



N° .....

Année : 2016 – 2017

## THESE

Présentée en vue de l'obtention du

### DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

**KONIN BOUAFFON JEAN YVES**

**ANALYSE DE LA DEMARCHE DE LA CONCEPTION DU  
DOSSIER A LA LIBERATION DES LOTS DANS UNE UNITE  
DE PRODUCTION PHARMACEUTIQUE EN COTE  
D'IVOIRE : EXEMPLE D'UNE FORME SIROP**

*Soutenue publiquement le .....*

### COMPOSITION DU JURY :

Président	: Monsieur MALAN KLA ANGLADE, Professeur titulaire
Directeur de thèse	: Monsieur DALLY LABA ISMAEL, Maître de conférences agrégé
Assesseurs	: Madame SANGARE TIGORI BEATRICE, Maître de conférences agrégé Madame KOUASSI AGBESSI THERESE, Maître-assistante

**ADMINISTRATION ET PERSONNEL  
ENSEIGNANT DE L'UFR  
SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET  
BIOLOGIQUES**

## **I. HONORARIAT**

Directeurs/Doyens Honoraires :	Professeur RAMBAUD André
	Professeur FOURASTE Isabelle
	Professeur BAMBA Moriféré
	Professeur YAPO Abbé †
	Professeur MALAN Kla Anglade
	Professeur KONE Moussa †
	Professeur ATINDEHOU Eugène

## **II. ADMINISTRATION**

Directeur	Professeur KONE-BAMBA Diénéba
Sous-Directeur Chargé de la Pédagogie	Professeur INWOLEY Kokou André
Sous-Directeur Chargé de la Recherche	Professeur Ag OGA Agbaya Serge
Secrétaire Principal	Madame NADO-AKPRO Marie Josette
Documentaliste	Monsieur N'GNIMMIEN Koffi Lambert
Intendant	Monsieur GAHE Alphonse
Responsable de la Scolarité	Madame DJEDJE Yolande

## **III. PERSONNEL ENSEIGNANT PERMANENT**

### **1.PROFESSEURS TITULAIRES**

M. ABROGOUA Danho Pascal	Pharmacie Clinique
Mmes AKE Michèle	Chimie Analytique, Bromatologie
ATTOUNGBRE HAUHOUOT M.L.	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. DANO Djédjé Sébastien	Toxicologie.
INWOLEY Kokou André	Immunologie
Mme KONE BAMBA Diéneba	Pharmacognosie
M. KOUADIO Kouakou Luc	Hydrologie, Santé Publique
Mme KOUAKOU-SIRANSY Gisèle	Pharmacologie
M. MALAN Kla Anglade	Chimie Ana., contrôle de qualité

	MENAN Eby Ignace	Parasitologie - Mycologie
	MONNET Dagui	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme	SAWADOGO Duni	Hématologie
M.	YAVO William	Parasitologie - Mycologie

## 2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

M.	AHIBOH Hugues	Biochimie et Biologie moléculaire
Mme	AKE-EDJEME N'guessan Angèle	Biochimie et Biologie moléculaire
M.	AMARI Antoine Serge G.	Législation
	AMIN N'Cho Christophe	Chimie analytique
	BONY François Nicaise	Chimie Analytique
	DALLY Laba Ismael	Pharmacie Galénique
	DEMBELE Bamory	Immunologie
	DJOHAN Vincent	Parasitologie -Mycologie
	GBASSI K. Gildas	Chimie Physique Générale
Mme	IRIE-N'GUESSAN Amenan	Pharmacologie
M.	KOFFI Angely Armand	Pharmacie Galénique
Mme	KOUAKOU-SACKOU Julie	Santé Publique
M.	KOUASSI Dinard	Hématologie
	LOUKOU Yao Guillaume	Bactériologie-Virologie
	OGA Agbaya Stéphane	Santé publique et Economie de la santé
	OUASSA Timothée	Bactériologie-Virologie
	OUATTARA Mahama	Chimie organique, Chimie thérapeutique
Mmes	POLNEAU-VALLEE Sandrine	Mathématiques-Statistiques
	SANGARE TIGORI Béatrice	Toxicologie
M.	YAPI Ange Désiré	Chimie organique, chimie thérapeutique
	ZINZENDORF Nanga Yessé	Bactériologie-Virologie

## 3. MAITRES ASSISTANTS

M.	ADJAMBRI Adia Eusebé	Hématologie
	ADJOUNGOUA Attoli Léopold	Pharmacognosie

Mmes	ABOLI-AFFI Mihessé Roseline	Immunologie
	AKA ANY-GRAH Armelle Adjoua S.	Pharmacie Galénique
	ALLA-HOUNSA Annita Emeline	Sante Publique
M	ANGORA Kpongbo Etienne	Parasitologie - Mycologie
Mmes	AYE-YAYO Mireille	Hématologie
	BAMBA-SANGARE Mahawa	Biologie Générale
	BARRO-KIKI Pulchérie	Parasitologie - Mycologie
M.	CABLAN Mian N'Ddey Asher	Bactériologie-Virologie
	CLAON Jean Stéphane	Santé Publique
Mmes	DIAKITE Aïssata	Toxicologie
	FOFIE N'Guessan Bra Yvette	Pharmacognosie
M.	KASSI Kondo Fulgence	Parasitologie-Mycologie
Mme	KONAN-ATTIA Akissi Régine	Santé publique
M.	KONAN Konan Jean Louis	Biochimie et Biologie moléculaire
Mmes	KONATE Abibatou	Parasitologie-Mycologie
	KOUASSI-AGBESSI Thérèse	Bactériologie-Virologie
M.	MANDA Pierre	Toxicologie
	N'GUESSAN Alain	Pharmacie Galénique
Mme	VANGA ABO Henriette	Parasitologie-Mycologie
M.	YAYO Sagou Eric	Biochimie et Biologie moléculaire

#### 4.ASSISTANTS

M.	ADIKO Aimé Cézaire	Immunologie
	AMICHIA Attoumou Magloire	Pharmacologie
Mmes	AKOUBET-OUAYOGODE Aminata	Pharmacognosie
	ALLOUKOU-BOKA Paule-Mireille	Législation
	APETE Sandrine	Bactériologie-Virologie
	BEDIAKON-GOKPEYA Mariette	Santé publique
	BLAO-N'GUESSAN Amino Rebecca J.	Hématologie
M.	BROU Amani Germain	Chimie Analytique
	BROU N'Guessan Aimé	Pharmacie clinique
	COULIBALY Songuigama	Chimie organique, chimie thérapeutique

M.	DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Pharmacologie
	DJATCHI Richmond Anderson	Bactériologie-Virologie
Mmes	DONOU-N'DRAMAN Aha Emma	Hématologie
	DOTIA Tiepordan Agathe	Bactériologie-Virologie
M.	EFFO Kouakou Etienne	Pharmacologie
Mme	KABLAN-KASSI Hermance	Hématologie
M.	KABRAN Tano Kouadio Mathieu	Immunologie
	KACOU Alain	Chimie organique, chimie thérapeutique
	KAMENAN Boua Alexis Thierry	Pharmacologie
	KOFFI Kouamé	Santé publique
	KONAN Jean Fréjus	Biophysique
Mme	KONE Fatoumata	Biochimie et Biologie moléculaire
M.	KOUAHO Avi Kadio Tanguy	Chimie organique, chimie thérapeutique
	KOUAKOU Sylvain Landry	Pharmacologie
	KOUAME Denis Rodrigue	Immunologie
	KOUAME Jérôme	Santé publique
	KPAIBE Sawa Andre Philippe	Chimie Analytique
Mme	KRIZO Gouhonon Anne-Aymonde	Bactériologie-Virologie
M.	LATHRO Joseph Serge	Bactériologie-Virologie
	MIEZAN Jean Sébastien	Parasitologie-Mycologie
	N'GBE Jean Verdier	Toxicologie
	N'GUESSAN Déto Ursul Jean-Paul	Chimie organique, chimie thérapeutique
Mmes	N'GUESSAN Kakwokpo Clémence	Pharmacie Galénique
	N'GUESSAN-AMONKOU Anne Cynthia	Législation
	ODOH Alida Edwige	Pharmacognosie
	SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle	Biochimie et Biologie moléculaire
	SICA-DIAKITE Amelanh	Chimie organique, chimie thérapeutique
	TANOH-BEDIA Valérie	Parasitologie-Mycologie
M.	TRE Eric Serge	Chimie Analytique
Mme	TUO Awa	Pharmacie Galénique
M.	YAPO Assi Vincent De Paul	Biologie Générale
Mme	YAPO-YAO Carine Mireille	Biochimie

## **5.CHARGEES DE RECHERCHE**

Mme	ADIKO N'dri Marcelline	Pharmacognosie
	OUATTARA N'gnôh Djénéba	Santé publique

## **6.ATTACHE DE RECHERCHE**

M.	LIA Gnahoré José Arthur	Pharmacie Galénique
----	-------------------------	---------------------

## **7.IN MEMORIUM**

Feu KONE Moussa	Professeur Titulaire
Feu YAPO Abbé Etienne	Professeur Titulaire
Feu COMOË Léopold	Maître de Conférences Agrégé
Feu GUEU Kaman	Maître Assistant
FeuALLADOUM Nambelbaye	Assistant
Feu COULIBALY Sabali	Assistant
Feu TRAORE Moussa	Assistant
Feu YAPO Achou Pascal	Assistant

## **IV. ENSEIGNANTS VACATAIRES**

### **1. PROFESSEURS**

M.	DIAINE Charles	Biophysique
	OYETOLA Samuel	Chimie Minérale

### **2. MAITRES DE CONFERENCES**

M.	KOUAKOU Tanoh Hilaire	Botanique et Cryptogamie
	YAO N'Dri Athanase	Pathologie Médicale

### **3. MAITRE-ASSISTANT**

M.	KONKON N'Dri Gilles	Botanique, Cryptogamie
----	---------------------	------------------------

### **4. NON UNIVERSITAIRES**

MM.	AHOUSSE Daniel Ferdinand	Secourisme
	COULIBALY Gon	Activité sportive
	DEMPAH Anoh Joseph	Zoologie
	GOUEPO Evariste	Techniques officinales
Mme	KEI-BOGUINARD Isabelle	Gestion
MM	KOFFI ALEXIS	Anglais
	KOUA Amian	Hygiène
	KOUASSI Ambroise	Management
	N'GOZAN Marc	Secourisme
	KONAN Kouacou	Diététique
Mme	PAYNE Marie	Santé Publique



**COMPOSITION DES DEPARTEMENTS DE  
L'UFR SCIENCES PHARMACEUTIQUES  
ET BIOLOGIQUES**

**I. BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE**

Professeur	LOUKOU Yao Guillaume	Maître de Conférences Agrégé Chef de département
Professeurs	OUASSA Timothée ZINZENDORF Nanga Yessé	Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	CABLAN Mian N'Dédey Asher KOUASSI AGBESSI Thérèse APETE Sandrine DJATCHI Richmond Anderson DOTIA Tiepordan Agathe KRIZO Gouhonon Anne-Aymonde LATHRO Joseph Serge	Maître-Assistant Maître-Assistant Assistante Assistant Assistante Assistante Assistant

**II. BIOCHIMIE, BIOLOGIE MOLECULAIRE, BIOLOGIE DE LA REPRODUCTION ET PATHOLOGIE MEDICALE**

Professeur	MONNET Dagui	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	HAUHOUOT ép. ATTOUNGBRE M.L. AHIBOH Hugues AKE-EDJEME N'Guessan Angèle	Professeur Titulaire Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	KONAN Konan Jean Louis YAYO Sagou Eric KONE Fatoumata SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle YAPO-YAO Carine Mireille	Maître-Assistant Maître-Assistant Assistante Assistante Assistante

### **III. BIOLOGIE GENERALE, HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE**

Professeur	SAWADOGO Duni	Professeur Titulaire
		Chef du Département
Professeurs	INWOLEY Kokou André	Professeur Titulaire
	DEMBELE Bamory	Maître de Conférences Agrégé
	KOUASSI Dinard	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	ABOLI-AFFI Mihessé Roseline	Maitre-Assistant
	ADJAMBRI Adia Eusebé	Maitre-Assistant
	AYE-YAYO Mireille	Maitre-Assistant
	BAMBA-SANGARE Mahawa	Maitre-Assistant
	ADIKO Aimé Cézaire	Assistant
	DONOU-N'DRAMAN Aha Emma	Assistante
	KABLAN-KASSI Hermance	Assistante
	KABRAN Tano K. Mathieu	Assistant
	KOUAME Denis Rodrigue	Assistant
	N'GUESSAN-BLAO A. Rebecca S.	Assistante
	YAPO Assi Vincent De Paul	Assistant

### **IV. CHIMIE ANALYTIQUE, CHIMIE MINERALE ET GENERALE, TECHNOLOGIE ALIMENTAIRE**

Professeur	MALAN Kla Anglade	Professeur Titulaire
		Chef de Département
Professeurs	AKE Michèle	Professeur Titulaire
	AMIN N'Cho Christophe	Maître de Conférences Agrégé
	BONY Nicaise François	Maître de Conférences Agrégé
	GBASSI Komenan Gildas	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	BROU Amani Germain	Assistant
	KPAIBE Sawa Andre Philippe	Assistant
	TRE Eric Serge	Assistant

## **V. CHIMIE ORGANIQUE ET CHIMIE THERAPEUTIQUE**

Professeur	OUATTARA Mahama	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Professeur	YAPI Ange Désiré	Maître de Conférences Agrégé
Docteur	COULIBALY Songuigama	Assistant
	KACOU Alain	Assistant
	KOUAHO Avi Kadio Tanguy	Assistant
	N'GUESSAN Déto Ursul Jean-Paul	Assistant
	SICA-DIAKITE Amelanh	Assistante

## **VI. PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE, BIOLOGIE ANIMALE ET ZOOLOGIE**

Professeur	MENAN Eby Ignace H.	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	YAVO William	Professeur Titulaire
	DJOHAN Vincent	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	ANGORA Kpongbo Etienne	Maître-Assistant
	BARRO KIKI Pulchérie	Maître-Assistant
	KASSI Kondo Fulgence	Maître-Assistant
	KONATE Abibatou	Maître-Assistant
	VANGA ABO Henriette	Maître-Assistant
	MIEZAN Jean Sébastien	Assistant
	TANOAH-BEDIA Valérie	Assistante

## **VII. PHARMACIE GALENIQUE, BIOPHARMACIE, COSMETOLOGIE, GESTION ET LEGISLATION PHARMACEUTIQUE**

Professeur	KOFFI Armand A.	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Professeurs	AMARI Antoine Serge G.	Maître de Conférences Agrégé
	DALLY Laba Ismaël	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	AKA ANY-GRAH Armelle A.S.	Maître-Assistant
	N'GUESSAN Alain	Maître-Assistant
	ALLOUKOU-BOKA P.-Mireille	Assistante

LIA Gnahoré José Arthur	Attaché de recherche
NGUESSAN Kakwokpo Clémence	Assistante
N'GUESSAN-AMONKOU A. Cynthia	Assistante
TUO Awa	Assistante

## **VIII. PHARMACOGNOSIE, BOTANIQUE, BIOLOGIE VEGETALE, CRYPTOGRAMIE,**

Professeur	KONE BAMBA Diénéba	Professeur Titulaire Chef de Département
Docteurs	ADJOUGOUA Attoli Léopold	Maître-Assistant
	FOFIE N'Guessan Bra Yvette	Maître-Assistant
	ADIKO N'dri Marcelline	Chargée de recherche
	AKOUBET-OUAYOGODE Aminata	Assistante
	ODOH Alida Edwige	Assistante

## **IX. PHARMACOLOGIE, PHARMACIE CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE ET PHYSIOLOGIE HUMAINE**

Professeurs	ABROGOUA Danho Pascal	Professeur Titulaire Chef de Département
	KOUAKOU SIRANSY N'doua G.	Professeur Titulaire
	IRIE N'GUESSAN Amenan G.	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	AMICHIA Attoumou M	Assistant
	BROU N'Guessan Aimé	Assistant
	DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Assistant
	EFFO Kouakou Etienne	Assistant
	KAMENAN Boua Alexis	Assistant
	KOUAKOU Sylvain Landry	Assistant

## **X. PHYSIQUE, BIOPHYSIQUE, MATHEMATIQUES, STATISTIQUES ET INFORMATIQUE**

Professeur	POLNEAU-VALLEE Sandrine	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Docteur	KONAN Jean-Fréjus	Assistant

