

UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de Pharmacie

ANNEE 1990

THESE N° 32

**LA QUALITE DANS L'ATELIER  
DE CONDITIONNEMENT**

**THESE**

POUR LE

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

*présentée et soutenue publiquement le 22 Octobre 1990*

par

**Dominique PELLERIN**

née le 5 Septembre 1959 au Blanc (Indre)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur LEFORT DES YLOUSES ..... PRESIDENT  
Madame le Professeur CHULIA ..... JUGE  
Monsieur BERNERON, Laboratoires PFIZER ..... JUGE  
Monsieur AUXEMERY, Laboratoires KABI ..... JUGE

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

- DOYEN de la FACULTE : Monsieur le Professeur RABY
- ASSESSEURS : Monsieur le Professeur GHESTEM (1er Assesseur)  
Monsieur DREYFUSS, Maître de Conférences (2ème Assesseur)

PERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

BENEYTOUT Jean-Louis	Biochimie
BERNARD Michel	Physique-Biophysique
BUXERAUD Jacques	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
CHULIA Albert	Pharmacognosie
CHULIA Dominique	Pharmacotechnie
DELAGE Christiane	Chimie Générale et Minérale
GALEN François Xavier	Physiologie
GHESTEM Axel	Botanique et Cryptogamie
GUICHARD Claude	Toxicologie
HABRIOUX Gérard	Biochimie Fondamentale
LEFORT DES YLOUSES Daniel	Pharmacie Galénique
NICOLAS Jean-Albert	Bactériologie et Virologie, Parasitologie
LOUDART Nicole	Pharmacodynamie
PENICAUT Bernard	Chimie Analytique et Bromatologie
RABY Claude	Pharmacie Chimique et Chimie Organique
TIXIER Marie	Biochimie

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS  
CELS René

A la mémoire de mon Père

A ma Mère

A toute ma Famille

A tous mes Amis

A Notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur Lefort des Ylouses

Professeur de Galénique des Universités

Nous avons pu bénéficier de l'étendue de vos connaissances, de votre très grande expérience et de votre autorité dans ce domaine passionnant de la Pharmacie qu'est la Galénique.

Vous nous faites l'honneur de présider notre jury de thèse.

Nous vous en remercions.

A Nos Juges

Madame Dominique Chulia

Professeur de Pharmacotechnie des Universités

Vous avez su nous communiquer votre intérêt pour  
le conditionnement.

Que ce travail soit l'expression de notre  
estime.

A Monsieur Bernard Berneron  
Pharmacien, Responsable de l'Atelier de conditionnement  
aux laboratoires PFIZER  
mon maître de stage

Nous avez bien voulu nous confier ce travail et  
nous conseiller pour sa réalisation,  
nous vous en remercions.

Votre compétence, votre droiture et votre  
sagesse font que c'est un grand honneur de  
pouvoir travailler avec vous.

Vous avez accepté de juger ce travail,  
nous vous en remercions.

A Monsieur Charles Auxemery

Docteur en Pharmacie aux laboratoires KABI

Je vous remercie de m'avoir accueillie dans  
votre laboratoire et de m'avoir initiée aux  
rudiments de la Pharmacie Industrielle.

Permettez-moi, par ce travail, de vous exprimer  
ma profonde reconnaissance.

**PLAN**



## INTRODUCTION

### PREMIERE PARTIE : GENERALITES

#### 1- DEFINITIONS DU GUIDE C.E.E. DES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION

##### 1-1 LE CONDITIONNEMENT

##### 1-2 LES ARTICLES DE CONDITIONNEMENT

#### 2- LES OPERATIONS DE CONDITIONNEMENT

##### 2-1 VIDE DE LIGNE

##### 2-2 MATERIEL ET EQUIPEMENTS DE CONDITIONNEMENT

2-2-1 Thermoformeuse

2-2-2 Encartonneuse

2-2-3 Vigneteuse

2-2-4 Fardeleuse - Banderoleuse

2-2-5 Encaisseuse

2-2-6 Exemple d'une ligne de conditionnement

#### 3- MATERIAUX DE CONDITIONNEMENT

##### 3-1 QUALITES ESSENTIELLES DES MATERIAUX DE CONDITIONNEMENT

##### 3-2 CRITERES DE CHOIX DES MATERIAUX DE CONDITIONNEMENT

##### 3-3 COMPOSITION ET PROPRIETES DES PRINCIPAUX MATERIAUX

###### 3-3-1 Verre

3-3-1-1 Composition chimique

3-3-1-2 Structure

3-3-1-3 Propriétés physiques et chimiques

\* physiques

\* chimiques

3-3-1-4 Les différentes qualités du verre définies par la Pharmacopée Française

\* Verre de type I ou dit neutre

\* Verre de type II

\* Verre de type III

3-3-1-5 Contrôles du verre

- \* Essai de résistance hydrolytique du verre
- \* Distinction des verres des types I et II
  - Méthode sur poudre
  - Méthode de surface sur récipient traité à l'acide fluorhydrique

3-3-2 Matières plastiques

3-3-2-1 Structure et propriétés

3-3-2-2 Fabrication des matières plastiques

- \* Préparation du haut polymère
- \* Mélange de la "résine" et des adjuvants
- \* Moulage

3-3-2-3 Les principales matières plastiques

- \* Polyéthylène
- \* Polychlorure de vinyle
- \* Polystyrène
- \* Polypropylène
- \* Polychlorure de vinylidène

3-3-2-4 Contrôles des matières plastiques

- \* Identification
- \* Essais mécaniques
- \* Essais de transparence
- \* Essais de perméabilité
- \* Essais de résistance chimique
- \* Essais d'innocuité
- \* Essais de conservation

**4- EXEMPLES D'APPLICATION DES CONTENANTS PLASTIQUES**

**4-1 LES BLISTERS**

4-1-1 Les principaux types de blisters

- \* Le blister classique
- \* Le blister " tout alu"
- \* Le blister tropicalisé

4-1-2 Les matériaux

- \* Les matériaux monocouches
- \* Les matériaux bicouches
- \* Les matériaux triplex

4-1-3 Intérêts

- \* Etanchéité
- \* Résistance mécanique
- \* Inviolabilité
- \* Impact marketing
- \* Aspect économique

4-1-4 Inconvénients

4-2 LE PILULIER

4-2-1 Présentation

4-2-2 Les matériaux

4-2-3 Intérêts

- \* Impact marketing
- \* Etanchéité
- \* Inviolabilité
- \* Protection mécanique

4-2-4 Inconvénients

- \* Précautions d'emploi
- \* Aspect économique
- \* Sécurité pharmaceutique
- \* Visualisation

4-3 LE FLACON

4-3-1 Présentation

4-3-2 Les matériaux

4-3-3 Intérêts

- \* Impact marketing
- \* Résistance mécanique
- \* Etanchéité
- \* Sécurité pharmaceutique
- \* Aspect économique

4-3-4 Inconvénients

- \* Précautions d'emploi
- \* Aspect économique

4-4 LES MANCHONS

4-4-1 Présentation

4-4-2 Caractéristiques des manchons thermo-rétractables

4-4-3 Quelques éléments de la technique de manchonnage

4-4-4 Intérêts

- \* L'impression
- \* Sécurité pharmaceutique
- \* Inviolabilité
- \* Protection
- \* Aspect économique
- \* Aspect logistique

#### 4-5 AUTRES EXEMPLES D'APPLICATION D'EMBALLAGES PLASTIQUES

4-5-1 Les seringues

4-5-2 Les films étirables et rétractables

4-5-3 Les tubes

4-5-4 La dose unitaire

## **DEUXIEME PARTIE : QUALITE ET SECURITE PHARMACEUTIQUES**

### **1- PFLIZER ET L'APPLICATION DES BPF EN JUIN 1990 DANS L'ATELIER DE CONDITIONNEMENT**

#### **1-1 LES POINTS FORTS**

1-1-1 Personnel

1-1-2 Hygiène du personnel

1-1-3 Locaux de conditionnement

1-1-4 Matériel de conditionnement

1-1-5 Documents

1-1-6 Opérations de conditionnement

#### **1-2 LES POINTS FAIBLES**

1-2-1 Formation

1-2-2 Hygiène du personnel

1-2-3 Matériel

1-2-4 Documents

1-2-5 Validation

1-2-6 Opérations de conditionnement

**1-3 LES POINTS A AMELIORER**

1-3-1 Documents

1-3-2 Prévention des contaminations croisées

1-3-3 Opérations de conditionnement

**2- QUELQUES PROPOSITIONS D'AMELIORATION**

2-1 INSTRUCTIONS DE CONDITIONNEMENT

2-2 PROCEDURE DE NETTOYAGE DE LA LIGNE SIROP

2-3 VALIDATION DU NETTOYAGE DE LA FARMOMAC F44

2-3-1 Principe

2-3-2 Séquences des nettoyages et prélèvements

2-3-3 Résultats

2-3-4 Commentaires des résultats

2-3-5 Conclusion

2-4 FICHE DE DEMANDE DE LIVRAISON DU CONDITIONNEMENT A LA QUARANTAINE

2-5 PROCEDURE DE VALIDATION DES FINS DE JOURNEES DES REMPLISSAGES SIROPS

**TROISIEME PARTIE : QUALITE ET FORMATION DU PERSONNEL**

**1- NECESSITE D'UNE FORMATION AUX BPF DANS L'ATELIER**

1-1 RAPPORTS DE SUIVI DE QUALITE

1-2 RESULTATS D'AUTO-INSPECTIONS

1-3 ANALYSE DES RETOURS PAR LE PLANNING

1-4 ANALYSE D'UN RETOUR DE MH INDUSTRIE

**2- POURQUOI UNE FORMATION AUX BPF DANS L'ATELIER DE CONDITIONNEMENT ?**

**2- PRESENTATION DE LA FORMATION**

**CONCLUSION**

**INTRODUCTION**

Le travail qui suit propose d'étudier la qualité dans l'atelier de conditionnement. Trop longtemps considéré comme accessoire, le conditionnement apparaît, selon le professeur M. TRAISNEL, pour le profane comme un jeu, ou comme une recherche de satisfactions, au détriment d'exigences. Selon le professeur TRAISNEL le conditionnement doit répondre à des exigences de type industrielles et pharmaceutiques; on notera, d'abord les exigences industrielles de gestion, simplification, mécanisation, standardisation auxquelles le médicament doit se soumettre comme tout produit industriel. Mais il faut aussi rappeler les exigences pharmaceutiques, propres à la santé : la sécurité d'abord et à tous les stades, et une réglementation remarquable (1).

Je pense qu'il est souhaitable de rappeler ici les caractéristiques générales des opérations de conditionnement pour permettre de mesurer à leur juste niveau leur importance.

- ce sont des opérations multiples, diverses qui vont du travail à la main à celui effectué sur des lignes intégrées à très grande cadence.
- elles utilisent du matériel, ayant souvent une productivité élevée où il n'est plus possible de faire effectuer les contrôles de façon traditionnelle par le personnel.
- les matériaux, c'est-à-dire les articles de conditionnement utilisés, proviennent de secteurs industriels différents (verre, papier/cartons, matières plastiques, imprimerie), et les niveaux de qualité adoptés par les fournisseurs ont des répercussions importantes au niveau du conditionnement pharmaceutique.
- les équipements, les machines utilisées, possèdent des technicités multiples où l'électronique prend une place de plus en plus importante, et peuvent être à l'origine d'incidents non stéréotypés.
- pour des raisons de productivité, les formats des présentations, des conditionnements, des emballages non standardisés.

- souvent, ils ont des couleurs identiques ou très proches les unes des autres.

- les opérations de conditionnement sont celles qui utilisent les quantités de personnel les plus importantes et dont habituellement le niveau de formation au départ n'est pas très élevé.

Toutes ces caractéristiques font comme le disait A.J. MERLIN que "LE CONDITIONNEMENT DU MEDICAMENT EST UNE PHASE A RISQUE"... (2).

Nous savons tous que la grande majorité des erreurs, des anomalies relevées, proviennent de cette phase de conditionnement.

Dès lors, il n'est plus possible de considérer ces opérations comme secondaires, mais au contraire comme aussi importantes que les opérations de fabrication.

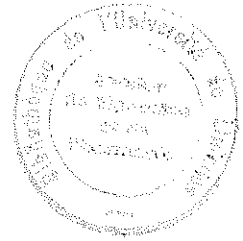
Pour limiter au maximum ces risques, l'application de bonnes pratiques de fabrication est de rigueur, et pour ce faire je propose une étude en trois parties de la qualité dans l'atelier de conditionnement.

Une première partie aura trait à des généralités sur le conditionnement et les articles de conditionnement défini par le guide C.E.E. DES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION, les opérations de conditionnement, les matériaux de conditionnement et des exemples d'application des contenants plastiques.

Une deuxième partie évoquera la qualité et la sécurité pharmaceutique dans l'atelier de conditionnement; après l'étude du guide C.E.E. des B.P.F. et l'analyse de l'existant dans l'atelier, des propositions d'améliorations seront présentées.

Enfin une troisième partie consiste en la présentation de la formation aux BONNES PRATIQUES DE FABRICATION dans l'atelier de conditionnement, après avoir évoqué la nécessité d'une telle formation, ainsi que l'utilité d'une formation aux B.P.F. dans l'atelier de conditionnement.





## **PREMIERE PARTIE**

### **GENERALITES**

## **1- DEFINITIONS DU GUIDE C.E.E. DES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION**

### **1-1 LE CONDITIONNEMENT**

Toutes les opérations, y compris le remplissage et l'étiquetage, que doit subir un produit vrac en vue d'obtenir un produit fini.

NOTE : le remplissage stérile n'est normalement pas considéré comme une opération de conditionnement; dans ce cas, ce flacon rempli mais non encore totalement conditionné est considéré comme le produit vrac.

### **1-2 LES ARTICLES DE CONDITIONNEMENT**

Tout élément utilisé lors du conditionnement d'un médicament, à l'exclusion de l'emballage destiné au transport ou à l'expédition.

Les articles de conditionnement sont appelés primaires ou secondaires selon qu'ils sont respectivement destinés ou non à être en contact direct avec le médicament (3).

## **2- LES OPERATIONS DE CONDITIONNEMENT**

### **2-1 VIDE DE LIGNE**

Avant le début de toute opération de conditionnement, il convient de vérifier que la zone de travail, les lignes de conditionnement, les machines à imprimer et tout autre matériel sont propres et débarrassés de tout produit, élément ou document utilisé précédemment et devenu inutile.

Cette vérification du vide de ligne doit être effectuée suivant une check-liste appropriée (3).

2-2 MATERIEL ET EQUIPEMENTS DE CONDITIONNEMENT

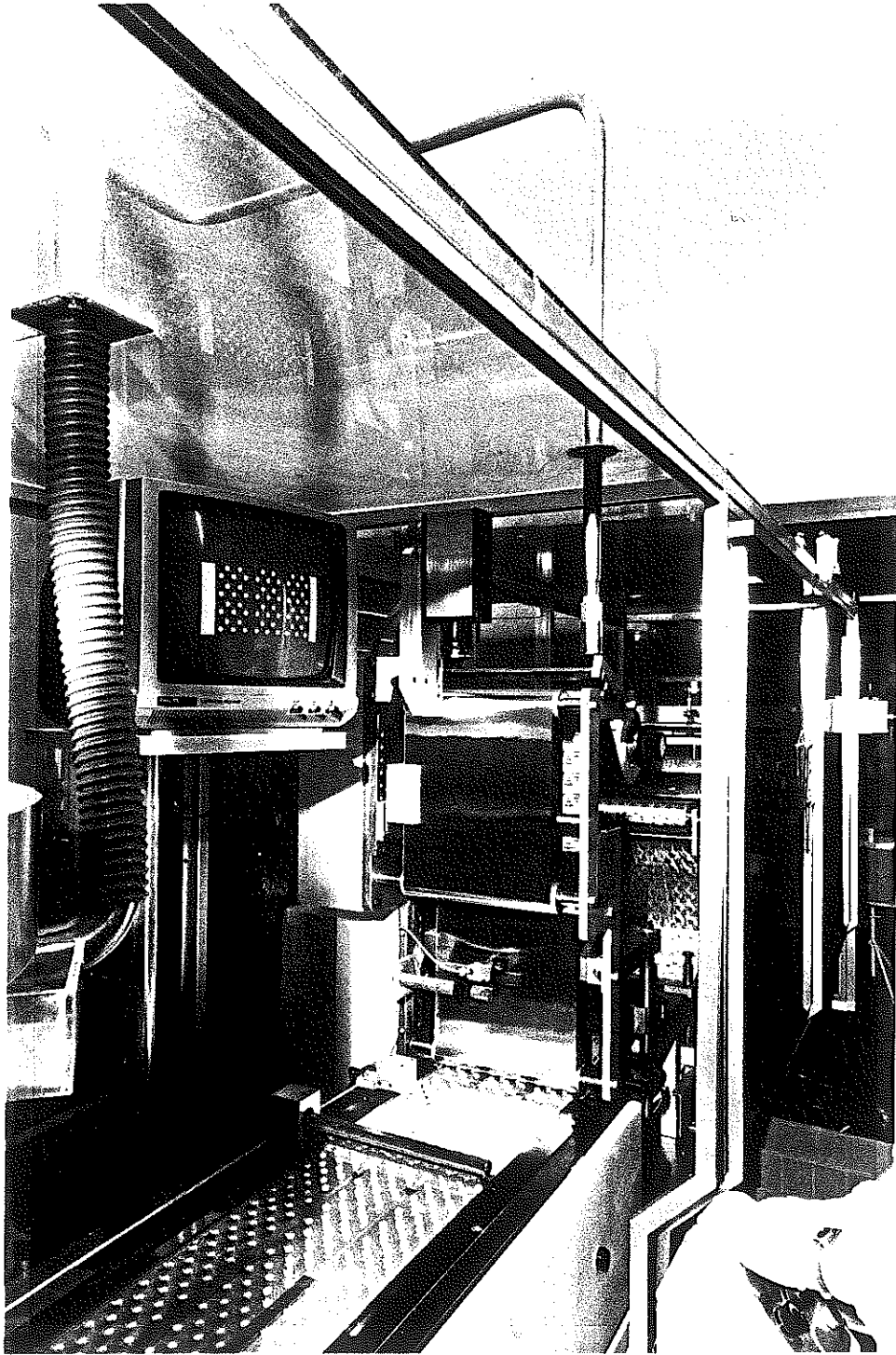
2-2-1 Thermoformeuse

PARTENA I

PARTENA II

IMA C 60

NOACK DPN



Thermoformeuse PARTENA I

La thermoformeuse réalise à partir d'un film thermoformable en PVC ou PVC/PVdC un contenant qui va recevoir les comprimés, les gélules ou les ampoules.

La bande thermoformée avance, ensuite le produit est distribué dans les alvéoles. Les alvéoles remplies vont être operculées par l'intermédiaire d'un film en aluminium. Dans le cas des ampoules, les alvéoles sont rarement operculées, et si on doit les operculer, on utilisera un papier pelable.

En sortie machine, un outil de découpe, appelé massicot, isole les blisters de la bande.

Des détecteurs de présence jalonnent la thermoformeuse :

- \* détecteur présence produit - dans les alvéoles
- dans le bol d'alimentation
- \* détecteur présence aluminium

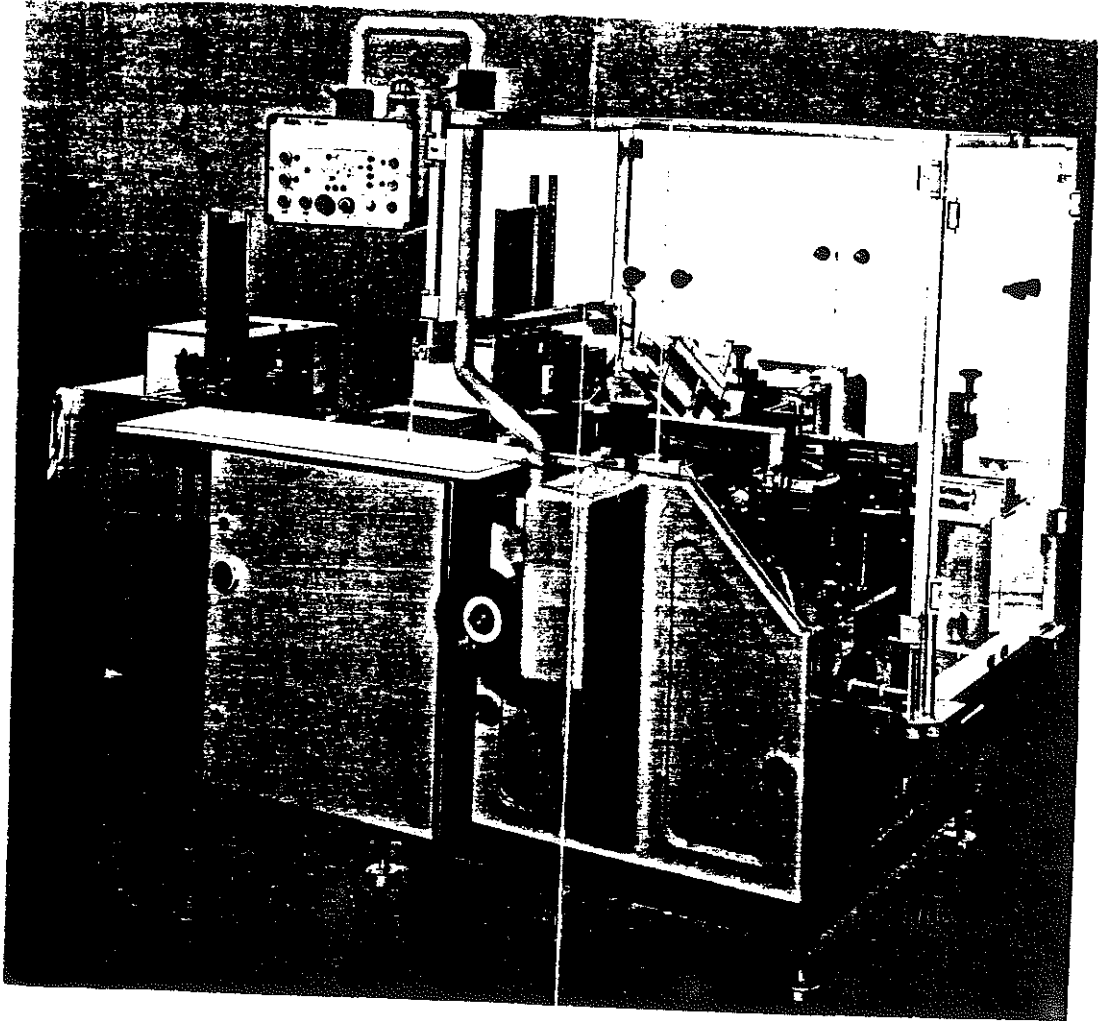
Le blister constitue le conditionnement primaire.

2-2-2 Encartonneuse    CAM PR

CAM PS

CAM PV

IVK



Encartonneuse CAM PRX

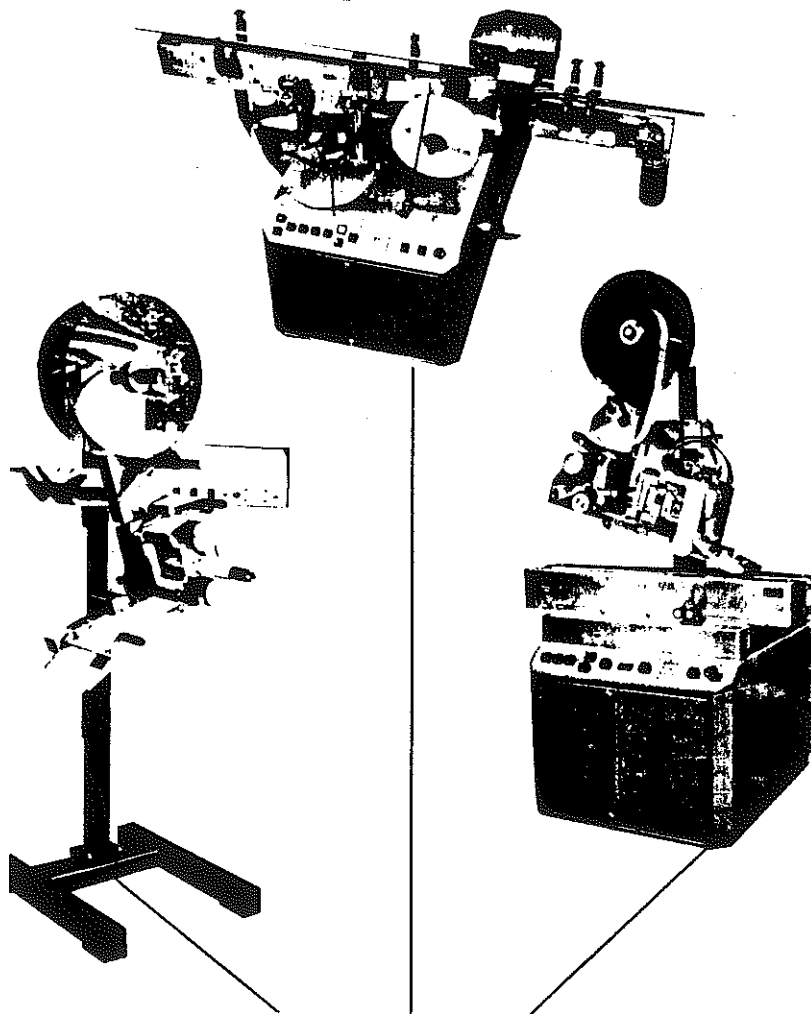
L'encartonneuse réalise le conditionnement secondaire. En effet, elle introduit le conditionnement primaire dans l'étui (blister, barquette dans le cas des ampoules) ainsi que la notice. Plusieurs cas possibles en fonction de l'état initial de la notice :

- la notice est déjà pliée et elle sera introduite dans l'étui par l'intermédiaire d'une ventouse.
- la notice est découpée et sera pliée par une plieuse GUK.
- les notices sont enroulées sur des bobines, elles sont découpées et pliées par l'association de deux machines ROTANOTICE - GUK.

Ce matériel de pliage et de découpage des notices est couplé à l'encartonneuse.

De plus, l'impression ou le gaufrage du numéro de lot ou de la date de péremption et éventuellement de la date de fabrication sera réalisée durant cette phase d'encartonnage.

2-2-3 Vigneteuse SFE  
PILOT



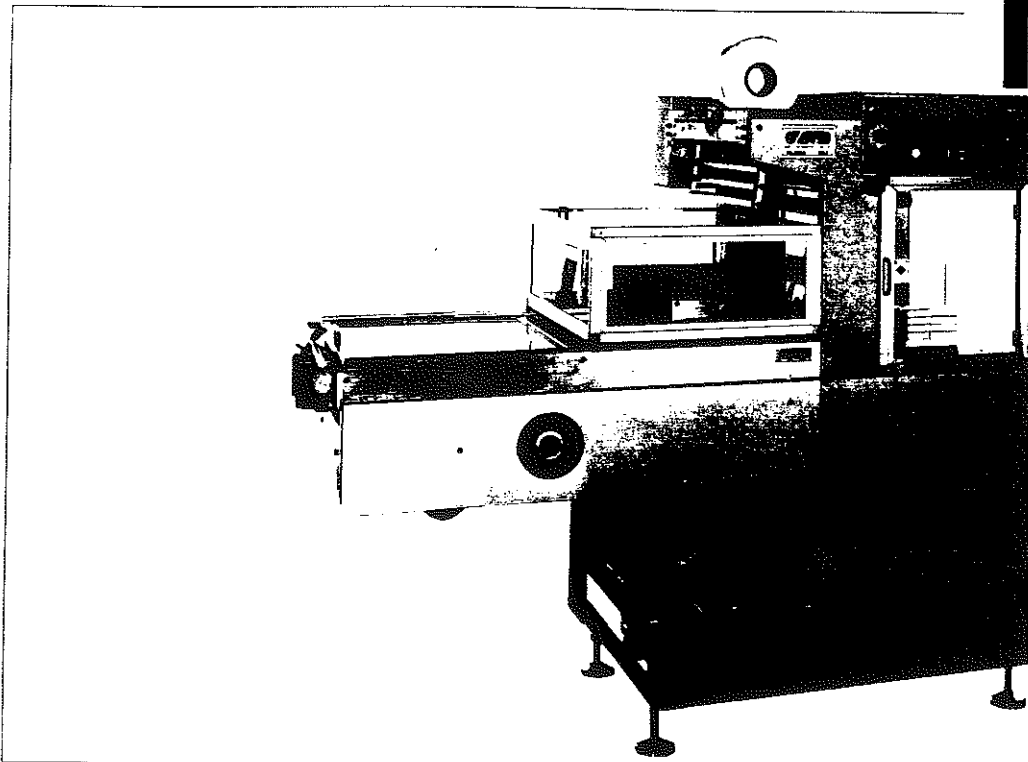
Vigneteuse SFE

La vigneteuse imprime à partir d'un cliché des vignettes qu'elle dépose sur les étuis.

Un détecteur de présence de vignettes est installé sur la vigneteuse.

#### 2-2-4 Fardeleuse - Banderoleuse

# MS500



Banderoleuse MS 500

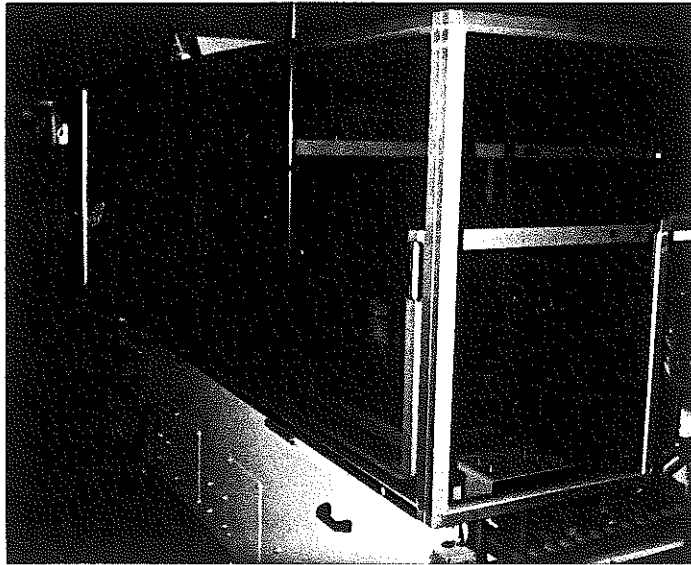
La fardeleuse groupe les étuis par dix de façon générale. Le matériau utilisé pour le fardelage est un film en polypropylène pour les fardeleuses de type AUCOUTURIER et en polyéthylène pour les BFB.

Cette opération de fardelage n'est pas effectuée pour les étuis lourds et volumineux (sirops).

Le fardelage facilite la mise en caisse américaine qu'elle soit manuelle ou automatique, et facilite la distribution des produits chez les gros-

sistes et les pharmaciens.

