atelier à un autre en fonction des besoins.

Pour gérer l'ensemble des ateliers, un ou plusieurs agents de maîtrise sont présents. Ils s'assurent du bon fonctionnement de la production dans le respect des BPF et des consignes de sécurité. Ils aident à la résolution des problèmes techniques et logistiques. Leur travail est un travail de proximité au quotidien avec un aspect management non négligeable. Ils reportent leurs remarques et les problèmes rencontrés à leurs responsables.

Les responsables de production sont aussi présents pour faire respecter les BPF au sein de leurs unités de production. Ils prennent les décisions importantes lors de problèmes particuliers et mettent tous les moyens en oeuvre pour produire selon les prévisions avec les

critères de qualité requis. Ils font la liaison avec les autres services (assurance qualité, contrôle qualité, réglementaire, développement et planification).

## 2-2) Formation

Il est très important de former régulièrement les personnes sur leurs consignes de travail et de sécurité. Il est souhaitable également de les sensibiliser au maximum sur leur travail à travers des formations du type : rappel des procédés de fabrication et de leurs paramètres critiques ainsi que du rôle de chaque matière première composant le médicament.

Toute entreprise doit établir un plan de formation du personnel sur les BPF. Ce plan concerne non seulement la formation du personnel débutant, mais aussi la formation continue garantissant la mise à jour des connaissances. Ce plan fait l'objet d'un suivi de réalisation (14).

Il s'avère également indispensable de former le personnel à chaque nouveau document créé comme par exemple la mise en place d'un nouveau logiciel de suivi des arrêts.

## 2-3) Hygiène et vêtements de travail

Le personnel du conditionnement doit respecter des règles d'hygiène personnelle. A cet effet, notamment, il ne doit ni manger, ni mâcher, ni fumer, ni boire dans les locaux destinés à la production et il doit être soumis à des visites médicales périodiques.

En fonction des zones et des types de produits conditionnés, les tenues de travail seront différentes. Cette tenue ne doit pas être portée en dehors des zones de production. Au minimum, la tenue réglementaire doit être constituée par :

- Blouse ou Ensemble Veste – Pantalon ou Ensemble Blouse – Pantalon
- Coiffe
- Chaussures de sécurité
- Cache barbe si nécessaire

- Gants de protection lors de tout contact avec le produit

Les tenues sont différentes si l'atelier est en conditionnement, en nettoyage ou en maintenance. En effet, les opérations sont différentes et il n'est pas permis de garder la même tenue pour les opérations de conditionnement, les opérations de nettoyage ou les interventions techniques. En effet, il existe des risques de contamination croisée entre les deux lots ainsi que des risques d'introduction de particules étrangères.

En plus de ces tenues réglementaires, une protection supplémentaire peut être requise dans certains cas particuliers. Par exemple, il est demandé de porter des gants et un masque lors de la manipulation des marqueurs à jet d'encre. Il est également demandé de porter un casque anti bruit ou des bouchons d'oreilles si le bruit dépasse un certain seuil réglementaire (85dB).

### 3) Les opérations annexes

#### 3-1) Les vides de ligne (ou vides d'ateliers)

Avant toute production, des précautions particulières doivent être prises en ce qui concerne l'examen soigneux préalable de la zone de conditionnement et du matériel. En effet, il est indispensable de s'assurer de l'absence de tout élément étranger et de prévenir ainsi tout risque de contamination croisée entre deux lots de produits finis. La description de cet examen est faite dans des documents appelés vides d'atelier ou vides de ligne. Le personnel habilité effectue ces opérations dans un ordre précis et vise les actions demandées après réalisation. Il est rappelé sur cette feuille le numéro de lot du produit conditionné précédemment et le numéro de lot du produit qui va suivre.

Il existe 3 types de vide de ligne (annexe I) :

- *vide de ligne 1* : changement de lot de PSO mais le produit et la destination (présentation spécifique d'un pays à l'autre) restent identiques. Généralement, les mêmes articles de conditionnement (AC) sont utilisés. De ce fait, ce vide d'atelier est relativement sommaire.

- *vide de ligne 2* : changement de destination avec ou sans changement de lot PSO. Les articles de conditionnement doivent être totalement évacués. Cependant, des articles de conditionnement vierges peuvent être utilisés sur différentes présentations comme les flacons en PET ou le PVC qui forment les blisters.

- *vide de ligne 3* : changement de formule du PSO. C'est un vide d'atelier plus poussé que les deux précédents avec une phase de nettoyage complète. En effet, la contamination croisée entre deux spécialités différentes est un paramètre critique qu'il faut absolument maîtriser. Il faut être certain qu'il n'y a plus aucune trace du produit précédent ni de ces AC.

### 3-2) Le nettoyage

Les produits d'entretien sont rigoureusement choisis en fonction des matières manipulées dans les ateliers et des risques de contamination encourus. Les étapes de nettoyage à effectuer sont décrites dans des procédures. Différents cas sont retrouvés en fonction des produits conditionnés précédemment. Le nettoyage est différent en fonction des vides de ligne et il est spécifique aux équipements.

Il existe plusieurs procédures de nettoyage en fonction des paramètres cités ci-dessus mais également en fonction de l'objectif visé. L'atelier est nettoyé après le départ d'une équipe, il est nettoyé également entre chaque vide de ligne (3 types de nettoyage), après un changement de format (cf. 3-3), après une semaine de maintenance ou après un incident particulier survenu au cours du conditionnement. Chaque cas est différent et l'assurance qualité peut être consulté en cas de problèmes spécifiques.

### 3-3) Les changements de format

Un changement de format correspond aux différentes pièces nécessaires aux équipements d'une ligne de production. Il permet d'assurer un conditionnement adapté d'une forme pharmaceutique. Ces pièces sont changées pour s'adapter au format du conditionnement choisi. Par exemple : sur la ligne 1, il était conditionné des gélules à raison de huit gélules par blister et deux blisters par boîte sans prédécoupe. Il est prévu maintenant de conditionner des comprimés à raison de dix comprimés par blister et d'une plaquette par boîte avec prédécoupe. La forme pharmaceutique, la taille des blisters et la découpe sont amenées à changer. Il est nécessaire de changer les pièces de la machine et de faire les réglages nécessaires. Ce type d'opération peut avoir un délai relativement long (une dizaine d'heures).

### III) Présentation d'une ligne de conditionnement de formes sèches : exemple des comprimés et gélules

#### 1) Généralités

L'exemple que nous retrouvons dans ce document est rapporté de l'expérience d'un stage dans un laboratoire pharmaceutique américain.

Les comprimés et les gélules sont deux formes pharmaceutiques dites « sèches », retrouvées sous plusieurs présentations de conditionnement primaire :

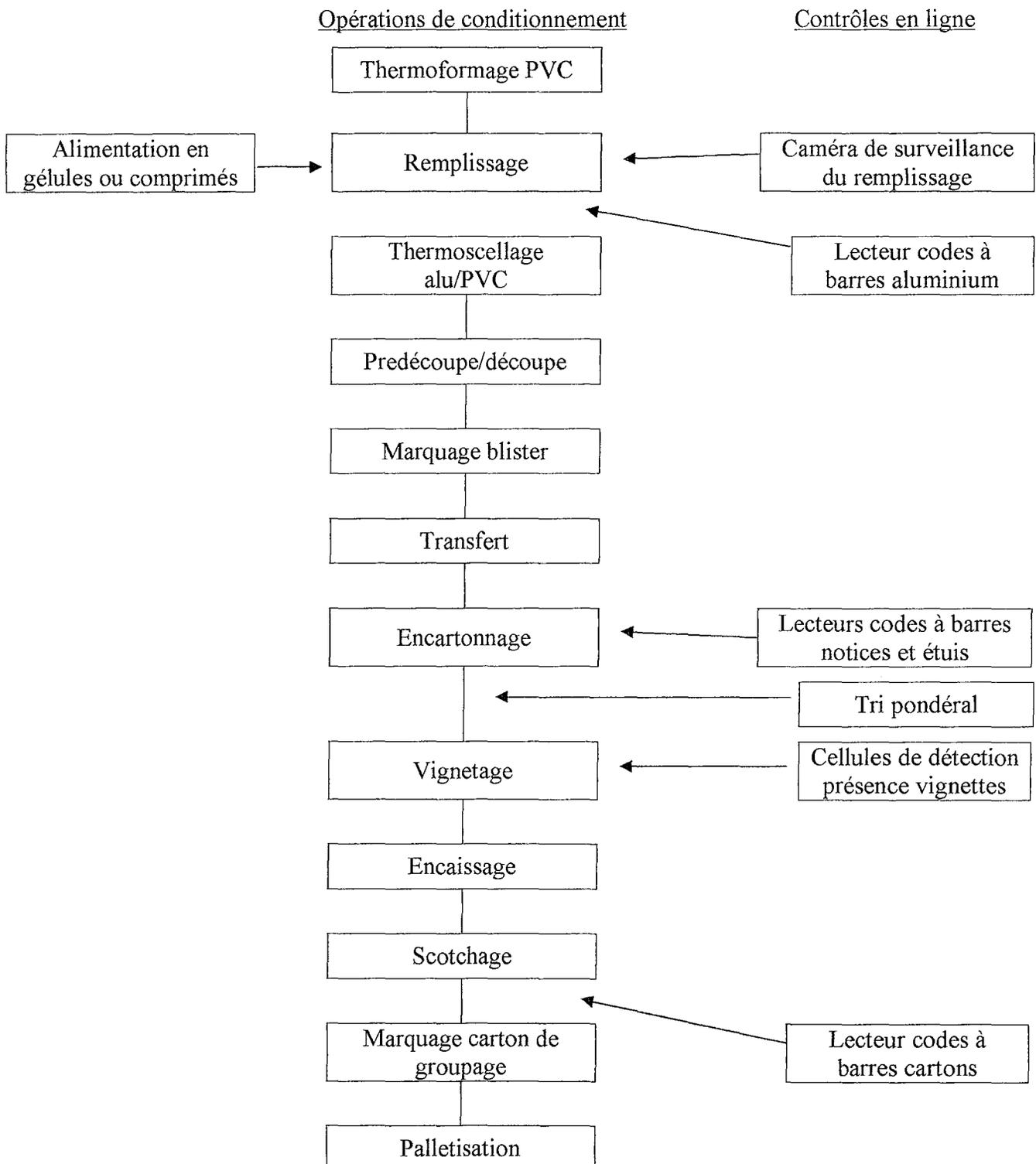
- en blisters (complexe aluminium/PVC)
- en strips (complexe aluminium/aluminium)
- en pilulier ou tube (plastique, verre ou aluminium)
- en boîte PVC
- en flacon (PVC ou verre)

Suivant les destinations, les présentations peuvent être différentes. En effet, les besoins hospitaliers sont différents des besoins des particuliers. Ainsi, on peut distinguer quatre grandes catégories de présentation :

- la présentation destinée aux patients particuliers dite « vente France » ;
- la présentation destinée aux médecins (échantillons médicaux avec vignette spécifique) ;
- la présentation destinée aux patients hospitaliers (boîtes de grande contenance avec des blisters pouvant être prédécoupés pour une présentation unitaire) ;
- la présentation destinée à l'export.

## 2) Logigramme de conditionnement d'une ligne de mise sous blisters

Voici un exemple de logigramme qui est retrouvé sur les lignes de mise sous blisters et qui permet d'avoir un aperçu général du fonctionnement de l'atelier.



Nous allons maintenant détailler chaque étape de ce logigramme.

### 3) Alimentation en gélules ou comprimés

Cette étape est appelée aussi étape de répartition du PSO. Les unités galéniques sont amenées sur la ligne de conditionnement après le formage du PVC et avant le soudage avec l'aluminium. L'arrivée de ces gélules ou comprimés peut être effectuée mécaniquement par des tapis roulants par exemple mais aussi par simple phénomène de gravité en plaçant le PSO en hauteur (figure 1). Dans ce cas, des systèmes de trémie d'alimentation relient le PSO au conditionnement. Ensuite, des systèmes de remplissage et de distribution permettent aux comprimés ou gélules de remplir les alvéoles de PVC thermoformé.

Alimentation en gélule par gravité



Figure 1 : alimentation de la ligne en gélules

Dans le cas de l'alimentation par gravité, les gélules ne sont pas stockées dans l'atelier de conditionnement mais dans une zone d'approvisionnement. Ce système permet d'amener le PSO en ligne sans manipulation et diminue ainsi le risque de contamination humaine. Les conteneurs situés à l'étage sont remplis régulièrement afin de fonctionner en continu.

#### 4) Le conditionnement primaire

##### 4-1) La thermoformeuse

Un schéma de thermoformeuse est présenté en annexe II.

##### 4-1-1) Rôle

Le rôle de la thermoformeuse est de former les blisters pleins :

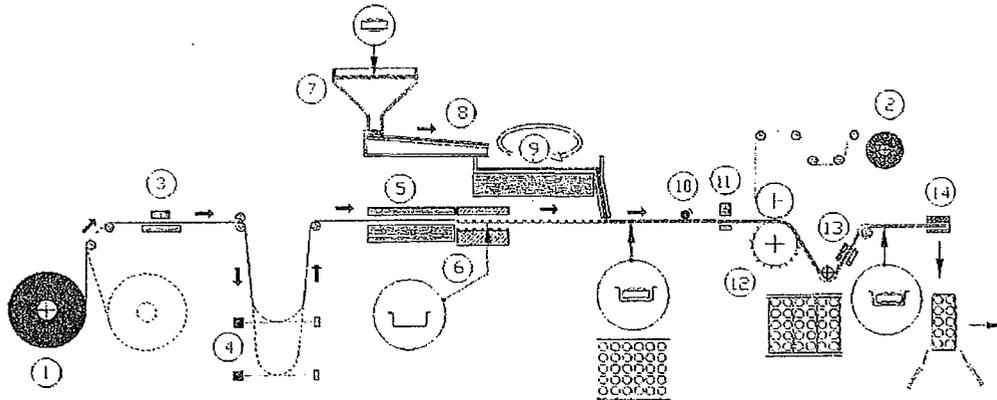
PVC + produit + aluminium.

Ces blisters doivent répondre aux critères de qualité requis, c'est-à-dire :

- avoir une taille et une forme définie (décrit dans le dossier d'AMM)
- être rempli de forme galénique
- être protecteur (étanche ou opaque)

#### 4-1-2) Principe de fonctionnement

La figure 2 ci-dessous nous permet de comprendre les différentes étapes d'un équipement pour le thermoformage.



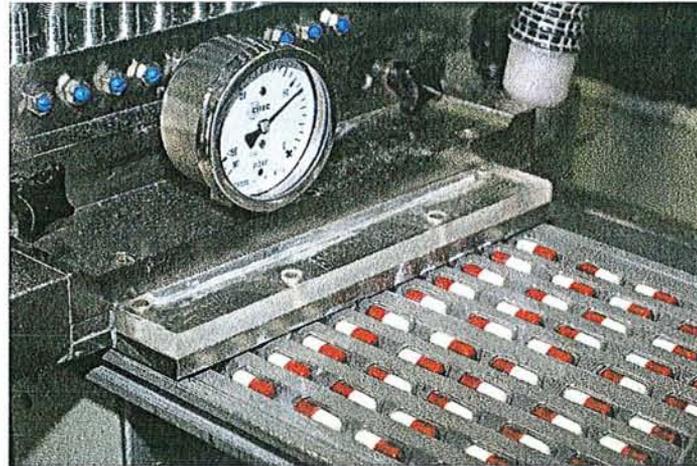
- |   |   |
|---|---|
| 1 . Rouleau support                         | 8 . Vibreur, dépoussiéreur, trieur      |
| 2 . Rouleau d'operculage                    | 9 . Poste de distribution des comprimés |
| 3 . Raccordement des rouleaux support       | 10 . Brosse d'arrasage                  |
| 4 . Régulation de l'avance de bande support | 11 . Poste de contrôle de remplissage   |
| 5 . Préchauffage (pour thermoformage)       | 12 . Poste d'operculage                 |
| 6 . Poste de formage des alvéoles           | 13 . Poste de compostage des blisters   |
| 7 . Trémie d'alimentation                   | 14 . Poste de découpe blister           |

**Figure 2 : machine de thermoformage pour comprimés (5)**

Le PVC est une matière thermoplastique (5), c'est-à-dire qu'il se ramollit sous l'action de la chaleur et se fige par refroidissement. Cette opération ne fait pas intervenir de réaction chimique.