## **XI. SANTE PUBLIQUE, HYDROLOGIE ET TOXICOLOGIE**

Professeur	KOUADIO Kouakou Luc	Professeur Titulaire Chef de département
	DANO Djédjé Sébastien	Professeur Titulaire
	OGA Agbaya Stéphane	Maître de Conférences Agrégé
	KOUAKOU-SACKOU J.	Maître de Conférences Agrégé
	SANGARE-TIGORI B.	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	CLAON Jean Stéphane	Maître-Assistant
	MANDA Pierre	Maître-Assistant
	DIAKITE Aissata	Maître-Assistante
	HOUNSA-ALLA Annita Emeline	Maître-Assistante
	KONAN-ATTIA Akissi Régine	Maître-Assistante
	OUATTARA N'gnôh Djénéba	Chargée de Recherche
	BEDIAKON-GOKPEYA Mariette	Assistante
	KOFFI Kouamé	Assistant
	NGBE Jean Verdier	Assistant



# DEDICACES

*A mon Seigneur et mon DIEU*

*« Qu'elles sont belles les œuvres du  
Seigneur et chacun de ces ordres se  
réalise à son temps »*

Siracide 39 v 16

*En guise d'action de grâce à l'Eternel Dieu pour toutes  
les bénédictions dont il m'a comblé durant ce parcours.*

## *A mon père, KONIN Bouaffon Pierre*

*Ma gratitude éternelle pour tout ton soutien sans faille durant toutes ces années d'étude. Le chemin a été long et je ne serais peut-être pas là sans toi. C'est le résultat de tes sages conseils et de ta patience à mon égard.*

## *A ma mère , AGUIMA Eugénie*

*Maman, tu es pour moi une source de motivation. Tes sacrifices et prières m'ont poussé à donner le meilleur de moi dans toutes mes entreprises. Pour la toute tendresse et l'amour que tu me porte, je ne te serais jamais assez reconnaissant. Que Dieu veille sur toi. Je t'aime énormément.*



## *Au Dr KOUASSI Le noir*

*Tu es pour moi cette source inépuisable qui jamais ne tarit de bonne action.*

*Puisse Dieu te fortifier et te combler au delà de tes espérances*

*Vois en ce travail le fruit de tous tes efforts.*

## *A Madame Rosalie LOGON*

*Merci pour votre soutien constant et encouragements, lorsque j'ai eu besoin de vous. Je vous dédie ce travail.*

## *A Madame ABE Glawdys*

*Merci de m'avoir accueilli chez vous comme votre fils.*

*Que Dieu vous bénisse et vous fasse prospérer davantage.*

## *A mes Oncles et tantes*

*En témoignage de mon affection et de ma gratitude.*

## *A mes chers aînés,*

## *Dr Obodjé Leticia , Dr LOUKOU Serge*

*Le chemin a été long, parsemé de difficultés ; mais vos prières m'ont tenu jusqu'au bout.*

*Puisse ce travail être pour vous un exemple de courage et de persévérance. Le succès est au bout de l'effort.*

*A mes frères et sœurs*

*Jean Michel Konin, Jean Christophe Konin,  
Marc François Konin*

*Je vous aime. Puisse Dieu vous guider dans vos différentes carrières.*

*Au Dr KOFFI Estelle*

*Puisse Dieu, dans sa grande miséricorde, vous apporter la paix et de  
nombreuses grâces, à vous et à votre famille.*

*A Mes amis proches :*

*TIELOU Patrícia, LOBE Mian Stéphane, Ali  
N'day*

*Votre présence me comble de joie, je vous remercie pour votre amitié.*

*Merci pour nos relations qui ont toujours été cordiales.*

## *A la promotion des pharmaciens 7 Etoiles*

*Merci pour le soutien et la franche amitié.*

*Que le Seigneur vous guide et vous assiste tout au long de votre carrière.*

## *A la bande joyeuse :*

*Ghislain, Edí, Corneille, Franck, Nick le Bishop*

*Merci pour votre soutien.*

*Recevez ce travail comme la marque de mon amour pour vous.*

*Que DIEU nous donne la grâce de rester toujours unis et qu'il bénisse tous vos  
projets et ambitions.*

*QUE DIEU VOUS BENISSE !!!*

## *A la chorale Notre Dame d'Afrique de la paroisse Saint Joseph Artisan de Bonoumín*


*Je vous remercie pour l'admiration que vous avez toujours eu à mon égard et  
pour cette collaboration harmonieuse.*

*Que Dieu vous bénisse !*

## *REMERCIEMENTS*

*A vous éminents membres du jury, je voudrais dire l'insigne honneur que je ressens d'être devant vous à l'occasion de la soutenance de cette thèse.*

*Votre présence au sein de ce jury, malgré vos calendriers chargés, témoigne de l'intérêt que vous portez à mon travail. Je vous en remercie infiniment.*



**A nos maîtres  
et juges**

## A NOTRE MAÎTRE ET PRESIDENT DE JURY

**Monsieur le Professeur MALAN KLA ANGALDE**

- *Professeur titulaire de chimie analytique à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques*
- *Doyen honoraire à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques*
- *Directeur du Laboratoire National de la Santé Publique*
- *Membre du conseil national de l'Ordre des Pharmaciens*
- *Responsable du DESS de contrôle de qualité des médicaments, aliments, et produits cosmétiques*
- *Membre de l'Académie National de Pharmacie de France ;*
- *Membre de l'académie des sciences, des cultures, des arts et de la diaspora (ASCAD)*
- *Membre de la Société des Experts Chimistes de France ;*
- *Officier dans l'ordre du mérite de l'enseignement Supérieur ;*
- *Commandeur de l'ordre de l'enseignement supérieur*
- *Chevalier dans l'ordre de la Santé Publique*
- *Expert de l'OMS.*

*Cher Maître,*

*Nous sommes marqués par votre grande modestie et très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider notre jury de thèse.*

*Nous avons eu le privilège de bénéficier de vos qualités d'enseignant méticuleux et rigoureux, durant notre parcours universitaire.*

*Vous avez toujours suscité notre admiration.*

*Nous vous prions de trouver ici, cher Maître, l'expression de notre profonde gratitude.*

*Que la grâce de Dieu soit sur vous.*

## A NOTRE MAÎTRE ET DIRECTEUR DE THESE

### *Monsieur le professeur DALLY LABA ISMAEL*

- *Docteur en Sciences Pharmaceutiques de l'Université Félix Houphouët-Boigny d'Abidjan*
- *Maitre de Conférences Agrégé de Pharmacie galénique et Industrielle*
- *Pharmacien des Hôpitaux*
- *Chercheur au laboratoire de Pharmacie galénique et Législation pharmaceutique de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Félix Houphouët-Boigny d'Abidjan*
- *DEA de Conception, Réalisation et Evaluation de médicaments d'origine traditionnelle, option Pharmacotechnie*
- *DESS de Contrôle qualité des médicaments, aliments et produits cosmétiques*
- *Responsable des expertises Pharmacotechniques du Laboratoire de Contrôle des Médicaments du Laboratoire National de la Santé Publique d'Abidjan*
- *Membre de la Société Ouest Africaine de Chimie (SOACHIM)*
- *Membre de la Société Pharmaceutique de Côte d'Ivoire (SOPHACI)*

*Cher Maître,*

*Nous avons, tout au long de ce travail, apprécié votre passion du travail bien fait, votre générosité et votre disponibilité.*

*Merci pour l'enseignement de qualité et tous les conseils dont nous avons bénéficiés.*

*Veuillez recevoir par ces quelques mots, cher Maître, nos sincères remerciements.*

*Que Dieu vous comble de ses bénédictions.*

## A NOTRE MAÎTRE ET JUGE

***Madame le Professeur SANGARE-TIGORI BEATRICE***

- *Professeur en Toxicologie (UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Félix Houphouët-Boigny)*
- *Docteur en pharmacie*
- *Titulaire d'un Doctorat (PhD) en Toxicologie*
- *Experte en Toxicologie et Produits Pharmaceutiques près les Tribunaux de Côte d'Ivoire*
- *Pharmacien analyste au Laboratoire National de Santé Publique (LNSP)*
- *Titulaire du Diplôme d'Etudes Approfondies (DEA) de Valorisation de la Pharmacopée Africaine (UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Félix Houphouët-Boigny)*
- *Titulaire du DESS de Toxicologie (UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Félix Houphouët-Boigny)*
- *Membre de la Société Savante Pharmaceutique de Côte d'Ivoire (SOPHACI).*
- *Membre de la Société Ivoirienne de Toxicologie (SITOX)*
- *1er Prix de Communication Orale au IVe Congrès International de Toxicologie de Rabat (2012)*

*Cher Maître*

*C'est avec une grande joie que nous vous comptons parmi les membres de ce jury. Merci pour l'enseignement de qualité et tous les conseils dont nous avons bénéficiés. Nous avons de toujours été impressionnés par votre gentillesse et votre simplicité.*

*Puisse Dieu vous garder et vous bénir.*



## A NOTRE MAÎTRE ET JUGE

***Madame le Docteur KOUASSI AGBESSI THERESE***

- *Docteur en pharmacie*
- *Maître-assistante au département de bactériologie virologie, à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques*
- *Pharmacien biologique (CES biochimie clinique, CES hématologie, CES parasitologie, CES bactériologie)*
- *Titulaire d'un DEA de biologie humaine tropicale option Bactériologie-virologie*
- *Chef de service adjoint du laboratoire d'hygiène chargé de la biologie médicale à l'INHP (Institut national d'hygiène publique)*
- *1er prix d'infectiologie en 1992*
- *Lauréat du concours d'internat (1989-1990)*
- *Membre de la Société Savante Pharmaceutique de Côte d'Ivoire (SOPHACI).*

*Cher Maître,*

*Votre rigueur, votre amour pour le travail bien fait ont suscité en nous une très grande considération. Votre souci continu d'amélioration fait de vous une personne de qualité. Veuillez recevoir, Cher Maître, le témoignage de notre sincère reconnaissance et de notre profond respect.*

# SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS .....	XXVI
LISTE DES TABLEAUX .....	XXVIII
LISTE DES FIGURES .....	XXIX
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>1</b>
<b>PREMIERE PARTIE : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE.....</b>	<b>4</b>
<b>CHAPITRE I : GENERALITES SUR LE MEDICAMENT ET LA PRODUCTION PHARMACEUTIQUE.....</b>	<b>5</b>
I.LE MÉDICAMENT .....	6
II.LA PRODUCTION PHARMACEUTIQUE .....	9
<b>CHAPITRE II : NOTION DE LOT PHARMACEUTIQUE ET DE LIBERATION PHARMACEUTIQUE.....</b>	<b>14</b>
I .NOTION DE LOT PHARMACEUTIQUE .....	15
II. DOSSIER DE LOT.....	15
III-LA LIBERATION PHARMACEUTIQUE .....	35
<b>DEUXIEME PARTIE : ETUDE EXPERIMENTALE.....</b>	<b>45</b>
<b>CHAPITRE I : MATERIEL .....</b>	<b>46</b>
I- CADRE DE L'ETUDE.....	46
II- LES LOCAUX .....	46
<b>CHAPITRE II : METHODES .....</b>	<b>55</b>
I-ECHANTILLONNAGE .....	55
II- ORDRE DE FABRICATION (OF).....	55
III- EDITION DU DOSSIER DE LOT (DL) .....	55
IV- LA PESEE DES MATIERES PREMIERES .....	56
V- OPERATION DE MELANGE .....	56
VI- CONDITIONNEMENT PRIMAIRE.....	57
VII- CONDITIONNEMENT SECONDAIRE .....	57
VIII- DEMARCHE DE LIBERATION DU LOT DE PRODUIT FINIS .....	58
<b>DISCUSSION.....</b>	<b>64</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>70</b>
<b>REFERENCES .....</b>	<b>75</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>79</b>

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

---

A	: Accepté
AC	: Article de Conditionnement
AMM	: Autorisation de Mise sur le Marché
AQ	: Assurance Qualité
BPF	: Bonne Pratiques de Fabrication
CTD	: Commun Technical Document
DCI	: Dénomination Commune Internationale
DL	: Dossier de Lot
DPML	: Direction de la Pharmacie, des Médicaments et des Laboratoires
GMP	: Good Manufacturing Practices
GPAO	: Logiciel de Gestion Assisté par Ordinateur
ICH	: International conference of harmonization
LCQ	: Laboratoire Contrôle Qualité
LIMS	: Laboratory Inventory Management System
MP	: Matières Premières
OOS	: Out Of Spécification
PA	: Principe Actif
PF	: Produit Fini
PSF	: Produit Semi-Fini
PSO	: Produit Semi-Ouvré
Q	: Quarantaine
QAT	: Quarantaine Attente
QR	: Quarantaine pour Retraitement
QT	: Quarantaine pour Tri
R	: Refusé

RCP : Résumé des Caractéristique du Produit  
RD : Refusé destruction  
RR : Refusé Renvoi fournisseur  
SODECI : Société de Distribution d'Eau de côte d'ivoire  
UE : Union Européenne  
UEMOA : Union Economique et Monétaire Ouest Africaine  
UTA : Unité de Traitement d'Air

## **LISTE DES TABLEAUX**

---

Tableau I : Exemple de liste des documents à joindre en fin de dossier de lot --	79
Tableau II : circuit de vérification et d'approbation-----	80
Tableau III : Exemple de traçabilité de vérification avant démarrage -----	81
Tableau IV : Récapitulatif de la préparation du dossier avant son impression---	82
Tableau V : Contrôle des codes à barres et de la sécurité des machines-----	83
Tableau VI: Modèle de conditionnement pour faciliter le contrôle-----	84
Tableau VII : Bilan quantitatif des palettes produites-----	85
Tableau VIII : Bilan des pesées et réconciliation -----	86
Tableau IX : Exemple de check-list de vérification du dossier de lot -----	87

## *LISTE DES FIGURES*

---

Figure 1 : Les trois grands domaines d'activité d'une industrie pharmaceutique-----	10
Figure 2 : Remplissage, suivi et vérification du dossier de lot-----	32
Figure 3 : Flux des dossiers après production -----	37
Figure 4 : Les différents statuts du lot avant libération -----	42

## ***INTRODUCTION***

---

Le médicament est une substance administrée à l'homme ou à l'animal en vue de corriger ou modifier une ou plusieurs de ses fonctions organiques. Il présente des effets thérapeutiques (préventifs ou curatifs) et parfois des effets toxiques. Cette toxicité peut provenir d'interactions médicamenteuses, de mésusages mais aussi d'une mauvaise qualité du médicament.

L'objectif de la qualité d'un produit de santé est alors de garantir une efficacité et une sécurité suffisante pour le patient. Pour répondre à cette attente primordiale, fer de lance des autorités compétentes dans l'établissement de leurs exigences, les industries pharmaceutiques ont su s'adapter à différentes évolutions avec des élévations vers le haut des niveaux de qualité requis, et passage des systèmes de contrôle de la qualité, à l'assurance de la qualité, et aujourd'hui à la maîtrise des risques. Seul un système d'assurance de la qualité intégrant l'analyse des risques, la maîtrise de tous les paramètres et une traçabilité totale des opérations via un dossier de lot bien maîtrisé, peut aujourd'hui autoriser la libération d'un produit sur le marché.

Dans cette perspective de rigueur croissante et dans un souci de fournir des produits de qualités, tout risque d'écart doit être connu, reconnu et maîtrisé. La maîtrise de la libération occupe une position clé dans la lutte contre les risques de déviation. Elle est, par conséquent, garante de la qualité du produit fabriqué. Il est primordial pour tous les sites de production pharmaceutique, d'optimiser leurs propres circuit de libération de lots pharmaceutiques, et ceci aussi bien au niveau de la conception des dossiers de lot que dans leur application. Tout circuit non maîtrisé entraîne inévitablement une augmentation de la charge de travail et un retard dans la libération.[22]

La question est de savoir quelle est alors la meilleure façon d'approcher un processus de libération optimisé et, complémentaiement, quels sont les points critiques à considérer afin d'aboutir à sa réussite pour ainsi accroître la sécurité du produit ?



L'objectif de ce travail est de décrire une démarche type de conception du dossier de lot et de libération d'une forme orale liquide. Les objectifs spécifiques sont les suivants :

- Indiquer l'importance de la mise en place d'un dossier de lot ;
- Enumérer les différentes étapes de la conception du dossier de lot ;
- Décrire le déroulement de la libération d'un lot de production pharmaceutique.

La première partie de notre travail sera consacré aux généralités sur le médicament et la production pharmaceutique, puis les notions de lot pharmaceutique et de libération pharmaceutique seront définis.

La seconde partie qui est expérimentale abordera la méthodologie et présentera un cas pratique de la conception du dossier jusqu'à la libération du lot d'une forme orale liquide. Une conclusion mettra fin à notre travail.

## ***PREMIERE PARTIE : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE***

---

***CHAPITRE I : GENERALITES SUR LE  
MEDICAMENT ET LA PRODUCTION  
PHARMACEUTIQUE***

---

## **I. LE MÉDICAMENT [1]**

### **I.1- DEFINITION DU MEDICAMENT**

Le médicament n'est pas un produit anodin. Il répond à une définition précise, obéit à une réglementation très stricte, et s'inscrit dans un circuit hautement qualifié et surveillé.

