

ANNÉE : 2012

THÈSE N° : 50

LA REVUE ANNUELLE QUALITE DU PRODUIT

[*Une démarche managériale vers une extension normative ISO 9001*]

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mr. Ayyoub ALIOUA

Né le 11 Octobre 1982 à Ben Guerir

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Revue annuelle qualité – Système management qualité –
Actions correctives et préventives.

MEMBRES DE JURY

Mr. Mly A. FAOUZI

Professeur de Pharmacologie

Mr. Y. CHERRAH

Professeur de Pharmacologie

Mr. A. BOUKLOUZ

Professeur des Applications Pharmaceutiques

Mr. A. LAATIRIS

Professeur de Pharmacie Galénique

Mr. A. BENNANA

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

MEMBRE INVITE

سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِكَ مَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

(البقرة: من الآية 32)



UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Docteur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes :
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération :
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie :
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT
Conservateur : Ahmed ZAHIDI

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLI Abdeslam Neurochirurgie
4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie
6. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie
7. Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie
8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-vasculaire
9. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie - Réanimation
10. Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

11. Pr. ABROUQ Ali* Oto-rhino-laryngologie
12. Pr. BENOMAR M'hammed Chirurgie-Cardio-vasculaire
13. Pr. BENSOUDA Mohamed Anatomie
14. Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique
15. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma Physiologie

Novembre 1983

- 16. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*
- 17. Pr. BALAFREJ Amina
- 18. Pr. BELLAKHDAR Fouad
- 19. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
- 20. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Neurochirurgie
Rhumatologie
Cardiologie

Décembre 1984

- 21. Pr. BOUCETTA Mohamed*
- 22. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil
- 23. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
- 24. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
- 25. Pr. NAJI M'Barek*
- 26. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Immuno-Hématologie
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

- 27. Pr. BENJELLOUN Halima
- 28. Pr. BENSALD Younes
- 29. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
- 30. Pr. IHRAI Hssain*
- 31. Pr. IRAQI Ghali
- 32. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pneumo-phtisiologie
Oto-rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

- 33. Pr. AJANA Ali
- 34. Pr. AMMAR Fanid
- 35. Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép.TAOBANE
- 36. Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq
- 37. Pr. EL HAITEM Naïma
- 38. Pr. EL MANSOURI Abdellah*
- 39. Pr. EL YAACOUBI Moradh
- 40. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
- 41. Pr. LACHKAR Hassan
- 42. Pr. OHAYON Victor*
- 43. Pr. YAHYAOUY Mohamed

Radiologie
Pathologie Chirurgicale
Gastro-entérologie
Pneumo-phtisiologie
Cardiologie
Chimie-Toxicologie Expertise
Traumatologie Orthopédie
Gastro-entérologie
Médecine Interne
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

- 44. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
- 45. Pr. DAFIRI Rachida
- 46. Pr. FAIK Mohamed
- 47. Pr. HERMAS Mohamed
- 48. Pr. TOLOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

- 49. Pr. ADNIAOUI Mohamed
- 50. Pr. AOUNI Mohamed
- 51. Pr. BENAMEUR Mohamed*
- 52. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
- 53. Pr. CHAD Bouziane
- 54. Pr. CHKOFF Rachid
- 55. Pr. KHARBACH Aïcha
- 56. Pr. MANSOURI Fatima
- 57. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
- 58. Pr. SEDRATI Omar*

Médecine Interne
Médecine Interne
Radiologie
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Urologie
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Dermatologie

59. Pr. TAZI Saoud Anas

Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

- 60. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
- 61. Pr. ATMANI Mohamed*
- 62. Pr. AZZOUZI Abderrahim
- 63. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM
- 64. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
- 65. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
- 66. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif
- 67. Pr. BENSOUDA Yahia
- 68. Pr. BERRAHO Amina
- 69. Pr. BEZZAD Rachid
- 70. Pr. CHABRAOUI Layachi
- 71. Pr. CHANA El Houssaine*
- 72. Pr. CHERRAH Yahia
- 73. Pr. CHOKAIRI Omar
- 74. Pr. FAJRI Ahmed*
- 75. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
- 76. Pr. KHATTAB Mohamed
- 77. Pr. NEJMI Maati
- 78. Pr. OUAALINE Mohammed*
- 79. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH
- 80. Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Ophtalmologie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

- 81. Pr. AHALLAT Mohamed
- 82. Pr. BENOUDA Amina
- 83. Pr. BENSOUDA Adil
- 84. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
- 85. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
- 86. Pr. CHRAIBI Chafiq
- 87. Pr. DAOUDI Rajae
- 88. Pr. DEHAYNI Mohamed*
- 89. Pr. EL HADDOURY Mohamed
- 90. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
- 91. Pr. FELLAT Rokaya
- 92. Pr. GHAFIR Driss*
- 93. Pr. JIDDANE Mohamed
- 94. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
- 95. Pr. TAGHY Ahmed
- 96. Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
Microbiologie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

- 97. Pr. AGNAOU Lahcen
- 98. Pr. AL BAROUDI Saad
- 99. Pr. BENCHERIFA Fatiha
- 100. Pr. BENJAAFAR Noureddine
- 101. Pr. BENJELLOUN Samir
- 102. Pr. BEN RAIS Nozha
- 103. Pr. CAOUI Malika
- 104. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
- 105. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT
- 106. Pr. EL AOUDAD Rajae

Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Radiothérapie
Chirurgie Générale
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie

107. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
108. Pr. EL HASSANI My Rachid
109. Pr. EL IDRISSI LAMGHARI Abdennaceur
110. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
111. Pr. ERROUGANI Abdelkader
112. Pr. ESSAKALI Malika
113. Pr. ETTAYEBI Fouad
114. Pr. HADRI Larbi*
115. Pr. HASSAM Badredine
116. Pr. IFRINE Lahssan
117. Pr. JELTHI Ahmed
118. Pr. MAHFOUD Mustapha
119. Pr. MOUDENE Ahmed*
120. Pr. OULBACHA Said
121. Pr. RHRAB Brahim
122. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR
123. Pr. SLAOUI Anas

Traumato-orthopédie
Radiologie
Médecine Interne
Chirurgie Cardio-vasculaire
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie
Chirurgie Cardio-vasculaire

Mars 1994

124. Pr. ABBAR Mohamed*
125. Pr. ABDELHAK M'barek
126. Pr. BELAIDI Halima
127. Pr. BRAHMI Rida Slimane
128. Pr. BENTAHILA Abdelali
129. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
130. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
131. Pr. CHAMI Ilham
132. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
133. Pr. EL ABBADI Najia
134. Pr. HANINE Ahmed*
135. Pr. JALIL Abdelouahed
136. Pr. LAKHDAR Amina
137. Pr. MOUANE Nezha

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

138. Pr. ABOUQUAL Redouane
139. Pr. AMRAOUI Mohamed
140. Pr. BAIDADA Abdelaziz
141. Pr. BARGACH Samir
142. Pr. BEDDOUCHE Amokrane*
143. Pr. BENAZZOUZ Mustapha
144. Pr. CHAARI Jilali*
145. Pr. DIMOU M'barek*
146. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
147. Pr. EL MESNAOUI Abbes
148. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
149. Pr. FERHATI Driss
150. Pr. HASSOUNI Fadil
151. Pr. HDA Abdelhamid*
152. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
153. Pr. IBRAHIMY Wafaa
154. Pr. MANSOURI Aziz
155. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
156. Pr. RZIN Abdelkader*

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Gastro-entérologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-rhino-laryngologie
Gynécologie Obstétrique
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

157. Pr. SEFIANI Abdelaziz
158. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

159. Pr. AMIL Touriya*
160. Pr. BELKACEM Rachid
161. Pr. BELMAHI Amin
162. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
163. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
164. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*
165. Pr. GAOUZI Ahmed
166. Pr. MAHFOUDI M'barek*
167. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
168. Pr. MOHAMMADI Mohamed
169. Pr. MOULINE Soumaya
170. Pr. OUADGHIRI Mohamed
171. Pr. OUZEDDOUN Naima
172. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie réparatrice et plastique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Parasitologie
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumo-phtisiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

173. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
174. Pr. BEN AMAR Abdesslem
175. Pr. BEN SLIMANE Lounis
176. Pr. BIROUK Nazha
177. Pr. BOULAICH Mohamed
178. Pr. CHAQUIR Souad*
179. Pr. DERRAZ Said
180. Pr. ERREIMI Naima
181. Pr. FELLAT Nadia
182. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
183. Pr. HAIMEUR Charki*
184. Pr. KANOUNI NAWAL
185. Pr. KOUTANI Abdellatif
186. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
187. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
188. Pr. NAZI M'barek*
189. Pr. OUAHABI Hamid*
190. Pr. SAFI Lahcen*
191. Pr. TAOUFIQ Jallal
192. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Urologie
Neurologie
O.R.L.
Radiologie
Neurochirurgie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Physiologie
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Cardiologie
Neurologie
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

193. Pr. AFIFI RAJAA
194. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
195. Pr. ALOUANE Mohammed*
196. Pr. BENOMAR ALI
197. Pr. BOUGTAB Abdesslam
198. Pr. ER RIHANI Hassan
199. Pr. EZZAITOUNI Fatima
200. Pr. KABBAJ Najat
201. Pr. LAZRAK Khalid (M)

Gastro-entérologie
Pneumo-phtisiologie
Oto-rhino-laryngologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

202. Pr. BENKIRANE Majid*

Hématologie

203. Pr. KHATOURI ALI*
204. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

205. Pr. ABID Ahmed*
206. Pr. AIT OUMAR Hassan
207. Pr. BENCHERIF My Zahid
208. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd
209. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
210. Pr. CHAOUI Zineb
211. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
212. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
213. Pr. EL FTOUH Mustapha
214. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
215. Pr. EL OTMANY Azzedine
216. Pr. GHANNAM Rachid
217. Pr. HAMMANI Lahcen
218. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
219. Pr. ISMAILI Hassane*
220. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
221. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
222. Pr. TACHINANTE Rajae
223. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

224. Pr. AIDI Saadia
225. Pr. AIT OURHROUI Mohamed
226. Pr. AJANA Fatima Zohra
227. Pr. BENAMR Said
228. Pr. BENCHEKROUN Nabiha
229. Pr. CHERTI Mohammed
230. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
231. Pr. EL HASSANI Amine
232. Pr. EL IDGHIRI Hassan
233. Pr. EL KHADER Khalid
234. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
235. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
236. Pr. HSSAIDA Rachid*
237. Pr. LACHKAR Azzouz
238. Pr. LAHLOU Abdou
239. Pr. MAFTAH Mohamed*
240. Pr. MAHASSINI Najat
241. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
242. Pr. NASSIH Mohamed*
243. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Neurologie
Dermatologie
Gastro-entérologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Cardiologie
²Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Oto-rhino-laryngologie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie

Décembre 2001

244. Pr. ABABOU Adil
245. Pr. AOUAD Aicha
246. Pr. BALKHI Hicham*
247. Pr. BELMEKKI Mohammed
248. Pr. BENABDELJLIL Maria
249. Pr. BENAMAR Loubna
250. Pr. BENAMOR Jouda

Anesthésie-Réanimation
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Ophtalmologie
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie

251. Pr. BENELBARHDADI Imane
 252. Pr. BENNANI Rajae
 253. Pr. BENOUGHANE Thami
 254. Pr. BENYOUSSEF Khalil
 255. Pr. BERRADA Rachid
 256. Pr. BEZZA Ahmed*
 257. Pr. BOUCHIKHI IDRIS Med Larbi
 258. Pr. BOUHOUCHE Rachida
 259. Pr. BOUMDIN El Hassane*
 260. Pr. CHAT Latifa
 261. Pr. CHELLAOUI Mounia
 262. Pr. DAALI Mustapha*
 263. Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 264. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira
 265. Pr. EL HIJRI Ahmed
 266. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 267. Pr. EL MADHI Tarik
 268. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 269. Pr. EL OUNANI Mohamed
 270. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
 271. Pr. ETTAIR Said
 272. Pr. GAZZAZ Miloudi*
 273. Pr. GOURINDA Hassan
 274. Pr. HRORA Abdelmalek
 275. Pr. KABBAJ Saad
 276. Pr. KABIRI EL Hassane*
 277. Pr. LAMRANI Moulay Omar
 278. Pr. LEKEHAL Brahim
 279. Pr. MAHASSIN Fattouma*
 280. Pr. MEDARHRI Jalil
 281. Pr. MIKDAME Mohammed*
 282. Pr. MOHSINE Raouf
 283. Pr. NABIL Samira
 284. Pr. NOUINI Yassine
 285. Pr. OUALIM Zouhir*
 286. Pr. SABBAH Farid
 287. Pr. SEFIANI Yasser
 288. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia
 289. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Gastro-entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Rhumatologie
 Anatomie
 Cardiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie-Réanimation
 Neurochirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Urologie
 Néphrologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie
 Urologie

Décembre 2002

290. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 291. Pr. AMEUR Ahmed *
 292. Pr. AMRI Rachida
 293. Pr. AOURARH Aziz*
 294. Pr. BAMOU Youssef *
 295. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 296. Pr. BENBOUAZZA Karima
 297. Pr. BENZEKRI Laila
 298. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
 299. Pr. BERNOUSSI Zakiya
 300. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya
 301. Pr. CHOHO Abdelkrim *
 302. Pr. CHKIRATE Bouchra

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Rhumatologie
 Dermatologie
 Gastro-entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie

303. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
304. Pr. EL ALJ Haj Ahmed
305. Pr. EL BARNOUSSI Leila
306. Pr. EL HAOURI Mohamed*
307. Pr. EL MANSARI Omar*
308. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
309. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
310. Pr. HADDOUR Leila
311. Pr. HAJJI Zakia
312. Pr. IKEN Ali
313. Pr. ISMAEL Farid
314. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
315. Pr. KRIOULE Yamina
316. Pr. LAGHMARI Mina
317. Pr. MABROUK Hfid*
318. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
319. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
320. Pr. MOUSTAINE My Rachid
321. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
322. Pr. OUJILAL Abdelilah
323. Pr. RACHID Khalid*
324. Pr. RAISS Mohamed
325. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
326. Pr. RHOU Hakima
327. Pr. SIAH Samir*
328. Pr. THIMOU Amal
329. Pr. ZENTAR Aziz*
330. Pr. ZRARA Ibtisam*

Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Traumatologie Orthopédie
 Médecine Interne
 Oto-rhino-laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

331. Pr. ABDELLAH El Hassan
332. Pr. AMRANI Mariam
333. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
334. Pr. BENKIRANE Ahmed*
335. Pr. BENRAMDANE Larbi*
336. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
337. Pr. BOULAADAS Malik
338. Pr. BOURAZZA Ahmed*
339. Pr. CHAGAR Belkacem*
340. Pr. CHERRADI Nadia
341. Pr. EL FENNI Jamal*
342. Pr. EL HANCHI ZAKI
343. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
344. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
345. Pr. HACHI Hafid
346. Pr. JABOUIRIK Fatima
347. Pr. KARMANE Abdelouahed
348. Pr. KHABOUZE Samira
349. Pr. KHARMAZ Mohamed
350. Pr. LEZREK Mohammed*
351. Pr. MOUGHIL Said
352. Pr. NAOUMI Asmae*
353. Pr. SAADI Nozha

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-rhino-laryngologie
 Gastro-entérologie
 Chimie Analytique
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique

354. Pr. SASSENOU Ismail*
 355. Pr. TARIB Abdelilah*
 356. Pr. TIJAMI Fouad
 357. Pr. ZARZUR Jamila

Gastro-entérologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Janvier 2005

358. Pr. ABBASSI Abdellah
 359. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 360. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
 361. Pr. ALLALI Fadoua
 362. Pr. AMAR Yamama
 363. Pr. AMAZOUZI Abdellah
 364. Pr. AZIZ Nouredine*
 365. Pr. BAHIRI Rachid
 366. Pr. BARKAT Amina
 367. Pr. BENHALIMA Hanane
 368. Pr. BENHARBIT Mohamed
 369. Pr. BENYASS Aatif
 370. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 371. Pr. BOUKLATA Salwa
 372. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
 373. Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 374. Pr. EL HAMZAOUI Sakina
 375. Pr. HAJJI Leila
 376. Pr. HESSISSEN Leila
 377. Pr. JIDAL Mohamed*
 378. Pr. KARIM Abdelouahed
 379. Pr. KENDOUCI Mohamed*
 380. Pr. LAAROUSSI Mohamed
 381. Pr. LYAGOUBI Mohammed
 382. Pr. NIAMANE Radouane*
 383. Pr. RAGALA Abdelhak
 384. Pr. SBIHI Souad
 385. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam
 386. Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Rhumatologie
 Néphrologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique

Avril 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 424. Pr. AFIFI Yasser
 425. Pr. AKJOUJ Said*
 426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra
 427. Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 428. Pr. BENCHEIKH Razika
 429. Pr. BIYI Abdelhamid*
 430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 432. Pr. CHEIKHAOUI Younes
 433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 434. Pr. DOGHMI Nawal
 435. Pr. ESSAMRI Wafaa
 436. Pr. FELLAT Btissam
 437. Pr. FAROUDY Mamoun
 438. Pr. GHADOUANE Mohammed*
 439. Pr. HARMOUCHE Hicham

Rhumatologie
 Dermatologie
 Radiologie
 Dermatologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Gastro-entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Urologie
 Médecine Interne

440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 441. Pr. IDRISS LAHLOU Amine
 442. Pr. JROUNDI Laila
 443. Pr. KARMOUNI Tariq
 444. Pr. KILI Amina
 445. Pr. KISRA Hassan
 446. Pr. KISRA Mounir
 447. Pr. KHARCHAFI Aziz*
 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 450. Pr. MANSOURI Hamid*
 451. Pr. NAZIH Naoual
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak
 453. Pr. SAFI Soumaya*
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 455. Pr. SEFIANI Sana
 456. Pr. SOUALHI Mouna
 457. Pr. TELLAL Saïda*
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila
 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 462. Pr. BAITE Abdelouahed *
 463. Pr. TOUATI Zakia
 464. Pr. OUZZIF Ez zohra*
 465. Pr. BALOUCH Lhousaine*
 466. Pr. SELKANE Chakir*
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef*
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
 469. Pr. EL ABSI Mohamed
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 471. Pr. ACHOUR Abdessamad*
 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 473. Pr. GHARIB Noureddine
 474. Pr. TABERKANET Mustafa*
 475. Pr. ISMAILI Nadia
 476. Pr. MASRAR Azlarab
 477. Pr. RABHI Moncef *
 478. Pr. MRABET Mustapha*
 479. Pr. SEKHSOKH Yessine*
 480. Pr. SEFFAR Myriame
 481. Pr. LOUZI Lhoussain*
 482. Pr. MRANI Saad*
 483. Pr. GANA Rachid
 484. Pr. ICHOU Mohamed*
 485. Pr. TACHFOUTI Samira
 486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 487. Pr. MELLAL Zakaria
 488. Pr. AMMAR Haddou*
 489. Pr. AOUI Sarra
 490. Pr. TLIGUI Houssain

Anatomie pathologique
 Anesthésie réanimation
 Anesthésier réanimation
 Anesthésie réanimation
 Anesthésie réanimation
 Cardiologie
 Biochimie
 Biochimie
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie plastique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Dermatologie
 Hématologie biologique
 Médecine interne
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Virologie
 Neuro-Chirurgie
 Oncologie médicale
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 ORL
 Parasitologie
 Parasitologie

491. Pr. MOUTAJ Redouane*
 492. Pr. ACHACHI Leila
 493. Pr. MARC Karima
 494. Pr. BENZIANE Hamid*
 495. Pr. CHERKAoui Naoual*
 496. Pr. EL OMARI Fatima
 497. Pr. MAHI Mohamed*
 498. Pr. RADOUANE Bouchaib*
 499. Pr. KEBDANI Tayeb
 500. Pr. SIFAT Hassan *
 501. Pr. HADADI Khalid*
 502. Pr. ABIDI Khalid
 503. Pr. MADANI Naoufel
 504. Pr. TANANE Mansour*
 505. Pr. AMHAJJI Larbi*

Parasitologie
 Pneumo phtisiologie
 Pneumo phtisiologie
 Pharmacie clinique
 Pharmacie galénique
 Psychiatrie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Réanimation médicale
 Réanimation médicale
 Traumatologie orthopédie
 Traumatologie orthopédie

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes
 Pr. AZENDOUR Hicham*
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADÉ Lahcen
 Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. MESSAOUDI Nezha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. EL OUENNASS Mostapha
 Pr. ZOUHAIR Said*
 Pr. L'kassimi Hachemi*
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AGADR Aomar*
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. BASSOU Driss*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. HASSIKOU Hasna*
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*

Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie
 Cardiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Dermatologie
 Gastro-entérologie
 Gynécologie obstétrique
 Hématologie biologique
 Hématologie biologique
 Hématologie clinique
 Médecine interne
 Médecine interne
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Neuro-Chirurgie
 Neurologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Rhumatologie
 Traumatologie orthopédique

Pr. KADI Said*

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*

Pr. ERRABIH Ikram

Pr. CHERRADI Ghizlan

Pr. MOSADIK Ahlam

Pr. ALILOU Mustapha

Pr. KANOUNI Lamya

Pr. EL KHARRAS Abdennasser*

Pr. DARBI Abdellatif*

Pr. EL HAFIDI Naima

Pr. MALIH Mohamed*

Pr. BOUSSIF Mohamed*

Pr. EL MAZOUZ Samir

Pr. DENDANE Mohammed Anouar

Pr. EL SAYEGH Hachem

Pr. MOUJAHID Mountassir*

Pr. RAISSOUNI Zakaria*

Pr. BOUAITY Brahim*

Pr. LEZREK Mounir

Pr. NAZIH Mouna*

Pr. LAMALMI Najat

Pr. ZOUAIDIA Fouad

Pr. BELAGUID Abdelaziz

Pr. DAMI Abdellah*

Pr. CHADLI Mariama*

Traumatologie orthopédique

Médecine interne

Gastro-entérologie

Cardiologie

Anesthésie Réanimation

Anesthésie réanimation

Radiothérapie

Radiologie

Radiologie

Pédiatrie

Pédiatrie

Médecine aérologique

Chirurgie plastique et réparatrice

Chirurgie pédiatrique

Urologie

Chirurgie générale

Traumatologie orthopédie

ORL

Ophthalmologie

Hématologie

Anatomie pathologique

Anatomie pathologique

Physiologie

Biochimie chimie

Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS :

1. Pr. ABOUDRAR Saadia
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima
3. Pr. ALAOUI KATIM
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
5. Pr. ANSAR M'hammed
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed
9. Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
10. Pr. DAKKA Taoufiq
11. Pr. DRAOUI Mustapha
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen
13. Pr. ETTAIB Abdelkader
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbès
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine
17. Pr. KABBAJ Ouafae
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine
19. Pr. REDHA Ahlam
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
21. Pr. TOUATI Driss
22. Pr. ZAHIDI Ahmed
23. Pr. ZELLOU Amina

Physiologie

Biochimie

Pharmacologie

Histologie-Embryologie

Chimie Organique et Pharmacie Chimique

Applications Pharmaceutiques

Génétique Humaine

Microbiologie

Biochimie

Physiologie

Chimie Analytique

Pharmacognosie

Zootechnie

Pharmacologie

Chimie Organique

Biochimie

Biologie

Biochimie

Chimie Organique

Pharmacognosie

Pharmacologie

Chimie Organique

**** Enseignants Militaires***

DEDICACES



À mes très chers Parents,

J'ai toujours attendu avec une grande impatience ce jour où de manière solennelle et devant l'ensemble de mes maîtres, condisciples et amis, je vous témoignerai toute la gratitude d'un fils qui s'est toujours vanté de vous avoir comme père et mère.

Aucune dédicace n'est susceptible de vous exprimer la profondeur de mon amour, de mon estime et l'infinie reconnaissance pour tous les sacrifices consentis avec dévouement pour mon éducation et mes longues années d'études.

Vous avez guetté mes pas et vous m'avez couvé de tendresse, vos prières et vos bénédictions m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.

Je serai votre dévoué pour tout le restant de mon existence et nulle déclaration ne m'allégerais de la lourde responsabilité dont je me sens investie à votre égard.

Ce travail, et ce que je suis aujourd'hui sont le fruit de toutes les peines et tous les sacrifices que vous m'avez cessé de déployer.

Qu'ALLAH le Tout Puissant, vous comble de santé, de prospérité et vous accorde une longue vie afin que je puisse vous combler à mon tour...



**À mes chères Sœurs
ISLAH(et son mari Abdellatif),
DOUAÄ, & IMANE,**

*Aucun mot ne saurait exprimer mes sentiments les plus
profondes envers vous.*

*Vos sacrifices, votre gentillesse sans égale, votre profond
attachement m'ont permis de réussir mes études.*

*Je vous assure que sans votre aide, vos conseils et vos
encouragements ce travail n'aurait vu le jour.*

*Qu'ALLAH vous comble de bonheur, de santé, de
succès et de prospérité dans votre vie et vous
protège.*

À toute ma Grande Famille...

*Que ce travail soit témoignage de ma profonde affection,
et de ma reconnaissance pour votre soutien durant toutes
ces années d'études.*



À tous mes Professeurs,

*Que ce travail soit le fruit de votre formation
et le témoin de mon affection, mon estime et
mon attachement.*

*Veillez agréer l'expression de ma gratitude
et mon profond respect*

À tous le personnel des Laboratoires Pharmaceutiques GALENICA.

*Vous n'avez pas hésité à me fournir l'aide
nécessaire malgré vos charges
professionnelles.*

*Veillez trouver ici l'expression de ma
reconnaissance la plus sincère.*





À mes très chers Amis :

*Rachid, Hicham, Anas, Zouhair, Hassan, Aimad, Bader
Redouan, Yassin, Oussama, Salah, Adil, Youssef,
Laila, Imane, Bouchra...*

*Je vous dédie ce travail en hommage à tous les moments
agréables, inoubliables que nous avons vécu ensemble,
veuillez trouver l'expression de ma tendre affection et mes
sentiments les plus respectueux avec mes vœux de succès, de
bonheur, et de bonne santé.*

*Vous êtes tous très chers pour moi et vous dégagez tellement
de qualités qui suscitent mon profond et éternel respect.*

À tous ceux que j'ai omis de citer et qui n'en sont pas des moindres

*Puisse la fraternité nous unisse à jamais et qu'ALLAH,
le Très-Haut, fasse que le meilleur reste à venir.*



À toute l'humanité...