2-2-5 Encaisseuse CERMEX  
BSP



Encaisseuse CERMEX

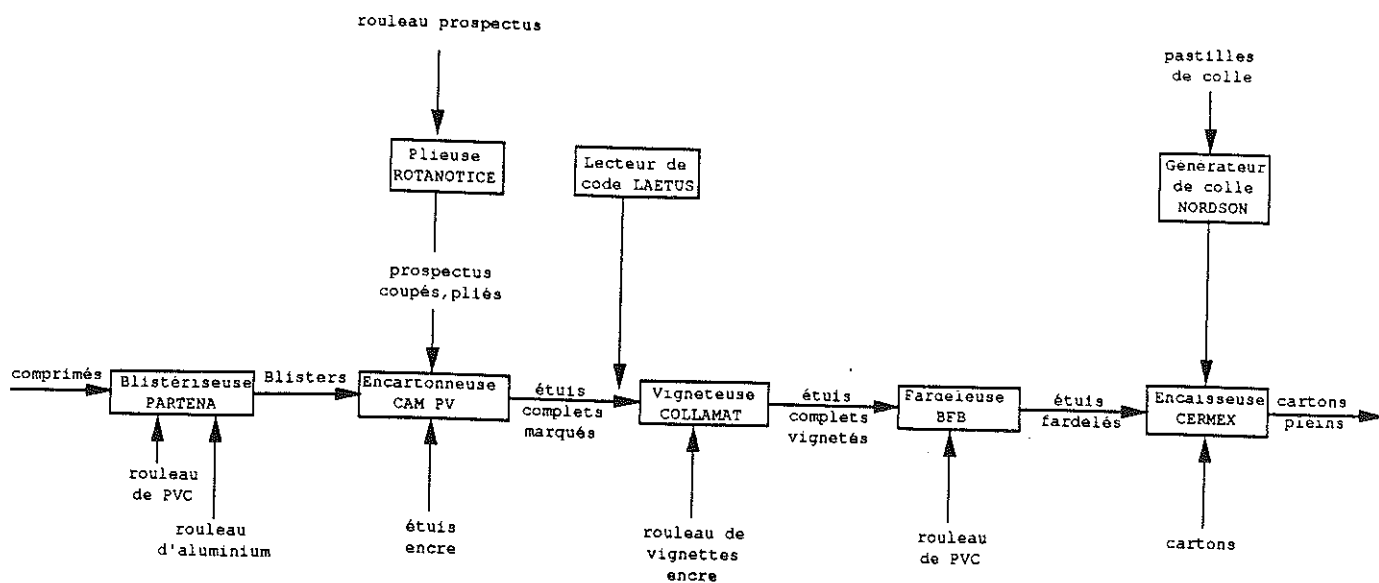
Ce type de matériel réalise la mise en caisse américaine automatiquement  
A la sortie de l'encaisseuse, la caisse est ensuite identifiée à l'aide  
d'un ROLLACODER lequel est constitué d'un cliché et d'un tampon encreur.  
Le marquage est manuel.

2-2-6 Exemple d'une ligne de conditionnement

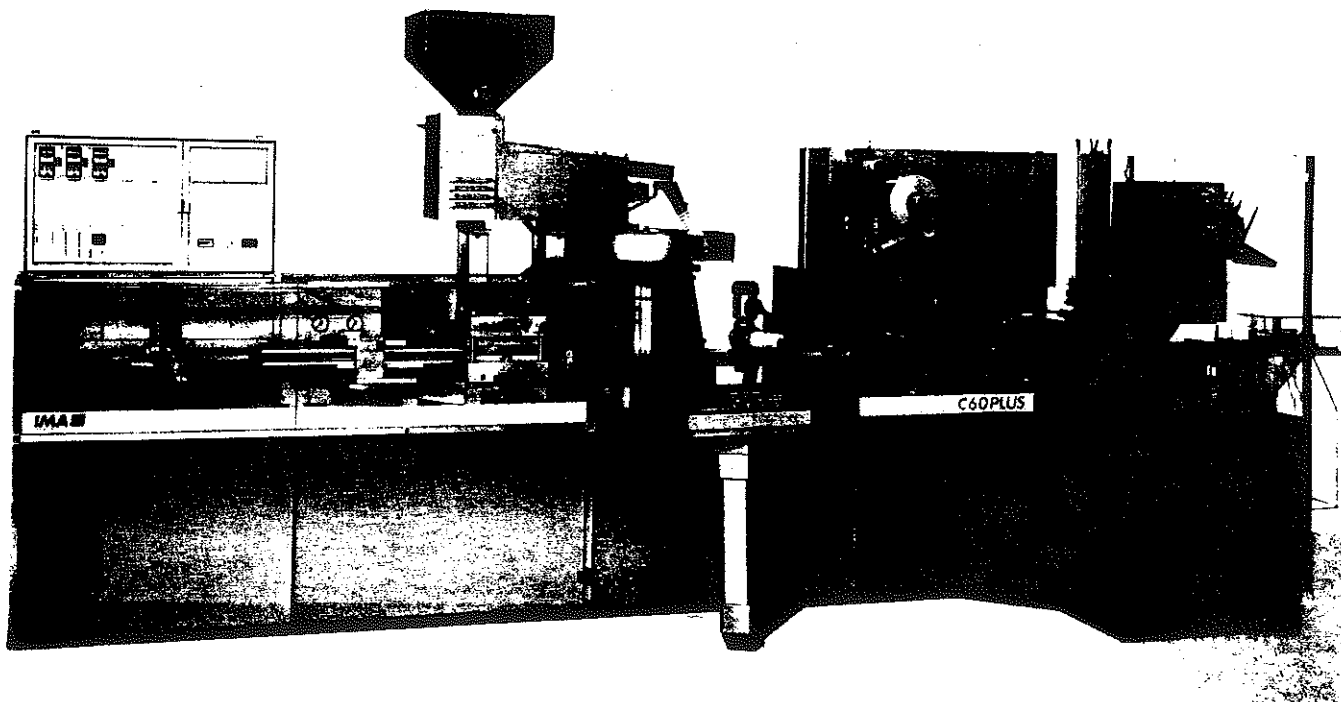
Ligne KRONOS : conditionnement de comprimés, gélules.

Ligne FAMAR





Ligne de conditionnement "KRONOS"



Machine monobloc C 60 Plus pour le conditionnement de plaquettes alvéolaires de la ligne de conditionnement KRONOS



Ligne FAMAR BA 400

### 3- MATERIAUX DE CONDITIONNEMENT

#### 3-1 QUALITES ESSENTIELLES DES MATERIAUX DE CONDITIONNEMENT

Les matériaux de conditionnement doivent :

- posséder une résistance physique suffisante;
- être imperméables aux constituants du médicament;
- isoler le médicament des facteurs extérieurs qui pourraient nuire à sa conservation (air, humidité, lumière);
- être inerte vis-à-vis du contenu : les échanges (dissolution ou réactions chimiques) entre contenant et contenu doivent être aussi faibles que possible;
- être, qualité primordiale, d'une innocuité absolue (4).

#### 3-2 CRITERES DE CHOIX DES MATERIAUX DE CONDITIONNEMENT

Le choix du matériau est établi en tenant compte de :

- la nature du produit à conditionner;
- la forme ou la nature du contenant;
- l'utilisation du produit en dose unitaire ou multidose;
- son impact marketing : décoration, information, impression, esthétique et concept d'utilisation.

#### 3-3 COMPOSITION ET PROPRIETES DES PRINCIPAUX MATERIAUX

##### 3-3-1 Verre

##### 3-3-1-1 Composition chimique

Formule générale du verre ordinaire :

$(\text{SiO}_2)_m$	$(\text{Na}_2\text{O})_n$	$(\text{CaO})_p$
élément vitrifiant	fondant	stabilisant

Dans les différentes qualités de verre, ces trois composants principaux peuvent être remplacés partiellement ou additionnés d'éléments divers qui leur confèrent des propriétés particulières :  $B_2O_3$  remplaçant partiellement  $SiO_2$  diminue le coefficient de dilatation et donne un verre moins fragile aux variations de température et plus neutre.

### 3-3-1-2 Structure

Les rayons X ont permis de montrer que le verre a une structure semi-organisée. Il est formé de tétraèdres de  $SiO_4$  reliés les uns aux autres par les atomes d'hydrogène mis en commun, ce qui fait ressembler le tout à un réseau cristallin. Le verre peut passer de l'état amorphe semi-organisé à l'état cristallin véritable mais il y a alors dévitrification. Dans le verre, il y a d'une part un réseau formé par les atomes Si et O et d'autre part les ions Na, K ou Ca des fondants et stabilisants qui viennent se loger dans les espaces libres avec apparition de liaisons ioniques, moins fortes que les liaisons homéopolaires entre les éléments Si et O du réseau.

### 3-3-1-3 Propriétés physiques et chimiques

#### \* physiques

##### - Fragilité

Le verre présente une grande fragilité vis-à-vis des chocs et des variations de température. La fragilité aux variations de température s'explique par un coefficient de dilatation élevé et une faible conductibilité thermique.

##### - Transparence

C'est un avantage dans le conditionnement pharmaceutique, car elle permet d'apprécier la limpidité des solutions et c'est pourquoi on recommande très fortement l'emploi de verre incolore pour les ampoules des préparations injectables.

En revanche dans certains cas, on a intérêt à protéger le contenant contre les effets de la lumière qui favorise certains processus chimiques de dégradation.

\* chimiques

Les verres étant des silicates minéraux, les produits organiques sont pratiquement sans action sur eux (avantage sur de nombreuses matières plastiques). En revanche, ils sont attaqués par les réactifs minéraux tels que l'eau, les acides et les bases.

Les cations  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^+$  sont dans un état de mobilité relativement grande dans le réseau de silice. Cette mobilité explique la possibilité de leur passage dans les solutions aqueuses qui se trouvent au contact du verre.

Dans un verre courant (silicocalcosodique) il y aura alors passage de faibles quantités de bases solubles (soude et chaux) dans l'eau, avec formation d'un film de silice hydratée insoluble qui tapissera la surface. L'alcalinisation de l'eau sera faible, mais elle peut être suffisante pour déclencher ou favoriser certaines réactions chimiques des produits en solution :

- précipitation des bases faibles à partir de leur sel;
- isomérisation en composés racémiques moins actifs;
- saponisation des esters (atropine, cocaïne);
- oxydation des substances phénoliques avec formation de produits inactifs plus ou moins colorés (morphine, adrénaline).

L'attaque du verre sera d'autant plus profonde que la préparation est portée à haute température (stérilisation par la chaleur).

Les acides attaquent les verres en hydrolysant les liaisons oxygène-métal, mais l'attaque n'est pas profonde.

Les bases alcalines ont une action plus énergique car elles dissolvent la silice elle-même; elles détruisent les liaisons Si-O qui forment le réseau semi-organisé du verre (4).

3-3-1-4 Les différentes qualités du verre définies par la Pharmacopée Française

\* Verre de type I ou dit neutre

Il a une résistance électrolytique élevée due à la composition chimique de la masse (verre borosilicaté) et qui présente une bonne résistance aux solutions acides et neutres et donne, en général, de bons résultats avec les solutions alcalines. Il est réutilisable.

\* Verre de type II

Ce verre sodocalcique traité dont la résistance électrolytique élevée résulte d'un traitement de la surface intérieure avec un voile de sulfate d'ammonium qui modifie superficiellement sa structure et ralentit ainsi le phénomène de migration des ions sodium; les flacons en verre de type II sont habituellement utilisés pour le conditionnement des solutions acides ou neutres et peuvent être utilisés pour les solutions alcalines après tests satisfaisants de stabilité. Ces deux types de verre peuvent être stabilisés soit avant, soit après le remplissage.

\* Verre de type III

Le verre de type III ou verre normal a une résistance électrolytique moyenne (verre sodocalcique). Pour les préparations sensibles à la lumière, les flacons ou ampoules sont en verre coloré (5).

3-3-1-5 Contrôles du verre

Les verres utilisés pour la fabrication des récipients destinés aux préparations injectables appartiennent à l'une des qualités citées précédemment, classées en fonction de la résistance hydrolytique qu'elles présentent. On entend par résistance hydrolytique celle offerte par le verre à la cession des substances minérales solubles dans l'eau, dans des conditions déterminées de contact entre la surface intérieure

du récipient et de l'eau récemment distillée. Cette résistance est évaluée par le titrage de l'alcalinité de la solution.

\* Essai de résistance hydrolytique du verre

L'essai est réalisé avec des récipients neufs. Le nombre de récipients à traiter et les volumes de liquide d'essai nécessaire au titrage final sont indiqués dans le tableau I.

Capacité (volume nominal), exprimée en millilitres	Nombre de récipients	Volume du liquide d'essai à titrer, exprimé en millilitres
Jusqu'à 5	au moins 10	50,0
Supérieure à 5 et jusqu'à 30	au moins 5	50,0
Supérieure à 30	au moins 3	100,0

Tableau I

. Principe

Remplir les récipients à tester d'eau récemment distillée, et les recouvrir à l'aide de cristallisoirs de verre borosilicaté rincés à l'eau récemment distillée. Autoclaver et maintenir la température à 121°C pendant soixante minutes.

Titrer les liquides d'essai provenant de l'ensemble des récipients traités et mélanger. Mesurer le volume prescrit (tableau précédent). Faire un témoin avec de l'eau récemment distillée.

Titrer le liquide d'essai et le témoin par de l'acide chlorhydrique 0,01N en présence d'une solution de rouge de méthyle R, jusqu'à ce que la teinte du virage soit identique pour les deux liquides.

Le résultat sera exprimé en millilitres d'acide chlorhydrique 0,01N pour 100 ml.

La valeur trouvée ne doit pas dépasser les limites indiquées (5) dans le tableau II.

Capacité du récipient en millilitres (volume correspondant à 90 p. cent du volume moyen au débordement)	Volume en millilitres de HCl 0,01N pour 100 ml de liquide d'essai	
	Verre types I et II	Verre type III
Jusqu'à 1	2,0	20,0
Supérieure à 1 jusqu'à 2	1,8	17,6
Supérieure à 2 jusqu'à 5	1,3	13,2
Supérieure à 5 jusqu'à 10	1,0	10,2
Supérieure à 10 jusqu'à 20	0,80	8,1
Supérieure à 20 jusqu'à 50	0,60	6,1
Supérieure à 50 jusqu'à 100	0,50	4,8
Supérieure à 100 jusqu'à 200	0,40	3,8
Supérieure à 200 jusqu'à 500	0,30	2,9
Supérieure à 500	0,20	2,2

Tableau II

Valeurs limites de la résistance hydrolytique du verre

\* Distinction des verres des types I et II

- Méthode sur poudre

Préparer de la poudre de verre à partir de 100 g de verre provenant de 3 récipients au minimum. Tamiser afin d'obtenir des fragments dont la grande dimension ne dépasse pas 25 mm. Placer 20 g de poudre dans une fiole conique avec 100 ml d'eau récemment distillée. Faire un témoin avec de l'eau distillée seule. Obturer les récipients au moyen de cristallisoirs.

Autoclaver à une température de 121°C pendant 30 minutes.

Ramener aux masses primitives respectives par addition d'eau récemment distillée.

Titrer le liquide d'essai et le témoin par l'acide chlorhydrique 0,01N en présence d'une solution de rouge de méthyle R.

Pour le dosage, on prélève 50 ml correspondant à 10 g de verre.

Déduire la valeur trouvée lors du témoin de celle du dosage du liquide d'essai et exprimer les résultats en millilitres d'acide chlorhydrique 0,01N pour 10 g de verre.



Les valeurs maximales caractéristiques des verres des types I et II sont respectivement de 2 ml et 17 ml d'acide chlorhydrique 0,01N.

- Méthode de surface sur récipient traité à l'acide fluorhydrique

Le nombre de récipients à traiter et les volumes de liquide d'essai nécessaire seront déterminés à partir du tableau II.

Remplir les récipients avec une solution d'acide fluorhydrique R à 4% V/V et laisser reposer 10 minutes à température ambiante.

Rincer à l'eau purifiée, puis les récipients seront soumis à un traitement identique à celui réalisé pour la détermination de la résistance hydrolytique du verre (5).

Les résultats obtenus sont comparés aux valeurs de la résistance hydrolytique, leur signification est donnée dans le tableau III.

Verre du type I	Verre du type II
Les valeurs trouvées sont proches de celle de la résistance hydrolytique	Les valeurs trouvées dépassent largement celle de la résistance hydrolytique. Elles se rapprochent des valeurs du verre du type III

Tableau III

Distinction des verres des types I et II

### 3-3-2 Matières plastiques

#### 3-3-2-1 Structure et propriétés

Les matières plastiques ont une structure macromoléculaire de nature organique. Ce sont de hauts polymères formés de longues chaînes d'un même motif ou monomère. Les chaînes linéaires ou en partie ramifiées sont plus ou moins fortement liées entre elles par des liaisons transversales.

Par diffraction aux rayons X, il a été démontré que dans de nombreuses matières plastiques, il y a à la fois des domaines amorphes et des domaines cristallins.

On y distingue deux types de liaisons : - liaison de covalence  
- liaison hydrogène

C'est à ces deux types de liaisons que sont dûes les propriétés mécaniques essentielles des matières plastiques : la plasticité et l'élasticité dont l'importance relative va permettre de différencier les matières plastiques des élastomères.

La plasticité est l'aptitude d'une masse solide aux déformations permanentes.

L'élasticité est l'aptitude d'une matière solide aux déformations réversibles.

#### 3-3-2-2 Fabrication des matières plastiques

On peut distinguer trois stades :

##### \* Préparation du haut polymère (4)

A partir du monomère on réalise une polycondensation ou une polymérisation. La polymérisation s'obtient par réaction chimique en présence de catalyseur.

On dit qu'il y a une polymérisation lorsque le monomère possède des doubles ou triples liaisons; sous l'influence d'un catalyseur ces liaisons s'ouvrent et les molécules se lient les unes aux autres.

Quand on a le haut polymère, on broye, on mélange aux adjuvants.

##### \* Mélange de la "résine" et des adjuvants

Les matières plastiques sont composées de :

- résine
- d'adjuvants jusqu'à 50% de la formule : plastifiants, stabilisants, charges, colorants, opacifiants divers.

\*\* Les plastifiants

Sont incorporés à la résine pour augmenter la plasticité. Ils modifient la plasticité et l'élasticité; ils sont dépourvus de toxicité.

\*\* Les stabilisants

Retardent ou suppriment le vieillissement des matériaux plastiques : ils sont non toxiques.

On distingue :

. Les stabilisants thermiques :

tels le sel de baryum, le sel de plomb, préviennent la dégradation des matières plastiques lors du chauffage.

. Les stabilisants anti-oxydants :

on trouve l'hydroquinone.

. Les stabilisants anti-UV :

ils préviennent la dégradation des matériaux plastiques à la lumière.

\*\* Les charges

On les ajoute pour diminuer le prix des matières plastiques, car la résine coûte très cher. Elles permettent d'améliorer l'aspect final du matériau; on trouve la silice, la poudre de bois, la fibre de verre, etc...

\*\* Les colorants

Ils sont utilisés pour améliorer l'aspect extérieur des matières plastiques. La coloration est obligatoire dans le domaine médical.

\*\* Les opacifiants

Ils ont pour rôle d'opacifier les matières plastiques. Leurs propriétés sont d'arrêter les rayons de la lumière ou les rayons X. Les opacifiants les plus utilisés sont : le sel de baryum, le noir de carbone et l'oxyde de titane.

\*\* Divers

Certains adjuvants sont ajoutés en petites quantités tels que :

- . des lubrifiants
- . des fongicides
- . des agents anti-statiques
- . des ignifugeants

\* Moulage

Il existe 2 types de matières plastiques : les matières thermoplastiques et les matières thermodurcissables.

- Les hauts polymères thermoplastiques deviennent suffisamment fluides par chauffage pour être moulés à chaud.
  - . moulage par injection
  - . moulage par extrusion ou boudinage
  - . moulage par calandrage
- Les hauts polymères thermodurcissables, eux, ne se ramollissent pas par chauffage. Une fois la condensation faite, il est impossible de déformer le haut polymère obtenu.

3-3-2-3 Les principales matières plastiques

\* Polyéthylène

Il est très utilisé dans l'emballage pharmaceutique. Il est formé de polymères d'éthylène  $\text{CH}_2 = \text{CH}_2$ .

Il existe le polyéthylène "basse densité" ou haute pression PEBD et le polyéthylène "haute densité" ou basse pression PEHD.

Pour des préparations pharmaceutiques particulières telles que, préparations ophtalmiques ou préparations parentérales, la pharmacopée française décrit les caractéristiques des polyéthylènes qui doivent être employés (6). Tableau IV.

MATERIAU	AVANTAGES	INCONVENIENTS	APPLICATIONS
Polyéthylène basse densité (45% des utilisations plastiques dans l'emballage)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Légère souplesse, coût réduit inertie chimique.</li> <li>- Qualité alimentaire, transformation facile, (extrusion film, montage et soufflage de contenant)</li> <li>- Résistance à basse température</li> <li>- Combustion non toxique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vieillesse rapide (par ultra-violets)</li> <li>- Perméabilité au gaz</li> <li>- Inflammabilité facile</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Films rétractables et étirables sachets alimentaires, sachets alimentaires, flacons souples pharmaceutiques et cosmétiques, bouchons</li> </ul>
Polyéthylène haute densité (13% des utilisations plastiques dans l'emballage)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Résistance mécanique (chocs)</li> <li>- Rigidité, grande inertie chimique, qualité alimentaire</li> <li>- Résistance à haute température</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inflammabilité</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Papier plastique, bidons paniers, casiers à bouteilles</li> </ul>

Tableau IV

Principales caractéristiques du polyéthylène

\* Polychlorure de vinyle

Les matériaux à base de polychlorure de vinyle plastifié renferment, en plus du haut polymère obtenu par polymérisation du chlorure de vinyle, des adjuvants variés.

Pour les récipients destinés à contenir le sang humain et les dérivés du sang, la pharmacopée française décrit les caractéristiques des matériaux à utiliser (7). Tableau V.

MATERIAU	AVANTAGES	INCONVENIENTS	APPLICATIONS
Polychlorure de vinyle (25% des utilisations plastiques dans l'emballage)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Transparence et brillance</li> <li>- Imperméabilité : barrière aux gaz</li> <li>- Rigidité et faible déformation</li> <li>- Inflammabilité difficile</li> <li>- Transformation facile (en film, bouteille...)</li> <li>- Qualité alimentaire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fragilité à basse température</li> <li>- Dégagement de vapeur chlorureuse à l'inflammation</li> <li>- Nécessité d'additifs stabilisants ou plastifiants</li> <li>- Qualité non alimentaire avec plastifiants</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Films de thermoformage pour blisters en pharmacie et en alimentaire</li> <li>- Bouteilles pour eaux minérales, vin...</li> <li>- Flaconnage pour sirops (pharmacie) et cosmétiques</li> <li>- Boîtes pour pâtisseries</li> </ul>

Tableau V

Principales caractéristiques du polychlorure de vinyle

\* Polystyrène

Il est obtenu par polymérisation du styrène en présence de catalyseur.

Dans certains cas, il peut être opacifié avec de l'oxyde de titane (8).

Tableau VI.

MATERIAU	AVANTAGES	INCONVENIENTS	APPLICATIONS
Polystyrène standard densité 1 à 1,1	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Transparence cristal</li> <li>- Qualité alimentaire</li> <li>- Stabilité et rigidité</li> <li>- Coloration et impression facile</li> <li>- Coût moyen</li> <li>- Formage à chaud</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fragilité</li> <li>- Jaunissement par vieillissement aux UV</li> <li>- Tenue thermique</li> <li>- Réactivité chimique à certains produits solvants hydrocarbures</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pots laitiers</li> <li>- Flacons</li> <li>- Tubes rigides</li> <li>- Boîtes diverses</li> <li>- Seringues stérilisées par rayonnement</li> </ul>
Polystyrène expansé ou alvéolaire (représente avec le polystyrène standard 12% des utilisations plastiques dans l'emballage)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Isolation thermique</li> <li>- Légèreté, protection anti-chocs</li> <li>- Imperméabilité à l'eau</li> <li>- Tenue au froid</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Désagrégation aisée</li> <li>- Inflammabilité facile</li> <li>- Réactivité chimique aux solvants, encombrement</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Caisses alimentaires</li> <li>- Barquettes</li> <li>- Boîtes utilisées pour produits pharmaceutiques ou cosmétiques</li> </ul>

Tableau VI

Principales caractéristiques du polystyrène

\* Polypropylène

Il est obtenu par polymérisation du propylène.

Pour des préparations pour administration par voie parentérale, la pharmacopée française définit les caractéristiques du polypropylène (9).

Tableau VII.

MATERIAU	AVANTAGES	INCONVENIENTS	APPLICATIONS
Polypropylène Densité 0,9  5% des utilisations plastiques dans l'emballage	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Faible densité</li> <li>- Qualité alimentaire</li> <li>- Propriétés mécaniques, chimiques</li> <li>- Très bonne tenue en température</li> <li>- Imperméabilité à l'eau, à la vapeur</li> <li>- Transparence et éclat</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fragilité à basse température</li> <li>- Inflammabilité</li> <li>- Impression et marquage délicats</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bouchons, films</li> <li>- En pharmacie pour formes galéniques stériles</li> <li>- Complexes avec d'autres matériaux</li> <li>- Bouteilles, pots</li> </ul>

Tableau VII

Principales caractéristiques du polypropylène

\* Polychlorure de vinylidène

Il est obtenu par polymérisation du dichloréthylène. Il est très utilisé pour le conditionnement de produits expédiés dans les pays tropicaux, grâce à ses propriétés d'imperméabilité à la vapeur d'eau et à sa caractéristique de ne se ramollir qu'à 200°C. Il se présente en feuille et est utilisé sur un autre support.

3-3-2-4 Contrôles des matières plastiques

\* Identification

- polypropylène, polyéthylène haute et basse densité.

La méthodologie est identique pour ces 3 matériaux, elle consiste à faire une spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge et à déterminer la densité relative à l'aide d'une balance hydrostatique.

Les maximums d'absorption du spectre obtenu avec le matériau à examiner doivent correspondre en position et en intensité à ceux du spectre obtenu avec le matériau de référence.

Les densités relatives de ces matériaux sont les suivantes :

polypropylène 0,900 à 0,910

polyéthylène haute densité 0,935 à 0,965

polyéthylène basse densité 0,910 à 0,935

- polychlorure de vinyle

Deux possibilités pour identifier le polychlorure de vinyle :

. spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge

. chromatographie sur couche mince en utilisant une plaque recouverte de gel de silice g R.

Préalablement on doit chauffer à reflux 2 g de matériau à examiner avec 200 ml d'éther pendant 12 heures.

Puis séparer par filtration le résidu (B) et la solution (A). Après évaporation de la solution (A), dissoudre le résidu (B) dans le chlorure d'éthylène R. Verser la solution dans 600 ml d'heptane R chauffé. Filtrer le mélange chaud afin de séparer le coagulum (B1) de la solution organique. Refroidir la solution organique. Recueillir le précipité (B2).

- Spectrophotométrie d'absorption

Dissoudre le coagulum (B1) dans 30 ml de tétrahydrofurane R, puis ajouter 40 ml d'éthanol R. Filtrer et sécher le précipité (B3). Dissoudre quelques milligrammes du précipité (B3) dans 1 ml de tétrahydrofurane R. Examiner cette solution par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge.

Les maximums d'absorption du spectre obtenu avec le précipité (B3) correspondent en position et en intensité relative à ceux obtenus avec le polychlorure de vinyle SCR.

- Chromatographie sur couche mince

On utilise la solution (A1) et une solution témoin préparée à partir de 0,8 g de phtalate de di(éthyl-2hexyle)R et de toluène R.

L'examen en lumière ultraviolette à 254 nm montre que la tache du chromatogramme obtenue avec la solution (A1) est semblable quant à sa position et à sa fluorescence à celle du chromatogramme obtenue avec la solution témoin.

La révélation par une solution de fluorescéinate de sodium R à 0,05 pour cent m/V, et l'examen en lumière ultraviolette à 254 nm montre que le chromatogramme obtenu avec la solution (A1) ne présente qu'une seule tache au point de départ.

\* Essais mécaniques :

- de traction et d'allongement
- de dureté
- résistance au déchirement, à l'éclatement, aux chocs, à l'écrasement



- de piqûres

\* Essais de transparence

\* Essais de perméabilité :

- à la vapeur d'eau

- aux gaz

- aux liquides

\* Essais de résistance chimique :

- à l'eau

- aux liquides divers

\* Essais d'innocuité

\* Essais de conservation (10)

#### **4- EXEMPLES D'APPLICATION DES CONTENANTS PLASTIQUES**

Si le verre garde sa bonne image de marque pour le conditionnement des formes pharmaceutiques liquides, le plastique tend à se répandre, mais demande des tests de stabilité et de compatibilité pour chaque nouveau médicament. Par contre, les formes solides telles que dragées, gélules, etc, sont pratiquement et systématiquement conditionnées en blisters qui utilisent des complexes plastique/aluminium. Compte tenu de la prépondérance de la voie orale par rapport aux autres voies (79%), les matières plastiques prennent une place très importante dans l'emballage pharmaceutique.

Il existe de nombreux exemples d'applications parmi lesquels :

- les blisters

- les piluliers

- les flacons

- les manchons

#### 4-1 LES BLISTERS

##### 4-1-1 Les principaux types de blisters

###### \* Le blister classique

Il se compose :

- d'une partie alvéolée en matière plastique thermoformée
- d'un opercule en aluminium.

Il est utilisé comme emballage primaire, destiné à contenir : des dragées, des comprimés, des gélules pour lesquels la protection et la perméabilité aux gaz et à la vapeur d'eau est limitée.

Comme emballage secondaire : dans ce cas, le blister n'est pas operculé. Il sert de conditionnement aux ampoules et aux seringues.

###### \* Le blister " tout alu"

Il se compose :

- d'une partie alvéolée en complexe multicouches aluminium obtenu par emboutissage mécanique à froid
- d'un opercule en complexe aluminium

Il est utilisé uniquement pour des emballages primaires destinés à recevoir : des dragées, des comprimés, des gélules.

###### \* Le blister tropicalisé

Il se compose :

- d'une partie alvéolée en matière thermoformée "cuvette" en complexe aluminium embouti à froid et rapporté par thermoscellage
- d'un opercule en aluminium

Il est destiné à recevoir les produits de mêmes formes que le blister "tout alu", mais pour lesquels les contraintes de résistance à l'humidité sont très importantes (10).

#### 4-1-2 Les matériaux (11)

Il existe des exemples non limitatifs de matériaux plastiques :

- monocouche
- bicouche
- triplex

Le thermoformage de ces matériaux permet d'obtenir les blisters, dont l'étanchéité aux gaz et à la vapeur d'eau doit être parfaite.

##### \* Les matériaux monocouches

Le PVC seul, est d'épaisseur variable 250, 350 microns.  
Le polypropylène est plus rarement utilisé.

##### \* Les matériaux bicouches

- le PVC est enduit de PVdC.

En général, la couche de PVC se trouve à l'extérieur : 200/24. Il arrive parfois que le PVC soit à l'intérieur. Ceci est vrai lorsqu'il y a un risque d'interaction entre contenant/contenu.

- le PVC pur est laminé de PE d'où PVC/PE.
- le PVC enduit d'ACLAR d'où ACLAR/PVC. L'ACLAR se trouve à l'extérieur, il en existe 2 types :
  - . L'ACLAR type 33 c d'où 19/250
  - . L'ACLAR type 22 d'où 38/200

##### \* Les matériaux triplex

Ils sont composés de 3 matériaux différents :

- le PVC pur standard est laminé de PE, il est enduit de PVdC. Ce triplex se présente ainsi : PVC/PE/PVdC

On trouve également comme exemple :

- le PVC pur standard enduit de PVdC et laminé de PE. Ce qui donne :  
PVC/PVdC/PE

#### 4-1-3 Intérêts

##### \* Étanchéité

Le blister est un emballage barrière : aux gaz, à la vapeur d'eau, à l'humidité, aux arômes.

Cette étanchéité est liée :

- au type de film de thermoformage choisi
- au formage lui-même (type de machines et techniques utilisées)
- à la largeur de la soudure du film d'obturation
- à la forme des alvéoles (les angles de raccordement)
- à l'épaisseur de l'enduction : en effet, pour des produits très sensibles à l'humidité, on utilisera des matériaux davantage barrières (complexe), dont l'étanchéité aux gaz est proportionnelle à l'enduction.
- à la qualité de fabrication et conservation dans le temps des propriétés du matériau. C'est pourquoi les fournisseurs livrent les bobines de film sous pellicule de polyéthylène noir afin de les protéger de la lumière et de la poussière.

L'emballage blister se soumet facilement aux tests d'étanchéité effectués au bleu de méthylène. Ce contrôle permet de mettre en cause les points précédemment cités.

##### \* Résistance mécanique

Sur les machines, on utilise des films plus rigides conservant leurs propriétés de rigidité après passage sur thermoformeuse. Au cours du transport, le contenu est bien protégé des chocs, des vibrations, lié à la rigidité de l'emballage.