Le médicament est défini, par l'article L.511-1 du code de la Santé publique, comme étant : « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. »

Les composants du médicament sont généralement divisés en deux catégories :

- Le principe actif : une substance qui peut être d'origine naturelle ou synthétique mais qui est distinguée par un mécanisme d'action curatif ou préventif bien précis dans l'organisme,
- Les excipients : des substances qui peuvent avoir également des origines différentes, tant naturelles que synthétiques. Elles ont pour but, de rendre plus facile l'utilisation du médicament et leur particularité c'est qu'elles ne doivent pas posséder d'effet curatif ou préventif sur l'organisme.

Selon leur mode de production, les médicaments peuvent se présenter sous différentes classifications, notamment :

- Les spécialités pharmaceutiques : Ce sont des médicaments fabriqués en grande quantité, par les industries pharmaceutiques, et possédantes une autorisation de mise sur le marché (AMM).

Chaque spécialité à un nom de marque et une dénomination commune internationale (DCI) propre à chaque principe actif ;

- Les préparations magistrales et officinales : Ce sont des médicaments préparés dans les officines ou les hôpitaux sont. Ces préparations sont réalisées suite à une prescription spécifique pour un ou plusieurs patients.

Suivant la destination et l'usage principal de ces spécialités et préparations, les fabricants ou préparateurs peuvent les présenter sous diverses formes pharmaceutiques : solides (comprimés, gélules ...), pâteuses (pommades, crèmes ...) ou liquides (solution buvables ou injectables ...)

Le médicament doit être administré dans des conditions les plus optimales d'utilisation, à cet effet, des étiquetages adaptés et des notices d'information doivent lui être toujours associés.

## **I.2- CONTEXTE REGLEMENTAIRE ET ENREGISTREMENT (AMM ET VISA)**

L'AMM est demandé auprès des autorités compétentes par une entreprise pharmaceutique, pour commercialiser sa spécialité sur un marché donné. Cette demande est formulée par un dossier sous un format standardisé : Le Commun Technical Document (CTD), renfermant des informations sur le cycle de développement, la qualité pharmaceutique, l'efficacité et la sécurité du produit ainsi que ses indications revendiquées.

Les informations sur la qualité regroupent toutes les données relatives à l'origine et au mode d'obtention des matières premières rentrant dans la composition du médicament, au procédé de fabrication et à l'évaluation de la stabilité dans le temps de ces matières premières. Elles comprennent également les normes de qualité choisies pour s'assurer d'une qualité constante et optimale, et la description des méthodes de contrôle permettant de les évaluer.

Les informations sur l'efficacité et la sécurité reprises dans l'AMM sont les résultats des études et expériences conduites chez l'animal pour la toxicité et chez l'homme pour l'efficacité, selon des normes internationales et standardisées.

Le rapport Bénéfice/Risque du médicament par rapport à la santé du patient est également évalué et comparé au produit déjà existant sur le marché, il doit être au moins équivalent.

Quelques définitions de certains documents qui annexent le dossier d'AMM :

- Le RCP (Résumé des caractéristiques du produit) qui précise notamment : la dénomination du médicament, la forme pharmaceutique, la composition qualitative et quantitative, les indications thérapeutiques validées, les précautions d'emploi, les effets indésirables, les contre-indications, ...
- La notice d'utilisation destinée aux usagers, elle regroupe toutes les informations nécessaires aux patients pour l'utilisation du médicament dans des conditions optimales.
- L'étiquetage avec les informations nécessaires pour identifier le médicament sans ambiguïté (nom du médicament et du principe actif, sa forme pharmaceutique, son dosage, ...). D'autres informations doivent également y figurer, notamment les conditions de conservation, la date de péremption, et les pictogrammes de vigilance

La demande d'AMM peut être réalisée au niveau national auprès de la DPML (direction de la pharmacie, du médicament et des laboratoires).

## **II. LA PRODUCTION PHARMACEUTIQUE**

### **III. II.1-LES INDUSTRIES PHARMACEUTIQUES**

L'amplification des besoins en terme de santé, étroitement liée au développement économique qu'a connu le monde occidental vers la fin du 20ème siècle, a permis à l'industrie du médicament d'asseoir un énorme progrès et d'accroître leur activité en se basant sur un modèle économique, dit traditionnel, fondé sur les 4 phases classiques à savoir : développement, industrialisation, enregistrement et commercialisation. [22]

Créer et découvrir de nouvelles molécules est donc la colonne de ce modèle économique traditionnel. Les laboratoires pharmaceutiques avaient jusque-là des activités essentiellement fondées sur la conception de médicaments, pour répondre à un mécanisme chimique et biologique, et leur fabrication via un processus industriel en vue de leur commercialisation.

A l'heure actuelle, ce concept traditionnel est remis en cause par le changement de l'environnement dans lequel s'inscrivent les activités des industries du médicament. En passant d'un concept traditionnel centré sur le produit, à un concept multi-parties-prenantes, proposant des « solutions intégrées », c'est-à-dire un médicament associé à des services, les industriels peuvent répondre à des besoins plus nombreux et plus complexes, en satisfaisant l'ensemble des parties prenantes à leur environnement : patients, centres payeurs et autorités de santé.

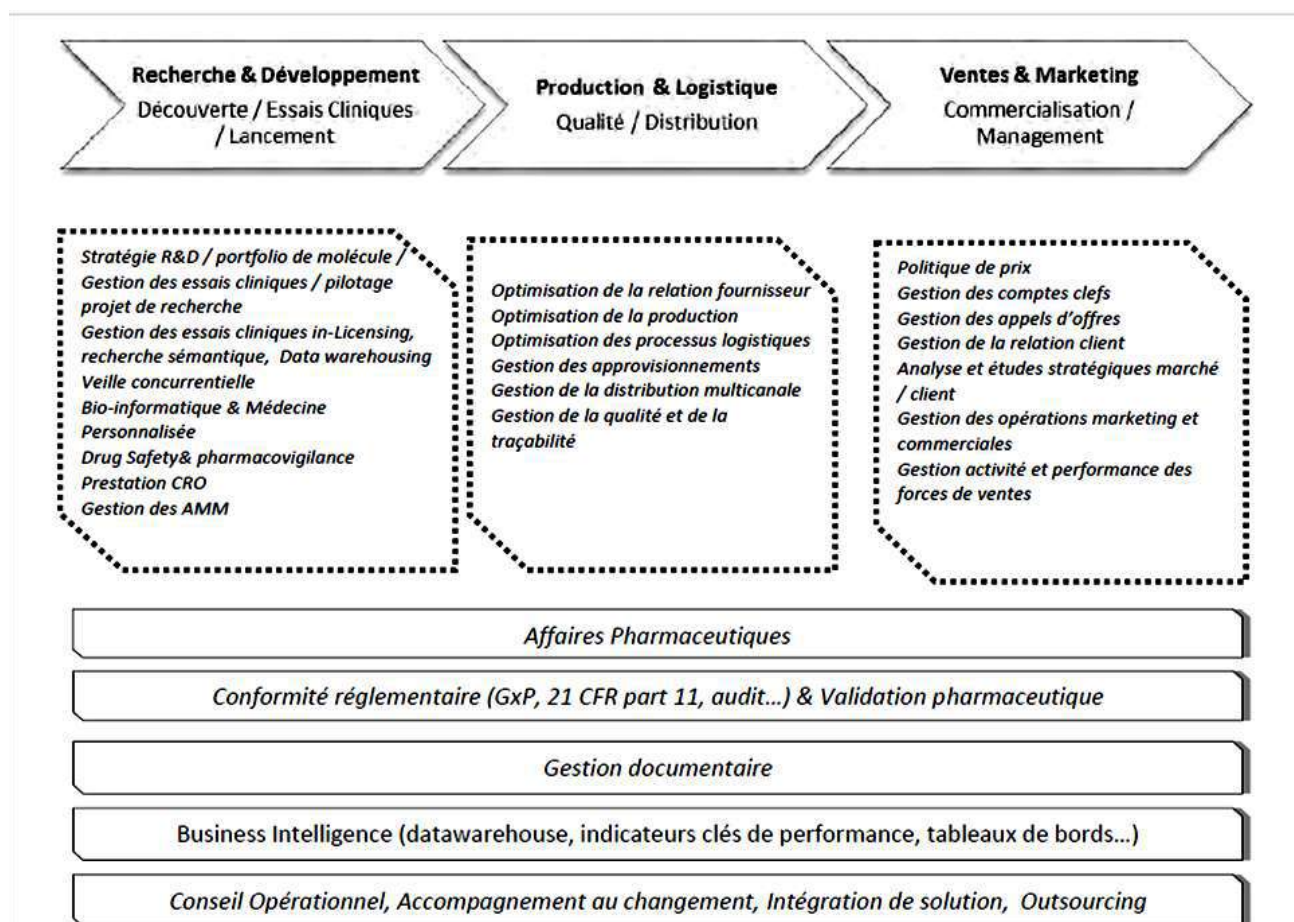
Cependant, ce concept « solution intégrée » touche essentiellement les pays développés. Dans les pays en voie de développement, où l'environnement est encore moins contraignant, le concept traditionnel reste toujours d'actualité et permet aux laboratoires de maintenir ce cap et d'exploiter encore ces réservoirs de croissance importants.

A l'instar de nombre de pays au sud du Sahara, la production pharmaceutique en côte d'ivoire est largement en deçà des besoins en médicaments des populations.

Il faut remonter aux articles L596 et L598 du code de la santé publique hérité de la colonisation pour noter un début de réglementation des établissements de fabrication et de vente en gros de médicaments. Plus tard en 1986, l'arrêté n°173MSP/DSPH du 18 avril 1986 portant modalités de création des établissements d'industries pharmaceutiques fixent ainsi que l'indique sa dénomination, les conditions pour la création d'une industrie pharmaceutique plus précisément, les modalités à accomplir pour l'obtention de l'autorisation administrative de création des industries pharmaceutiques. [2]

## II.2- ORGANISATION D'UN LABORATOIRE PHARMACEUTIQUE

Les activités d'une industrie pharmaceutique sont centrées sur trois grands domaines : Recherche & Développement, Production & Logistique et Vente & Marketing. Ces activités sont regroupées dans la figure 1.



**Figure 1 : Les trois grands domaines d'activité d'une industrie pharmaceutique [3]**



### **II.3-L'HOMOLOGATION DES MEDICAMENTS EN COTE D'IVOIRE**

L'enregistrement des médicaments en Côte d'Ivoire a toujours été strictement réglementé. Déjà en 1954, le code de la santé publique énonçait en son article L601 : « le visa est accordé à la spécialité pharmaceutique (...) lorsque le comité technique constate qu'elle présente un caractère de nouveauté ainsi qu'un intérêt thérapeutique et qu'elle ne présente pas de danger pour la santé morale et physique de la population ». Ces critères de fonds de l'enregistrement des médicaments (innocuité, intérêt, thérapeutique, nouveauté) ont été constamment réaffirmés par des dispositions légales successives qui sont : La loi n°65-250 du 4 août 1965 portant modification d'article du code de la santé publique relatif au régime des médicaments, et surtout le décret n°94-669 du 21 décembre 1994 portant enregistrement et dispensation des médicaments est régi par une norme communautaire, le règlement n°06/2010/CM-UEMOA relatif aux procédures d'homologation des produits pharmaceutiques à usage humain dans les Etats membres de l'UEMOA.[2]

En parlant d'homologation au lieu simplement d'enregistrement des produits pharmaceutiques, le règlement UEMOA élargit le champ d'action des procédures pour l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM). En effet, le terme homologation englobe non seulement l'enregistrement (initial) mais aussi le renouvellement et les variations. Par ailleurs en utilisant le groupe de mot « produits pharmaceutiques à usage humain », le règlement semble avoir décidé de ne s'en tenir qu'aux médicaments destinés à l'usage de la médecine humaine à l'exception de médicaments vétérinaires.

Le règlement institue deux organes chargés de l'examen des dossiers de demande d'homologation des médicaments : d'une part un comité d'experts chargé de l'évaluation technique préalable et d'autre part la commission nationale du médicament chargé de valider les travaux du comité technique et de donner un avis définitif au ministre de la santé sur la demande d'homologation.

En instaurant un comité d'experts obligatoire pour une évaluation technique des dossiers de demande d'AMM, le règlement de l'UEMOA fait œuvre innovante puisque dans la plupart des réglementations nationales, le retour à l'expert n'était qu'une éventualité dans le processus d'examen des dossiers de demande d'homologation.

En plus, au terme du deuxième alinéa de l'article 9 du règlement « le comité d'experts est constitué par des personnes ressources et de qualité, externe à l'autorité de réglementation pharmaceutique et provenant des universités, institut de recherche, centre hospitaliers et centres de santé périphériques ». Cette indépendance et cette technicité du comité d'experts sont un gage de confiance dans la qualité de l'analyse des dossiers [2].

#### **II.4-L'INSTAURATION D'UN CADRE D'ECHANGES D'EXPERTISES**

Au terme de son article 15, le règlement n°06/2010/CM-UEMOA stipule « dans le processus d'octroi d'une autorisation de Mise sur le Marché d'un médicament à usage humain, un état membre peut se référer aux résultats de l'expertise technique d'une autorité de réglementation d'un autre état membre. Le rapport d'évaluation technique du dossier est, à ce titre, rendu public auprès du secrétariat de la cellule pour l'harmonisation de la réglementation et de la coopération pharmaceutique, et peut être utilisé par une autorité nationale de réglementation qui ne dispose pas de l'expertise requise ». Un tel cadre d'échange d'expertise est assurément une avancée notable puisque, en l'absence d'une procédure formelle de reconnaissance mutuelle, il permet aux états membres de bénéficier les uns de l'expertise des autres. [2]

## **II.5-L'OCTROI DE L'AMM EN COTE D'IVOIRE**

En côte d'ivoire 120 jours séparent l'introduction de demande de l'octroi de l'AMM.

En outre, le règlement a prévu des modèles guides pour les évaluations administrative et technique des dossiers de demande d'homologation des médicaments. Cette standardisation des éléments d'appréciation des dossiers par le comité d'experts pour l'évaluation technique préalable puis par la commission nationale du médicament est de nature à promouvoir une plus grande objectivité dans l'analyse des dossiers.

L'AMM est délivrée par le Ministre chargé de la santé sur proposition de la commission nationale du médicament après satisfaction de toutes les conditions prescrites par le règlement.

En précisant en son article 13 que l'AMM est délivrée à une personne morale, le règlement exclut les personnes physiques du champ des propriétaires d'une AMM au terme du règlement communautaire. [2]

## ***CHAPITRE II : NOTION DE LOT ET DE LIBERATION PHARMACEUTIQUE***

---

## **I. NOTION DE LOT PHARMACEUTIQUE**

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

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

Un numéro de lot est attribué à tous ces éléments pour chaque étape de production (numéro de lot des matières premières, des articles de conditionnement, numéro de lot de fabrication et numéro de lot de conditionnement). Le but ultime de ces numéros est d'assurer une traçabilité optimale de la production du médicament. [10 ;23]

## **II. DOSSIER DE LOT**

### **II.1-DEFINITION**

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

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

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

- « Les documents doivent être soigneusement conçus, préparés, revus et distribués. Ils doivent correspondre aux dossiers d'autorisation de fabrication et de mise sur le marché. »
- « Les documents doivent être agréés, signés et datés par les personnes compétentes et autorisées. »
- « Les documents ne peuvent être ambigus : le titre, la nature et l'objet doivent être clairement indiqués. Ils doivent être présentés de façon ordonnée et être faciles à vérifier. Les documents reproduits doivent être clairs et lisibles.

Le système de reproduction des documents de travail à partir des originaux doit garantir qu'aucune erreur n'est introduite. »

- « Les documents doivent être régulièrement révisés et tenus à jour. Lorsqu'un document a été révisé, l'utilisation par inadvertance de documents périmés ne doit pas être possible. »
- « Les documents ne doivent pas être manuscrits ; cependant, lorsqu'un document nécessite l'inscription de données, elles peuvent être écrites à la main, mais de façon claire, lisible et indélébile. L'espace réservé à ces données doit être suffisant. »
- « Toute correction apportée à un document doit être signée et datée, la correction permettant la lecture de la mention originale. Le cas échéant, le motif de la correction doit être noté. »
- « Les relevés doivent être effectués au moment où chaque action est réalisée de telle sorte que toutes les opérations concernant la fabrication des médicaments puissent être reconstituées. »

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

Le dossier de lot peut être aussi bien un document papier qu'un support informatique. Dans ce chapitre nous traiterons plus en détail du dossier de lot papier.