REMERCIEMENTS

À notre
Maître et Président de Thèse
Monsieur,
Pr. Moulay El Abbès FAOUZI
Pr. DE PHARMACOLOGIE

*C'est un immense honneur que vous nous faites, en acceptant
de présider le jury de notre thèse.*

*Votre courtoisie, votre modestie et votre sens de responsabilité
font de vous un maître respecté et estimé par toute une
génération d'étudiants.*

*Veuillez trouver cher maître dans ce modeste travail,
l'expression de mes remerciements les plus sincères et de
ma profonde reconnaissance.*



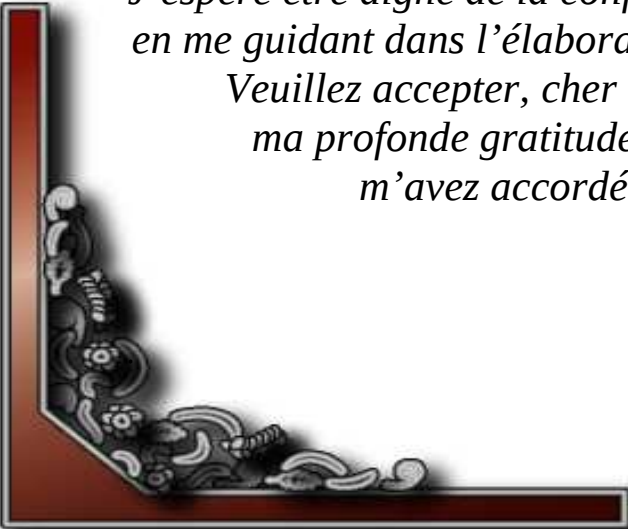
À notre
Maître et Rapporteur de Thèse
Monsieur,
Pr. Yahia CHERRAH
Pr. DE PHARMACOLOGIE

Vous m'avez fait le grand honneur et le plaisir d'être le rapporteur de notre travail, et d'accepter de me diriger avec bienveillance et rigueur.

Votre amabilité, votre dynamisme, votre dévouement, pour le travail et votre compétence ont suscité mon admiration. Je garde un excellent souvenir de la qualité de l'enseignement que vous nous avez prodigué.

J'espère être digne de la confiance que vous avez placée en moi en me guidant dans l'élaboration et mise au point de ce travail.

Veuillez accepter, cher maître, mes vifs remerciements et ma profonde gratitude pour l'aide précieuse que vous m'avez accordée pour réaliser ce travail.



À notre
Maître et Juge de Thèse
Monsieur,
Pr. Abdelaziz BOUKLOUZE
Pr. DES APPLICATIONS PHARMACEUTIQUES

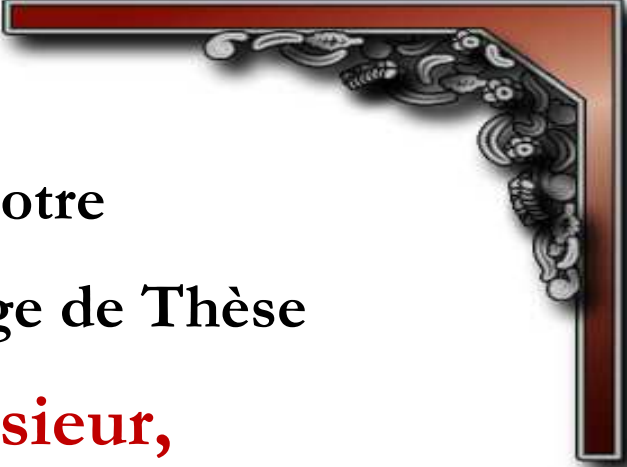
*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites
en acceptant de siéger à notre jury de thèse.*

*Nous avons bénéficié de la clarté et de la qualité de votre
cours durant notre formation.*

*Votre rigueur n'a d'égale que votre modestie et votre
sympathie.*

*Veuillez croire, Monsieur, en l'expression de notre
profonde admiration et de notre sincère reconnaissance.*





À notre
Maître et Juge de Thèse
Monsieur,
Pr. Abdelkader LAATIRIS
Pr. DE PHARMACIE GALENIQUE

*Nous mesurons l'honneur que vous nous faites en acceptant de
siéger parmi notre jury de thèse.*

*Qu'il me soit permis, Monsieur, de vous exprimer toute ma
reconnaissance, mon respect et mon estime.*

*Veillez trouver, Monsieur, l'expression de ma haute
considération et ma profonde gratitude.*



À notre
Maître et Juge de Thèse
Monsieur,
Pr. Ahmed BENNANA
Pr. Assistant EN GESTION
PHARMACEUTIQUE ET INFORMATIQUE

Chef de pôle pharmacie Hôpital Militaire
d'Instruction Mohammed V de Rabat.

*Je suis particulièrement reconnaissant pour l'honneur que
vous me faites en acceptant de jurer ce modeste travail.
Qu'il me soit permis, Monsieur, de vous exprimer toute ma
gratitude, mon respect et mon estime.
Veuillez croire, Monsieur, à l'expression de mes
sentiments les plus distingués.*



À Monsieur,
Dr. Abdelghani EL GUERMAÏ
PHARMACIEN

Président fondateur des Laboratoires
Pharmaceutiques GALENICA
Président de l' Association Marocaine de
l'Industrie Pharmaceutique (AMIP)

*Vous nous avez accueillis dans votre
établissement et mis à notre disposition les
moyens nécessaires à la réalisation de ce
travail.*

*Nous saisissons cette opportunité pour vous
remercier et vous témoigner toute notre
reconnaissance et notre respect.*



À Monsieur,
Dr. Salim EL GUERMAÏ
PHARMACIEN

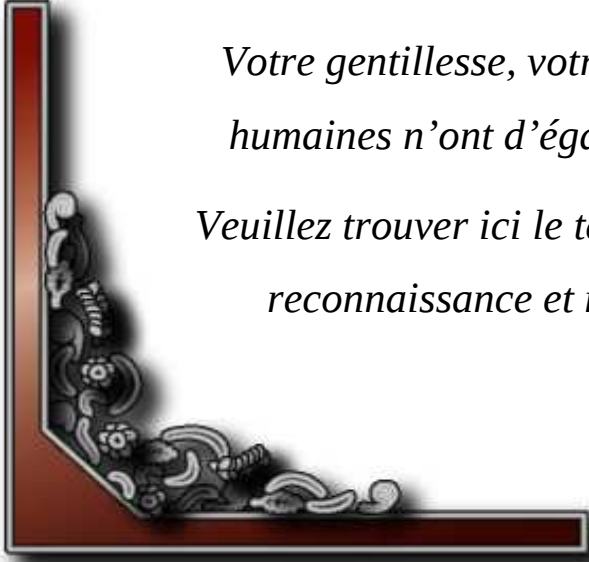
Directeur industriel des Laboratoires Pharmaceutiques
GALENICA

*Votre aide était précieuse pour la réalisation de ce
travail.*

*Nous sommes très touchés par votre amabilité et
votre soutien.*

*Votre gentillesse, votre modestie et vos qualités
humaines n'ont d'égale que votre compétence.*

*Veuillez trouver ici le témoignage de notre sincère
reconnaissance et nos vifs remerciements.*



À Madame,
Dr. Maria MAFTOUH
PHARMACIENNE

Pharmacien responsable des Laboratoires
Pharmaceutiques GALENICA

*vous nous avez aidé minutieusement avec
compétence, amabilité et patience.*

*Votre aide était précieuse pour l'initiation et la
finalisation de ce travail.*



*Veuillez, Madame, accepter l'expression de notre
dévouement, notre profond respect et notre
reconnaissance.*



| A

AC	: Article de Conditionnement
AFGI	: Association Française de Gestion Industrielle
AFNOR	: Association Française de Normalisation
AMDE	: Analyse des Modes de Défaillance et de leurs Effets
AMDEC	: Analyse des Modes de Défaillances, de leurs Effets Et de leur Criticité
AMM	: Autorisation de Mise sur le Marché
APD	: Analyse Préliminaire des Dangers
APR	: Annual Product Review
ASMF	: Active Substance Master File

| B

BPF	: Bonne Pratique de Fabrication
------------	---------------------------------

| C

CAPA	: Corrective And Preventive Actions
CDC	: Cahier Des Charges
CDP	: Centrale De Pesée
CEP	: Conformity to European Pharmacopoeia
CFP	: Critical Formulation Parameter
GMP	: Good Manufacturing Practices

CPP	: Critical Process Parameter
CQA	: Critical Quality Attributes
CRF	: Code of Federal Regulations
CTA	: Centrale de Traitement d'Air
CTQ	: Critical to Quality

| D

DCI	: Dénomination Commune Internationale
DS	: Design Space

| E

| F

FDA	: Food and Drug Administration
------------	--------------------------------

| G

GMP	: Good Manufacturing Practices
------------	--------------------------------

| H

HACCP	: Hazard Analysis and Critical Control Points
HPLC	: High-Performance Liquid Chromatography
HAZOP	: HAZard And Operability

| I

ICH	: International Conference on Harmonization
IPC	: In-Process Controls
ISO	: International Organization for Standardization

| J

| K

| L

LCI : Limite de Contrôle Inférieure

LCQ : Laboratoire Contrôle Qualité

LCS : Limite de Contrôle Supérieure

| M

MP : Matière Première

MSP : Maîtrise Statistique des
Procédés

| N

NA : Non Appliqué

| O

OOS : Out-Of-Specification

| P

PAT : Process Analytical
Technologies

PDCA : Plan-Do-Check-Act

PF : Produit Fini

PIC/S : Pharmaceutical Inspection
Co-operation Scheme

ppm : partie par million

PPM : Prix Public Maroc

PR : Process Robustness

PSF : Produit Semi-Fini

PSO : Produit Semi-Ouvré

| Q

QbD : Quality by Design

QFD : Quality Function Deployment

QI : Qualification d'Installation

QO : Qualification Opérationnelle

QP : Qualification de Performance

QTPP : Quality Target Product Profile

| R

RAQP : Revue Annuelle de la
Qualité du Produit

RAS : Rien A Signaler

RTRT : Real Time Release Testing

| S

SMQ : Système Management Qualité

| T

TDB : Tableau De Bord

TMQ : Total Quality Management

| U

UFC : Unité Formant une Colonie

UGP : Union Générale Pharma

| V W X Y Z



LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Optimisation des coûts de la qualité. D'après PR. Gibson

Figure 2 : Optimum des coûts de prévention et niveau de qualité maximal

Figure 3 : Modèle de la qualité selon Gigout

Figure 4 : Parallélisme entre l'organisation hiérarchique du pilotage et celle de la qualité

Figure 5 : La cartographie des processus, selon la famille des normes ISO 9000 : 2000

Figure 6 : Les règles de l'assurance qualité

Figure 7 : Les exigences d'un système management qualité

Figure 8 : Les cinq chapitres du système management qualité, norme ISO 9000 : 2000

Figure 9 : Le concept qualité totale (TQM), selon la norme ISO 9001: 2008

Figure 10 : La cartographie du processus, selon Hergon

Figure 11 : Le cycle (PDCA) ou Roue de Deming

Figure 12 : Approche d'amélioration continue du système de management de la qualité

Figure 13 : La relation client – fournisseur

Figure 14 : Panorama XXI siècle de l'approche management qualité

Figure 15 : La classification des risques - NF EN 50126

Figure 16 : Remédier à l'ignorance avant de risquer, selon Flanagan & Norman

Figure 17 : Vue d'ensemble du processus classique de la gestion des risques qualité (ICHQ9)

Figure 18 : Classification des principales méthodes d'analyse de risque qualitatives

Figure 19 : Approche processus AMDE et AMDEC

Figure 20 : Place de la revue annuelle qualité produit (APR) dans le processus qualité

Figure 21 : Organigramme des principaux acteurs de la production d'un médicament

Figure 22 : Processus du déroulement de la revue annuelle qualité produit (APR)

Figure 23 : Organigramme d'un service Assurance Qualité

Figure 24 : Logigramme d'une démarche de maîtrise du changement

Figure 25 : Courbe d'efficacité du contrôle réception (P_1, α) et (P_2, β)

Figure 26 : Carte de contrôle par mesure et limites de contrôle

Figure 27 : Diagramme d'Ishikawa

Figure 28 : Diagramme de Pareto

Figure 29 : Courbe des histogrammes

Figure 30 : Courbe de tendance

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Les composantes des coûts d'investissements qualité

Tableau II : Les composantes des coûts de non-qualité

Tableau III : Les caractéristiques SMART des indicateurs qualité

Tableau IV : Modèle type d'un tableau de cohérence des indicateurs

Tableau V : Matrice de criticité (Gravité / Occurrence) - NF EN 50126

Tableau VI : L'identification du risque à priori et à postériori

Tableau VII : Comparaison des trois textes réglementaires de la revue annuelle qualité

Tableau VIII : Responsabilité au poste des acteurs de la revue annuelle qualité produit

Tableau IX : Les formules de calcul de la capabilité processus (C_p, C_{pk}) et machine (C_{pm})

Tableau X : Contrôle de réception – Risque α , β – Conformité

Tableau XI : Les formules de calcul des limites du contrôle LCI & LCS

Tableau XII : Test Anderson - Darling – Paramètres critiques

Tableau XIII : Les indices de capabilité et les rendements du processus (Paramètres critiques)

Tableau XIV : Les tendances et les erreurs absolues en pourcentage

Tableau XV : Test Anderson - Darling – Capabilités machines

Tableau XVI : Les indices de capabilité et les rendements du processus (Poids moyen sachet)

Tableau XVII : Analyse de régression lot № 8427 ($T 40^\circ C / RH 75 \%$)

Tableau XVIII : Analyse de régression lot № 8427 ($T 25^\circ C / RH 60 \%$)

Tableau XIX : Analyse de régression lot № 8429 ($T 40^\circ C / RH 75 \%$)

Tableau XX : Analyse de régression lot № 8429 ($T 25^\circ C / RH 60 \%$)

Tableau XXI : Actions correctives et préventives du processus de fabrication RHUMIX[®]

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION

PARTIE THÉORIQUE :

A. APPROCHE QUALITÉ

LA QUALITE ET LE COÛT DE LA NON-QUALITÉ	4
I.1 La qualité : quelle définition ?	4
I.2 La notion de la non – qualité	5
I.3 Coût d’obtention de la qualité	6
I.3.1 Les coûts d’investissement qualité	6
I.3.1.1 Les couts de prévention	6
I.3.1.2 Les couts de détection	6
I.3.2 Les coûts de non-qualité	7
I.3.2.1 Les défaillances internes	7
I.3.2.2 Les défaillances externes	7
I.4 Démarche qualité type – Modèle de Gigout	10
ENJEUX DE LA QUALITÉ	11
II.1 Enjeux fonctionnels ou opérationnels	11
II.2 Enjeux humains et sociaux	11
II.3 Enjeux économiques	11
II.3.1 Les coûts de prévention et d’évaluation	11
II.3.2 Les coûts de défaillances	12
CONCEPT DE LA MESURE QUALITÉ	12
III.1 La notion de mesure	12
III.1.1 La mesure physique	12
III.1.2 La mesure de performance	13
III.2 La notion d’indicateur de qualité	13
III.2.1 Indicateur de résultat	14

III.2.2	Indicateur de processus	14
III.3	La notion d'indicateur de performance	15
III.3.1	Définition	15
III.3.2	Typologie	15
III.3.3	Qualité d'un bon indicateur	15
III.3.4	Format de l'indicateur	16
III.3.5	Seuils de l'indicateur	16
III.4	Construction d'un système d'indicateurs et de pilotage	16
III.4.1	Pilotage stratégique , tactique et opérationnel	16
III.4.2	Cohérence des indicateurs dans un système de pilotage	18
III.4.2.1	La cohérence horizontale	18
III.4.2.2	La cohérence verticale	18

B. APPROCHE MANAGEMENT QUALITÉ

I.	DEFINITIONS	20
	La notion d'un système	20
I.2	La notion d'un processus	20
I.2.1	Typologie d'un processus	20
I.2.1.1	Les processus de type production	21
I.2.1.2	Les processus de type administratif	21
I.2.1.3	Les processus de type artistique	21
I.2.2	Les familles du processus	21
I.2.2.1	Les processus de réalisation	22
I.2.2.2	Les processus de support	22
I.2.2.3	Les processus de management	22
I.3	La notion du management	22
I.4	Le système qualité	22
I.5	L'assurance qualité	23
I.6	Le management qualité	24
I.7	Le management par la qualité ou qualité totale	27

II. LES HUIT PRINCIPES DU MANAGEMENT QUALITÉ	28
II.1 Orientation client	28
II.2 Leadership	28
II.3 Implication du personnel	28
II.4 Approche processus	29
II.5 Management par approche système	31
II.6 Amélioration continue	31
II.7 Approche actuelle pour la prise de décision	32
II.8 Relations mutuellement bénéfiques avec les fournisseurs	33
III. LES NOUVELLES TENDANCES MANAGERIALES – BPF	33
III.1 Prévention du risque basée sur les réglementations	35
III.2 Prévention du risque basée sur le management du risque	35
III.3 Harmonisation de la nouvelle approche management qualité	36
III.3.1 ICH Q8 : Pharmaceutical Development	36
III.3.2 ICH Q9 : Quality Risk Management	37
III.3.3 ICH Q10 : Pharmaceutical Quality System	37
III.4 Changement de la culture management qualité	38

C. MANAGEMENT RISQUE QUALITÉ NORME ICH Q9

I. APPROCHE NOTION DU RISQUE	40
I.1 Définition du risque	40
I.2 Classification du risque	40
I.3 Typologie du risque	42
I.3.1 Perception du risque statique	42
I.3.2 Perception du risque dynamique	42
I.4 Prise du risque	42
I.4.1 Risque de ne rien risquer	43
I.4.2 Risque de trop risquer	43
II. APPROCHE MANAGEMENT DU RISQUE	44

III. LE CONCEPT ICH Q9 POUR LE MANAGEMENT RISQUE QUALITÉ	45
III.1 Place et intérêt du texte ICH Q9	45
III.2 Processus général du management des risques qualité	45
III.2.1 Les responsabilités	46
III.2.2 La mise en œuvre d'un processus	46
III.2.3 Evaluation du risque	46
III.2.3.1 Identification du risque	47
III.2.3.2 Analyse du risque	48
III.2.4 Maîtrise du risque	49
III.2.4.1 Réduction du risque	49
III.2.4.2 Acceptation du risque	50
III.2.5 Communication du risque	50
III.2.6 Elaboration de la revue produit	51
III.3 Les outils ICH Q9 pour le management risque qualité	51
III.3.1 Méthode d'analyse HACCP	51
III.3.2 Méthode d'analyse APD	52
III.3.3 Méthode d'analyse HAZOP	52
III.3.4 Méthodes d'analyse AMDE / AMDEC	53
III.3.5 Méthode d'analyse arbre de défaillance	54

D. REVUE ANNUELLE DE LA QUALITÉ PRODUIT

I. DONNÉES SUR L'APR	55
I.1 Définition de l'APR	55
I.2 Textes réglementaires	55
I.2.1 Code des règlements fédéraux CFR 21 part 211.180	57
I.2.2 Conférence internationale d'harmonisation ICH Q7A	57
I.2.3 Guide Européen des bonnes pratiques de fabrication	58
I.2.4 Comparaison des trois textes réglementaires	59

I.3	Objectifs de l'APR	61
I.4	Mise en place de l'APR	61
I.4.1	Les prés-requis	61
I.4.2	Domaine d'application	62
I.4.3	Fréquence de la revue	62
I.4.4	Les acteurs du processus	62
II.	CONTENU DE L'APR	65
II.1	Description du produit et périmètre d'étude	66
II.1.1	Description du produit	66
II.1.2	Diagramme production	66
II.1.3	Liste des lots concernés pour la période	66
II.1.4	Etat des validations et des qualifications	67
II.1.5	Plan d'actions de l'APR-1	67
II.1.6	Sous-traitance	67
II.2	Événements et données sur la période	67
II.2.1	Les événements sur la période	67
II.2.1.1	Déviations	69
II.2.1.2	Out of spécification	69
II.2.1.3	Réclamation et retour.....	69
II.2.1.4	Rappel de lot	70
II.2.1.5	Retrait	70
II.2.1.6	Change contrôle	70
II.2.1.7	Refus	72
II.2.1.8	Reprocessing	72
II.2.1.9	Rework	72
II.2.2	Les données sur la période	73
II.2.2.1	Indicateurs de production	73
II.2.2.2	Paramètres process obtenus / IPC	73
II.2.2.3	Revue des matières premières	73

II.2.2.4 Résultats analytiques des produits en vrac et finis	73
II.2.2.5 Résultats de stabilité	74
III. OUTILS STATISTIQUES UTILISÉS DANS L'APR	74
III.1 La maîtrise statistique des procédés (MSP)	74
III.1.1 Analyse de la capacité	75
III.1.2 Le contrôle de réception	77
III.1.2.1 Risque α du fournisseur	78
III.1.2.2 Risque β du client	78
III.1.3 Cartes de contrôle	78
III.1.3.1 Carte de contrôle par mesure	78
III.1.3.2 Carte de contrôle de l'étendue	79
III.1.3.3 Carte de contrôle par attributs	79
III.1.3.4 Limites du contrôle	80
III.2 Analyse des causes	82
III.2.1 Diagramme d'Ishikawa	82
III.2.2 Diagramme de Pareto	84
III.2.3 Histogramme	85
III.2.4 Courbes de tendance	86

MATÉRIEL ET MÉTHODES :

I. CONTEXTE ET MATERIELS	88
II. METHODOLOGIE DU TRAVAIL	88
II.1 Description du produit et périmètre d'études	88
II.2 Données et Evénements d'entrée	88
II.2.1 Production	88
II.2.2 Laboratoire physico-chimie	89
II.2.3 Laboratoire bactériologie	89
II.2.4 Assurance qualité et réglementaire	89
II.3 Analyse avec analyse de tendance	90

II.3.1 Représentation tabulaire	90
II.3.2 Représentation Graphique	90
II.3.3 Données de sorties	90
III. METHODOLOGIE STATISTIQUE	91

RÉSULTATS :

I. DESCRIPTION DU PRODUIT ET PERIMETRE D'ETUDE ..	94
II. DIAGRAMME DE PRODUCTION	100
III. REVUE DES DONNEES D'ENTREE	101
III.1 VIDE DE CHAINE ET QUALIFICATIONS	102
III.1.1 Vide de chaine et nettoyage du matériel	102
III.1.2 Qualification des locaux de fabrication	107
III.1.2.1 Qualification de la centrale de pesée (CDP)	107
III.1.2.2 Qualification de l'atelier quarantaine (PSO-PSF)	107
III.1.2.3 Qualification de l'atelier ENFLEX-MULTIPACK	108
III.1.2.4 Qualification de l'atelier VOLPACK	109
III.1.2.5 Qualification de l'atelier PETIT- GLATT	110
III.1.2.6 Qualification de l'atelier GLATT	112
III.1.3 Qualification des équipements et des appareils	114
III.1.3.1 Qualification des équipements de fabrication	114
III.1.3.2 Etalonnage des équipements de la centrale de pesée (CDP)	114
III.1.3.3 Qualification des équipements contrôle en cours de fabrication	116
III.1.3.4 Etalonnage des équipements du laboratoire contrôle qualité	117
III.1.3.5 Qualification des équipements du laboratoire contrôle qualité	119
III.1.3.6 Vérification des équipements du laboratoire contrôle qualité	122
III.2 MATIERES PREMIERES ET ARTICLES DE CONDITIONNEMENT	125
III.2.1 Spécifications matières premières	125
III.2.1.1 Les spécifications de l'active substance master file (ASMF)	125

III.2.1.2 Les spécifications de la certificat de conformité a la pharmacopée européenne (CEP)	126
III.2.1.3 Les spécifications fournisseur / contrôle de réception	126
III.2.2 Spécifications articles de conditionnement	129
III.2.2.1 Les spécifications fournisseur / contrôle de réception	129
III.3 VALIDATION DES TECHNIQUES DE PRODUCTION	131
III.3.1 Validation du processus de fabrication	131
III.3.2 Validation de la procédure de nettoyage	131
III.3.3 Validation de La mise en quarantaine PSO/PSF	131
III.4 VALIDATION DES METHODES ANALYTIQUES	131
III.4.1 Validation de l'analyse des principes actifs dans la matière première	131
III.4.2 Validation de l'analyse des principes actifs en PSO & PSF	132
III.4.3 Validation de la stabilité du produit fini	132
IV. REVUE DES INDICATEURS DE PRODUCTION	133
IV.1 LES RECUPERATIONS ET RENDEMENTS DE PRODUCTION	133
IV.2 LES INDICATEURS IN PROCESS CONTROLE (IPC)	138
IV.2.1 Uniformité de masse sachet	138
IV.2.2 Etanchéité des sachets	142
V. REVUE DES RESULTATS ANALYTIQUES	143
V.1 ANALYSE DE LA MATIERE PREMIERE	143
V.1.1 Analyse des principes actifs	143
V.1.1.1 Analyse du paracétamol	143
V.1.1.2 Analyse de l'ibuprofène	144
V.1.1.3 Analyse de la maléate de chlorphénamine.....	145
V.1.1.4 Analyse de l'acide ascorbique	146
V.1.1.5 Analyse de la pseudoéphédrine chlorhydrate	147
V.1.1.6 Analyse de la caféine	148
V.1.2 Analyse des excipients	149
V.1.2.1 Analyse de l'arome orange et luctadry poudre	149

V.1.2.2	Analyse de l'aspartame	150
V.1.2.3	Analyse du jaune orange S	151
V.1.2.4	Analyse de lauryl sulfate de sodium	152
V.1.2.5	Analyse du chlorure de sodium	153
V.1.2.6	Analyse du saccharose	154
V.2	CONTROLE DES ARTICLES DE CONDITIONNEMENT	155
V.2.1	Contrôle du triplex	155
V.2.2	Contrôle des étuis	156
V.2.3	Contrôle des notices	157
V.3	CONTROLE DU PRODUIT	158
V.3.1	Contrôle du produit semi-ouvré (PSO)	158
V.3.2	Contrôle du produit semi-fini (PSF)	162
V.3.3	Dosage des principes actifs du produit semi-fini (PSF)	167
V.3.4	Contrôle microbiologique du produit semi-fini (PSF)	174
V.3.5	Contrôle et analyse du produit fini (PF)	174
V.3.6	Contrôle de stabilité du produit fini (PF)	175
V.3.6.1	Etude de stabilité des paramètres physico-chimiques	175
V.3.6.2	Etude de stabilité des teneurs en principes actifs	177
V.3.6.3	Test de propreté microbiologique	179
VI.	REVUE D'ASSURANCE QUALITE	181
VI.1	INCIDENTS ET DEVIATIONS	181
VI.1.1	Incidents et déviations production	181
VI.1.2	Incidents et déviations laboratoire de contrôle	181
VI.2	RESULTATS HORS NORME	181
VI.3	REPROCESSING ET REWORKING	182
VI.4	MAÎTRISE DES CHANGEMENTS	182
VI.5	LES RETOURS	182
VI.6	LES RECLAMATIONS	183
VI.7	LES RAPPELS	183

VI.8 PHARMACOVIGILANCE	183
------------------------------	-----

DISCUSSION :

I. ANALYSE DES CAPABILITES	185
I.1 Test de normalité – Test Anderson - Darling	185
I.2 Analyse de capabilité de la teneur en eau	186
I.3 Analyse de capabilité du pH	187
I.4 Analyse de capabilité du poids unitaire sachet	188
I.5 Analyse de capabilité des teneurs en principes actifs	189
I.5.1 Analyse de capabilité de la teneur en acide ascorbique	189
I.5.2 Analyse de capabilité de la teneur en caféine	190
I.5.3 Analyse de capabilité de la teneur chlorphénamine maléate	191
I.5.4 Analyse de capabilité de la teneur en ibuprofène	192
I.5.5 Analyse de capabilité de la teneur en paracétamol	193
I.5.6 Analyse de capabilité de la teneur en pseudoéphédrine	194
II. ANALYSE DES CARTES DE CONTROLE	196
II.1 Carte contrôle de la teneur en eau	196
II.2 Carte contrôle du pH	196
II.3 Carte contrôle du poids unitaire sachet	197
II.4 Cartes contrôle des teneurs en principes actifs	197
II.4.1 Carte contrôle de la teneur en acide ascorbique	197
II.4.2 Carte contrôle de la teneur en caféine	198
II.4.3 Carte contrôle de la teneur chlorphénamine maléate	198
II.4.4 Carte contrôle de la teneur en ibuprofène	199
II.4.5 Carte contrôle de la teneur en paracétamol	199
II.4.6 Carte contrôle de la teneur en pseudoéphédrine	200
III. ANALYSE DES TENDANCES EN SERIE	
CHRONOLOGIQUE	201
III.1 Analyse des tendances de la teneur en eau	201

III.2	Analyse des tendances du pH	201
III.3	Analyse des tendances poids unitaire sachet	202
III.4	Analyse des tendances des teneurs en principes actifs	202
III.4.1	Analyse des tendances de la teneur en acide ascorbique	202
III.4.2	Analyse des tendances de la teneur en caféine	203
III.4.3	Analyse des tendances de la teneur chlorphénamine maléate	203
III.4.4	Analyse des tendances de la teneur en ibuprofène	204
III.4.5	Analyse des tendances de la teneur en paracétamol	204
III.4.6	Analyse des tendances de la teneur en pseudoéphédrine	205
IV.	ETUDE DES CAPABILITE MACHINES :	
	" CAS DES ENSACHEUSES – ETUDE DU POIDS MOYEN (IPC) "	207
IV.1	Test de normalité – Test Anderson – Darling	207
IV.2	Etude de la capacité machine – VOLPACK	207
IV.3	Etude de la capacité machine ENFLEX-MULTIPACK	208
V.	ANALYSE DES TENDANCES ET DES REGRESSIONS :	
	ETUDE DE STABILITE	210
V.1	Analyse de régression linéaire	210
V.2	Etude des tendances	214
V.2.1	Les tendances de stabilité en temps accéléré	214
V.2.2	Les tendances de stabilité en temps réel	215
VI.	PLAN D'AMELIORATION PROCESSUS	216

CONCLUSION

RÉSUMÉ

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES



La recherche de la qualité est devenue un point-clé de la concurrence du fait de l'importance de l'offre par rapport à la demande. Ainsi, son obtention passe le plus souvent par la mise en place d'un système d'assurance qualité et par l'utilisation des outils de la qualité tant au niveau de la conception que de la réalisation des produits.