Cet emballage rigide et solide présente une bonne résistance à la déchirure, à la déformation.

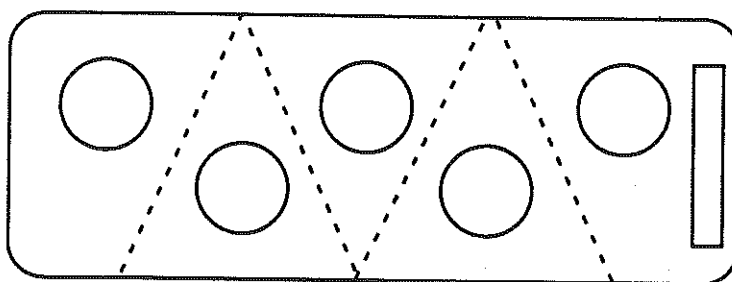
##### \* Inviolabilité

Le blister apporte une réelle inviolabilité de par ses

propriétés mécaniques décrites ci-dessus. C'est pourquoi, il est beaucoup utilisé dans l'industrie pharmaceutique (formes solides). La perforation de l'opercule aluminium est témoin de violabilité de l'emballage.

\* Impact marketing

Le blister permet une bonne visibilité du produit de par sa transparence (attrait de la présentation). Il apporte une bonne identification du produit, grâce aux inscriptions décrites sur l'opercule aluminium, ainsi qu'à la date de péremption et au numéro de lot, dont l'impression est facilement réalisable. Il offre la possibilité de doses unitaires prédécoupées, appartenant à un même blister, évitant ainsi l'altération des produits voisins.



\* Aspect économique

Les produits pour lesquels la protection et la perméabilité aux gaz et à la vapeur d'eau est limitée, sont conditionnés sous blisters (PVC seul) d'où un emballage économique, comparé à un pilulier ou autre contenant.

Les matières plastiques ne sont pas à base de résine pure, mais contiennent des charges, adjuvants divers, etc... (jusqu'à 50% de formule), ce qui offre un prix peu élevé et prouve davantage que le blister en PVC seul est un emballage économique.

4-1-4 Inconvénients

- c'est un emballage classique sans originalité, il ne permet pas de

différencier son produit par rapport à la concurrence.

- par opposition à d'autres emballages, il ne peut pas être imprimé directement; on a recours à l'aluminium pour l'impression.
- dans l'obligation d'utiliser certains matériaux complexes de type ACLAR/PVC, le coût de cet emballage est très élevé.

Par comparaison : le prix de l'ACLAR est dix fois plus élevé que celui du PVC.

## 4-2 LE PILULIER

### 4-2-1 Présentation

Il se compose :

- d'un pilulier proprement dit; celui-ci est imprimé ou non
- d'un bouchon, qui assure la fermeture et la protection du produit.

Il offre une grande variété de formes : carré, cylindrique, etc..

Il est utilisé comme emballage primaire destiné à contenir des formes sèches tels que gélules, comprimés.

La protection et la perméabilité aux gaz et à la vapeur d'eau pour ces produits est limitée.

Dans le cas de produits nécessitant une plus grande protection, un système d'opercule d'aluminium assure les fonctions d'étanchéité et d'inviolabilité.

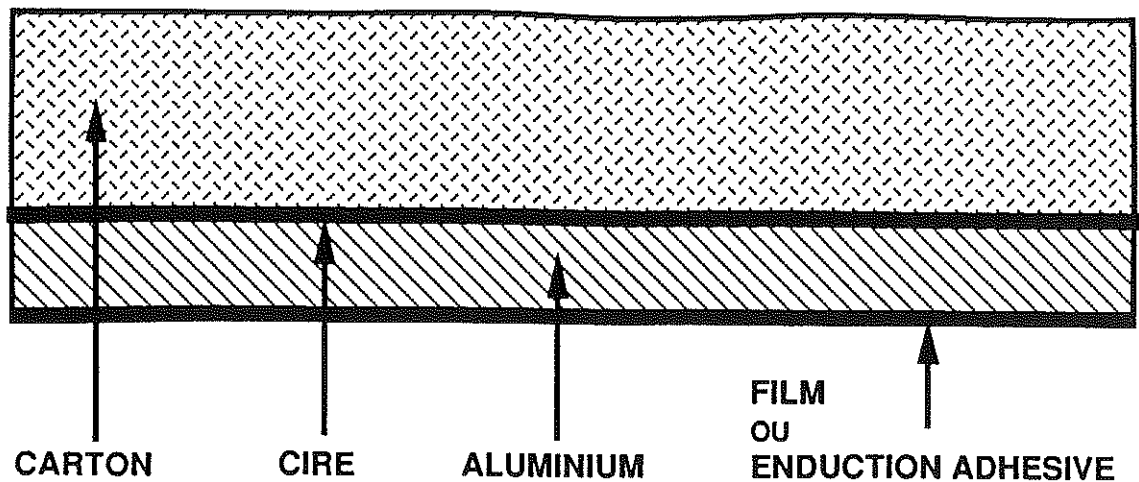
Le remplissage est effectué par un système de comptage.

### 4-2-2 Les matériaux

Le pilulier est obtenu par moulage (injection-soufflage)

- le PEHD et le PEBD sont les plus couramment employés.
- on utilise plus rarement le polypropylène et le PVC. Le polypropylène sert à fabriquer essentiellement les bouchons.
- dans le cas d'utilisation d'opercule, ce dernier est un complexe appelé "SAFE GARD", équipé d'un joint en carton (12).

Exemple de construction d'un complexe :



#### 4-2-3 Intérêts

##### \* Impact marketing

- le pilulier permet de différencier et de personnaliser son produit par rapport à la concurrence.
- la possibilité d'utiliser des matériaux plastiques opaques et colorés, offre une esthétique supérieure à l'emballage blister.  
Il offre une bonne qualité d'impression par la technique de sérigraphie, ce qui augmente l'attrait visuel de l'emballage.
- certains piluliers s'adaptent bien à la pathologie du patient. Citons par exemple les piluliers carrés préhensibles par le malade atteint de rhumatismes articulaires des membres supérieurs.

##### \* Etanchéité

Elle sera assurée par les matériaux utilisés, mais aussi par le bouchage du pilulier, jouant le rôle de fermeture et de sécurité pour le produit. Ce rôle est renforcé le cas échéant par l'emploi d'opercule décrit ci-dessus.

##### \* Inviolabilité

- elle peut être assurée par un opercule en complexe aluminium.

- une autre méthode d'inviolabilité peut être assurée par l'utilisation d'un manchon plastique thermo-rétractable.

\* Protection mécanique

Cet emballage offre une résistance mécanique plus importante que le blister, protège bien le produit des chocs, des chutes ou des vibrations.

4-2-4 Inconvénients

\* Précautions d'emploi

Les comprimés ou gélules ne se trouvent pas isolés les uns des autres et présentent un risque de contamination, lors de l'emploi. Il est donc souhaitable de prendre des précautions lors de l'emploi. Il y a obligation pour l'utilisateur de bien refermer le pilulier pour prévenir les risques d'altération du produit.

\* Aspect économique

Il présente un coût de revient élevé, lié essentiellement à la technique d'impression "la sérigraphie".

En effet, un texte composé de différentes couleurs engendre autant de passages, sur la machine d'impression, qu'il y a de couleurs et de faces à imprimer (piluliers carrés).

\* Sécurité pharmaceutique

Dans le cas d'utilisation de piluliers imprimés, il y a un risque potentiel de mélange lorsque l'impression se fait chez le fournisseur.

\* Visualisation

Cet emballage très souvent opaque, ne permet pas la visualisation du contenu comme le blister.



### 4-3 LE FLACON

#### 4-3-1 Présentation

Le flacon présente une diversité de formes, de contenances et de matériaux.

Il se compose :

- du flacon proprement dit
- d'un bouchon vissé ou serti, assurant la fermeture du flacon, l'inviolabilité et la protection du produit.

Cet emballage primaire est destiné à contenir le plus souvent des produits de formes galéniques liquides tels que : sirops, suspensions, solutés et également des poudres.

La protection aux gaz et à la vapeur d'eau est assez limitée. Dans le cas de produits nécessitant une plus grande protection, on utilisera des matériaux barrières, genre complexes ou voire tout simplement le verre (13).

#### 4-3-2 Les matériaux

Le flacon est obtenu par moulage (injection-soufflage) ou par coextrusion.

Le plus utilisé est le PVC rigide ou souple, pouvant être disponible à l'état de transparence, ou bien coloré dans la masse.

- le polypropylène est peu utilisé car il présente des incompatibilités chimiques avec les produits contenant des alcools et des esters.
- le polyéthylène
- le PET (polyéthylène téréphtalate), C'est un nouveau matériau en rapide extension, utilisé pour ses propriétés barrières; il peut supporter une température de 85°C.
- les polymères fluorés PTFE (polyéthylène tétrafluoré) ont une bonne tenue chimique vis-à-vis des produits très agressifs.

Une nouvelle technique consiste à plastifier des flacons en verre par

pulvérisation ou trempage dans un plastisol vinylique, technique utilisée surtout pour les conditionnements aérosols.

Il existe des flacons coextrudés (3 à 5 couches) où la combinaison des polymères apporte les propriétés des barrières requises.

Quelques exemples de combinaisons possibles des couches sont présentées dans le tableau VIII.

COUCHES	INTERIEURE	CENTRALE	EXTERIEURE	UTILISATION	PROPRIETES
Matériaux	PP	PP	PA	Plasma sanguin	Barrière aux gaz, à la vapeur d'eau Stérilisation possible
Matériaux	PET	Résine renforcée	PET	Pour certains produits liquides stériles	Barrière renforcée aux gaz et à la vapeur d'eau

Tableau VIII

PP : polypropylène

PA : polyamide

PET : polyéthylène téréphtalate

#### 4-3-3 Intérêts

##### \* Impact marketing

Il permet de différencier son produit et de le personnaliser par rapport à la concurrence, car on trouve une grande diversité de formes.

La possibilité d'utiliser des matériaux plastiques colorés ou opaques, offre une grande qualité esthétique supplémentaire. Il offre la particularité d'être plus léger que le verre, pas fragile d'où un aspect fonctionnel important pour le consommateur (pas de risque de casse).

##### \* Résistance mécanique

Il présente l'avantage de ne pas être fragile aux chocs

par rapport au verre et facilite ainsi son transport.

L'utilisation de tels contenants permet de diminuer les bruits sur une ligne de conditionnement (par opposition au verre).

\* Etanchéité

Elle est assurée par les matériaux utilisés, mais aussi par le bouchage particulièrement approprié du flacon, jouant le rôle de fermeture et de sécurité pour le produit.

\* Sécurité pharmaceutique

Certains flacons sont munis de bouchons dits de "sécurité", demandant une manipulation particulière pour ouvrir le flacon, et ainsi permettant de prévenir les accidents chez les enfants.

\* Aspect économique

A l'exclusion des flacons coextrudés, ces emballages offrent un prix intéressant comparé au verre, en particulier le PVC.

4-3-4 Inconvénients

\* Précautions d'emploi

Ces emballages multidoses sont rarement munis de bouchons doseurs ou de cuillère graduée, il y a donc un risque de surdosage par l'utilisateur. D'autre part, des précautions d'emploi s'imposent pour éviter de contaminer le produit.

\* Aspect économique

La technique de fabrication impose, comme pour les piluliers, l'utilisation d'un moule qu'il convient d'acheter lors du lancement d'un nouveau produit. Cet achat représente des frais fixes pour l'entreprise.

Dans le cas de l'utilisation de matériaux particulièrement barrières, les contenants plastiques coextrudés sont onéreux.

4-4 LES MANCHONS

4-4-1 Présentation

Le manchon thermo-rétractable est une innovation dans le domaine pharmaceutique (14). Figure 1.

NEW DISPENSER TRASPARENTE  
**GRATIS**  
con  
Super soap®

NEW DISPENSER TRASPARENTE  
**GRATIS**  
con  
Super soap®

PER APRIRE ► SVITARE PER APRIRE ► SVITARE

**Aquafresh**  
NEW DISPENSER TRASPARENTE

- Facile da usare
- Senza spreco
- Chiusura automatica

FLUORO  
**Aquafresh**  
TRIPLA PROTEZIONE

AIUTA A PREVENIRE LA CARIE

Per questo NUOVO AQUAFRESH è un dentifricio completo che, grazie alla sua azione igienica, ti dà una tripla protezione per aiutarti a mantenere la salute dei tuoi denti.

Contiene ingredienti attivi:  
monofluorofosfato di sodio 0,8%  
calcio glicerofosfato 0,13%

100 ml e

Prodotto su licenza dalla  
Beecham Italia S.p.A. Milano

In caso di mancato funzionamento  
premere il tasto erogatore e  
spingere contemporaneamente verso l'alto  
il fondo del dispenser.

FLUORO

**Aqua  
fresh**

TRIPLA PROTEZIONE

Figure 1

Manchon

4-4-2 Caractéristiques des manchons thermo-rétractables

Tableau IX

MATERIAUX UTILISES	IMPRESSIONS	FONCTIONS DES MANCHONS	APPLICATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <li>- PVC (est le plus utilisé)</li> <li>- Polyéthylène</li> <li>- Polypropylène</li> <li>- Polystyrène</li> </ul> <p>(Utilisés pour des exigences de pasteurisation et stérilisation)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Côté verso</li> <li>- Par technique d'héliogravure ou flexographie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Décor, habillage</li> <li>- Impression</li> <li>- Inviolabilité</li> <li>- Surbouchage</li> <li>- Promotion</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Etiquetage de bouteilles et flacons en verre allégé</li> <li>- Capsulage de bouteilles (surbouchage)</li> <li>- Habillage de boites métalliques aérosols</li> <li>- Groupage de produits (actions promotionnelles)</li> </ul>

Tableau IX

4-4-3 Quelques éléments de la technique de manchonnage

Cette technique utilise un manchon plastique formé à partir d'un film mono-orienté. Ce film livré en bobines est imprimé puis collé ou scellé pour former un tube.

Le manchonnage proprement dit consiste à rétracter un manchon plastique sur un contenant donné, par un passage de quelques secondes dans un tunnel chauffé entre 100 et 140°C.

On obtient donc une rétractation unidirectionnelle du film sur le contenant, sans aspérités ni pliures et sans variation sensible de l'épaisseur du film (14).

4-4-4 Intérêts

\* L'impression

Il offre une impression facile, de couleurs variées, ce qui apporte une qualité d'esthétique et une bonne présentation due à la brillance du PVC.

\* Sécurité pharmaceutique

Il assure la sécurité pharmaceutique liée à cette impression car le dépôt du manchon imprimé se fait sur le contenant vierge dans le laboratoire et non chez le fournisseur, ce qui prévient les risques de mélange des contenants.

\* Inviolabilité

Il assure le maintien du bouchage et l'inviolabilité.

Il se présente en deux parties :

- une partie inférieure permanente : cette partie, imprimée ou non, sert à présenter le produit et à informer.
- une partie supérieure provisoire : cette partie est rétractée sur le col et sur le système de bouchage du contenant, assurant ainsi l'inviolabilité de celui-ci.

\* Protection

Il offre une protection mécanique et aux chocs pour tous les contenants en verre.

Il apporte une barrière supplémentaire aux gaz pour tous les emballages plastiques.

\* Aspect économique

Le décor sérigraphié d'un pilulier exige autant d'impression qu'il y a de couleurs différentes, d'où un coût d'impression élevé.

\* Aspect logistique

Améliore la gestion des stocks des contenants. En effet, des contenants identiques seront utilisés pour des produits de dosage ou des formes galéniques différentes (14).

#### 4-5 AUTRES EXEMPLES D'APPLICATION D'EMBALLAGES PLASTIQUES

##### 4-5-1 Les seringues

Elles sont destinées à contenir des produits en pâte, principalement dans le cas de produits vétérinaires.

Ces emballages primaires sont en général en polypropylène ou polyéthylène.

##### 4-5-2 Les films étirables et rétractables

Ils servent en général au banderolage ou au fardelage des étuis. Le banderolage consiste à réunir des étuis par une simple bande de film étirable, alors que le fardelage enveloppe complètement le fardé par un film thermorétractable.

##### 4-5-3 Les tubes

Certains tubes sont munis d'un petit pilulier permettant de mettre la dose nécessaire à une prise ou pour la journée, évitant ainsi de s'embarrasser du tube. Ce conditionnement présente un avantage certain pour le patient.

##### 4-5-4 La dose unitaire

Il existe différents conditionnements pour dose unitaire : blisters, flacons, sachets...

Cette présentation demande une étude parfaite des caractéristiques physicochimiques du produit car elle nécessite une compatibilité totale du contenu avec le contenant.

Les matériaux utilisés peuvent être des films barrières, des complexes multicouches ou des films opaques.

Cette forme de distribution ne manque pas d'intérêts : sécurité, hygiène et facilité d'utilisation.

**DEUXIEME PARTIE**

**QUALITE ET SECURITE PHARMACEUTIQUES**



# 1- PFIZER ET L'APPLICATION DES BPF EN JUIN 1990 DANS L'ATELIER DE CONDITIONNEMENT

## 1-1 LES POINTS FORTS

### 1-1-1 Personnel

- assez nombreux : 50 personnes travaillent à l'atelier de conditionnement;
- bien formé : . formation technique en 1987, 1988, 1989.  
. formation emballage en 1989 et 1990.
- expérimenté : le personnel a une ancienneté de 15 années;
- double contrôle des opérations les plus importantes effectuées au cours du conditionnement :
  - \* contrôle vignette
  - \* contrôle étiquette, vignette maillet
  - \* contrôle du conditionnement primaire
    - . numéro de lot
    - . date de péremption
    - . concordance vignette
  - \* contrôle de la caisse américaine
    - . nom du produit
    - . n° de lot
    - . prix - n° de commande
    - . date du premier jour conditionnement
    - . quantité - poids
- fiche de description de fonction
- organigrammes de la société et des différents services.

### 1-1-2 Hygiène du personnel

- visite médicale systématique pour tout personnel nouvellement embauché

- visite médicale annuelle pour chaque membre du personnel et en cours d'année à la suite d'arrêts prolongés.

#### 1-1-3 Locaux de conditionnement

- bien conçus, fermés par des portes automatiques au niveau de chacune des ouvertures;
- bien entretenus, nettoyés plusieurs fois par jour;
- les réparations sont effectuées en dehors des jours de fonctionnement de l'atelier;
- des consignes concernant l'ouverture des portes accédant vers l'extérieur ont été établies à la suite d'un incident survenu après ouverture d'une sortie de secours;
- l'entrée du conditionnement est interdite à toute personne non autorisée;
- les personnes autorisées peuvent pénétrer dans l'atelier à condition qu'elles portent une blouse et une charlotte;
- seul le personnel travaillant au conditionnement ou ayant un rapport avec le conditionnement est autorisé à utiliser l'atelier comme lieu de passage;
- le conditionnement a une position centrale par rapport aux ateliers de fabrication des formes solides, liquides, de la quarantaine et du magasin produits finis;
- toutes les canalisations d'évacuation sont pourvues de siphons anti-retour;
- les thermoformeuses PARTENA I, PARTENA II, IMA C60, sont reliées à une centrale de dépoussiérage qui récupère toutes les poussières générées au cours du conditionnement primaire;
- l'éclairage est satisfaisant, de plus les lignes sont situées parallèlement à la baie vitrée et les opérateurs se trouvent face à la lumière.

#### 1-1-4 Matériel de conditionnement

- tout matériel qui lors de son utilisation est en contact direct avec le produit n'est jamais lavé avec un détergent pour limiter au maximum les risques de contamination croisée dues à un mauvais rinçage;
- le matériel est rangé après nettoyage dans les armoires de ligne prévues à cet effet et parfaitement identifiées;
- le matériel de pesée est étalonné chaque année par l'atelier;
- les tuyaux et les robinets inamovibles sont identifiés pour limiter les erreurs éventuelles;
- récemment une procédure de prélèvement de l'eau déminéralisée a été établie, car on s'est aperçu que le conditionnement était le plus grand contamineur du circuit.

#### 1-1-5 Documents

##### \* Dossier de spécification de conditionnement

- pour chaque produit et chaque présentation, un dossier de spécification de conditionnement a été créé;
- le but de ce dossier est de donner aux opérateurs un descriptif précis du conditionnement à réaliser et de fournir les éléments nécessaires aux contrôles à effectuer tout au long des opérations de conditionnement;
- ce dossier est mis à jour de façon permanente et immédiate dès qu'un élément de conditionnement varie;
- le bien fondé des indications portées sur chaque feuillet est garanti par deux signataires qui sont variables selon les feuillets :
  - . responsable de l'atelier de conditionnement;
  - . responsable de l'assurance qualité;
  - . les adjointes de conditionnement.

\* Fiche récapitulative des lots conditionnés

- ce type de fiche est placé sur le porte-étiquette de chaque machine. Elle indique le produit conditionné sur la ligne, ainsi que la date du conditionnement;
- elle permet de retrouver chronologiquement les lots conditionnés sur chaque machine;
- elle est ensuite archivée par les adjointes.

1-1-6 Opérations de conditionnement

- les opérations de conditionnement sont menées par les adjointes du responsable de conditionnement;
- le nom et le numéro de lot à conditionner sont inscrits sur des pan-cartes d'identification du produit, lesquelles sont placées sur les porte-étiquettes de chacune des machines;
- les livraisons de produits semi-finis et d'articles de conditionnement sont contrôlées à partir du lancement et du dossier de spécification de conditionnement. Le contrôle est ensuite visé dans la fiche de suivi de conditionnement;
- les impressions de n° de lot, de la date de péremption, sont vérifiées par la chef d'équipe et contrôlées par l'adjointe. Un modèle est joint à la fiche de suivi de conditionnement. Ce système de double contrôle limite les risques d'erreurs;
- l'emploi d'étiquettes prédécoupées est en voie de régression dans l'atelier, tandis que l'usage de rouleaux d'étiquettes devient prépondérant et cela dans le but d'augmenter la sécurité pharmaceutique;
- l'étiquetage est réalisé de façon générale en continu sur les lignes pour diminuer au maximum les risques d'erreur inhérent à un étiquetage différé.

## 1-2 LES POINTS FAIBLES

### 1-2-1 Formation

- A ce jour aucune formation aux BPF n'est dispensée dans l'atelier, les dernières notions de BPF ont été présentées il y a une dizaine d'années dans le cadre de séances intitulées "Connaissance de l'entreprise".
- La formation aux BPF devra être dispensée à tout le personnel qui travaille dans l'atelier de conditionnement : opératrices, régleurs, électriciens, chefs d'équipes, adjointes, personnel assurant l'évacuation des déchets ainsi que le personnel du SNA qui travaille régulièrement dans l'atelier.
- Dans la mesure où nous voulons atteindre la qualité, nous devons mettre tous les atouts dans notre jeu. Il est vrai que le personnel du SNA n'intervient que temporairement dans l'atelier, mais on peut difficilement concevoir que ce personnel vienne travailler dans l'atelier sans avoir eu préalablement une formation aux BPF équivalente à celle du personnel de l'atelier. De plus la lecture d'un rapport de suivi de qualité permet de confirmer cette réflexion personnelle : au cours du conditionnement de la TERRAMYCINE, pommade dermique lot 9013, un certain nombre d'étuis ont été abimés et livrés en l'état au magasin produits finis après libération par le contrôle. C'est le magasin produits finis qui a détecté l'anomalie à la suite de laquelle nous avons dû faire un tri à 100% et reconditionner les boites abimées. Après enquête, il s'est avéré que ce jour là, c'était une personne du SNA qui se trouvait au poste incriminé et que selon le personnel adjoint, ce type d'erreur ne se serait pas produit avec du personnel habitué et formé.
- L'efficacité pratique de la formation aux BPF devra être périodiquement évaluée : . par les adjointes

- . par le responsable de l'atelier
- . par le biais des auto-inspections
- les programmes de formation devraient être disponibles et approuvés par le chef de production;
- les procès verbaux des séances de formation devront être conservés.

#### 1-2-2 Hygiène du personnel

- C'est un élément important à la construction de la qualité. Dans l'état actuel des choses, aucune formation relative à l'hygiène n'a été dispensée.  
Pour se faire, des procédures concernant l'hygiène, l'habillement et la santé devront être établies, lesquelles pourront servir de base à la formation.
- Le seul document dans la société qui donne quelques notions d'hygiène, c'est le Règlement Intérieur. Il est d'une part incomplet et d'autre part il n'est pas spécifique de l'atelier de conditionnement.
- La procédure relative à la santé devra prévoir des instructions qui garantiront que les affections pouvant avoir de l'importance soient signalées aux adjointes, afin qu'elles puissent prendre les dispositions adéquates dans le but de lutter contre d'éventuelles contaminations et garantir la qualité des produits.
- La procédure relative à l'habillement devra définir précisément :
  - \* la tenue vestimentaire de base (blouse, charlotte, chaussures)
  - \* l'habillement temporaire (gants, masque)
  - \* la périodicité de changement de l'habillement
  - \* comment et quand les porter :
    - . cheveux sous le bonnet
    - . blouse entièrement boutonnée
    - . gants pour toute opération en contact avec le produit
    - . masque couvrant le nez et la bouche

Un habillement mal utilisé devient totalement inefficace et peut être à l'origine de produits de mauvaise qualité (cheveux, poils, graisse, encre).

- La procédure relative à l'hygiène devra prévoir l'interdiction des pratiques non hygiéniques : manger, boire, fumer, garder de la nourriture, des boissons ou des médicaments personnels.
- Compte tenu du rôle important des mains dans les contaminations, au cours de cette formation on devra encourager le personnel à utiliser les lavabos :
  - . après le repas
  - . après passage aux toilettes.

#### 1-2-3 Matériel

- Dans l'état actuel des choses, le matériel de conditionnement, bols, trémies... sont nettoyés après leur démontage à l'aide d'aspirateur et d'eau. Le seul problème, c'est l'absence de procédure précise décrivant ces opérations. Probablement une procédure globale pourrait suffire pour les thermoformeuses de type : PARTENA I et II, IMA C60, NOACK DPN.
- Une attestation de propreté devra être apposée après le nettoyage, compte tenu des précautions prises dans les ateliers amonts, en effet chaque machine n'est utilisée que si elle est pourvue d'une attestation de propreté.
- Les attestations devront rejoindre le dossier de lot de conditionnement.

#### 1-2-4 Documents

- Aucune consigne d'utilisation du matériel : en effet, le parc machine s'étant modernisé, les consignes d'utilisation du matériel sont devenues obsolètes.

- Les adjointes rédigent actuellement de nouvelles consignes qui devront être mises en place assez rapidement.
- Aucun cahier de route (log book) concernant tous les équipements, lequel devrait, selon le guide, mentionner toutes les validations, les étalonnages, les opérations d'entretien, de nettoyage, de réparation, avec les dates et le nom des personnes ayant effectué ces opérations. La réalisation de ce type de document va nécessiter une collaboration étroite des services de réglage et d'entretien de l'entreprise.

#### 1-2-5 Validation

- Aucune validation n'a été réalisée jusqu'à ce jour dans l'atelier, sauf la validation de la procédure de nettoyage de la Farmomac F44 (remplisseuse sirop) que je me suis proposée de faire après avoir rédigé la procédure de nettoyage de la ligne sirop.
- Un important travail reste à faire concernant les validations dans l'atelier, en effet, les opérations de conditionnement devront être validées :
  - \* validation du remplissage : sirop, comprimés, gélules
    - . PARTENA I et II
    - . IMA C60
    - . NOACK DPN et FOIL
    - . FARMOMAC F 44
    - . KING
  - \* validation de l'étiquetage
    - . NERI
    - . AVERY
    - . HAPA
  - \* validation de l'encartonnage
    - . CAM PR
    - . CAM HF



- . CAM PV
- . CAM PS
- . BA 400
- . ZANASI

\* validation du vignelage

- . PILOT
- . SFE
- . COLTREGE

\* validation du fardelage

- . AUCOUTURIER
- . BFB

\* validation de l'encaissage

- . BSP
- . CERMEX

\* validation des systèmes de détection des lignes

Une validation des systèmes de détection semble prioritaire, compte tenu de l'analyse des retours effectuée par le planning. A mon avis, une validation des détecteurs au cours de chaque opération de conditionnement pourrait être intéressante et permettrait peut-être une diminution de ce type de réclamation.

Une validation toutes les 1/2 heures par exemple et de cette façon, en cas de problème, uniquement 1/2 heure de production serait à contrôler (figure 2).

Date :	VALIDATION DES DETECTEURS	Produit :
Machiniste :		Lot n° :

		Heure																	
DETECTION	RESULTAT																		
Manque comprimé	CONFORME																		
	MAUVAIS																		
Appel étui	CONFORME																		
	MAUVAIS																		
Manque notice	CONFORME																		
	MAUVAIS																		
Manque blister	CONFORME																		
	MAUVAIS																		
Manque vignette	CONFORME																		
	MAUVAIS																		

Contrôler le bon fonctionnement des détecteurs automatiques toutes les 1/2 h. Mettre une croix dans la case correspondante

En cas de mauvais fonctionnement d'un détecteur, refaire le test 2 fois de suite. Si les résultats sont bons : le détecteur est considéré CONFORME.

Si au moins un des 2 tests est mauvais : le détecteur est considéré comme MAUVAIS.

Dans ce cas, alerter le service technique, faire un sondage sur la production réalisée pour vérifier la qualité des produits finis.

Figure 2

Validation des systèmes de détection

N.B.

La validation est un des éléments du système d'assurance de la qualité qui permet de garantir pour un médicament donné :

- . la fiabilité et la reproductibilité des principaux procédés,
- . l'obtention de la qualité définie lors du conditionnement et du contrôle en routine.

### 1-2-6 Opérations de conditionnement

- Dans l'état actuel des choses, aucune procédure ni instruction écrite concernant les manutentions des produits semi-finis ou articles de conditionnement de la quarantaine vers le conditionnement.

La tradition orale subsiste avec tout ses inconvénients, en effet deux exemples précis viennent conforter cette thèse :

. FELDENE IRAK LOT 0002

. TRIKAZOL FORT LOT 9001

Dans les deux cas, l'erreur est imputable à l'absence de document.

Pour le FELDENE IRAK, ce jour là on travaillait en continu avec l'atelier solide, et la fiche de rendement matières était toujours en possession de l'atelier solide. Par conséquent le conditionnement a téléphoné à l'atelier solide pour connaître la date de fabrication afin de déterminer la date de péremption du produit. Quant au TRIKAZOL, la demande de livraison à la quarantaine se fait toujours verbalement et dans ce cas précis, c'est le lot 9002 qui a été livré alors qu'on prévoyait de conditionner le lot 9001.

Il faut savoir que l'arrivée tardive de la fiche de rendement matières est une situation occasionnelle avec l'atelier solide, mais systématique avec l'atelier liquide stérile compte tenu du fait que l'on travaille en continu avec celui-ci.

Une solution à ce type de problème serait de demander aux ateliers amonts de faire systématiquement une copie de la première page du dossier d'instructions de fabrication sur laquelle est notifiée la date de fabrication. Cette copie serait détruite par les adjointes après comparaison avec la fiche de rendement matières.

En ce qui concerne les demandes de livraison à la quarantaine, un document pourrait être mis en place.

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

Compte tenu des impératifs du planning, des stocks de plus en plus restreints et des délais relativement courts, l'application de ces règles n'est pas toujours observée. L'utilisation des soufflettes est une pratique très courante dans l'atelier pour nettoyer les lignes mais cette pratique n'est pas sans danger, elle peut être à l'origine de mélange, de contaminations croisées. En effet, pendant le nettoyage, un blister peut très bien être poussé vers une autre ligne et dans un deuxième temps ce blister peut être ramassé au sol par une opératrice au cours d'un geste maladroit (par exemple, au cours du transvasement de blisters d'un bac dans un autre, on peut très bien imaginer qu'une opératrice fasse tomber quelques blisters et qu'elle ramasse en même temps l'intrus).

Les risques de mélange sont très augmentés pendant les campagnes de revignelage.

Un cloisonnement de l'atelier de conditionnement permettrait de limiter les risques de mélange, de contamination croisée. En 1985, un projet de cloisonnement avait été réalisé, puis abandonné pour des raisons d'ordre financier.