Le PVC vierge est amené sous des plaques de thermoformage qui le moulent sous forme d'alvéoles dont la taille (longueur et profondeur) correspond aux comprimés et gélules à conditionner. Tout d'abord ce PVC passe sous des plaques de préchauffe. La température du PVC augmente et lui permet de se ramollir. L'étape suivante le place sous des plaques de formage où de l'air comprimé est soufflé et oblige le PVC à prendre la forme du moule. On passe d'une étape à l'autre grâce à un pas machine. C'est une distance d'avancement défini.

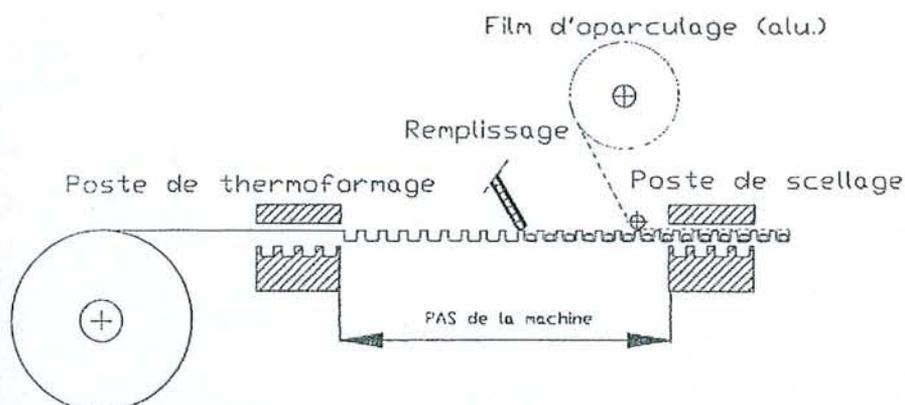
Ce PVC formé chemine sur la ligne jusqu'au poste de remplissage. Les gélules ou comprimés viennent ensuite combler les espaces créés, et l'ensemble est amené au poste de scellage (figure 3).



**Figure 3 : alimentation en gélule**

L'aluminium est lui aussi acheminé jusqu'au poste de scellage à partir de rouleaux et sous forme de feuilles imprimées. Il est scellé par chauffe au PVC. C'est l'étape de thermoscellage ou d'operculage. L'épaisseur de la feuille d'aluminium est une caractéristique très importante. En effet, cette épaisseur doit être suffisante pour assurer le compromis entre la résistance, la porosité, la rupture et la maniabilité pour la prise du médicament (5).

Lors de notre stage, nous avons pu observer que toutes les thermoformeuses adoptent ce principe : thermoformage par air comprimé à plat et scellage à plat (figure 4).



**Figure 4 : thermoformage par air comprimé à plat et scellage à plat (5)**

C'est un principe discontinu puisque le formage et le scellage se font par plaque et donc par « pas machine ».

#### 4-1-3) Les principales problématiques

Les points critiques de l'étape de thermoformage sont de 3 ordres :

- Au niveau du poste de thermoformage.

La température choisie pour la préchauffe est critique. Si le PVC n'est pas assez préchauffé, il ne sera pas assez ramolli pour se former correctement et les alvéoles ne seront pas régulières. Cela pose bien évidemment des problèmes au niveau du remplissage et provoque des défauts d'aspect du blister.

Si par contre, la préchauffe est trop élevée, le risque est de perforer le PVC lors du formage parce qu'il est trop fragilisé. C'est une des raisons pour laquelle des tests d'étanchéité sont réalisés pendant le conditionnement.

En fonction du PVC (qualité fournisseurs), les températures sont sensiblement différentes. Il est donc impératif de veiller à la qualité des articles de conditionnement avant leur utilisation. La pression de l'air comprimé est aussi un paramètre à surveiller. Par exemple, si la pression est insuffisante, l'alvéole sera mal formée.

- Au niveau du poste de remplissage.

Comme vu précédemment, les formes galéniques arrivent par des canaux. Il arrive que certains canaux qui amènent les gélules se bouchent. Dans ce cas, des blisters peuvent comporter des gélules manquantes. Pour les comprimés, la problématique retrouvée le plus souvent concerne des comprimés cassés retrouvés dans un blister.

Pour résoudre ces défauts dits non acceptables, il a été installé en ligne des caméras qui contrôlent tous les blisters.

- Au niveau du poste de scellage.

Le paramètre critique est la température. Pour avoir l'assurance d'un blister fermé étanche et conforme au cahier des charges, il est réalisé à une fréquence donnée des tests d'étanchéité sur le nombre de blisters correspondant à un pas machine.

En ce qui concerne les gélules, le phénomène d'électricité statique représente un problème majeur. Plus la gélule est légère, plus elle sera soumise à ce phénomène. Les gélules peuvent « voler » ou légèrement se déplacer entre le remplissage et le scellage. Des gélules écrasées ou ouvertes sont retrouvées dans le blister ultérieurement.

En ce qui concerne les comprimés, le problème principal concerne les comprimés cassés. Lors du remplissage, ils sont brossés pour enlever les poussières puis ils passent par des grilles trouées permettant d'éliminer la majorité des comprimés cassés (le contrôle par la caméra est une solution pour diminuer ce phénomène). Normalement, un comprimé cassé dans le sens vertical doit être détecté par la caméra mais un comprimé cassé dans le sens longitudinal ne l'est pas.

Plaques de préchauffe

Plaques de formage

Poste de scellage



Figure 5 : thermoformeuse Uhlmann

Zone de prédécoupe / découpe

#### 4-2) Les opérations annexes

##### 4-2-1) Le marquage

Le marquage a pour rôle d'indiquer le numéro de lot, la date de fabrication (si nécessaire) et la date de péremption.

La préparation des marqueurs en début de lot est une étape critique. Ils sont contrôlés avant démarrage. En effet, un numéro de lot ou une date de péremption incorrecte nécessite le tri manuel de toutes les unités de conditionnement et un reconditionnement partiel du lot dans le meilleur des cas.

Il existe plusieurs types de marquage (laser, jet d'encre, embossage, empreinte à chaud). Ceux utilisés sur la ligne type étudiée sont le marquage par embossage et le jet d'encre.

L'embossage est le passage d'un AC entre deux rouleaux presseurs (ex : blister ou étui). Sur ces rouleaux, les caractères des numéros de lot et de la date de péremption sont en relief et marquent le conditionnement par une action mécanique (pression). Les risques sont le dévissage des rouleaux et la chute d'un caractère.

Le marquage par jet d'encre s'effectue à l'aide d'une buse qui envoie l'encre sous haute pression. Le jet d'encre est plus souvent utilisé lorsque chaque unité du blister doit être marquée (notamment les unités destinées aux hôpitaux). C'est aussi un marqueur qui permet d'avoir des cadences plus rapides. Les risques sont des problèmes de buses bouchées et donc de marquages illisibles, voire absents dans certains cas.

#### 4-2-2) Le poste prédécoupe / découpe

Cette opération permet de donner leur forme définitive aux blisters. En effet, après le poste de scellage, c'est sous forme d'une laize scellée que se trouve le produit ; il faut la séparer en unités définies pour les introduire dans le conditionnement secondaire.

La coupe est réalisée selon le format désiré (blister de 6, 8, 10 ...). La prédécoupe est utile pour pouvoir séparer toutes les unités (gélules ou comprimés). Cela est souvent le cas pour les modèles hospitaliers. En effet, les boîtes conditionnées sont de taille importante et chaque unité galénique peut être individualisée sans la sortir de son emballage protecteur. Cela permet à la pharmacie de l'hôpital de distribuer le nombre exact de médicaments nécessaires par service. Un autre exemple est celui des stupéfiants qui doivent être déconditionnés en officine afin de distribuer le nombre exact d'unités au patient.

Suivant la configuration de la ligne, l'ordre dans lequel s'effectuent les différentes étapes : prédécoupe-marquage-découpe n'est pas forcément identique.

Une fois le blister formé et marqué, il est transféré à l'aide d'un tapis jusqu'à l'encartonneuse qui va réaliser le conditionnement secondaire.

## 5) Le conditionnement secondaire

### 5-1) L'encartonneuse

Un schéma est présenté en annexe III.

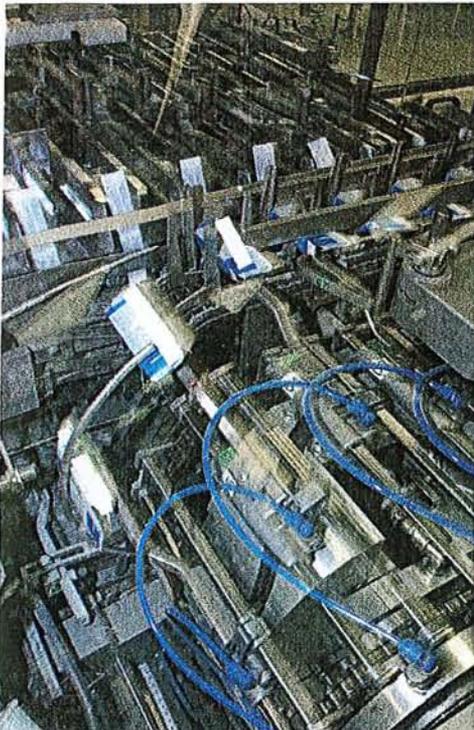
#### 5-1-1) Rôle

L'objectif de cette étape est d'introduire les blisters et la notice dans leur étui. Pour cela, la machine dispose de magasins à étuis et à notices.

#### 5-1-2) Principe de fonctionnement

Le blister est amené par le tapis de transfert dans un magasin blisters. Ce magasin va distribuer un nombre de blisters déterminé dans un emplacement appelé godet. En effet, si le produit fini doit être constitué de trois blisters, le magasin va lâcher trois blisters dans un emplacement spécifique. Ces blisters empilés avancent ensuite sur un tapis.

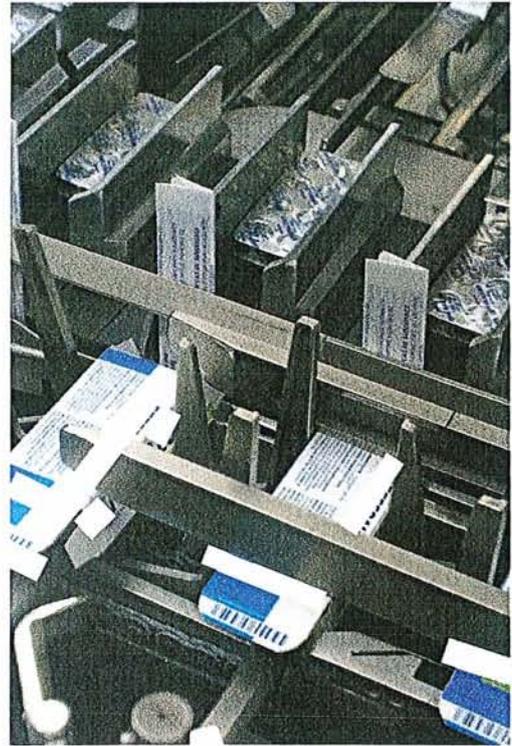
**Figure 6 : mise en forme des étuis**



Une cellule de détection va transmettre un signal au magasin notice quand les blisters arrivent. Une notice, pliée en ligne par une plieuse à notice intégrée à l'encartonneuse, est positionnée face aux blisters.

Le positionnement de la notice face aux blisters va appeler un étui. L'étui à plat est prélevé du magasin et est ouvert en ligne (figure 6). L'étui est donc lui aussi placé face aux blisters et à la notice (figure 7).

L'ensemble blisters / notice est placé par un poussoir dans l'étui. Les bords des étuis sont ensuite pliés après avoir été marqués.



**Figure 7 : positionnement des AC avant l'introduction dans l'étui**

### 5-1-3) Principales problématiques

Les problèmes les plus fréquemment rencontrés sont des problèmes de bourrage de notices dans l'encartonneuse ou l'absence d'une notice dans la boîte. En effet, si la notice tombe entre la cellule qui la détecte et son introduction avec les blisters dans l'étui, il y a un risque d'absence notice. Pour résoudre ce problème, il existe des outils de contrôle en aval de l'encartonneuse qui permettent de vérifier l'intégrité du produit fini. Il existe néanmoins des problèmes d'absence de blister, des problèmes de fermeture boîte et des problèmes de marquage.

Une autre problématique pourrait être l'introduction d'étuis ou notices non-conformes à l'ordre de fabrication. L'encartonneuse ne fait pas la différence entre une notice écrite en français ou en anglais si la taille est identique. Ce ne sont pas des problématiques techniques liées à la machine mais c'est un problème qui peut arriver lors du conditionnement secondaire. Il existe là aussi des outils de contrôle en ligne des AC.

## 5-2) Les opérations annexes

### 5-2-1) Le marquage

Des rouleaux presseurs pour embosser l'étui sont présents dans l'encartonneuse. Les informations demandées par les autorités de santé sont les mêmes que celles figurant sur le blister, à savoir, le numéro de lot et la date de péremption. Pour certains pays, la date de fabrication est également requise.

**Figure 8 : une vignetteuse**

### 5-2-2) La vignetteuse

La vignetteuse permet de disposer automatiquement une vignette autocollante sur la boîte en sortie d'encartonneuse. C'est en quelque sorte une étiqueteuse équipée pour la pose de vignettes pharmaceutiques.

Des cellules de détection permettent de détecter une vignette sur le rouleau ou en aval de l'étiqueteuse sur la boîte.



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

## 6) Le conditionnement tertiaire

### 6-1) Les encaisseuses

#### 6-1-1) Le rôle

Les encaisseuses regroupent les étuis en caisses pour l'expédition. Cette caisse ou carton est ensuite scotché et marqué avant d'être placé sur la palette.

#### 6-1-2) Principe de fonctionnement

Les cartons sont livrés à plat. La machine met en forme le carton à l'aide de bras à ventouses pendant que les étuis s'empilent en plusieurs couches. Le fond du carton est plié puis les étuis sont ensuite insérés dans le carton qui continue sa course, prêt à être fermé. Il est ensuite fermé par des bandes collantes.

L'encaissage peut être manuel, semi automatique (il faut former le carton et l'accompagner jusqu'à la fermeture mais l'insertion des étuis est automatique) ou complètement automatisé.

Les principales problématiques sont au niveau du banderolage (fermeture à l'aide de bandes autocollantes), du marquage (jet d'encre ou rouleaux encreurs) et au niveau de la fermeture (pliage des rabats).

### 6-2) Les palettiseurs

#### 6-2-1) Le rôle

Placé en fin de ligne de conditionnement, le palettiseur permet de mettre les cartons sous forme de palettes. Il suit des plans définis qui sont optimisés pour permettre un gain de place et une bonne stabilité (ceci est nécessaire pour l'expédition et le stockage).

## 6-2-2) Principe de fonctionnement

Le palettiseur effectue par définition ce qu'on appelle la palettisation. C'est-à-dire qu'un bras mécanique prend les cartons dans leur ordre de sortie et les place sur la palette dans la configuration demandée.

Les incidents qui surviennent sont généralement des cartons écrasés ou partiellement abîmés par les bras mécaniques. Dans ces cas, les étuis sont reconditionnés dans un nouveau carton. Il faut veiller en début de lot à ce que le bon plan de palettisation soit choisi. Il est spécifique aux produits, à la taille des cartons et des palettes.

La palettisation peut se faire de façon manuelle.

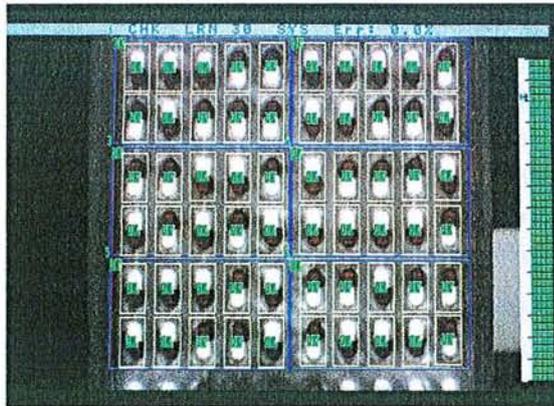
## 7) Les contrôles en cours

### 7-1) Les contrôles en ligne automatisés

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

#### 7-1-1) La caméra

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



**Figure 9 : écran de la caméra de surveillance**



**Figure 10 : atelier de conditionnement**

Au cours du conditionnement, le contrôle de cette caméra s'effectue en vérifiant la détection d'un blister où il manquerait une gélule ou un comprimé, et sa bonne éjection. Toutes les pistes de lecture de la caméra sont testées en enlevant manuellement une unité. La fréquence du test est variable mais il est réalisé au minimum en début de lot.