La revue annuelle de la qualité des produits (RAQP) constitue une exigence internationale aussi bien pour les formes pharmaceutiques que pour les substances actives (cGMP de la FDA, ICH Q7A, intégration dans les parties I et II des BPF européennes). De ce fait, elle fait l'objet de questions lors d'inspections et d'audits.

L'objectif de notre travail est d'élaborer une revue qualité produit d'un mélange de poudres orales en sachets, afin de s'assurer que le processus est validé et sous contrôle.

La finalité de cette revue est de prévenir et de corriger les problèmes de qualité des produits en identifiant les dérives dans la maîtrise des procédés. Le chemin entre les données et leur interprétation peut être long, fastidieux et susciter pas mal de questions :

- Pourquoi exiger une RAQP ?
- Qui est responsable de la RAQP ?
- Comment interpréter toutes les données ?
- Comment justifier ses choix ?
- Quelle est la valeur ajoutée d'une RAQP ?

Un ensemble de questions, dont nous essayons de répondre à travers ce travail, en soulignant le rôle crucial de l'APR comme outil de la gestion qualité correspondant au modèle de la revue de direction dictée par la norme ISO 9001.



A. APPROCHE QUALITE :

I. LA QUALITE ET LE COÛT DE LA NON-QUALITE :

I.1 La qualité : quelle définition ? [1]

La qualité désigne classiquement la valeur ou le degré d'excellence d'une chose ou d'une activité. Mais plusieurs autres définitions de la qualité en santé ont fait référence.

La qualité est définie par l'AFNOR comme étant :

" l'ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou service qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire les besoins explicites ou implicites d'un client ou des utilisateurs."

La norme ISO 8402-94 définit la qualité comme suit :

" Ensemble des caractéristiques d'une entité qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés et implicites."

La norme ISO 9000 : 2000 la définit comme ceci :

" Aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques à satisfaire des exigences."

Certains auteurs y incluent non seulement les caractéristiques du produit, mais aussi la notion de disponibilité et de prix [2], et celle de la relation client/fournisseur. D'autres estiment que la qualité ne peut se définir avec précision, car c'est un concept qui, de part ses multiples composantes, est complexe à analyser [1].

Néanmoins, tous les auteurs semblent s'accorder sur le fait que la qualité se détermine, s'apprécie, et s'évalue toujours par rapport à une référence. Ou bien la référence est contenue dans une exigence réglementaire, ou alors elle est comprise dans les spécifications établies par l'entreprise. Quoi qu'il en soit, la qualité n'est pas la performance maximale mais le respect de la performance spécifiée pour répondre aux besoins.

Appliquée au domaine pharmaceutique, cette notion équivaut à l'ensemble des facteurs qui contribuent à la sécurité, l'efficacité et l'acceptabilité des médicaments. Chaque entreprise pharmaceutique se doit donc de concevoir et de mettre en œuvre une politique de qualité visant à garantir que les médicaments fabriqués présentent la qualité requise. Le patient est ainsi assuré de la qualité, à défaut d'être assuré par la qualité.

En résumé, l'activité d'une entreprise résulte d'une multitude de processus élémentaires. La qualité globale est une combinaison des qualités internes à chacun des services de l'entreprise, au-delà du seul processus de fabrication. La définition de la qualité doit être simple, générale, pratique et accessible à tous. L'efficacité élémentaire est maximale lorsque la tâche est effectuée d'emblée sans erreur. La mesure de cette qualité passe par le coût de la non-conformité, c'est-à-dire des échecs [2].

I.2 Notion de la non-qualité :

La non-qualité signifie que l'on n'a pas été capable de réaliser du premier coup des produits conformes aux exigences du client et cela pour différents motifs. Le fait d'évoquer le mot " non-qualité " fait ressortir le manque de rigueur, de connaissance, de communication, et de motivation.

Selon la norme NF X 50-120 :

" La non-qualité est l'écart global entre la qualité visée et la qualité effectivement obtenue et jugée par l'utilisateur. "

La non-qualité ne doit pas être imputée uniquement aux personnels de la fabrication, tout le monde a sa part de responsabilité et doit se remettre en question. Il faut surtout prendre conscience que nous sommes les uns vis-à-vis des autres " des clients internes ".

La non-qualité se définit dans le cadre d'une démarche qualité, elle est constituée de l'ensemble des événements générant un écart par rapport au processus proposé dans la démarche. La mesure des coûts de non-qualité subis pour corriger l'écart vis-à-vis du processus cible, est une méthode assez répandue permettant l'élaboration des plans de progrès et la priorisation des actions d'amélioration.

I.3 Coût d'obtention de la qualité : [3,4,5]

Dans une entreprise qui ferait spontanément une utilisation optimale ou au moins rationnelle de ses ressources, le coût de base d'un produit ou d'un service comprend toutes les dépenses nécessaires à son élaboration. Le coût d'obtention de la qualité est la somme des dépenses supplémentaires engagées dans les entreprises pour corriger et prévenir des dysfonctionnements, c'est le coût de l'imperfection et de la prévention. Il est composé de deux grandes parties (fig. 1) :

- Les coûts d'investissement qualité,
- Les coûts de non-qualité.

Il n'est pas toujours évident de distinguer les coûts de base des coûts d'obtention de la qualité : les défaillances ne sont pas toujours identifiées et la frontière entre les coûts est parfois floue.

Le coût d'obtention de la qualité est un coût qui permet, partant d'un niveau de qualité naturellement obtenu par un ensemble de processus imparfaits, de retrouver un niveau de qualité conforme au niveau recherché convenu ou imposé [3].

I.3.1 Les coûts d'investissement qualité : [4]

Ce sont les dépenses volontaires générées pour maintenir un certain niveau de qualité (Tableau I). On distingue :

I.3.1.1 Les couts de prévention :

Générés afin de limiter et de diminuer les dysfonctionnements, ils sont liés aux investissements humains et matériels, et à leur exploitation pour éviter, prévenir et réduire les anomalies.

I.3.1.2 Les couts de détection :

Générés afin de déceler la non-qualité par la mise en œuvre d'un processus de contrôle sur les produits.

Tableau I : Les composantes des coûts d'investissement qualité

Coût de prévention	Coût de détection
- Coût du fonctionnement système qualité	- Coût de métrologie
- Investissement en procédés industriels	- Coût des vérifications
- Coût de formation du personnel	- Contrôle des organismes extérieurs

I.3.2 Les coûts de non-qualité : [4]

Ce sont les frais complémentaires et involontaires que doit supporter l'entreprise du fait des dysfonctionnements (Tableau II). On distingue :

I.3.2.1 Les défaillances internes :

Dysfonctionnements internes à l'entreprise ou en amont du processus global, se traduisant par une perte économique, donc un coût, et ne touchant pas directement les clients à qui sont destinés les produits.

I.3.2.2 Les défaillances externes :

Dysfonctionnements externes à l'entreprise se traduisant par un coût et touchant directement les clients à qui sont destinés les produits (les dysfonctionnements relatifs aux achats et approvisionnements ne sont pas inclus).

Tableau II : Les composantes des coûts de non-qualité

Composantes	Défaillances Externes	Défaillances Internes
Directes	Remboursement des frais de transport, frais de retour de marchandises, avoirs ou remises clients.	Rebuts, déchets matière, frais d'élimination, réparations, et retouches.
Indirectes	Perte de clientèle, plaintes, procès, et baisse de l'image de marque.	Désorganisation de production, sur-stockage de marchandise, changement du procédé de fabrication.

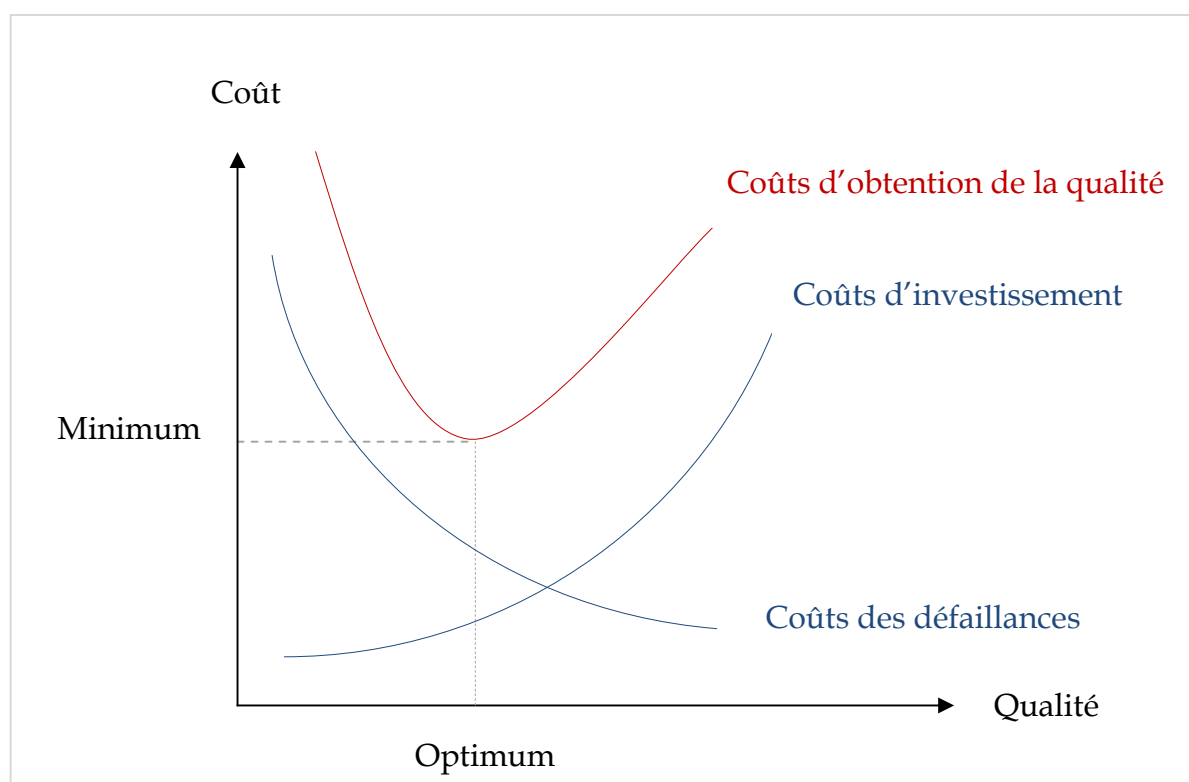


Figure 1 : Optimisation des coûts de la qualité [4]

Pour la qualité “ **zéro pour cent** ”, c'est à dire le cas heureusement hypothétique où la production est incapable de donner naissance à un seul produit satisfaisant, le coût des défaillances tendrait vers l'infini (fig. 2) , et cette situation serait due à une totale absence d'investissement en prévention et en détection [5] .

Pour la qualité “ **cent pour cent** ”, c'est à dire le cas d'une production parfaite, le coût des défaillances serait nul (fig. 2), mais il faudrait alors admettre que les dépenses de prévention et de détection tendraient vers l'infini [5].

Le coût global de la qualité est la somme de ces coûts partiels (fig. 2), et représente un optimum économique vers lequel devrait tendre toute démarche de la gestion de la qualité [5].

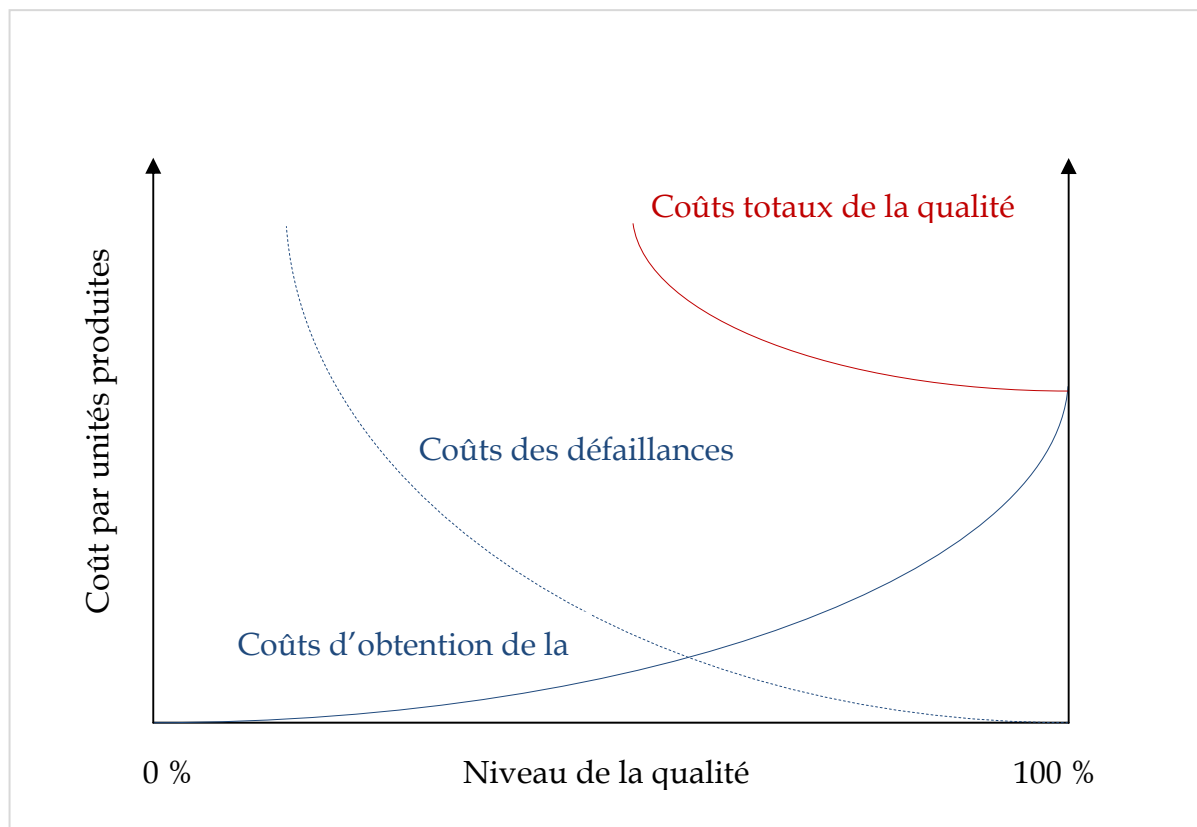


Figure 2 : Optimum des coûts de prévention et niveau de qualité maximal [5]

I.4 Démarche qualité type – Modèle de Gigout : [6]

Une démarche qualité type consiste à :

- Garantir le produit que l'on vend contre tous vices de fabrication.
- Sensibiliser le personnel en lui montrant que la qualité, c'est l'affaire de chacun.
- Créer une structure avec des moyens matériels et humains pour garantir la pérennité de la démarche entreprise.

Si au début la démarche est séquentielle, à terme il faut progresser suivant ces trois axes (fig. 3). La qualité peut se comparer à un vecteur à trois composantes.

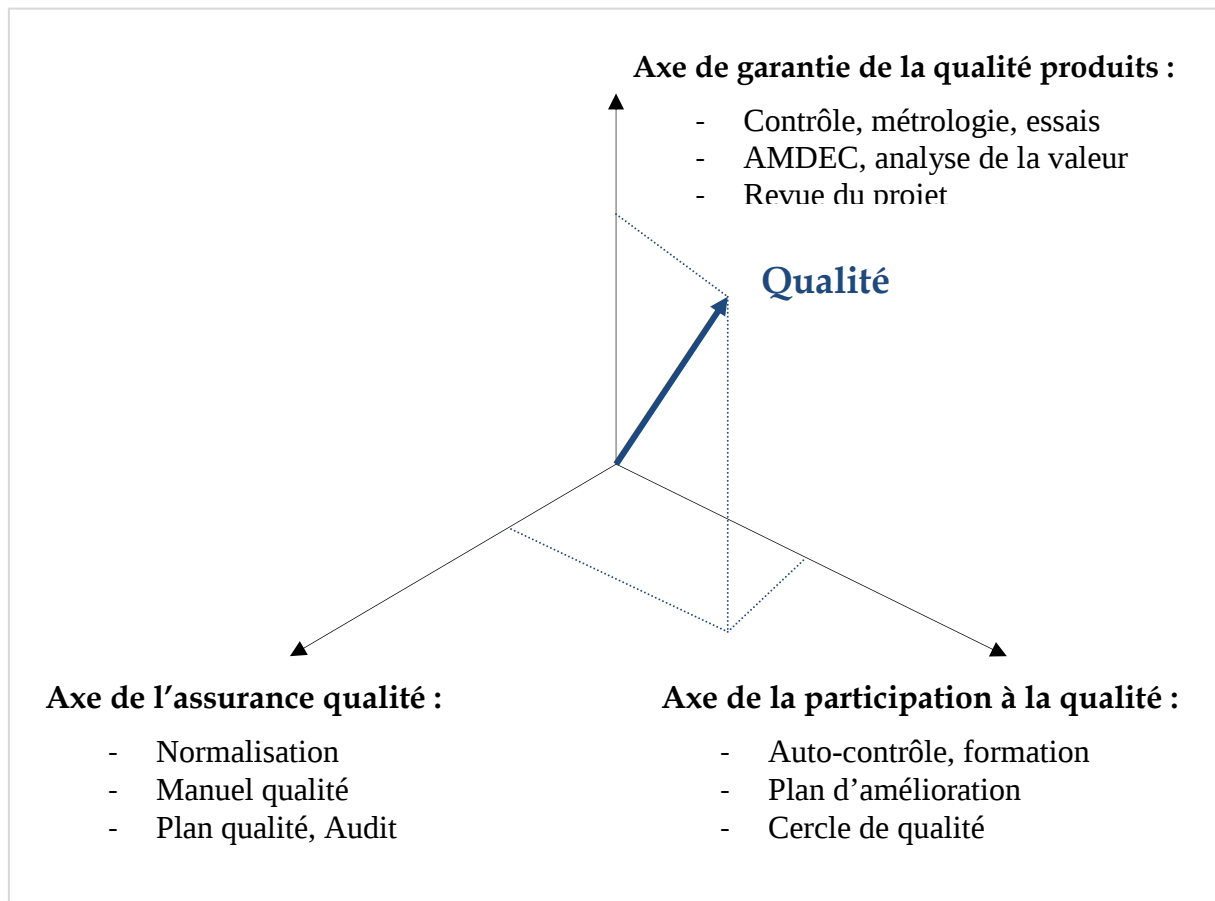


Figure 3 : Modèle de la qualité selon Gigout [6]

II. ENJEUX DE LA QUALITE :

II.1 Enjeux fonctionnels ou opérationnels : [7]

Tout défaut important, de conception ou de réalisation, peut affecter plus ou moins gravement la fonction du produit, sa mission opérationnelle, ou l'accomplissement du service. L'accumulation ou la répétition des défauts individuellement mineurs peut avoir des effets nocifs de plus ou moins grande ampleur.

Le client veut avoir une probabilité aussi élevée que possible, sinon la certitude absolue, que le produit ou service dont il va disposer répondra à son besoin. Les normes parlent de la confiance appropriée, laquelle suppose que l'utilisateur connaît et accepte les risques liés à des incertitudes relatives à certaines caractéristiques non mesurables avant utilisation.

II.2 Enjeux humains et sociaux : [8]

Les accidents ou incidents, provoqués par des défauts de conception ou de réalisation ou par des erreurs d'utilisation, ont des répercussions humaines : décès, blessés dans les cas graves, etc.

Les problèmes liés à la qualité ont des aspects juridiques, voire judiciaires. Outre la garantie accordée à leurs clients, les entreprises ont des obligations envers la société.

II.3 Enjeux économiques : [4,9]

La qualité coûte cher. Or, il coûte toujours moins cher de faire bien dès la première fois. Les coûts de la qualité sont (fig.1) :

II.3.1 Les coûts de prévention et d'évaluation :

Ce sont les coûts de contrôle de la qualité, ils représentent l'ensemble d'actions de vérification des résultats obtenus. Les dépenses d'évaluation de prototypes, d'essais de méthodes, en font également partie.

II.3.2 Les coûts de défaillances :

Ils représentent la non-qualité, parmi les coûts de défaillances mesurables on peut englober à titre d'exemple :

- Les gaspillages excessifs par mauvais usage des matériaux,
- Les défauts dus à une mauvaise conception,
- Les rebuts, reprises, réparations, contrôles et essais supplémentaires,
- Les services après-vente,
- Les transports spéciaux pour livraisons incomplètes,
- Le rappel en clientèle.

Sans oublier ceux qui sont difficiles sinon impossibles à évaluer : pertes de contrats, de marché, de clientèle, etc.

III. CONCEPT DE LA MESURE QUALITE :

III.1 La notion de mesure :

Très souvent, on parle de mesure en faisant référence aux règles qui affectent des nombres à des objets de façon à représenter les valeurs de certains attributs. Ceci revient à dire que l'on ne mesure pas des objets ou des attributs en tant que tels, mais plutôt des dimensions, des caractéristiques des dits objets.

Ainsi on peut distinguer deux types de mesures :

III.1.1 La mesure physique :

La mesure physique est le reflet de l'exécution de l'activité considérée. Elle est caractérisée par :

❖ **Son mode d'élaboration :**

- Direct, par opérations mathématiques simples, collecte de données,
- Objectif ou subjectif,
- Attribut (oui/non) ou variable.

❖ **Sa fréquence :**

- Continue,
- Périodique,
- Événementielle.

Cette mesure, peut être quantifiée (grandeur numérique statistique) ou qualifiée (grandeur linguistique).

III.1.2 La mesure de performance : [10]

La mesure de performance est le degré de réalisation de l'objectif, obtenu à l'issue de la comparaison (ou rapport) de la mesure physique à l'objectif.

III.2 La notion d'indicateur de qualité : [11]

Dans le cadre d'une démarche qualité il est important de connaître l'état, le statut d'un fait ou d'un événement pour ensuite le comparer à une valeur cible qui caractérise un objectif.

Pour naturellement savoir où on en est à un instant, il importe en effet de définir et mettre en place des indicateurs appelés ici “ les indicateurs qualité ”, qui assurent une lisibilité continue du système de l'entreprise, dans ses actes et dans ses phases d'amélioration.

Un indicateur est donc un événement, un fait observable, mesurable et déterminé par un calcul qui identifie de façon qualitative ou quantitative une amélioration ou dégradation du comportement du procédé, on parle d'un processus soumis à l'examen.

A ce titre, l'indicateur qualité réside en une information choisie, associée à un phénomène, destinée à en observer les évolutions au regard d'objectifs qualité comme l'exprime la Norme NF X50 -171. Ainsi on distingue 2 types d'indicateurs qualité :

III.2.1 Indicateur de résultat :

Se réfère à la qualité du produit et prestation, ce type d'indicateur indique une valeur à un moment donné et reflète la réalité. Généralement sa lecture se fait dans la durée, la propension à l'efficacité ou non, résulte en effet du cumul de ces données dans le temps, tel que les résultats IPC.

III.2.2 Indicateur de processus :

Une mesure qui donne l'ensemble des activités à mettre en œuvre pour atteindre un objectif déterminé, sur une période déterminée, indique le respect des processus existants, tel que le délais.

Il est évident que les informations contenues dans les indicateurs de processus peuvent faciliter l'interprétation des indicateurs de résultats. Ce lien n'est pas à négliger, ainsi les caractéristiques d'un indicateur qualité (Tableau III), quoi qu'il en soit son niveau doit obéir à la règle dite " SMART " [11].

Tableau III : Les caractéristiques SMART des indicateurs qualité [11]

Règle SMART	Caractéristique d'indicateur qualité
S _{PECIFIQUE}	Non pas général mais pratique et concret.
M _{ESURABLE}	Répondant aux questions : combien ? à quel degré ?
A _{PPLICABLE}	Disponibilité des ressources matérielles et humaines.
R _{EALISTE}	Est-ce possible de le réaliser ?
T _{EMPS}	Quand souhaitez-vous atteindre vos objectifs ?

III.3 La notion d'indicateur de performance : [10,11,12,13]

III.3.1 Définition :

Définir la performance est complexe, car elle regroupe plusieurs dimensions. A partir des deux principaux critères d'appréciation de la performance que sont l'efficacité et l'efficience [12].

Un indicateur de performance est défini par l'AFGI - Association Française de Gestion Industrielle - comme étant : [10]

" Une donnée quantifiée qui exprime l'efficacité et ou l'efficience de tout ou partie d'un système (réel ou simulé), par rapport à une norme, un plan déterminé et accepté dans le cadre d'une stratégie d'entreprise. "

Bourguignon propose une définition de la performance à partir de trois sens généraux : la performance résultat, la performance action et la performance succès [13].

III.3.2 Typologie :

Non encore bien formalisées et établies, les typologies existantes se basent simultanément sur la logique d'utilisation ainsi que les critères suivants :

- Les composantes de l'indicateur : objectif, mesurable, variable,
- La nature de l'indicateur : durée de vie, domaine d'évaluation,
- Le type de l'indicateur : performance, contre-performance.

III.3.3 Qualité d'un bon indicateur :

Pour cela l'indicateur doit :

- Etre fidèle et représentatif du critère à mesurer,
- Mettre en évidence les évolutions de ce critère,

- Donner une information juste,
- Etre fiable : confiance dans les mesures successives,
- Etre facile à établir, à alimenter et à utiliser,
- Etre rentable,
- Etre compatible avec les autres indicateurs du système mis en place.