- L'étiquetage est de façon générale effectué immédiatement après le remplissage et la fermeture. Pour les étiquetages différés des ampoules et des flacons de FLUCONAZOLE, une procédure devra être mise en place afin d'éviter toute substitution ou erreur d'étiquetage.

- Dans l'état actuel des choses, aucun compte-rendu n'est établi lorsqu'un produit semi-fini entre sur ligne de conditionnement, et que pour une raison bien précise il ne peut pas être conditionné ou que l'on doit stopper le conditionnement.

Deux exemples récents :

° SINEQUAN 10 et 25 mg lot 0001

Dans ce cas précis, nous avons assisté à l'impossibilité totale de distribuer les gélules, et pour se faire, l'atelier solide a dû mélanger les gélules avec du stéarate de magnésium (cette solution a pu être adoptée compte tenu du fait de la présence de stéarate de magnésium dans la formule galénique du Sinequan).

° FELDENE 20 mg B/15 lot 0009

En cours de conditionnement nous avons été amenés à arrêter la conditionnement à la suite de la détection de trois gélules vides. Le lot a été retourné à l'atelier solide pour faire un tri à 100%.

Ces incidents de conditionnement sont relatés au niveau de la rubrique "observations" de la fiche de suivi de conditionnement, aucun compte rendu n'est établi, seule une autorisation verbale est délivrée pour permettre la reprise du conditionnement.

- Absence totale de bilan comparatif. Dans le guide il est stipulé que toute différence significative ou inhabituelle observée lors du bilan comparatif de la quantité de produit vrac, du nombre d'articles de conditionnement imprimés et du nombre d'unités produites, doit être analysée et une réponse satisfaisante doit y avoir été apportée avant la libération du lot.

Une réconciliation, compte tenu des moyens dont nous disposons dans l'atelier, présente très peu d'intérêt dans la mesure où il est difficile de déterminer exactement les quantités livrées par le magasin matières premières, les quantités retournées au magasin, les rebuts.

En effet, un exemple vécu dans l'atelier conforte cette thèse :

un rouleau de PVC pesait selon son étiquetage 4 kg avant conditionnement, après conditionnement il pesait toujours 4 kg. Après enquête, il s'est avéré qu'à la réception le poids de chacun des rouleaux est déterminé en divisant le poids total par le nombre de rouleaux. De cette façon, s'il y a dans la livraison des rouleaux incomplets, les rouleaux plus petits sont surévalués et les plus gros, par conséquent, se trouvent sous-évalués.

Dans l'entreprise, une étude sur la mise en place d'un système de supervision est en cours, elle permettra probablement de déterminer plus précisément les rebuts, les unités produites..

### 1-3 LES POINTS A AMELIORER

#### 1-3-1 Documents

##### 1°- Généralités

- Les procédures en vigueur dans l'atelier ne sont pas toutes à jour :  
6.1 - 6.3 - 6.31 - 6.34 - 6.40 - 6.28 - 6.37
- La procédure 6.32 est obsolète.
- Il serait intéressant de mettre en place une procédure générale qui définirait la périodicité de révision de procédures de l'atelier.
- Les procédures sont des documents qui ont pour but de bien définir chaque point pour lequel on veut éviter des déviations dans le temps et supprimer la fantaisie humaine au profit de règles strictes qu'il faut appliquer. Compte tenu de ces arguments, les procédures devront toujours être très précises, être distribuées au personnel exécutant.
- Actuellement, toutes les procédures utilisables par les opérateurs ne sont pas sur les lignes :
  - . procédure de nettoyage
  - . procédure d'étiquetage

- L'intérêt de faire des procédures est bien entendu de répondre à d'éventuelles auto-inspections, mais elles doivent être aussi utilisées pour la formation du personnel et sur le terrain. Je citerai un exemple vécu sur la ligne sirop :

une opératrice amenée pour la première fois à effectuer le nettoyage de la remplisseuse sirop comptait sur sa collègue de travail pour lui montrer comment faire le nettoyage. Il me semble qu'une procédure donnant la reproduction exacte, fidèle, reproductible des opérations à effectuer pour réaliser ce nettoyage aurait permis de lutter contre toute déviation éventuelle, d'éviter une perte de temps et des rédités. D'autant plus que cette opératrice a pu très rapidement se servir de la balance METTLER pour effectuer les contrôles de volume, compte tenu du fait de la présence à côté de la balance du mode d'emploi de la balance.

- Il n'est pas question de couvrir nos murs de procédures de nettoyage, de consignes d'utilisation du matériel, mais il me semble nécessaire que ces documents soient sur les lignes et qu'ils soient régulièrement revus avec les adjointes au cours de réunions.
- De plus, je déplore que la parution de la mise à jour de la procédure relative à l'étiquetage n'ait pas été exploitée et que l'on n'ait pas saisi l'opportunité pour reparler des consignes d'étiquetage au personnel du conditionnement.
- Pour éviter l'utilisation de procédures périmées, la distribution devrait consister en un échange de l'ancien document contre le nouveau.
- Selon le guide, les données manuscrites doivent être notées avec une encre indélébile et les corrections doivent être signées, et la correction doit permettre la lecture de la mention originale. Cette règle facile à respecter n'est cependant pas observée.

2°- Documents nécessaires

\* Instructions de fabrication

- Dans l'état actuel des choses, l'atelier ne dispose pas d'instructions de conditionnement en tant que telles. En effet, les opérateurs ont à leur disposition, pour réaliser les opérations de conditionnement, un dossier de spécification de conditionnement et une fiche de suivi de conditionnement. Ces deux documents correspondent globalement aux instructions de conditionnement.
- Les instructions devront comporter un certain nombre de renseignements :
  - a- nom du produit;
  - b- description de la forme pharmaceutique;
  - c- la présentation exprimée en terme de nombre d'unités de poids ou de volume du produit dans le récipient final;
  - d- une liste complète de tous les articles de conditionnement nécessaires à la production d'un lot standard, y compris leur quantité, format et type ainsi que le n° de référence des spécifications de chaque article;
  - e- le cas échéant, un exemple ou une reproduction des articles de conditionnement imprimés et des modèles indiquant où doivent être apposés le n° de lot et la date de péremption des produits;
  - f- les précautions particulières à observer, y compris l'examen soigneux au préalable de la zone de conditionnement et du matériel pour s'assurer de l'absence de tout élément étranger au conditionnement;
  - g- une description des opérations de conditionnement y compris toute opération secondaire importante et le matériel à utiliser;
  - h- les détails des contrôles en cours de conditionnement avec les instructions d'échantillonnage et les limites d'acceptation.



- Les points a,b,c,d,e, sont traités dans le dossier de spécification. Les instructions pourraient être établies en utilisant une copie de chaque feuillet du dossier de spécification. Les copies seraient réalisées par les chefs d'équipes administratives au moment de la préparation du dossier de conditionnement. Le dossier de spécification serait de cette façon mis à jour comme par le passé.
- Pour compléter ces instructions, un document devra être établi, il devra envisager :
  - . le vide de ligne, avec suffisamment de précisions; une check liste est à prévoir;
  - . une description des opérations de conditionnement et du matériel à utiliser;
  - . les contrôles à effectuer avec suffisamment de précisions et devant permettre de vérifier l'apparence générale du conditionnement, la présence de tous les éléments du conditionnement, l'utilisation des produits et des articles de conditionnement correspondants, l'exactitude des surimpressions et le fonctionnement correct des contrôles des lignes (cf figure 2).

\* Dossier de conditionnement de lot

- Un dossier de conditionnement de lot doit être constitué pour chaque lot ou partie de lot conditionné. C'est ce qui est fait actuellement dans l'atelier puisqu'on établit une fiche de suivi de conditionnement pour chaque lot et chaque découpe.
- Selon le guide, le dossier de conditionnement doit se baser sur les éléments correspondants des instructions de conditionnement. Compte tenu de ces éléments, il me paraît judicieux de faire en sorte que le dossier de lot et les instructions ne constituent qu'un seul et unique document. Pour se faire, on devra rajouter aux instructions les exigences supplémentaires du dossier de lot à savoir :

- . un feuillet intitulé "changement de procédé" qui relaterait tout écart par rapport aux instructions de conditionnement avec, dans ce cas, l'autorisation écrite du responsable (il restera à définir quelles seront les situations nécessitant cette démarche);
- . un bilan comparatif;
- . les dates de péremption des articles de conditionnement qui devront rejoindre le dossier de lot.

#### 1-3-2 Prévention des contaminations croisées

Actuellement, nous ne luttons pas assez efficacement contre les contaminations croisées. En effet, les thermoformeuses laissent échapper du produit et pour éviter les contaminations croisées, les machines devraient être incluses dans de véritables cabines où l'air serait filtré. Les systèmes d'aspiration en place sont nettement insuffisants compte tenu du fait des poussières que l'on peut trouver autour des machines et sur les placards. L'ouverture des salles de conditionnement facilite les contaminations croisées.

Des procédures de nettoyage du matériel devront être établies et des validations de procédures devront être réalisées pour s'assurer qu'il n'y a pas de contamination croisée à ce niveau là.

#### 1-3-3 Opérations de conditionnement

Selon le guide CEE des BPF, les récipients doivent être propres avant le remplissage. Actuellement, sur la ligne sirop, les flacons sont nettoyés avant le remplissage par l'intermédiaire d'injecteurs d'air. Les articles de conditionnement sont des contaminants potentiels des produits finis. Tous les récipients (flacons, piluliers, tubes...) peuvent pendant leur fabrication, leur transport, s'enrichir de poussières, insectes...

A plus ou moins long terme, peut-être pourrions-nous envisager un nettoyage des articles de conditionnement avant emploi.

## 2- QUELQUES PROPOSITIONS D'AMELIORATION

### 2-1 INSTRUCTIONS DE CONDITIONNEMENT

INSTRUCTIONS DE CONDITIONNEMENT FORMES SECHES (KRONOS - PARTENA II - IMA C60) (PROJET)
---

EMISES LE :	PAR :
VERIFIEES LE :	PAR :

NOM DU PRODUIT :
CODE :
NUMERO DE LOT :

NATURE DE L'OPERATION	MACHINE OU LIGNE UTILISEE
LOT PRECEDEMMENT CONDITIONNE	QUANTITE A CONDITIONNER
DEBUT DE L'OPERATION date : heure :	FIN DE L'OPERATION date : heure :

1°- EXAMEN DE LA LIGNE AU DEMARRAGE DU LOT

Cet examen est réalisé par la chef d'équipe et engage sa responsabilité

- Vérifier l'absence de comprimé ou de gélule  
(dans l'ensemble d'alimentation de la machine)
- Vérifier l'absence de tout blister  
(dans les rampes de transfert, sur le tapis d'alimentation de l'encartonneuse, dans les magasins)
- Vérifier l'absence de prospectus et d'étui  
(dans les magasins, sur tout le parcours de l'encartonneuse)
- Vérifier l'absence de vignette
- Vérifier l'absence de boîte conditionnée
- Vérifier l'absence de fardeau  
(sur le parcours vers l'encaisseuse, dans et sous l'encaisseuse)
- Vérifier l'absence de blister, boîte conditionnée dans les cuves à éjection
- Vérifier que les poubelles de ligne sont vides

Remarques

Avant changement de produit :

il ne doit rester aucun article de conditionnement  
aucun produit semi-fini ou conditionné

Avant prise d'un autre lot dans un enchainement :

il ne doit rester aucun produit semi-fini ou conditionné  
certains articles de conditionnement peuvent être présents (film), et  
dans ce cas la fiche récapitulative devra porter le n° de code de  
l'article et son n° de BR.

Visa de la chef d'équipe ou responsable de la ligne



2°- CONTROLE DE LA LIVRAISON

Il est effectué à l'aide des spécifications de conditionnement de la fiche de rendement matières du lancement informatique

A- DU PRODUIT SEMI-FINI

- vérifier l'identité et l'aspect du produit
- Vérifier le numéro de lot
- Vérifier la quantité du semi-fini à mettre en œuvre

Nombre de contenants

Les étiquettes de ces contenants sont à conserver jusu'à la fin du conditionnement pour ultime vérification. Ce chiffre sera confronté par l'adjointe à celui déclaré par l'atelier amont sur la fiche de rendement matières.

B- DES ARTICLES DE CONDITIONNEMENT

Contrôler : Le code article

Le libellé

La quantité

Le n° de BR

Visa de la chef d'équipe ou responsable de la ligne

En cas de litige, prévenir l'adjointe ou le responsable d'atelier

3°- MISE EN ROUTE DE LA LIGNE

A- VIGNETTE - VIGNETTE MAILLET

- aller chercher le cliché correspondant aux spécifications et signer la fiche de stock
- monter le cliché
- tirer une vignette : vérifier la conformité avec les spécifications de conditionnement
- coller la vignette dans l'emplacement ci-dessous
- viser et faire contrôler par l'adjointe

C.E.	ADJOINTE	C.E.	ADJOINTE	C.E.	ADJOINTE
Qté		Qté		Qté	

B- COMPOSTAGE D'ETUI

- Composer le numéroteur
  - . n° de lot
  - . date de péremption
  - . date de fabrication pour certains pays
- Coller le secteur de l'étui portant le compostage ci-dessous
- Viser et faire contrôler par l'adjointe

C.E.	ADJOINTE	C.E.	ADJOINTE	C.E.	ADJOINTE

Remarque :

En cas de changement de cliché au cours du conditionnement (cliché usé), on devra effectuer un nouveau tirage comme précédemment.

C- COMPOSTAGE DU CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Composition : du n° de lot

de la date de péremption

Le calcul de la date de péremption se fera à partir de la fiche de rendement matières.

Visa de la chef d'équipe et de l'adjointe

--	--

C.E.

ADJOINTE

D- COMPOSITION DU ROLLA CODER

- Composer suivant les spécifications de conditionnement :

- . nom du produit
- . n° de lot
- . date de péremption
- . nombre d'unités et le poids
- . prix - n° de commande
- . date du 1er jour de conditionnement

- Viser et faire contrôler par l'adjointe

--	--

C.E.

ADJOINTE

E- IDENTIFICATION DU PRODUIT SUR LA LIGNE

- Mettre les pancartes indiquant : nom du produit

n° de lot

sur chacune des machines

Visa chef d'équipe

--

F- CONTROLE DU FONCTIONNEMENT DES SYSTEMES DE SECURITE DE LIGNE

- Vérifier le lecteur laetus argus
- Vérifier les cellules de contrôle de présence produit :
  - . thermoformeuse
  - . encartonneuse
- Vérifier la cellule de présence vignette

Visa chef d'équipe

En cas de litige, prévenir l'adjointe ou le responsable d'atelier

4°- CONTROLES EN COURS DE CONDITIONNEMENT

But : assurer au produit, sur ligne de production, une qualité conforme aux spécifications de conditionnement.

Ils sont effectués par le C.E. ou la responsable de ligne.

Au maximum toutes les quinze minutes, prélever en fin de chaîne un conditionnement final et l'inspecter consciencieusement.

Les résultats des contrôles seront inscrits dans la fiche de contrôle permanent du conditionnement, jointe dans ce dossier.

5°- OPERATIONS EN FIN DE LOT

Vide de ligne et nettoyage sont effectués

- 1) Absence de comprimé ou de gélule
  - a- arrêter la centrale d'aspiration
  - b- démonter le système de distribution, le bol d'alimentation, les tuyaux plastiques du système de dépoussiérage



- c- aspirer et nettoyer ces éléments à l'eau claire en s'aidant d'une éponge
- d- démonter la grille du transporteur vibrant, aspirer la grille et nettoyer l'ensemble avec un éponge humide
- e- vider le tiroir, l'aspirer et le nettoyer avec une éponge humide
- f- aspirer la trémie de chargement, laver avec une éponge
- g- aspirer les guides et l'ensemble de la machine et laver avec une éponge humide
- h- démonter le filtre de la centrale d'aspiration et l'aspirer
- i- mettre l'attestation de propreté sur la thermoformeuse.

2) Eliminer tout blister

Vérifier l'absence de blister :

- dans l'outil de découpe et les rampes de transfert
- sur le tapis d'alimentation de l'encartonneuse
- dans le carter du tapis d'alimentation de l'encartonneuse
- dans les magasins et les rampes de transfert.

Utiliser l'aspirateur pour nettoyer et la soufflette ne doit être utilisée que lorsque l'emploi de l'aspiration s'avère inefficace.

3) Eliminer toute notice et étui

- a- vider les magasins et vérifier tout le parcours de l'encartonneuse
- b- aspirer

- 4) Eliminer toute vignette
  - a- il ne doit rester aucune vignette sur la vigneteuse
  - b- aspirer la machine
  
- 5) Eliminer toute boite conditionnée
  - a- sur tout le transfert vers la fardeleuse  
dans la fardeleuse  
sous la fardeleuse
  - b- aspirer
  
- 6) Eliminer tout fardeau  
sur le parcours vers l'encaisseuse (si elle existe),  
dans et sous l'encaisseuse
  
- 7) Postes annexes
  - a- vider les bacs d'éjection (blisters, boîtes conditionnées)
  - b- aspirer
  
- 8) Evacuer les produits finis et les récupérations
  
- 9) Evacuer les clichés
  
- 10) Evacuer les poubelles en indiquant, sur les sacs,  
ceux qui doivent être brûlés
  
- 11) Evacuer les pancartes d'identification du produit  
Mettre les pancartes indiquant le nouveau statut de  
la ligne

12) Indiquer si la ligne a été - partiellement nettoyée...  
- complètement nettoyée...

13) Transmettre - au magasinier de la quarantaine le relevé des quantités palettisées  
- à l'adjointe le dossier complet du produit avec un exemplaire des articles de conditionnement utilisés

Visa de la chef d'équipe



Remarque :

Toute modification par rapport aux spécifications de conditionnement définies fera l'objet d'une demande de changement de procédé.

CONTROLE PERMANENT DU CONDITIONNEMENT

Fréquence moyenne des contrôles par heure :

CONTROLES	DATE HEURE		
REPLISSAGE DES ALVEOLES . qualité des comprimés ou gélules . fonctionnement des cellules . formation des alvéoles			
ASPECT DU BLISTER . soudure PVC aluminium . absence de pliure de l'aluminium . centrage des alvéoles . pré-découpe			
INSCRIPTIONS SUR LE BLISTER . conforme aux spécifications . n° de lot - péremption			
ENCARTONNAGE . notice . étui			
COMPOSTAGE . n° de lot . date de péremption			
VIGNETAGE . lisible . conforme			
FARDELAGE			
ENCAISSAGE . impression conforme . fermeture			
ETANCHEITE (2 fois par jour)			
VISA CHEF D'EQUIPE			

Toute imperfection décelée en cours de contrôle, doit entraîner une intervention :

- soit de l'agent de maîtrise
- soit d'un régleur

Toutes les informations sur le produit ou la ligne, doivent être impérativement reportées dans le document prévu à cet effet intitulé "Incident en cours de conditionnement".



FRANCE

SPECIFICATION  
DE  
CONDITIONNEMENT

USINE

AMBOISE

CODE

391~  
~392

**FASIGYNE**

**500MG COMP B/4**

TABLÉAU

**A**

PEREMPTION : **3 ANS**

QUANTITE THEORIQUE PAR LOT : 100 E 000 B/4

ANNULE LE : 01/01 87

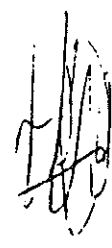
EMIS LE : 05/01 89

VERIFICATION

VERIFICATION

BA6/AB4 (BATCH) C . P . V E R I F (CONDITIONNEMENT) 28/02/90 89415.

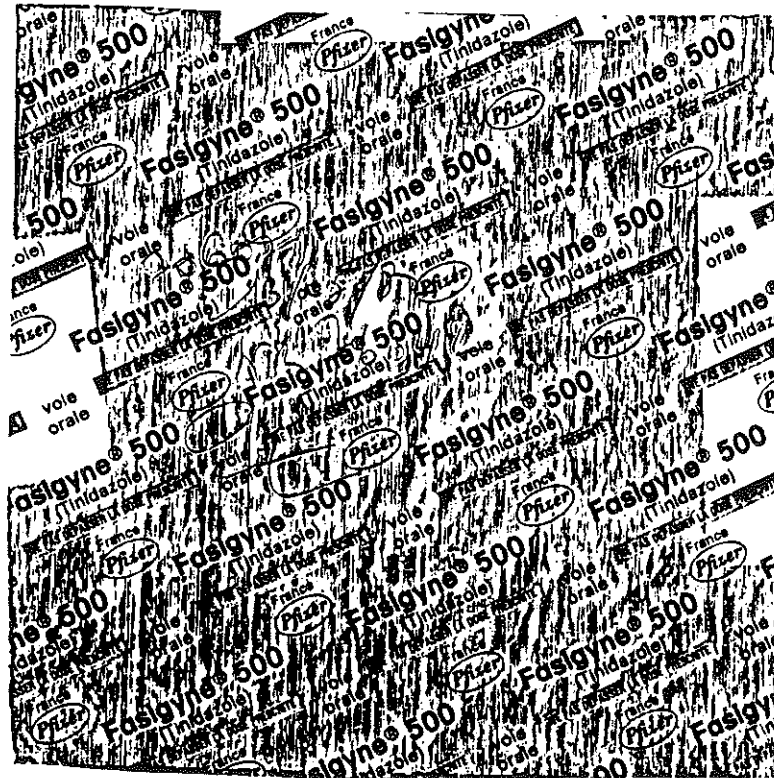
USINE : 1 ATELIER : SOLIDES DISPONIBLE LE : ARCHIVAGE OBLIGATOIRE: (MI) le 05\_03\_90 -  
 O.P. : 89115 PRESENTATION : 392 UM : E NG DE MI : 10 MI 191 POIDS TOTAL : 0.000  
 DESIGN.: FASIGYNE 500MG B4 VF S.-F. : AR532171V LOT : VERIF00000 DATE FFA : 02/03/87 QTE LANCEE : 100.000



COMPOSANT	DESIGNATION	UM	OS	QTE	ALLOUEE	N.-R.	QTE	SORTIE	AJUSTEMENT	RETOUR	OBSERVATIONS
/ AR5321200	FASIGYNE CP 500MG FCOAT	E		400.000	-						*** 1ERE VERIFICATION *** HANRIEU DELORT.
/ 704531	ETU FASIGYNE 500MG B/4	E		103.000							DATE: 1/03/90
* 706051	ALU PVDC FASIGYNE 500 240	K		24.720							NOM : BELOAS
/ 706099	PVC PVDC 250MM 808600MM.	K		103.000							VISA: PDZ
/ 706116	VIGNET 46X25 PILAB BLANC	E		100.000							FILE + FAE 6 Jrs du 12/07/89
/ 706149	FILM POLYETHYLENE 55MM	K		9.800							*** 2EME VERIFICATION *** B. BEAUCON
/ 706266	CAISSE 390X180X175	E		0.500							DATE: 12/03/90
/ 708195	PRO FASIGYNE 500MG	E		103.000							NOM : BERNARD VISA: 

\* Avisant changement technique. du 23.02.90.

# FORMULE DE CONDITIONNEMENT

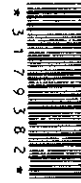
# CONDITIONNEMENT PRIMAIRE



ANNULE LE : Mai 87	VERIFICATION 	VERIFICATION 
EMIS LE : Sept 84		

# CONDITIONNEMENT SECONDAIRE

  
**Fasigyne**  
**500 mg**  
 4 COMPRIMÉS ENROBÉS



N° de lot A utiliser avant

704531

**FORMULE UNITAIRE**  
 Tinidazole cinq cents milligrammes  
 Oxyde de titane q s p 1 comprimé enrobé  
 Excipients  
 Boîte de 4 comprimés contenant deux grammes de tinidazole A M M 317 938-2



**Fasigyne® 500 mg**  
 tinidazole

VOIE ORALE  
**4 COMPRIMÉS ENROBÉS**



POSOLOGIE : Selon prescription médicale  
 CONDITIONS D'EMPLOI :  
 Se reporter à la notice  
 VOIE ORALE

marque de Pfizer Corp



Laboratoires  
 PFIZER  
 88, rue de Paris  
 91400 Orsay  
 France



ANNULE LE : Mai 87	VERIFICATION 	VERIFICATION 
EMIS LE : Avr. 89		



# CONDITIONNEMENT SECONDAIRE

FRANCE



## Fasigyne 500 mg

tinidazole

### FORMULE CHIMIQUE

l'éthylsulfonyle-2 éthyl-1 méthyl-2 nitro-5 imidazole.

### INDICATIONS

- Trichomonases urogénitales
- Vaginites non spécifiques
- Lamblases (giardiases)
- Ambiases
- Prévention des infections à germes anaérobies lors de certaines interventions chirurgicales.

### CONTRE-INDICATION

Hypersensibilité au tinidazole et plus généralement aux imidazolés.

### MISES EN GARDE

En cas d'urticaire ou de troubles nerveux, interrompre le traitement et prévenir le médecin traitant.

### PRECAUTIONS D'EMPLOI

- Eviter les boissons alcoolisées au cours du traitement.
- Prévenir le médecin traitant en cas de :
  - grossesse
  - allaitement
  - prise concomitante d'autres médicaments.



### EFFETS INDESIRABLES


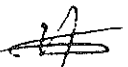
Les effets indésirables sont rares, modérés et limités. Ont été rapportés :

- Goût métallique dans la bouche, troubles digestifs (nausées, gastralgies...).
- Réactions d'hypersensibilité avec éruption cutanée, prurit, urticaire, fatigues, vertiges, urines foncées.



708 198

  
  
 PFIZER  
 91 ORSAY  
 NL 16443  
 11/02/87

ANNULE LE : 4/11/87	VERIFICATION 	VERIFICATION 
EMIS LE : 12.05.87		

- REALISATION DU CONDITIONNEMENT -

DESCRIPTION DU SEMI - FINI :

Comprime : blanc casse  
Gravure : FAS 500

CONDITIONNEMENT PRIMAIRE :

PARTENA I  
Mise sous blister

CONDITIONNEMENT FINAL :



KRONOS  
1 blister de 4 comprimés composé du n° de lot , date de péremption  
1 prospectus  
1 étui marque sur patte de fermeture du n° de lot , date de péremption  
1 vignette  
Fardelage par 10

CONTROLES :

Faire des tests d'étanchéité deux fois par jour  
Tests sur 12 plaques

NORMES :

Inferieur ou egal a 5%

Annule le 27 mai 87	Vérification	Vérification
Emis le 5 sept 89		

391 392

FASIGYNE COMP.


B/4

VENTE FRANCE


<p>PRIX S.H.P. INCLUS</p> <p>TVA 5.5% 28.25 F * FASIGYNE 500 Comp. (4) 317938.2 TVA 2.1% 27.35 F</p> <p><i>williams</i></p> <p>17.11.89</p>	<p>FR: INCLUS</p> <p>115</p> <p>VIGNETTE NE 500 317938.2</p> <p><i>Williams</i></p> <p>25.01.90</p>	<p>PRIX F. 28.70 S.H.P. 0.45 F. 29.15</p> <p>* 2.1% VIGNETTE FASIGYNE 500 Comp. (4) F. 28.70 S.H.P. 0.45 317938.2 F. 29.15</p> <p><i>Williams</i></p> <p>20.02.90</p>	<p>PRIX F. 28.70 S.H.P. 0.45 F. 29.15</p> <p>* 2.1% VIGNETTE FASIGYNE 500 Comp. (4) F. 28.70 S.H.P. 0.45 317938.2 F. 29.15</p> <p><i>Williams</i></p> <p>06 03 90</p>	<p>PRIX F. 28.70 S.H.P. 0.45 F. 29.15</p> <p>* 2.1% VIGNETTE FASIGYNE 500 Comp. (4) F. 28.70 S.H.P. 0.45 317938.2 F. 29.15</p> <p><i>Williams</i></p> <p>15/05/90</p>		


ENCAISSAGE

LIBELLE DU ROLACODER

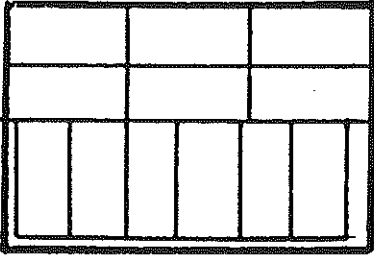
200 FASIGYNE 500 MG CP B/4	
LOT : XXXX                      XXX XX <sup>(1)</sup>	
POIDS : 1 K 7                      ----- <sup>(2)</sup>	

- (1) DATE DE PEREMPTION
- (2) PRIX POUR LA FRANCE  
OU PAYS DESTINAIRE POUR L'EXPORT  
OU MENTION ECHANTILLON

Annule Le : <i>Janv. 87</i>	Vérification  	Vérification
Emis Le : <i>Juin 90</i>		

 <b>Pfizer</b> FRANCE ETABLISSEMENT D'AMBOISE PROCEDURES	TITRE 6.45	SECTION F	PAGE 3/4
	<u>PLAN DE PALETTISATION</u>	AB/lb	EMIS LE 4 Février 1987
	<u>SELON CAISSES AMERICAINES</u>	ANNULE 29 Juillet 1986	

## PLAN DE PALETTISATION

PLAN D'UNE COUCHE (Palette 1200 x 800)	TYPE	N° DE CAISSE	DIMENSIONS CAISSE L x l x h	NOMBRE DE COUCHES	QUANTITE DE CAISSES	
					PAR COUCHE	PAR PALETTE
	X	70 62 66	390x180x175	6	12	72

## 2-2 PROCEDURE DE NETTOYAGE DE LA LIGNE SIROP

Mettre les pancartes "EN NETTOYAGE, NE PAS UTILISER"

### 1°- NETTOYAGE DE FIN DE LOT

#### A- SALLE DE REMPLISSAGE

##### 1) DEPACKEUSE - SOUFFLEUSE NERI

- a- vider complètement le magasin de flacons
- b- ouvrir les carters
- c- souffler à l'air comprimé
- d- refermer les carters
- e- laver les bandes transporteuses à l'eau et à l'ajax  
en s'aidant d'une éponge
- f- rincer

##### 2) FARMOMAC F 44

###### a- Farmomac F 44

- désolidariser la tuyauterie d'alimentation de la cuve de la Farmomac
- sortir la cuve de son emplacement habituel
- retirer les couvercles de la cuve
- vider complètement la cuve du sirop résiduel
- laver la cuve à l'eau chaude à l'éponge
- fermer la vanne inférieure de la cuve
- replacer la cuve de la Farmomac

###### b- Atelier sirop

- débrancher le tuyau n°1 de la pompe (cf schéma 1)
- reboucher le tuyau n°1
- démonter et nettoyer les 2 joints du coude attendant au tuyau n°2
- brancher l'eau de ville froide à l'arrivée de la pompe et ouvrir le robinet d'eau de ville

c- Farmomac F 44

- mettre en route l'électrovanne (cf schéma 2)
- mettre en route le remplissage automatique
- laisser fonctionner la Farmomac pendant 30 minutes
- pendant ce laps de temps, nettoyer extérieurement les pompes et la machine au jet d'eau chaude

d- Atelier sirop

- prendre des gants et les rincer avec une solution désinfectante avant d'effectuer le raccordement à l'eau déminéralisée
- vérifier la propreté de l'embout de raccordement
- rincer cet embout sous l'arrivée d'eau déminéralisée
- effectuer le branchement
- remplir le conge prévu à cet effet d'eau déminéralisée
- prendre des gants et les rincer avec une solution désinfectante
- débrancher le tuyau d'alimentation d'eau déminéralisée
- replacer le tuyau sur son support mural
- effectuer le branchement du tuyau reliant le conge à la pompe
- ouvrir la vanne du conge

e- Farmomac F 44

- mettre en marche l'électrovanne
- mettre en route le remplissage automatique et laisser circuler l'eau déminéralisée pendant 30 mn
- arrêter l'électrovanne

- arrêter le général de la Farmomac
- laver la bande transporteuse à l'eau et à l'ajax en s'aidant d'une éponge
- rincer

f- Atelier sirop

- démonter le branchement conge-pompe
- boucher les 2 extrêmités du tuyau avec ses bouchons
- ranger le tuyau sur son support mural
- obliquer le conge tout en laissant la vanne inférieure ouverte pour éliminer l'eau résiduelle
- démonter le tuyau n°2 et boucher ses extrêmités
- ranger le tuyau n°2 sur son support mural
- mettre les bouchons sur la pompe
- déposer l'attestation de propreté sur la pompe

N.B. : les bouchons devront toujours être rangés dans la boîte murale prévue à cet effet en dehors de leur utilisation. Le nettoyage de cette boîte devra être réalisé chaque semaine à l'aide d'une éponge humide.