#### 7-1-2) Les cellules de détection

Les cellules de détection sont nombreuses et présentes à différents points stratégiques de la ligne de conditionnement. Des cellules permettant de mettre en évidence un mauvais raccord d'aluminium peuvent être mises en place. En effet, si l'aluminium est décalé par rapport au PVC formé, les informations imprimées ne seront pas en phase avec les alvéoles et les découpes effectuées.

Il existe d'autres cellules qui détectent la présence du bon nombre de blisters à introduire dans l'étui : c'est la hauteur des blisters empilés avant leur introduction dans l'étui qui est contrôlée.

Il existe également des cellules de détection de présence de la notice ou de l'étui juste avant l'introduction des blisters dans cet étui.

Il existe des cellules de détection des vignettes (soit sur le rouleau de vignette, soit directement sur la boîte après son dépôt) ainsi que des cellules détectant la présence des sceaux sécuritaires.

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

### 7-1-3) Les lecteurs de codes à barres

Ces lecteurs sont mis en ligne afin de contrôler tous les articles de conditionnement utilisés. Chaque AC possède un code à barres, correspondant à son code article, qui est lu par le lecteur. S'ils sont incorrects ou illisibles, le produit fini est éjecté. Si plusieurs codes à barres consécutifs sont mauvais, l'équipement va s'arrêter.

Il existe donc des lecteurs de codes à barres pour les complexes imprimés, pour les étuis et notices et pour les cartons de groupage. Sur le lieu de mon stage, les vignettes ne sont pas encore équipées de codes à barres permettant d'être lus par les systèmes actuels.

Les lecteurs de codes à barres nécessitent d'être reprogrammés à chaque début de lot (nouveaux AC avec de nouveaux codes articles). Cette programmation est importante car si une erreur est commise à ce niveau, le lecteur ne fait pas son travail et il existe un risque de contamination croisée des AC. De plus, les contrôles manuels sont allégés car le lecteur tient lieu de contrôleur.

Ces lecteurs sont contrôlés au minimum en début et en fin de lot pour valider toute la période de conditionnement. Le contrôle s'effectue de la manière suivante : une vignette leurre ou un code à barre barré (cela dépend des procédures) est passé et la détection et la bonne éjection de l'objet incriminé est vérifié.

**Figure 11 : lecteur de codes à barres étuis**

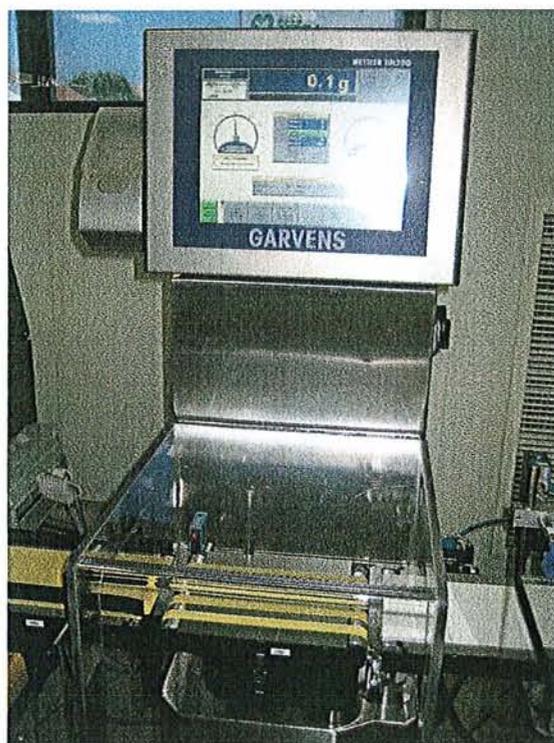


Enfin, plusieurs leurres ou codes barrés sont passés pour vérifier l'arrêt de la machine testée.

### 7-1-3) La trieuse pondérale

La trieuse pondérale est un outil de contrôle du produit fini. Elle mesure la masse du médicament en ligne. Elle détecte une variation de masse par rapport à une moyenne fixée en début de lot de conditionnement. Des tolérances sont fixées au-delà desquelles l'éjection du produit fini a lieu.

Les PF dont la masse s'écarte trop des variations tolérées sont éjectés. Les étuis sont déconditionnés et les blisters vérifiés visuellement. S'ils sont corrects, ils sont déconditionnés et éventuellement replacés sur la ligne de conditionnement toujours en amont de la trieuse.



**Figure 12 : trieuse pondérale Garvens**

Ainsi, les trieuses pondérales sont utilisées pour s'assurer de la présence de la quantité requise de produit dans le conditionnement primaire et/ou de la totalité des composants dans le conditionnement secondaire.

Après études, certaines variations sont admises. En effet, le contexte environnemental ne permet pas toujours de détecter l'absence d'une unité. Par exemple, pour les comprimés ayant une masse très faible ou quand le modèle conditionné est très lourd (ex : vente hôpital, boîte de 100 comprimés) il n'est pas toujours sûr de détecter à l'unité.

Ces équipements doivent, au minimum, permettre la détection des composants majeurs du conditionnement (flacons, blisters etc...). Ils doivent par ailleurs contrôler cent pour cent des unités. Ces équipements en ligne sont recommandés plutôt que des systèmes manuels ne

permettant pas de contrôler l'ensemble des boîtes. La trieuse pondérale n'effectue aucune action sur le produit fini.

## 7-2) Les contrôles manuels

### 7-2-1) Les contrôles statistiques

Les contrôles statistiques sont effectués sur le produit fini. Les plans et les règles d'échantillonnage pour les PF sont fixés selon une norme AFNOR (15). Le personnel en atelier prélève ainsi un nombre d'échantillons fixé à des fréquences données et vérifie la conformité du produit sur plusieurs critères : lisibilité, marquage, conformité du produit, propreté, présence du bon nombre de blister, [...]

### 7-2-2) Les tests d'étanchéité

Des tests d'étanchéité seront effectués régulièrement au sein même de l'atelier de conditionnement. Le test est réalisé sur 60 secondes avec une dépression de 0,4 bar. L'opérateur prélève l'équivalent d'un cycle de thermoscellage et immerge les blisters dans le caisson à vide rempli (eau et bleu de méthylène). A la fin du test, il sèche les blisters avec du papier absorbant et vérifie visuellement l'absence d'eau colorée dans les alvéoles.

Le dossier de lot permet le suivi du conditionnement et assure la traçabilité des opérations effectuées. Nous allons maintenant détailler les fonctions et le contenu d'un dossier de lot de conditionnement.

# Le dossier de lot : outil de traçabilité du conditionnement

## I) La traçabilité du conditionnement

### 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 (16).

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... (17)

### 2) Les outils de traçabilité

#### 2-1) Les prélèvements pour l'échantillothèque

L'échantillothèque est l'endroit où les échantillons de produits finis de chaque lot sont conservés et répertoriés. Tous les lots produits y sont retrouvés. Les échantillons sont prélevés en début, milieu et fin de conditionnement pour avoir une représentativité du lot. Ainsi, s'il s'avère qu'un problème particulier sur ce lot est détecté après la mise sur le marché par exemple, il est possible de contrôler les échantillons gardés.

## 2-2) Les cahiers de route

Les cahiers de route sont présents dans l'atelier de conditionnement et ne sont jamais déplacés. Leur rôle est de tracer tout ce qui se passe dans l'atelier. Ainsi l'heure du début du conditionnement, le type de spécialité conditionnée et son numéro de lot sont inscrits. La fin du conditionnement est également tracée. Il est également précisé tous les nettoyages effectués, les vides de ligne, les changements de format et les différentes interventions sur les machines (maintenance par exemple). Il est essentiel, dans un souci de qualité optimale de savoir qui a fait quoi, où et quand dans l'atelier. De plus, les ateliers fonctionnent souvent en continu, c'est-à-dire que plusieurs équipes se succèdent. Le cahier de route permet de savoir ce qui a été fait lorsqu'une nouvelle équipe arrive.

Ces précautions permettent d'avoir l'historique d'un lot de conditionnement et de le retrouver en cas d'incident.

## 2-3) Les logiciels de suivi

De plus en plus de systèmes informatisés sont installés. En effet, les données peuvent être conservées plus longtemps sans détérioration. Elles peuvent être également plus vite transmises et analysées. De plus, l'utilisation est généralement plus simple, plus rapide et plus sécurisée.

### 2-3-1) Logiciel GPAO

Les systèmes de GPAO sont des systèmes de gestion de la production assistée par ordinateur. Ils permettent de planifier la production avec les ressources matérielles, financières et humaines disponibles. Au delà de l'aspect production pure, les systèmes de GPAO gèrent toutes les entrées et sorties de produits : de la matière première au produit fini stocké. Ce système permet de tracer chaque lot produit d'un bout à l'autre de la chaîne de production.

### 2-3-2) Logiciel de suivi des arrêts

A chaque arrêt, même minime, une personne de l'atelier (le plus souvent le conducteur de ligne) répertorie la cause et la durée de l'arrêt dans ce logiciel. Ces données exploitées permettent de connaître les causes de non productivité d'un atelier et de repérer les plus fréquentes et les plus coûteuses en terme de personnel et de durées d'arrêt. C'est un outil d'indicateur de qualité qui peut permettre de s'améliorer.

### 2-3-3) Logiciel de lancement des heures

C'est un logiciel permettant de gérer les absences et pauses du personnel. C'est un outil de traçabilité du temps de travail afin de mieux calculer le coût de la production en terme de ressources humaines.

## II) Le dossier de lot

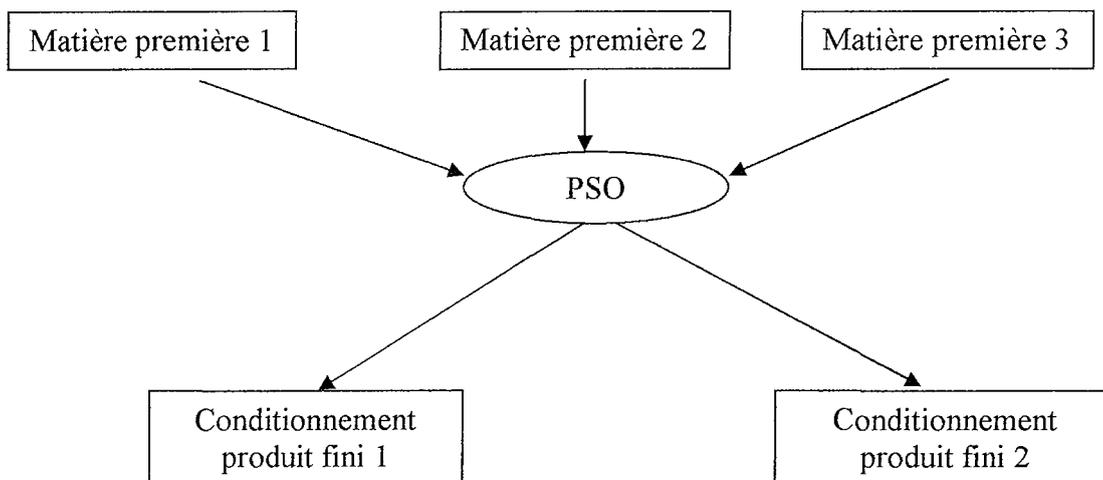
### 1) Définition

#### 1-1) Notion de lot

Un lot est une quantité définie d'un produit fabriqué considéré comme homogène. La notion de lot est essentielle. Elle permet de savoir avec quelles matières premières et quelles ressources humaines et techniques a été réalisé un lot (18).

Tout ce qui se passe pendant un lot de conditionnement est décrit dans le dossier de lot.

Un lot de conditionnement ne peut pas être constitué par plusieurs lots de fabrication (lot PSO). Par contre, avec un lot de fabrication, plusieurs lots de conditionnement (différentes destinations) peuvent être effectués. (figure 13)



**Figure 13 : schéma explicatif du fractionnement des lots**

Un numéro de lot est donné à chaque étape de la production pour toutes les matières entrant en jeu (numéro de lot des matières premières, des articles de conditionnement, numéro de lot de fabrication et numéro de lot de conditionnement). Tous ces numéros permettent une bonne traçabilité de la production du médicament.

Par conséquent, un dossier de lot de conditionnement n'est rattaché qu'à un seul numéro de lot de fabrication mais peut comporter plusieurs numéros de lot de conditionnement (différentes destinations).

#### 1-2) Document soumis aux BPF

Le dossier de lot peut être aussi bien un document papier qu'un support informatique. Dans notre cas, il s'agit d'un document papier.

C'est un document BPF et il doit suivre les lignes directrices suivantes (11) :

- « De bons documents sont un élément essentiel du système d'assurance de la qualité. Des écrits clairs évitent les erreurs inhérentes aux communications verbales et permettent de retracer l'historique d'un lot. Les spécifications, les formules de fabrication, les instructions de fabrication et de conditionnement [...] ne doivent pas contenir d'erreur et doivent être disponibles par écrit et tenus à jour. La lisibilité d'un document est d'importance capitale. »

- « Le fabricant doit disposer de documents préétablis relatifs aux opérations et aux conditions générales de fabrication et de documents particuliers à la fabrication de chaque lot. Cet ensemble de documents doit permettre de retracer l'historique de chaque lot fabriqué. Les documents relatifs à un lot doivent être conservés au moins un an après la date de péremption du lot concerné et au moins 5 ans après la libération d'un lot. »

- « ils doivent être présentés de façon ordonnée et être faciles à vérifier. »

- « Les documents doivent être régulièrement révisés et tenus à jour »

Pour répondre à ces exigences, l'entreprise chez laquelle nous avons effectués notre stage rédige une procédure de gestion des dossiers de lot.

### 1-3) Composition

Le dossier se compose de premières pages obligatoires et nécessaires pour le conditionnement. Nous allons décrire l'intégralité de la composition du dossier pour en comprendre ses rôles.

#### → **Page de garde**

La page de garde précise le nom du produit et son code GPAO.

Le conducteur de ligne remplit ensuite cette page en précisant plusieurs informations :

- le numéro de lot de fabrication du PSO ainsi que sa date de fabrication ;
- les références des produits conditionnés. Les références signifient : date, destination, numéro de lot de conditionnement, marquage appliqué et date de péremption ;
- si le PSO ou vrac est terminé ou non (case à cocher).

Enfin, les responsables de conditionnement et d'assurance qualité signent pour valider la conformité du dossier après l'avoir vérifié.

#### → **Instruction de conditionnement** (annexe IV)

Ce document est fixe et spécifique à un produit. Il existe autant d'instructions de conditionnement disponibles que de références enregistrées. Cette fiche nous donne toutes les informations concernant la façon de conditionner le médicament. On y trouve :

- le libellé de l'article avec la forme pharmaceutique ou le cas échéant son dosage ;
- les articles et le code GPAO ;
- le délai de péremption ;
- la quantité de PSO dans le conditionnement primaire (ex : nombre de comprimés par blister) ;
- la quantité de conditionnement primaire dans le secondaire (ex : nombre de blisters dans un étui) ;

- le nombre de conditionnements secondaires dans le tertiaire (ex : le nombre de boites dans le carton de groupage) ;
- les instructions de marquage sur les 3 types de conditionnement (blisters, étuis, cartons) ;
- le nombre de boîtes à prélever pour l'échantillothèque ;
- le plan de palettisation.

→ **Ordre de fabrication**

L'ordre de fabrication est créé pour un lot de conditionnement. Il indique la quantité à produire pour le lot : il donne la gamme opératoire ainsi que la nomenclature de tous les articles de conditionnement, c'est-à-dire leur quantité et le code article correspondant. Il donne également le numéro du lot de conditionnement à appliquer.

→ **Vide d'atelier** (annexe I)

Le personnel habilité effectue ces opérations dans un ordre précis et vise les actions demandées après réalisation. Il est rappelé sur cette feuille le numéro de lot du produit conditionné précédemment et le numéro de lot du produit qui va être conditionné ensuite.

→ **Corps du dossier où les informations sont recueillies**

Le bulletin officiel des BPF nous donne une liste d'informations qui sont obligatoires à fournir et à tracer dans le dossier de lot :

- le nom du produit ;
- la(les) date(s) et heures des opérations de conditionnement ;
- le nom du responsable effectuant les opérations de conditionnement ;
- les initiales des opérateurs des différentes étapes importantes ;
- les relevés des vérifications portant sur l'identité et la conformité aux instructions de conditionnement y compris les résultats des contrôles en cours de conditionnement ;
- des indications sur les opérations de conditionnement effectuées, y compris les références du matériel et des lignes de conditionnement utilisées ;

- si possible, des échantillons des articles de conditionnement imprimés utilisés, avec les modèles des codes de lot, des dates de péremption et de toute surimpression ;
- des notes portant sur tout problème particulier, y compris les précisions sur tout écart par rapport aux instructions de conditionnement avec, dans ce cas, l'autorisation écrite du responsable ;
- les quantités et le numéro de référence ou marque d'identification de tous les articles de conditionnement imprimés ainsi que les produits vrac fournis, utilisés, détruits ou retournés au stock et les quantités du produit obtenu, avec le bilan comparatif.