Selon les BPF, un dossier de lot doit comprendre deux dossiers, l'un de fabrication et l'autre de conditionnement [4 ;10 ;11]:

## **II.2-POURQUOI LE DOSSIER DE LOT ?**

Le dossier de lot assure la traçabilité de l'historique d'un lot. Il permet de restituer dans sa totalité l'enchaînement de toutes les opérations réalisées sur un lot lors de sa production. De même, l'analyse du dossier de lot peut permettre de

remonter jusqu'à l'origine d'un défaut en cas de problème ou de réclamation. En conséquence, si un défaut est détecté sur un produit fini et qu'il est inhérent à un défaut de matière première (MP) par exemple, les lots de ce produits finis ayant utilisés le même lot de MP pourront être facilement retrouvés isolés et contrôlés. Le dossier de lot assure la conformité des opérations réalisées, il est une source d'informations pour le conducteur de ligne. Peut jouer le rôle de guide, il permet de suivre et de vérifier le déroulement des opérations telles qu'elles sont décrites dans les ordres de fabrication et les instructions de conditionnement.

Pour un lot de médicament, le dossier de lot peut également adosser le rôle de preuve lorsqu'il s'agit de démontrer que les éléments entrant dans sa composition et/ou les opérations réalisées pour sa production, sont bien ceux indiqués dans le dossier réglementaire. Il est aussi un moyen de s'assurer que les résultats des contrôles sont conformes aux spécifications énoncées dans ce même dossier réglementaires (dossier d'AMM).

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

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

Effectivement, les BPF souligne bien cette exigence dans le chapitre 1.4 paragraphe 15 : « Les médicaments ne sont ni vendus ni distribués tant qu'une personne qualifiée n'a pas certifié que chaque lot de production a été produit et contrôlé conformément aux exigences de l'autorisation de mise sur le marché et de toute autre réglementation portant sur la production, le contrôle et la libération des médicaments ; » [4]

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

### **II.3- CONTENU DU DOSSIER DE LOT**

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

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

Pour bien comprendre ce qu'un dossier de lot doit contenir, au-delà des recommandations BPF et de la réglementation en vigueur, nous allons nous baser, à titre d'exemple, sur un modèle de dossier de lot utilisé dans une industrie pharmaceutique.

A titre informatif, nous décrirons les différentes parties rentrant dans sa composition [5, 6,10] :

#### **II.3.1- La Page de garde**

Dans la page de garde doit y figurer le nom du produit et son code informatique, par exemple le code GPAO (logiciel de Gestion de la Production Assistée par Ordinateur). L'opérateur remplit ensuite cette page en apposant les informations suivantes : le numéro de lot, date de fabrication, destination, marquage appliqué et date de péremption.



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

### **II.3.2- Le Corps du dossier où les informations sont apposées**

C'est la partie du dossier la plus critique où toutes les opérations réalisées pour la production du médicament sont répertoriées par les différents intervenants.

Une liste d'informations obligatoires à fournir et à apposer dans le dossier de lot est définie par les lignes directrices des BPF. A titre d'exemple, sans être exhaustif : « le nom du produit ; la dates et heures des opérations de production ; les noms et/ou initiales des différents intervenants (responsables et opérateurs des étapes importantes) ; les relevés des vérifications et les résultats des contrôles en cours de production ; des échantillons des matières premières, des articles de conditionnement imprimés utilisés, avec les modèles des codes de lot, des dates de péremption et de toute surimpression ....»

### **II.3.3- L'Ordre de fabrication**

Avant qu'un atelier commence à produire un lot de médicament, il doit recevoir un ordre de fabrication spécifique à ce dernier. Cet ordre indiquera toutes les informations nécessaires concernant les matières premières et articles de conditionnements à utiliser. A titres d'exemple, un ordre de fabrication peut contenir les informations suivantes : numéro de lot du PF, numéro de l'OF, date de production et d'expiration du produit fini, condition d'exposition (réfrigérateur, ambiant ...), date de libération de lot, quantité et numéro de lot des MP et AC...

### **II.3.4 – L'Opérations de conditionnement**

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

### **II.5. Le vide de ligne**

Le vide de ligne (VDL) consiste en une étape de vérification, avant le début de toute opération de conditionnement, que le zone de travail est propre et débarrassée de tout contaminant du produit précédents ou éléments étrangers aux opérations de conditionnement prévues. Le processus VDL peut se faire en 3 étapes :

- Vide de ligne (Clear) : étape méthodique qui consiste à éliminer tout élément spécifique au lot de production en cours dans la zone de production.
- Nettoyage (Clean) : processus permettant d'éliminer les salissures de surface, afin d'obtenir le statut « visuellement propre ».
- Contrôle du vide de ligne et du nettoyage (Check) : étape méthodique qui consiste à contrôler qu'il ne reste aucun élément spécifique à un lot et que cette zone est propre et sèche, avant de commencer la production suivante.

### **II.3.6 La Fiche de Réconciliation**

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

La réconciliation des éléments a pour but d'assurer leur présence à une limite de tolérance prédéfinie pour chaque étape de production. La réconciliation compare les quantités reçues (ENTREES) et les quantités utilisées (SORTIES), cette comparaison permet de calculer un écart selon la formule I suivante :

### FORMULE I

$$\text{Ecart} = \text{Quantités ENTREES} - \text{Quantités SORTIES.}$$

avec : Quantités SORTIES = les quantités produites + les prélèvements QA + les rejets.

Des limites d'action ou tolérances d'acceptation sont définies. En cas de dépassement, des actions immédiates sont à réaliser : recompter les rejets et vérifier les déclarations (PSO et PF). En cas de confirmation de l'écart après les actions immédiates, une notification sera ouverte pour investigation et recherche de cause racine.

### II.3.7- La Fiche de Rendement

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

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

### FORMULE II :

$$\text{Rendement (\%)} = \frac{\text{QP} + \text{QS}}{\text{QR}} \times 100$$

QP= quantité produite

QR= quantité réceptionnée

QS= quantité échantillonnée

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

### **II.3.8- Le Bulletin de contrôle (matières premières, articles de conditionnement et produits finis)**

Il comprend notamment les rubriques suivantes :

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

### **II.3.9- Autres documents à joindre au dossier de lot**

D'autres documents peuvent être joints en annexes dans le dossier de lot. Une fiche listant l'ensemble de ces documents est jointe en fin du dossier mais qui doit être daté et signé par l'opérateur (voir tableau I en annexe).

Egalement, sont joints au dossier de lot, tous les documents justificatifs concernant les opérations effectuées, par exemple : tickets de pesée, diagrammes de stérilisation, ...

## **II.4 -DOSSIER DE FABRICATION DU LOT**

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

- le nom et le numéro de lot du produit ;
- les dates et heures de début, de chaque étape intermédiaire importante et de la fin de la production ;
- les initiales de(s) l'opérateur(s) réalisant les étapes critiques de la fabrication et, le cas échéant, de toute personne ayant vérifiée ces opérations ;
- numéro de lot et/ou le numéro d'analyse, les quantités de chaque matière première réellement pesée (y compris le numéro de lot et la quantité de tout produit récupéré ou retraité qui a été ajouté) ;
- toutes les opérations de fabrication et les principaux équipements utilisés ;
- un relevé des contrôles en cours de fabrication, les initiales de(s) la personne(s) les ayant réalisés et les résultats obtenus ;
- le rendement obtenu à différentes étapes intermédiaires clé de la fabrication ;
- des notes détaillées portant sur tout problème particulier, même de détail et une autorisation signée pour chaque déviation à la formule et aux instructions de fabrication ;
- l'approbation par la personne responsable des opérations de fabrication.[12]

## **II.5- DOSSIER DE CONDITIONNEMENT DU LOT**

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

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

- l'approbation par la personne responsable des opérations de conditionnement [12].

## **II.6- METTRE EN PLACE UN DOSSIER DE LOT (FORMAT D'UN DOSSIER TYPE)**

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

### ➤ En-tête / Pied de page

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

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

Par contre, le pied de page doit comporter au minimum la mention de confidentialité.

### ➤ Page de vérification et d'approbation

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

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

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

#### ➤ Consignes et instructions

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

#### ➤ Description du matériel utilisé

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

#### ➤ Circuit de Production

Le circuit de production décrit les étapes du procédé de fabrication. Il est présenté dans le dossier de lot sous forme de deux colonnes ; une colonne principale qui décrit le déroulement des opérations et une colonne secondaire sur le côté, où sont précisés tous les contrôles en cours.



Lors des contrôles en début de lot et en cours de production, il est nécessaire de contrôler le bon fonctionnement de certains équipements. Dans certains dossiers, les tableaux de contrôle sont présentés en fonction de leur fréquence.

➤ Vérification avant démarrage

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

➤ Préparation du dossier par l'atelier d'impression

Une page du dossier est dédiée à la préparation de son impression, avant toute édition il faut s'assurer de la présence de tous les éléments et informations nécessaires. Le tableau IV en annexe reprend un exemple de fiche à remplir pour préparer l'impression d'un dossier de conditionnement.

➤ Codes à barres et sécurité des machines avant démarrage

Les contrôles des lecteurs des codes à barres et de la sécurité des machines sont également effectués après chaque changement d'équipe à l'aide de la fiche reprise représenté par le tableau V en annexe.

➤ Contrôle du conditionnement

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

➤ Bon des palettes produites

Un bon de palette est complété pour chaque palette produite en apposant l'heure précise et la date de réalisation. Il convient également de désigner les cartons

correspondant à chaque palette en apposant leurs numéros sur le bon. Toutes ces indications peuvent être exploitées pour trouver l'emplacement de chaque carton par rapport aux palettes.

➤ **Bilan des Pesées**

Le bilan des pesées sert à faire le calcul de rendement et de réconciliation sur le lot. Tous les tickets de pesées sont collés sur un emplacement dédié dans le dossier de lot. Les informations sont minutieusement contrôlées à chaque fin de lot en suivant une check-list représenté par le tableau VIII en annexe.

Une fois le dossier de lot constitué avec ces différentes parties vierges, le remplissage et le suivi se fait au moment de la production au fur et à mesure que les opérations avancent, de la pesée des matières premières à la mise en conditionnement finale du produit fini. Ces opérations sont décrites dans le paragraphe suivant [5, 6].

## **II.7-REPLISSAGE, SUIVI, CORRECTION, MODIFICATION ET VERIFICATION**

➤ **Cycle du dossier de lot :**

Le pharmacien responsable émet un ordre de fabrication pour un lot bien précis, Ainsi commence le cycle par l'impression du dossier correspondant par le service production.

Le document est ensuite transmis dans l'atelier de fabrication par le billet du superviseur d'équipe de production. Les opérateurs de production remplissent le dossier au fur et à mesure et au même moment que les opérations avancent.

Une fois la production finalisée, le dossier sera revu dans un premier par le service production avant de le transmettre au service Assurance Qualité pour un deuxième examen.

La production vérifie la conformité des données inscrites dans le dossier par rapport aux limites du dossier de lot et/ou des procédures de production, vérifie également que ce qui est complété dans le dossier est en corrélation avec ce qui demandé au préalable, puis vérifie l'absence de case vide, l'absence d'écart, le cas échéant, des justifications seront prodiguées.

Le dossier de lot revu par la production est mis à disposition de l'AQ dès lors qu'il a été revu par la production. L'AQ effectue une revue des opérations critiques du dossier de lot selon une check-list. Si tout est conforme, le lot sera libéré par l'approbation d'une personne habilitée ; dans le cas contraire, ou des problèmes sont détectés, L'AQ en collaboration avec le service Production mèneront des investigations, le lot ne sera pas libéré avant de trouver l'origine du problème et de mettre en place des solutions correctives et préventives.

➤ **Circuit et suivi du dossier de lot :**

Au cours de la fabrication et/ou du conditionnement, les dossiers de lot des différentes étapes sont apposées et vérifiées successivement par :

- l'opérateur de fabrication ou de conditionnement ;
- les responsables d'équipe et/ou les responsables de production et/ou les supports ; [5, 6]

➤ **Cycle du dossier de lot :**

Le service logistique émet un ordre de fabrication pour un lot bien précis, Ainsi commence le cycle par l'impression du dossier correspondant par le service production.

Le document est ensuite transmis dans l'atelier de fabrication par le billet du superviseur d'équipe de production. Les opérateurs de production remplissent le dossier au fur et à mesure et au même moment que les opérations avancent.

Une fois la production finalisée, le dossier sera revu dans un premier par le service production avant de le transmettre au service Assurance Qualité pour un deuxième examen.

La production vérifie la conformité des données inscrites dans le dossier par rapport aux limites du dossier de lot et/ou des procédures de production, vérifie également que ce qui est complété dans le dossier est en corrélation avec ce qui demandé au préalable, puis vérifie l'absence de case vide, l'absence d'écart, le cas échéant, des justifications seront prodiguées.

Le dossier de lot revu par la production est mis à disposition du QA Opérationnel dès lors qu'il a été revu par la production. Le QA Opérationnel effectue une revue des opérations critiques du dossier de lot selon une check-list. Si tout est conforme, le lot sera libéré par l'approbation d'une personne habilitée ; dans le cas contraire, ou des problèmes sont détectés, L'AQ en collaboration avec le service Production mèneront des investigations, le lot ne sera pas libéré avant de trouver l'origine du problème et de mettre en place des solutions correctives et préventives.

Le QA opérationnel ou le QA libération assure ensuite le transport des dossiers de lot entre le bâtiment de production et le bâtiment QA central.

➤ **Circuit et suivi du dossier de lot :**

Au cours de la fabrication et/ou du conditionnement, les dossiers de lot des différentes étapes sont apposées et vérifiées successivement par :

- l'opérateur de fabrication ou de conditionnement ;
- les responsables d'équipe et/ou les responsables de production et/ou les supports ; [5, 6]

➤ **Cycle du dossier de lot :**

Le service logistique émet un ordre de fabrication pour un lot bien précis, Ainsi commence le cycle par l'impression du dossier correspondant par le service production.

Le document est ensuite transmis dans l'atelier de fabrication par le billet du superviseur d'équipe de production. Les opérateurs de production remplissent le dossier au fur et à mesure et au même moment que les opérations avancent.

Une fois la production finalisée, le dossier sera revu dans un premier par le service production avant de le transmettre au service Assurance Qualité pour un deuxième examen.

La production vérifie la conformité des données inscrites dans le dossier par rapport aux limites du dossier de lot et/ou des procédures de production, vérifie également que ce qui est complété dans le dossier est en corrélation avec ce qui demandé au préalable, puis vérifie l'absence de case vide, l'absence d'écart, le cas échéant, des justifications seront prodiguées.

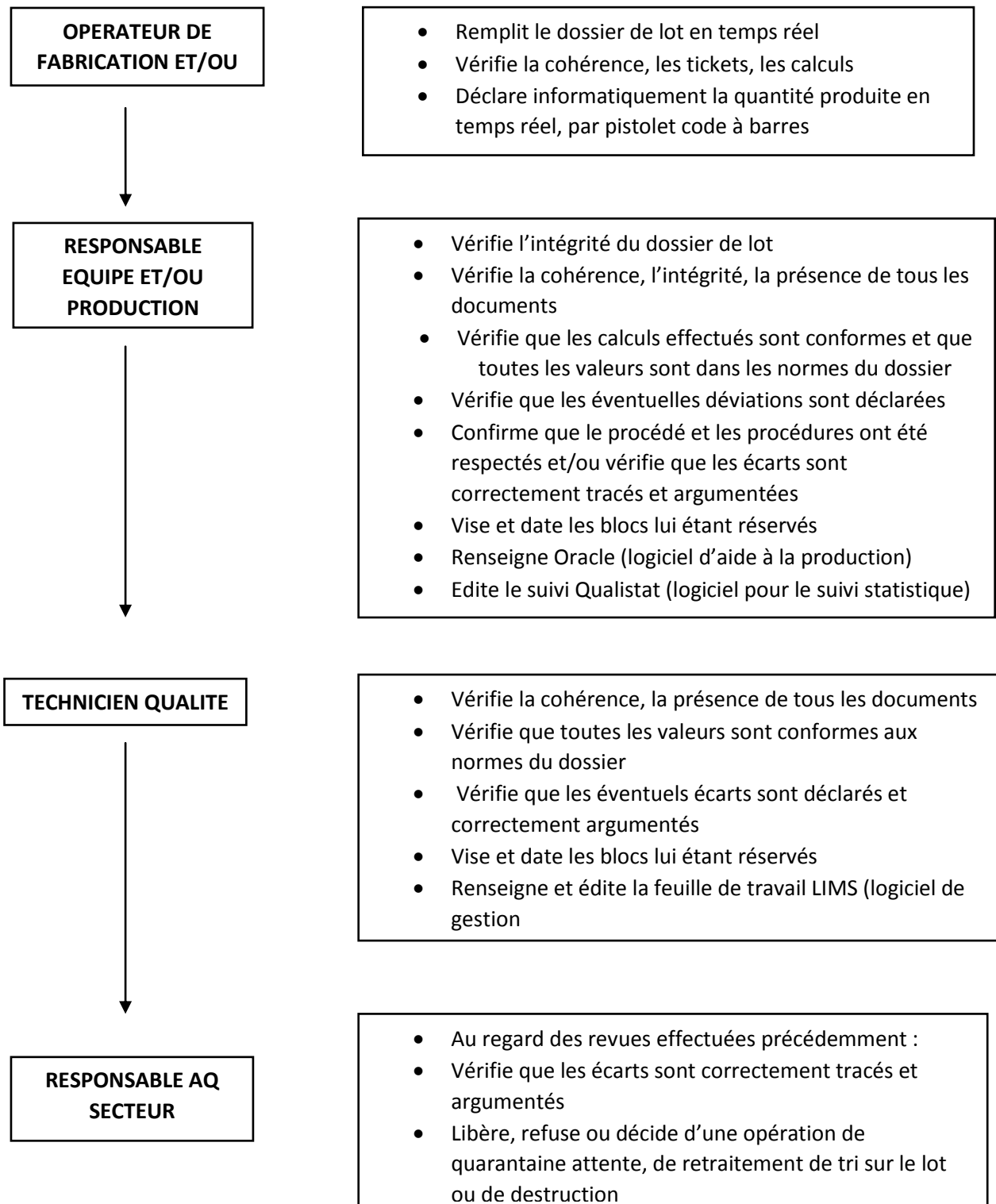
Le dossier de lot revu par la production est mis à disposition du QA Opérationnel dès lors qu'il a été revu par la production. Le QA Opérationnel effectue une revue des opérations critiques du dossier de lot selon une check-list. Si tout est conforme, le lot sera libéré par l'approbation d'une personne habilitée ; dans le cas contraire, ou des problèmes sont détectés, L'AQ en collaboration avec le service Production mèneront des investigations, le lot ne sera pas libéré avant de trouver l'origine du problème et de mettre en place des solutions correctives et préventives.