III.3.4 Format de l'indicateur :

L'indicateur peut être :

- Un dénombrement,
- Un degré mesuré ou estimé sur une échelle, ou en fonction d'une grille notation,
- Un taux ou ratio.

Il peut être présenté sous différentes formes telles qu'un diagramme, tableau chiffré, couleurs, signes, dessins, note estimée en fonction d'une grille de notation, etc.

III.3.5 Seuils de l'indicateur :

Les objectifs à atteindre peuvent amener à définir des seuils pour certains indicateurs à savoir; le minimum ou maximum à respecter, la valeur à atteindre, et la plage des valeurs. Ces limites peuvent être matérialisées sur la représentation de ces indicateurs.

III.4 Construction d'un système d'indicateurs et de pilotage : [14,15]

III.4.1 Pilotage stratégique, tactique et opérationnel :

La performance est le résultat d'un pilotage, la construction d'un système d'indicateurs de performance doit donc coller à la stratégie de pilotage de l'entreprise. Nous pouvons observer un certain parallélisme entre le découpage hiérarchisé du pilotage d'un processus de production et la hiérarchie des approches qualité [14].

Cette décomposition peut être fondée sur celle, classique, du système de production (usine, atelier, machine) ou sur celle des tâches de production associées, organisées en processus. Cela peut se représenter sous une forme pyramidale d'empilement de ces strates (fig. 4), avec d'une part des niveaux d'agrégation allant d'un point de vue global à une prise en compte des détails et, d'autre part, des horizons temporels se réduisant en même temps que s'affine la granularité d'observation [15].

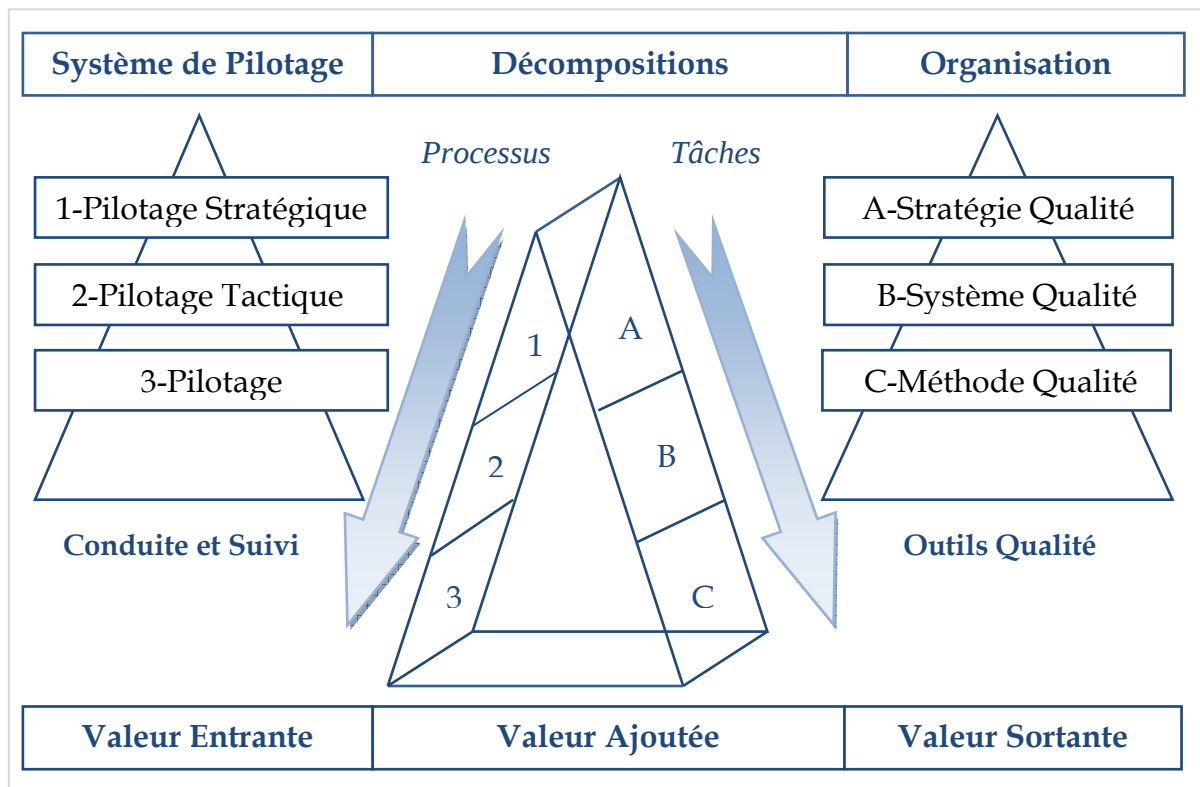


Figure 4 : Parallélisme entre l'organisation hiérarchique du pilotage et celle de la qualité [15]

Un système cohérent d'indicateurs doit prendre pour base de construction, le pilotage stratégique. La direction générale doit clairement définir une stratégie. En effet, le système d'indicateurs aura pour but de mesurer l'adéquation ou la non-adéquation des actions mises en œuvre pour respecter cette stratégie.

Cette stratégie doit être éclatée d'une façon cohérente au niveau du pilotage tactique, cela consiste à traduire les décisions stratégiques au niveau des services opérationnels. Les services opérationnels devront traduire ces décisions en sous-objectifs pour le processus concerné par l'utilisation de méthodes et d'outils. C'est le pilotage opérationnel.

Le parallélisme entre les différents niveaux de pilotage et les approches de qualité est frappant, et la version 2000 des normes ISO en matière de référentiel qualité offre une approche intéressante pour la construction d'un système d'indicateurs cohérent. La mise en place d'un tel système implique que l'on recherche la satisfaction des clients en identifiant les attentes mesurables du client CTQ (Critical To Quality) qui sont les éléments essentiels de la pérennité de l'entreprise.

On pourra en vérifier la cohérence avec un tableau de type QFD (Quality Function Deployment) également dénommée la "maison de la qualité" (Tableau IV). Il permet de vérifier que chaque indicateur de performance au niveau stratégique est bien déployé au niveau opérationnel, et que les indicateurs mis en place au niveau opérationnel s'inscrivent bien dans la stratégie de l'entreprise. La partie supérieure permet de valider la cohérence horizontale des indicateurs [74].

III.4.2 Cohérence des indicateurs dans un système de pilotage :

La construction de tout système d'indicateurs requiert que l'on s'appuie sur une cohérence horizontale et une cohérence verticale.

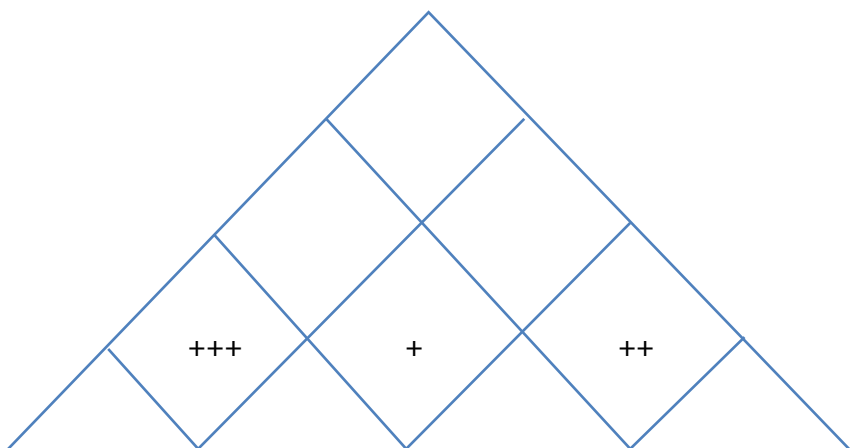
III.4.2.1 La cohérence horizontale :

Correspond au besoin de s'assurer d'une non-contradiction entre les indicateurs d'un même niveau hiérarchique.

III.4.2.2 La cohérence Verticale :

Signifie que les indicateurs d'un certain niveau hiérarchique doivent être le reflet synthétique des indicateurs de niveau hiérarchique inférieur.

Tableau IV : Modèle type d'un tableau de cohérence des indicateurs [16] [74]



Objectif stratégique	Process	Production		Approvisionnement	
	Indicateur	Taux de fiabilité	Capabilité des processus	Taux de service	
	Plan d'action	Mise en place d'une démarche (TPM)	Mise en place d'une démarche (MSP)	Plan d'amélioration de la supply Chain	Réduction du nombre des fournisseurs
OS₁		n	p	q	r
OS₂		N	P	Q	R
Importance		n + N	p + P	q + Q	r + R

(n,p,q,r,N,P,Q,R) : Scores attribués

Un système d'indicateurs doit être un outil qu'on utilise comme support d'actions d'améliorations. Cet outil doit permettre de savoir où on en est, et qui donne la volonté d'aller plus loin.

B. APPROCHE MANAGEMENT QUALITE :

I. DEFINITIONS :

I.1 La notion d'un système :

Un système est un ensemble de structures cohérentes dont les éléments constitutifs, même détachés de leur contexte, en conservent la référence et restent indispensables à son bon fonctionnement, à son développement, ainsi qu'à son décodage.

I.2 La notion d'un processus :

Selon la norme ISO 9000 : 2000 :

" Un processus est un système d'activités qui utilise des ressources pour transformer les éléments d'entrée en éléments de sortie."

Il est recommandé à l'organisme d'identifier ses principaux processus, bien que la modélisation boîte noire avec entrées et sorties soit familière à chacun, on ne sait pas toujours par où commencer. D'autre part l'identification des processus est plus ou moins aisée, ils ne peuvent pas toujours être décrits séquentiellement et peuvent avoir des interactions complexes.

On peut par exemple commencer par les sorties clients. Ce terme est volontairement au pluriel car même pour une entreprise manufacturière, en particulier pharmaceutique, le produit est rarement unique et de plus il est toujours accompagné des produits et services associés (le conditionnement, la notice, les brevets, etc.).

À partir de l'identification des processus directement liés au client, on peut définir les entrées matérielles et organisationnelles qui deviendront les sorties des processus en amont, c'est la notion de client interne.

I.2.1 Typologie du processus :

Il existe 3 grandes catégories de processus (fig. 5) :

I.2.1.1 Les processus de type production :

Le produit est répétitif. Ex : fabrication du même produit sur une ligne de production.

I.2.1.2 Les processus de type administratif :

Le produit n'est pas répétitif, mais qui utilisent une méthodologie fixe. Par exemple, les factures, qui sont toutes différentes mais éditées selon les mêmes règles.

I.2.1.3 Les processus de type artistique :

Le produit n'est pas répétitif et qui n'utilisent pas de méthodologie fixe.

I.2.2 Les familles du processus :

Le document FD X 50-176 publié par l'AFNOR en Juin 2000 détaille l'approche processus et définit 3 familles de processus : (fig. 5)

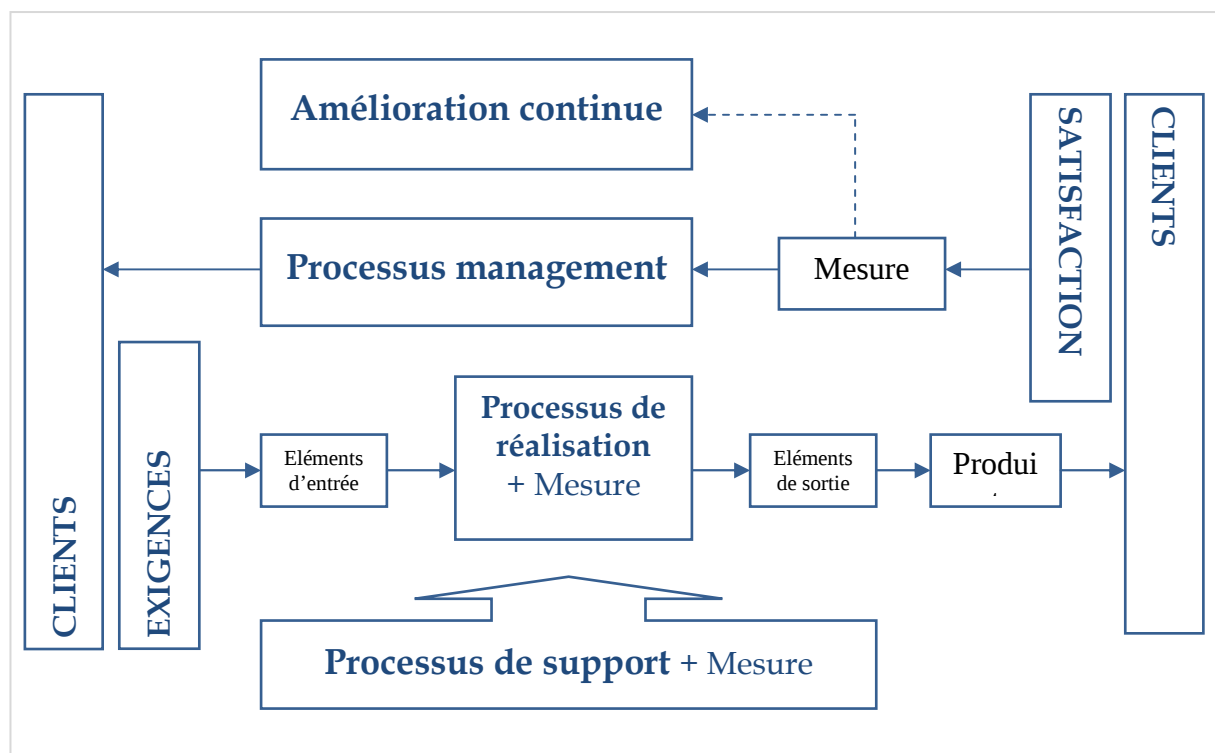


Figure 5 : La cartographie des processus, selon la famille des normes ISO 9000 : 2000

I.2.2.1 Les processus de réalisation :

Correspondant à la réalisation du produit ou du service et correspondant ainsi à l'activité métier de l'organisation.

I.2.2.2 Les processus de support :

Appelés également processus de soutien, représentent une activité interne, généralement transversale, permettant d'assurer le bon fonctionnement de l'entreprise. Les processus de support sont généralement transparents pour le client (bénéficiaire). Il peut s'agir par exemple de la gestion financière, de la gestion des ressources humaines, la formation, etc.

I.2.2.3 Les processus de management :

Appelés parfois processus de pilotage, correspondent à la détermination d'une politique et d'une stratégie pour l'organisation et le pilotage des actions mises en œuvre pour atteindre ses objectifs.

I.3 La notion du management :

Selon la norme ISO 9000 : 2000

" Activités coordonnées pour orienter et contrôler un organisme."

Le management ou la gestion est l'ensemble des techniques d'organisation de ressources qui sont mises en œuvre pour l'administration d'une entité, dont l'art de diriger des hommes, afin d'obtenir une performance satisfaisante. Dans un souci d'optimisation, il tend à respecter les intérêts et les représentations des parties prenantes de l'entreprise. Afin de prendre en compte le temps, le risque et l'information sur les prises de décision de gestion [17].

I.4 Le système qualité :

Le Système qualité est, en fait, un dispositif complet qui doit permettre la mise en œuvre de la politique qualité et l'amélioration continue de la performance.

De manière plus pragmatique, il comprend :

- **Un système qui documente les pratiques** : Procédures, Processus, Protocoles,
- **Un système de vérification** : Audits internes et externes,
- **Un système d'analyse des résultats** : Revue de direction.

I.5 L'assurance qualité : [18,19] (fig. 6)

C' est une démarche cyclique mettant en œuvre un ensemble approprié de dispositions systématiques pré-établies et destinées à garantir l'obtention de la qualité requise.

Selon la norme ISO 8402 :

" C'est l'ensemble des actions pré-établies et systématiques mises en œuvre dans le cadre du système qualité, et démontrées en tant que de besoin pour donner la confiance appropriée en ce qu'un produit ou service satisfera aux exigences données relatives à la qualité."

L'assurance qualité est obtenue en appliquant 3 règles, à savoir (fig. 6) [19] :

-  **Ecrire ce que l'on fait** : Décrire les pratiques de l'entreprise,
-  **Faire ce que l'on écrit** : Mettre en œuvre ces pratiques,
-  **Ecrire ce que l'on a fait** : Prouver cette mise en œuvre par des enregistrements.

Cette démarche englobe :

- Les actions préventives permettant de garantir que la politique, le système et la structure qualité permettent de réaliser les objectifs de la qualité fixés par l'entité,
- L'analyse des lacunes découvertes,
- La mise en œuvre de dispositions correctives pour améliorer la performance,
- Le suivi à nouveau de la mesure de la qualité pour évaluer l'adéquation des corrections apportées.

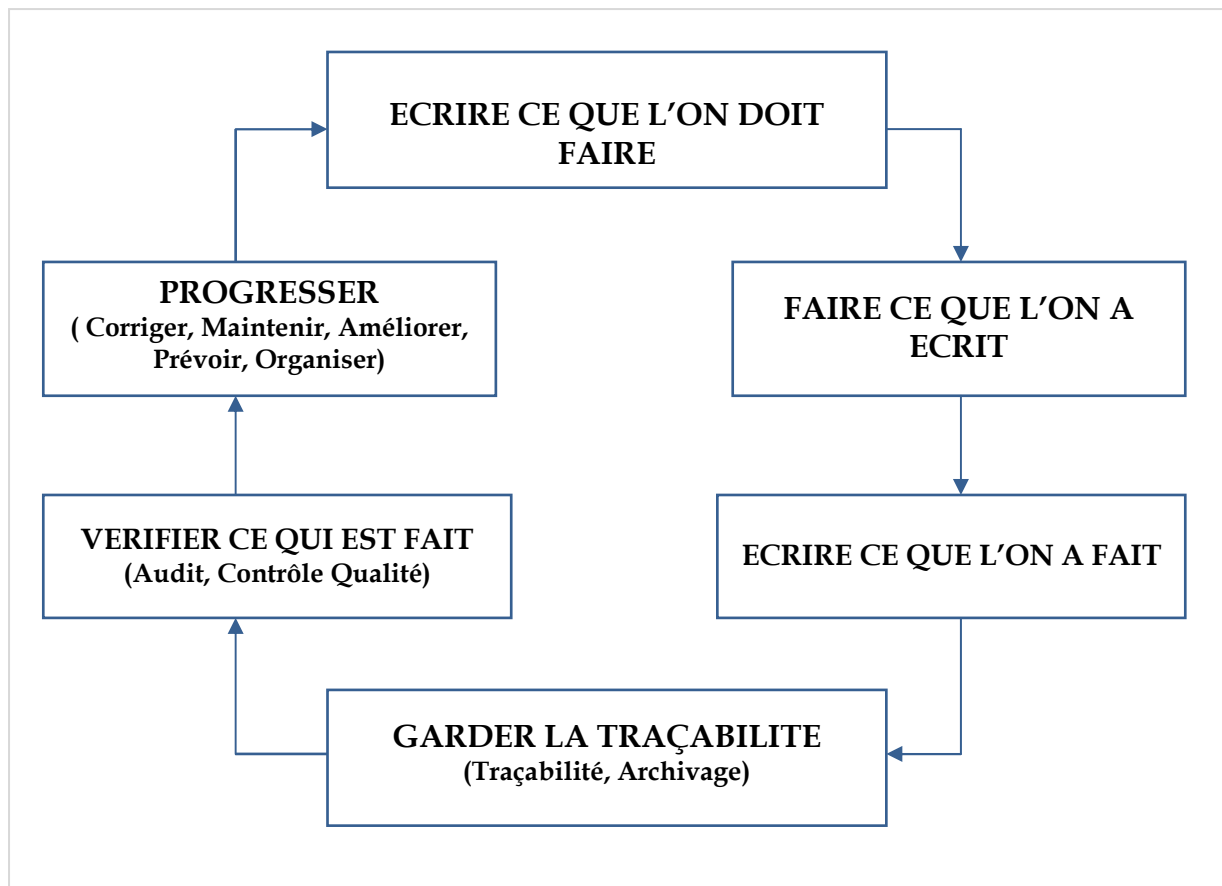


Figure 6 : Les règles de l'assurance qualité [19]

I.6 Le management qualité :

Un système de management de la qualité, souvent abrégé (SMQ), est l'ensemble des directives de prise en compte et de mise en œuvre de la politique et des objectifs qualité, nécessaires à la maîtrise et à l'amélioration des divers processus d'une organisation, qui génère l'amélioration continue de ses résultats et de ses performances.

Selon la norme ISO 8402 :

" C'est une démarche systématique d'analyse de la performance d'une organisation dans le but d'améliorer la qualité et l'efficacité de cette organisation par des méthodologies, des techniques et des outils spécifiques."

L'objectif d'un système qualité est de démontrer la capacité d'un organisme à satisfaire les exigences (fig. 7) :

- des clients,
- de la réglementation,
- des règles internes qu'il s'est donné. [20]

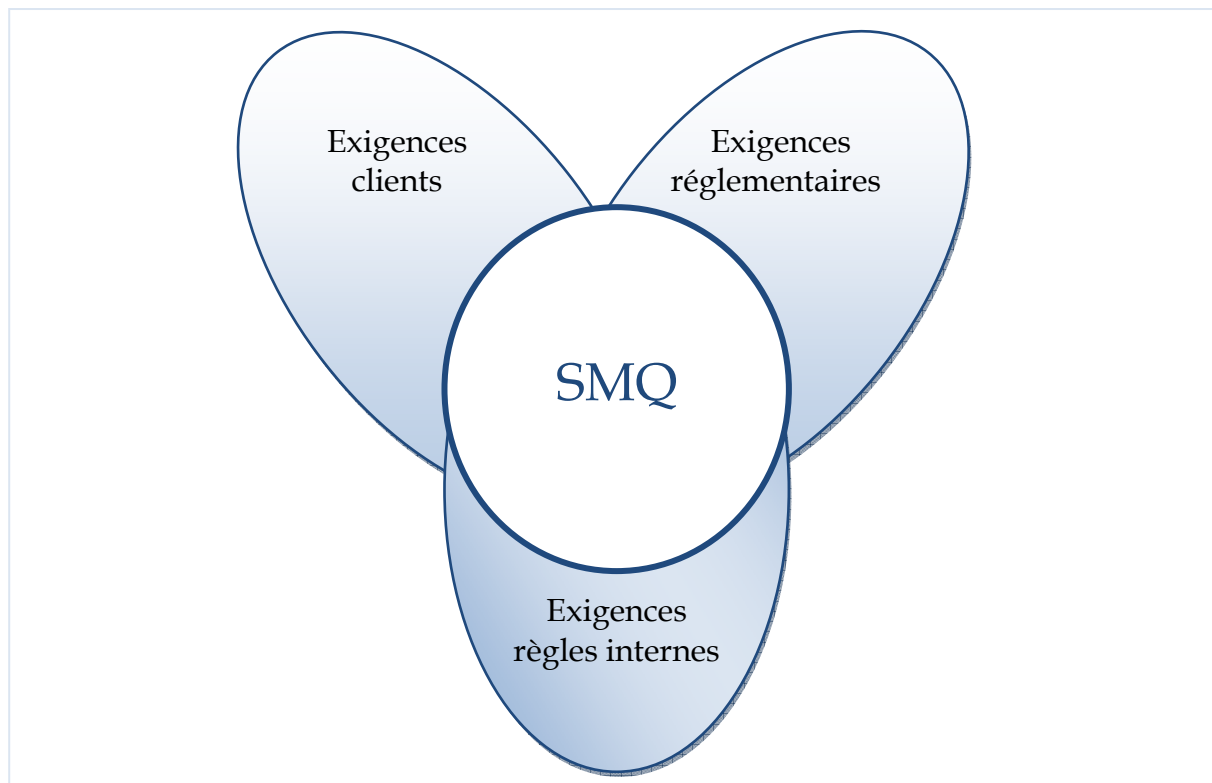


Figure 7 : Les exigences d'un système de management qualité [20]

Selon la norme ISO 9001 : 2000, le SMQ regroupe cinq chapitres (fig. 8) :

- CHAPITRE. I Système de management
- CHAPITRE.II Responsabilité de la direction
- CHAPITRE.III Management des ressources
- CHAPITRE.IV Réalisation du produit
- CHAPITRE. V Mesures, analyses et amélioration

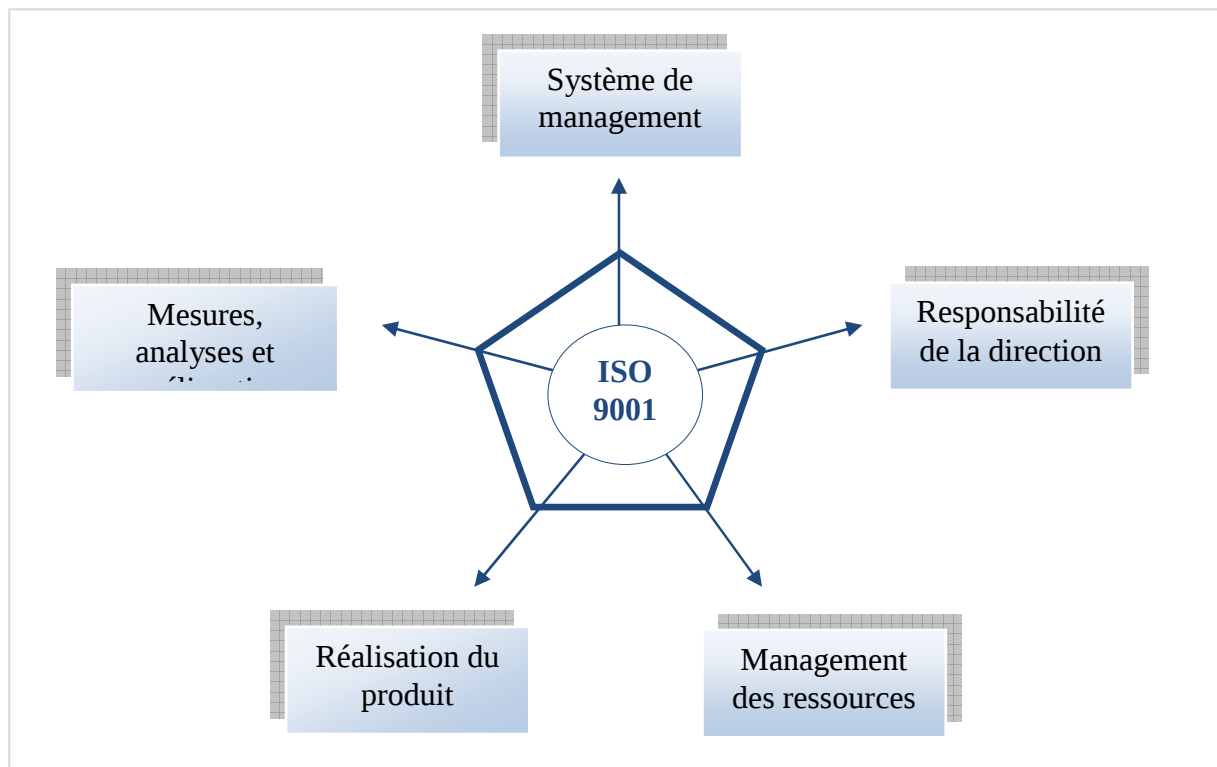


Figure 8 : les cinq chapitres du système de management qualité, selon la norme ISO 9001 : 2000

I.7 Le management par la qualité ou qualité totale : [21,22,23]

L'AFNOR 94 définit la qualité totale comme suit :

" C'est mettre en œuvre une politique qui tend à la mobilisation permanente de tout son personnel pour améliorer la qualité de ses produits et services, l'efficacité de son fonctionnement, la pertinence et la cohérence de ses objectifs, en relation avec l'évolution de son environnement."