En suivant la réglementation américaine : guide 'current Good Manufacturing Practices' (cGMP) (19), il est possible de conforter ou compléter la réglementation européenne des BPF. Le paragraphe 211.188 qui traite du dossier de lot comporte une différence par rapport aux BPF. Elle concerne les contrôles des installations de conditionnement. Les cGMP précisent de tracer le contrôle des installations de conditionnement et d'étiquetage avant et après utilisation alors que les BPF ne précisent pas de le faire après.

## 2) Les objectifs

### 2-1) Traçabilité de l'historique d'un lot

Le dossier de lot permet de reconstituer dans son intégralité le déroulement de toutes les opérations de conditionnement effectuées sur un lot. Ainsi, l'analyse du dossier de lot peut permettre d'établir l'origine d'un défaut en cas de réclamation. Dans ce cadre, si un défaut est observé sur un produit fini et qu'il est consécutif à un défaut d'article de conditionnement par exemple, les lots de PF ayant utilisés le même lot d'AC pourront être facilement retrouvés et contrôlés. Cependant des tests et contrôles sont réalisés sur les AC avant leur utilisation en atelier de conditionnement par le Contrôle Qualité.

Pour un lot de 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.

## 2-2) Assurance de la conformité des opérations effectuées

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 : la bonne instruction de conditionnement et le bon ordre de fabrication ont été suivis.

## 2-3) Assurance de la conformité des résultats des contrôles

Le dossier de lot est un moyen de s'assurer que les résultats des contrôles sont conformes aux spécifications énoncées dans le dossier d'AMM (20).

Dans le dossier, figurent les normes imposées à ne pas dépasser pour assurer un conditionnement conforme aux spécifications de l'AMM. Ainsi, en cours de production, si une valeur hors norme est détectée, des mesures seront prises afin de continuer le conditionnement du lot dans de bonnes conditions.

De plus, l'examen du dossier par l'assurance qualité permet au pharmacien responsable d'accepter ou de refuser la libération du lot. En effet, « 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 » (11).

## 2-4) 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.

## 2-5) Exploitation à long terme des données

Les données présentes dans le dossier de lot sont le reflet de ce qui est pratiqué pendant le conditionnement. Des analyses rétrospectives peuvent ainsi être effectuées pour connaître les valeurs qui varient beaucoup, les anomalies chroniques, les points à améliorer.

## 2-6) Indicateur de qualité

Après la mise en place d'une mesure, l'observation de l'évolution par rapport aux objectifs fixés permet d'évaluer les performances du système qualité. Par exemple, pour le dossier de lot, la « First Pass Quality » est mesurée : c'est un calcul qui exprime en pourcentage la proportion des lots qui ont été libérés directement sans incident ni investigation et sans aucune erreur dans le dossier (valeur erronée, rature, information manquante...).

## 3) Stage : état des lieux et optimisation

Dans ce paragraphe, nous allons décrire les différentes étapes effectuées lors du stage pour la réfection d'un dossier de lot de conditionnement.

### 3-1) Etat des lieux

#### 3-1-1) Dossier existant

Les dossiers de lot de conditionnement sur le site où nous avons effectué notre stage sont dédiés à un atelier. C'est-à-dire qu'il existe un dossier de lot de conditionnement spécifique à une ligne. Si un produit est conditionné sur plusieurs lignes, il pourra être tracé avec des dossiers de lots différents.

Le dossier de lot de conditionnement est différencié des dossiers de lot de fabrication, de compression, de pelliculage qui sont dédiés à un produit. Les dossiers des différentes étapes de production sont ensuite réunis au fur et à mesure de la fabrication et sont ensuite archivés 5 ans (ou au moins la durée de péremption plus un an) (11).

Les dossiers de lot de conditionnement n'avaient pas été revus depuis plusieurs années. Ainsi certaines informations étaient obsolètes. Pour l'atelier le plus récent, le dossier est en « draft », c'est-à-dire validé uniquement par la production et par conséquent provisoire.

### 3-1-2) Cycle du dossier

Le cycle du dossier démarre par l'émission d'un ordre de production par le service supply chain. L'assistant qui s'occupe de la gestion de production imprime le dossier correspondant qui comporte une page de garde, un vide d'atelier, une instruction de conditionnement, un ordre de fabrication et le corps du dossier vierge à remplir. Le document est ensuite transmis aux animateurs d'équipe qui le distribuent à l'atelier dans lequel le produit va être conditionné. Le conditionnement est réalisé et le dossier rempli. Une technicienne de production vérifie la conformité du dossier de lot avant de le transmettre au service Assurance Qualité pour un deuxième examen.

Deux cas de figure se présentent :

- si tout est conforme, le lot est libéré ;
- si un incident est détecté lors du conditionnement ou de la vérification, une « fiche incident » est rédigée pour décrire le problème ainsi que sa résolution. L'Assurance Qualité décide des moyens et investigations à mettre en place (ex : tri manuel, enquête approfondie...). Le résultat de ces investigations permet de prendre la décision de libération du lot. Si les procédures ne sont pas respectées pour raisons exceptionnelles (justifiées), il est nécessaire de rédiger une fiche de déviation de procédure (signée par le service d'AQ) avant de reprendre la production.

Un dossier non conforme ou comportant une ou plusieurs « fiches incidents » compte pour un FPQ (first pass quality).

### 3-2) Optimisation du dossier de lot

#### 3-2-1) Observations

- Comportement du personnel par rapport au dossier de lot

Le dossier de lot est sous la responsabilité du conducteur de ligne. Le dossier de lot est un outil de travail indispensable. En effet, il donne des instructions et trace tout ce qui a été réalisé. C'est pourquoi le personnel se sent très concerné par les modifications apportées.

Il était important dans un premier temps d'observer le comportement du personnel vis-à-vis du dossier et de comprendre les besoins implicites qu'ils soient communs ou particuliers aux ateliers. Les réactions vis-à-vis de ces changements sont très différentes selon les équipes. Dans un souci de transparence et de clarté, tous les dossiers ont été vus avec les opérateurs et les conducteurs tout au long de leur élaboration et leurs remarques ont été prises en compte. A partir du moment où tous les changements ont été explicités, le personnel n'a pas été réticent.

- Erreurs les plus fréquentes dans le dossier

Suite à une baisse de vigilance consécutive à une trop grande habitude de la maquette du dossier et à un automatisme du travail effectué, de nombreuses erreurs étaient commises.

Voici quelques exemples d'erreurs dans les dossiers de lot :

#### *- rendements du conditionnement du PSO*

Des erreurs sont rencontrées dans les calculs par manque d'attention et de vérification. Des difficultés sont aussi rencontrées à cause du mode de calcul : le rendement est effectué en comparant un nombre de boîtes et non un nombre de comprimés ou gélules. Or pour un même PSO, des boîtes de différentes contenances peuvent être conditionnées. Le calcul devient plus difficile et n'est pas maîtrisé parce qu'il n'est pas explicité dans le dossier.

*- signatures*

Il est obligatoire de viser et dater à coté de chaque AC prélevé. Or il n'y a pas d'emplacement prévu.

*- contrôles*

Bien qu'il existe des procédures disponibles sur la GED (gestion électronique des documents) et consultables à partir de chaque atelier, les opérateurs n'utilisent pas quotidiennement ce système. C'est pourquoi il paraît important de mettre à jour régulièrement les dossiers de lot : certaines informations manquent et l'information orale suite à la mise en place d'une procédure n'est pas toujours suffisante. Cela peut générer des erreurs.

*- ratures*

Les ratures ou les lettres mal formées doivent être justifiées. C'est-à-dire qu'en cas d'erreurs, la valeur ou la donnée est barrée proprement puis la date et le visa sont inscrits. Si ce n'est pas fait, le dossier n'est pas considéré comme acceptable et compte pour un FPQ.

*- erreur de palettisation*

Le choix du plan de palettisation automatique n'est pas tracé. Or des réclamations ont déjà été faites sans que la justification puisse être donnée sur le choix correct par le conducteur de ligne du plan de palettisation.

- Dossiers d'autorisation de mise sur le marché

Ce qui est décrit dans le dossier de lot doit être conforme aux dossiers d'AMM. La vérification a été effectuée auprès de tous les dossiers d'AMM des produits conditionnés. La partie consultée de ce dossier est la II B.

Suivant les formes étudiées, un dossier de lot peut se rapporter à plusieurs produits, donc à plusieurs AMM, rédigées à des périodes différentes et par des personnes différentes. Ainsi, les informations déposées sont variées. Par exemple, la fréquence d'un contrôle en cours peut être différente d'une spécialité pâteuse à une autre. Dans ce cas, on prend comme référence la fréquence la plus élevée, c'est-à-dire la contrainte la plus forte.

Cependant, le conditionnement n'est pas trop détaillé, ce qui permet une marge de manœuvre relativement importante. Les seules informations récurrentes dans les dossiers d'AMM concernent la fréquence des contrôles statistiques. Les tolérances sur la masse ou la contenance pour les conditionnements type liquide et pâteux peuvent également être décrits. Enfin, nous avons constaté à une seule reprise le dépôt de valeurs limites de rendement de conditionnement.

- Procédures dans la GED

La GED est la Gestion Electronique de la Documentation. Ce logiciel permet de réunir et d'organiser toutes les procédures, modes opératoires et documents qualité afin qu'ils soient disponibles sur tous les ordinateurs présents dans le service de production. Ainsi, toutes les personnes intervenant dans ces locaux peuvent les consulter. Ces documents en ligne sont classés par thème et par atelier pour faciliter les recherches.

Les contrôles effectués en cours de conditionnement sont généralement décrits par un mode opératoire et/ou par une procédure. Par exemple, une procédure concernant les lecteurs de codes à barres avec la fréquence de contrôle ainsi que la manière dont les résultats doivent être exprimés dans le dossier de lot existe dans la GED. Finalement, les procédures régissent une bonne partie des actions réalisées dans l'atelier et le dossier doit suivre ces recommandations. Ainsi, la mise à jour des dossiers de lot doit être régulière afin d'être toujours en conformité avec les procédures en vigueur sur la GED.

### 3-2-2) Résumé des changements à effectuer

L'ensemble du dossier a été modifié, c'est à dire qu'aucune page n'a été recopiée telle qu'elle existait déjà. Certains changements ont été mineurs (plus sur la forme que sur le fond). Dans ces cas, nous n'avons pas décrit ces remises en formes. Dans le paragraphe suivant, nous citerons d'une part ce qui a été modifié et d'autre part, ce qui a été ajouté.

Un certain nombre d'éléments ne conviennent plus et nécessitent donc d'être modifiés ou changés:

- La mise en page du contrôle des lecteurs de codes à barres étuis et notices nécessite une révision pour être conforme à la procédure.
- Les prélèvements : rangement anarchique dans le dossier.
- Le nombre de prélèvement pour notices et étuis : un par carton d'AC. Avec le lecteur de codes à barres, un prélèvement en début de lot est suffisant.
- Le test du bon fonctionnement de la trieuse pondérale : il manque de précision. Le test est considéré bon après l'éjection d'une boîte vide alors que l'absence de deux gélules est détectée.
- Les contrôles statistiques lourds : les paramètres des contrôles statistiques (fréquence et nombre de contrôles) n'ont pas été modifiés alors que de nombreux contrôles en lignes ont été ajoutés.
- Les rendements : ils manquent de précision.

Un certain nombre d'éléments manquent. Il est nécessaire de les ajouter :

- La table des matières.
- Les consignes préalables sur l'EPI (équipement de protection individuelle) et sur les BPF.
- La page de signature qui permet de connaître les personnes (et leurs visas) qui ont eu un rôle à jouer sur le lot.
- Le logigramme de conditionnement et la description du matériel.
- La page de contrôle des lecteurs de codes à barres complexe imprimé et cartons de groupages (nouvelles exigences).
- Le calcul de la date de péremption tracée dans le dossier et visée doublement.
- La traçabilité de l'activation de la trieuse pondérale et l'édition des tickets.
- La présence des « bons palettes » dans le dossier.
- La liste des documents à joindre en annexe du dossier.
- La réconciliation.

### 3-2-3) Rédaction

La page de garde, l'instruction de conditionnement, les vides d'atelier et l'ordre de fabrication n'ont pas été modifiés. Les 6 premières pages du corps du dossier sont décrites dans la procédure de gestion des dossiers de lot. Ces 6 pages ont été ajoutées, elles n'existaient pas dans la précédente version du dossier.

- En-tête du dossier de lot

L'en-tête du dossier de lot est présent sur toutes les pages (figure 14). Chaque en-tête d'un dossier de lot comporte :

- Le nom du laboratoire ;
- Le site de conditionnement ;
- La désignation de l'atelier ;
- La référence du document ;
- La pagination sous la forme « page x/y » ;
- La date d'effectivité du *master*-dossier.

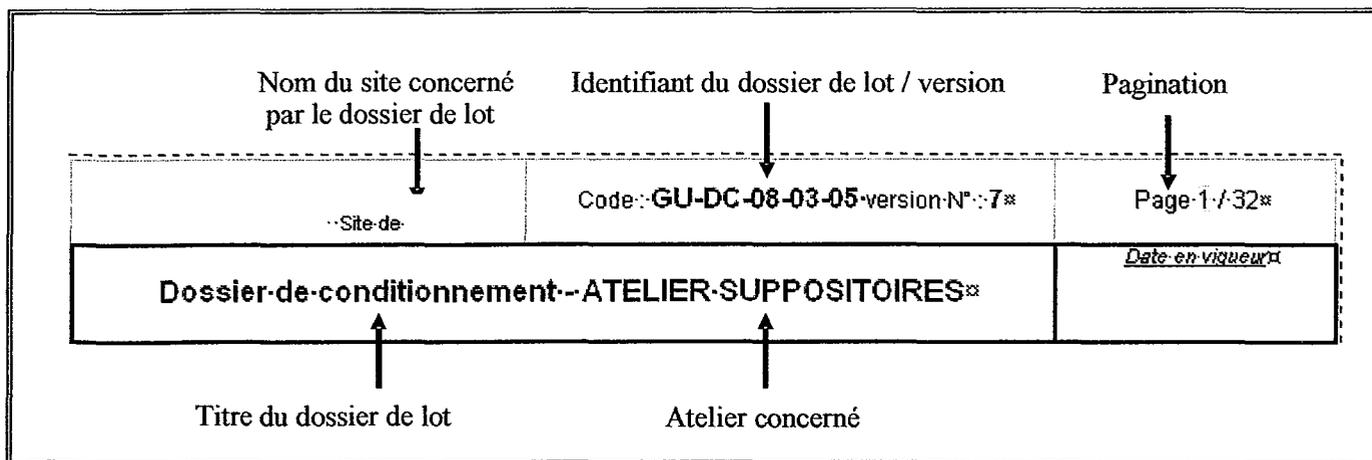


Figure 14 : en tête du dossier de lot

- Pied de page du dossier de lot

Le pied de page du dossier de lot est présent sur toutes les pages, à l'exception de la page de garde et doit comporter la mention « DOCUMENT CONFIDENTIEL ».

- Page de signatures (1 page maximum) du dossier maître

C'est une page de visa des personnes qui ont écrit ou vérifié la maquette du dossier (figure 15). Il y a un ou plusieurs rédacteurs (2 au maximum), des vérificateurs et approbateurs du document. Le dossier de lot est approuvé obligatoirement par un représentant de l'Assurance Qualité.

Différents services vérifient ce dossier avant sa mise en application. Le service réglementaire et l'EHS (Environnement, Hygiène et Sécurité) ont été ajoutés par rapport à l'ancienne version. Ainsi, ils visionnent le dossier de lot et font leurs commentaires vis-à-vis de leurs problématiques spécifiques.

Auparavant, les signatures se trouvaient sur chaque page en en-tête. La création d'une page unique de signatures facilite la rapidité du cycle de validation du dossier.

## CIRCUIT DE VÉRIFICATION DOCUMENTAIRE ET SIGNATURES

### Rédigé par :

Animateur d'équipe Production

Date :

Signature :

### Vérifié par :

Responsable Unité de Production

Date :

Signature :

Responsable Production

Date :

Signature :

Responsable Affaires Réglementaires

Date :

Signature :

Directeur EHS

Date :

Signature :

### Approuvé par :

Responsable Assurance Qualité

Date :

Signature :

Figure 15 : première page de signature

- Sommaire

Cette page permet de récapituler les chapitres afin de s'y retrouver plus rapidement.