Remarque

Le process qui vient d'être décrit sera appliqué pour tous les sirops ne contenant pas de colorant dans leur formule :

- TAO 125 mg
- Combantrin
- Trixazol
- Quantrel
- Fluconazole

La solution nitrique sera préparée dans un conge par l'atelier sirop sur notre demande.



L'ordre de passage des différentes solutions nettoyantes sera alors :

- 1- eau de ville
- 2- solution d'acide nitrique à 2%
- 3- eau de ville
- 4- eau déminéralisée

On veillera à faire circuler dans la Farmomac l'intégralité de la solution nitrique contenue dans le conge.

### 3) POMPES DE LA FARMOMAC

Le nettoyage des pompes sera systématiquement effectué après chaque changement de produit et après chaque interruption de fonctionnement prolongée de la ligne.

- a- démonter les pompes
- b- nettoyer les corps de chacune des pompes, ainsi que leurs différents constituants, à l'eau de ville
- c- écouvillonner à l'eau de ville les tuyaux d'arrivée et de sortie de chacune des pompes
- d- ranger les pompes et les tuyaux dans l'armoire de rangement de matériel de la ligne

### 4) SERTISSEUSE ZALKIN

- a- vider la trémie d'alimentation des caps et le container de stockage
- b- laver au jet d'eau de ville la sertisseuse pour éliminer tout débris de verre, caps...
- c- laver la bande transporteuse et la table d'accumulation avec une éponge humide et de l'ajax
- d- rincer

## B- HALL DE CONDITIONNEMENT

### 1) ETIQUETEUSE NERI

- retirer le rouleau d'étiquettes de la Néri

- laver avec une éponge humide et de l'ajax
  - . la bande transporteuse
  - . la table d'accumulation
- ouvrir les carters
- nettoyer à l'air comprimé
- fermer les carters

2) ENCARTONNEUSE CAM PS

- retirer le rouleau de prospectus
- vider le magasin de cuillères et d'étuis
- vider le bac d'éjection
- ouvrir les carters
- nettoyer à l'air comprimé
- refermer les carters

3) ETIQUETEUSE PILOT

- retirer le rouleau de vignettes
- vider le bac d'éjection
- nettoyer à l'air comprimé

4) ENCAISSEUSE BSP

- vider le magasin des caisses américaines
- ouvrir les carters
- nettoyer à l'air comprimé
- refermer les carters

C- SALLE DE REMPLISSAGE ET HALL DE CONDITIONNEMENT

- vider toutes les poubelles de la ligne
- balayer entièrement la ligne
- laver le sol avec de l'ajax et de l'eau
- mettre le nouveau statut de la ligne sur toutes les machines "PROPRE, PEUT ETRE UTILISEE".

2°- NETTOYAGE FIN DE JOURNEE

A- SALLE DE REMPLISSAGE

1) DEPACKEUSE

- a- ouvrir les carters
- b- nettoyer avec l'air comprimé
- c- refermer les carters
- d- laver les bandes transporteuses avec une éponge et de l'ajax
- e- rincer

2) FARMOMAC F 44

Le sirop reste dans la cuve de la Farmomac F 44

- a- Farmomac F 44
  - mettre sur arrêt le bouton de l'électrovanne
  - vider la cuve de la Farmomac jusqu'au tiers de sa capacité
  - descendre les aiguilles dans les éprouvettes remplies préalablement d'eau déminéralisée
  - fermer l'arrivée d'azote dans les aiguilles
  - arrêter l'agitateur de la cuve de la Farmomac
  - fermer le plus hermétiquement possible les couvercles sur la cuve et les maintenir à l'aide d'un ruban adhésif
  - ouvrir le robinet d'azote pour les sirops où cela s'impose (cf tableau X).
  - laver la bande transporteuse à l'eau et à l'ajax en s'aidant d'une éponge
  - rincer

b- Atelier sirop

- fermer la vanne située sous la cuve de l'atelier sirop

- abaisser la manette d'arrêt de la pompe

3) SERTISSEUSE ZALKIN

a- laver au jet d'eau de ville

b- laver la bande transporteuse et la table d'accumulation à l'eau et à l'ajax

c- rincer

B- HALL DE CONDITIONNEMENT

1) ETIQUETEUSE NERI

a- laver la bande transporteuse et la table d'accumulation

b- nettoyer à l'air comprimé

2) ENCARTONNEUSE CAM PS

a- ouvrir les carters

b- nettoyer avec l'air comprimé

c- refermer les carters

3) ETIQUETEUSE PILOT

nettoyer à l'air comprimé

4) ENCAISSEUSE BSP

nettoyer à l'air comprimé y compris les carters

C- SALLE DE REMPLISSAGE ET HALL DE CONDITIONNEMENT

a- balayer entièrement la ligne

b- laver le sol avec de l'eau et de l'ajax

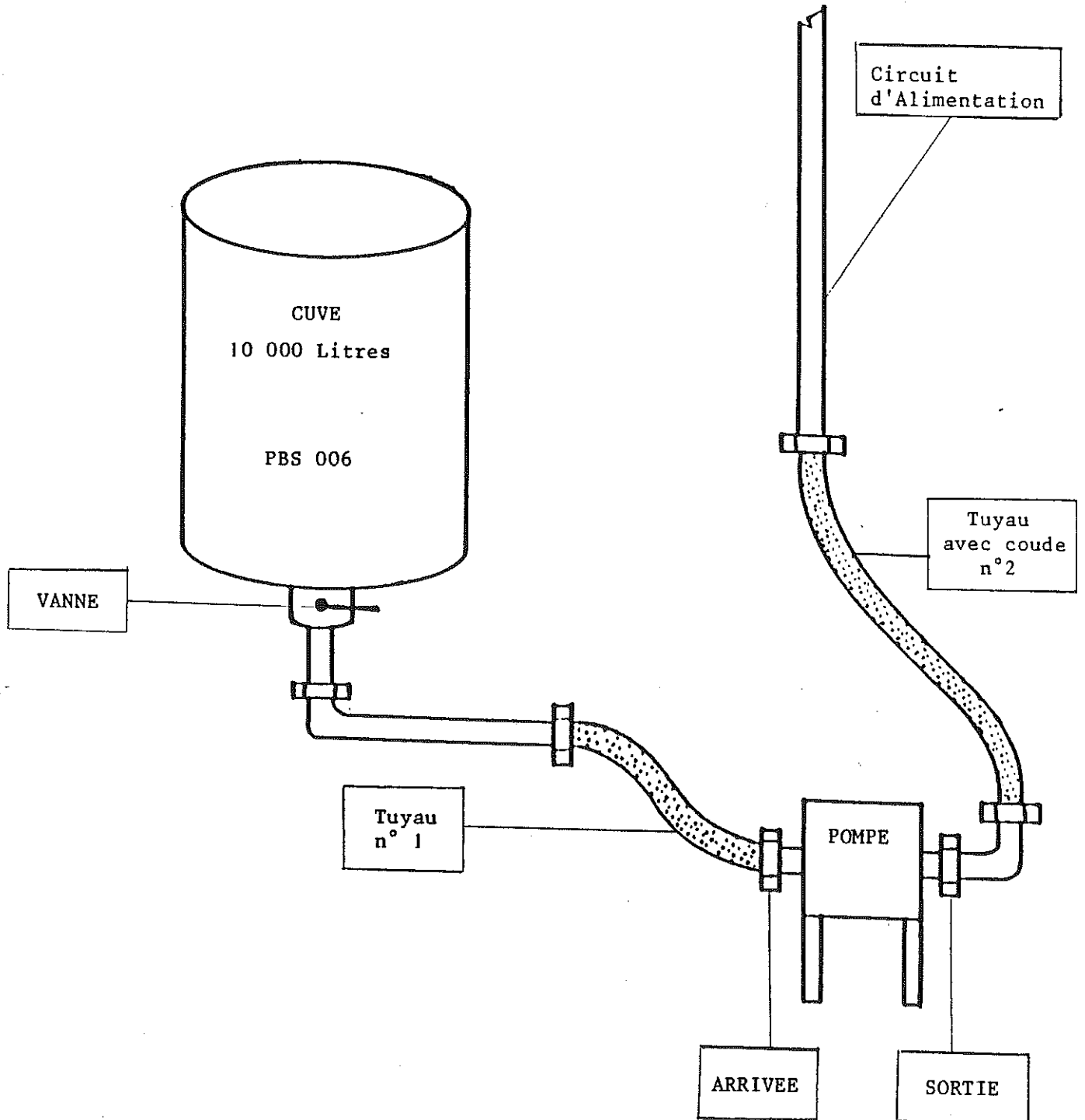


Schéma 1  
Atelier sirop

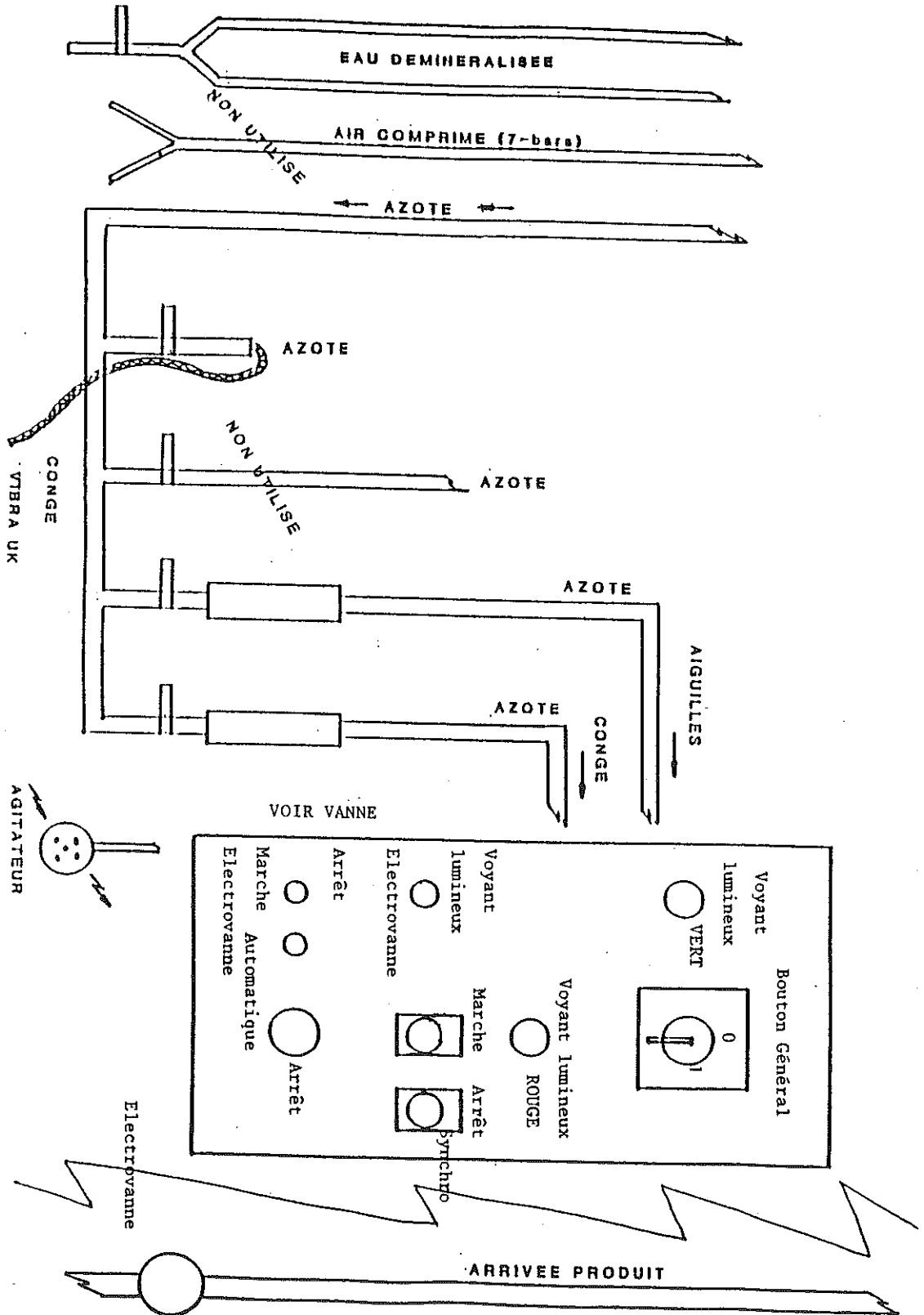


Schéma 2

## FORMOMAC F40

PRODUIT	AGITATION	AZOTE	BAIN D'ACIDE
tao sp 125 mg	avec	avec	
tao sb 250 mg	avec	avec	oui
vibramycine susp	avec	avec	oui
combantrin sb	avec	sans	
vibramycine uk	lente	avec	oui
trixazol sb	avec	sans	
quantrel sb	avec	sans	
fluconazole sp	lente	sans	

Tableau X

2-3 VALIDATION DU NETTOYAGE DE LA FARMOMAC F44

2-3-1 Principe

Un contrôle des eaux de lavage a été effectué à différents stades de nettoyage, afin de détecter d'éventuelles traces de produit et de déterminer les durées de circulation des eaux de lavage au sein de la remplisseuse.

2-3-2 Séquences des nettoyages et prélèvements correspondants

- Produits présentant un colorant dans leur formule et nécessitant un bain d'acide avec une solution d'acide nitrique à 2% : - TAO 250 mg

- VIBRAMYCINE

- 1- eau de ville ----- 1 prélèvement
- 2- bain d'acide ----- 1 prélèvement
- 3- eau de ville ----- 1 prélèvement
- 4- eau déminéralisée ----- 1 prélèvement

- Produits sans colorant et dont les séquences de nettoyage se trouvent simplifiées : - TAO 125 mg

- Combantrin
- Fluconazole
- Triazol
- Quantrel

- 1- eau de ville ----- 1 prélèvement
- 4- eau déminéralisée ----- 1 prélèvement



2-3-3 Résultats

T A O 250 MG	
LOT 0002	
DATE : 27/04/90	
PRELEVEMENTS	RESULTATS
1	22 mcg/ml
1'	5,3 mcg/ml
2	3 mcg/ml
3	non détecté

1 : 1/4 d'heure de circulation d'eau de ville

1' : 1/2 heure de circulation d'eau de ville

2 : 1/2 heure de circulation d'eau de ville après bain d'acide

3 : 1/2 heure de circulation d'eau déminéralisée

T A O 250 MG	
LOT 0003	
DATE : 19/06/90	
PRELEVEMENTS	RESULTATS
1	1,2 mcg/ml
1'	1 mcg/ml
2	non détecté
2'	non détecté
3	non détecté
3'	non détecté

- 1 : 1/4 d'heure de circulation d'eau de ville  
1' : 1/2 heure de circulation d'eau de ville  
2 : 1/4 heure de circulation d'eau de ville après bain d'acide  
2' : 1/2 heure de circulation d'eau de ville après bain d'acide  
3 : 1/4 heure de circulation d'eau déminéralisée  
3' : 1/2 heure de circulation d'eau déminéralisée

T A O 125 MG	
LOT 0003	
DATE : 14/05/90	
PRELEVEMENTS	RESULTATS
1	50 mcg/ml
1'	16 mcg/ml
2	3 mcg/ml
2'	non détecté

1 : 1/4 d'heure de circulation d'eau de ville

1' : 1/2 heure de circulation d'eau de ville

2 : 1/4 heure de circulation d'eau déminéralisée

2' : 1/2 heure de circulation d'eau déminéralisée

T A O 125 MG	
LOT 0004	
DATE : 28/05/90	
PRELEVEMENTS	RESULTATS
1	5,2 mcg/ml
1'	2,5 mcg/ml
2	1,9 mcg/ml
2'	non détecté
2''	non détecté

1 : 1/4 d'heure de circulation d'eau de ville

1' : 1/2 heure de circulation d'eau de ville

2 : 1/4 heure de circulation d'eau déminéralisée

2' : 20 minutes de circulation d'eau déminéralisée

2'' : 1/2 heure de circulation d'eau déminéralisée

T A O 125 MG	
LOT 0005	
DATE : 14/06/90	
PRELEVEMENTS	RESULTATS
1	non détecté
1'	non détecté
2	non détecté
2'	non détecté

- 1 : 1/4 d'heure de circulation d'eau de ville
- 1' : 1/2 heure de circulation d'eau de ville
- 2 : 1/4 d'heure de circulation d'eau déminéralisée
- 2' : 1/2 heure de circulation d'eau déminéralisée

#### 2-3-4 Commentaires des résultats

TAO 125 mg lot 0003 - 0004 - 0005

Les résultats des contrôles montrent que les nettoyages sont concluants compte tenu du fait qu'aucune trace n'est détectée au niveau des derniers prélèvements de chacun des 3 lots.

La procédure de nettoyage après conditionnement de TAO 125 mg se trouve donc validée.

TAO 250 mg lot 0002 - 0003

Aucune trace de TAO n'est détectée au niveau des derniers prélèvements des 2 lots.

La validation pourra être établie seulement au vu des résultats des prélèvements de TAO 250 lot 0004.

#### 2-3-5 Conclusion

Les résultats des prélèvements les plus récents (TAO 250 lot 0003 - TAO 125 lot 0005) montrent que très rapidement on ne détecte plus de trace de sirop.

Il me semble qu'il serait intéressant dans un avenir proche d'effectuer une nouvelle validation sur trois lots et que très certainement nous pourrions envisager une réduction des temps de nettoyage.

2-4 FICHE DE DEMANDE DE LIVRAISON DU CONDITIONNEMENT A LA QUARANTAINE

ATELIER DE CONDITIONNEMENT

DEMANDE DE LIVRAISON DU CONDITIONNEMENT A LA QUARANTAINE

Date :

Nom du produit semi-fini ou article de conditionnement :

Numéro de lot :

Visa du demandeur :

-----

Nombre de contenants :

Visa de la quarantaine :

-----

CONTROLE DE LA LIVRAISON SUR LIGNE DE CONDITIONNEMENT

Date :

Nom du produit semi-fini ou article de conditionnement :

Numéro de lot :

Nombre de contenants :

Visa du réceptionnaire :

2-5 PROCEDURE DE VALIDATION DES FINS DE JOURNEES DES REMPLISSAGES  
SIROPS

Fins de journées remplissage sirops

1°- Méthodologie

\* Le soir

- arrêt de l'électrovanne
- vidange de la cuve de la Farmomac au tiers de sa capacité
- descente des aiguilles dans des éprouvettes remplies d'eau déminéralisée
- arrêt de l'agitation dans la cuve
- fermeture la plus hermétique possible de la cuve avec un ruban adhésif
- ouverture du robinet d'azote si nécessaire (cf Tableau X)

\* Le matin

- agitation de la cuve de stockage et de la cuve de la Farmomac
- mise en route de l'électrovanne pour faire un appel de sirop
- poursuite de l'agitation pendant au minimum 15 minutes
- début de remplissage

2°- VALIDATION

a- Lots concernés

Il sera effectué sur trois lots de chaque produit :

TAO 125 mg lots 0002 - 0003 - 0004

TAO 250 mg lots 0002 - 0003 - 0004

Combantrin lots 0004 - 0005 - 0006

Vibramycine

Triazol

Quantrel



b- Prélèvements

3 flacons seront prélevés au cours des 50 premiers litres de remplissage (début, milieu, fin).

Ils seront précisément étiquetés et portés au laboratoire de contrôle

c- Contrôle d'homogénéité additionnelle

**TROISIEME PARTIE**

**QUALITE ET FORMATION DU PERSONNEL**

## **1- NECESSITE D'UNE FORMATION AUX BPF DANS L'ATELIER**

### **1-1 RAPPORTS DE SUIVI DE QUALITE**

L'étude de ces rapports laisse apparaître un certain nombre d'oublis, d'erreurs, et surtout une mauvaise utilisation des documents.

Quelques exemples :

- VIBRA N B/5 lot 0004 KRONOS

Compostage du n° de lot - péremption sur la partie de l'étui "de travers".

Vérification de 7 palettes.

- FELDENE IM lot 0001 HAPA

Erreur d'impression détectée par l'atelier (mention 0001 au lieu de 9502).

Retraitement de 55200 ampoules déjà étiquetées.

- TAO 500 mg B/16 lot 0004 IMA C60

Gaufrage de "war" au lieu de mar en début de lot.

Reconditionnement de 7 cartons.

- DIFLUCAN 150 mg B/1 gélules Export Suisse NOACK

Absence de la mention du pays de destination sur les caisses américaines.

- TRIFLUCAN 50 mg B/100 NOACK DPN

Oubli du prospectus.

- FELDENE 20 mg B/15 gélules lot 0003 KING

Oubli de la vignette "échantillon médical gratuit".

- TERRAMYCINE pommade 15 g lot 9013

Détection par le magasin produits finis d'étuis abimés.

Retour à l'atelier de conditionnement de l'équivalent de 2 palettes pour tri à 100% et reconditionnement des boites abimées.

- FELDENE 10 mg gélules lot 9006

Détection par l'atelier au cours de revignetage au nouveau taux de TVA

de 2117 étuis déchirés.

Une formation aux BONNES PRATIQUES DE FABRICATION permettrait de sensibiliser le personnel à toutes ces erreurs et permettrait vraisemblablement de limiter ces pratiques de mauvaise fabrication.

### 1-2 RESULTATS D'AUTO-INSPECTIONS

Les résultats des auto-inspections effectuées au conditionnement ces derniers mois, montrent essentiellement des problèmes au niveau de l'étiquetage : absence d'étiquetage notamment sur les bacs alibert, non identification de certains placards, matériel non identifié.

### 1-3 ANALYSE DES RETOURS PAR LE PLANNING

Depuis quelques mois les retours clients sont analysés par le planning, lequel publie chaque période un suivi de la non qualité. Cette démarche a pour but de permettre à l'atelier de conditionnement une action corrective dans les limites de ses possibilités.

Quelques exemples :

- VIBRA N 100 mg B/5 lot 9008  
23 vignettes manquantes.
- FELDENE IM B/2 lot 9017  
8 boîtes sans vignettes.
- VIBRA N 100 mg B/5 FWA lot 0003  
60 unités manquantes dans un préemballage.

Dans l'analyse de ces retours, il ne faut pas perdre de vue que, même s'ils sont peu nombreux par rapport aux quantités conditionnées, ils ne constituent pas pour cela un bon indicateur de la qualité. En effet, certains clients font des réclamations, d'autres changent tout simplement de produit.

#### 1-4 ANALYSE D'UN RETOUR DE MH INDUSTRIE

MH INDUSTRIE est une société qui réalise pour PFIZER l'encartonnage du COMBANTRIN 250 MG à croquer.

Nous expédions les blisters unitaires en vrac, sans effectuer de tri. Dans un deuxième temps, MH INDUSTRIE nous renvoie les blisters défectueux issus de leur contrôle.

A partir de l'analyse que j'ai réalisée sur le lot 9005 de COMBANTRIN 250 mg, un certain nombre de remarques peuvent être faites :

Nombre de blisters retournés par MH INDUSTRIE : 564 blisters.

- 111 blisters présentant un corps étranger de type : cheveux, poil, fibre textile.
- 146 blisters dont les comprimés sont cassés ou ébréchés.
- 203 blisters dont les comprimés présentent un point noir.
- 46 blisters défectueux : mal découpés, alvéoles mal centrées.
- 23 blisters vides.
- 35 autres, dont le défaut est relativement difficile à percevoir.

Ces résultats ne sont pas étonnants outre mesure, compte tenu de la façon dont sont portés les vêtements protecteurs :

- cheveux dépassant sous la charlotte,
- blouses mal boutonnées,
- masques mal positionnés.

#### 2- POURQUOI UNE FORMATION AUX BPF DANS L'ATELIER DE CONDITIONNEMENT ?

C'est tout simplement parce que les BPF disent qu'il faut donner une formation au personnel et qu'il faut la contrôler.

La formation, c'est un bon moyen pour faire passer le message BPF.

Le but des BPF est de maîtriser et de contrôler la qualité.

La qualité se construit suivant : - des principes,  
- des règles,  
- des instructions...

et la maîtrise de la qualité s'obtient en créant l'esprit de la qualité. La formation agit très directement sur la motivation du personnel et permet d'élever le niveau moyen de l'entreprise.

Le personnel motivé deviendra plus apte à prendre des responsabilités et l'aboutissement final sera sans aucun doute la réduction des pertes et l'augmentation de la productivité.

Un personnel motivé acceptera beaucoup plus facilement de se trouver devant l'obligation et la nécessité morale et intellectuelle de remplir son devoir et de tenir ses engagements, pour ensuite subir éventuellement les conséquences de ses actes et en répondre.

Au niveau des agents de maîtrise, il y a de fortes chances pour que l'on reçoive des échos favorables prouvant que la formation a amélioré la majorité du personnel (16).

### **3- PRESENTATION DE LA FORMATION**

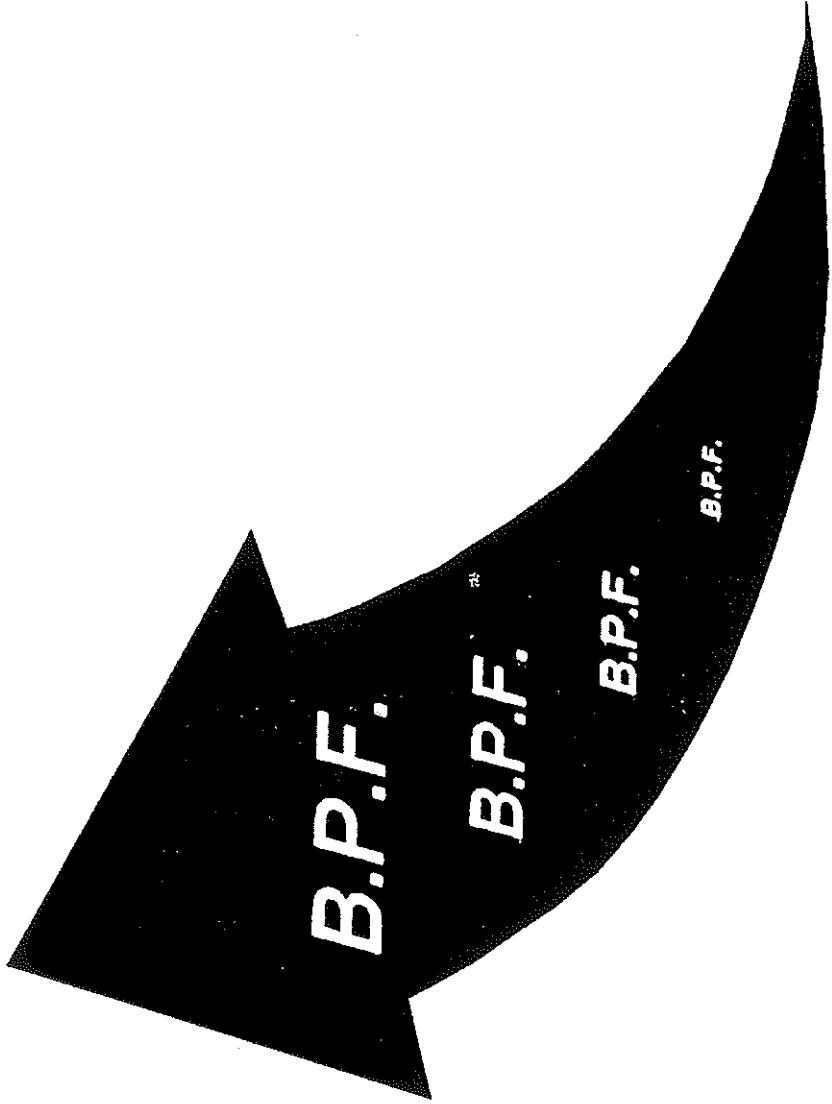
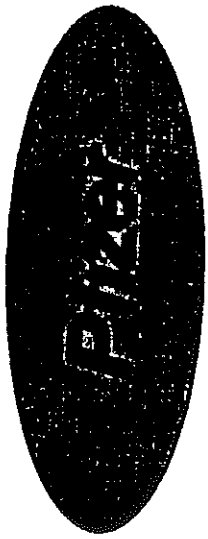
Cette formation a été préparée à partir des modules IFIF existants dans la société. Elle est constituée de 5 audiovisuels, de transparents, de jeux, de questionnaires destinés à mesurer l'acquis avec les réponses aux questions posées.

Les transparents ont été rédigés en tenant compte des exemples vécus dans l'atelier de conditionnement.

Présentation des transparents : cf documents ci-après.

**LES BONNES PRATIQUES  
DE FABRICATION**

**B . P . F .**





**LE MONDE MODERNE EVOLUE TRES VITE...**

**LES RELATIONS INTERNATIONALES S'INTENSIFIENT...**

**NOUS VIVONS UNE PERIODE DE GRANDES MUTATIONS**

**QUI NE DOIVENT SE FAIRE QU'EN RESPECTANT DE GRANDES**

**REGLES DE TYPE INTERNATIONAL**

**L'INDUSTRIE DU MEDICAMENT N'ECHAPPE PAS A**

**CETTE EVOLUTION !**

**SA VOCATION EST DE CONCEVOIR,**

**ESSAYER,**

**PRODUIRE,**

**CONTROLLER,**

**ET DIFFUSER DES PRODUITS PUISSANTS,**

**EFFICACES,**

**ET DONT LA CONSOMMATION INTERNATIONALE S'INTENSIFIE**

**CES CONDITIONS NOUVELLES ONT CONDUIT NOTRE  
PROFESSION A CREEER LE CONCEPT INTERNATIONAL DES  
BONNES PRATIQUES DE FABRICATION DONT L'APPLICATION  
CORRECTE ENTRAINE L'OBTENTION D'UN VERITABLE  
"PASSEPORT INTERNATIONAL" POUR LE MEDICAMENT**

**CETTE "CROISADE" VERS LA QUALITE PAR LES B.P.F.**

**A FAIT SON CHEMIN DEPUIS DES ANNEES :**

**- SEPTEMBRE 1971 A GENEVE**

**- 1985 EDITION DU "GUIDE VERT" EN FRANCE**

**- JANVIER 1989 EDITION DU GUIDE C.E.E DES B.P.F.**

**A LA SUITE DE LA DECISION DU 18 NOVEMBRE 1988**

**DU CONSEIL DES MINISTRES DE RENDRE OBLIGATOIRE**

**LE RESPECT DES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION**

**DANS LA C.E.E. A PARTIR DU 1er JANVIER 1992**

**CE GUIDE EUROPEEN A ETE PREPARE PAR UN GROUPE  
D'INSPECTEURS CHARGES DE L'INSPECTION DE L'INDUSTRIE  
PHARMACEUTIQUE EN VUE DE PORTER A LA CONNAISSANCE  
DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE ET DES SERVICES  
NATIONAUX D'INSPECTION LA POSITION DES AUTORITES  
SUR CE QU'IMPLIQUE LE RESPECT DES BONNES  
PRATIQUES DE FABRICATION**

## RESUMONS L'ESPRIT DES B.P.F.

LES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION SONT CONSTITUEES PAR  
UN ENSEMBLE DE REGLES VENANT DE L'EXPERIENCE DE TOUTE UNE  
PROFESSION AVEC POUR BUT D'AMENER CHACUN D'ENTRE NOUS A SE  
REMETTRE EN CAUSE ET S'ORGANISER, EN FONCTION SE SA  
SPECIFICITE PROFESSIONNELLE, POUR MAITRISER LA QUALITE.  
DANS DES BATIMENTS BIEN CONCUS...  
ET DANS DES LOCAUX APPROPRIES ET TENUS EN ETAT...  
UN PERSONNEL MOTIVE ET BIEN FORME...  
UTILISERA UN MATERIEL ADAPTE AUX BESOINS, QUALIFIE ET VALIDE  
POUR FABRIQUER SUIVANT DES PROCEDURES BIEN DEFINIES...  
DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES DONT LA QUALITE SERA CONTROLEE.