La qualité totale est un ensemble de principes, de méthodes et d'outils organisés en stratégie globale de progrès de l'entreprise [18], elle vise à :

- La satisfaction du client,
- La rentabilité de l'entreprise par sa compétitivité,
- La satisfaction du personnel.

Afin d'assurer la pérennité de l'entreprise par une amélioration continue des ses processus et par une mobilisation forte de la direction et de tout le personnel (fig. 9).

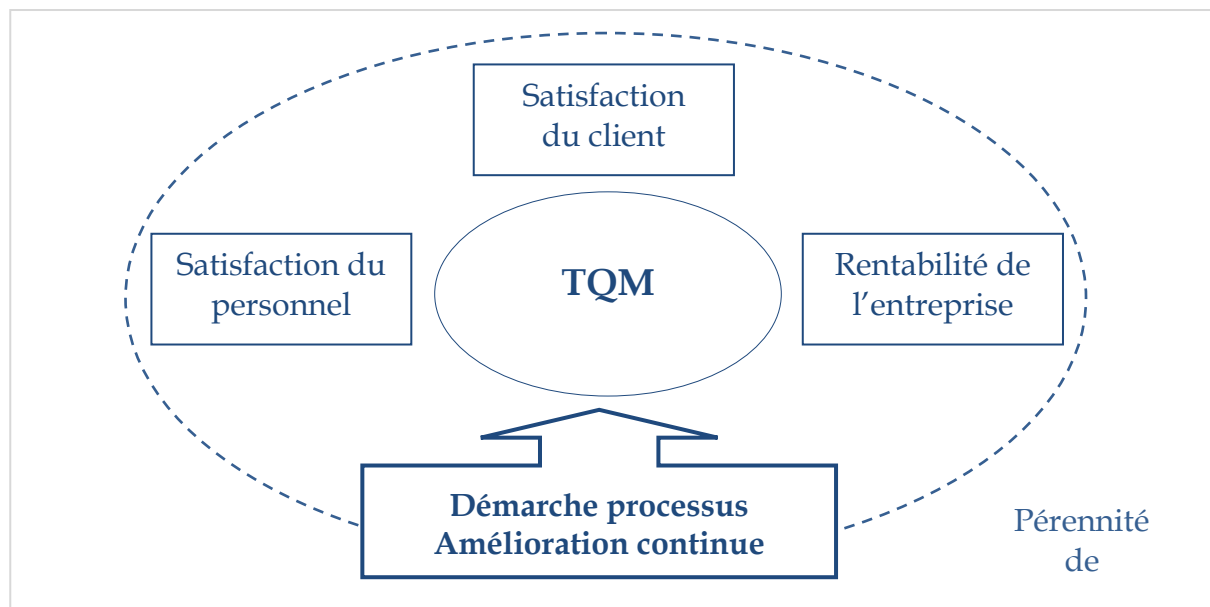


Figure 9 : Le concept qualité totale (TQM), selon la norme ISO 9001: 2008

II. LES HUIT PRINCIPES DU MANAGEMENT QUALITE :

Le management de la qualité s'appuie sur huit principes définis dans la norme ISO 9004 version 2000 – SMQ, appelés lignes directrices pour l'amélioration des performances.

Une utilisation réussie de ces huit principes de management par une entité, procurera des avantages pour les parties intéressées, tels que des retours financiers plus importants, la création de valeur, et une plus grande stabilité.

II.1 Orientation client :

Les organismes dépendent de leurs clients, il convient donc qu'ils en comprennent les besoins présents et futurs, qu'ils satisfassent leurs exigences et qu'ils s'efforcent d'aller au-devant de leurs attentes.

La satisfaction des clients est une condition sine qua none du succès des entreprises. L'identification des besoins et exigences des clients, ainsi que l'analyse de leur satisfaction sont donc deux éléments primordiaux à prendre en compte [24].

II.2 Leadership :

Les dirigeants établissent la finalité et les orientations de l'organisme. Il convient qu'ils créent et maintiennent un environnement interne dans lequel les personnes peuvent pleinement s'impliquer dans la réalisation des objectifs de l'organisme.

Les dirigeants se doivent d'informer le personnel des orientations de l'organisme. Ils doivent instaurer un environnement favorable à l'implication des personnes dans les objectifs de l'organisme. La motivation des dirigeants déteint sur celle du personnel.

II.3 Implication du personnel :

Les personnes à tous niveaux sont l'essence même d'un organisme et une totale implication de leur part permet d'utiliser leurs aptitudes au profit de l'organisme.

A tous les niveaux de l'organisme, le personnel doit pouvoir se rendre compte de la qualité du travail qu'il fournit et le comparer à une valeur fixée.

II.4 Approche processus :

Un résultat escompté est atteint de façon plus efficiente lorsque les ressources et activités afférentes sont gérées comme un processus.

Un processus est défini par une activité ou un ensemble d'activités qui utilisent des ressources pour convertir des éléments d'entrée en éléments de sortie en leur apportant une valeur ajoutée, divers moyens sont utilisés pour transformer ces éléments.

Dans beaucoup d'approches processus, ces éléments sont appelés les entrées, et on les range dans des catégories dites les “ 5M ” :

- 1^{ère} .**M**éthodes,
- 2^{ème} .**M**ain d'œuvre,
- 3^{ème} .**M**oyens (équipements),
- 4^{ème} .**M**ilieu (environnement),
- 5^{ème} .**M**atière (physique ou information),

Une entreprise fonctionne grâce à un enchaînement de nombreux processus. Afin de bien connaître et donc de bien gérer les interactions entre les différents processus de l'entreprise, il est indispensable de les identifier et de les formaliser (fig. 10).

Les différentes chaînes d'activité concourant à un projet commun sont mises en évidence, ce qui permet d'avoir une bonne vision des choses donc un meilleur pilotage.

En effet, l'identification des processus et leur représentation dans une cartographie sont des éléments cruciaux car il ne sert à rien d'appliquer des méthodes de management qui s'appuient sur une modélisation qui ne correspond pas à l'entreprise et aux besoins des clients [25].

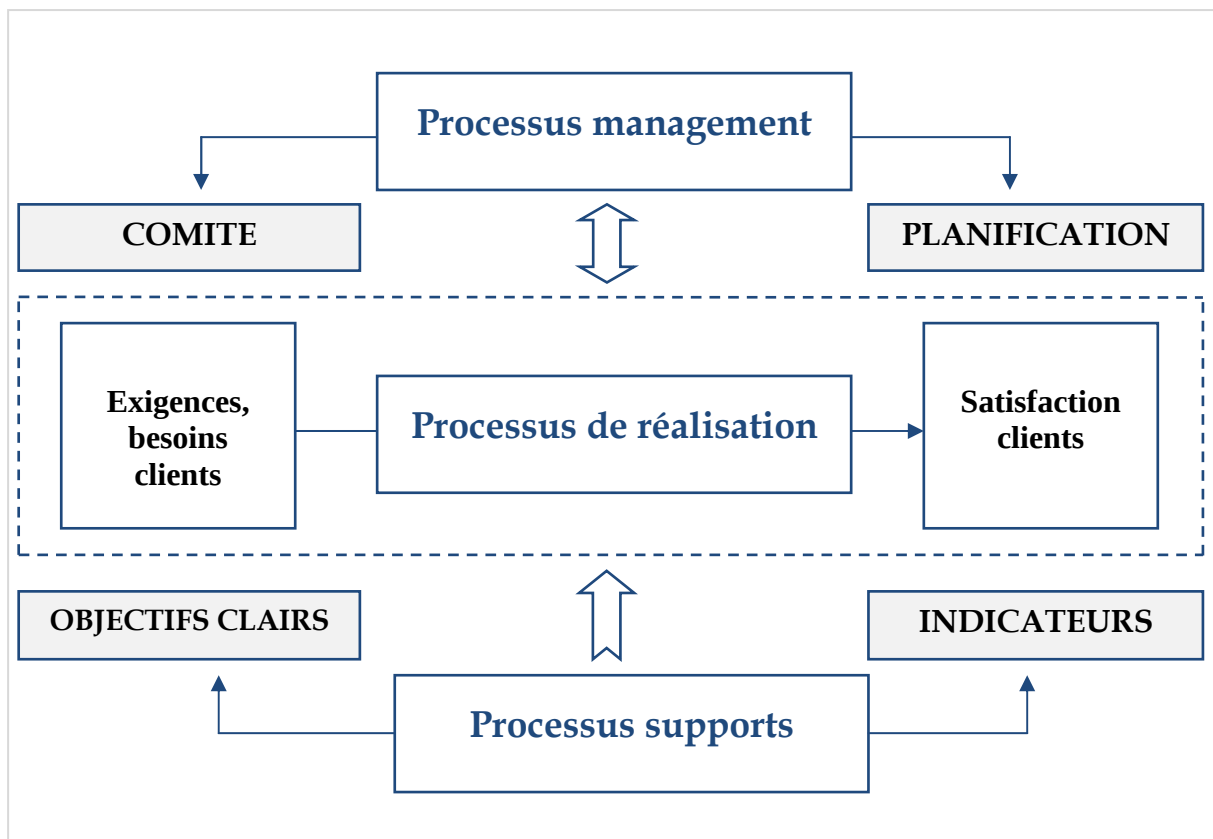


Figure 10 : La cartographie du processus, selon Hergon [27]

Le management méthodique des processus utilisés dans un organisme, et plus particulièrement des interactions de ces processus entre eux et avec leurs clients, est appelé, approche processus [26].

L'approche processus est au centre du management de la qualité. Son objectif est la maîtrise du processus, elle-même la résultante de la maîtrise des différents éléments et ressources mobilisés. Maîtriser c'est garantir la fiabilité, la maintenabilité et la sécurité du processus.

Les processus identifiés ensuite peuvent être intégrés au sein d'une cartographie des processus [27] .

II.5 Management par approche système:

La structuration du système modélisé sous forme des processus corrélés, aide l'entreprise à atteindre ses objectifs de la façon la plus efficace et la plus efficiente possible. Ce qui permet par la suite :

- De focaliser les efforts sur les processus clés,
- De coordonner au mieux les interactions entre les processus,
- D'optimiser les flux des matières et des produits.

II.6 Amélioration continue : [1,20,28,29,30,31] (fig. 11,12)

Aujourd'hui, un organisme ne peut plus se satisfaire d'être "juste" en conformité. La compétition et les évolutions permanentes de l'environnement économique obligent les établissements à s'inscrire dans une dynamique d'amélioration continue [28].

Le principe d'amélioration continue de la qualité a été décrit par William Deming sous le terme de cycle PDCA (Plan, Do, Check, Act) ou roue de la qualité [20]. Il est d'usage universel et courant [29], c'est un véritable moteur de progrès dans l'entreprise (fig. 11).

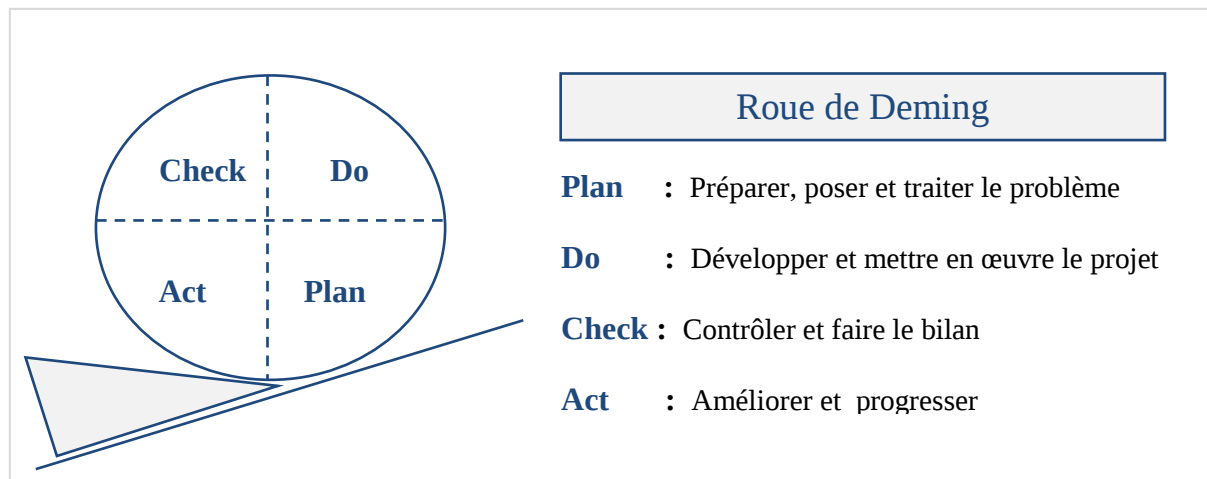


Figure 11 : Le cycle (PDCA) ou Roue de Deming [1]

II.7 Approche factuelle pour la prise de décision :

Les décisions efficaces se fondent sur l'analyse de données et d'informations tangibles [30] . Des indicateurs permettent de recueillir des données et d'objectiver l'appréciation du travail fourni.

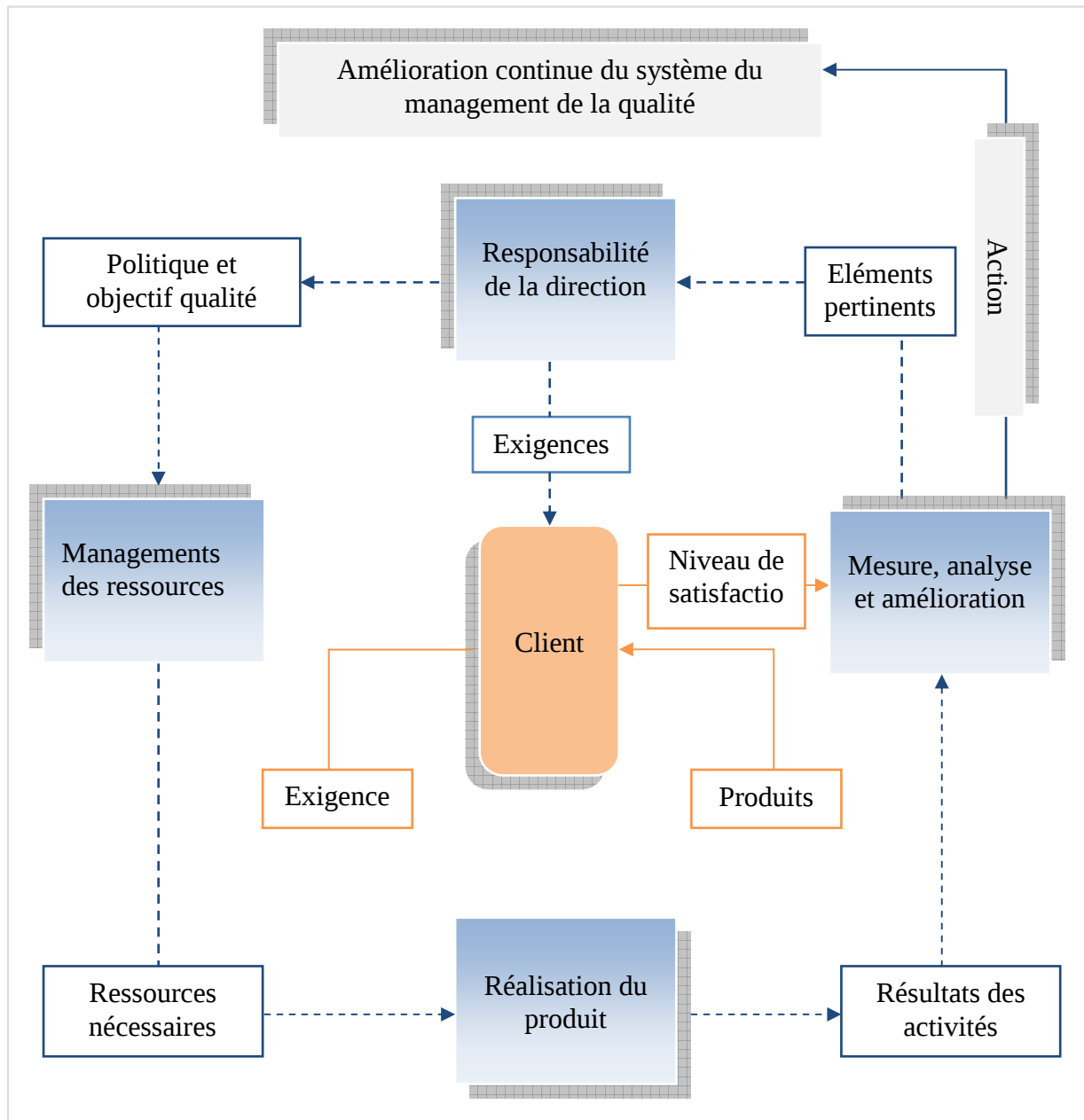


Figure 12 : Approche d'amélioration continue, selon le concept du cabinet conseil en management de la qualité (CMQE) [31]

II.8 Relations mutuellement bénéfiques avec les fournisseurs :

Dans l'entreprise, chaque unité, chaque personne fournit des prestations à des clients et attend des prestations de la part des fournisseurs. Nous sommes tous, individuellement et collectivement, clients et fournisseurs.

Un organisme et ses fournisseurs sont interdépendants et des relations mutuellement bénéfiques augmentent les capacités des deux organismes à créer de la valeur [28].

Le but est d'établir de nouvelles relations et de nouvelles méthodes de travail entre tous les maillons de la chaîne, avec un objectif commun; satisfaire le client conformément à ses besoins et à ses exigences (fig. 13).

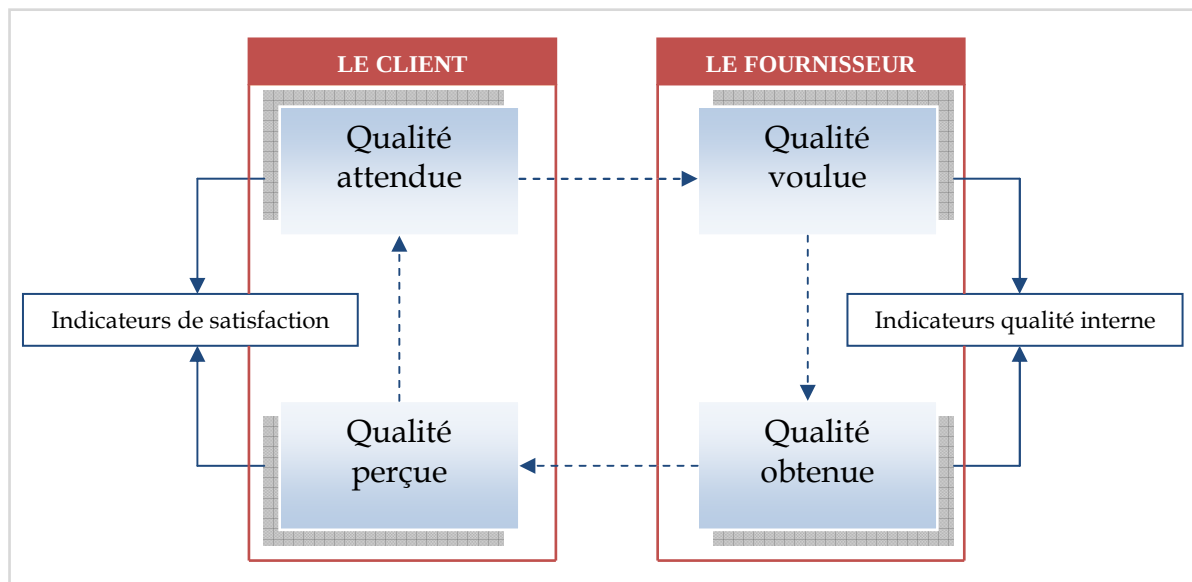


Figure 13 : La relation client - fournisseur

III. LES NOUVELLES TENDANCES MANAGERIALES – BPF :

L'OMS définit les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) comme un des éléments de l'assurance qualité, garantissant que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme

et selon des normes de qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

L'esprit des BPF s'articule autour des "5M" et repose sur les principes généraux suivants :

- Rédiger des procédures afin de fournir une "feuille de route".
- Suivre scrupuleusement les procédures et les instructions pour prévenir toute contamination ou erreur, et assurer la traçabilité.
- Valider les procédés de fabrication, de contrôle, de nettoyage, etc.
- Effectuer la qualification et la maintenance régulière des équipements.
- Développer et démontrer clairement les compétences au poste de travail.
- Respecter les règles d'hygiène pour prévenir toute contamination.
- Construire la qualité par un contrôle des matières premières et des processus.
- Planifier régulièrement des audits pour s'assurer de l'efficacité du système qualité.

De nombreux changements associés aux BPF se sont aussi produits lors de ces dernières années avec l'entrée de nouveaux référentiels en vigueur tels les recommandations (ICH) ou celles du (PIC/S).

Toutes ces recommandations visent en définitive à aider les autorités chargées des réglementations à préserver la santé des patients en les protégeant contre les produits contrefaits ou ne répondant pas aux normes.

La tendance est bien au renforcement des règles existantes et à l'harmonisation des exigences sur le plan international, organisée selon deux objectifs :

- Celui relatif aux règles applicables à l'industrie,
- Celui relatif aux autorités compétentes en matière d'inspection.

III.1 Prévention du risque basée sur les réglementations :

La vieille approche des BPF dans le contrôle de la production pharmaceutique était orientée à garantir de façon rigide l'application des réglementations.

Les formalités réglementaires nécessaires pour une innovation technologique, même d'amélioration, comportaient le risque d'un résultat négatif lors des inspections, décourageant ainsi l'innovation. Exemple : l'automatisation informatisée des procédés de production.

III.2 Prévention du risque basée sur le management du risque :

Dans le cadre de la nouvelle approche, la FDA a compris que l'attitude réglementaire représentait un grave obstacle pour offrir à la population les meilleurs moyens pour la sécurité sanitaire, et a décidément changé de route, rédigeant des documents où l'on demande d'une façon explicite l'emploi des techniques d'évaluation des risques comme instrument fondamental pour la connaissance du processus et comme base scientifique des décisions.

œ **En 2000** , Lancement de la notion :

“ RISK-BASED APPROACH ”

The Gold Sheet - May 2000 : “ *La gestion du risque est en train d'être exploitée par la FDA comme étant la prochaine étape dans l'évolution des BPF pharmaceutiques* ” .

œ **En 2003** , Elaboration du :

“ PLAN D'ACTION STRATEGIQUE DE LA FDA ”

La FDA a identifié la gestion efficace du risque comme une première orientation pour assurer l'utilisation effective de ses ressources et liste ces challenges.

La gestion efficace du risque nécessite l'utilisation des meilleures données scientifiques, le développement des standards de qualité, et l'utilisation des systèmes efficaces et des pratiques qui fournissent des décisions claires et consistantes, et des communications pour le public américain et les industries soumises à la réglementation.

œ En 2004 , Mise en place du guidance for industry :

“ PROCESS ANALYTICAL TECHNOLOGIES - PAT ”

“ A FRAMEWORK FOR INNOVATIVE PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT ”

“ A FRAMEWORK FOR MANUFACTURING, AND QUALITY ASSURANCE ”

Le but du PAT est de rehausser la compréhension et le contrôle des procédés de fabrication, ce qui est cohérent avec le système qualité. On ne peut pas tester la qualité sur les produits, elle doit être construite ou projetée.

œ En 2006 , Mise en place du Guidance for Industry Quality Systems :

“ APPROACH TO PHARMACEUTICAL cGMP REGULATIONS ”

Au sommet de la philosophie traitant des recommandations cGMP et des systèmes qualité robustes et modernes on trouve que la qualité doit être élaborée dans le produit, et contrôler le produit uniquement ne suffit pas pour en assurer sa qualité. Il est important d'harmoniser les cGMP pour une extension possible avec d'autres systèmes de gestion de la qualité mondialement utilisés incluant ISO 9000.

III.3 Harmonisation de la nouvelle approche management qualité :

Au début des années 2000, le comité de pilotage d'ICH perçut la nécessité de définir une nouvelle approche de la qualité en production pharmaceutique. Elle devrait reposer d'avantage sur une assise scientifique solide et la gestion du risque, ainsi que sur un système de gestion de la qualité approprié. De ce fait, les notes explicatives ICH Q8, Q9 et Q10 virent le jour (fig. 14).

III.3.1 ICH Q8 : Pharmaceutical Development

Le texte ICH Q8 a permis de préciser le type d'informations nécessaires dans les dossiers d'enregistrements pour démontrer la connaissance des facteurs ayant un impact sur la qualité du produit. Ainsi on a introduit le concept d'espace de conception “ Design space ”, le

principe de la qualité élaborée au travers de la conception " Quality by Design – QbD ", et la technologie analytique de procédé " Process Analytical Technologies – PAT ”.

III.3.2 ICH Q9 : Quality Risk Management

Le texte ICH Q9 décrit le management du risque et des exemples d’outils possibles pour cette évaluation, qu’elle soit prospective ou réactive.

III.3.3 ICH Q10 : Pharmaceutical Quality System

Le document ICH Q 10 propose un système de management permettant d’orienter et de contrôler une société pharmaceutique en matière de la qualité. Il introduit de façon formelle l’amélioration continue, l’engagement de la direction, la maîtrise des modifications, la maîtrise de la connaissance, et bien sur la gestion de la qualité.

Ce document nous rapproche un peu plus des systèmes de management couverts par les normes ISO 9000, et permettra un maillage de la qualité plus étroit à l’avenir (fig. 14).

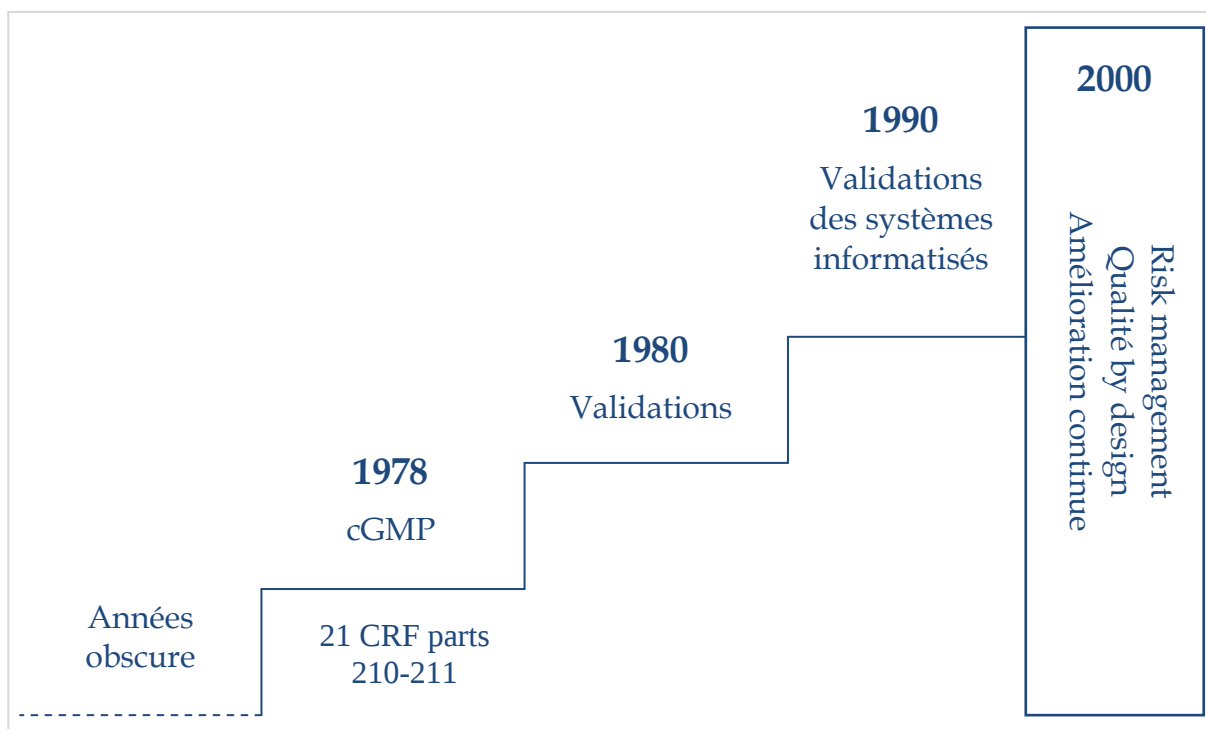


Figure 14 : Panorama XXI siècle de l’approche management qualité

III.4 Changement de la culture management qualité :

Dans le cadre du développement pharmaceutique, l'élaboration du niveau de qualité se fait au moment de la phase conception – développement, il s'agit de mettre en œuvre les concepts suivants :

✧ **Qualité par conception – Quality by Design^(QbD) :**

Une approche systématique de développement qui commence avec des objectifs prédéfinis et met l'accent sur le produit, ainsi que la compréhension du procédé et sa maîtrise fondée sur une assise scientifique et sur la gestion du risque qualité. Elle permet d'aboutir à l'élaboration d'un design space et d'une stratégie de contrôle.