- Page de Consignes Préalables

Cette page est validée par le service EHS et elle comporte :

- Les règles de tenue vestimentaire
- Les équipements de protection individuelle
- Les consignes documentaires.

- Page d'enregistrement des visas ou signatures

C'est un tableau à remplir par les personnes ayant participé aux opérations de production ou de vérification du dossier de lot.

NOM	PRENOM	VISA ou signature

**Figure 16 : page d'enregistrement des visa**

- Logigramme de conditionnement

Le logigramme de conditionnement est la description des étapes du procédé industriel. Dans la colonne principale, l'enchaînement des opérations de conditionnement est décrit. Sur le côté, tous les contrôles en cours sont précisés.

- Page de description du matériel utilisé

Cette page décrit le matériel (liste du matériel à utiliser) (figure 17) : il est nécessaire de décrire au minimum le matériel qui est déjà détaillé dans le dossier d'AMM avec ses spécifications (marque, type, contenance) ainsi que les systèmes critiques avec leurs

caractéristiques (balances, appareils de mesures) (11). Le classement du matériel a été divisé en fonction du type de conditionnement auquel il se rapporte.

## 5 – DESCRIPTION DU MATERIEL

### **Pour la zone de conditionnement primaire :**

- 1 thermoformeuse Uhlmann
- 1 caméra Visiotec
- 1 lecteur de codes à barres laetus pour complexe imprimé
- marqueurs par embossage

### **Pour la zone de conditionnement secondaire :**

- 1 encartonneuse Uhlmann
- 1 lecteur de codes à barres laetus avec deux têtes de lecture pour étui et notice
- 1 trieuse pondérale Garvens (de portée minimale de 2 g et de portée maximale de 100 g (précision  $\pm 0.1$  g))
- 1 vignetteuse SFE

### **Pour la zone de conditionnement tertiaire :**

- 1 encaisseuse Oli
- 1 banderoleuse Socosystem
- 1 marquage jet d'encre Marsh (unicorn)
- 1 lecteur de codes à barres sick pour les cartons de groupage

### **Pour la zone de contrôles en cours :**

- 1 caisson à vide jacomex (contrôle d'étanchéité blister)
- 1 balance METTLER PR - 8002 de portée minimale de 0.2 g et de portée maximale de 8100 g (précision  $\pm 0.01$ g) couplée à une imprimante LC P45

**Figure 17 : description du matériel d'une ligne de mise en blister**

- Vérification avant démarrage

Les références du produit fini précédent sont rappelées sur cette page, ce qui permet d'avoir une traçabilité de l'enchaînement du conditionnement des lots (figure 18). La vérification et le visa de la réalisation effective du vide d'atelier sont faits à ce niveau.

**REFERENCES DU PRODUIT FINI (PF) PRECEDENT**

	CODE ARTICLE SAP :	.....
	DESIGNATION PRODUIT :	.....
	N° DE LOT :	.....
FIN DE CONDITIONNEMENT	Date :	.....
	Heure :	.....

**Figure 18 : exemple de traçabilité du produit fini précédent dans le dossier de lot**

- Contrôle de l'identité des articles de conditionnement

La vérification des AC introduits dans l'atelier est effectuée. C'est une action très importante même si par la suite nous avons des lecteurs de codes à barres sur la ligne. Il faut bien s'assurer de la conformité des AC par rapport à l'ordre de fabrication. Il est considéré que le démarrage réel du lot a lieu après ce contrôle et avant l'étape suivante.

- Préparation de l'atelier-début de lot

C'est une « check list » qui décrit toutes les opérations à effectuer avant de commencer le conditionnement. Il s'agit de tous les contrôles de début de lot ainsi que de l'alimentation de la ligne en AC et de la préparation des marqueurs. Cette page se présentait auparavant sous la forme d'une « check list » par machine. Aujourd'hui, elle est élaborée par contrôle et dans l'ordre chronologique de leur réalisation.

OPERATIONS	VISA
<b>➤ IDENTIFICATION ETAGE</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>⤴ Affichage du nom du produit sur BSI</li> </ul>	<input type="text"/>
<ul style="list-style-type: none"> <li>⤴ Vérification du N° de lot du produit sur les big-bags avant connexion au BSI</li> </ul>	<input type="text"/>
<b>➤ IDENTIFICATION ATELIER/EQUIPEMENTS</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>⤴ Affichage : ATELIER EN PRODUCTION avec le nom du produit / n° de lot du PF</li> </ul>	<input type="text"/>
<b>➤ ALIMENTATION EN ARTICLES DE CONDITIONNEMENT</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>⤴ Mise en place du rouleau PVC</li> </ul>	<input type="text"/>
<ul style="list-style-type: none"> <li>⤴ Mise en place du rouleau aluminium (et prélèvements chap.11)</li> </ul>	<input type="text"/>
<ul style="list-style-type: none"> <li>⤴ Mise en place des étuis</li> </ul>	<input type="text"/>
<ul style="list-style-type: none"> <li>⤴ Mise en place des notices (et prélever un exemplaire chap.13)</li> </ul>	<input type="text"/>
<ul style="list-style-type: none"> <li>⤴ Mise en place du rouleau vignettes (et prélèvements chap.14)</li> </ul>	<input type="text"/>
<ul style="list-style-type: none"> <li>⤴ Mise en place des rouleaux adhésifs</li> </ul>	<input type="text"/>
<b>➤ AQAI (lecteurs des codes à barres)</b>	Chap. 9
<ul style="list-style-type: none"> <li>⤴ Notices : saisie du code article sur la tête n°1 et contrôle</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>⤴ Etuis : saisie du code article sur la tête n°3 et contrôle</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>⤴ Complexe imprimé : saisie du code article et contrôle</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>⤴ Cartons de groupage : apprentissage du code et contrôle</li> </ul>	
<b>➤ PREPARATION DES DISPOSITIFS DE MARQUAGE ET VERIFICATION</b>	Chap. 10
<ul style="list-style-type: none"> <li>⤴ Blister - embossage - (et prélever un exemplaire chap.12)</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>⤴ Etui - embossage - (et prélever un exemplaire chap.15)</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>⤴ Carton de groupage - jet d'encre - (et prélever l'étiquette chap.16)</li> </ul>	
<b>➤ CAMERA</b>	Chap. 17
<ul style="list-style-type: none"> <li>⤴ Contrôle d'éjection blister si gélule manquante</li> </ul>	
<b>➤ ENCARTONNEUSE</b>	Chap. 19
<ul style="list-style-type: none"> <li>⤴ Contrôle d'éjection si absence notice</li> </ul>	
<b>➤ TRIEUSE PONDERALE</b>	Chap. 18/19
<ul style="list-style-type: none"> <li>⤴ Activation du programme et édition des tickets</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>⤴ Contrôle d'éjection</li> </ul>	
<b>➤ DETECTION AUTOMATIQUE</b>	Chap. 19
<ul style="list-style-type: none"> <li>⤴ Contrôle de présence vignettes</li> </ul>	
<b>➤ TEST D'ETANCHEITE</b>	Chap. 20
<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">           Visa conducteur(trice) de ligne         </div>	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">           .....         </div>

Figure 19 : récapitulatif de la préparation de l'atelier en début de lot

- Lecteurs de codes à barres

Les contrôles des lecteurs de codes à barres étuis et notices ont été modifiés afin de se conformer à la nouvelle procédure en vigueur. Ce sont les fréquences et les reports de résultats qui sont changés.

- Préparation des marqueurs et vérification des marquages

Le calcul de la date de péremption est actuellement tracé par un double visa. C'est-à-dire qu'une personne la calcule et qu'une autre personne vérifie le résultat :

<u>Calcul de la date de péremption</u>															
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;"><b>Date de fabrication du PSO</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">(Dossier de Fabrication)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">.....</td> </tr> </table>	<b>Date de fabrication du PSO</b>	(Dossier de Fabrication)	.....	+	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;"><b>Délai de péremption</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">(Instruction de conditionnement)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">.....</td> </tr> </table>	<b>Délai de péremption</b>	(Instruction de conditionnement)	.....	=	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;"><b>Date de péremption</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">.....</td> </tr> </table>	<b>Date de péremption</b>	.....			
<b>Date de fabrication du PSO</b>															
(Dossier de Fabrication)															
.....															
<b>Délai de péremption</b>															
(Instruction de conditionnement)															
.....															
<b>Date de péremption</b>															
.....															
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center; padding: 2px;"><b>Calcul réalisé par :</b></td> </tr> <tr> <td style="width: 50%; padding: 2px;"><b>Date :</b></td> <td style="width: 50%; padding: 2px;"><b>Visa :</b></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">.....</td> <td style="padding: 2px;">.....</td> </tr> </table>		<b>Calcul réalisé par :</b>		<b>Date :</b>	<b>Visa :</b>	.....	.....	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center; padding: 2px;"><b>Calcul vérifié par :</b></td> </tr> <tr> <td style="width: 50%; padding: 2px;"><b>Date :</b></td> <td style="width: 50%; padding: 2px;"><b>Visa :</b></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">.....</td> <td style="padding: 2px;">.....</td> </tr> </table>		<b>Calcul vérifié par :</b>		<b>Date :</b>	<b>Visa :</b>	.....	.....
<b>Calcul réalisé par :</b>															
<b>Date :</b>	<b>Visa :</b>														
.....	.....														
<b>Calcul vérifié par :</b>															
<b>Date :</b>	<b>Visa :</b>														
.....	.....														

**Figure 20 : exemple de traçabilité du calcul de la date de péremption**

Ensuite, le personnel doit préparer les marqueurs et les vérifier (que ce soit par jet d'encre ou embossage). Puis, des échantillons de marquage sont prélevés et vérifiés en les recopiant dans le dossier.

- Prélèvements des Articles de conditionnement

Dans le dossier, des emplacements sont prévus pour le collage des AC demandés (un exemplaire de chaque AC au minimum) ainsi que pour l'écriture de la date, de l'heure et du

visa. Ces emplacements spécifiques permettent une vérification rapide par les personnes libérant les lots.

Un morceau d'aluminium ainsi que l'étiquette du rouleau sont collés à chaque changement de rouleaux d'aluminium (en effet, le système de codes à barres complexe imprimé n'est pas encore qualifié).

Les blisters, en nombre nécessaire pour être représentatifs des empreintes de plaque, sont prélevés en début de lot. S'il y a trois marqueurs, il est prélevé trois blisters consécutifs qui seront représentatifs de ces trois marqueurs.

Exemple :

En début de lot, prélever, contrôler et annexer **3 blisters marqués représentatifs des 3 empreintes de plaque**, noter la date et l'heure du prélèvement et viser.

<i>Blister</i>	
<b>coller ici le blister 1 prélevé</b>	<b>coller ici le blister 2 prélevé</b>
<b>coller ici le blister 3 prélevé</b>	

↪ En cas d'intervention sur le marqueur, prélever un nouveau blister et le coller sur la page de gauche ci-contre en précisant la date et l'heure puis viser (l'intervention doit être justifiée en observation en fin de dossier).

<b>Date de prélèvement</b>	.....	<b>Heure de prélèvement</b>	.....	<b>Visa Conducteur(trice) de Ligne</b>	.....
--------------------------------	-------	---------------------------------	-------	--	-------

**Figure 21 : exemple d'emplacement pour prélèvement blister(s)**

En ce qui concerne l'échantillon de la notice, il est prélevé aujourd'hui une notice en début de lot uniquement parce que le lecteur de codes à barres est qualifié et contrôlé.

Par la suite, le dossier demande le prélèvement des vignettes : l'étiquette du rouleau et un exemplaire d'une vignette sont collés à chaque nouveau rouleau. En effet, les vignettes ne sont pas lues par un lecteur de codes à barres en ligne.

L'étui est collé par la suite dans le dossier. Il doit être complet, c'est-à-dire avec le marquage, la vignette s'il y en a une ainsi que les sceaux de sécurité pour les stupéfiants.

Enfin, il sera prélevé un exemplaire du marquage du carton de groupage.

- Activation du programme de la trieuse et édition des tickets

A chaque début de lot de conditionnement, il est demandé aux équipes de calculer le « poids nominal » du produit. La méthode de calcul est adaptée aux ateliers. Pour les lignes blisters, la méthode la plus courante est la pesée de 10 boîtes, contrôlées visuellement conformes, pour en faire une moyenne. Cette moyenne, considérée comme le « poids nominal » du lot est inscrite dans le dossier. Les trieuses pondérales dans mon exemple, fonctionnent en limites glissantes, c'est-à-dire que le poids nominal est recalculé par la trieuse automatiquement toutes les x boîtes (paramètre à déterminer).

Il existe deux sortes de limites :

- des déviations positives et négatives qui sont des limites de tolérances glissantes qui suivent le poids nominal. Ces valeurs sont fixes et n'ont pas à être modifiées à chaque début de lot.
- des limites hautes et basses qui sont les valeurs au-delà desquelles les déviations ne peuvent pas glisser. Ces limites sont calculées à chaque début de lot : des valeurs prédéfinies qui correspondent à deux fois la déviation sont soustraites et ajoutées au « poids nominal ».

Voici un exemple du tableau à remplir dans le dossier de lot :

Calcul des normes à appliquer à la trieuse

	<b>Produit X</b>	<b>Produit Y</b>
« Poids nominal » PN (g)	.....	.....
Limite haute (g)	PN + 0,60 = .....	PN + 1,00 = .....
Déviations positive (g) +	<b>0,30</b>	<b>0,50</b>
Déviations négative (g) -	<b>0,30</b>	<b>0,50</b>
Limite basse (g)	PN - 0,60 = .....	PN - 1,00 = .....

Figure 22 : tableau de calcul des normes de la trieuse pondérale

Après avoir entré les nouvelles limites hautes et basses, deux tickets sont imprimés :

- le ticket « données d'article » qui nous permet de visualiser le PN, les limites hautes et basses et les déviations. Cela trace l'application effective des limites calculées en début de lot.
- Le ticket « statistique lot » qui nous donne le numéro de lot ainsi que la preuve de la remise à zéro de tous les compteurs.

En fin de lot, il est demandé d'éditer le ticket d'évaluation finale. Ce ticket présente le bilan des produits acceptés et éjectés sur le lot. L'édition de ce ticket correspond à la remise à zéro des données enregistrées par la trieuse.

- Contrôles

En début de lot et en cours de conditionnement, il est nécessaire de contrôler le bon fonctionnement de certains équipements. Dans le dossier, les tableaux de contrôle seront séparés en fonction de leur fréquence. Ainsi, il est retrouvé dans une première page le contrôle du fonctionnement de la caméra qui sera effectué toutes les heures et dans une

deuxième page les autres contrôles d'éjections effectués en début de lot et au changement d'équipe.

Pour les autres contrôles d'éjection, le mode opératoire varie. Ainsi, les contrôles de l'encartonneuse sont réalisés en ôtant une notice avant la cellule de détection et en contrôlant la bonne éjection de la boîte par exemple. Les contrôles de la trieuse pondérale sont sur le même principe : l'éjection doit avoir lieu lorsque les limites choisies sont dépassées. Cependant, en fonction des limites appliquées, il est testé la bonne éjection d'une boîte avec 1, 2 ...X gélules ou comprimés enlevés. Enfin des contrôles au niveau de la vignetteuse vont avoir lieu : l'éjection d'une boîte sans vignette est réalisée.

- Test d'étanchéité

Il existe une page spécifique qui rappelle la procédure de réalisation du test avec ses fréquences et qui prévoit le report des résultats.

- Fiche de contrôle statistique

C'est le contrôle du produit fini réalisé tout au long du conditionnement. Voici un exemple de tableau à remplir :

<b>FREQUENCE DE CONTROLE :</b>	<b>Toutes les 15 minutes</b>			
<b>NOMBRE D'UNITES A CONTROLER :</b>	Un équivalent de <b>6 blisters</b> ,			
	soit : ..... boîtes de ..... blister de produit fini	<table border="1"> <tr> <td>Visa</td> <td>.....</td> </tr> </table>	Visa	.....
Visa	.....			

HEURE	NUMERO DE CARTON CONTROLE	BOITE			VIGNETTE		NOTICE		BOITE INCOMPLETE OU VIDE	BLISTER				GELULE		AUTRES DEFAULTS (préciser)	OBSERVATIONS	VISA CONTROLE
		DEFAULT D'ASPECT	MARQUAGE INCORRECT	MARQUAGE ABSENT	DEFAULT D'ASPECT	ABSENCE	ABSENCE	DEFAULT D'ASPECT		INCOMPLET	DEFAULT D'ASPECT PVC	DEFAULT D'ASPECT ALU	ETRANGERE	DEFAULT D'ASPECT				
.h....																		
.h....																		
.h....																		
.h....																		