PROGRAMME du 1er MODULE DE FORMATION A.U.N. B.P.F.

1. LE MEDICAMENT EN TOUTE CONFIANCE : POURQUOI ?
2. LE MEDICAMENT : UN PRODUIT PAS COMME LES AUTRES
3. LE MEDICAMENT : UN PROTOTYPE EXPERTISE
4. LE MEDICAMENT : SA FABRICATION OU

LA REPRODUCTION INDUSTRIELLE DU PROTOTYPE

5. LE MEDICAMENT EN TOUTE CONFIANCE : PARCE-QUE !

- 1 -

**LE MEDICAMENT EN TOUTE CONFIANCE :**

**POURQUOI ?**





Depuis toujours, l'homme a eu recours aux drogues médicinales.



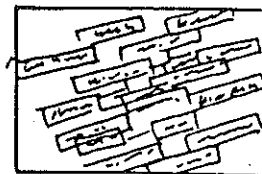
Que ce soit sous forme de remèdes, de potions ou d'élixirs de toutes sortes.



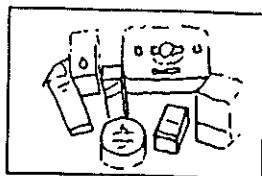
Son choix s'est longtemps limité à quelques préparations effectuées en petites quantités par un pharmacien dans son officine.



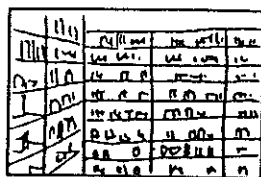
Leurs fabrications étaient limitées, et les principes actifs provenaient essentiellement de la nature.



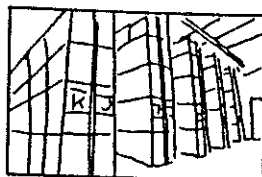
Vers la fin du XIX<sup>e</sup> siècle, apparaissent les premières spécialités pharmaceutiques.



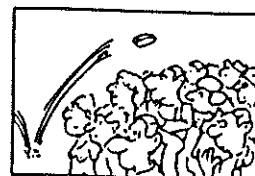
dont quelques-unes sont encore connues de nos jours.



Actuellement, il en existe plusieurs milliers à travers le monde.



« Une préparation faite pour quelques individus il y a un siècle, se trouve aujourd'hui distribuée en millions d'exemplaires ».



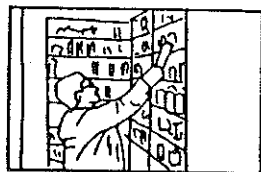
Cela représente beaucoup d'avantages pour la santé de chacun, mais aussi un risque déçu en cas « d'anomalies » !



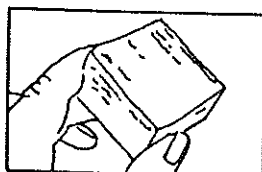
Le patient qui utilisera un médicament particulier, le fera en toute confiance.



sans vérifier le produit qu'il a entre les mains.



Le pharmacien qui délivre les médicaments, le fera en toute confiance.



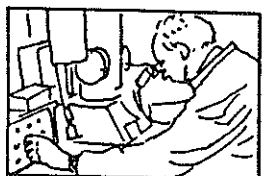
sans contrôler la composition et le dosage de ce produit.



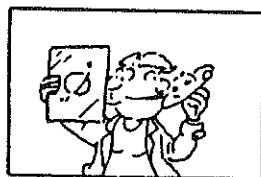
Le médecin qui prescrit un traitement, le fera en toute confiance.



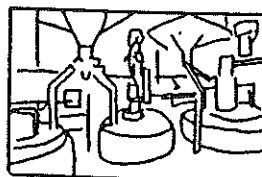
sans douter de l'efficacité du médicament.



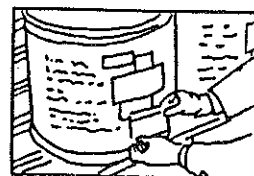
Le chercheur qui met au point un nouveau principe actif, le fera en toute confiance.



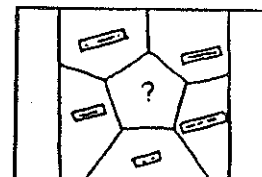
assuré que le médicament sera la reproduction exacte et sans erreurs de son prototype.



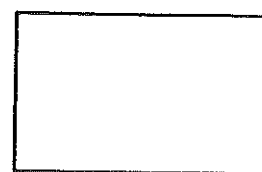
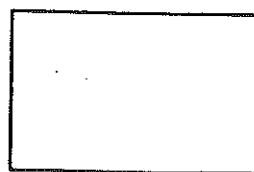
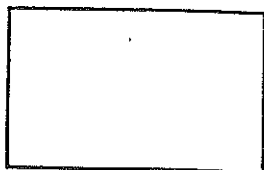
L'industriel qui fabrique ce médicament, le fera en toute confiance.



ayant pris toutes les mesures nécessaires pour s'assurer de la meilleure qualité possible de fabrication.

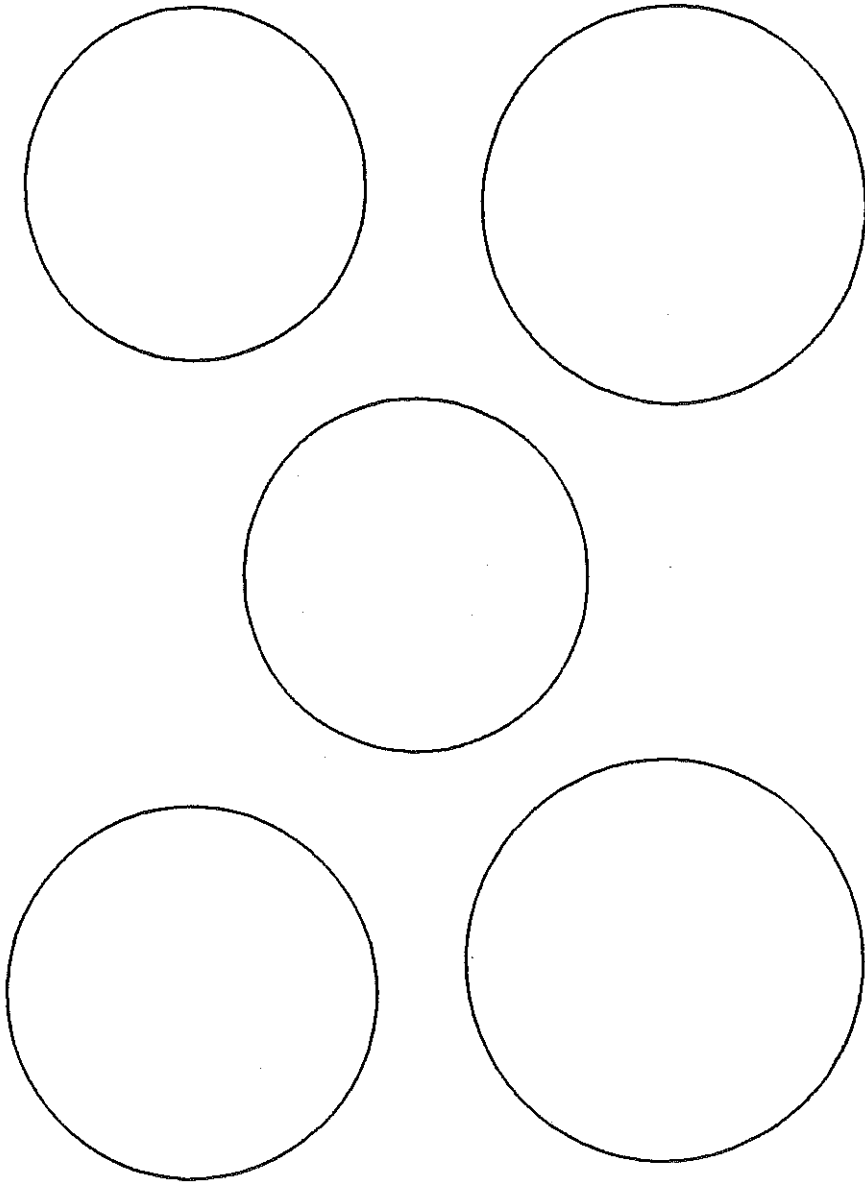


Mais sur quoi repose toute cette confiance ?



L E M E D I C A M E N T E N T O U T E C O N F I A N C E  
P O U R Q U O I ?

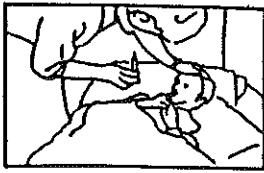
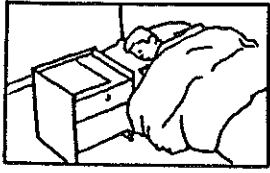
**QUI FAIT CONFIANCE A LA QUALITE  
DE NOS PRODUITS ?**



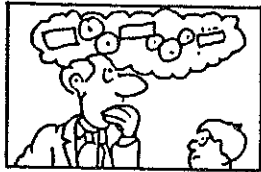
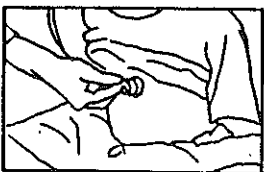
- II -

**LE MEDICAMENT :**

**UN PRODUIT PAS COMME LES AUTRES**



Eh bien, docteur...  
Qu'est-ce qu'il a, mon garçon ?



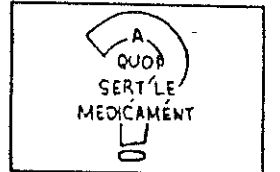
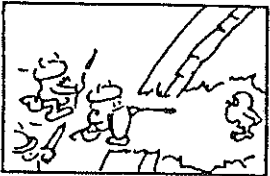
Madame, l'examen des signes de sa maladie vont me permettre d'établir un diagnostic.

Ces signes, ou symptômes, apparaissent principalement sous forme de rougeurs, gonflement, douleurs, fièvre...

Le diagnostic de la maladie va permettre au médecin de choisir le traitement le plus approprié à guérir l'enfant.

Il tiendra compte :  
— du type de maladie et de l'importance de l'infection ;

→ de l'âge et de l'état du malade ;



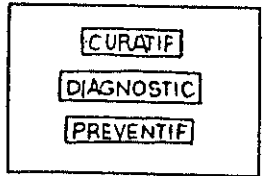
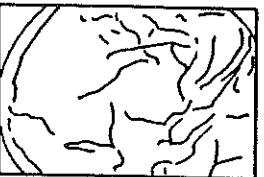
— ainsi que de l'affaiblissement de l'organisme occupé à lutter contre la maladie.

En effet, l'organisme se défend toujours, mais ses moyens sont souvent insuffisants. Les systèmes d'auto-défense sont débordés.

Ils ont besoin d'être aidés de l'extérieur par des produits appropriés, que l'on appelle les médicaments.

Lorsqu'il s'agit de guérir ou de soulager, ces médicaments sont dits curatifs ;

mais ils peuvent avoir d'autres fonctions.



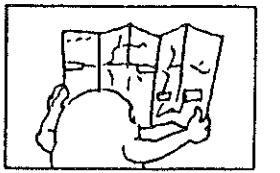
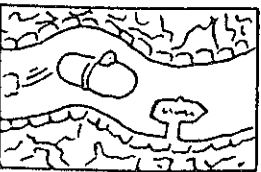
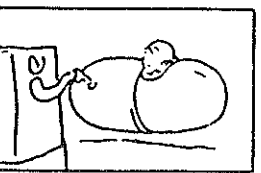
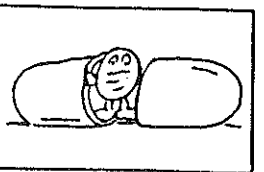
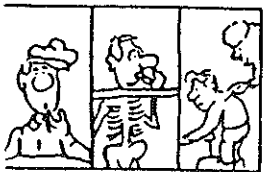
Le radiologue qui utilise régulièrement des produits de contraste pour pratiquer certains examens,

se sert de médicament de diagnostic.

La personne chargée de vacciner des enfants utilise quant à elle un médicament préventif,

c'est-à-dire un produit destiné à immuniser l'organisme contre certaines maladies.

Dans chacun de ces cas, le médicament possède une action particulière.



c'est-à-dire qu'il est actif dans une indication bien définie.

Cette activité est due au principe actif contenu dans chaque médicament.

Celui-ci est souvent mélangé à d'autres produits, les excipients et les adjuvants, qui lui donneront sa forme,

et faciliteront son administration en lui permettant d'agir là où il faut.

Le médicament est une composition possédant des propriétés particulières à l'égard de l'organisme humain.

## LE MÉDICAMENT :

UN PRODUIT PAS COMME LES AUTRES

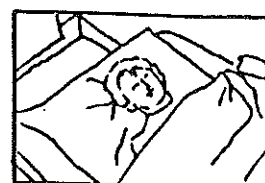
# LE MEDICAMENT : un produit pas comme les autres



Pour votre garçon... voilà !  
Je vous prescris ces quelques médicaments qui le remettront d'aplomb.



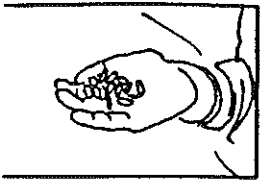
Vous présenterez cette ordonnance à votre pharmacien.



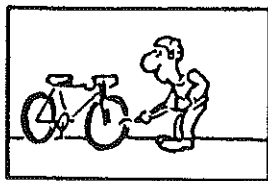
— J'ai encore mal, maman.  
Le docteur ne m'a pas guéri.



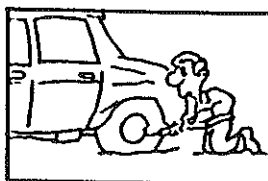
— Non ! Le docteur a examiné de quoi tu souffrais pour te prescrire un traitement.  
C'est le médicament qui va t'aider à guérir.



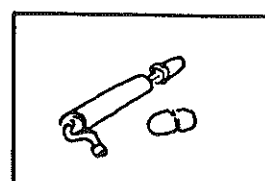
— Alors, je vais en prendre beaucoup pour guérir plus vite !



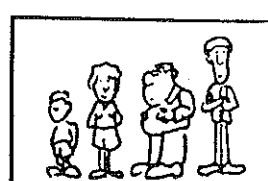
Non.  
Imaginez que le médicament puisse être comparé à une pompe à vélo !



Il faudra beaucoup plus d'air pour regonfler la roue d'une voiture que celle d'une bicyclette.



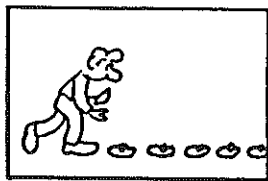
Eh bien, pour le médicament, c'est la même chose !



Il faudra une dose adaptée au patient, selon son âge, son sexe, son poids...



De plus, certains médicaments agissent rapidement mais pendant une courte durée par exemple,



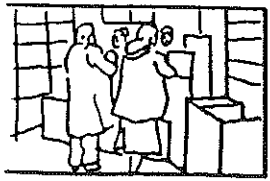
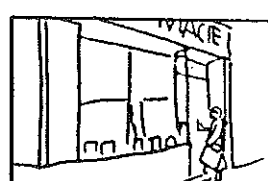
alors que d'autres ne feront effet que si l'on en prend un certain nombre, réparti dans la journée ou sur plusieurs jours.



Le fabricant précise les doses usuelles à utiliser pour ces raisons.  
Trop peut être dangereux ; Pas assez est inefficace.



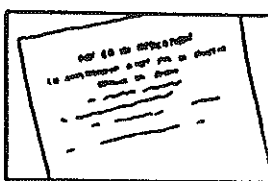
D'où la nécessité de respecter scrupuleusement la prescription et la posologie indiquées sur l'ordonnance.



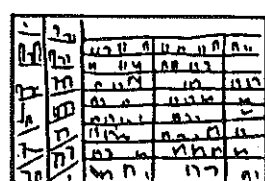
L'ordonnance est obligatoire pour la plupart des traitements ;



parce que la délivrance de médicaments est soumise à une réglementation, tout comme sa fabrication.



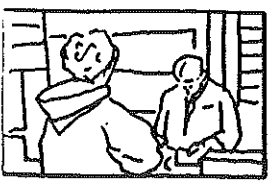
En effet, le médicament n'est pas un produit comme les autres.



Sa délivrance est soumise à un certain nombre de règles qui garantissent la qualité de son usage.



— Il doit être prescrit par un médecin qui aura préalablement établi un diagnostic.



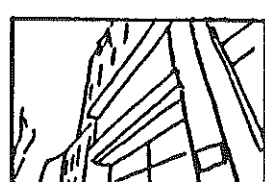
— Il doit être délivré par un pharmacien qui s'assurera de la bonne compréhension de la prescription.



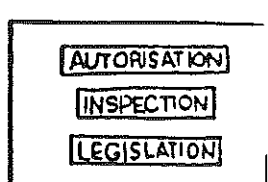
Celui-ci enregistrera dans un ordonnanceur la délivrance de certains médicaments.



qui ne pourront être renouvelés que dans certaines conditions.

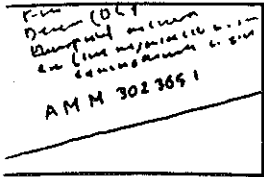


Ces garanties sont contrôlables en permanence, et à tout niveau par les Pouvoirs publics.

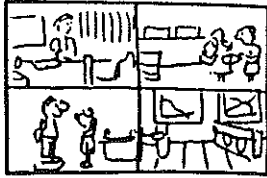


qui réglementent la pratique de la médecine et de la pharmacie.

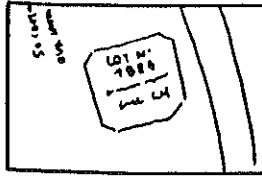
# LE MEDICAMENT : un produit pas comme les autres



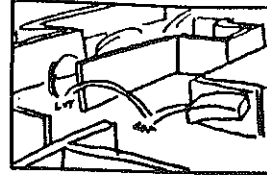
Savez-vous que chaque spécialité pharmaceutique doit posséder une autorisation de mise sur le marché, avant d'être commercialisée ?



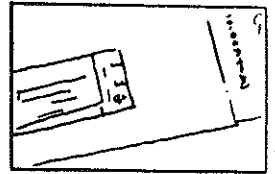
Celle-ci sera délivrée après de nombreuses années de recherches qui auront permis de trouver, de définir et d'expérimenter un nouveau principe actif.



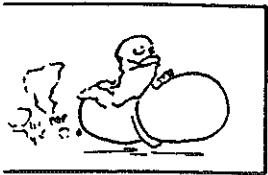
De plus, chaque conditionnement devra porter un numéro de lot qui identifiera la fabrication.



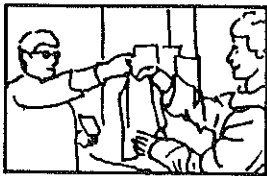
et permettra de suivre sa distribution et son utilisation.



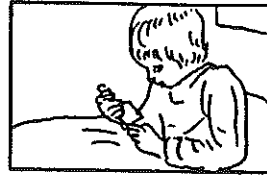
Enfin, une date limite d'utilisation indiquera le moment au-delà duquel le médicament



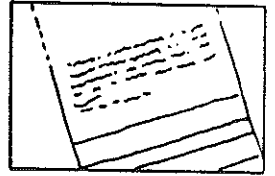
perdra progressivement son efficacité en se dégradant.



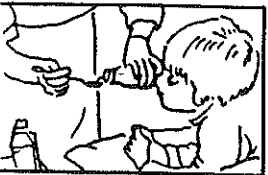
Voilà ! Respectez bien le traitement et dans quelques jours, votre enfant devrait aller mieux.



— Hum... Du sirop à la fraise... donne ! donne que j'y goûte !



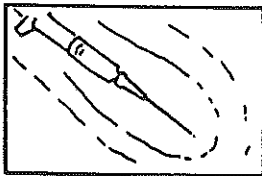
— Non ! ce n'est pas parce qu'il a un bon goût que c'est une friandise ! Il faut respecter l'indication du docteur.



Le goût de fraise est destiné à dissimuler une saveur désagréable.



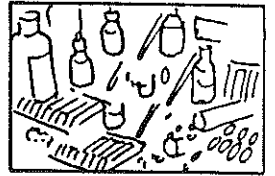
D'ailleurs, je me souviens quand j'étais jeune... les grimaces que je faisais.



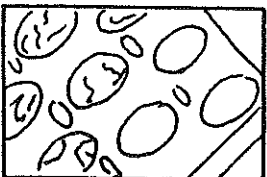
— Et puis... J'espère qu'il n'y a pas de piqûres ?



Tu sais, là aussi, ça a beaucoup évolué. Maintenant, il y a d'autres formes pharmaceutiques qui facilitent l'utilisation des médicaments.



Et ça... Du'est-ce que c'est ?



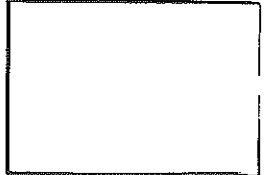
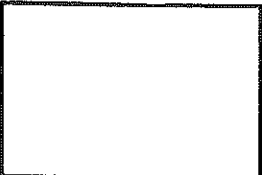
Ça ! C'est pour protéger chaque comprimé jusqu'au moment de son utilisation.



Vois-tu, tout est fait pour assurer la qualité du médicament.



Ouais... ceux qui font ça, y sont super !

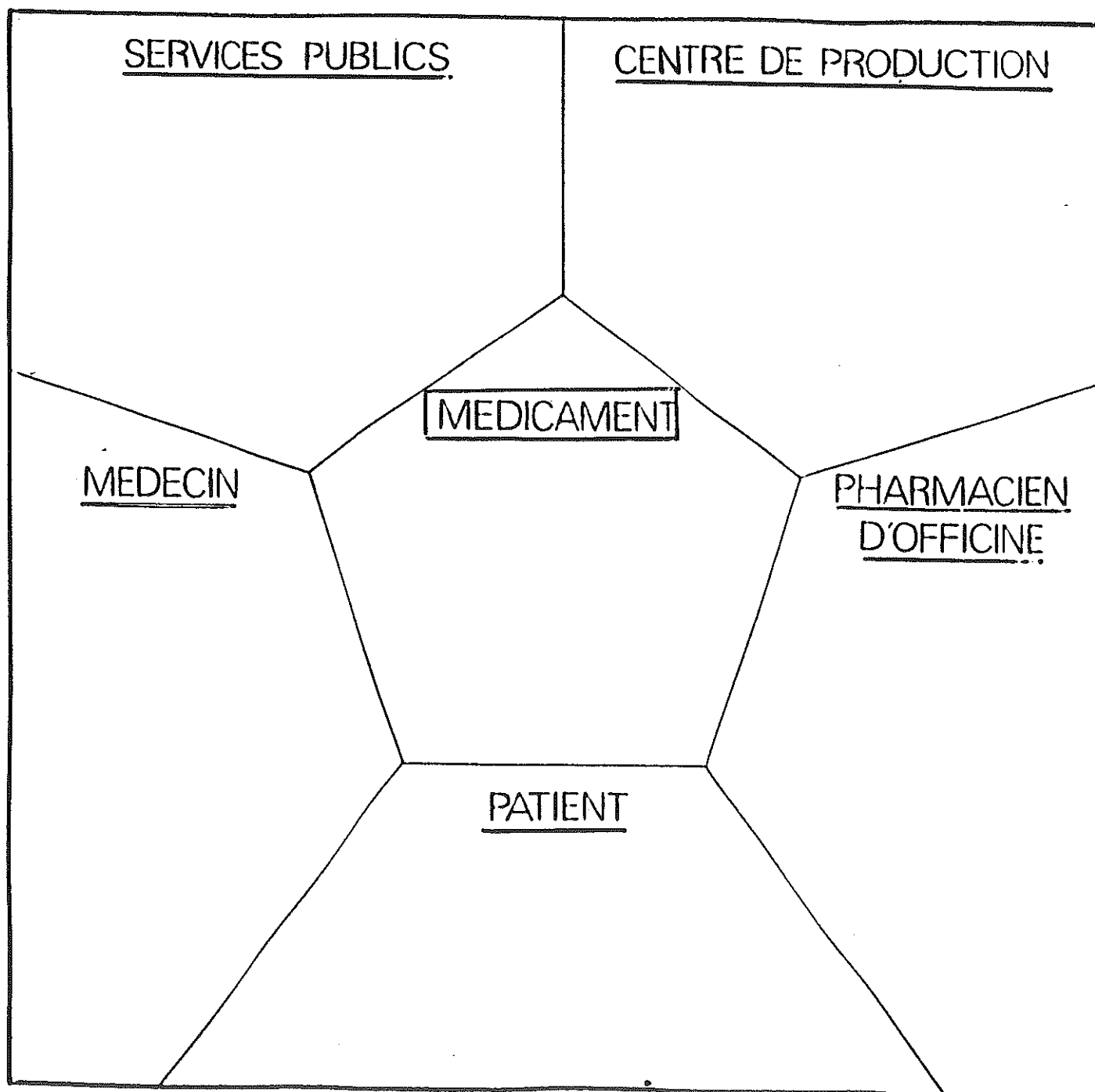


Répartir les différents termes figurant ci-dessous dans le tableau, en fonction de leur signification première. Chaque mot ne devra figurer que dans une seule case, celles-ci pouvant contenir plusieurs mots différents.

Administration  
A.M.M.  
Auto-défense  
Composition  
Consultation ou visite  
Curatif  
Diagnostic  
Dose  
Délivrance

Effets thérapeutiques  
Excipients  
Fabrication  
Formes pharmaceutiques  
Inspection  
Lot  
Mise au point  
Officine  
Ordonnance

Ordonnancier  
Péremption  
Posologie  
Préventif  
Principe actif  
Réglementation  
Soigner  
Symptômes  
Traitement



**MENTIONS OBLIGATOIRES SUR UN CONDITIONNEMENT**  
(Code de la Santé publique article R.5143)

A partir de la boîte de médicament qui vous a été remise, veuillez noter les mentions que vous lisez dans la colonne B et cochez l'article du conditionnement où vous avez trouvé ces mentions colonnes C, D, E ou F.

A <u>Mentions obligatoires</u>	B <u>Mentions lues sur le conditionnement</u>	C • Etui	D • Vignette	E • Notice	F • Autre
1 <u>Nom du produit</u>					
2 <u>Forme pharmaceutique</u>					
3 <u>Composition qualitative et quantitative en principes actifs par unité de prise</u>					
4 <u>Voie d'administration</u>					
5 <u>Date limite d'utilisation, dans quelles conditions</u>					
6 <u>Nom et adresse du responsable de la mise sur le marché</u>					
7 <u>Numéro d'identification de l'autorisation de mise sur le marché</u>					
8 <u>Numéro de lot de fabrication</u>					
9 <u>Posologie</u>					
10 <u>Précautions particulières de conservation</u>					



- III -

**LE MEDICAMENT :**

**UN PROTOTYPE EXPERTISE**

**LE PRINCIPE ACTIF EST LA SUBSTANCE QUI POSSEDE LES  
PROPRIETES THERAPEUTIQUES**

**IL NE SUFFIT PAS D'AVOIR DECOUVERT UN PRINCIPE ACTIF  
POUR ETRE AUTORISE A METTRE SUR LE MARCHÉ UN  
MEDICAMENT QUI LE CONTIENT !!**

**IL FAUT CONSTITUER UN DOSSIER DE PREUVES :**

**C'EST LE DOSSIER D'A.M.M.**

# RECHERCHE

**PROUVER QUE L'ON CONNAIT BIEN LE PRINCIPE ACTIF**

- \* **SES PROPRIETES PHYSIQUES ET CHIMIQUES**
- \* **SA METHODE DE FABRICATION**

**LAQUELLE DOIT ETRE TOUJOURS ETRE IDENTIQUE**

- \* **SES METHODES D'ANALYSES PRECISES, ECRITES  
ET REPRODUCTIBLES**

# PHARMACODYNAMIE

**PROUVER QUE LA SUBSTANCE A UNE ACTION**

- **METTRE EN EVIDENCE SON ACTIVITE**
- **DETERMINER SON OU SES LIEUX D'ACTION**
- **CONNAITRE LA VOIE D'ADMINISTRATION, LA DOSE**  
**SUR UNE ,PUIS PLUSIEURS ESPECES ANIMALES.**

# TOXICOLOGIE

**PROUVER QUE L'ON CONNAIT BIEN LES DOSES A PARTIR**

**DESQUELLES IL DEVIENT TOXIQUE**

**"TOUT MEDICAMENT PEUT ETRE UN POISON**

**SELON LA DOSE UTILISEE :**

**ON PARLE DE TOXICITE AIGUE :EN UNE SEULE PRISE**

**ET DE TOXICITE CHRONIQUE EN PLUSIEURS PRISES**

**PENDANT UNE LONGUE PERIODE**



**ENTRE LA DOSE ACTIVE ET LA DOSE TOXIQUE, LA MARGE  
DE SECURITE DOIT ETRE SUFFISANTE.**

**ON DEVRA VERIFIER QU'IL N'Y A PAS DE CONSEQUENCES**

**DANGEREUSES A DOSE THERAPEUTIQUE NORMALE**

- étude de la cancérogenèse : développement de tumeurs
- étude de la tératogénèse : anomalie du fœtus
- étude de la mutagénèse : anomalie dans la descendance
- étude de la fertilité : influence sur la reproduction
- étude des interactions

# PHARMACOCINETIQUE

**PROUVER QUE L'ON CONNAIT L'A.D.M.E. DU PRINCIPE ACTIF**

**. ABSORPTION**

**COMMENT LE PRINCIPE ACTIF PENETRE DANS L'ORGANISME**

**. DISTRIBUTION**

**OU VA AGIR LE PRINCIPE ACTIF, DANS QUELS ORGANES ?**

**. METABOLISME**

**COMMENT EST-IL TRANSFORME DANS L'ORGANISME ?**

**. ELIMINATION**

**COMMENT EST-IL ELIMINE, SOUS QUELLE FORME,**

**PAR QUELLE VOIE ?**

**GALENIQUE**

**PROUVER QUE L'ON SAIT FABRIQUER**  
**UNE FORME PHARMACEUTIQUE AVEC LE PRINCIPE ACTIF**

- **DEFINIR : LA FORMULE ET LA FORME**
- **JUSTIFIER : LE CHOIX DES EXCIPIENTS**
- **DECRIRE : LES ELEMENTS DE CONDITIONNEMENT**
- **REDIGER : LE PROCEDE DE FABRICATION**  
(matériel nécessaire, environnement, méthodes)
- **PRECISER : LA TAILLE DU LOT , LA COMPATIBILITE**  
**AVEC LES ELEMENTS DU CONDITIONNEMENT**
- **FOURNIR : DOCUMENTS DE FABRICATION INDUSTRIELLE**

• ASSURER : LA QUALITE PAR DEFINITION DES CONTROLES  
A EFFECTUER EN COURS ET EN FIN DE FABRICATION  
ET DE L'APPLICATION DES B.P.F.