Le QA opérationnel ou le QA libération assure ensuite le transport des dossiers de lot entre le bâtiment de production et le bâtiment QA central [5, 6].

➤ **Circuit et suivi du dossier de lot :**

Au cours de la fabrication et/ou du conditionnement, les dossiers de lot des différentes étapes sont apposées et vérifiées successivement par :

- l'opérateur de fabrication ou de conditionnement ;
- les responsables d'équipe et/ou les responsables de production et/ou les supports ;
- les techniciens assurance qualité opérationnelle ;
- les pharmaciens assurance qualité opérationnelle.
- Le circuit de ces différentes étapes est décrit dans le schéma ci-dessous (figure 2).



**Figure 2 : Remplissage, suivi et vérification du dossier de lot**

Quelques exemples de rappels Qualité (cas pratiques) sur le remplissage du Dossier de Lot (DL) sont présentés ci-dessous :

Echantillon d'articles de conditionnement joint au dossier de Lot :

Le modèle joint au DL est un élément qui permet de vérifier les mentions variables du marquage ainsi que la qualité du marquage. C'est pour cette raison qu'en cas de réglage lié à un aspect du marquage non spécifiés ou à un décalage aluminium avant le démarrage du lot, il est nécessaire de joindre au DL le modèle, après réglage, qui est représentatif des premières boites produites.

Formulaires résultats des contrôles en cours sur lesquels sont collés les tickets de pesée :

Il existe une zone d'observation en dessous de la zone où les résultats de conformité du ticket de poids sont renseignés. Cette zone doit être complétée dans différents cas de figure : Un abandon de pesée, une anomalie sur un ticket de pesée (Mauvaise impression du ticket, Justesse hors normes,...etc).

Exemples de renseignements à apposer impérativement dans le cahier Qualité affecté à chaque zone qui est également dénommé cahier de zone :

- Pour chaque arrêt machine, l'opérateur doit noter l'heure, le n° de carton concerné (avec numéro de la caisse en cours) et apposer son visa.
- Les anomalies et incidents survenus au cours du lot, avec :
  - Description de l'anomalie et n° carton concerné ;
  - Recherche de la cause ;
  - Descriptions de l'action correctrice mise en œuvre ;
  - Descriptions des contrôles remontants réalisés ;
  - Description des contrôles de redémarrage.



- Les interventions des personnes extérieures à l'atelier (maintenance, calibration, entreprises extérieures), les personnes intervenantes doivent noter l'heure d'intervention, la durée, le motif et le carton concerné.
- Les nettoyages (nettoyages de fin de journée, fin d'équipe, et fin de lot) et vides de ligne.
- Les changements de format et vérifications de nettoyage associés.

### **III-LA LIBERATION PHARMACEUTIQUE**

#### **III.1-Définition**

La libération consiste à réaliser une revue de l'ensemble des documents et à prendre une décision en conséquence sur le devenir de chaque lot. Elle doit être réalisée par une personne qualifiée. Le résultat conforme donne lieu à l'émission d'un certificat de libération de lot permettant la circulation du lot sur l'ensemble du marché et à l'exportation.

La question de la libération de lot de médicaments fabriqué est abordée à plusieurs reprises dans les GMP :

- Une personne qualifiée doit certifier dans un registre ou tout document équivalent, au moment où les opérations sont effectuées et avant toute libération, que chaque lot satisfait aux dispositions de l'article 51 de la directives 2001/83/EC (l'article 51 décrit les responsabilités de la personne qualifiée pour la libération de lot).
- Les zones de stockage doivent être de taille suffisante pour permettre un stockage ordonné des différentes catégories de produits, dont les produits libérés et les produits refusés.
- Des procédures écrites pour la libération ou le refus des produits et des matières doivent être établies et tout particulièrement pour la libération et pour la vente du produit fini par la personne qualifiée.

- Les produits réceptionnés et les produits finis doivent être mis en quarantaine, physiquement ou administrativement, immédiatement après leur réception ou leur fabrication, jusqu'à leur libération en vue de leur usage ou de leur distribution.
- Les contrôles effectués doivent être enregistrés et les enregistrements comprennent une décision claire d'acceptation ou de refus (ou tout autre décision sur le statut du produit) et la signature, datée, du responsable désigné.
- Le donneur d'ordre doit s'assurer que tous les produits fabriqués et les matières qui lui sont livrés par le sous-traitant répondent à leurs spécifications ou qu'ils ont été libérés par une personne qualifiée.

La libération est ainsi un acte réglementé pour lequel les responsabilités sont clairement définies.

On distingue deux types de libération : la libération paramétrique et la libération électronique [7,9].

### **III.2- La libération paramétrique**

#### **III.2.1- Principe**

L'organisation Européenne de la Qualité définit la libération paramétrique comme étant : « Un système de libération visant à assurer que le produit offre la qualité voulue à la lumière des données recueillies pendant le procédé de fabrication et conformément aux exigences spécifiques des BPF relativement à la libération en fonction des paramètres. »

Le principe est donc d'offrir une possibilité de réduire les contrôles de routines des produits finis en autorisant la libération paramétrique pour certains paramètres prédéfinis. Cette autorisation est accordée par les autorités compétentes. Cependant, les industriels souhaitant pratiquer une libération paramétrique doivent être en conformité avec la réglementation en vigueur [23].

### **III.2.2- La libération paramétrique et la gestion de la qualité**

La gestion de la qualité de façon préventive telle qu'elle est recommandée par les ICH et les ISO 9000, offre un terrain propice à la mise en place d'une libération paramétrique.

Il est concevable que certains contrôles de routine des produits finis ne soient plus réalisés. De ce fait, il est indispensable de s'assurer de l'efficacité du procédé et de sa capacité à atteindre les résultats escomptés.

La maîtrise du procédé de fabrication étant cependant un prérequis incontestable à la libération paramétrique, les ICHQ8 recommande une documentation précise de toutes les étapes de développement du produit et de son procédé de fabrication.

La connaissance approfondie du procédé doit permettre de déterminer les paramètres sensibles pouvant altérer la qualité du produit ou refléter la performance du procédé. L'étude de ses paramètres et de leurs impacts permet, en combinaison avec les recommandations ICHQ9 en terme de gestion et d'analyse de risque, de mettre en place une stratégie de contrôle pouvant être un prérequis pour la libération paramétrique.

### **III.3- La libération électronique**

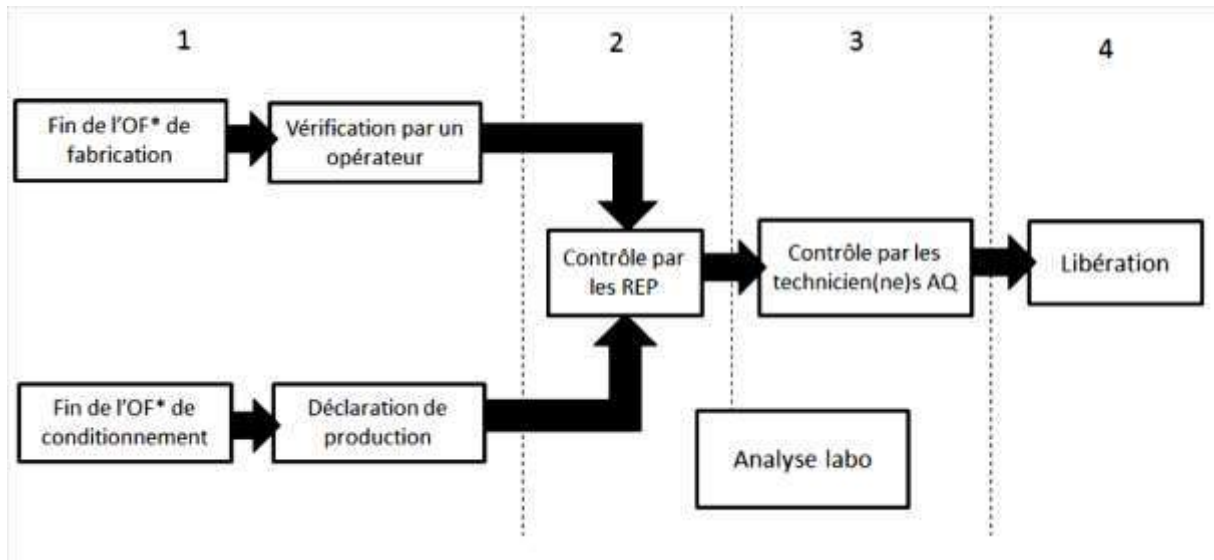
La libération électronique quant à elle permet de réduire les délais de libération grâce à un logiciel qui centralise les données collectées tout au long du processus de fabrication du médicament.

Il collecte, stocke et restitue l'ensemble des informations constituant le dossier du lot.

### III.4-Le processus général de libération [7, 8]

#### III.4.1-flux des dossiers

Le schéma ci-dessous retrace le parcours d'un dossier de lot :



**Figure 3 : Flux des dossiers après production [8]**

La première étape correspond à l'Ordre de Fabrication(OF), Il est destiné à donner l'ordre à un atelier de production pour réaliser une fabrication donnée dans les quantités prescrites et pour une date fixée. Un OF est défini par un produit, une quantité et une date.

Une vérification croisée de la conformité du dossier sera réalisée à l'étape 1, à la fin d'une fabrication, par un opérateur autre que celui ayant réalisé les opérations de production.

Le dossier est ensuite contrôlé à l'étape 2, par le Responsable d'Equipe de Production en charge de la ligne concernée. Il réalise une vérification du processus et de la documentation impliquée pour s'assurer que toutes les déviations survenues lors de la fabrication ont été convenablement gérées.

Dans l'étape 3, le dossier est transféré en Qualité où les techniciens qualité font une vérification complémentaire. Il réalise également le contrôle d'échantillons représentatifs de chaque lot conditionné puis ils les stockent dans l'échantillonnière.

Le dossier sera mis en libération, dès lors que les contrôles sont terminés et statués conformes par le laboratoire d'analyse.

Durant l'étape 4, en fonction des commentaires émis par le technicien qualité, et si aucune déviation n'est détectée dans le dossier, la décision d'accepter ou de refuser le lot revient à la personne qualifiée et habilitée à libérer les lots pharmaceutiques. Cette opération se fait à l'aide d'un logiciel de gestion du laboratoire d'analyses, le LIMS qui est interfacé avec celui de la production GPAO. Une fois que le lot est accepté dans le LIMS, l'information sera communiquée automatiquement dans la GPAO pour commencer à préparer l'expédition. Faisant suite à cette étape, un bulletin d'analyse sera imprimé et joint au dossier de lot, qui après libération, sera archivé par le technicien qualité.

### **III.4.2- Les interférences dans le flux**

Pour bien maîtriser le flux du dossier de lot et ainsi réduire les temps de libération il est nécessaire de se focaliser sur les différents éléments qui viennent perturber le bon déroulement de ce flux.

Par conséquent, lorsque un défaut vient bloquer la libération, le dossier doit remonter le flux normal jusqu'à atteindre l'étape à laquelle le problème pourra être résolu. Le temps alloué à la résolution de ces problèmes ralentit alors la chaîne de libération, le flux de ces dossiers mais aussi celui des autres dossiers.

Globalement, la détection d'un défaut, ayant un impact potentiel sur la qualité du produit, déclenche une procédure d'isolement et de mise en quarantaine dans le logiciel LIMS. Une investigation sera alors menée pour évaluer l'anomalie et son impact avant de décider sur devenir du lot. A titre d'exemple, si un

problème est détecté sur un lot de produits finis, la première étape consistera à faire un sondage pour évaluer l'étendue du problème sur le lot entier ou une partie seulement. Pour la deuxième étape, il sera réalisé un tri pour retirer les parties non conformes des parties encore conformes. Les unités non conformes statuées retraits seront remises dans le processus de fabrication pour corriger le défaut, ceci en ajoutant des contrôles supplémentaires pour s'assurer de la qualité du produit final.

Dans certains cas, quelques blocages lors de la libération dans le LIMS peuvent allonger le temps du flux. Les causes racines peuvent être liées à des origines différentes :

- Aux opérations de production ou d'assurance qualité de routine, à titre d'exemple des tests non saisis dans le système informatique.
- Aux systèmes informatisés : défaut dans le transfert d'information entre les différents logiciels (LIMS/GPAO par exemple)
- Au laboratoire d'analyse : tests non réalisés, contrôle non finalisé, transfert des résultats du PSO vers ceux du PF non effectué, ...

Le temps imparti dans l'activité quotidienne des différents acteurs et le degré de priorité accordé à la gestion du dossier de lot ont également un impact sur le flux et la libération. Les temps sont différents entre les deux services de qualité et de production, en AQ, le traitement des dossiers de lot représente une grande partie de l'activité quotidienne. Par contre en production, les superviseurs de production étant constamment sollicités, le temps qu'ils allouent aux dossiers est inférieur est souvent perturbé.

Pour finir, à signaler également une mauvaise disposition physique des locaux des services qualité et des ateliers de production n'optimise pas la fluidité du flux. Leur séparation ou leur distance peut constituer un obstacle au transfert des dossiers et des informations entre les deux services.

### **III.5-Organisation pratique**

La fabrication, le conditionnement et les analyses au laboratoire des produits finis ou vrac sont documentés dans le dossier de lot. Après conditionnement, les produits sont stockés en zone quarantaine (magasin). L'ensemble des opérations est assisté par des outils informatiques de gestion, à titre d'exemples : GPAO, LIMS, Phénix, Géode, OLEA-INTEGRAL... ces applications seront détaillées dans la partie 3 du présent document.

L'organisation pratique à adopter, pour réaliser ces différentes opérations, passe par les étapes suivantes [6].

#### **III.5.1- Etapes de la revue des dossiers de lot**

Si nous prenons l'exemple d'une fabrication de sachet, les points à contrôler par les différents services sont indiqués dans la check-list ci-dessous.

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.

Les techniciens assurance qualité s'engagent à avoir vérifié tous ces points en visant le document pour chaque dossier de lot.

A la libération cette check-list est visée par le pharmacien libérateur et archivée avec le dossier de lot. La personne qualifiée (Pharmacien libérateur) effectuera également les tâches suivantes :

- Examine le dossier, et renseigne le relevé des anomalies de dossier si nécessaire ;
- Retourne le dossier si nécessaire à la production ;
- Clôture, en collaboration avec la production, des déviations décelées en cours de processus.

### **III.5.2 -Examen des résultats de contrôle analytique**

Le responsable contrôle qualité contrôle les résultats d'analyse et déclare la conformité du produit, puis transmet les résultats à l'Assurance Qualité Production sous forme de bulletin analytique papier.