Figure 23 : tableau de contrôle statistique

- Récapitulatif des palettes produites

A chaque palette correspond un bon de palette imprimé et joint au nouveau dossier en précisant l'heure et la date de réalisation. Il est demandé également de préciser les numéros de cartons correspondants à chaque palette. Les informations présentes permettent de mieux tracer l'emplacement de chaque carton sur la palette.

- Pesée des déchets

Afin d'effectuer une réconciliation sur le lot, il est nécessaire aujourd'hui de peser les DID : déchets industriels à détruire. Ces déchets sont composés de blisters qui contiennent un ou plusieurs comprimés ou gélules, ou ayant été en contact avec du PSO.

Il existe un chapitre où les tickets de pesées sont placés. Il est considéré qu'à partir de ce moment, c'est la fin d'un lot (PF). L'heure et la date de fin de lot sont indiquées après la

pesée dans l'emplacement prévu. Si c'est également la fin du PSO, il reste à effectuer les calculs de rendement et de réconciliation.

- Rendement (Annexe V)

Le rendement est calculé en comparant le nombre d'unités conditionnées au nombre d'unités engagées (valeur reportée à partir du dossier de fabrication). Dans un tableau récapitulatif, tous les produits finis issus du conditionnement sont comptés, c'est-à-dire les boîtes déclarées mais aussi les boîtes prélevées pour l'échantillothèque, pour la stabilité et si besoin pour des services qui effectuent des contrôles. Le calcul du rendement nécessite un double visa. Si la valeur est non conforme, il est demandé de rédiger une « fiche incident », même si la réconciliation est correcte. En effet, un mauvais rendement avec une bonne réconciliation peut être justifié par une quantité importante de déchets. Le dossier de lot doit avoir une « alerte » (fiche incident de mauvais rendement) pour un taux de déchets important.

- Réconciliation (Annexe VI)

La réconciliation est calculée en comparant le nombre d'unités conditionnées plus le nombre d'unités jetées par rapport au nombre d'unités entrant dans l'atelier. Il s'avère que le calcul ne peut être qu'approximatif puisque les gélules ne sont pas comptées manuellement dans les déchets mais que c'est un nombre approximatif obtenu à partir de la masse totale des déchets. Les normes de réconciliation choisies prennent en compte ce phénomène.

Une réconciliation non conforme nécessite une « fiche incident ». Ce calcul doit être réalisé par une personne et vérifié par une seconde personne.

Le service assurance qualité demande également que le détail de l'origine des déchets soit précisé.

- Liste des annexes à joindre au dossier

Cette liste est un mémo des documents à joindre en fin de dossier. Voici les documents nécessaires :

<ul style="list-style-type: none"><li>○ Liste à servir remplie, datée et visée</li><li>○ Etiquette barrée d'identification de l'atelier</li><li>○ Fiches palettes fournisseurs des articles de conditionnement</li><li>○ Feuillet de la liasse médicathèque</li></ul>	<b>Visa Conducteur(trice) de</b> <b>Ligne :</b> .....
---	--

**Figure 24 : liste des annexes à joindre au dossier**

3-2-3-1) Note portant sur tout problème particulier survenu en cours de conditionnement

Trois cas possibles ont été définis. Il est possible de décrire des évènements particuliers survenus au cours du conditionnement dans une partie observation. Ensuite, il existe des cas où des problèmes plus importants sont survenus : les cas d'une fiche incident ou d'une déviation de procédure (figure 25).

☞ Cocher le(s) cas rencontré(s).

**OBSERVATIONS**

Enoncé succinct du problème rencontré	Date	Visa

**INCIDENTS : rédiger et annexer une fiche incident**

Enoncé succinct du problème rencontré	Date	Visa

**DEVIATION DE PROCEDURE : rédiger et annexer une fiche de déviation de procédure**

Enoncé succinct du problème rencontré	Date	Visa

Visa Animateur d'équipe

--

Figure 25 : note portant sur tout problème particulier

Cette disposition permet de voir rapidement et clairement les problèmes rencontrés. L'animateur d'équipe a pour rôle de contrôler cette page. Après vérification du dossier, il vise ce chapitre.

- Rappel des précédentes modifications

Pour tracer les modifications faites dans le nouveau dossier par rapport à la version antérieure, il est rappelé dans ce dernier chapitre les modifications effectuées. Pour ces nouveaux dossiers de lot où il y a eu beaucoup de changements, il a été inscrit « nouvelle maquette du dossier » sans précision exacte des différentes modifications.

### 3-2-4) Cycle de réfection du dossier

Après la réalisation d'une première maquette du dossier, elle est présentée au personnel des ateliers de conditionnement, puis laissée à disposition pendant plusieurs jours afin que toutes les équipes puissent la regarder et faire leurs remarques. Les animateurs d'équipe sont ensuite contactés pour que le dossier soit revu dans son ensemble.

Pour éviter des retours intempestifs et des pertes de temps, les dossiers d'AMM sont consultés et le travail se fait conjointement avec une personne du service réglementaire.

Après avoir apporté certaines corrections avec le responsable d'Unité de production, une réunion est organisée avec le responsable production du site. Environ deux heures de discussion nous permettent d'optimiser ce changement de dossier. Lors de cette réunion, un Pharmacien AQ est présent et émet ses remarques. Les décisions, dans la mesure du possible sont prises afin de mettre en accord les deux services.

Après avoir revu le dossier avec le service production, il est transmis au service réglementaire qui vérifie qu'il est bien en accord avec les dossiers d'AMM.

Après accord et signature du service réglementaire, le dossier passe entre les mains de l'Assurance Qualité. Le dossier ayant déjà été vu en réunion avec un pharmacien AQ, la vérification est relativement rapide. Enfin, le directeur de l'EHS appose sa signature pour valider la page de consignes préalables.

Le dossier, enfin validé par tous les services, peut être mis en place. Avant sa mise en place effective, il est nécessaire d'effectuer une formation.

Le personnel formé et le dossier validé, celui-ci peut être mis en place sur ligne afin d'effectuer le conditionnement dans le respect des BPF.

# Conclusion

La production d'une spécialité pharmaceutique comporte deux phases essentielles et complémentaires : la fabrication et le conditionnement. Les procédés de fabrication sont très diversifiés et dépendent beaucoup des matières premières et des excipients entrant dans la formulation galénique du produit. En ce qui concerne le conditionnement, les méthodes sont standardisées afin de produire aux meilleurs coûts et, dans les meilleurs délais et dans l'assurance de la qualité. En effet, les moyens utilisés pour conditionner en blisters sont sensiblement les mêmes d'une spécialité à une autre.

Le rôle du conditionnement est de protéger le produit fini et d'assurer la prise efficace en toute sécurité du médicament par le patient. Cette dernière étape de production doit être fiable et reproductible. Ainsi, même si aujourd'hui, l'augmentation de la productivité passe par une augmentation des performances des machines, c'est dans un souci de sécurité maximum. En effet, la production d'un médicament est soumise à des normes de qualité chaque jour plus exigeantes afin d'assurer la sécurité du patient.

C'est dans ce contexte d'amélioration permanente de la qualité que s'inscrit la mise en place d'outils de plus en plus optimisés sur les lignes de conditionnement : des outils de contrôle et de détection des risques en cours de production. C'est également dans ce contexte de qualité que s'inscrit la notion de traçabilité d'un lot. Le dossier de lot est un élément important de cette traçabilité. La réfection d'un dossier de lot à travers l'expérience d'un stage, nous a permis d'évaluer les besoins en terme de suivi d'un lot et d'adapter la rédaction du dossier en fonction de ces besoins.

Un sujet d'avenir pourrait être celui des dossiers de lot électroniques, qui permettraient de sécuriser et de fiabiliser davantage les informations recueillies au cours de la production. Ces informations pourraient être traitées plus rapidement et ainsi permettre la libération des lots dans de meilleurs délais. Cependant, qu'une entreprise opte pour un système de traçabilité ou un autre, elle ne doit surtout pas oublier les trois principes fondamentaux garantissant la qualité du médicament, que sont son efficacité, son innocuité et sa sécurité.

# Bibliographie

1. CODE DE LA SANTE PUBLIQUE  
<http://www.legifrance.gouv.fr> , article R. 5121-1, consulté le 10 septembre 2005
  
2. Les blisters optimisent leurs solutions et étendent leurs protections.  
Emballage Digest ; août 05 ; rubrique dossier  
[www.emballagedigest.com](http://www.emballagedigest.com)
  
3. Commitee for proprietary medicinal products.  
Plastic primary packaging materials. Note for guidance.  
III/9090/90-EN
  
4. European Directorate for the Quality of Medicines.  
Pharmacopée Européenne 5<sup>ème</sup> édition, 2005.
  
5. ROSSETO, Yves.  
Pharmacotechnie Industrielle.-1<sup>er</sup> édition.  
Vendôme : IMT édition, 1998.- 523p.
  
6. <http://www.sepha.com> , consulté le 25 septembre 2005
  
7. Des films barrières à l'humidité moins épais pour les blisters.  
Emballage Digest ; novembre 04 ; rubrique tendances  
[www.emballagedigest.com](http://www.emballagedigest.com)
  
8. Les opercules protègent le produit, les enfants et les marques.  
Emballage Digest ; août 05 ; rubrique dossier  
[www.emballagedigest.com](http://www.emballagedigest.com)

9. Des étiquettes pour sécuriser les blisters.  
Emballage Digest ; 30 août 05 ; rubrique tendances  
[www.emballagedigest.com](http://www.emballagedigest.com)
10. DELARUE, Franck.  
A propos des dossiers de lot : application au service de conditionnement.- 80p.  
Th. D : Pharmacie : Caen : 2000
11. MINISTERE DE L'EMPLOI ET DE LA SOLIDARITE  
Bonnes pratiques de fabrication.- 5<sup>ème</sup> édition.  
N° 98/5 bis
12. MUGUET, Charlotte.  
L'environnement du conditionnement des spécialités pharmaceutiques.- 122p.  
Th. : Pharmacie : Paris V : 2001
13. GRAHAM C. COLE  
Pharmaceutical production facilities design and applications.-2<sup>nd</sup> Edition.  
London : Taylor & Francis, 1998.- p. 293-296.
14. RAVONIMANANA, Holinarivo.  
Dossier de lot de conditionnement des formes pharmaceutiques sèches : comprimés et gélules.- 141p.  
Th. : Pharmacie : Bordeaux II : 1991
15. Norme AFNOR NF-X-06-022
16. RAJNCHAPEL-MESSAIÏ, Jocelyne.  
La traçabilité du médicament, de multiples étapes.  
Pharmaceutiques, octobre 2000, 80, 73-77
17. AMBRE ASSOCIATES  
La traçabilité.  
<http://www.ambre-associates.com>, consulté le 10 septembre 2005.

18. BARTOLI, Samuel.

Traçabilité : rôle du dossier de fabrication de lot.- 64p.

Th. : Pharmacie : Toulouse : 2004

19. GOOD MANUFACTURING PRACTICES

<http://www.fda.gov>, consulté le 5 septembre 2005.

20. HUYNH-NGUYEN, Ngoc-Lien.

Contribution à l'amélioration du dossier de lot.-135p.

Th. : Pharmacie : Paris V : 2001

## Liste des figures

Figure 1 : alimentation de la ligne en gélules.....	27
Figure 2 : machine de thermoformage pour comprimés .....	29
Figure 3 : alimentation en gélule .....	30
Figure 4 : thermoformage par air comprimé à plat et scellage à plat .....	30
Figure 5 : thermoformeuse Uhlmann.....	33
Figure 6 : mise en forme des étuis .....	35
Figure 7 : positionnement des AC avant l'introduction dans l'étui .....	36
Figure 8 : une vignetteuse .....	37
Figure 9 : écran de la caméra de surveillance.....	40
Figure 10 : atelier de conditionnement.....	40
Figure 11 : lecteur de codes à barres étuis.....	41
Figure 12 : trieuse pondérale Garvens .....	42
Figure 13 : schéma explicatif du fractionnement des lots.....	47
Figure 14 : en tête du dossier de lot .....	59
Figure 15 : première page de signature.....	61
Figure 16 : page d'enregistrement des visa .....	62
Figure 17 : description du matériel d'une ligne de mise en blister .....	63
Figure 18 : exemple de traçabilité du produit fini précédent dans le dossier de lot .....	64
Figure 19 : récapitulatif de la préparation de l'atelier en début de lot.....	65
Figure 20 : exemple de traçabilité du calcul de la date de péremption.....	66
Figure 21 : exemple d'emplacement pour prélèvement blister(s).....	67
Figure 22 : tableau de calcul des normes de la trieuse pondérale.....	69
Figure 23 : tableau de contrôle statistique.....	71
Figure 24 : liste des annexes à joindre au dossier.....	73
Figure 25 : note portant sur tout problème particulier .....	74

# Annexes

Annexe I : Vides de ligne

Annexe II : Schéma thermoformeuse

Annexe III : Schéma encartonneuse

Annexe IV : Instruction de conditionnement

Annexe V : Rendement

Annexe VI : Réconciliation

# Annexe 1

## VIDE D'ATELIER N°1

### BLISTER 2

#### CHANGEMENT DE LOT DE PSO

- POURQUOI :** Prévenir tout risque de contamination croisée entre 2 lots de produits finis.
- QUI :** Conductrice et opératrices de ligne, conducteur régleur, magasinier.  
\* : niveau d'habilitation minimum
- QUOI :** Ligne de conditionnement Blister 2, et son alimentation "produits semi-ouvrés (PSO)".
- OU :** : l'atelier de conditionnement, le stockage AC et la centrale de palettisation.
- QUAND :** Changement de n° de lot de PF suite à un changement de lot de PSO.
- COMMENT :** *Effectuer les opérations suivantes dans l'ordre décrit.  
Au fur et à mesure de la réalisation des opérations, viser la case correspondante.*
- Remarque 1 :** Plusieurs opérations (repérées par le même chiffre) peuvent être menées simultanément
- Remarque 2 :** Remplir OBLIGATOIREMENT toutes les cases, apposer la mention *NA* (non applicable) si nécessaire.

N° DE LOT DU PF PRECEDENT : .....

N° DE LOT DU PF SUIVANT: .....

DATE DE PEREMPTION DU PF SUIVANT : .....