• REALISER : LA 1<sup>ere</sup> FABRICATION A REPRODUIRE LORS  
DE LA FABRICATION INDUSTRIELLE : PROTOTYPE  
QUI SERVIRA AUX ESSAIS CLINIQUES

# ANALYTIQUE

**PROUVER QUE L'ON SAIT ANALYSER**

- LES MATIERES 1eres ACTIVES ET EXCIPIENTS
- LES ELEMENTS DE CONDITIONNEMENT
- LES PRODUITS EN COURS DE TRANSFORMATION
- LE PRODUIT FINI
- AVEC DES MATERIELS, DES TECHNIQUES PRECIS ET  
AUX RESULTATS REPRODUCTIBLES

**PROUVER QUE LES PROPRIETES DU MEDICAMENT  
SE CONSERVENT AU COURS DU TEMPS : STABILITE**



# CLINIQUE

PROUVER L'ACTIVITE EN PROCEDANT A

UNE EXPERIMENTATION SUR DES MALADES ET COMPARER :

- LE PRODUIT A ETUDIER ET UN PRODUIT SIMILAIRE  
DE REFERENCE
- LE PRODUIT A ETUDIER ET UN PRODUIT INACTIF(placebo)
- DANS PLUSIEURS CENTRES EN RAPPORT AVEC MEDECIN,  
PHARMACIENS HOSPITALIERS,EXPERTS CONNAISSANT  
LE DOSSIER

**ELEMENTS DU DOSSIER DE DEMANDE D'A.M.M.**

**I- DOSSIER SCIENTIFIQUE (QUALITE DE CONCEPTION)**

- 1. RECHERCHE**
- 2. PHARMACODYNAMIE**
- 3. TOXICOLOGIE**
- 4. PHARMACOCINETIQUE**
- 5. GALENIQUE**
- 6. ANALYTIQUE**
- 7. STABILITE DANS LE TEMPS**

**II- DOSSIER TECHNIQUE (QUALITE DE CONFORMITE)**

**LE FABRICANT DOIT PROUVER QU'IL EST EN MESURE DE S'ASSURER  
QUE CHAQUE LOT SUCCESSIF EST BIEN CONFORME AU LOT D'A.M.M.**

**8. PROCEDE DE FABRICATION ET DE CONTROLE EN COURS  
DE FABRICATION, TAILLE DU LOT, FORMULE, MATERIEL,  
MODE OPERATOIRE.**

**9. ELEMENTS DE CONDITIONNEMENT ASSURANT LA BONNE  
CONSERVATION DU PRODUIT.**

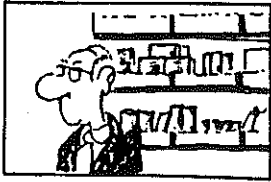
**10. PROCEDES DE CONTROLE DES MATIERES 1eres,  
DES INTERMEDIAIRES DE FABRICATION ET DES PRODUITS  
FINIS (ECHANTILLOTHEQUE).**

**11. DOCUMENTS DE FABRICATION INDUSTRIELLE (instructions)**

**III- DOSSIER D'EXPERTISE ANALYTIQUE**

**VALIDE LE DOSSIER TECHNIQUE EN SE BASANT SUR  
LE DOSSIER SCIENTIFIQUE ET SUR LES TRAVAUX  
PERSONNELS DE L'EXPERT**

# LE MEDICAMENT : un prototype expertisé



Avant d'arriver en officine, un médicament a déjà plusieurs années d'existence derrière lui.



Il a subi suffisamment d'analyses et d'essais pour que sa composition et son action soient parfaitement connues.



« Finit l'époque des remèdes secrets et des potions magiques ! »

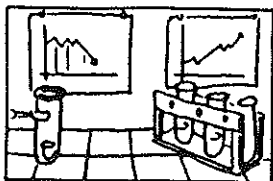


Tout commence dans un laboratoire de recherches, où des équipes extraient, inventent et comparent des substances.

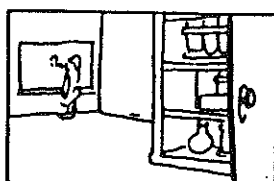


Trouver de nouveaux produits qui puissent être utilisés pour la santé humaine.

Leur but ?



Bien sûr, toutes ces substances ne possèdent pas une activité intéressante.



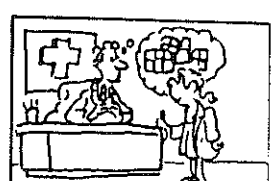
et beaucoup d'entre elles, resteront au fond de l'éprouvette !

SUR 10 000 MOLECULES SYNTHETISEES ENVIRON 20 PASSERONT LE STADE DU DEVELOPPEMENT

Parmi les milliers de molécules synthétisées, il n'en restera que quelques-unes qui permettront de fabriquer un produit pharmaceutique : quelques années plus tard.



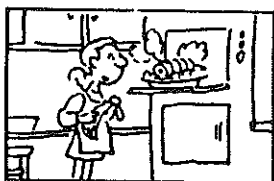
Mais la découverte d'une substance active n'est que la première étape d'un long travail. Il va falloir prouver que les quelques



milligrammes issus de la recherche vont pouvoir être transformés en un médicament actif, fabriqué de façon industrielle.



Comment cela ? Vous n'avez pas confiance dans mon travail !



Voyons, madame... Il vous est déjà arrivé de réussir particulièrement bien un plat cuisiné !



Mais seriez-vous capable de le reproduire plusieurs fois ce suite, en milliers d'exemplaires identiques ?... (Avec les mêmes qualités que votre plat initial, bien sûr !)



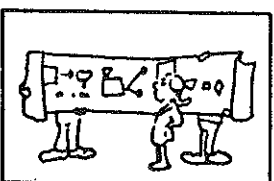
Eh oui... Vous vous rappelez les composants, mais les proportions exactes, et la température, et la durée de cuisson... Pour une grosse unité opératoire, vous n'en savez rien !



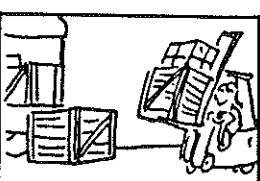
Eh bien, dans l'industrie pharmaceutique, nous devons résoudre les mêmes problèmes.



A la différence près que nous manipulons de faibles doses de matières actives qui peuvent devenir toxiques à fortes doses.



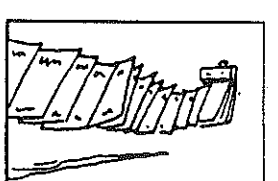
Il faut donc maîtriser parfaitement toutes les caractéristiques du médicament, ainsi que les conditions de sa fabrication.



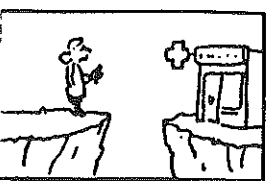
Avant d'en produire industriellement des millions d'exemplaires



Imaginez ce qu'il se passerait si nous n'étions pas sûr du produit que nous fabriquons !



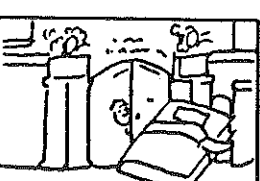
C'est pourquoi la préparation d'un médicament demande plusieurs années de recherches et d'expériences.



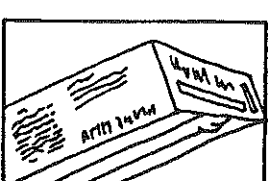
Il ne suffit pas d'avoir découvert un principe actif pour commercialiser un nouveau médicament.



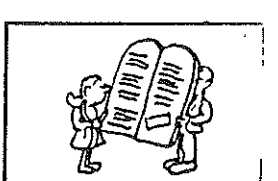
Il faut le soumettre à des experts agréés qui constitueront un dossier de preuves.



Celui-ci est obligatoire et devra être soumis au ministère chargé de la Santé publique pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché.

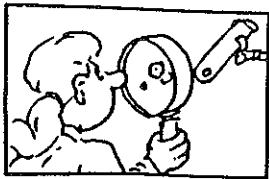
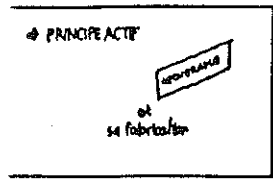


Cette A.M.M. aura un numéro qui devra figurer sur les éléments de conditionnement du médicament.



Les preuves à fournir sont parfaitement définies et correspondent chacune à un objectif précis.

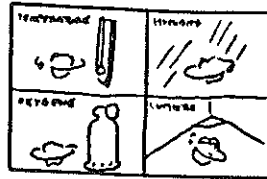
# LE MEDICAMENT : un prototype expertisé



A l'origine de chaque médicament, il y a une substance qui possède une activité thérapeutique.



Ce principe actif est analysé pour en connaître ses caractéristiques physiques,



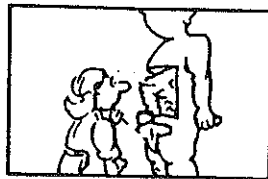
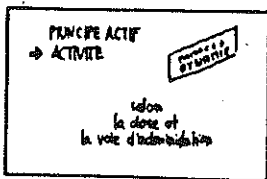
ainsi que ses propriétés chimiques. Celles-ci définissant sa stabilité et ses incompatibilités.



Il faut s'assurer et prouver que l'on pourra le fabriquer régulièrement et conformément au prototype.



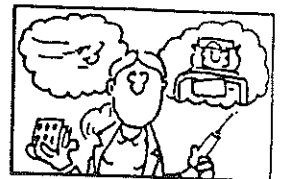
Toute modification de formulation ou de méthode de production, même mineure, sera au préalable testée par un expert, puis clairement indiquée.



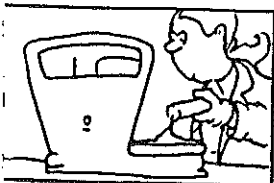
Qui dit principe actif, dit activité. Il faudra donc connaître la manière dont agit cette substance.



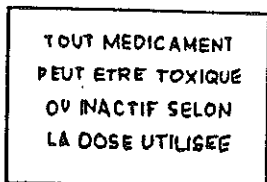
et sur quelle partie de l'organisme s'exerce cette action.



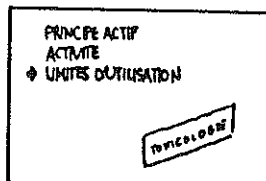
La vitesse de diffusion et d'action ainsi que l'état du malade définiront la voie d'administration la plus appropriée et la durée du traitement.



La dose nécessaire et suffisante pour une action efficace sera soigneusement contrôlée afin d'éviter les effets indésirables.



Ni trop... Ni trop peu !



Il faudra vérifier que la quantité à partir de laquelle la substance est toxique est suffisamment éloignée de la quantité efficace.



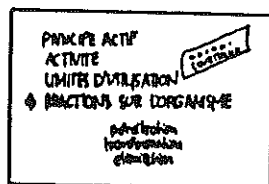
et s'assurer qu'il y a une marge suffisante entre l'action thérapeutique et l'apparition d'effets indésirables.



Ceci sera à examiner sur une durée prolongée :



car il peut y avoir fixation du principe actif dans une partie de l'organisme. Cette accumulation peut être recherchée ou indésirable, mais toujours contrôlée.



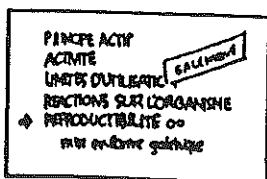
La connaissance des réactions de l'organisme lors de l'administration du principe actif sous forme pharmaceutique est acquise par des tests pré-cliniques sur plusieurs espèces animales.



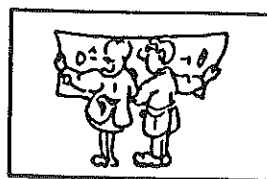
On examinera, entre autre, la pénétration et la transformation du principe actif, ainsi que la période pendant laquelle celui-ci aura une activité.



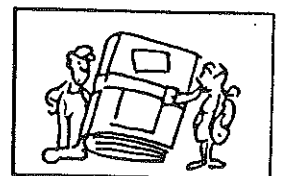
La concentration dans le sang et la voie d'élimination devront être contrôlés.



Comme nous l'avons vu avec notre cuisinière, un des problèmes sera de reproduire en grande quantité le prototype. Celui-ci possède une qualité de conception qui devra rester irréprochable.

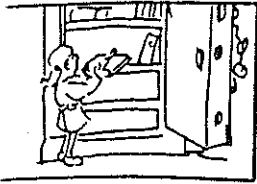


Pour cela il est indispensable de définir à l'avance, de façon précise, toutes les opérations destinées à transformer le principe actif (substance chimique) en un médicament (produit pharmaceutique).



Le dossier définira la composition, les modes et conditions de fabrication du médicament :

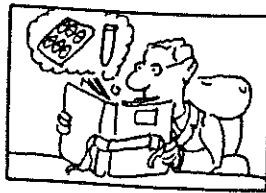
# LE MEDICAMENT : un prototype expertisé



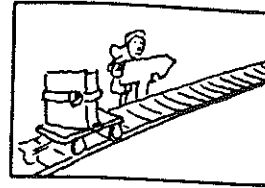
Après avoir protégé les procédés par un brevet, si cela est nécessaire.



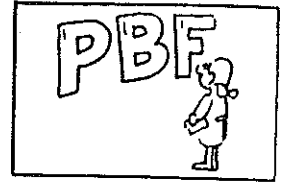
Il justifiera le choix des excipients et la taille du lot.



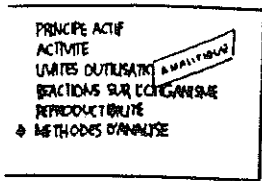
Ce dossier technique précisera également :  
 - les méthodes d'analyses,  
 - le matériel utilisé,  
 - les types et qualités des conditionnements,



sans laisser la moindre possibilité d'improvisation.



Les pratiques de bonne fabrication faciliteront l'application de ces procédés afin d'assurer la meilleure qualité possible.



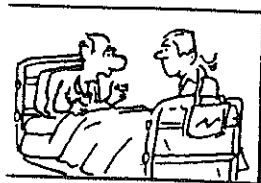
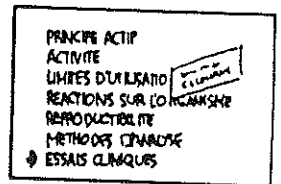
Enfin, il faudra prouver que l'on est capable de prouver !



C'est-à-dire que l'établissement dispose des moyens de contrôle nécessaires à chaque stade de la fabrication :



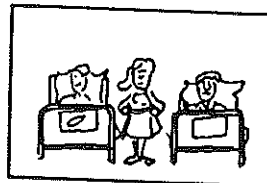
pour assurer, en permanence la conformité du médicament au prototype.



Pour que le dossier soit complet, il reste à fournir une preuve importante : l'activité du médicament sur être humain.



On comparera le nouveau médicament à des produits déjà connus (les références)



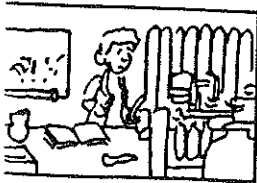
et même à des produits inactifs (les placebos).



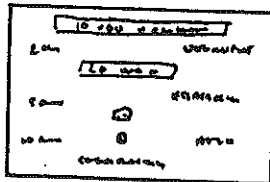
Mais rassurez-vous, ces essais cliniques ne sont pas fait sans garanties. Pratiqués sous le contrôle d'experts, ils sont progressifs et très réglementés.



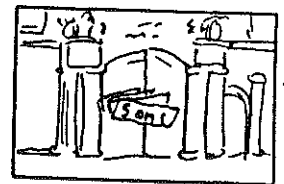
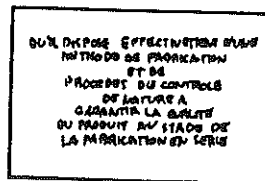
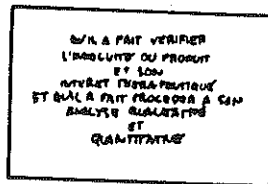
Ce sont les ultimes tests réalisés avant la commercialisation.



Sur 10 000 molécules synthétisées par les chercheurs, il ne reste plus qu'un médicament prêt à être commercialisé.



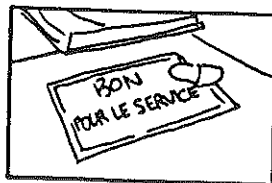
L'A.M.M. lui sera accordée à condition que le fabricant puisse prouver dans son dossier...



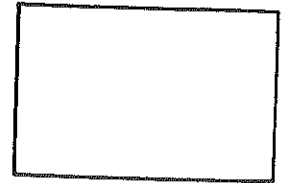
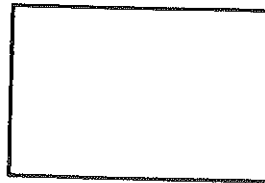
Délivrée pour cinq ans, cette A.M.M. est renouvelable, mais le ministère chargé de la Santé publique peut la suspendre ou la supprimer pour différentes raisons.



Autre cas, s'il est constaté que le médicament fabriqué n'est pas conforme au prototype, ou bien si le médicament ne possède pas d'effets thérapeutiques, ou s'il provoque des effets secondaires nocifs.



Autre cas, s'il est constaté que le médicament fabriqué n'est pas conforme au prototype, ou bien si le médicament ne possède pas d'effets thérapeutiques, ou s'il provoque des effets secondaires nocifs.





## LE MEDICAMENT : un prototype expertisé

### ELEMENTS DU DOSSIER DE DEMANDE D'A.M.M.



#### DOSSIER SCIENTIFIQUE (*qualité de conception*)

Le fabricant prouve qu'il connaît bien :

- 1 L'origine du principe actif, mode d'obtention. **RECHERCHE**
- 2 L'activité, le mode d'action selon la dose et la voie d'administration. **PHARMACODYNAMIE**
- 3 Les doses à partir desquelles le médicament devient toxique et celles où il ne l'est pas, même en utilisation prolongée. **TOXICOLOGIE**
- 4 La pénétration dans l'organisme, les transformations et l'élimination. **PHARMACOCINETIQUE**
- 5 La mise sous forme pharmaceutique appropriée aux caractéristiques physico-chimiques du principe actif et au mode d'action recherché. **GALENIQUE**
- 6 La méthode d'analyse des composants du médicament et du médicament lui-même (ainsi que des intermédiaires de fabrication). **ANALYTIQUE**
- 7 La stabilité du médicament dans le temps.

#### DOSSIER TECHNIQUE (*qualité de conformité*)

Le fabricant doit prouver qu'il est en mesure de s'assurer que chaque lot successif est bien conforme au lot de l'A.M.M.

- 8 Procédé de fabrication et de contrôle en cours de fabrication. Taille du lot, formule, matériel, mode opératoire.
- 9 Eléments de conditionnement assurant la bonne conservation du produit.
- 10 Procédés de contrôle des matières premières, des intermédiaires de fabrication et des produits finis (échantillothèque).
- 11 Documents de fabrication industrielle (Instructions de travail).

#### DOSSIER D'EXPERTISE ANALYTIQUE

Valide le dossier technique en se basant sur le dossier scientifique et sur les travaux personnels de l'Expert.

### **— EXERCICE EN GROUPE**

Réflexion devant permettre aux participants d'établir un lien entre la séquence n° 1 et la séquence n° 2.

Les preuves fournies par le dossier d'A.M.M. ont pour but ultime de prouver l'adaptation du médicament, à l'état de prototype, à *l'usage prévu*, puis de prouver que les procédés de fabrication et d'analyse assureront bien la reproductibilité de ce prototype à des millions d'exemplaires.

Nous *proposons* quatre critères pour mesurer la qualité du médicament prêt à l'usage (activité, conformité d'aspect, pureté, stabilité).

L'exercice consiste à rechercher quels sont les éléments du dossier d'A.M.M. qui permettent d'optimiser ces critères.

L'animation se déroule de la manière suivante :

1. distribuer à chaque participant une copie de la feuille intitulée « ELEMENTS DU DOSSIER DE DEMANDE D'A.M.M. », et commenter ces trois chapitres ;
2. présenter au groupe (avec le rétroprojecteur) l'exercice 2/02 sur transparent. Expliquer le travail à faire et le contenu de la grille, puis masquer toutes les questions, sauf la A. Définir le premier critère du bon usage du médicament à l'aide des commentaires de l'animateur figurant après l'exercice. Faire rechercher par les participants les numéros des éléments du dossier de demande d'A.M.M. correspondant. Après avoir trouvé les bonnes réponses, passer au critère n° 2 et recommencer de la même manière, jusqu'à la fin de l'exercice.

## LE MEDICAMENT : un prototype expertisé

Le dossier de demande d'A.M.M. a pour but de prouver au ministère de la Santé publique que le fabricant connaît bien le médicament et qu'il est en mesure d'assurer la qualité des produits au stade de la fabrication en série.

<b>BON USAGE DU MEDICAMENT</b>		<b>N° DES ELEMENTS DU DOSSIER D'A.M.M.</b>					
<b>ACTIVITÉ</b>							
A	Identité						
B	Régularité des doses unitaires						
C	Libération du principe actif						
<b>CONFORMITE D'ASPECT</b>							
D	Finition						
E	Propreté						
F	<b>PURETE</b>						
G	<b>STABILITE</b>						

**LE MEDICAMENT : un prototype expertisé**



Le dossier de demande d'A.M.M. a pour but de prouver au ministère de la Santé publique que le fabricant connaît bien le médicament et qu'il est en mesure d'assurer la qualité des produits au stade de la fabrication en série.

BON USAGE DU MEDICAMENT		N° DES ELEMENTS DU DOSSIER D'A.M.M.					
<b>ACTIVITE</b>							
A	<u>Identité</u>	1	6	8	10	11	
B	<u>Régularité des doses unitaires</u>	3	5	8	10	11	
C	<u>Libération du principe actif</u>	3	4	5	8	10	11
<b>CONFORMITE D'ASPECT</b>							
D	<u>Finition</u>	5	8	9	10	11	
E	<u>Propreté</u>	8	9	10	11		
F	<u>PURETE</u>	8	9	10	11		
G	<u>STABILITE</u>	7	9	10	11		

**- IV -**

**LE MEDICAMENT :**

**SA FABRICATION, OU LA REPRODUCTION**

**INDUSTRIELLE DU PROTOTYPE**



Avant d'arriver en officine, un médicament a déjà plusieurs années d'existence derrière lui.



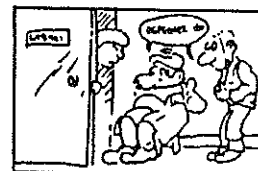
Il a subi suffisamment d'analyses et d'essais pour que sa composition et son action soient parfaitement connues.



« Finit l'époque des remèdes secrets et des potions magiques ! »

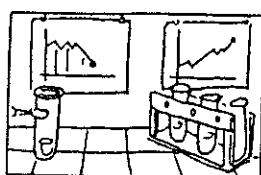


Tout commence dans un laboratoire de recherches, où des équipes extraient, inventent et comparent des substances.

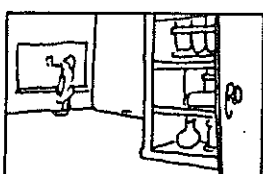


Trouver de nouveaux produits qui puissent être utilisés pour la santé humaine.

Leur but ?



Bien sûr, toutes ces substances ne possèdent pas une activité intéressante.



et beaucoup d'entre elles, resteront au fond de l'éprouvette !

SUR 10 000 MOLECULES SYNTHETISEES ENVIRON 20 PASSERONT LE STADE DU DEVELOPPEMENT

Parmi les milliers de molécules synthétisées, il n'en restera que quelques-unes qui permettront de fabriquer un produit pharmaceutique : quelques années plus tard.



Mais la découverte d'une substance active n'est que la première étape d'un long travail. Il va falloir prouver que les quelques



milligrammes issus de la recherche, vont pouvoir être transformés en un médicament actif, fabriqué de façon industrielle.



Comment cela ? Vous n'avez pas confiance dans mon travail !



Voyons, madame... Il vous est déjà arrivé de réussir particulièrement bien un plat cuisiné !



Mais seriez-vous capable de le reproduire plusieurs fois de suite, en milliers d'exemplaires identiques?... (Avec les mêmes qualités que votre plat initial, bien sûr !)



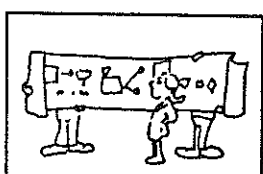
Eh oui... Vous vous rappelez les composants, mais les proportions exactes, et la température, et la durée de cuisson... Pour une grosse unité opératoire, vous n'en savez rien !



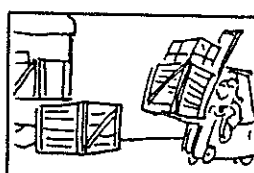
Eh bien, dans l'industrie pharmaceutique, nous devons résoudre les mêmes problèmes.



A la différence près que nous manipulons de faibles doses de matières actives qui peuvent devenir toxiques à fortes doses.



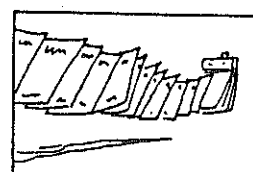
Il faut donc maîtriser parfaitement toutes les caractéristiques du médicament, ainsi que les conditions de sa fabrication.



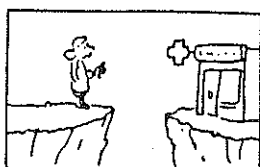
Avant d'en produire industriellement des millions d'exemplaires.



Imaginez ce qu'il se passerait si nous n'étions pas sûr du produit que nous fabriquons !



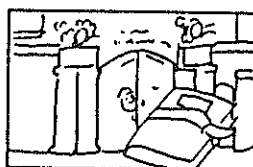
C'est pourquoi la préparation d'un médicament demande plusieurs années de recherches et d'expériences.



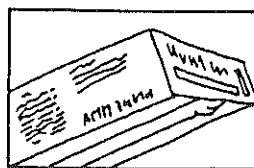
Il ne suffit pas d'avoir découvert un principe actif pour commercialiser un nouveau médicament.



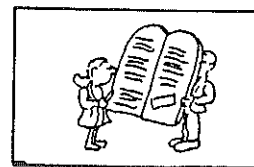
Il faut le soumettre à des experts agréés qui constitueront un dossier de preuves.



Celui-ci est obligatoire et devra être soumis au ministère chargé de la Santé publique pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché.



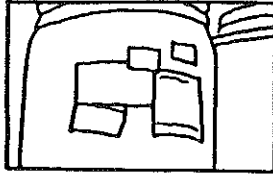
Cette A.M.M. aura un numéro qui devra figurer sur les éléments de conditionnement du médicament.



Les preuves à fournir sont parfaitement définies et correspondent chacune à un objectif précis.

# LE MEDICAMENT : sa fabrication industrielle du prototype, ou la reproduction

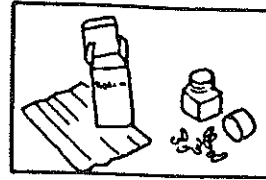
LES MATIERES PREMIERES
LA FABRICATION
LE CONDITIONNEMENT
LE STOCKAGE



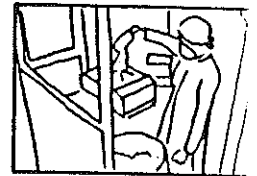
La fabrication consiste à transformer des matières premières actives, qui peuvent être d'origine animale, végétale, minérale ou chimique,



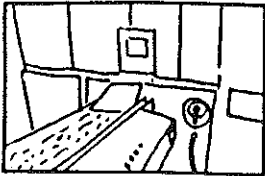
en spécialités pharmaceutiques ; c'est-à-dire en médicaments préparés à l'avance...



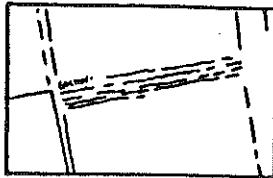
Présentés sous un conditionnement particulier et caractérisés par une dénomination spéciale.



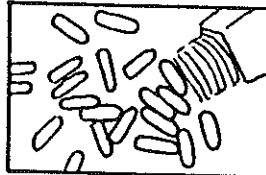
La préparation consiste à peser et mélanger des produits actifs et excipients dans les proportions exactes figurant dans les instructions de fabrication.



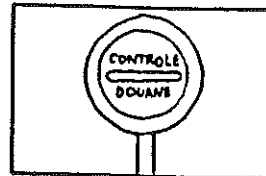
L'autre principale étape de la fabrication est la mise sous forme galénique.



« Galénique, en hommage au médecin grec GALIEN qui fit d'importantes découvertes en anatomie et écrit de nombreux traités ».

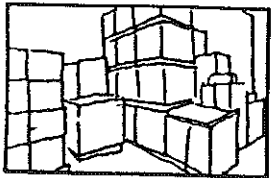


Cette opération est destinée à donner au médicament son aspect définitif.

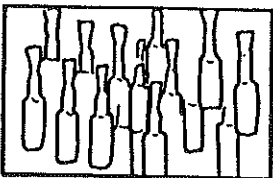


Chaque unité devra contenir exactement la même quantité de produit et avoir une apparence régulière.

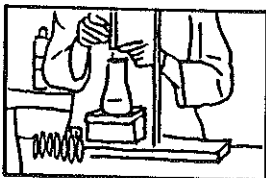
LES MATIERES PREMIERES
LA FABRICATION
LE CONDITIONNEMENT
LE STOCKAGE



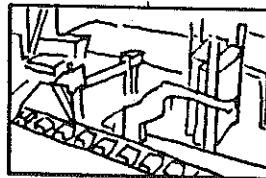
Destinés à contenir le médicament, les articles de conditionnement se répartissent en deux groupes :



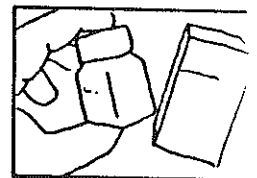
d'une part, le conditionnement primaire. Celui-ci est en contact direct avec le médicament.



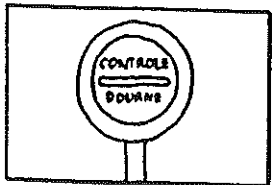
Il doit avoir une composition chimique connue, qui ne provoque pas de réactions sur le produit contenu ;



d'autre part, le conditionnement secondaire ; il est principalement destiné à protéger le médicament,



et, à l'identifier. C'est sur celui-ci que figureront les mentions légales destinées à sa présentation commerciale.



Comme les matières premières, les articles de conditionnement doivent subir un contrôle lors de leur réception, avant d'être utilisés en fabrication.

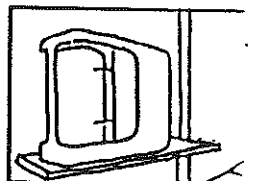
LES MATIERES PREMIERES
LA FABRICATION
LE CONDITIONNEMENT
LE STOCKAGE



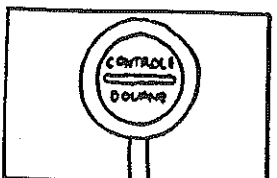
Dernière étape de cette ligne de fabrication, le stockage permet d'ajuster les différentes productions aux besoins des utilisateurs.



C'est un lieu de répartition et d'expédition en contact permanent avec tous les grands centres de distribution.



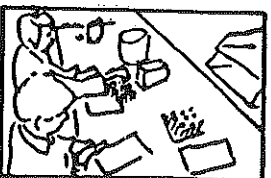
La surveillance concerne principalement les conditions de stockage : lumière, chaleur, humidité...



Au cours du processus de fabrication, des contrôles ont été effectués par le laboratoire.



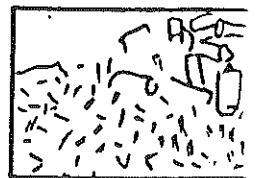
Ceux-ci font l'objet d'instructions particulières pour assurer la qualité des médicaments.



Ils sont destinés à vérifier la conformité du produit et le bon déroulement des opérations de fabrication.

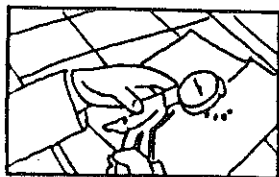


Chacun de ces contrôles peut arrêter le cours des opérations et, si cela est nécessaire,

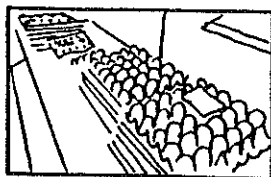


entraîner le refus et la destruction d'un lot jugé non conforme.

# LE MEDICAMENT : sa fabrication industrielle du prototype



Mais le laboratoire de contrôle ne vérifie pas systématiquement chaque unité de produit.



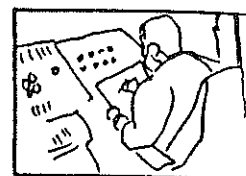
« C'est comme si votre crémier cassait chacun des œufs qu'il doit vendre pour s'assurer de son état » !

LA QUALITE SE CONSTRUIT AVANT DE SE CONTROLER

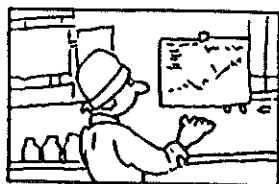
Les contrôles ne suffisent pas à garantir la qualité. L'entreprise doit faire confiance à la production.