### **III.5.3- Prise de décision sur le statut du produit**

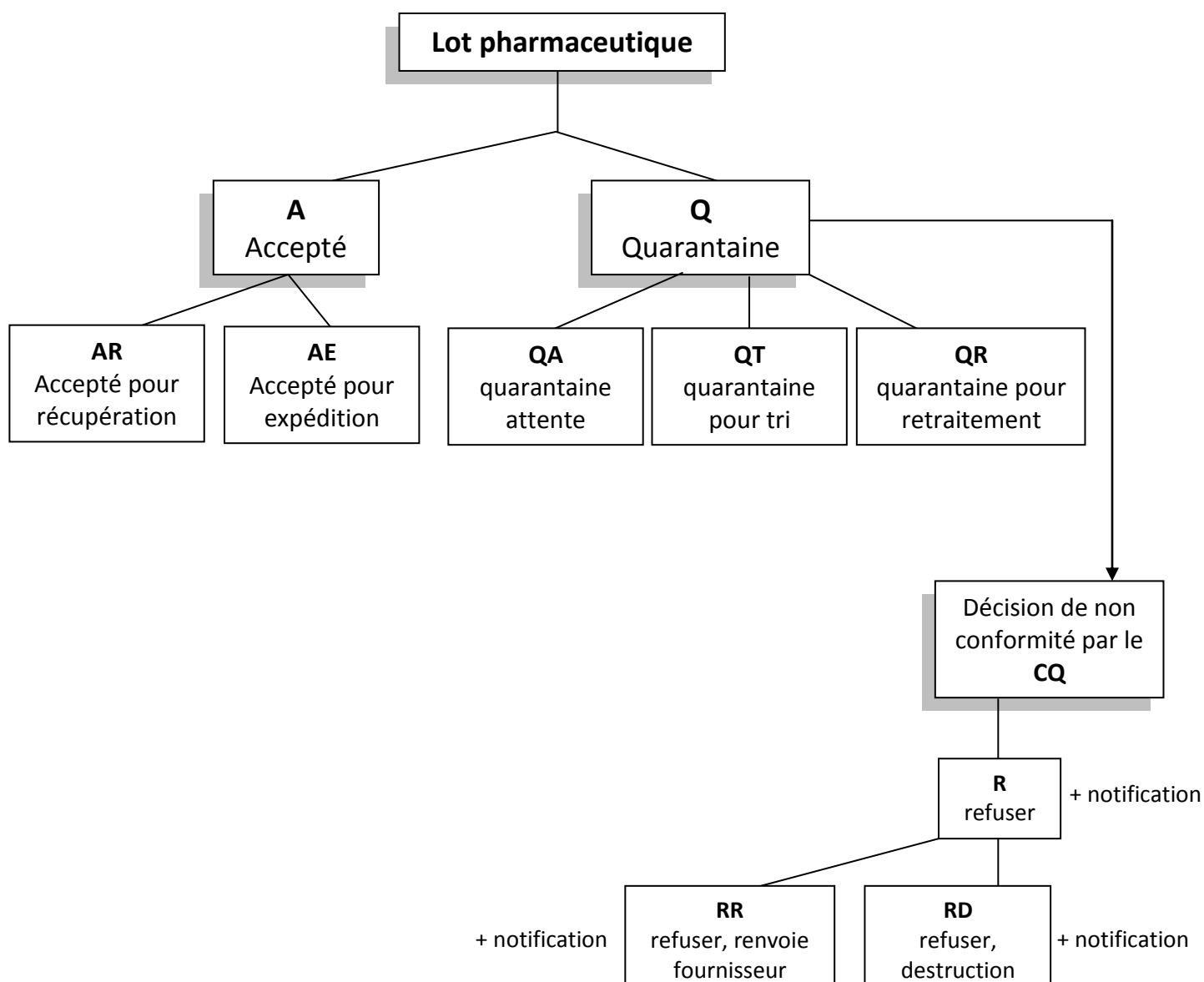
La personne qualifiée statue sur l'acceptation ou non du produit, au vu des éléments suivants :

- Utilisation d'un master de production approuvé et en vigueur ;
- Dossier de fabrication visé par la production et vérifié par un technicien AQP (inclut les résultats des contrôles en cours et des réconciliations) ;
- Déviations éventuellement associées clôturées ;
- Fiches d'enquêtes analytiques éventuellement associées ;
- Résultat de contrôle analytique visé par le responsable Contrôle Qualité ou une personne déléguée (via LIMS) si cela est applicable.
- Dossier de conditionnement visé par la production et vérifié par un technicien Assurance Qualité Production (AQP) ;
- Décision d'acceptation prise sur le semi-fini, et remarque associée (via LIMS) si cela est applicable.

Lors de la prise de décision pour la libération, la personne qualifiée réalise les opérations suivantes:

- Il effectue les opérations informatiques nécessaires dans LIMS, afin que la décision prise soit appliquée au stock du produit via GPAO, Il peut mettre le lot dans différents statuts : accepté, refusé ou en quarantaine ;
- Il vise et date le dossier de lot à l'emplacement réservé à cet effet (si applicable) ;





**Figure 4 : Les différents statuts du lot avant libération [6]**

### **III.5.4- Certificats de conformité**

Lors de l'acte de libération dans l'outil informatique LIMS, un certificat d'analyse et de conformité est automatiquement généré. Pour toute demande spécifique, un certificat manuel peut être émis (ex : envoi de matière première à l'extérieur pour essai). Ce certificat est transmis aux clients à leur demande.

Concernant les produits expédiés en vrac vers d'autres sites en vue de leur conditionnement, le certificat est transmis au site receveur, avec le cas échéant des informations complémentaires sur la fabrication du lot, prévues contractuellement.

### **III.5.5- Archivage des dossiers de lot**

Le dossier complet comprend : la partie fabrication et conditionnement avec le bulletin de contrôle analytique, les déviations et les fiches d'enquête analytique le cas échéant.

L'ensemble des dossiers sont archivés au local d'archivage selon la procédure en vigueur et pendant une période d'une durée égale à la validité du lot concerné, augmentée d'au moins un an. Tout moyen d'archivage peut être utilisé à condition que les documents soient rapidement accessibles et puissent être reproduits [13].

## ***DEUXIEME PARTIE : ETUDE EXPERIMENTALE***

---

## **CHAPITRE I : MATERIEL**

### **I- CADRE DE L'ETUDE**

Cette étude s'est déroulée de mars à septembre 2017 et a eu pour cadre une unité de production de médicaments génériques en Côte d'Ivoire.

Notre étude s'est faite en trois étapes :

- Une étape documentaire, pour prendre connaissance des procédures
- Une étape analytique, au laboratoire de contrôle qualité
- Une étape à la production

### **II- LES LOCAUX**

#### **1. La zone de production**

Dans le souci de réduire les risques de contamination croisée, les salles de fabrication dénommées « lignes de production » sont séparées en fonction des produits à fabriquer et/ou à conditionner.

Cette zone est donc composée de :

- La ligne des solutions orales : composée d'une salle de mélange, une salle de remplissage-étiquetage (conditionnement primaire) et une salle de récupération des flacons,
- La ligne des solutions antiseptiques : composée d'une salle de mélange, une salle de remplissage (conditionnement primaire) et une salle d'étiquetage et de récupération des flacons,
- La ligne poudre : composées de plusieurs salles de conditionnement primaire, destinées aux comprimés, aux gélules et aux granulés pour suspension buvable,
- la zone de conditionnement secondaire : composée d'une zone de conditionnement manuelle et d'une zone de conditionnement semi-automatique sur encartonneuse.
- La laverie : zone dédiée au nettoyage du petit matériel de production

- Le bureau de la maintenance in process
- Le bureau des responsables de la production.

## **2- La zone de stockage**

Nous avons deux zones de stockage :

- Le magasin de matières premières, articles de conditionnement et autres consommables :

Il est composé d'une zone principale de stockage et différentes annexes pour le stockage des produits inflammables, le stockage des flacons en verre et stockage des sacs de saccharose.

De taille suffisante, ces différentes zones permettent un stockage ordonné et un flux logique des entrées et sorties des MP et ACE.

- Le magasin produit fini : il est destiné au stockage des produits finis et comprend deux zones : une zone de quarantaine et une zone pour les produits libérés.

## **3-Le laboratoire de contrôle qualité (LCQ)**

Le LCQ est divisé en 2 zones : une zone pour la microbiologie et une zone pour la physicochimie.

## **4-Les zones annexes**

La cantine, les vestiaires, les toilettes sont séparés des zones de production et de contrôle qualité.

L'atelier de maintenance in process quant à lui se trouve au niveau de la production. Il est bien isolé et le matériel y est soigneusement rangé.

## **5- Le système d'aération**

Conformement aux BPF, toutes les mesures adéquates doivent être prise pour éliminer les risques de contamination d'où la nécessité d'un système aération avec l'air conditionné et de traitement de l'air ambiant. Ce système part d'une centrale de traitement d'air qui est composée de 3 Unités de traitement d'air (UTA), identifiés par des codes couleur et reliées par des gaines de distribution aux différentes zone de la production. Ce système est équipé de pré filtres et d'un système d'échange (soufflage-reprise) qui renouvelle l'air chaque 5 minutes dans les zones de production.

Ainsi l'UTA jaune traite l'air dans les couloirs et la filtration se fait à 85%

L'UTA verte traite l'air dans les salles de production de formes liquide à 100%

L'UTA rouge traite l'air dans les salles de production de poudre à 100%

## **6-Les paramètres environnementaux**

Le service de maintenance assure le contrôle et le suivi de la température, du taux d'humidité relative et de la différence de pression entre les différentes zones. Ces mesures sont réalisées au niveau de différents département du laboratoire (production, laboratoire de contrôle, magasin MP et magasin PF).

Pour cela, il utilise un Thermohygromètre analogique qui comporte un écran numérique sur lequel s'affichent la température et le taux d'humidité relative, qui se lisent directement.

La température est limitée à une norme de ( $T=20 \pm 2^{\circ}$ ) et ne doit pas dépasser 25°C.

Le taux d'humidité relative doit être inférieure à :

-60% pour les zones liquide et les zone de conditionnement des granulées

-50% pour la salle de conditionnement des comprimés et gélules

## **7- Contrôle de l'air**

Le dispositif consiste à créer une différence de pression entre les locaux adjacents, différence obtenu par un équilibre différent dans chacun des locaux entre le débit de soufflage et celui d'extraction. Le principe adopté est de mettre tout le couloir en sous pression par rapport à l'atelier adjacent et tout SAS en sous pression par rapport aux 2 espaces qu'il sépare sauf pour le service de contrôle microbiologie ou c'est l'inverse qui appliqué.

### **a. Principe**

A l'entrée de chaque local ou SAS est disposé un manomètre permettant de lire la différence de pression de part et d'autre de la porte, la pression est à zéro quand les 2 locaux sont en iso pression, une prise sur le local qui doit être en sur pression et l'autre en sous pression. Le suivi est effectué par le service de maintenance.

### **b. Lecture**

Attendre que les pressions se stabilisent de part et d'autre de la porte.

Lire la différence de pression indiquée par le manomètre et la noter sur la fiche de suivi ; vérifier sa conformité par rapport aux normes établies.

- Si la valeur est inférieure aux normes, un arrêt de travail est exigé et intervention du service de maintenance.
- Si la valeur est supérieure aux normes, continuer le travail mais adresser une demande d'intervention au service de maintenance.

La différence de pression est de +10 Pa pour les salles en surpression et -10 Pa pour les salles en dépression.

## 8- Le système de traitement d'eau

L'eau utilisée pour la fabrication des produits est de l'eau d'adduction produite par la SODECI. Cette eau est stockée successivement dans une grande piscine et un château osmoseur.

Une pompe de relance est reliée au château osmoseur pour envoyer l'eau dans le circuit à une pression suffisante. Cette eau passe

- d'abord par un filtre à sable qui retient les particules grossières
- ensuite par un filtre de 25 µm de diamètres qui retient toutes les particules supérieures à 25µm
- puis l'eau passe successivement à travers deux adoucisseurs chacun relié à un bac à sel. A ce niveau, les ions magnésium et calcium sont remplacés par les ions sodium à travers de résines échangeuses de cations.
- Après, l'eau passe à travers deux déchlorateurs successifs qui ont pour rôle de retenir le chlore grâce à la présence de charbon actif, ils sont aussi désodorisants et germicides.
- L'eau passe après à travers un autre filtre de 5 µm de diamètre pour retenir les particules de diamètre supérieur.
- Enfin l'eau arrive au dessaleur avec des filtres de 0,2 µm de diamètre qui ici permet d'osmoser l'eau, la raffiner d'avantage.

Cette eau osmosée passe ensuite par la boucle de distribution pour alimenter les lignes fabrication des formes liquides. Il y a une relance de la circulation de l'eau qui se fait chaque heure pendant 5 minutes à travers le dessaleur et les boucles de relance. C'est-à-dire, l'eau à l'intérieur des conduits dans le bâtiment revient au dessaleur à travers la boucle, de sortie est retraitée et repasse par la boucle de distribution pour éviter que l'eau stagne dans les conduits longtemps, de sorte à éviter une éventuelle contamination.



Par ailleurs, un système de régénération permet d'évacuer les déchets dans un égout au niveau du filtre à sable, les adoucisseurs et les déchlorateurs.

❖ Le nettoyage de :

- ✓ La piscine se fait trimestriellement
- ✓ Filtre de 25 µm chaque 2 mois
- ✓ Filtre de 5 µm après 60 jours
- ✓ Bac à sel chaque 2 mois et ajout de sel si le niveau de l'eau est supérieur à celui du sel
- ❖ La chloration des piscines et du château d'eau se fait de façon hebdomadaire ou si la teneur en chlore totale de l'eau est inférieur à 0,75mg /l
- ❖ L'assainissement du dessaleur chaque 6 mois.
- ❖ Des tests physicochimiques et microbiologiques sont effectués au niveau du dessaleur, des adoucisseurs et des déchlorateurs

## **9-Les tenues vestimentaires**

Tout le personnel pénétrant dans les Laboratoires OLEA devra suivre un flux unique vers les zones de production.

Ainsi pour accéder aux zones de production il faut :

- Passer par les vestiaires du personnel (hommes ou femmes)
- Ensuite par la zone de lavage des mains
- Et enfin prendre les escaliers accédant au **SAS** d'entrée à la production.

Le changement de vêtement de ville se fait au niveau des vestiaires (hommes ou femmes) et sont remplacés pour :

**A. Le personnel de la production**

- Une blouse et un pantalon blanc propre
- Un sabot blanc propre
- Une coiffe blanche propre
- Des chaussettes blanches propres

**B. Le personnel du Laboratoire Contrôle Qualité**

- Une blouse et un pantalon blanc propre
- Une coiffe blanche propre
- Un sabot blanc propre
- Des chaussettes blanches propres

**C. Le personnel de nettoyage interne**

- Une blouse et un pantalon rosé propre
- Une coiffe rose propre
- Un sabot blanc propre
- Des chaussettes blanches propres
- Des gants de ménage

**D. Le personnel de nettoyage externe**

- Une blouse et un pantalon bleu propre
- Une chaussure de sécurité
- Des gants de ménage

### **E. Le personnel du service maintenance in process**

- Une blouse et un pantalon vert propre
- Une coiffe verte propre
- Un sabot blanc propre
- Des chaussettes blanches propres

### **F. Le personnel du service maintenance externe ; le personnel du magasin.**

- Une blouse et un pantalon bleu propre
- Une chaussure de sécurité

### **J. Les visiteurs**

- Une blouse et un pantalon vert propre
- Une coiffe verte
- Des surchausses vertes.

### **III- SUPPORTS DOCUMENTAIRES**

- ✓ BPF Française 2009 /9 bis
- ✓ La pharmacopée Européenne 7è édition
- ✓ Les procédures
- ✓ Le dossier de lot n°09917/3 du FERAMALT sirop

## **CHAPITRE II : METHODES**

### **I-Echantillonnage**

L'étude a porté sur le dossier de lot du FERAMALT<sup>®</sup> sirop qui est un antianémique.

### **II- Ordre de fabrication (OF)**

L'ordre de fabrication est établi par le pharmacien responsable et il doit comprendre impérativement :

- la désignation du produit : FERAMALT<sup>®</sup> sirop flacon de 100ml
- la formule qualitative et quantitative du médicament
- le numéro du dossier de lot : 09917/3
- le nombre d'unités par lot : 12000

Il est établi en six exemplaires :

- 1 pour le laboratoire de contrôle
- 1 pour le magasin MP
- 1 à l'atelier de pesée
- 1 à l'atelier de mélange
- 1 au conditionnement primaire
- 1 au conditionnement secondaire

L'OF après avoir été établi est édité et distribué à tous les chefs d'atelier par le responsable des ordonnancements.

### **III- Edition du dossier de lot (DL)**

Le pharmacien de la production remet les feuilles du DL correspondant à chaque chef d'atelier qui émarge dans le cahier de transmission ensuite le responsable

des ordonnancements exécute le dispatching des différents feuillets du DL à chaque chef d'atelier.

#### **IV- La pesée des matières premières**

L'opérateur avant de réaliser la pesée a proprement dite doit renseigner soigneusement les feuilles destinée à cette opération.

Ces feuilles doivent contenir obligatoirement :

- le numéro de lot :
- le numéro de contrôle :
- la masse des MP :
- la date de péremption ;
- les noms et le visa de l'opérateur et du superviseur

Le chef d'atelier vérifie la conformité des informations de même que le laboratoire de contrôle qualité vérifie les données. A la suite de toutes ces vérifications les matières premières sont déposées dans le SAS.

Les feuilles de la pesée renseignées sont transmises par le chef d'atelier de la pesée au chef d'atelier du mélange.