ORDRE	LIEU	OPERATION	QUI*		VERIF VISA
			QUALIFICATION	VISA	
1	1 <sup>ERE</sup> ETAGE APPROVISIONNEMENT DES AC	Vérifier que la liste à servir a été datée et signée, et qu'elle a bien été transmise à la conductrice de ligne	Magasinier		NA
2	ATELIER	Annexer la liste à servir datée et signée par le magasinier dans le dossier de lot.	Conductrice de ligne		
3a	THERMOFORMEUSE	Enlever le marqueur blisters.	Opératrice		
3b	THERMOFORMEUSE	La laize étant vide, retirer et jeter tous les blisters du lot précédent et notamment du : <ul style="list-style-type: none"> <li>⇒ Poste de marquage</li> <li>⇒ Poste de prédécoupe</li> <li>⇒ Poste de découpe</li> <li>⇒ Tapis de transfert des blisters</li> <li>⇒ Câblage sortie machine</li> <li>⇒ Bacs d'éjection lors du transfert</li> </ul> Vérifier l'absence de blisters du : <ul style="list-style-type: none"> <li>⇒ Poste de scellage</li> <li>⇒ Poste de thermoformage</li> </ul>	Opératrice		
3c	ENCARTONNEUSE	Enlever le marqueur boîtes	Opératrice		
3d	ENCARTONNEUSE	Retirer et jeter tous les blisters et boîtes du lot précédent et notamment du (des) : <ul style="list-style-type: none"> <li>⇒ Magasin d'alimentation (blisters)</li> <li>⇒ Chaines de transport blisters</li> <li>⇒ Chaines de transport des boîtes</li> </ul> Faire tourner toutes ces chaînes pour vérifier l'absence de boîtes ou blisters car points critiques <b>ATTENTION : Une seule personne manipule le coup par coup et contrôle</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>⇒ Bacs de récupération blisters</li> <li>⇒ Bacs de récupération boîtes</li> <li>⇒ Poste d'introduction blisters dans boîte</li> </ul>	Opératrice		

ORDRE	LIEU	OPERATION	QUI*		VERIF VISA
			QUALIFICATION	VISA	
3e	VIGNETEUSE	Retirer les boîtes et les étiquettes marquées du lot précédent dans le bac de récupération et sur le convoyeur de transport.	Opératrice		
3f	ENCAISSEUSE	Vérifier l'évacuation des boîtes du lot précédent Vérifier l'évacuation des cartons de groupage marqués du lot précédent	Opératrice		
3g	PALETTISEUR	<ul style="list-style-type: none"> <li>Retirer les boîtes du lot précédent</li> <li>Vérifier l'absence des cartons de groupage marqués du lot précédent</li> <li>Vérifier l'absence de palette de produit fini.</li> </ul>	Opératrice		
4	ATELIER	Vérifier l'absence d'AC du lot précédent tombé au sol.	Opératrice		
5	ATELIER	Enlever la signalisation de l'atelier (panneau du lot) et la jeter à la poubelle	Opératrice		
6	ATELIER	Apporter les poubelles déchets dans les bidons prévus à cet effet à l'extérieur de l'atelier : les poubelles AC sont prises en charge par le magasinier	Opératrice		
7	ATELIER	Enlever les prélèvements destinés à la médiathèque et les déposer dans leur emplacement prévu à cet effet	Opératrice		
8	ATELIER	Enlever les documents renseignés du lot terminé (excepté le dossier à conserver seulement le temps des saisies informatiques) et les déposer dans leur emplacement prévu à cet effet	Opératrice		
9		Effectuer le contrôle du vide de ligne	Conductrice de ligne		
10		Annexer ce vide de ligne au dossier de lot qui va débiter.	Conductrice de ligne		

VISA CONDUCTRICE DE LIGNE

**VIDE D'ATELIER N°2**  
**BLISTER 2**  
 CHANGEMENT DE DESTINATION

- POURQUOI :** Prévenir tout risque de contamination croisée entre 2 lots de produits finis.
- QUI :** Conductrice et opératrices de ligne, conducteur régleur, magasinier.  
 \* : niveau d'habilitation minimum
- QUOI :** Ligne de conditionnement Blister 2, et son alimentation "produits semi-ouverts (PSO)".
- OU :** UR1 de l' : l'atelier de conditionnement, le stockage AC et la centrale de palettisation.
- QUAND :** Changement de destination avec changement de n° de lot PF, avec ou sans changement de lot PSO.
- COMMENT :** *Effectuer les opérations suivantes dans l'ordre décrit.  
 Au fur et à mesure de la réalisation des opérations, viser la case correspondante.*
- Remarque 1 :** Plusieurs opérations (repérées par le même chiffre) peuvent être menées simultanément
- Remarque 2 :** Remplir OBLIGATOIREMENT toutes les cases, apposer la mention *NA* (non applicable) si nécessaire.

N° DE LOT DU PF PRECEDENT : .....

N° DE LOT DU PF SUIVANT: .....

DATE DE PEREMPTION DU PF SUIVANT : .....

CHANGEMENTS (A REMPLIR OBLIGATOIREMENT) (CROIX A LIGNE)	BOITE	<i>Oui</i>		<i>Non</i>	
	NOTICE	<i>Oui</i>		<i>Non</i>	
	VIGNETTE	<i>Oui</i>		<i>Non</i>	
	ALUMINIUM	<i>Oui</i>		<i>Non</i>	
	CARTON	<i>Oui</i>		<i>Non</i>	

ORDRE	LIEU	OPERATION	QUI		VERIF VISA
			QUALIFICATION	VISA	
1	1 <sup>ER</sup> ETAGE APPROVISIONNEMENT DES AC PAR LE MAGASINIER	<ul style="list-style-type: none"> <li>♦ Vérifier l'évacuation de la signalétique présente sur le descenseur dédié à la ligne.</li> <li>♦ Vérifier que la liste à servir a été datée et signée, et qu'elle a bien été transmise à la conductrice de ligne.</li> </ul>	Magasinier		NA
		<ul style="list-style-type: none"> <li>♦ Vérifier l'évacuation de tous les articles de conditionnement du produit précédent du tapis d'alimentation du descenseur.</li> <li>♦ Vérifier l'évacuation des AC non consommés dans l'atelier.</li> </ul> <p><b>NB : Une bande d'amorce d'aluminium et/ou de PVC peut être laissée sur la thermoformeuse</b></p> <p>Prévoir de la jeter après le réglage</p>	Magasinier		NA
		<ul style="list-style-type: none"> <li>♦ Vérifier l'évacuation des palettes d'articles de conditionnement de l'ancienne destination à côté du descenseur.</li> </ul>	Magasinier		NA
		<ul style="list-style-type: none"> <li>♦ Vérifier que les retours sur stocks informatiques des articles de conditionnement du produit précédent ont été réalisés.</li> </ul>	Magasinier		NA
2	ATELIER DE CONDITIONNEMENT	<ul style="list-style-type: none"> <li>♦ Annexer la liste à servir datée et signée par le magasinier dans le dossier de lot.</li> </ul>	Conductrice de ligne		
3	ATELIER DE CONDITIONNEMENT	<ul style="list-style-type: none"> <li>♦ Vérifier l'évacuation sur ligne de tous les articles de conditionnement du produit précédent.</li> </ul>	Conductrice de ligne		
4a	THERMOFORMEUSE	Enlever le marqueur blisters	Opératrice		
4b	THERMOFORMEUSE	<p>La laize étant vide, retirer et jeter tous les blisters du lot précédent et notamment du :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⇒ Poste de marquage</li> <li>⇒ Poste de prédécoupe</li> <li>⇒ Poste de découpe</li> <li>⇒ Tapis de transfert des blisters</li> <li>⇒ Câblage sortie machine</li> <li>⇒ Bacs d'éjection lors du transfert</li> </ul>	Opératrice		

ORDRE	LIEU	OPERATION	QUI*		VERIF VISA
			QUALIFICATION	VISA	
4c	THERMOFORMEUSE	Vérifier l'absence de blisters du : ⇒ Poste de scellage ⇒ Poste de thermoformage	Opératrice		
4d	ENCARTONNEUSE	Enlever le marqueur boîte	Opératrice		
4e	ENCARTONNEUSE	Retirer tous les :			
		⇒ Blisters	Opératrice		
		⇒ Notices (si changement)	Opératrice		
		⇒ Boîtes marquées du lot précédent	Opératrice		
		Et notamment du (des)			
		⇒ Magasin d'alimentation blisters	Opératrice		
		⇒ Chaînes de transport blisters	Opératrice		
		⇒ Magasin de boîtes (si changement)	Opératrice		
		⇒ Magasin de notices (si changement)	Opératrice		
		⇒ Plieuse (y compris tiroir)	Opératrice		
		⇒ Chaîne de transport de notices	Opératrice		
		⇒ Chaîne de transport de boîtes	Opératrice		
		⇒ Faire tourner toutes ces chaînes pour vérifier l'absence de boîtes, notices ou blisters (points critiques) <b>ATTENTION</b> : Une seule personne manipule le coup par coup et contrôle	Opératrice		
⇒ Bacs de récupération blisters	Opératrice				
⇒ Bacs de récupérations boîtes	Opératrice				
⇒ Poste d'introduction blisters dans boîte	Opératrice				

ORDRE	LIEU	OPERATION	QUI*		VERIF VISA
			QUALIFICATION	VISA	
4f	VINETEUSE	Retirer tout blister, notice, boîte, vignette (si changement) et notamment vérifier : ⇒ Que les vignettes imprimées aient été retirées (attention aux vignettes collées, point critique) ⇒ L'absence de boîte dans le bac de récupération	Opératrice		
4g	ENCAISSEUSE	Retirer tout blister, notice, boîte, vignette, carton (si changement) et notamment vérifier : ⇒ L'absence de carton (attention aux cartons engagés) ⇒ L'absence de boîtes	Opératrice		
4h	ATELIER	Vérifier l'absence d'AC du produit précédent tombé au sol.	Opératrice		
4i	PALETTISEUR	⇒ Vérifier l'enlèvement de la signalétique. ⇒ Vérifier l'évacuation de tous les cartons produits finis précédent. ⇒ Vérifier l'évacuation de la palette en cours.	Magasinier		NA
5	ATELIER	Enlever de l'atelier les documents renseignés du lot terminé (excepté le dossier à conserver seulement le temps des saisies informatiques) ainsi que les prélèvements pour la médiathèque, et les déposer dans leur emplacement prévu à cet effet.	Opératrice		
6	ATELIER	Enlever la signalisation de l'atelier : Signalétique présente sur la porte de l'atelier Signalétique présente sur le descenseur Signalétique présente sur les équipements	Opératrice		
7	ATELIER	Apporter les poubelles déchets dans les bidons prévus à cet effet à l'extérieur de l'atelier : les poubelles AC sont prises en charge par le magasinier	Opératrice		

ORDRE	LIEU	OPERATION	QUI*		VERIF VISA
			QUALIFICATION	VISA	
8		AVANT LE DEMARRAGE DU NOUVEAU PRODUIT			
		↘ Vérifier l'atelier et ses abords afin qu'il ne subsiste aucun produit ou articles de conditionnement du lot précédent : ATELIER VIDE.	<i>Opératrice</i>		
		↘ Vérifier que le nettoyage de l'atelier de conditionnement a bien été effectué et vérifier que le cahier de suivi du nettoyage ai bien été complété : ATELIER PROPRE.	<i>Opératrice</i>		
		↘ Vérifier que l'intérieur et la sortie des descenseurs ne comporte plus d'AC du produit précédent : SORTIE DESCENSEUR VIDE.	<i>Opératrice</i>		
		♦ Vérifier que la centrale de palettisation produits finis ne comporte plus un carton du produit précédent : CENTRALE DE PALETTISATION VIDE.	<i>Magasinier</i>		NA
9		Effectuer le contrôle du vide de ligne	<i>Conductrice de ligne</i>		
10		Annexer ce vide de ligne au dossier de lot de conditionnement qui va débiter.	<i>Conductrice de ligne</i>		

VISA CONDUCTRICE DE LIGNE

**VIDE D'ATELIER N°3**

*BLISTER 2*

CHANGEMENT DE PRODUIT

**POURQUOI :** Prévenir tout risque de contamination croisée entre 2 lots de produits finis.

**QUI :** Conductrice et opératrices de ligne, conducteur régleur, magasinier.  
\* : niveau d'habilitation minimum

**QUOI :** Ligne de conditionnement Blister 2, et son alimentation "produits semi-ouvrés (PSO)".

**OU :** UR1 de : l'atelier de conditionnement, le stockage AC et la centrale de palettisation.

**QUAND :** Changement de produit avec changement de lot PSO, avec ou sans changement de destination.

**COMMENT :** *Effectuer les opérations suivantes dans l'ordre décrit.  
Au fur et à mesure de la réalisation des opérations, viser la case correspondante.*

**Remarque 1 :** Plusieurs opérations (repérées par le même chiffre) peuvent être menées simultanément

**Remarque 2 :** Remplir OBLIGATOIREMENT toutes les cases, apposer la mention *NA* (non applicable) si nécessaire.

N° DE LOT DU PF PRECEDENT : .....

N° DE LOT DU PF SUIVANT: .....

DATE DE PEREMPTION DU PF SUIVANT : .....

<b>CHANGEMENTS DE FORMAT</b>	<i>Oui</i>		<i>Non</i>	
----------------------------------	------------	--	------------	--

ORDRE	LIEU	OPERATION	QUI*		VERIF VISA
			QUALIFICATION	VISA	
1	1 <sup>ER</sup> ETAGE APPROVISIONNEMENT DES AC PAR LE MAGASINIER	<ul style="list-style-type: none"> <li>♦ Vérifier l'évacuation de la signalétique présente sur le descenseur dédié à la ligne.</li> <li>♦ Vérifier que la liste à servir a été datée et signée, et qu'elle a bien été transmise à la conductrice de ligne.</li> </ul>	Magasinier		NA
		<ul style="list-style-type: none"> <li>♦ Vérifier l'évacuation de tous les articles de conditionnement du produit précédent du tapis d'alimentation du descenseur.</li> <li>♦ Vérifier l'évacuation des AC non consommés dans l'atelier.</li> </ul> <p><b>NB : Une bande d'amorce d'aluminium et/ou de PVC peut être laissée sur la thermoformeuse</b></p> <p>Prévoir de la jeter après le réglage</p>	Magasinier		NA
		<ul style="list-style-type: none"> <li>♦ Vérifier l'évacuation des palettes d'articles de conditionnement de l'ancienne destination à côté du descenseur.</li> </ul>	Magasinier		NA
		<ul style="list-style-type: none"> <li>♦ Vérifier que les retours sur stocks informatiques des articles de conditionnement du produit précédent ont été réalisés.</li> </ul>	Magasinie		NA
		<ul style="list-style-type: none"> <li>♦ Enlever de l'atelier le PSO du produit terminé s'il en reste</li> </ul>	Magasinier		NA
2	ATELIER DE CONDITIONNEMENT	Annexer la liste à servir datée et signée par le magasinier dans le dossier de lot.	Conductrice de ligne		
3	ATELIER DE CONDITIONNEMENT	Vérifier l'évacuation sur ligne de tous les articles de conditionnement du produit précédent.	Conductrice de ligne		
4a	THERMOFORMEUSE	Enlever le marqueur blisters	Opératrice		
4b	THERMOFORMEUSE	<p>Démonter le système d'alimentation c'est-à-dire :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>♦ Trémie</li> <li>♦ Grille vibrante</li> <li>♦ Glissières</li> <li>♦ Boîte éjection brosse</li> <li>♦ Brosse éjection</li> <li>♦ Barrière de contrôle</li> </ul>	Conducteur		

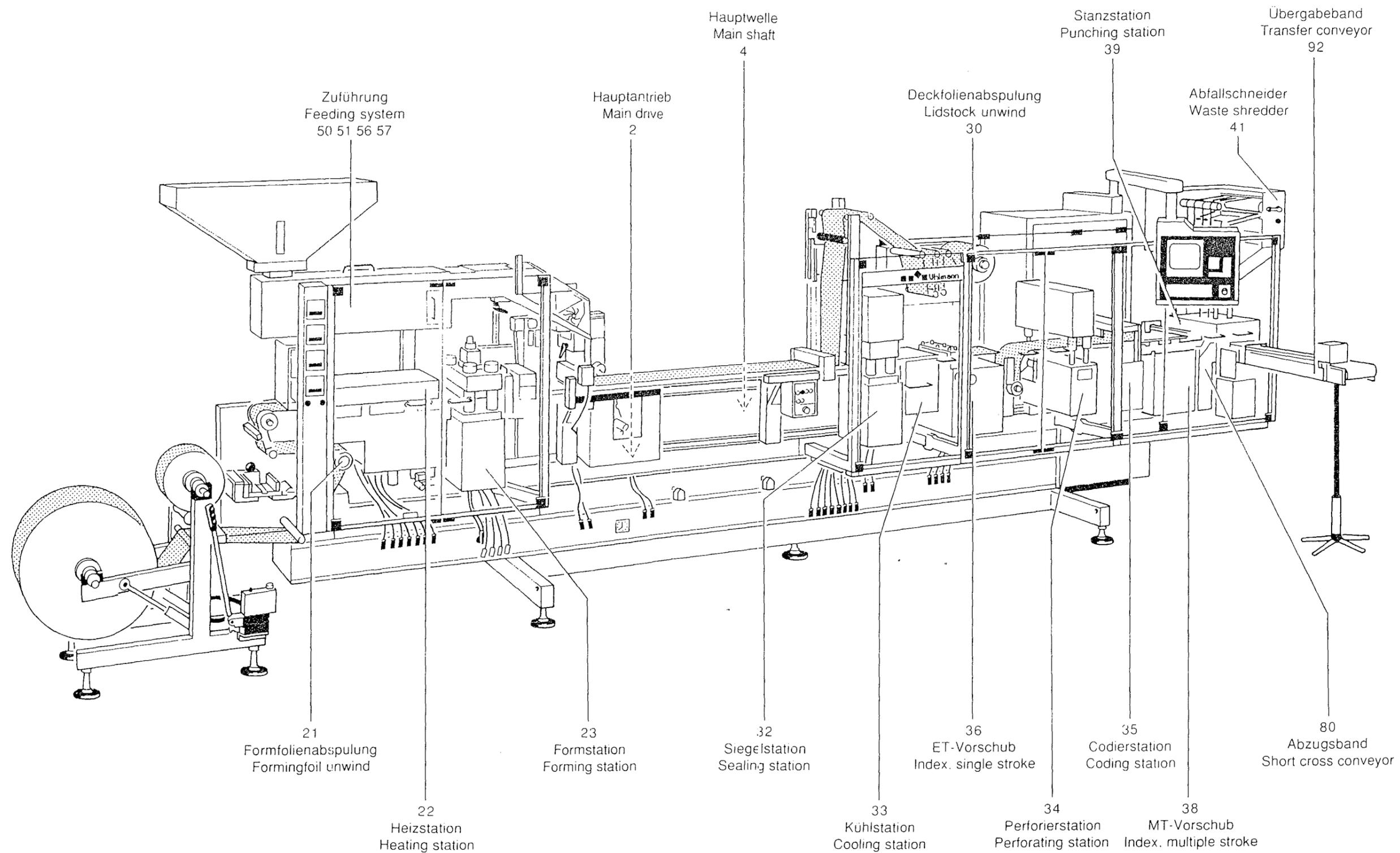
ORDRE	LIEU	OPERATION	QUI*		VERIF VISA
			QUALIFICATION	VISA	
4c	THERMOFORMEUSE	Démonter si changement de format ou retirer tout objet (PSO, blister, traces de poudre) du : ⇒ Poste de thermoformage ⇒ Poste de scellage ⇒ Poste de prédécoupe ⇒ Poste de découpe	Conducteur		
4d		Retirer tout objet (PSO, blister, traces de poudre) et notamment : ⇒ Du système d'alimentation démonté : passer la soufflette et la main pour détecter des objets indésirables (point critique) ⇒ Du tapis de transfert des blisters ⇒ Des bacs d'éjection lors du transfert ⇒ Du câblage sortie machine (ouvrir le carter)	Opératrice		
4e	THERMOFORMEUSE	Vider l'aspirateur de la thermoformeuse dans la poubelle prévue à cet effet	Opératrice		
4f	ENCARTONNEUSE	Enlever le marqueur boîte	Opératrice		
4g	ENCARTONNEUSE	Retirer tous les :			
		⇒ Blisters	Opératrice		
		⇒ Notices (si changement)	Opératrice		
		⇒ Boîtes marquées du lot précédent	Opératrice		
		Et notamment du (des)			
		⇒ Magasin d'alimentation blisters	Opératrice		
		⇒ Chaînes de transport blisters	Opératrice		
		⇒ Magasin de boîtes (si changement)	Opératrice		
		⇒ Magasin de notices (si changement)	Opératrice		
⇒ Plieuse (y compris tiroir)	Opératrice				
⇒ Chaîne de transport de notices	Opératrice				
⇒ Chaîne de transport de boîtes	Opératrice				