✧ **Profil qualité cible du produit – Quality Target Product Profile^(QTTP) :**

Un résumé des caractéristiques qualité du médicament qui, à l'idéal et a priori, devront être atteintes pour assurer le niveau de qualité requis, prenant en considération la sécurité et l'efficacité du médicament. Développé par une équipe pluridisciplinaire.

✧ **Attributs qualité critiques du produit – Critical Quality Attributes^(CQA) :**

Un attribut qualité critique est une propriété ou une caractéristique physique, chimique, biologique ou microbiologique qui doit demeurer dans des limites pour assurer le niveau de la qualité requis pour le produit. Ces attributs pourront servir de base pour les spécifications.

✧ **Paramètres critiques de formulation– Critical Formulation Parameter^(CFP) :**

C'est la même démarche que l'attribut qualité critique (CQA) appliquée dans la formulation.

✧ **Paramètres critiques du procédé – Critical Process Parameter^(CPP) :**

Un paramètre du procédé dont la variabilité a un impact direct sur un attribut qualité, et qui de ce fait appelle une surveillance pour s'assurer que le procédé est bien contrôlé au niveau de la qualité attendue. Un paramètre critique du procédé reste critique même s'il est contrôlé.

✧ **Espace de conception – Design space^(DS)**

Espace multidimensionnel à l'intérieur duquel chaque paramètre peut varier en préservant la qualité, l'efficacité et la sécurité du produit. Il est fondé sur une approche mathématique (Approches statistiques, probabilistes, Bayésiennes, etc.).

✧ **Technologie analytique procédé – Process Analytical Technology^(PAT) :**

Système basé sur l'analyse des mesures en cours de fabrication dans l'atelier, des paramètres critiques et des indicateurs de performance, qui permet d'atteindre la maîtrise du procédé de fabrication.

✧ **Test de libération en temps réel – Real Time Release Testing^(TRT) :**

Capacité d'évaluer et d'assurer la qualité d'un produit en cours ou fini, fondée sur les données du process, et sur la base d'une combinaison des attributs composants mesurés et des contrôles du process en cours.

✧ **Robustesse du procédé – Process Robustness^(PR) :**

Autre approche de la validation des procédés dans laquelle la performance du procédé de fabrication est contrôlée et évaluée en continu.

C. MANAGEMENT RISQUE QUALITE NORME ICH Q9 :

I. APPROCHE NOTION DU RISQUE :

I.1 Définition du risque :

La norme NF EN 61508, définit le risque comme étant :

" La combinaison de la probabilité d'occurrence d'un dommage et de sa gravité. "

Le risque est la prise en compte d'une exposition à un danger, un préjudice ou autre événement dommageable, inhérent à une situation ou une activité. Le risque est défini par la probabilité de survenue de cet événement et par l'ampleur de ses conséquences.

I.2 Classification du risque :

Généralement, les niveaux de gravité et de probabilité d'occurrence sont croisés dans une matrice de criticité afin de positionner les zones de risque. La matrice Gravité - Occurrence (G/O) ci-dessous (Tableau V), est proposée par la norme NF EN 50126 :

Tableau V : Matrice de criticité (Gravité / Occurrence) - NF EN 50126

	INSIGNIFIANT	MARGINAL	CRITIQUE	CATASTROPHE
Invraisemblable	Négligeable	Négligeable	Négligeable	Négligeable
Improbable	Négligeable	Négligeable	Acceptable	Acceptable
Rare	Négligeable	Acceptable	Indésirable	Indésirable
Occasionnel	Acceptable	Indésirable	Indésirable	Inacceptable
Probable	Acceptable	Indésirable	Inacceptable	Inacceptable
Fréquent	Indésirable	Inacceptable	Inacceptable	Inacceptable

La fréquentation quotidienne d'un danger à forte gravité se traduit par une sous-estimation de ce danger qui décroît avec l'éloignement [33]. Ainsi on peut distinguer trois classes de risque à savoir :

- **Le risque maîtrisé** : Regroupant le risque négligeable et le risque acceptable,
- **Le risque maîtrisable** : Regroupant le risque indésirable non résiduel,
- **Le risque non maîtrisable** : Regroupant le risque résiduel et le risque inacceptable.

Toutefois nous définissons le risque indésirable comme une sous catégorie du risque acceptable et nous procédons de la même façon en ce qui concerne le risque inacceptable par rapport au risque résiduel (fig. 15).

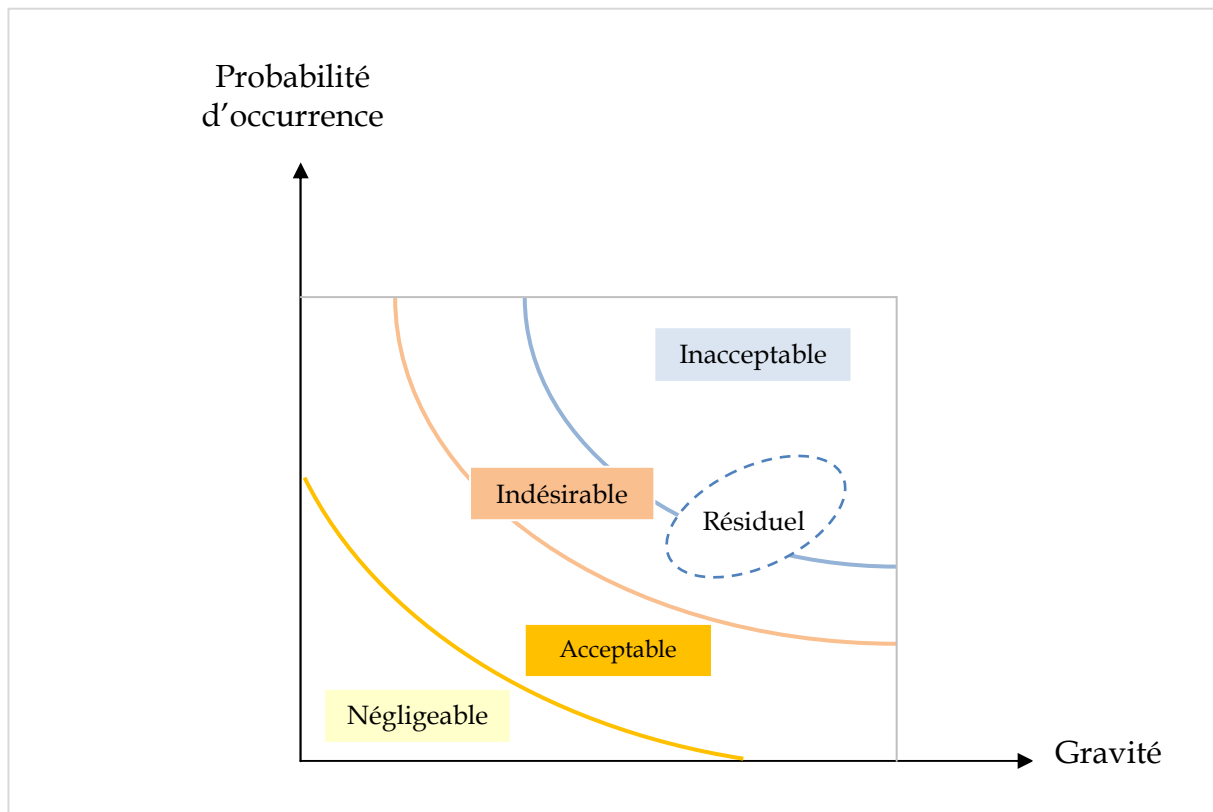


Figure 15 : La classification des risques - NF EN 50126

I.3 Typologie du risque :

La perception du risque n'est nullement une appréciation objective des dangers, mais plutôt la conséquence d'une projection de sens et de valeurs sur certains événements, et sur certaines pratiques.

Selon la norme ISO/CEI Guide 51, la perception du risque est :

" L'ensemble de valeurs ou préoccupations aux travers desquelles une personne, un groupe ou un organisme considère un risque. "

I.3.1 Perception du risque statique : [34]

Le risque statique, dit aussi risque pur, est le degré de vraisemblance que quelque chose de négatif se produise durant une période de temps donnée ou résulte d'une situation particulière. Ce type de risque relève essentiellement des décisions ne pouvant conduire qu'à des conséquences négatives.

I.3.2 Perception du risque dynamique : [34]

Tous les domaines sociotechniques engendrent des risques dynamiques, dits aussi risques spéculatifs. Généralement, les entreprises dynamiques osent plus de risques dynamiques par la voie de l'innovation et du progrès.

On parle de risque dynamique quand la prise de décision engendre aussi bien une potentialité de gain que de perte. Il se présente comme un coup de poker et renvoie au fait de risquer la perte de quelque chose de certain, afin de gagner quelque chose d'incertain.

I.4 Prise de risque :

La prise de risque est liée à la perception du risque. Elle peut être intentionnelle ou involontaire, individuelle ou collective. Le risque est parfois vu comme la probabilité de l'occurrence d'un événement non désiré et le degré de gravité des pertes potentielles induites. Le concept de risque est lié à ceux de gain et d'opportunité, et même parfois de survie.

Selon la norme ISO/CEI Guide 73 la prise de risque est :

" L'acceptation de la charge d'une perte, ou du bénéfice d'un gain, d'un risque particulier. "

I.4.1 Risque de ne rien risquer : [34]

La prise de risque est nécessaire à la survie d'une entreprise face à la concurrence et aux défis de la mondialisation. Risquer c'est d'abord oser courir le hasard en s'engageant dans une action qui pourrait apporter un avantage, mais qui comporte l'éventualité d'un danger .

I.4.2 Risque de trop risquer : [34]

La prise de risque doit être sage, intelligente et réfléchie. A cet effet, trois facteurs clés méritent d'être situés avant toute prise de risque : (fig. 16)

- Les choses qu'on connaît,
- Les choses que l'on ignore,
- Les choses qu'on croit connaître.

Le risque est la balance qui permet de mesurer le poids d'une opportunité. Cette balance contient d'un côté le challenge et de l'autre la menace.

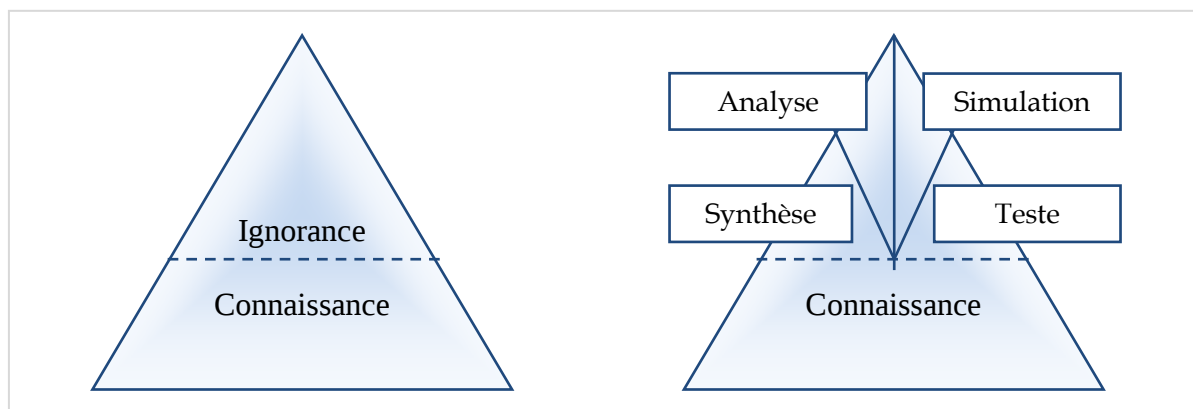


Figure 16 : Remédier à l'ignorance avant de risquer, selon Flanagan & Norman [34]

II. APPROCHE MANAGEMENT DU RISQUE :

Selon la norme ISO/CEI Guide 73, 2002 :

" le management du risque est l'ensemble d'activités coordonnées visant à diriger et piloter un organisme vis-à-vis du risque. Il inclut typiquement l'appréciation du risque, le traitement du risque, l'acceptation du risque et la communication relative au risque. "

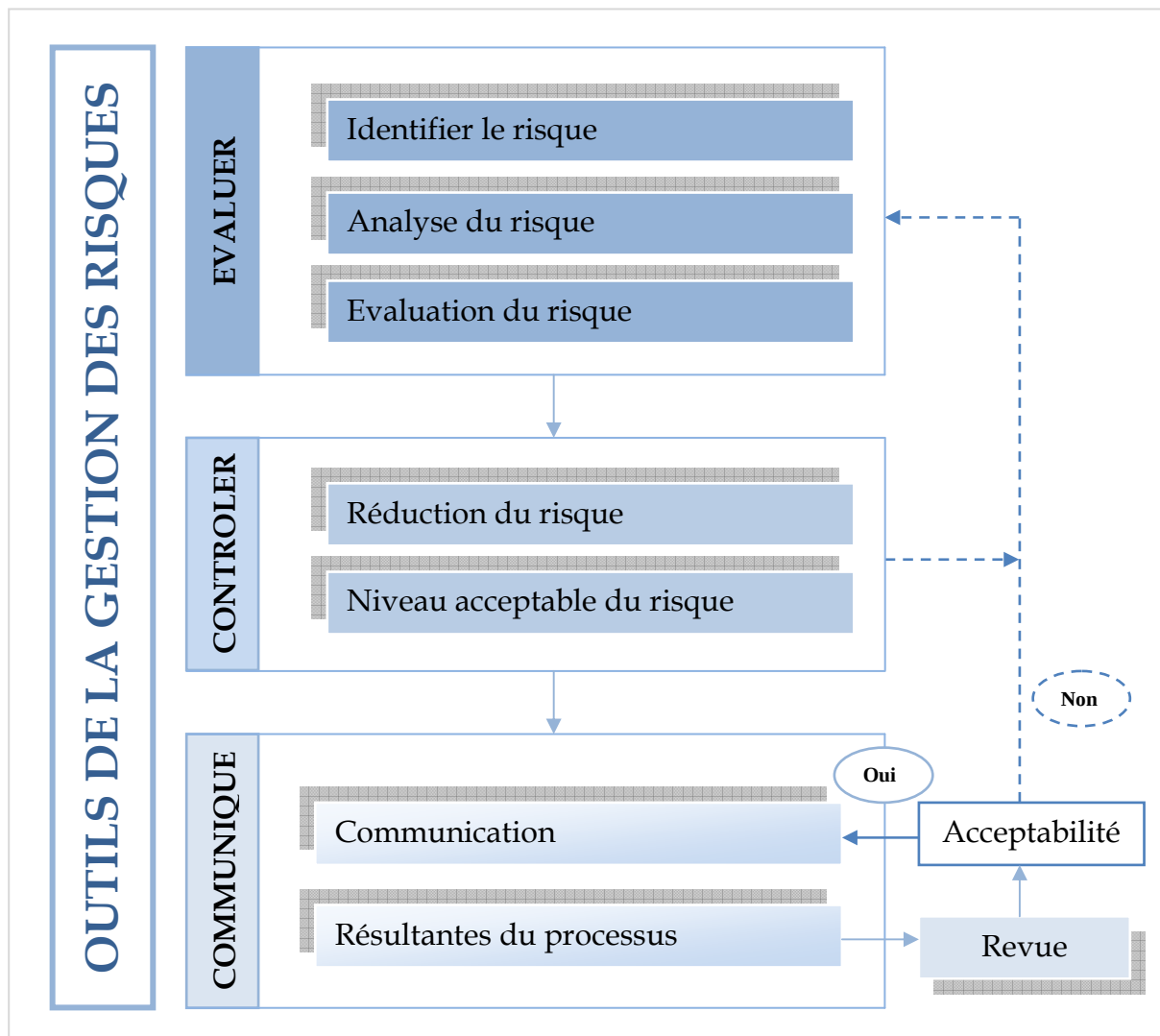


Figure 17 : Vue d'ensemble d'un processus classique de la gestion des risques qualité (ICH Q9, 2005) [35]

III. LE CONCEPT ICH Q9 POUR LE MANAGEMENT RISQUE QUALITE :

III.1 Place et intérêt du texte ICH Q9: [59]

L'intention du texte ICH Q9 est de servir de base commune à l'industrie pharmaceutique et aux autorités, sans pour autant être considéré comme systématiquement applicable, et sans se substituer aux BPF. Il propose des principes et des exemples d'outils qui peuvent être appliqués à tous les aspects de la qualité tout au long de la vie du produit, en particulier :

- Recherche, développement et industrialisation,
- Distribution,
- Bon usage,
- Autorisation et inspection.

En englobant tous les composants :

- MP et AC,
- Étiquetage,
- Information médicale et publicité.

Le management risque dans son concept ICH Q9, inclut le long du processus deux principes majeurs : la sécurité du patient et la sévérité du risque encouru.

III.2 Processus général du management des risques qualité :

C'est un processus systématique qui comporte quatre grandes étapes : (fig. 17)

- L'évaluation
- La maîtrise
- La communication
- La revue

La mise en place efficace d'un tel processus fait appel à six éléments cruciaux :

III.2.1 Les responsabilités :

Coordonnées par la fonction qualité, les responsabilités sont assumées par des équipes pluridisciplinaires regroupant toutes les fonctions concernées, ceci se fait en association avec des spécialistes des techniques de management du risque.

Les responsables ont la charge de coordonner la gestion des risques qualité entre toutes les fonctions concernées de l'organisation, ils doivent s'assurer que le processus de gestion des risques qualité est défini, déployé et revue, et que les ressources nécessaires sont disponibles.

III.2.2 La mise en œuvre d'un processus :

La mise en œuvre d'un processus de management risque qualité, consiste à définir un processus systématique qui permet de cordonner, faciliter, et améliorer. Ce triade passe par l'exécution des cinq commandements suivants :

- La prise de décision en regard des risques évalués,
- L'identification du problème ou le risque et son potentiel de gravité,
- La collecte des informations concernant les dommages potentiels,
- La nomination d'un responsable et lui allouer les moyens nécessaires,
- La fixation de la date de réalisation et les documents exigibles.

III.2.3 Evaluation du risque : [56,57,58]

La démarche d'évaluation du risque se fait en 3 étapes :

ETAPE 1 : IDENTIFICATION DU RISQUE. *Qu'est-ce qui peut mal se passer ?*

ETAPE 2 : ANALYSE DU RISQUE. *Est-il probable que ça arrive, peut-on s'en apercevoir ?*

ETAPE 3 : ÉVALUATION DU RISQUE. *Quelles conséquences cela aurait-il ?*

III.2.3.1 Identification du risque : [36]

LE FACTEUR DU RISQUE :

Selon la norme ISO/CEI Guide 73, 2002 :

" Un facteur de risque est un paramètre que l'on observe et dont on pense qu'il joue un rôle dans la séquence accidentelle sans qu'il puisse être prouvé qu'il en est une cause directe ou indirecte. "

L'IDENTIFICATION DU RISQUE :

Selon la norme ISO/CEI Guide 73, 2002 :

" L'identification des facteurs risques est un processus permettant de trouver, lister et caractériser les éléments du risque. Les éléments peuvent inclure les sources, les événements, les conséquences et la probabilité. L'identification des risques peut également concerner les préoccupations des parties prenantes. "

L'identification du risque peut se faire selon deux chronologies à priori et/ou à postérieur (Tableau VI).

Tableau VI : L'identification du risque à priori et à postérieur [36]

Identification à priori	Identification à postérieur
- Permet de repérer les processus potentiellement à risque en mettant en œuvre des actions préventives. - Permet d'identifier les étapes dangereuses pour réduire la fréquence et la gravité du risque.	- Il s'agit de prendre en compte des événements (incidents, accidents) qui témoignent de l'existence du risque. - Permet de réduire l'impact du risque sur le bon déroulement d'un système, en élaborant des actions correctives.

III.2.3.2 Analyse du risque : [36,37]

L'analyse des risques consiste à comprendre les mécanismes conduisant à leur concrétisation afin de réduire leur probabilité d'occurrence et/ou leur gravité. Pour ce faire, l'ICH Q9 a développé certains outils, à utiliser en fonction du périmètre de l'étude. (fig. 18)

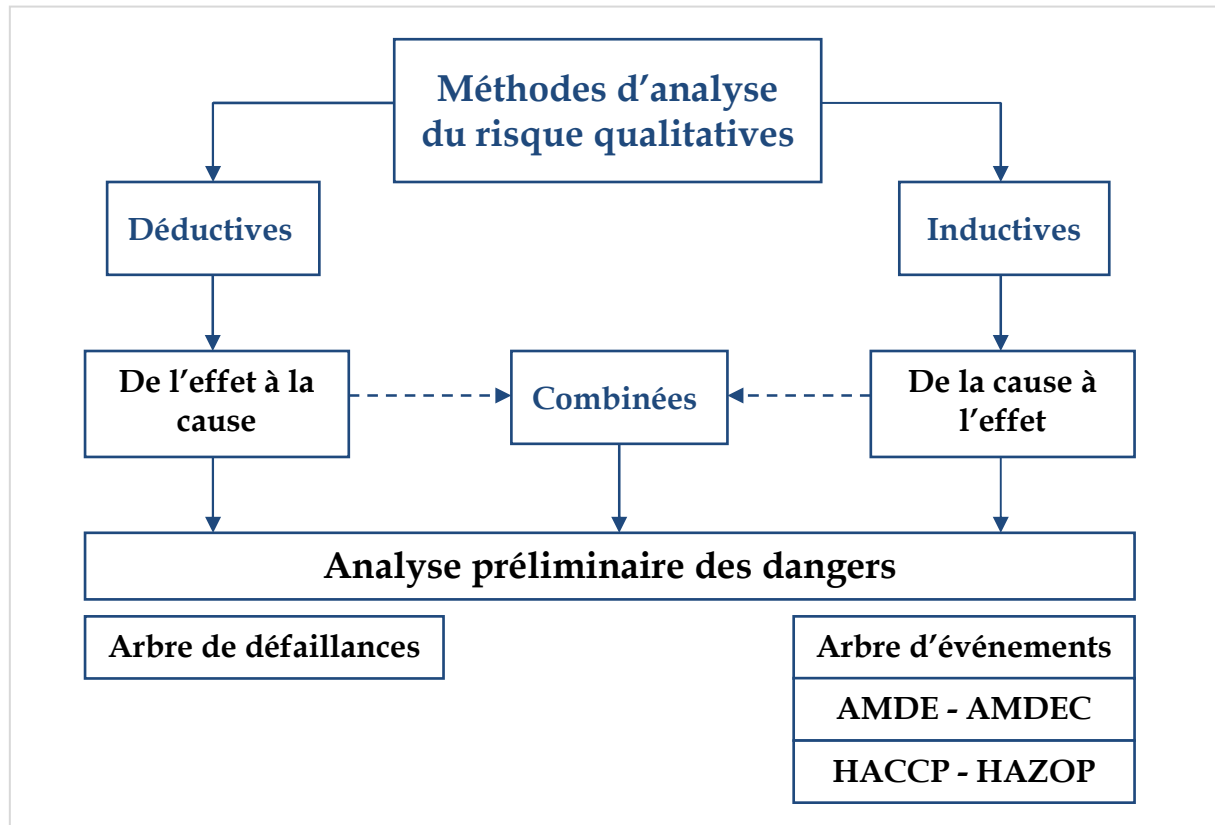


Figure 18 : Classification des principales méthodes qualitatives d'analyse du risque

✧ APPROCHE DETERMINISTE D'ANALYSE DU RISQUE :

L'approche déterministe a généralement été adoptée dans les domaines à haut risque tels que le nucléaire, le militaire, et les transports guidés, où le moindre risque significatif est traqué et réduit à la source. Elle consiste à recenser les événements pouvant conduire à un scénario d'accident en recherchant le pire cas possible “ *the worst case* ” et en affectant une gravité extrême à ses conséquences potentielles.

✧ APPROCHE PROBABILISTE D'ANALYSE DU RISQUE :

L'approche probabiliste fait intervenir le calcul des probabilités relatives à l'occurrence d'événements faisant partie du processus de matérialisation d'un scénario d'accident donné.

L'application des méthodes qualitatives d'analyse du risque fait systématiquement appel aux raisonnements par induction et par déduction [37]. (fig. 18)

La plupart des méthodes revêtent un caractère inductif dans une optique de recherche allant des causes aux conséquences éventuelles. En contrepartie, il existe quelques méthodes déductives qui ont pour but de chercher les combinaisons des causes conduisant à des événements redoutés [37]. (fig. 18)

III.2.4 Maîtrise du risque :

La maîtrise des risques est un processus conduisant à évaluer et choisir l'une des différentes possibilités de réduction ou de transfert des risques, c'est d'une manière générale l'ensemble des actions de mise en œuvre des décisions de la gestion des risques visant à les ramener sous le seuil d'acceptabilité.

Selon la norme ISO/CEI Guide 73, 2002 :

" La maîtrise est l'ensemble des actions de mise en œuvre des décisions de management du risque. La maîtrise du risque peut impliquer la surveillance, la réévaluation et la mise en conformité avec les décisions. "

III.2.4.1 Réduction du risque :

La réduction des risques est l'ensemble des actions entreprises en vue de diminuer la gravité des conséquences (protection), les probabilités d'occurrence (prévention) ou les deux en même temps. Ça pourrait consister :

- soit à agir sur la probabilité d'apparition,
- soit à atténuer la gravité des effets.

Elle peut aussi consister à augmenter la détectabilité du défaut pour lui permettre d'être constaté au plus tôt :

- Soit au moment où il se produit, et peut être corrigé,
- Soit avant que l'effet indésirable sur le patient ne puisse se produire.

III.2.4.2 Acceptation du risque :

La mesure du risque peut rapprocher le degré de nuisance de deux situations dangereuses complètement dissemblables, l'une caractérisée par une pondération de fréquence et l'autre par une pondération de gravité.

L'acceptabilité concerne le risque et non la gravité du dommage ou la probabilité d'occurrence considérées séparément. En effet, la gestion des risques a pour objectif de consigner les aléas à l'intérieur des frontières jugées satisfaisantes. Un risque impossible à supprimer doit donc être réduit à un niveau acceptable fixé préalablement.