La validation des données de la pesée est faite par le pharmacien de la production et les matières premières sont libérées pour l'atelier de mélange.

#### **V- Opération de mélange**

Les feuilles correspondante à cette étape doivent être soigneusement remplies et doivent contenir obligatoirement les informations suivantes :

- La vitesse de mélange
- La durée de mélange

- Le volume du produit
- La température et l'humidité de la salle
- Le mode d'introduction des substances
- Les noms et visa de l'opérateur et du chef d'atelier

Après que les feuilles aies été renseigné par l'opérateur le chef d'atelier vérifie et valide les informations, ensuite le laboratoire de contrôle qualité effectue le contrôle de la dissolution, du pH, de la densité et la dispersion des particules et émet une fiche de contrôle.

A la fin du mélange le chef d'atelier du mélange transmet les feuillets de la pesée, du mélange et la fiche contrôle au chef d'atelier du conditionnement primaire.

## **VI- Conditionnement primaire**

Les feuilles correspondantes à cette étape doivent contenir obligatoirement les informations suivantes :

- Le volume unitaire
- Le rendement de la production
- Le nom et le visa de l'opérateur et du chef d'atelier

Après que les feuilles soient renseigné par l'opérateur le chef d'atelier vérifie et valide les informations, le laboratoire de contrôle qualité effectue le contrôle du volume conditionné, de l'homogénéité, du sertissage et l'étiquetage.

A la fin du conditionnement primaire le chef d'atelier transmet toutes les feuilles au chef du conditionnement secondaire.

## **VII- Conditionnement secondaire**

Les feuilles correspondantes à cette étape doivent contenir obligatoirement les informations suivantes :

- Le rendement de la production
- Le nom et le visa de l'opérateur et du chef d'atelier

Le chef d'atelier renseigne toutes données opératoires sur les feuilles, ensuite le laboratoire de contrôle qualité effectue le contrôle microbiologique.

Le chef d'atelier transmet tout le dossier de production au pharmacien de la production.

A la fin de cette étape le produit est mis en quarantaine pour différent contrôle à savoir : la dose de principe actif, de l'uniformité de masse et des propriétés galéniques.

Le pharmacien de la production vérifie et valide les données dans un délai de 24h pour un lot unique et de 72h pour une campagne afin de produire un dossier de lot de production conforme.

Le dossier de lot de production est par la suite transmit à l'assurance qualité qui fait l'assemblage des deux dossiers (dossier de production et dossier de qualité) et la revue de lot dans un délai de 9 jours.

## **VIII- DEMARCHE DE LIBERATION DU LOT DE PRODUITS FINIS**

Lorsque le lot est fabriqué et conditionné, celui-ci est stocké et mis en quarantaine dans l'attente de la décision de libération.

Un lot ne peut pas être libéré avant qu'il ne soit complètement terminé et que tous les contrôles n'aient été réalisés.

Avant de statuer sur le devenir du lot, le pharmacien responsable doit être en possession du dossier de lot et des bulletins de contrôle.

La méthode qui permet de libérer le lot n°09917/3 du FERAMALT<sup>®</sup> sirop est composé de 4 étapes :



### **VIII.1- première étape : vérification du dossier de lot**

La vérification du dossier de lot permet de s'assurer que la production des produits semi-finis(PSF) et des produits finis(PF) s'est déroulée dans le respect des bonnes pratiques de fabrication.

Le dossier reflète ce qui a été fait pendant la fabrication et le conditionnement.

Le pharmacien vérifie plusieurs aspects :

- s'assure que les procédures en cours sont appliquées.
- veille à ce que le dossier est été correctement rempli (présence des visas, absence de ratures...).
- vérifie la présence de tous les enregistrements (vides de ligne,tickets de pesée..).Il contrôle les numéros de lot inscrits et la cohérence des valeurs indiquées (poids enregistrés lors de la pesée). Il vérifie que tous les contrôles ont été réalisés.
- corrèle les quantités de matières premières consommées (indiquées par le logiciel de gestion de production) avec les quantités de la formule de fabrication.
- vérifie les résultats des contrôles in process et s'assure que les valeurs sont comprises dans l'intervalle de confiance.
- vérifie les numéros de lot inscrits sur les articles de conditionnement joint au dossier.
- Il porte une attention particulière à l'analyse et la relecture des fiches incidents.

Si un incident s'est produit ou si un défaut a été découvert, une fiche d'incident est créée. (Fiche d'incidence)

Le pharmacien Assurance Qualité doit vérifier que le document est bien rempli. L'évènement doit être expliqué de manière compréhensible avec suffisamment de détails.

Il juge de la gravité de l'incident et apprécie les actions menées suite à sa découverte.

L'objectif est de s'assurer que la qualité du lot n'a pas été impactée par l'incident produit et que les actions menées pour le corriger ont été suffisantes et adaptées.

L'analyse des incidents permet de proposer des actions correctives ou préventives à mettre en place pour éviter leur récurrence, et en assurer le suivi.

### **VIII.2-Deuxième étape : vérifier les résultats du rapport d'analyse**

Le pharmacien s'assure que les résultats des contrôles réalisés par le Contrôle Qualité sont conformes.

La libération ne peut se faire que si tous les contrôles sont validés conformes.

Si les résultats d'un contrôle analytique sont en dehors des limites de tolérance, cette non-conformité est appelée une OOS (Out Of Specification).

L'Assurance Qualité doit lancer pour comprendre son origine. Elle peut demander une nouvelle série de contrôles, si elle considère que les résultats précédemment obtenus ne sont pas suffisants pour statuer sur la qualité du lot.

Les résultats des contrôles réalisés par le contrôle Qualité peuvent être consultables par l'intermédiaire d'un système informatique. Ce moyen de transmission des résultats est sécurisé. Le pharmacien peut accéder à ces informations grâce à un accès personnel.

### **VIII.3- Troisième étape : Statuer sur le devenir du lot**

Après avoir pris connaissance de l'ensemble des paramètres du lot, le pharmacien peut décider objectivement de la capacité des produits à répondre aux exigences attendues.

Sa responsabilité étant engagée, la décision est prise en son âme et conscience avec l'unique objectif de libérer un produit fini destiné à répondre aux attentes des patients, en termes de sécurité, d'efficacité et de qualité.

Toute décision doit être justifiée.

Plusieurs décisions sont possibles :

#### **➤ La libération**

Si le lot est considéré « conforme » (il a donc été fabriqué selon les exigences BPF) alors le lot est libéré. La transaction informatique « mise en stock libre » est réalisée afin d'autoriser le passage aux étapes suivantes : l'expédition et la commercialisation.

#### **➤ Le retraitement**

Si les défauts observés sur le lot peuvent être corrigés, il est possible de retraiter le lot.

La nature du défaut conditionne la possibilité du retraitement.

Les défauts qui touchent le conditionnement secondaire sont souvent retraités.

Par exemple, des boîtes déchirées sont remplaçables.

A l'inverse, certains défauts touchant la forme pharmaceutique ne peuvent pas être corrigés.

Lorsqu'un lot est retraité, un nouveau numéro de lot lui est attribué. Il doit être à nouveau contrôlé avant de pouvoir être libéré.

### ➤ La destruction

Si le lot ou une partie de lot s'avère non-conforme et qu'aucun retraitement n'est possible pour que le défaut soit corrigé, l'usine procède à la destruction.

### **VIII.4- Communiquer la décision**

Dans un premier temps, le pharmacien inscrit sur le dossier de lot, de manière visible et claire, le devenir du lot (libération, retraitement, destruction). Il date et signe dans la case prévue à cet effet.

Dans un deuxième temps, il s'agit de transmettre l'information informatiquement. Cette étape permet de communiquer rapidement la décision prise. Instantanément, par la transaction informatique adéquate le lot est attribué d'un statut qui l'autorise ou non à passer à l'étape suivante.

Par l'intermédiaire du logiciel de gestion de production, il est possible de connaître rapidement le statut du lot.

Différents statuts peuvent être attribués à un lot ou une partie de lot :

- Mise en stock bloqué

Lorsque le lot ou une partie du lot est non-conforme, le statut « mis en stock bloqué » permet d'interdire au lot d'être utilisé. Il est impossible de l'expédier.

Cette transaction « isole » le lot et indique que le lot est bloqué.

- Mise en stock libre

La mise en stock libre autorise le lot ou la partie de lot à passer aux étapes suivantes.

-si les matières premières sont conformes, elles sont mises en stock libre : elles peuvent ainsi être utilisées pour la fabrication.

-si les produits finis sont mis en stock libre : ils peuvent passer à l'expédition.

- La quarantaine

La quarantaine est un état dans lequel le lot ou la partie de lot est en attente des résultats d'analyse.

Pendant cette phase, le lot ne peut pas passer aux étapes suivantes (il est mis en stocké bloqué).

En fonction des résultats des contrôles réalisés, les produits en fonction de la décision de l'Assurance Qualité :

- soit libérés, autrement dit passés en « stock libre », si le contrôle est conforme,
- soit il reste en « stock bloqué », si le contrôle n'est pas conforme.

La communication de la décision est une étape essentielle. Cette transaction informatique est une étape clef. Une erreur qui survient à cette étape peut engendrer des conséquences graves, au risque d'expédier des produits non conformes.

## *DISCUSSION*

---

## **I- LES LOCAUX ET LES EQUIPEMENTS**

Selon les BPF, les locaux et le matériel doivent être situés, conçus, construits, adaptés et entretenus de façon à convenir au mieux aux opérations à effectuer. Leur plan, leur agencement, leur conception et leur utilisation doivent tendre d'une part à minimiser les risques d'erreurs et d'autre part à permettre un nettoyage et un entretien facile, en vue d'éliminer les sources de contaminations de toutes sortes, contaminations croisées entre médicaments comprises.[10,19]

Toutes ces dispositions sont rigoureusement respectées par les laboratoires OLEA.

Déplus, Le laboratoire étant composé de 2 bâtiments et bientôt 3, cela ne pose aucun problème à la liaison qui se fait par des téléphones mobiles avec des numéros dans une folle.

### **➤ Au magasin MP et ACE**

Il y avait une infiltration de l'eau de pluie dans le mur qui réduisait considérablement l'espace pour le stockage et cela fut corrigé en notre présence.

L'absence de SAS entre le magasin MP et la salle de pesée augmente le risque d'une contamination croisée [10, 15].

### **➤ Au LCQ**

L'espace est convenable, bien aéré permettant au personnel de travailler dans de bonnes conditions et l'administration a pris acte de la nécessité d'une douche de sécurité à l'intérieur du LCQ pour toute éventualité d'accident.

### **➤ A la production**

L'espace ici est devenu petit du fait de l'évolution de la taille des lots, d'où la nécessité du troisième bâtiment. La direction a entrepris la construction d'une nouvelle ligne de fabrication spécifique aux antiseptiques pour éviter les contaminations croisées entre formes liquides par voie externe et orale.

## **II-LE PERSONNEL**

Dans un système d'assurance de la qualité, tout repose sur la compétence et la disponibilité du personnel. Ceci suppose :

- une répartition rigoureuse des responsabilités individuelles ;
- une définition des tâches, qui ne doivent pas être excessives ;
- une formation appropriée aux tâches attribuées ;
- et enfin une motivation entretenue par l'information et la communication dans l'entreprise.[10,20 ,21]

Ces dispositions sont respectées par les laboratoires OLEA

### **II-1. Les tenues vestimentaires**

Les blouses, pantalons, coiffes, sabots, chaussettes et les sur-chaussures (pour le personnel de fabrication) sont en quantité suffisantes et propres car il y a une buanderie au sein du laboratoire ; trois employés y sont affectés ce qui donne l'occasion au personnel de se changer avec des tenues propres chaque fois que c'est nécessaire. Ainsi le personnel des salles de fabrication se change 2 fois par jour et les autres 2 fois par semaine.

Les tenues sont personnalisées par la buanderie permettant à chacun d'identifier les siennes et aussi des tenues non personnalisées pour les visiteurs.

### **II-2. Le nombre**

Au total, le personnel est en nombre insuffisant

#### **➤ A LA PRODUCTION**

Lorsqu'il y a une absence relativement longue due à un congé maladie ou autre, la direction se voit obligée de recruter des contractuels pour suppléer cette absence.



La laverie est propre et 3 personnes y travaillent (une permanente et 2 agents du conditionnement secondaire affectées par semaine) qui :

- lavent, apprêtent tout le matériel nécessaire à la fabrication
- nettoient les salles après la fabrication et avant de débiter une autre fabrication

On comprend clairement que les agents de conditionnement secondaire ont multitâche ; ils interviennent lorsque les remplisseuses, encartonneuses tombent en panne pour prendre le relai manuellement jusqu'à l'intervention du service de maintenance. Ceux sont les même qui assurent le nettoyage complet de l'usine chaque vendredi 15h

Un bilan de santé est recommandé à toute personne affecté à la production.

Nous notons la présence d'une personne à l'entrée de la production pour vérifier l'aptitude des personnes à avoir accès.

#### ➤ AU LABORATOIRE

Le personnel est en nombre suffisant. Il n'y a pas en ce moment de pharmacien au LCQ, le LCQ est sous la responsabilité directe du pharmacien responsable.

### **III-LES DOCUMENTS**

Un système d'assurance de la qualité ne peut se concevoir sans le support d'une documentation rigoureusement gérée. Les documents peuvent êtres écrits ou informatisés.

Les laboratoires OLEA disposent de deux types de documents écrits :

- Les instructions écrites ou procédures dont le rôle est de donner des instructions précises pour produire et pour contrôler ;

- Les recueils de données (les relevés, les dossiers de lot, compte-rendu, fiche d'entretien du matériel, fiche de nettoyage, fiche d'intervention sur les machines...) dont le but est de recueillir toutes les informations sur les opérations en cours de production et de contrôle.

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. Il doit suivre les lignes directrices suivantes selon les recommandations des BPF :

- Le dossier de lot est un élément essentiel du système d'assurance de la qualité. Il doit contenir des écrits clairs évident ce qui évite les erreurs inhérentes aux communications verbale et permet 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 disponible par écrit et tenu à jour. La lisibilité de l'ensemble du dossier est d'une 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. Pour répondre à ces exigences, le laboratoire OLEA a rédigé une procédure de gestion des dossiers de lot. C'est cette procédure que nous avons décrite plus haut [18,19].

## **IV- LA LIBERATION DES LOTS**

Elle doit se faire selon une procédure écrite très précise comportant un examen de dossier de lot du médicament c'est-à-dire de tous les documents qui retracent la vie du médicament : de la réception des matières première jusqu'au stockage dans le magasin de produits fini.

La maîtrise de la libération est une étape primordiale dans le processus de production d'un médicament. Une perte de maîtrise entraînerait des baisses de productivité et une augmentation des coûts de production. C'est pourquoi le processus de libération ne doit pas être considéré comme un simple « contrôle », mais une action globalisée, partagée et mutualisée, qui doit rester toujours sous la responsabilité d'une personne qualifiée, notamment un pharmacien responsable.

La libération est une démarche lourde, longue et coûteuse qui implique un grand nombre de services dont l'étroite collaboration est indispensable. Elle est déterminante pour mener à bien cette libération et garantir des résultats fiables car la moindre faille dans le dossier peut remettre en cause, voire invalider, toute la démarche effectuée.

Ainsi, même si aujourd'hui, l'augmentation de la productivité passe par celle des performances des machines, c'est principalement dans un souci de sécurité maximum du patient que la production d'un médicament doit être soumise à des normes de qualité de plus en plus exigeantes.

La réglementation actuelle entérine le fait que la libération paramétrique ne peut pas être envisagée uniquement pour des produits stériles. La question de la possibilité d'étendre ce concept de libération paramétrique vers d'autres médicaments reste une piste d'évolution soutenue par une réglementation européenne et internationale ouverte à l'innovation.

## *CONCLUSION*

---

Au terme de notre travail qui nous a permis de suivre et participer à la conception du dossier de lot du FERAMALT® sirop, depuis la pesée des MP jusqu'au la libération du Produit fini en passant par les différents contrôles avant, pendant et après la fabrication .nous retenons que, les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) ont pour objectif d'assurer la qualité des médicaments fabriqués. Elles exigent qu'aucun lot de produit ne soit libéré pour la vente ou la distribution avant qu'il ne fasse l'objet d'un examen de son dossier de lot en fonction de procédures bien établies.

Le dossier de lot regroupe l'ensemble des documents qui retracent historique de la vie du médicament depuis la réception des matières premières et articles de conditionnement jusqu'à sa libération par le pharmacien responsable. Il constitue le moyen nécessaire et la base pour l'évaluation de conformité des produits finis.

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

La procédure de libération de lot constitue le dernier maillon de contrôle de la conformité du lot par rapport aux exigences du dossier d'autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Elle détermine tous les éléments devant être examinés soigneusement pour l'acceptation ou le refus des produits par le pharmacien responsable.