ORDRE	LIEU	OPERATION	QUI*		VERIF VISA
			QUALIFICATION	VISA	
4g	ENCARTONNEUSE	⇒ Faire tourner toutes ces chaînes pour vérifier l'absence de boîtes, notices ou blisters (points critiques) <b>ATTENTION : Une seule personne manipule le coup par coup et contrôle</b>	Opératrice		
		⇒ Bacs de récupération blisters	Opératrice		
		⇒ Bacs de récupérations boîtes	Opératrice		
		⇒ Poste d'introduction blisters dans boîte	Opératrice		
4h	VIGNETEUSE	Retirer tout blister, notice, boîte, vignette (si changement) et notamment vérifier : ⇒ Que les vignettes imprimées aient été retirées (attention aux vignettes collées, point critique) ⇒ L'absence de boîte dans le bac de récupération	Opératrice		
4i	ENCAISSEUSE	Retirer tout blister, notice, boîte, vignette, carton (si changement) et notamment vérifier : ⇒ L'absence de carton (attention aux cartons engagés) ⇒ L'absence de boîtes	Opératrice		
4j	ATELIER	Vérifier l'absence d'AC du produit précédent tombé au sol.	Opératrice		
4k	PALETTISEUR	⇒ Vérifier l'enlèvement de la signalétique. ⇒ Vérifier l'évacuation de tous les cartons produits finis précédent. ⇒ Vérifier l'évacuation de la palette en cours.	Magasinier		NA
5	ATELIER	Enlever de l'atelier les documents renseignés du lot terminé (excepté le dossier à conserver seulement le temps des saisies informatiques) ainsi que les prélèvements pour la médiathèque, et les déposer dans leur emplacement prévu à cet effet.	Opératrice		
6	ATELIER	Enlever la signalisation de l'atelier : Signalétique présente sur la porte de l'atelier Signalétique présente sur le descenseur Signalétique présente sur les équipements	Opératrice		

ORDRE	LIEU	OPERATION	QUI*		VERIF VISA
			QUALIFICATION	VISA	
7	ATELIER	Apporter les poubelles déchets dans les bidons prévus à cet effet à l'extérieur de l'atelier : les poubelles AC sont prises en charge par le magasinier	Opératrice		
8		AVANT LE DEMARRAGE DU NOUVEAU PRODUIT	Opératrice		
		✎ Vérifier l'atelier et ses abords afin qu'il ne subsiste aucun produit ou articles de conditionnement du lot précédent : ATELIER VIDE.	Opératrice		
		✎ Vérifier que le nettoyage de l'atelier de conditionnement a bien été effectué et vérifier que le cahier de suivi du nettoyage ai bien été complété : ATELIER PROPRE.	Opératrice		
		✎ Vérifier que l'intérieur et la sortie des descenseurs ne comporte plus d'AC du produit précédent : SORTIE DESCENSEUR VIDE.	Opératrice		
		✎ Vérifier que la centrale de palettisation produits finis ne comporte plus un carton du produit précédent : CENTRALE DE PALETTISATION VIDE.	Magasinier		NA
9		Effectuer le contrôle du vide de ligne	Conductrice de ligne		
10		Annexer ce vide de ligne au dossier de lot de conditionnement qui va débiter.	Conductrice de ligne		

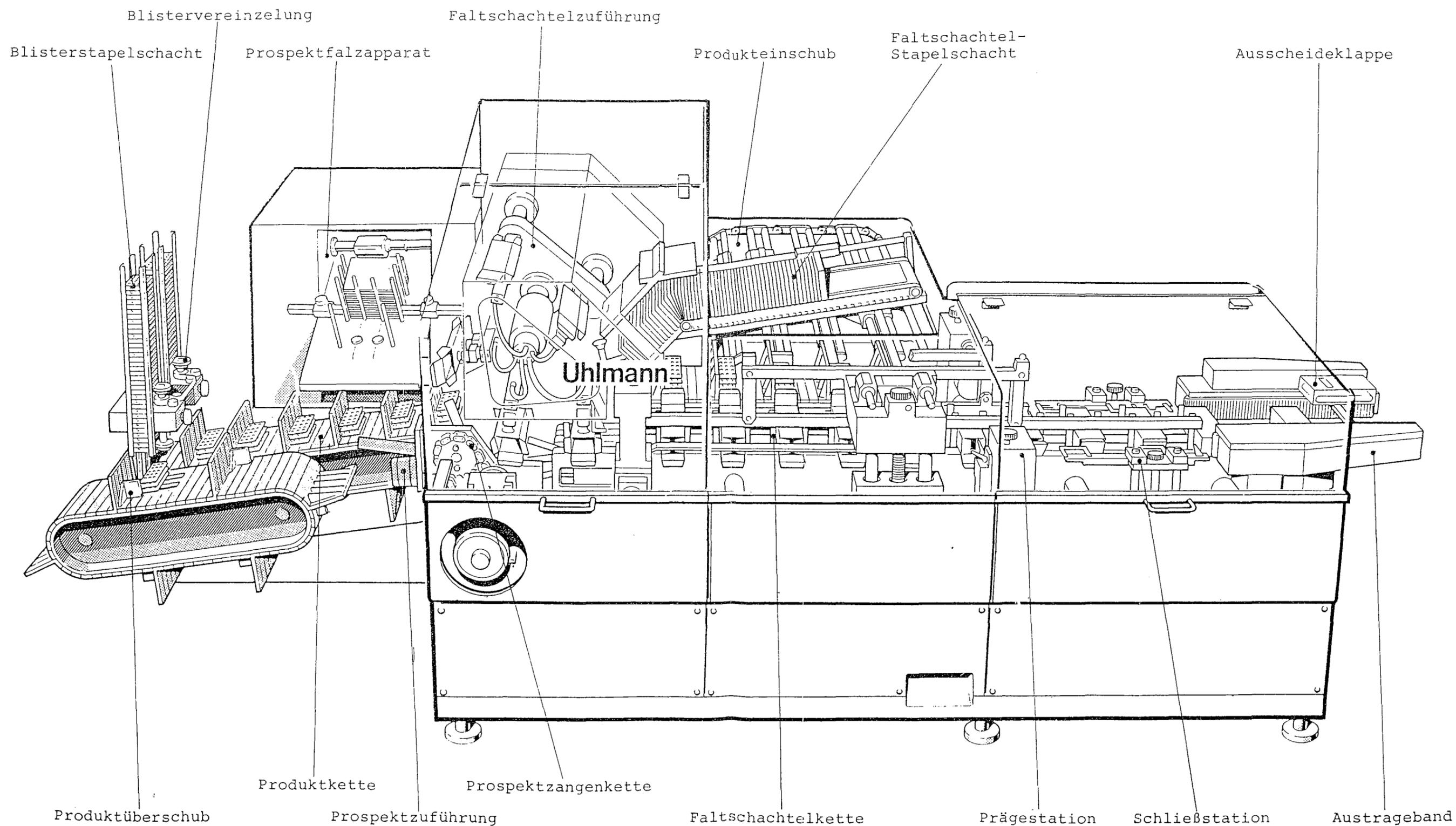
VISA CONDUCTRICE DE LIGNE

UPS 1...4. DT/MT



Annexe III

Hauptansicht



# Annexe IV

## INSTRUCTIONS DE CONDITIONNEMENT

Libellé article :

Code article :

UMF :

CODE FORMULE :

Délai de péremption : 24 mois

**BLISTERS :** Nb comprimés / Blister : 8 Prédécoupé : NON

**BLISTER** MARQUAGE: EXEMPLE: AXXXX 01 2002  
OUI

**CARTON** FORMAT en mm: 295 X 194 X 294

EXEMPLE MARQUAGE:

Nbre de boîtes dans le carton: 160 AXXXX 01 2002 FRA N\*\*\*\*  
PALETTISATION 5760 AVEC CARTON 1184856 SEULEMENT

**BOITE** Blisters / Boite : 1 EXEMPLE:  
MARQUAGE: DEFORMATION AXXXX  
01 2002

**ETIQUETTE** Texte (N° de réf.):  
**CARTON** Préimprimé (O/N):

### PALETTE

Format en mm

1200 X 800 X 170

Référence au plan de palettisation : A165

Nbre de cartons par couche / Nbre de couches sur la palette : 12/3

Nombre de boîtes par palette 5760

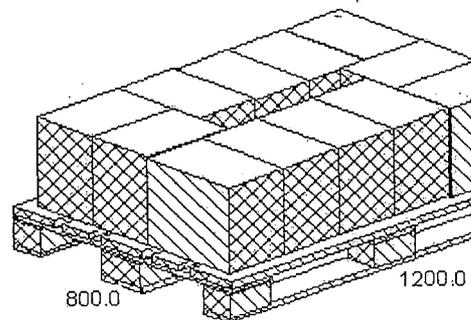
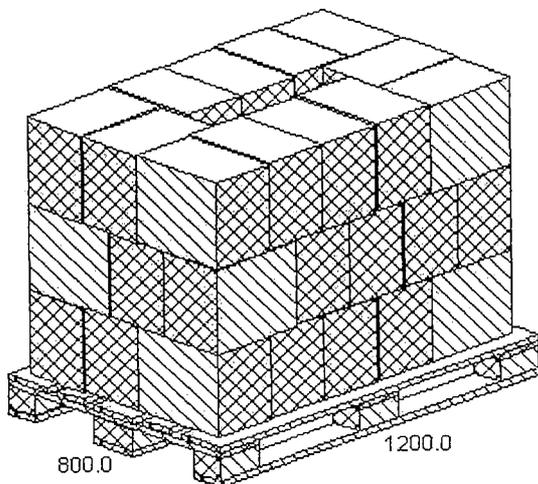
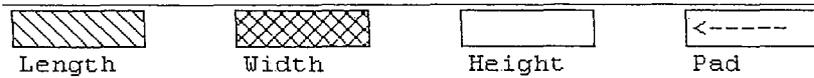
MEDICATHEQUE 13

REGLE DE MARQUAGE 3

Imprimé le :

07/09/2005 10:34:46

Exemple à partir de la date du : 01/01/2000





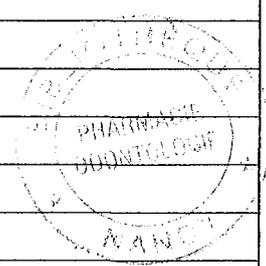
Dossier de conditionnement - ATELIER BLISTER 2

Date en vigueur

25 – CALCUL DE LA RECONCILIATION

Tableau récapitulatif des déchets

N° de lot	Origine des déchets	Masse (en kg)	Visa Conducteur(trice) de Ligne
Total		C = .....	(en kg)



X 1000

Total C' = ..... (en g)

Conversion des déchets en nombre de gélules :

Masse totale des déchets (g)  $\div$  Masse d'un blister plein (g) (coller le ticket de pesée sur la page de gauche ci contre) = Déchets en nombre de blisters

C' : .....  $\div$  D : ..... = N : .....

X

Nombre théorique de gélules par blister E : .....

=

Déchets en nombre de gélules F : .....

Calcul de la réconciliation

Nombre total d'unités conditionnées Chap. 24 B : ..... + Déchets en nombre de gélules F : ..... = Nombre total produit G : .....

+

Nombre théorique de gélules à conditionner A : .....

X100

=

Normes 98,0 % < R<sub>1</sub> < 100,5 % R<sub>1</sub> : .....

N Justifier toute réconciliation non conforme (rédiger une fiche d'incident).

Calcul réalisé par :	
Date : .....	Visa : .....

Calcul vérifié par :	
Date : .....	Visa : .....



DEMANDE D'IMPRIMATUR

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

présenté par **Tiphaine SEGEON**

Sujet :

**Le conditionnement des formes sèches et son dossier de lot : exemple des comprimés et des gélules**

Jury :

Président : M. Philippe MAINCENT, Professeur

Juges : Mme. Myriam LHULLERY, Pharmacien

Mme Colette ZINUTTI, Maître de conférences

Vu,

Nancy, le 11 octobre 2005

Le Président du Jury et le Directeur de Thèse

**M. Philippe MAINCENT,**  
Professeur

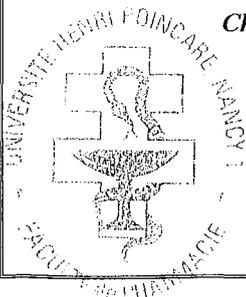
Vu et approuvé,

Nancy, le 12 octobre 2005

Doyen de la Faculté de Pharmacie  
de l'Université Henri Poincaré – Nancy I,

**Chantal FINANCE**

LE VICE DOYEN

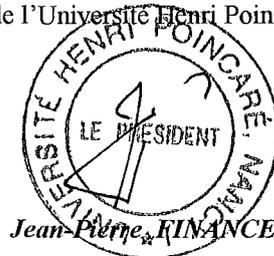


N° 2355

Vu et approuvé,

Nancy, le 18 octobre 2005

Le président de l'Université Henri Poincaré – Nancy I,



N° d'identification : PH Nancy 05 n° 77

TITRE

Le conditionnement des formes sèches et son dossier de lot : exemple des comprimés et des gélules

Thèse soutenue le 7 novembre 2005

Par Tiphaine SEGEON

RESUME :

Après la fabrication d'un médicament, il est essentiel d'assurer son conditionnement par un processus totalement maîtrisé, optimisé et suivi. Les gélules et comprimés sont mis sous blisters par des équipements bien particuliers avec des contrôles spécifiques. La production, ainsi que les documents s'y rapportant sont soumis à des règles de bonnes pratiques de fabrication. C'est dans ce contexte qu'apparaît la notion de traçabilité des lots produits. Le dossier de lot de conditionnement est un document BPF qui retrace tout l'historique du conditionnement d'un lot de produit fini. La qualité du médicament est en partie garantie par ce dossier de lot. Ainsi sa mise à jour régulière et son adaptation selon les besoins et les réglementations en vigueur est nécessaire.

MOTS CLES : dossier de lot – conditionnement – industrie pharmaceutique – formes sèches – traçabilité.

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Philippe MAINCENT	Pharmacie Galénique	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input type="checkbox"/> Thème <input checked="" type="checkbox"/>

- Thèmes
- |                            |  |
|----------------------------|--|
| 1 – Sciences fondamentales | 2 – Hygiène/Environnement  |
| 3 – Médicament             | 4 – Alimentation – Nutrition                                     |
| 5 – Biologie               | <input checked="" type="checkbox"/> 6 – Pratique professionnelle |