Le risque est acceptable lorsqu'après évaluation, la décision formelle de l'accepter est prise, car sa gravité est mineure ou son potentiel d'apparition est faible. On l'accepte aussi si le risque est indétectable en l'état actuel des connaissances, ou lorsque le système cohérent de management du risque est mis en place, et les risques résiduels sont réévalués en continu.

III.2.5 Communication du risque :

Après avoir pris la décision en phase de maîtrise, il est indispensable dans le cadre d'un processus de gestion des risques :

- D'informer de l'existence du risque potentiel,
- De communiquer et de documenter.

Afin d'expliquer les décisions prises, et mettre en œuvre le système de revue permanente. Dans tous les cas, les résultats d'un processus de management du risque doivent être documentés.

III.2.6 Elaboration de la revue produit :

La gestion des risques qualité fait partie du système de gestion de la qualité, les résultats de management du risque sont soumis à une revue permanente pour tenir en compte les éléments de surveillances (revue produit, audit ou inspection), et les éventuelles avancées des connaissances (rappels, réclamations, etc.).

Le management du risque doit être un système continu de management de la qualité et enclencher un mécanisme de revue systématique de tous les incidents et avancées technologiques.

III.3 Les outils ICH Q9 pour le management risque qualité :

L'analyse des risques consiste à comprendre les mécanismes conduisant à leur concrétisation dans le but de réduire leur probabilité d'occurrence et/ou leur gravité.

Pour ce faire, l'ICH Q9 a développé certains outils de gestion des risques, qui sont à utiliser en fonction du périmètre de l'étude, ainsi pour analyser un risque nous avons recours à cinq principaux types de méthodes :

III.3.1 Méthode d'analyse HACCP : [38,39,40,55]

La méthode d'analyse des dangers et maîtrise des points critiques (HACCP), est un instrument destiné à évaluer les dangers et établir des systèmes de maîtrise axés sur la prévention au lieu de faire appel essentiellement à des procédures de contrôle a posteriori du produit fini. Tout système HACCP doit subir des adaptations et des changements, compte tenu notamment des progrès réalisés en matière de conception de l'équipement, des procédures de fabrication ou de l'évolution technologique [35].

Cette méthode se limite aux risques de contamination et ne permet pas de quantifier les risques. En effet, l'HACCP permet la prévention, l'élimination ou la réduction à un niveau acceptable des risques de contaminations physiques, chimiques et microbiologiques influençant sur l'hygiène des aliments [35,41].

III.3.2 Méthode d'analyse APD :

L'analyse préliminaire des dangers (APD) est utilisée dans les premières phases de conception d'un système et constitue un premier outil d'identification des risques potentiels. Elle est mise en œuvre en préliminaire d'une étude de sûreté de fonctionnement plus fine. L'APD a pour objectif d'identifier les dangers d'une installation et ses causes, et d'évaluer la gravité des conséquences. L'identification des dangers est effectuée grâce à l'expérience et la connaissance des experts, et grâce à des listes d'éléments et de situations dangereuses en fonction du domaine d'application [35,42].

L'APD consiste à rechercher les entités dangereuses, les situations dangereuses et les accidents potentiels en découlant. Les résultats obtenus sont présentés dans un tableau [44].

Une analyse préliminaire des risques, complète l'APD avec une estimation de la probabilité d'occurrence des situations dangereuses et d'accidents potentiels ainsi que leurs effets et conséquences, ce qui permet de proposer des solutions pour les supprimer [45].

III.3.3 Méthode d'analyse HAZOP :

Pour certains procédés, et en particulier pour ceux de l'industrie chimique, l'analyse préliminaire des risques s'avère mal adaptée, on préfère alors s'intéresser à l'influence des déviations par rapport à leurs valeurs nominales des divers paramètres physiques régissant le procédé.

Une caractéristique fondamentale de la méthode d'analyse des dangers et d'exploitabilité (HAZOP), est sa mise en œuvre en équipe pluridisciplinaire sous la direction d'un animateur. Pour stimuler le “ processus de réflexion créative ” des mots clés, représentant des déviations par rapport aux valeurs nominales, sont utilisés : plus, moins, pas. Les déviations potentiellement dangereuses sont ensuite hiérarchisées selon le couple (fréquence, gravité) afin de déterminer les actions futures à engager [41,44,46].

III.3.4 Méthodes d'analyse AMDE / AMDEC : (fig. 19)

La méthode d'analyse des modes de défaillance et de leur effet/et de leur criticité (AMDE/AMDEC) est apparue dans les années 1960 dans l'aéronautique, elle est actuellement une des méthodes de la sûreté de fonctionnement la plus universellement utilisée dans l'industrie [41].

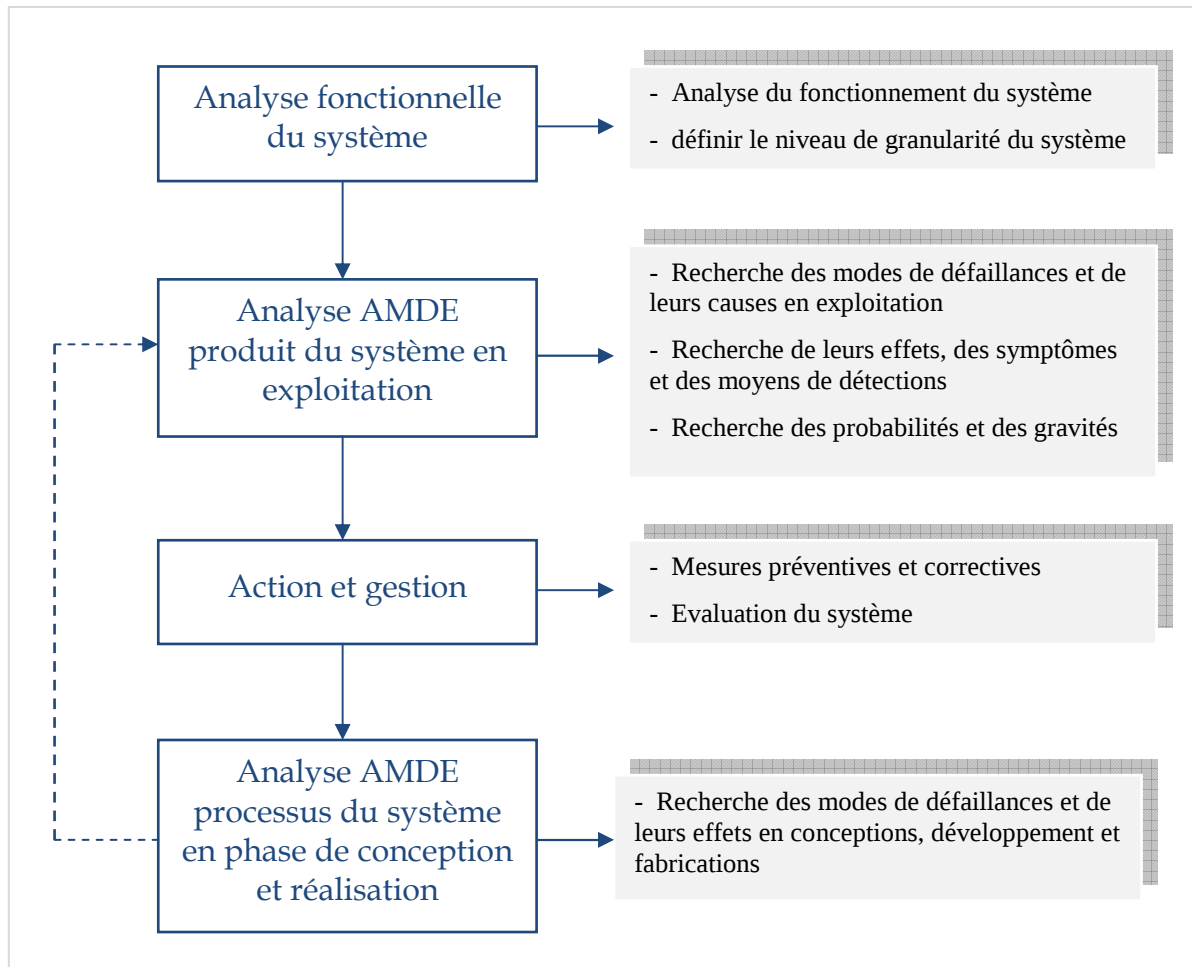


Figure 19 : Approche processus AMDE et AMDEC [50]

L'AMDE est une méthode inductive d'analyse des défaillances potentielles d'un système. Elle considère systématiquement, l'un après l'autre, chaque composant du système et analyse ses modes de défaillance.

Un mode de défaillance est la non réalisation d'une fonction quelconque dans des conditions prévues : pas, perte ou dégradation d'une fonction intempestive, et leurs effets [47,48].

Dans la méthode AMDEC, on recherche en plus la probabilité et la gravité de chaque mode de défaillance qui permettront de caractériser sa criticité. Le plus souvent, la criticité est renseignée de façon qualitative à l'aide du jugement de l'expert [49].

La chronologie des études AMDE répond à une logique de production industrielle, dans laquelle on essaie d'éliminer les défaillances liées aux phases de fabrication : les défauts de conception et de réalisation, et les écarts par rapport aux normes et règles d'hygiène et de sécurité [50]. Elle comprend généralement trois analyses :

- AMDE _(Produit)
- AMDE _(Processus)
- AMDE _(Moyen)

III.3.5 Méthode d'analyse arbre de défaillance :

L'arbre de défaillance représente les combinaisons d'événements élémentaires qui conduisent à un événement redouté, cette méthode est utilisée pour analyser à posteriori les causes réelles qui ont conduit à l'accident [51].

L'arbre se développe grâce au processus déductif permettant de représenter graphiquement les combinaisons d'événements élémentaires qui conduisent à la réalisation d'un événement redouté unique. Par ailleurs, on considère que l'on a atteint un événement de base lorsqu'il devient inutile de décomposer [41].

D. REVUE ANNUELLE DE LA QUALITE PRODUIT :

I. DONNEES SUR L'APR : [71,72 ,73]

I.1 Définition de l'APR : (fig. 20)

L'APR “ Annual Product Review ” ou la revue annuelle de la qualité du produit (RAQP) est un processus d'évaluation périodique, d'amélioration continue de la qualité et de décision d'actions correctives et préventives (CAPA).

L'APR fait partie intégrante du système d'assurance qualité en tant qu'outil indispensable de la gestion qualité, et de surcroît obligatoire du point de vue des instances réglementaires. Cette revue conduite annuellement, documentée, prend en compte les résultats de la revue précédente.

Elle doit être conduite avec l'objectif de vérifier la conformité, la robustesse et la cohérence des procédés, et de contrôler les spécifications des matières premières et du produit fini. Elle mettra en évidence les dérives et identifiera des mesures correctives ou préventives à mettre en œuvre, ainsi que les éventuelles variations réglementaires ou qualité à introduire.

I.2 Textes réglementaires : [71,72]

Le 25 octobre 2005 a été publiée une nouvelle version du chapitre I des BPF Européennes. La nouveauté consiste essentiellement en l'introduction d'un paragraphe sur la revue qualité produit. Cette revue qualité, mise en place en 2006 pour chacun des produits doit couvrir au minimum une période de 6 mois, et 12 mois pour les rapports suivants.

L'APR a été introduite en chapitre 2.5 de l'ICH Q7A concernant les principes actifs, ce texte a été repris dans l'annexe 18 de la version anglaise des bonnes pratiques de fabrication européennes (GMP - EU), et constitue maintenant la Partie II des BPF.

Au Etat - Unis, il existe depuis longtemps une revue annuelle produit définie au code des règlements fédéraux CRF 21 sous chapitre 180. Celle-ci ne présente pas les mêmes exigences que la RAQP européenne.

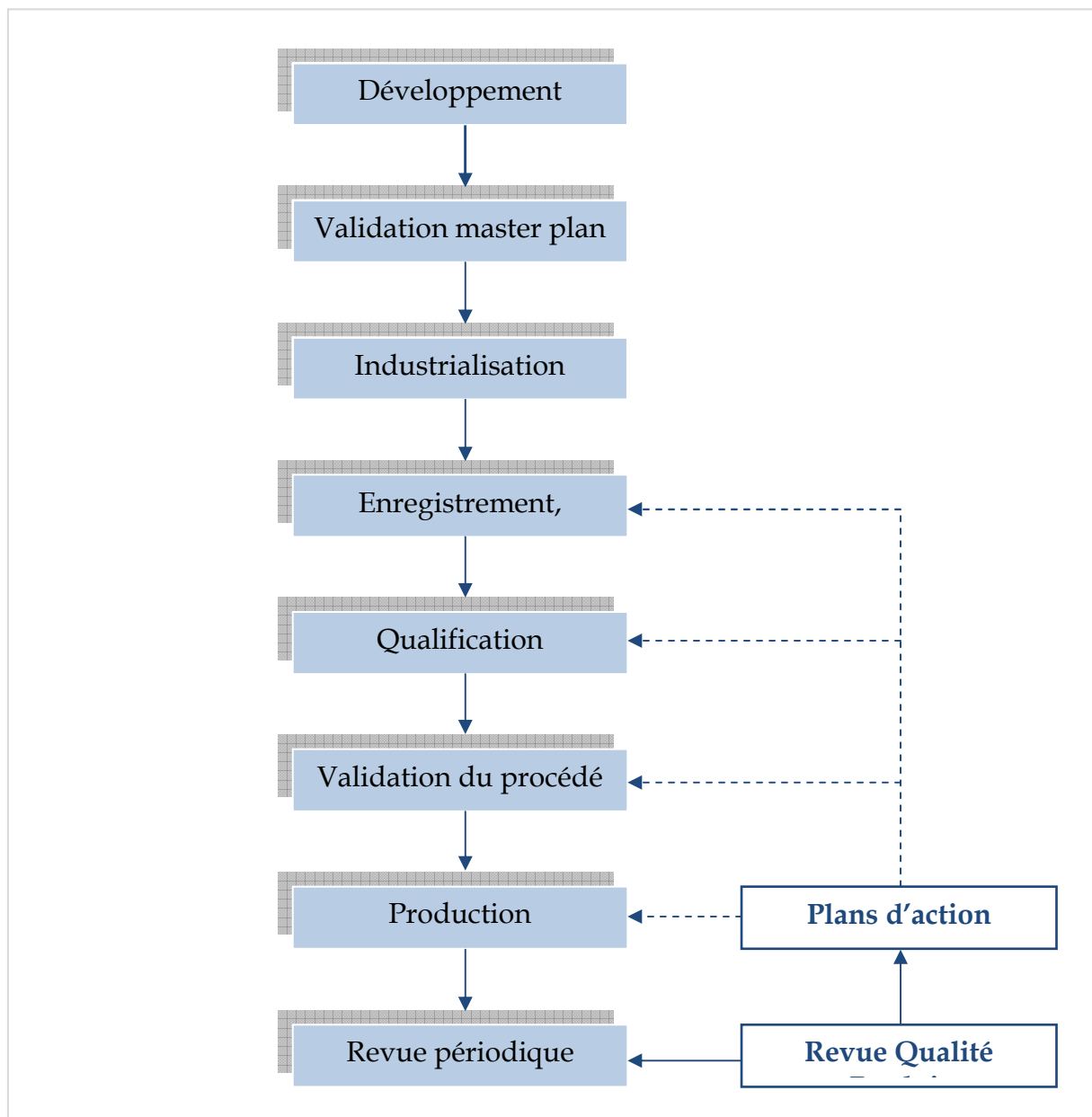


Figure 20 : Place de la revue annuelle qualité produit dans le processus qualité [73]

I.2.1 Code des règlements fédéraux CFR 21 part 211.180 :

Les documents écrits seront conservés de sorte que les données peuvent être utilisées pour évaluer, au moins chaque année, les normes de qualité de chaque médicament afin de déterminer la nécessité d'un changement dans les spécifications du produit, dans les procédures de fabrication ou de contrôle. Des procédures écrites doivent être établies et suivies pour ces évaluations et comporte des dispositions pour :

- Une revue d'un nombre représentatif du lot, si approuvé ou rejeté, et des enregistrements associés à ces lots, le cas échéant.
- Une revue des réclamations, rappels, renvoyé ou récupérés et des investigations conduites pour chaque produit.

I.2.2 Conférence internationale d'harmonisation ICH Q7A :

Des revues périodiques de la qualité des principes actifs doivent être effectuées en vue de vérifier la constance du procédé. Ces examens doivent normalement être effectués et documentés chaque année et doivent porter notamment sur les aspects suivants :

- Une revue des résultats des contrôles critiques en cours de fabrication, ainsi que des analyses critiques de principes actifs,
- Une revue de tous les lots non conformes aux spécifications établies,
- Une revue de tous les écarts critiques ou de tous les cas de non-conformité et des enquêtes connexes,
- Une revue de tout changement apporté aux procédés ou aux méthodes d'analyse,
- Une revue des résultats du programme de surveillance de la stabilité,
- Une revue de tous les retours, plaintes et rappels liés à la qualité,
- Une revue du caractère adéquat des mesures correctives.

On doit évaluer les résultats de cet examen et le bien-fondé, ainsi apporter des mesures correctives ou de revalidation. Les raisons de telles mesures correctives doivent être documentées et mises en œuvre de façon rapide et efficace.

I.2.3 Guide Européen des bonnes pratiques de fabrication :

Des revues qualités périodiques sont menées pour tous les produits pharmaceutiques fabriqués localement et importés. Elles permettent de vérifier que le procédé existant est cohérent et que les spécifications des matières premières et des produits finis sont appropriées, de mettre en évidence toute dérive et d'identifier les améliorations possibles des produits et des procédés.

De telles revues sont normalement menées et documentées chaque année en tenant compte des précédentes revues. Elles contiennent notamment :

- Une revue des matières premières et articles de conditionnement utilisés pour le produit, en particulier ceux provenant de nouveaux fournisseurs,
- Une revue des contrôles critiques en cours de fabrication et des résultats de contrôle des produits finis,
- Une revue de tous les lots non conformes aux spécifications établies et des investigations subséquentes,
- Une revue de toutes les déviations significatives et des non-conformités, des enquêtes réalisées et de l'efficacité des actions correctives et préventives prises,
- Une revue de tous les changements intervenus sur les procédés ou les méthodes d'analyse,
- Une revue des variations d'autorisation de mise sur le marché déposées, acceptées ou refusées y compris celles des dossiers en pays- tiers (exportation seulement),
- Une revue des résultats du programme de suivi de stabilité et de toute dérive,

- Une revue de tous les retours, toutes les réclamations, tous les rappels liés à la qualité des produits et les enquêtes menées à leur suite,
- Une revue de l'impact des mesures correctives apportées à tout procédé ou équipement utilisé antérieurement,
- Pour les nouvelles autorisations de mise sur le marché ou de variations, une revue des engagements liés à la commercialisation,
- Une revue du statut de maintenance et de qualification des équipements et utilités concernés tels que les systèmes de traitement d'air, de production et de distribution d'eau ou de gaz comprimés, etc.
- Une revue des contrats et des cahiers des charges afin de s'assurer de leur validité.

I.2.4 Comparaison des trois textes réglementaires :

L'analyse des référentiels révèle un certain nombre de points communs et de spécifications. Le tableau ci-dessous résume le résultat de l'étude comparative des 3 textes réglementaires (Tableau VII).

Le CRF 21 autorise l'utilisation d'un ordinateur pour effectuer une partie de l'APR en exécutant un programme informatique qui permet la compilation des données de chaque lot, et de procéder à une analyse des tendances [53].

Toutefois, elle ne permet pas l'utilisation d'outils informatiques pour effectuer l'évaluation complète des tendances. Le préambule de la révision de 1995 stipule que l'ordinateur ne peut remplacer le jugement humain, et les évaluations informatisées doivent être surveillées par des personnes qualifiées pour déceler des tendances [54].

L'APR selon le texte GMP-UE a des objectifs supplémentaires qui ne sont pas mentionnés ni dans le CRF 21 ni dans l'ICH Q7A. Il s'agit notamment de l'identification du produit et des améliorations du processus.

Tableau VII : Comparaison des trois textes réglementaires de la revue annuelle qualité produit (APR) [52]

	CFR 21	GMP EU	ICH Q7A
Liste des lots concernés pour la période (avec statut)	✓	✓	✓
Dossier de lot	✓	–	–
Etat de documentation, procédures validées et dates de validation	–	✓	–
Etat des validations et qualifications (process, méthodes, utilités)	–	✓	–
Etat des validations et qualifications (équipements, locaux)	–	✓	–
Déviations, hors spécifications	✓	✓	✓
Réclamations, retours et rappels	✓	✓	✓
Lots rejetés	✓	✓	✓
Contrôle en cours de production	–	✓	✓
Revue des matières premières	–	✓	–
Résultats analytiques	✓	✓	✓
Résultats de stabilité (en cours, autres)	–	✓	✓
Suivi des changements	–	✓	✓
Nouvelles (AMM), et revue d’engagement post-commercialisation	–	✓	–
Etat des variations réglementaires (en cours, acceptées, refusées)	–	✓	–
Contrat de sous-traitance (détenteur d’enregistrement / fabricant)	–	✓	–
Revue de l’efficacité du plan d’action _(n-1)	–	✓	✓

I.3 Objectifs de l'APR : [73]

L'objectif d'une revue qualité produit est de garantir la reproductibilité du processus, en évaluant les tendances afin d'anticiper d'éventuelles dérives et de déterminer si des changements dans les spécifications du produit ou dans les procédures de fabrication et de contrôle sont nécessaires.

Cette revue permet de :

- Faire un bilan périodique : généralement une période de 12 mois,
- S'assurer que le processus validé et sous contrôle,
- Evaluer les tendances, et détecter les dérives,
- Analyser l'impact des micro-événements,
- Mesurer la pertinence des plans d'actions,
- Définir s'il y a nécessité de revalidation,
- Elaborer et mesurer l'efficacité des plans d'actions,
- Répondre à la réglementation sous forme d'un document de synthèse basé sur des données actuelles [52].

I.4 Mise en place de l'APR : [71,72,73]

I.4.1 Les prés-requis :

- Le dossier analytique,
- Le dossier technique,
- Les résultats en cours de fabrication (IPC),
- Les spécifications (validation du procédé),
- Les techniques d'analyse (validation analytique),

- Maîtrise du change control,
- Gestion des écarts (déviations et réclamations),
- Protocole et résultats de stabilité (études en cours).

I.4.2 Domaine d'application :

La revue annuelle qualité est appliquée sur les produits pharmaceutiques commercialisés et principes actifs, aussi bien aux dispositifs médicaux et à l'ensemble des intermédiaires chimiques.

L'application de l'APR varie aussi selon le type du lot, ainsi elle est applicable aux lots industriels et de transferts, et non applicable aux lots d'essais et de pilotage.

I.4.3 Fréquence de la revue :

La revue annuelle qualité du produit doit être effectuée annuellement pour chaque produit, et elle doit être convenue et approuvée par le responsable qualité du site.

Dans le cas de nouvelles productions ou de nouveaux procédés, l'évaluation peut se faire sur une période plus courte.

Dans le cas de productions réduites, l'évaluation devra prendre en compte les lots fabriqués pendant les années précédentes.

I.4.4 Les acteurs du processus :

L'APR est une démarche de la gestion qualité, établie suite à la coopération des différents services et responsables (Tableau VIII), selon un organigramme permettant d'explicitier la place de chacun dans l'organisme (fig. 21).

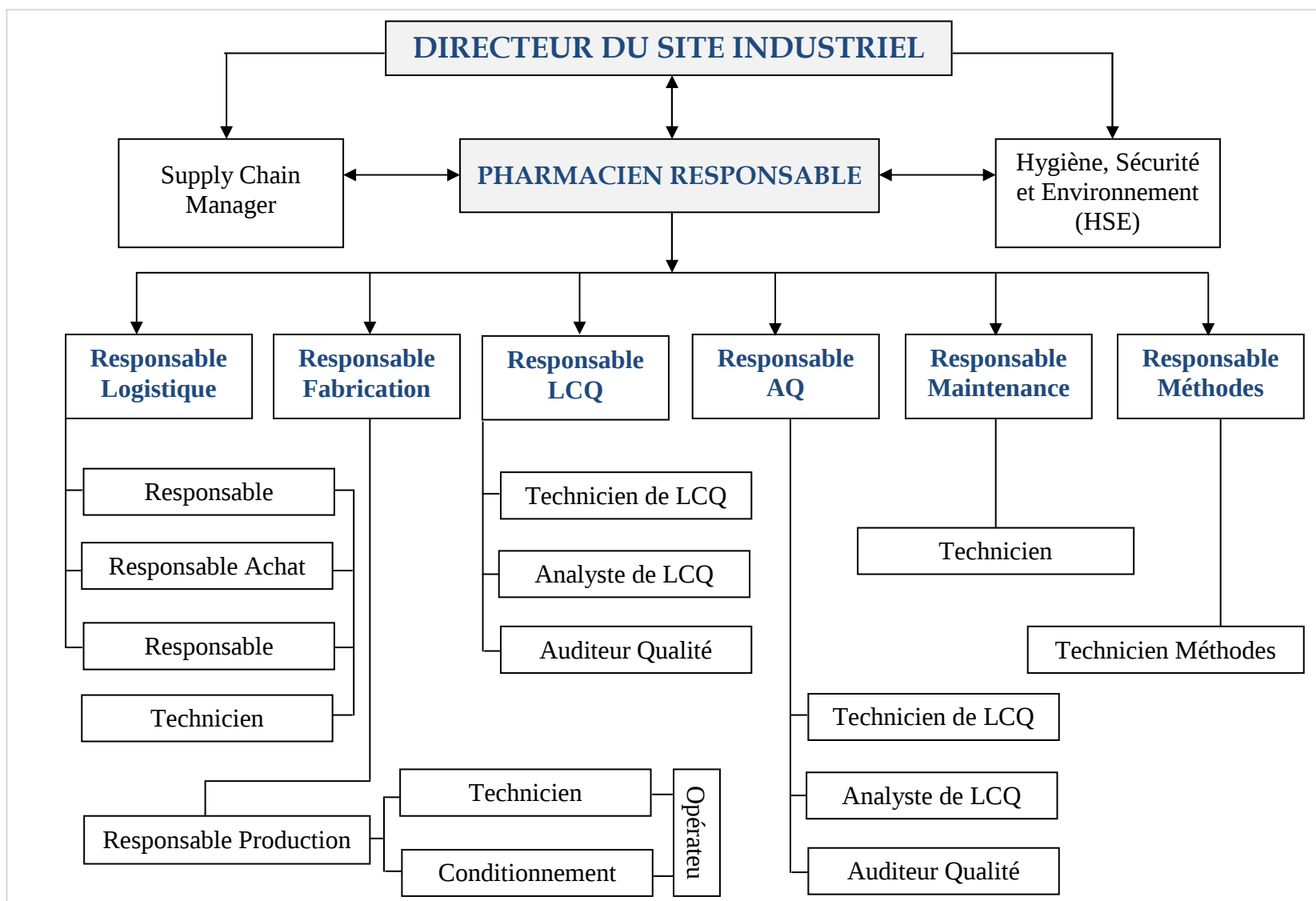


Figure 21 : Organigramme des principaux acteurs intervenant dans la production d'un médicament

Tableau VIII : Responsabilité au poste des intervenants a la mise en place de la revue annuelle qualité produit (APR)

Fonction	Responsabilité
Coordinateur d'APR	Rédiger l'APR finale à partir des conclusions intermédiaires des responsables désignés. Vérifier la collecte des données à partir des tableaux de bord du suivi. Analyser les conclusions des services impliqués. Rédiger un rapport d'APR avec conclusion et recommandation.
Assistant d'APR	Saisir sur Excel les données de l'APR issues des différents tableaux de bord du suivi, au fur et à mesure.
Manager Assurance Qualité	Assurer le suivi des réclamations. Valider les tableaux de bord (TDB). Analyser et émettre une conclusion intermédiaire. Transmettre les (TDB) et l'analyse intermédiaire au coordinateur.
Expert Manager Validation	Transmettre après approbation, les tableaux d'état d'avancement des validations – qualifications et émettre une conclusion intermédiaire au coordinateur.
Manager Contrôle Qualité	Assurer le suivi des OOS, les résultats de microbiologie et de stabilité, et émettre une conclusion intermédiaire au coordinateur.
Senior Manager Contrôle Qualité	Approuver les conclusions de l'analyse des tendances, et transmettre les graphes au coordinateur.
Senior Manager Production	Collecter les données concernant les récupérations, et les transmettre au coordinateur.
Manager Production	Approuver le choix des paramètres sélectionnés et les conclusions de l'analyse des tendances.
Senior Manager Achat	Communiquer les MP/AC nouveau fournisseur par le biais du système change contrôle. Emettre une conclusion intermédiaire approuvée par le manager achat.
Comité d'APR	Valider les conclusions de l'APR. Approuver le plan d'action proposé par le coordinateur d'APR. Utiliser les données de sortie d'APR comme données d'entrée pour le processus d'amélioration continue.