MOYENS DE PRODUCTION  
PROCÉDURES

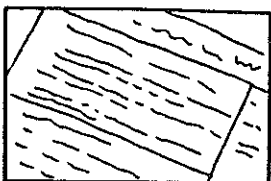
Pour cela, elle établit des règles précises auxquelles chacun doit se soumettre.



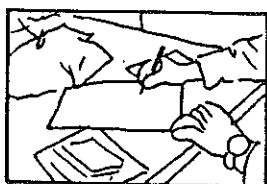
« Même après plusieurs milliers d'heures de vol, le commandant bord suit rigoureusement sa checklist, à chacun de ses déplacements. »



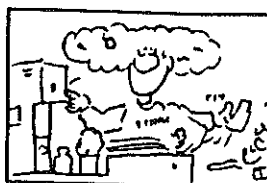
Les instructions de fabrication facilitent votre tâche et vous permettent de refaire régulièrement les mêmes opérations.



Elles disent ce que l'on veut pour assurer la conformité du produit au prototype.



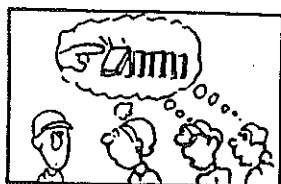
Encore faut-il dire ce que l'on fait, et consigner par écrit le résultat de chacune des opérations décrites dans les instructions de fabrication.



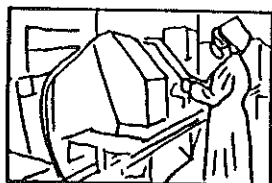
Enfin, il faut faire ce que l'on dit. Les risques d'erreurs proviennent souvent de la routine et de l'habitude qui créent une fausse impression de sécurité.

MOYENS DE PRODUCTION  
PROCÉDURES  
PERSONNEL

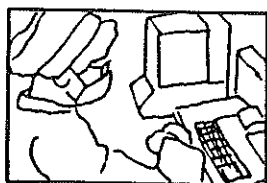
Or, la production repose sur la compétence et la motivation du personnel, qui met en œuvre les moyens de production et applique les procédures.



Une opération mal conduite entache irrémédiablement celles situées en aval.



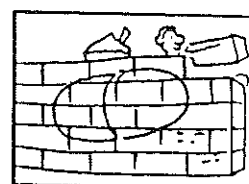
CHACUN, à son poste de travail assure la qualité de ce qu'il fait ! :



— Effectuer, selon les règles prescrites, les contrôles en cours de fabrication et les vérifications destinées à empêcher les oublis ou les confusions.



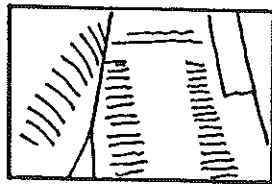
— Signaler toute anomalie ou mauvais fonctionnement.



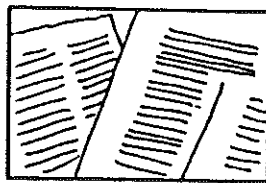
En appliquant ces règles, vous participerez à la construction de la qualité du médicament !

PROUVER LA QUALITE

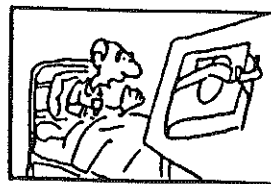
Il ne suffit pas de faire, ni même de bien faire. Il faut prouver tout ce qui a été fait.



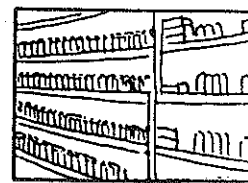
Le contrôle qualité examine les résultats du laboratoire.



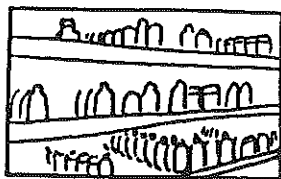
et les relevés dûment signés de chaque opération de fabrication.



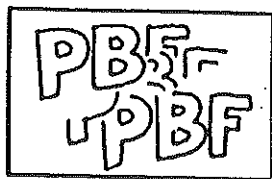
Il vérifie que chaque mention correspond bien aux spécifications de l'AMM et donc aux besoins, avant de valider la production.



En plus du dossier de fabrication l'entreprise doit conserver les échantillons des produits finis par chaque lot.



ainsi que les échantillons des principes actifs et excipients composant ces lots.



Tout cela entre dans les pratiques de bonne fabrication nécessaires pour assurer la qualité des médicaments.



Les conséquences de la diffusion de médicaments défectueux sont trop graves pour ne pas y réfléchir quelques instants.



Un moment d'inattention peut provoquer une catastrophe sans commune mesure avec un geste banal. Pensez-y !



**L' A B C DES B.P.F.**

**C'EST LE PORT OBLIGATOIRE**

**DES GANTS**

**DU MASQUE**

**DU BONNET**

**DE LA BLOUSE**

# **LE MASQUE**

**\* IL DOIT ETRE BIEN POSITIONNER :**

**COUVRIR LE NEZ ET LA BOUCHE**

**\* IL DOIT ETRE CORRECTEMENT**

**ATTACHE**

# **LE BONNET**

**LES CHEVEUX DOIVENT ETRE ENTIEREMENT  
SOUS LE BONNET**

**CF COMBANTRIN 250 MG LOT 9005**



# LES GANTS

- \* ILS DOIVENT ETRE TOUJOURS PROPRES
- \* IL FAUT LES POSER POUR LES TACHES

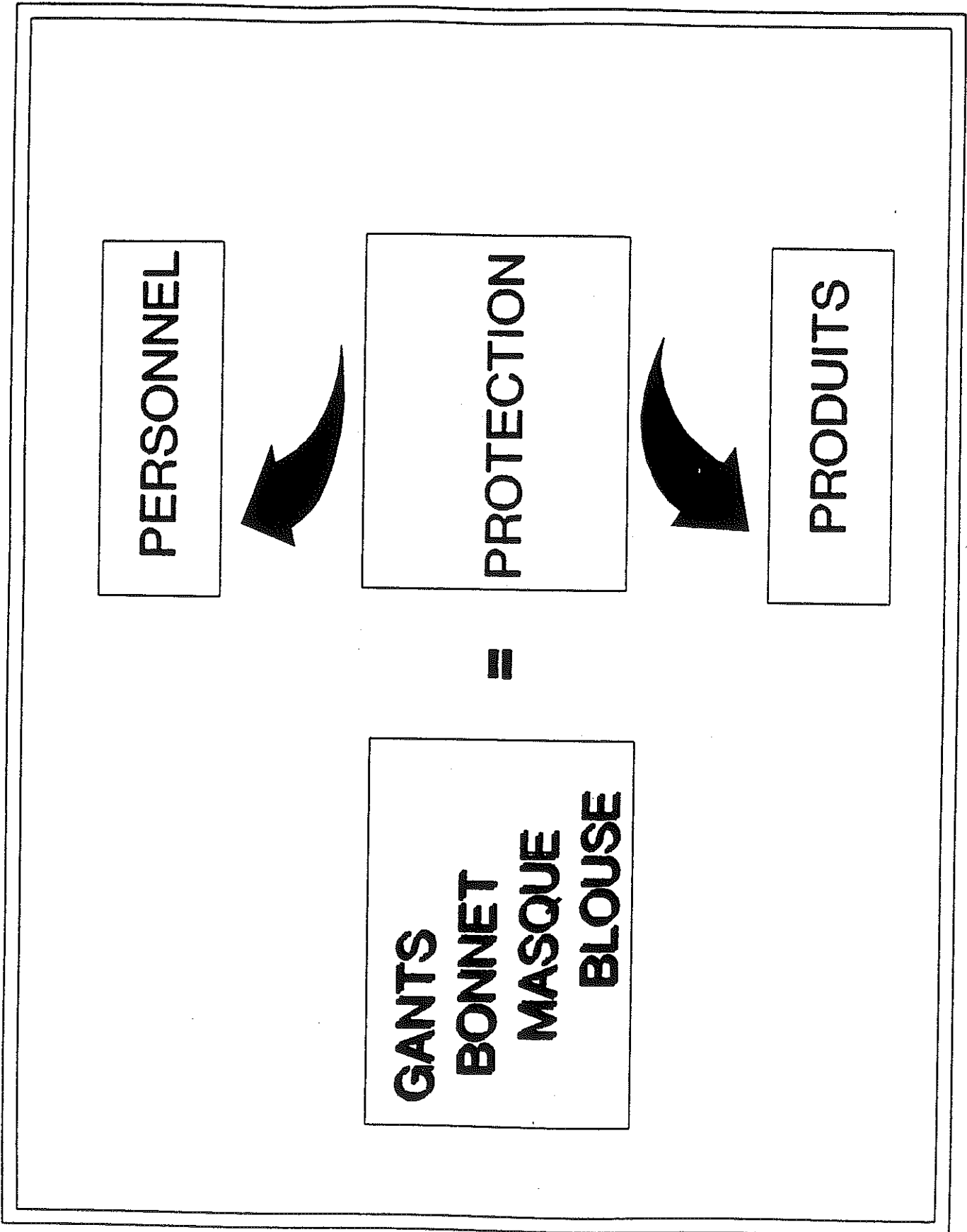
OU LE PRODUIT N'ENTRE PAS EN JEU

(changement de rouleau, intervention machine)

# LA BLOUSE

\* ELLE DOIT ETRE TOUJOURS COMPLETEMENT  
BOUTONNEE

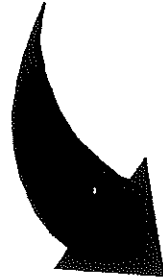
\* ELLE DOIT ETRE PROPRE



**PERSONNEL**



**PROTECTION**



**PRODUITS**

**=**

**GANTS**  
**BONNET**  
**MASQUE**  
**BLOUSE**

# **LES OUBLIS !!!**

- \* **PROSPECTUS**
- \* **VIGNETTE (échantillon médical gratuit)**
- \* **DATE DE FABRICATION SUR LA VIGNETTE  
VENTE ALGERIE**
- \* **ETIQUETTE SUR LES BACS**
- \* **PRIX SUR LA CAISSE AMERICAINE . . .**



# **COMMENT PEUT-ON EVITER LES OUBLIS ?**

**LIRE**

**ET SUIVRE SCUPULEUSEMENT POINT PAR POINT  
LES INDICATIONS DES DOCUMENTS MIS A VOTRE  
DISPOSITION POUR CONDITIONNER**

- \* DOSSIER DE SPECIFICATION (cahier rouge)**
- \* FICHE DE SUIVI DE CONDITIONNEMENT**

**LES DOCUMENTS SONT DES INSTRUMENTS DE TRAVAIL !!!**

**UTILISEZ- LES !!!**

**A CHAQUE CHANGEMENT DE PRODUIT**

**A CHAQUE CHANGEMENT DE LOT**

**A CHAQUE NOUVELLE DECOUPE**

**AUTO -**

**SATISFACTION**

**NON !!**

**ESPRIT**

**CRITIQUE**

**OUI!!!**

**C O N T R O L L E R**

**=**

**S ' E N G A G E R**

**F R A N C H I S E**

**DANS LE TRAVAIL**

**ROUTINE - HABITUDES**

**=**

**DANGER**

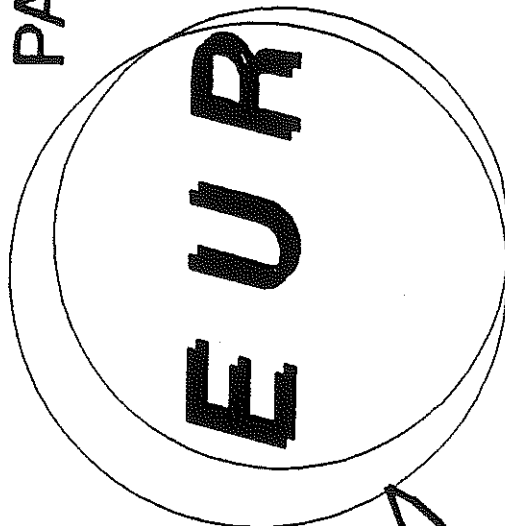
**POUR LA QUALITE DE NOS PRODUITS**

**B  
P  
F**

**AU MOINDRE DOUTE**

**VERIFIEZ**

**PAR VOUS-MEME**



**ERREUR**

**ELEMENTAIRE MON CHER WATSON !**

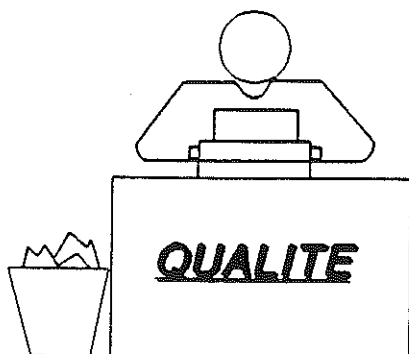


B.P.F.

**CHECK-LIST COMPLETE**



**SECURITE**



**Préparer quatre dossiers de lot de votre entreprise.**

Distribuer un exercice et un dossier de lot par sous-groupes.

L'objectif de cet exercice consiste à faire entrer, à l'aide d'un questionnaire prétexte, les participants dans un dossier de fabrication de lot, dossier dont ils n'ont qu'une vision très partielle aux postes de travail qui sont les leurs.

Il est conseillé :

- de leur indiquer ce que deviennent les fiches suivies que certains ont signées,
- de montrer que le classement des informations collectées relève d'une certaine logique,
- enfin, de démontrer que le dossier revêt un caractère de preuve de la qualité de fabrication du lot.

Les questions de cet exercice pourront être utilement complétées, voire reformulées en fonction de l'auditoire et de la structure des dossiers de lot de l'entreprise.

# DOSSIER DE LOT

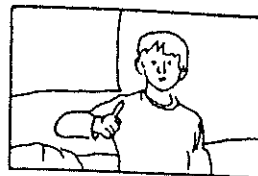
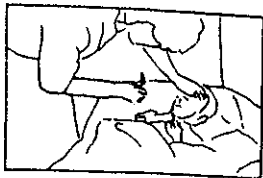
1. Quel est le document de base contenu dans le dossier d'instruction de fabrication indiquant le nom du produit son dosage, la quantité par lot, les différents constituants ainsi que les quantités à utiliser ?
2. Comment contrôle-t-on les quantités de principe actif et d'excipient avant de fabriquer un lot ?
3. Comment peut-on prouver les quantités que l'on a utilisées ?
4. Quel est le document de fabrication utilisé par l'atelier amont pour fabriquer un produit ?
5. A-t-on la preuve que le matériel a bien été nettoyé avant le début de la fabrication ?

6. Chaque opération a-t-elle été visée par les opérateurs ?
7. Peut-on vérifier que lorsque le conditionnement a démarré, il ne restait pas d'éléments du conditionnement précédent ?
8. Pour chaque opération : fabrication, conditionnement, quel est le calcul qui peut permettre de déceler une anomalie ?
9. Au conditionnement, quel est le document qui va rejoindre le dossier de lot ?
10. La pancarte indiquant le nouveau statut de la ligne a-t-elle été posée ?
11. L'évacuation du produit fini et de la récupération ont-elles été effectuées ?
12. Le nettoyage de la ligne a-t-il été fait ?

**- V -**

**LE MEDICAMENT EN TOUTE CONFIANCE :**

**PARCE-QUE !**

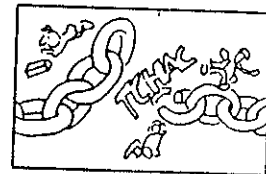
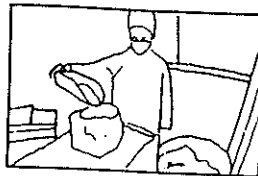


Lorsqu'un patient absorbe un médicament, il le fait en toute confiance, assuré de la qualité de ce médicament.

Cette confiance repose sur des hommes responsables et solidaires les uns des autres.

Chacun d'entre eux, à son niveau, mérite une part de cette confiance :

— le médecin, par la qualité de son diagnostic et de sa prescription,



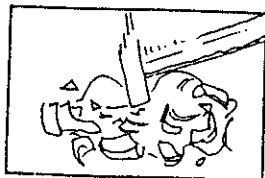
— le pharmacien, par la qualité de son service et de ses recommandations.

— le chercheur, par la qualité de ses études et de ses expérimentations.

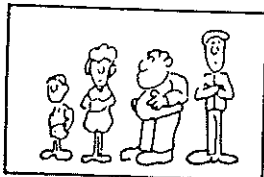
— l'agent de fabrication, par la qualité de son travail et l'application rigoureuse des instructions de fabrication.

Chacun, à un moment donné, est LE responsable de la qualité du médicament qu'il a entre les mains.

Si un seul d'entre eux commet une erreur ou un oubli,



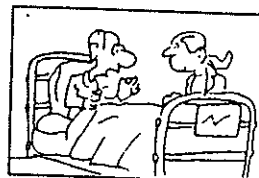
la qualité du médicament et de son action sera anéantie.



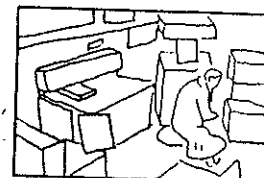
Cette qualité réside dans l'aptitude du médicament à satisfaire les besoins des utilisateurs.



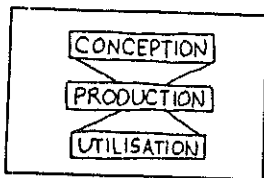
« Pour un traitement thérapeutique déterminé, il n'existe qu'une seule qualité de médicament.



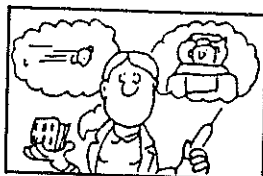
Celle qui a été mise au point et considérée comme la mieux adaptée au type de patient à soigner.



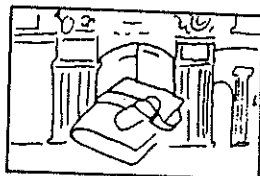
Elle correspond aux possibilités maximum des connaissances scientifiques du moment.



Pour assurer cette qualité, le médicament doit être conforme à ce que l'on attend de lui, à chaque étape de son développement :



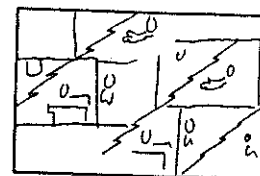
— au niveau de la conception, le prototype doit répondre aux besoins de prévention ou de traitement des maladies,



ainsi qu'au Code de la Santé publique,



— au niveau de la production, le médicament doit être conforme au prototype,



sans confusion ni oubli ni contamination ni modification.



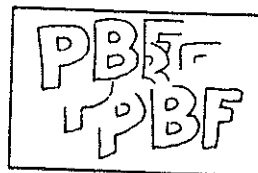
— au niveau de l'utilisation, le médicament doit être adapté à l'état du patient et à ses besoins.



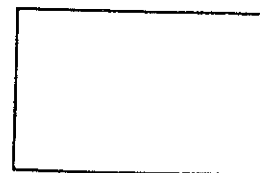
Il doit être administré suivant la prescription et la posologie indiquées.



Au fur et à mesure de ces étapes, cette qualité se construit.



grâce aux règles soigneusement mises au point et dans le respect des obligations légales, françaises et internationales.



LE MÉDICAMENT EN TOUTE CONFIANCE :

PARCE - QUE ?

**UNE CHAÎNE DE FABRICATION**

**N'EST FORTE**

**QUE PAR SON MAILLON**

**LE PLUS FAIBLE ...**

**LE BUT DES B.P.F.**

**M A I T R I S E R**

*e t*

**C O N T R O L E R**

**L A Q U A L I T E**



# LA QUALITE . . . .

C'EST L'APTITUDE D'UN PRODUIT A SATISFAIRE

LES BESOINS DES UTILISATEURS

( norme AFNOR )

**LA NON QUALITE DE NOS PRODUITS  
DANS L'ATELIER DE CONDITIONNEMENT C'EST :**

*une vignette mal imprimée*

*une erreur dans le libellé de la vignette*

*un mauvais positionnement de la vignette sur l'étuis*

*un prospectus manquant*

*une étiquette mal collée (pilulier, flacon...)*

*un déssicant manquant*

*une vignette manquante*

**une mention oubliée (caisse américaine...)**

**une date de péremption mal libellée**

**un n de lot mal imprimé et peu lisible**

**un blister defectueux**

**un flacon sale**

**un fardeau abîmé**

**une cuillère ,un étrier manquant**

**un comprimé cassé dans son blister**

**un blister,un pitulier,un flacon souillé par un cheveux ....**

**LE SUCCES FINAL DE CETTE FORMATION**

**REUSSIR A FAIRE CONSIDERER LES B.P.F.**

**COMME UN STYLE DE VIE**

**DANS L'ENTREPRISE**

LE CHEMIN VERS LA QUALITE N'EST PAS UNE

AVENTURE MAIS UN VOYAGE ORGANISE

(C.AUXEMERY)

**CONCLUSION**

L'industrie pharmaceutique doit s'assurer que les médicaments qu'elle fabrique sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés, et pour se faire la mise en place d'un système d'assurance de la qualité s'avère nécessaire.

Le système d'assurance de la qualité comprend le concept des Bonnes Pratiques de Fabrication et de contrôle de la qualité.

Les objectifs des Bonnes Pratiques de Fabrication sont les suivants :

- Les procédés de la fabrication doivent être définis avant tout commencement d'activité.
- Les moyens nécessaires suivants doivent avoir été donnés :
  - . personnel convenable formé
  - . locaux et espaces adéquats
  - . équipement, matériel convenable
  - . matières premières correctes
  - . méthodes approuvées
  - . stockage et transport appropriés
- Les procédures doivent être claires.
- Les opérateurs doivent avoir une formation leur permettant d'utiliser correctement les procédures.
- Des documents doivent être faits pendant toutes les opérations de fabrication (conditionnement compris) pour prouver que toutes les étapes prévues dans les protocoles ont été suivies et que les quantités et la qualité produite correspondent à celles que l'on attendait.
- Les documents de fabrication et de distribution doivent retracer l'historique d'un lot.
- Un système doit exister pour effectuer le rappel d'un lot vendu.

La mise en place d'instructions écrites de conditionnement, de demande de livraison du conditionnement à la quarantaine, l'établissement de procédure de nettoyage ainsi que leur validation constituent un pas vers la maîtrise de la qualité.

Le projet de formation du personnel de conditionnement aux Bonnes Pratiques de Fabrication est un bon moyen de faire passer le message B.P.F. La formation agit très directement sur la motivation du personnel, un personnel motivé accepte plus facilement les responsabilités, et l'aboutissement final sera sans aucun doute la réduction des pertes et l'augmentation de la productivité.



**REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

- 1- TRAISNEL M.,  
S.T.P. Pharma, 2, 839-840, 1985.
- 2- MERLIN A.J.,  
S.T.P. PHARMA, 2, 867-868, 1985.
- 3- GUIDE CEE DES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION DES MEDICAMENTS  
p.9 et p.49, janvier 1989.
- 4- LE HIR A.,  
Abrégé de Pharmacie Galénique, 63-72, 1986.
- 5- Pharmacopée Française Xème édition,  
Récipients de verre pour préparations injectables.  
p.1-5, 1983.
- 6- Pharmacopée Française IXème édition,  
Polyéthylène haute densité pour récipients destinés aux préparations  
pour administration parentérale.  
p.1, 1974.
- 7- Pharmacopée Française Xème édition,  
Matériaux à base de poly (chlorure de vinyle) plastifié.  
p.1-8, 1983.
- 8- Pharmacopée Française IXème édition,  
Polystyrène.  
p.1, 1974.
- 9- Pharmacopée Française Xème édition,  
Polypropylène pour récipients destinés aux préparations pour adminis-  
tration parentérale.  
p.1-6, 1983.

10 - Pack Info

Blisters, que choisir ?

134, 21-22, mai 1987.

11- PILLU O.,

L'emploi des plastiques. Intérêts et inconvénients.

Mémoire de brevet de préparateur en Pharmacie Industrielle (IMT : Institut du Médicament de Tours), 1-41, 1989.

12- DELAGE A.,

3 M - Mise sur l'induction

Pack Info, 152, 26-28, mai 1988.

13- Emballage Magasine

Flaconnage verre et plastique. Qui fait quoi ?

452, 76-82, avril 1988.

14- COLSON I.,

Compte rendu de visite chez Acker nauchal (document interne à PFIZER) septembre 1988.

15- GL

Tendance : dose unitaire.

Pack Info, 153, 28-29, mai 1988.

16- AUXEMERY C.,

- Thèse ; comment organiser un système de formation dans l'entreprise pour faire appliquer les recommandations des bonnes pratiques de fabrication et de production pharmaceutiques ?

1986.

- Documents de formation internes aux laboratoires Kabi.

**TABLE DES MATIERES**

PLAN.....	7
INTRODUCTION.....	13
PREMIERE PARTIE : GENERALITES .....	16
1- <u>DEFINITIONS DU GUIDE C.E.E. DES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION</u> .....	17
1-1 LE CONDITIONNEMENT.....	17
1-2 LES ARTICLES DE CONDITIONNEMENT .....	17
2- <u>LES OPERATIONS DE CONDITIONNEMENT</u> .....	17
2-1 VIDE DE LIGNE.....	17
2-2 MATERIEL ET EQUIPEMENTS DE CONDITIONNEMENT .....	18
2-2-1 Thermoformeuse.....	18
2-2-2 Encartonneuse.....	19
2-2-3 Vigneteuse .....	21
2-2-4 Fardeleuse - Banderoleuse.....	22
2-2-5 Encaisseuse.....	23
2-2-6 Exemple d'une ligne de conditionnement.....	23
3- <u>MATERIAUX DE CONDITIONNEMENT</u> .....	26
3-1 QUALITES ESSENTIELLES DES MATERIAUX DE CONDITIONNEMENT .....	26
3-2 CRITERES DE CHOIX DES MATERIAUX DE CONDITIONNEMENT.....	26
3-3 COMPOSITION ET PROPRIETES DES PRINCIPAUX MATERIAUX.....	26
3-3-1 Verre.....	26
3-3-1-1 Composition chimique.....	26
3-3-1-2 Structure.....	27
3-3-1-3 Propriétés physiques et chimiques.....	27
3-3-1-4 Les différentes qualités du verre définies par la Pharmacopée Française.....	29
3-3-1-5 Contrôles du verre.....	29
3-3-2 Matières plastiques.....	32
3-3-2-1 Structure et propriétés.....	32
3-3-2-2 Fabrication des matières plastiques.....	33
3-3-2-3 Les principales matières plastiques.....	35
3-3-2-4 Contrôles des matières plastiques.....	38
4- <u>EXEMPLES D'APPLICATION DES CONTENANTS PLASTIQUES</u> .....	40
4-1 LES BLISTERS.....	41
4-1-1 Les principaux types de blisters.....	41
4-1-2 Les matériaux.....	42
4-1-3 Intérêts.....	43
4-1-4 Inconvénients.....	44

4-2 LE PILULIER.....	45
4-2-1 Présentation.....	45
4-2-2 Les matériaux.....	45
4-2-3 Intérêts.....	46
4-2-4 Inconvénients.....	47
4-3 LE FLACON.....	48
4-3-1 Présentation.....	48
4-3-2 Les matériaux.....	48
4-3-3 Intérêts.....	49
4-3-4 Inconvénients.....	50
4-4 LES MANCHONS.....	51
4-4-1 Présentation.....	51
4-4-2 Caractéristiques des manchons thermo-rétractables.....	52
4-4-3 Quelques éléments de la technique de manchonnage.....	52
4-4-4 Intérêts.....	52
4-5 AUTRES EXEMPLES D'APPLICATION D'EMBALLAGES PLASTIQUES.....	54
4-5-1 Les seringues.....	54
4-5-2 Les films étirables et rétractables.....	54
4-5-3 Les tubes.....	54
4-5-4 La dose unitaire.....	54
DEUXIEME PARTIE : QUALITE ET SECURITE PHARMACEUTIQUES.....	55
1- <u>PFIZER ET L'APPLICATION DES BPF EN JUIN 1990 DANS L'ATELIER</u>	
<u>DE CONDITIONNEMENT</u> .....	56
1-1 LES POINTS FORTS.....	56
1-1-1 Personnel.....	56
1-1-2 Hygiène du personnel.....	56
1-1-3 Locaux de conditionnement.....	57
1-1-4 Matériel de conditionnement.....	58
1-1-5 Documents.....	58
1-1-6 Opérations de conditionnement.....	59
1-2 LES POINTS FAIBLES.....	60
1-2-1 Formation.....	60
1-2-2 Hygiène du personnel.....	61
1-2-3 Matériel.....	62
1-2-4 Documents.....	62
1-2-5 Validation.....	63
1-2-6 Opérations de conditionnement.....	66

1-3 LES POINTS A AMELIORER.....	69
1-3-1 Documents.....	69
1-3-2 Prévention des contaminations croisées.....	73
1-3-3 Opérations de conditionnement.....	73
2- <u>QUELQUES PROPOSITIONS D'AMELIORATION</u> .....	74
2-1 INSTRUCTIONS DE CONDITIONNEMENT .....	74
2-2 PROCEDURE DE NETTOYAGE DE LA LIGNE SIROP.....	93
2-3 VALIDATION DU NETTOYAGE DE LA FARMOMAC F44.....	103
2-3-1 Principe.....	103
2-3-2 Séquences des nettoyages et prélèvements.....	103
2-3-3 Résultats.....	104
2-3-4 Commentaires des résultats.....	109
2-3-5 Conclusion .....	109
2-4 FICHE DE DEMANDE DE LIVRAISON DU CONDITIONNEMENT A LA QUARANTAINE.....	110
2-5 PROCEDURE DE VALIDATION DES FINS DE JOURNEES .....	111
DES REMPLISSAGES SIROPS .....	4
TROISIEME PARTIE : QUALITE ET FORMATION DU PERSONNEL.....	113
1- <u>NECESSITE D'UNE FORMATION AUX BPF DANS L'ATELIER</u> .....	114
1-1 RAPPORTS DE SUIVI DE QUALITE.....	114
1-2 RESULTATS D'AUTO-INSPECTIONS .....	115
1-3 ANALYSE DES RETOURS PAR LE PLANNING.....	115
1-4 ANALYSE D'UN RETOUR DE MH INDUSTRIE.....	116
2- <u>POURQUOI UNE FORMATION AUX BPF DANS L'ATELIER DE CONDITIONNEMENT ?</u> .....	116
3- <u>PRESENTATION DE LA FORMATION</u> .....	117
CONCLUSION.....	197
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	200
TABLE DES MATIERES.....	203

## RESUME

Les opérations de conditionnement sont multiples, diverses, elles vont du "travail à la main" à celui effectué sur des lignes intégrées à très grande cadence.

Le conditionnement du médicament est une phase à risque, en effet la grande majorité des erreurs, des anomalies relevées proviennent de cette phase de conditionnement.

Les matériaux, c'est-à-dire les articles de conditionnement, proviennent de secteurs industriels différents (verre, papier/carton, matières plastiques).

Compte tenu de l'aspect obligatoire des B.P.F. à partir de janvier 1991 et des remarques du contrôle qualité, une étude du guide C.E.E. des B.P.F. était nécessaire. Le guide propose des règles très précises concernant le personnel, l'hygiène, les équipements, les locaux, les documents et les opérations de conditionnement.

L'analyse de l'existant dans l'atelier de conditionnement a permis de mettre en évidence les points forts, les points faibles et les points à améliorer pour répondre aux exigences des B.P.F.

Pour se faire quelques propositions d'amélioration concernant :

- les instructions écrites de conditionnement
- la procédure de nettoyage de la ligne sirop
- la validation de nettoyage de la Farmomac F44
- la procédure de validation des fins de journées des remplissages sirops
- la fiche de demande de livraison du conditionnement à la quarantaine

A partir des modules IFIP existant dans la société, une formation aux BPF, destinées à être dispensées au personnel du conditionnement, a été préparée.

Elles est constituée de 5 audiovisuels, de transparents, de jeux, de questionnaires destinés à mesurer l'acquis avec les réponses aux questions posées. Les transparents ont été rédigés en tenant compte des exemples vécus dans l'atelier de conditionnement.

## MOTS CLES

- Conditionnement: industrie pharmaceutique
- Bonnes Pratiques de Fabrication
- Formation: atelier de conditionnement