Le laboratoire OLEA dispose de documents BPF, procédures, dossiers techniques. Ces documents sont relatifs aux opérations et aux conditions générales de fabrication et des documents particuliers qui sont les procédures internes, qui donnent des indications nécessaires à la réalisation de certaines opération comme le nettoyage, l'habillage, les contrôles de l'environnement,

l'échantillonnage, l'analyse, l'utilisation des équipements et les dossiers de lot qui regroupent les relevés, compte rendu ou enregistrements qui retracent l'historique de chaque lot de produit.

## RECOMMANDATIONS

### ❖ **Au Ministère de la santé et de l'hygiène publique**

- Promouvoir la production pharmaceutique nationale
  - Promouvoir et favoriser la production locale de médicament ;
  - Favoriser les industries pharmaceutiques locales au niveau des appels d'offres ;
  - Mettre en place une base de réglementation administrative et fiscale favorable au développement de l'industrie pharmaceutique locale.
- Faire respecter la législation pharmaceutique en vigueur
  - Augmenter les moyens financiers et logistique de l'Autorité Nationale de Réglementation Pharmaceutique ;
  - Faire respecter le monopole pharmaceutique.

### ❖ **A la direction d'OLEA**

- Renforcer la formation du personnel sur les BPF ;
- Moderniser les équipements de travail avec l'accroissement de la taille des lots

### ❖ **Aux responsables des services**

- Faire passer l'intérêt général de l'entreprise avant toute autre considération
- Contrôler d'avantage et à tout moment le travail des collaborateurs
- Tenir compte des plaintes et des problèmes rencontrés par les collaborateurs et chercher ensemble des solutions pouvant soulager chaque personne.

❖ **Au personnel**

- Appliquer intégralement les instructions contenue dans les dossiers qui leur est remis ainsi que les consignes collée par l'assurance qualité à différente zone de la société ;
- Toujours respecter signaler les difficultés rencontrées.
- Suivre attentivement les formations
- Respecter les consignes d'hygiène dans les toilettes, dans les vestiaires et dans les salles de fabrication.



## ***REFERENCES***

---

1- Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes.

Le médicament [en ligne]. Paris, médicaments.gouv.fr, [ref. du 23 septembre 2013]

Disponible sur : <http://www.sante.gouv.fr/medicaments,1969.html>

2- AMARI Antoine. Législation de la pharmacie et du médicament les éditions abc ; 2012 ; P : 43-45

3- Computer Sciences Corporation – CSC. Direction de la Communication. Industrie Pharmaceutique [en ligne]. France, [www.csc.fr](http://www.csc.fr), [ref. du décembre 2010]. 12p

Disponible sur :

[http://assets1.csc.com/fr/downloads/Industrie\\_pharmaceutique.pdf](http://assets1.csc.com/fr/downloads/Industrie_pharmaceutique.pdf)

4- Agence Nationale de Sécurité du Médicament – ANSM.

Bonnes pratiques de fabrication.

Paris : DFAS, 2014. - 282p. – (Bulletin officiel N° 2014/ 1 bis)

5- SEGEON, Tiphaine

Le conditionnement des formes sèches et son dossier de lot : exemple des comprimés et des gélules. - 81p

Th. D : Pharmacie : Nancy 1 : 2005 ;

6- Site de production Sanofi Winthrop Amilly, Assurance Qualité Production.

Gestion des dossiers de lot et du processus de libération pharmaceutique. Procédures internes [consulté en Juin 2014].

7- European Medicines Agency – EMA.

Union Européenne Good Manufacturing Practices – UE-GMP [en ligne], [ref. de décembre 2014].

Disponiblesur : [http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm)

8- LIONNE, Grégory

La libération paramétrique des produits stérilisés en autoclave : enjeux, analyse de risque et système d'assurance de la stérilité. - 121p

Th. D : pharmacie : Lille 2 : 2009 ; E131

- 9- AFNOR – Avril 2000 : « NF EN ISO 9001 :2000 : Système de management de la qualité- Exigences » Edition AFNOR. 1<sup>er</sup> tirage 2000-12-p2.
- 10- Le Hir A. Abrégé de Pharmacie galénique, Bonnes Pratiques de Fabrication Des médicaments. 9ème édition, Masson; 2009; p: 9-35
- 11- Dante J. Production sous haute sécurité. Biofutur décembre 1996; 162;27-30
- 12- Bonnes Pratiques de Fabrication européenne, Ministère français du travail de l'emploi et de la santé, juillet 2011
- 13- Dahir n° 1-06-151 du 30 chaoual 1427 (22 novembre 2006) portant promulgation de la loi n° 17-04 portant code du médicament et de la pharmacie
- 14- Louvel D. Balances, partie I: Bonnes pratiques de pesage. STP pharm pratiques mai-juin 2009; 19 suppl 3;155-197
- 15- Martinowsky M. Recommandations et démarche d'amélioration de la qualité. Archives de Pédiatrie 2008; 15; 653-655
- 16- Volck N. déployer et exploiter Lean Six Sigma. Paris: Eyrolles Editions D'Organisation; 2009; p: 97
- 17- Union Marocaine pour la Qualité (UMAQ). Espace qualité / Principes et concepts. <http://www.umaq.org.ma/concepts.asp?r=51&sr=55>
- 18- Ministère de la santé publique. Laboratoire Nationale du Contrôle des Médicaments. <http://www.sante.gov.ma/Departements/DMP/Incm/Incmpresentm>
- 19- A. le Hir, J-C Chaumeil, D. Brossard. Pharmacie galénique, bonnes pratiques de fabrication des médicaments 9ème édition p 11-19
- 20- Meiouet M. répertoire de la législation pharmaceutique au Maroc: ensemble des textes législatifs et réglementaires relatifs à la pharmacie. Editions Synoptique franco-arabe; 1999; p: 231

21- Staes P, Thijs N. Le management de la qualité : un instrument de  
Réglementation européenne « par le bas ». Revue française d'administration  
Publique 2006/3 no 119; 493-51

22- Ghout.t. Maîtrise de la libération pharmaceutique des lots de production  
industrielle. Thèse n°2015/TOU3/2060

## ***ANNEXES***

---

**Tableau I : Exemple de liste des documents à joindre en fin de dossier de lot [18]**

<b>Présence des documents</b>			
	Nbre de documents attendus	Nbre de documents joints	Visa
<b>Documentation du vide de ligne</b>	1		
<b>Carte de contrôle de l'étanchéité renforcée</b>	1		
<b>Carte de contrôle de masse moyenne (1=suivi masse moyenne + écart type)</b>	1		
<b>Bordereaux trieuse pondérale (1 = bordereau entrée + bordereau sortie)</b>	1		
<b>Nombre d'étiquette des caisses rendues</b>	-		
<b>Nombre de Bon Palette Expédition rendus</b>	-		
<b>Nombre d'étiquette des prélèvements rendus</b>	-		
<b>Feuille de contrôle de l'impression jet d'encre</b>	2		
<b>Pages de commentaires</b>	-		
Autres	-		
<b>Autres</b>	-		
<b>Autres</b>	-		

## Tableau II : circuit de vérification et d'approbation

<b>Flux de vérification et d'approbation</b>		
<u>Rédigé par :</u>	<i>Date :</i>	<i>VISA :</i>
<b>Représentant de production</b>		
<u>Vérifié par :</u>	<i>Date :</i>	<i>VISA :</i>
<b>Superviseur unité de production</b>		
<b>Manger production</b>		
<b>Manger Affaires Réglementaires</b>		
<b>Directeur EHS</b>		
<u>Approuvé par :</u>	<i>Date :</i>	<i>VISA :</i>
<b>Représentant Assurance Qualité</b>		

**Tableau III : Exemple de traçabilité de vérification avant démarrage [18]**

VERIFICATIONS AVANT DEMARRAGE		RESULTAT	Visa
Nettoyage réalisé et consigné		S <input type="checkbox"/> / NS <input type="checkbox"/>	
Nettoyage multi-produit réalisé et consigné * Visa d'un responsable pour accord de démarrage		S <input type="checkbox"/> / NS <input type="checkbox"/> / NA <input type="checkbox"/>	*
Vide de ligne vérifié		S <input type="checkbox"/> / NS <input type="checkbox"/>	
Vérification du bac : composition (qté) et cohérence des documents		S <input type="checkbox"/> / NS <input type="checkbox"/>	
Vérification de la concordance des couleurs de plomb de la vanne et du couvercle pour la première forme (si NS prévenir un responsable)			
Conteneur N°			
Couleur plomb vanne de fond : JAUNE S <input type="checkbox"/> / NS <input type="checkbox"/>	Couleur plomb couvercle : VERT S <input type="checkbox"/> / NS <input type="checkbox"/>		
Conteneur N°			
Couleur plomb vanne de fond : JAUNE S <input type="checkbox"/> / NS <input type="checkbox"/>	Couleur plomb couvercle : VERT S <input type="checkbox"/> / NS <input type="checkbox"/>		
Conteneur N°			
Couleur plomb vanne de fond : JAUNE S <input type="checkbox"/> / NS <input type="checkbox"/>	Couleur plomb couvercle : VERT S <input type="checkbox"/> / NS <input type="checkbox"/>		





**Tableau V : Contrôle des codes à barres et de la sécurité des machines [18]**

APPRENTISSAGE DES CODES A BARRES				
Code sur :	Etiquette Livret			Date / Visa
Fiche composant				
PCE				
Résultat du contrôle de cohérence des codes	S <input type="checkbox"/> / NS <input type="checkbox"/> / NA <input type="checkbox"/>			
Pour chaque contrôle : Noter le résultat 'S' pour Satisfaisant ou 'NS' pour Non Satisfaisant ou 'NA' pour Non Applicable				
CONTROLE SECURITE MACHINE AVANT DEMARRAGE				
TYPES	EQUIPE 1	EQUIPE 2	EQUIPE 3	EQUIPE 4
Soufflage des pots vides				
Présence capsule				
Capsulage conforme				
Présence cuillère				
Présence étiquette				
Code barre étiquette				
Jet d'encre				
Présence vignette				
Test de détection d'un pot manquant dans l'encaisseuse ; à réaliser sur les 3 pistes				
Fonctionnement des barres dé ionisantes				
Vérification tare + programmation de la TP				
<b>DATE / VISA</b>				

**Tableau VI: Modèle de conditionnement pour faciliter le contrôle [18]**

<b>Modèle de conditionnement</b> Après vérification des impressions (conformité et lisibilité), joindre un modèle <ul style="list-style-type: none"><li>- 1 sachet vide imprimé par piste</li><li>- 1 étui imprimé et/ou vigneté</li><li>- 1 notice</li><li>- 1 étui de regroupement vigneté si applicable</li><li>- 1 pastille d'inviolabilité si applicable</li></ul>

**Tableau VII : Bilan quantitatif des palettes produites [18]**

BILAN QUANTITATIF			
Palettes complètes			
Nombre de palettes complètes	Quantité par palette		Total (A)
X		=	
Palette incomplète			
Nombre de cartons	Quantité par carton	Carton incomplet	Total (B)
X		+	=
Quantité produite (A+B)			
Visa			

RETRAITEMENT DES POTS	CONTENEUR 1	CONTENEUR 2	CONTENEUR 3
Nombre de pots retraités en cours de conditionnement			
VISA			

**Tableau VIII : Bilan des pesées et réconciliation [18]**

BILAN DES PESEES						
	Norme		Valeur		Visa	
Poids moyen du lot (g)						
Nombre de poids hors norme	0					

RECONCILIATION DES DOCUMENTS PRE-IMPRIMES						
	Qté reçue X	Qté utilisée Y	Qté théorique à rendre Z = X - Y	Qté réellement rendue Norme Z	Etiquettes récupérées par l'AQP dont étiquette n°1	
					Nombre	N° étiquettes détruites
Etiquette carton			3 (n°1,2 et après dernier carton)			
Nombre de Bons Palette Expédition						-
Nombre d'étiquettes prélèvement						-

PRESENCE DES DOCUMENTS				
		Nbre de pages attendues	Nbre de pages jointes	Visa
Documentation vide de ligne		02		
Pages de tickets de pesées		-		
Page de commentaires		-		
Carte de contrôle aux attributs		01		
Liste des défauts		02		
Suivi vignettes italiennes		- / NA		
Autres		-		
		Nbre de documents attendus	Nbre de documents joints	Visa
Fiche de spécifications		01		
Bordereaux trieuse pondérale (= nombre de bordereaux)		-		
Autres		-		

**Tableau IX : Exemple de check-list de vérification du dossier de lot [18]**

REVUE DOSSIER DE LOT				
Produit			Vérif. Resp. Equipe	Vérif. A.Q.P.
Article				
N° lot				
Dossier de mélange / Fabrication	Noter la date de fabrication			
	Vérifier les N° de Pb et N° de conteneur		X	X
	Vérifier les opérations préliminaires et accord des utilisations Box après nettoyage		X	
	Vérifier que toutes les valeurs sont conformes aux normes		X	X
	Vérifier les calculs (différence de poids conteneur...)		X	
	Vérifier la présence conformité de tous les documents (feuille suivi de lavage, feuille mélangeur, fiche réconciliation...)		X	X
	Vérifier la présence des visas, l'absence de lignes non remplies		X	
	Valider et Vérifier les dates de péremption sur Oracle		X	
	Vérifier les quantités ingrédients et produits dans Oracle		X	
	Editer la fiche de suivi des matières engagées et générées		X	
	Présence d'une fiche écart (O/N/NA), si oui noter le nombre			
	Produit Fini			Vérif. Resp. Equipe
Article		Ligne		
N° lot		N° de la Forme /		
Dossier de conditionnement	Noter la date de péremption, Vérifier durée de validité sur Oracle			
	Calculer le rendement et justification si besoin		X	
	Vérifier la présence de tous les documents nécessaires et listés (fiche composant, suivi vignettes italiennes, V.D.L....)			X
	Vérifier la concordance entre la qtité produite et celle indiquée sur la fiche composant		X	
	Vérifier la réconciliation des étiquettes cartons, bandes, calques...		X	X
	Vérifier la cohérence des AC avec la fiche composant et / ou Oracle			X
	Vérifier le marquage par rapport à la fiche Spec. (JE, vignette, complexe)		X	X
	Vérifier la présence et la conformité du modèle de conditionnement		X	
	Vérifier le V.D.L. (réalisation / vérification, type)		X	X
	Vérifier les contrôles sécurité machine début de lot (éjection, CAB...)		X	
	Vérifier que toutes les valeurs dans le dossier sont dans les normes indiquées		X	X
	Vérifier les tickets de pesés, le bilan, calcul de la tare si applicable		X	X
	Vérifier le bilan TP (Programme, Tare, qtité acceptée > qtité réalisée)		X	X
	Vérifier les contrôles en cours et/ou les cartes de contrôles (contrôle de masse, d'étanchéité, écart type...)		X	X
	Vérifier la présence des visas, l'absence de lignes non remplies		X	
	Vérifier la conformité de l'échantillonnage avec LIMS			X
	Vérifier les commentaires		X	X
	Présence d'une fiche écart (O/N/NA), si oui noter le nombre			
Passer l'O.F. en statut terminé		X		
Date et Visa	C.D.P.	PROD.	Technicien A.Q.P	Libération
Se rapporte au mode opératoire AY-MO-00614				



## **RESUME**

Dans le but d'améliorer l'efficacité et la sécurité du médicament après sa mise sur le marché, les agences réglementaires exigent que le médicament soit testé sur son identité, son dosage, sa qualité, sa pureté et sa stabilité avant libération.

Il est donc essentiel d'assurer la fabrication des médicaments par un processus totalement maîtrisé, optimisé et suivi dans un environnement d'amélioration continue. Les pharmaciens industrielles doivent s'assurer que la production, ainsi que les documents s'y rapportant sont en conformité avec les règles des BPF, d'où les notions de dossier de lot et de libération pharmaceutique.

L'objectif de notre étude était de décrire une démarche type de conception du dossier de lot et de libération d'une forme orale liquide.

Les objectifs spécifiques qui en découlent sont les suivants :

- Indiquer l'importance de la mise en place d'un dossier de lot ;
- Enumérer les différentes étapes de la conception du dossier de lot ;
- Décrire le déroulement de la libération d'un lot de production pharmaceutique.

Nous retenons que c'est au travers de la maîtrise des deux processus de fabrication et de libération des lots pharmaceutiques qu'une stratégie de libération paramétrique peut être adoptée et sécurisée par un environnement de plus en plus automatisé et informatisé. Un autre thème d'avenir pourrait être celui des dossiers de lot électroniques, source de sécurisation et de fiabilisation optimisées des informations recueillies au cours de la production. Ces dernières seraient traitées plus rapidement, autorisant de facto la libération des lots dans de meilleurs délais. Néanmoins, la mise en place de ce genre d'application nécessite des efforts considérables en termes d'investissement et de validation préalable.

**Mots : Dossier de lot, libération pharmaceutique, forme liquide**