II. CONTENU DE L'APR :

Avant de mettre en place une revue annuelle qualité, il faudrait sélectionner les lots à étudier en fonction de l'antériorité du produit, du nombre annuel des lots, des constats faits au niveau des revues précédentes, de la connaissance du processus et des changements intervenus pendant la période, et en fonction de la forme galénique du produit (fig. 22).

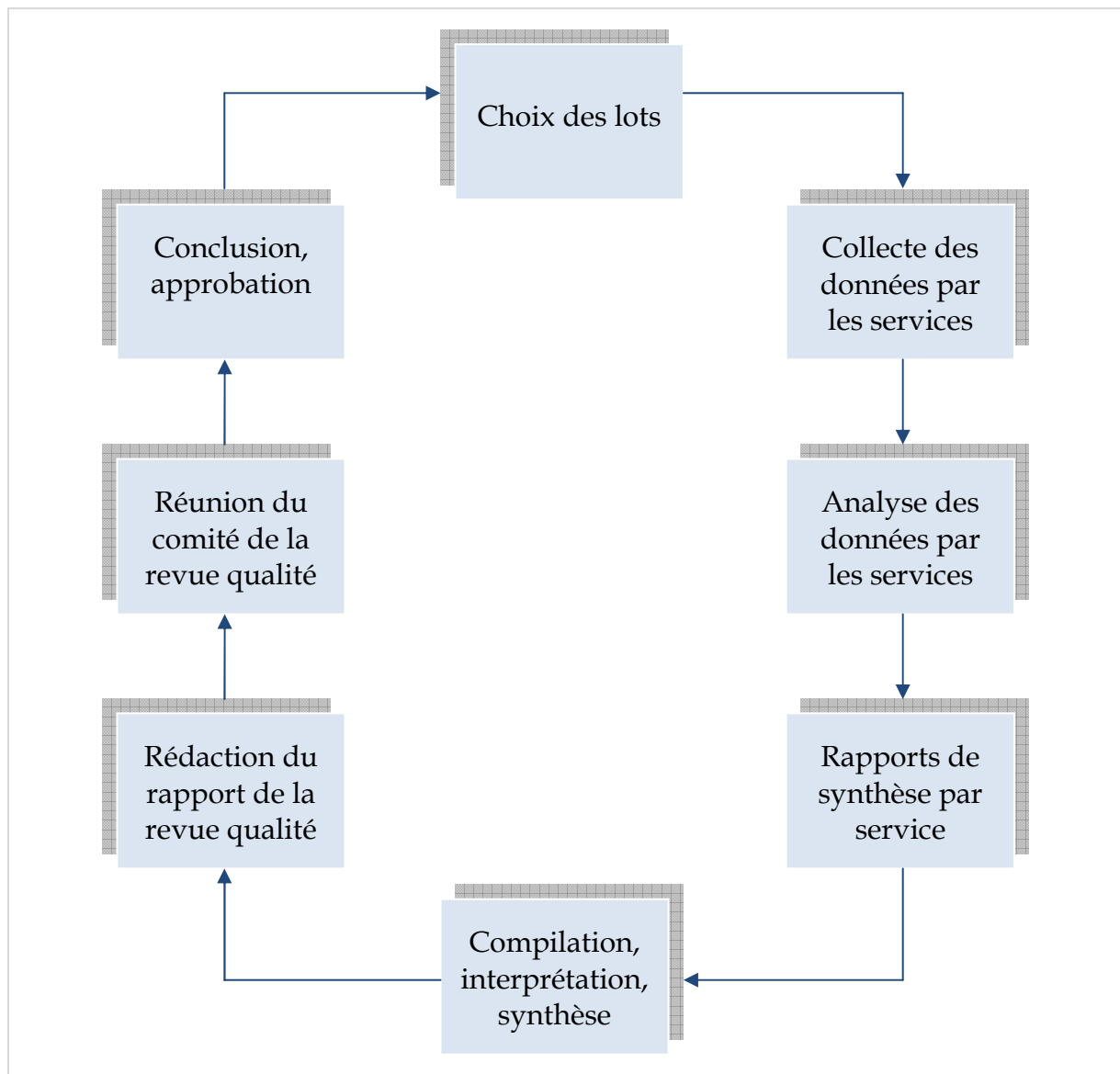


Figure 22 : Processus du déroulement de la revue annuelle qualité produit (APR)

Sur la base des exigences réglementaires, un rapport d'APR doit contenir les trois grands thèmes suivants :

- La description du produit et le périmètre d'étude,
- Les événements et les données sur la période étudiée, ainsi que leur analyse,
- L'interprétation globale et l'établissement d'un éventuel plan d'actions.

II.1 Description du produit et périmètre d'étude : [71,72,73]

II.1.1 Description du produit :

Ce sont les informations générales, cette partie est une sorte de carte d'identité du produit, à savoir :

- **Nom** : Nom commercial et dénomination commune internationale (DCI).
- **Format** : Blister, flacon, ampoule, etc.
- **Dosage** : Dose unitaire et totale.
- **Code** : Numéro d'enregistrement, code article, AMM, etc.
- **Forme galénique** : Gouttes, sirop, sachets, comprimés, etc.

II.1.2 Diagramme de production :

Le procédé de fabrication est présenté sous forme d'un diagramme "*flow diagram*" comprenant les étapes successives depuis les matières premières jusqu'au produit fini, ainsi que les contrôles réalisés en cours de fabrication.

II.1.3 Liste des lots concernés pour la période :

Les lots concernés par la période sont listés dans un tableau. Cette liste est généralement limitée aux lots qui disposent d'un statut libéré ou refusé, c'est-à-dire ayant suivi l'ensemble du processus de fabrication et des contrôles, excluant les lots en cours.

Un nombre de lots minimum est souhaitable pour une exploitation statistique des données, défini au niveau du programme de la revue périodique.

II.1.4 Etat des validations et des qualifications :

Elle concerne les techniques de production et de contrôle, les équipements, les utilités et les locaux. L'état des validations est présenté dans un tableau qui contient la date de la dernière validation ou la référence de la validation master plan.

II.1.5 Plan d'actions de l'APR-1 :

Un bilan des actions correctives (élimination des causes réelles) et préventives (élimination des causes potentielles) est établi pour vérifier l'efficacité des actions réalisées et réévaluer de la pertinence des actions non réalisées.

II.1.6 Sous-traitance :

La sous-traitance est l'exécution par une personne ou un organisme indépendant dit sous-traitant, de tout ou une partie d'une fabrication ou d'une analyse pour le compte d'une entreprise pharmaceutique dite donneur d'ordre. On distingue deux types :

✧ SOUS-TRAITANCE TOTALE :

Se référer à l'APR du sous-traitant et à son cahier des charges (CDC).

✧ SOUS-TRAITANCE PARTIELLE :

Il faut lister les opérations effectuées pour chaque sous-traitant avec une analyse de tendance fournie par ce dernier.

II.2 Événements et données sur la période : [71,72,73]

II.2.1 Les événements sur la période :

Une liste des événements par type (déviation, OOS, change contrôle, etc.) est établie en fin de période comprenant leur récurrence, ainsi que l'état et l'efficacité des plans d'actions. Cette tâche est réalisée sous direction du responsable Assurance Qualité, en collaboration avec les services concernés, en particulier le service Contrôle Qualité et les services de Production. On parle donc d'une Gestion de l'Assurance Qualité Opérationnelle (fig. 23).

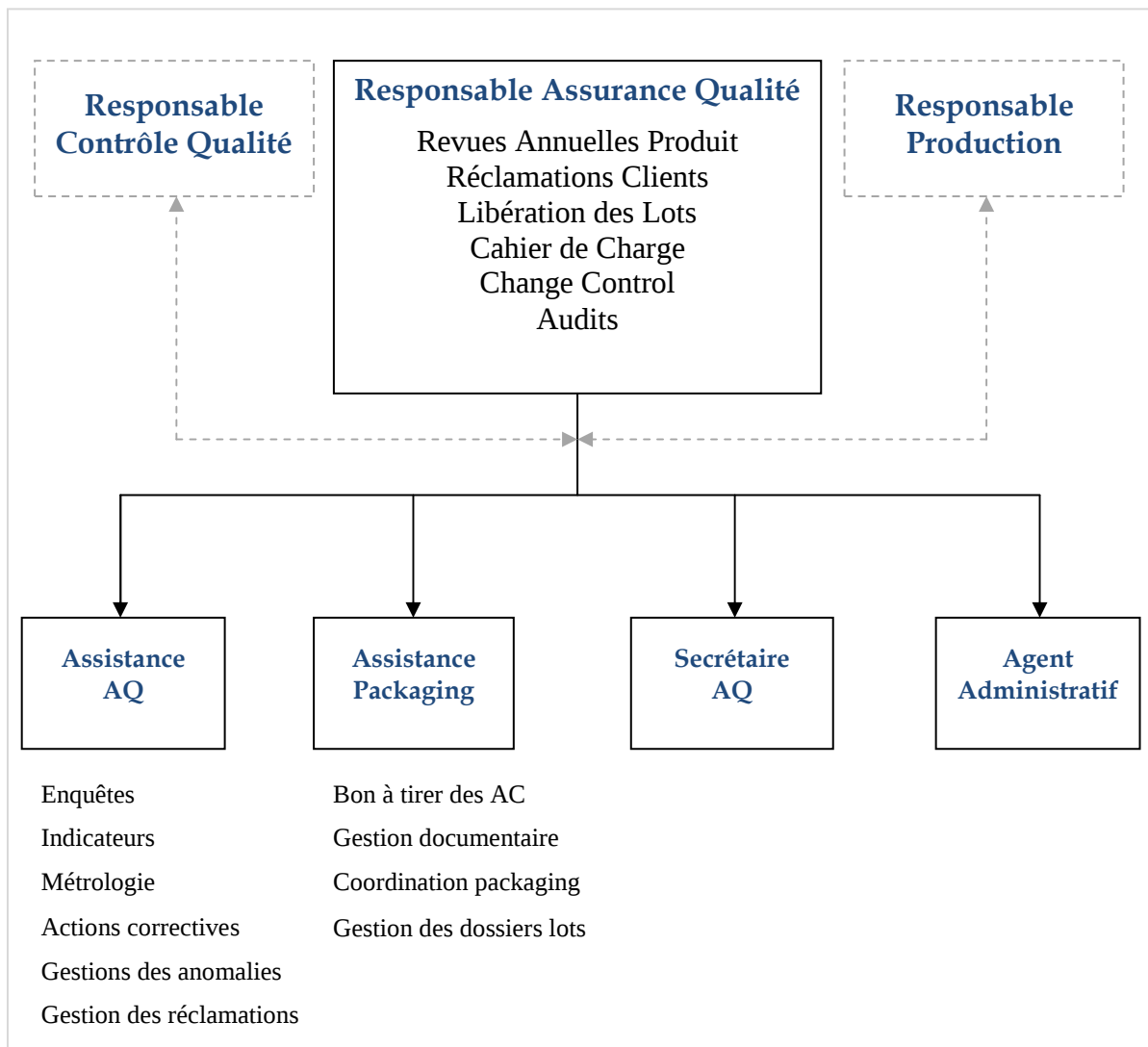


Figure 23: Organigramme d'un service Assurance Qualité

II.1.2.1 Déviation :

C'est un écart par rapport à une exigence attendue, susceptible d'avoir un impact sur la qualité du produit. On classe les déviations selon l'indice de criticité en :

✧ **ECART CRITIQUE :**

Ecart qui entraîne un risque important sur le patient.

✧ **ECART MAJEUR :**

Ecart non critique, qui a entraîné ou peut entraîner la fabrication d'un produit non conforme, ou qui indique une déviation majeure par rapport aux BPF.

✧ **ECART MINEUR :**

Ecart qui ne peut être classé comme critique ou majeur, mais qui indique une déviation par rapport aux BPF.

II.2.1.2 Out of spécification (OOS) :

Un OOS est un résultat non conforme obtenu lors d'une première analyse. Un re-test est effectué pour écarter une éventuelle erreur du laboratoire.

Dans la liste des déviations et les OOS, il faut mentionner la référence du produit, le numéro de lot, l'indice de criticité, les causes selon les "cinq M", et les actions correctives. Ainsi que le statut et la récurrence.

II.2.1.3 Réclamation et retour :

✧ **UNE RECLAMATION :**

Une réclamation est un constat par le client d'un défaut de qualité ou d'un non respect du cahier des charges (CDC).

Toute réclamation ou autre information concernant un médicament supposé défectueux doit être examinée soigneusement selon des procédures écrites.

Pour parer à toute éventualité, un système de rappel des médicaments doit être organisé, donnant la possibilité de retirer rapidement et efficacement du marché tout médicament défectueux ou suspecté de l'être.

✧ **UN RETOUR :**

C'est un renvoi d'un médicament par le client au fabricant ou au distributeur, suite à un défaut de qualité constaté. Les produits retournés ne doivent pas être jugés aptes à une remise sur le marché ou à une réutilisation qu'après un examen critique effectué par le département contrôle qualité selon une procédure écrite.

Les réclamations et les retours liés au produit sont listés avec les numéros de lots et les motifs de leurs réclamations et retours, en analysant les tendances et les récurrences.

II.2.1.4 Rappel de lot :

C'est une action volontaire pour récupérer un ou plusieurs lots suite à un défaut réel ou potentiel constaté à posteriori.

Des procédures écrites concernant l'organisation des rappels doivent être établies, régulièrement vérifiées et mises à jour.

Les produits rappelés doivent être identifiés et stockés séparément dans une zone sûre, dans l'attente d'une décision sur leur sort.

II.2.1.5 Retrait :

C'est la décision de retirer du marché une ou plusieurs formulations du produit. Les rappels et retraits sont listés avec la date, le motif du rappel ou du retrait et le plan d'action.

II.2.1.6 Change control :

C'est un changement prévu, à caractère permanent et planifié. Une liste des changements effectifs sera établie, concernant le produit, le processus, les méthodes, les matières, les équipements et les articles de conditionnement (fig. 24).

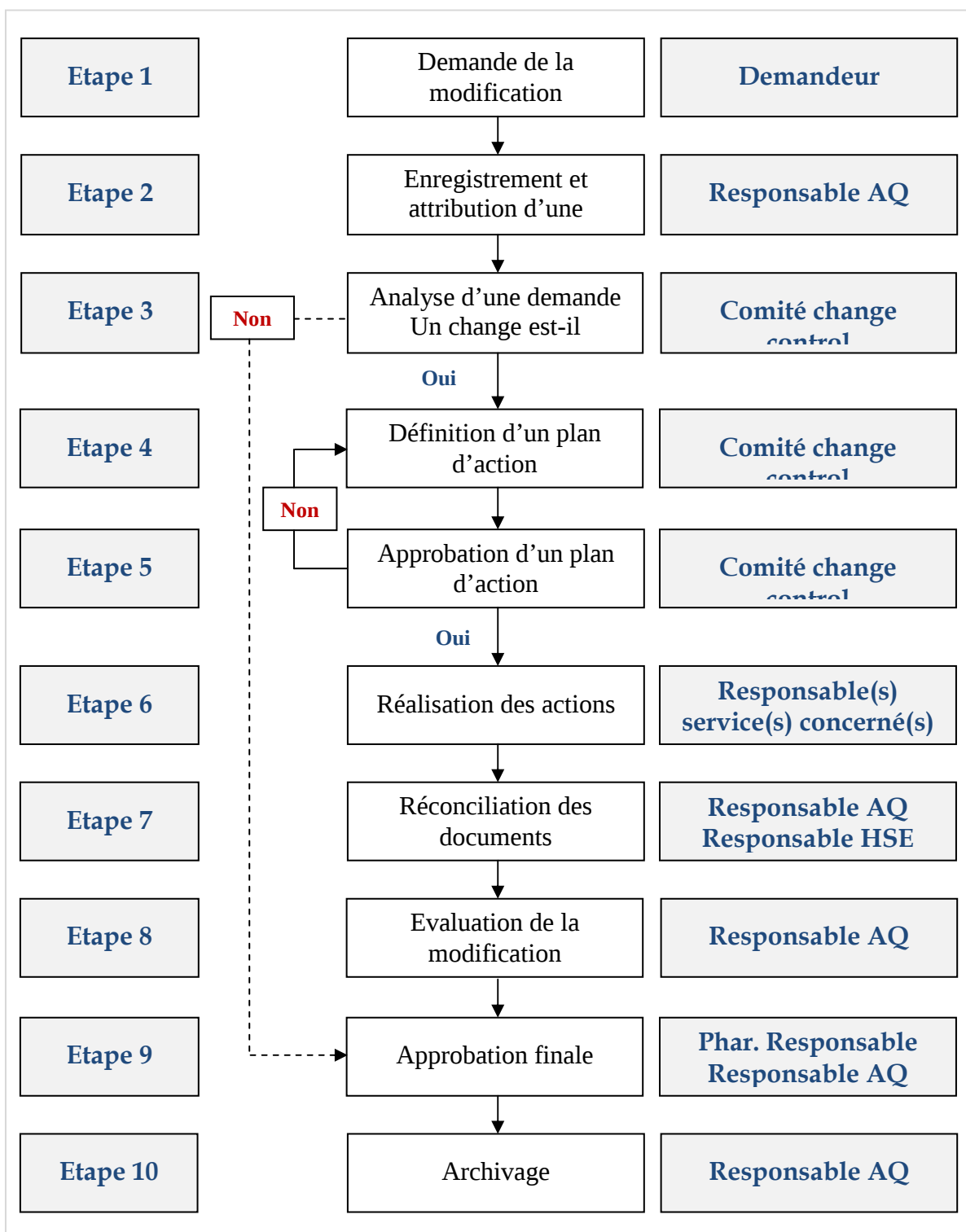


Figure 24 : Logigramme d'une démarche de maîtrise du changement

La demande initiale est évaluée par le responsable du service Assurance Qualité qui en est toujours le destinataire principal. Elle est ensuite évaluée et approuvée par le comité de Change Control qui est composé du : (fig. 24)

- Responsable Assurance Qualité
- Responsable Contrôle Qualité
- Responsable Production
- Responsable Transposition Industrielle et Méthodes
- Responsable des Services Techniques, de la Sécurité et de l'Environnement

Ce comité ne se réunit pas physiquement mais participe à l'évaluation de la demande par échange d'information.

II.2.1.7 Refus :

Un lot refusé est un lot déclaré non conforme. Les produits refusés doivent en porter clairement l'indication et être stockés séparément, dans une zone d'accès réservé.

Ces produits refusés doivent être soit retournés au fournisseur soit, le cas échéant, subir un retraitement ou être détruits. Quelle que soit l'action entreprise, elle doit être approuvée par une personne autorisée et faire l'objet d'un compte rendu.

II.2.1.8 Reprocessing :

Le reprocessing est un retraitement de la totalité ou d'une partie d'un lot de qualité non conforme en vue de lui conférer la qualité requise par une ou plusieurs opérations identiques.

II.2.1.9 Rework :

C'est un retraitement d'un produit de qualité non conforme par une étape différente. Une liste des lots retraités est établie avec les causes et les plans d'actions.

Le retraitement des produits refusés devrait être exceptionnel. Il ne peut être permis que si la qualité du produit final n'en est pas affectée, si les spécifications sont bien respectées et si l'opération est effectuée conformément à une procédure définie et agréée après évaluation des risques encourus. Le retraitement doit faire l'objet d'un compte rendu.

La nécessité de réaliser des contrôles supplémentaires sur tout produit fini qui a été retraité, ou dans lequel un produit récupéré a été incorporé, doit être prise en considération par le département contrôle qualité.

Sauf si leur qualité ne fait aucun doute, les produits ayant fait l'objet d'un retour du marché doivent être détruits, s'ils ne sont pas restés sous le contrôle du fabricant; leur remise en vente, leur ré-étiquetage ou leur incorporation à un lot ultérieur ne peuvent être envisagés qu'après un examen critique effectué.

II.2.2 Les données sur la période :

II.2.2.1 Indicateurs de production :

Ce sont les indicateurs en regard des critères d'acceptation définis lors de la validation du procédé : les charges, les rendements, etc.

II.2.2.2 Paramètres process obtenus / IPC :

Les paramètres critiques au cours de la fabrication sont sélectionnés afin d'analyser les tendances (pH, dosage du principe actif et du conservateur, etc.).

II.2.2.3 Revue des matières premières :

Il faut cibler les matières critiques et les articles de conditionnement à fin d'analyser l'impact des changements de fournisseurs et de la méthode.

II.2.2.4 Résultats analytiques des produits en vrac et finis :

Les produits en vrac et finis sont listés dans un tableau avec les résultats des contrôles cités dans les spécifications.

II.2.2.5 Résultats de stabilité :

La stabilité d'un médicament peut être définie comme son aptitude à conserver ses propriétés chimiques, physiques, microbiologiques et biopharmaceutiques dans des limites spécifiées pendant toute sa durée de validité. La stabilité des préparations pharmaceutiques dépend des paramètres extrinsèques (température, humidité et exposition à la lumière) et intrinsèques.

Les données de stabilité disponibles seront résumées dans des tableaux avec les méthodes générales utilisées (test accéléré, conditions intermédiaires et à long terme) et les résultats des tests.

III. OUTILS STATISTIQUES UTILISES DANS L'APR :

III.1 La maîtrise statistique des procédés (MSP) [60,61,69,70]

La maîtrise statistique des procédés (MSP), ou “ *statistical process control* ” (SPC), est l'ensemble des méthodes et des actions permettant d'évaluer de façon statistique les performances d'un processus de production, et de décider de le régler si nécessaire, pour maintenir les caractéristiques des produits stables et conformes aux spécifications retenues. C'est un des éléments dynamiques du système qualité qui concourt à l'amélioration permanente de la production.

La MSP est une méthode préventive de la gestion qualité qui vise à amener tout processus au niveau requis de régularité, et à l'y maintenir grâce à un système de surveillance permettant de réagir rapidement et efficacement vis-à-vis des dérives, évitant ainsi la production des produits non conformes. Trois concepts essentiels de la MSP sont à retenir :

- L'analyse de capacité,
- Le contrôle de réception,
- Le pilotage par carte de contrôle.

Une étude de capacité permet de définir si le procédé de fabrication est apte à fournir un produit avec le niveau de qualité requis. Les indices de capacité consistent en effet à comparer la qualité d'une production sur une période donnée, par rapport à un objectif donné.

Tandis que les cartes de contrôle permettent de piloter un procédé, afin de maintenir et d'améliorer sa capacité.

La MSP concerne donc essentiellement des fabrications de moyennes et de grandes séries. Elle trouve naturellement sa place dans le développement de méthodes de gestion et d'assurances qualité standardisées dans les normes ISO série 9000.

III.1.1 Analyse de la capacité : [60,62,63,64,65,66]

La mise sous contrôle des procédés permet de garantir au client interne ou externe, la recherche dans l'amélioration du procédé, donc du produit.

Cependant le client voudrait pouvoir chiffrer l'amélioration apportée sur le produit reçu. Les indices de capacité permettent de savoir si on est capable de livrer le produit dans la fourchette demandée et de prouver, par l'emploi d'une politique de qualité, l'amélioration des caractéristiques du produit livré. Les capacités constituent donc un excellent outil de dialogue entre les partenaires et l'entreprise.

Afin de calculer les indices de capacité, il faut que les exigences soient clairement définies, que la distribution de probabilité soit normale, et que l'échantillonnage soit correct.

Un processus sera déclaré apte s'il a démontré, pour les caractéristiques sélectionnées, qu'il était capable de produire pendant une période suffisamment longue, avec un taux théorique de non-conformités inférieur aux exigences internes à l'entreprise ou contractuelles.

L'indice de capacité processus intrinsèque (C_p) fournit une indication sur la performance d'un processus par rapport aux limites admissibles, ce nombre sans unité indique le rapport entre la dispersion et la plage entre les tolérances. Plus la dispersion sera faible, plus le processus sera capable et moins il y aura de résidus de non-conformes franchissant les bornes de tolérance.

Dans le cas où il existe un décentrage de la moyenne par rapport aux tolérances, on utilise l'indice de capabilité processus globale (C_{pk}). Ainsi on distingue trois types de capabilité selon la norme ISO TS 16949 : (Tableau IX).

Tableau IX : Les Formules de calcul de la capabilité processus (C_p, C_{pk}) et la capabilité machine (C_{pm}), selon la norme ISO TS 16949

Indice capabilité	Symbole	Formule de calcul
Capabilité intrinsèque du procédé	C_p	$\frac{T_s - T_i}{6\sigma}$
Capabilité globale du procédé	C_{pk}	$\frac{\min(X - T_i ; T_s - X)}{3\sigma}$
Capabilité machine	C_{pm}	$\frac{T}{6\sqrt{\sigma^2 + (x - \text{cible})^2}}$

T_i : La tolérance inférieure

T_s : La tolérance supérieure

σ : L'écart type

T : La tolérance

X : L'espérance mathématique de la distribution (Moyenne)

Ces indicateurs de capabilité sont indissociables si l'on souhaite formaliser correctement le niveau de qualité d'une production. Cependant de nombreuses relations s'appuient uniquement sur le C_{pk} , pour la simple raison que cet indicateur intègre à la fois une notion de centrage et de dispersion.

III.1.2 Le contrôle de réception :

Le contrôle de réception sert à estimer la qualité d'une fabrication, conduisant éventuellement à modifier soit les conditions de réceptions ultérieures soit la fabrication ou le contrôle en cours de fabrication. Se contrôle donc divers relation fournisseur - client.

Il est très utile de considérer la courbe d'efficacité du contrôle (fig. 25), qui exprime graphiquement la probabilité (P_a) d'accepter un lot contenant une proportion (P_n) d'unités non conformes.

Dans la norme AFNOR X 06-026, ($\alpha : 5\%$) et ($\beta : 10\%$), deux points de cette courbe ont une grande importance pratique : (P_1, α) et (P_2, β).

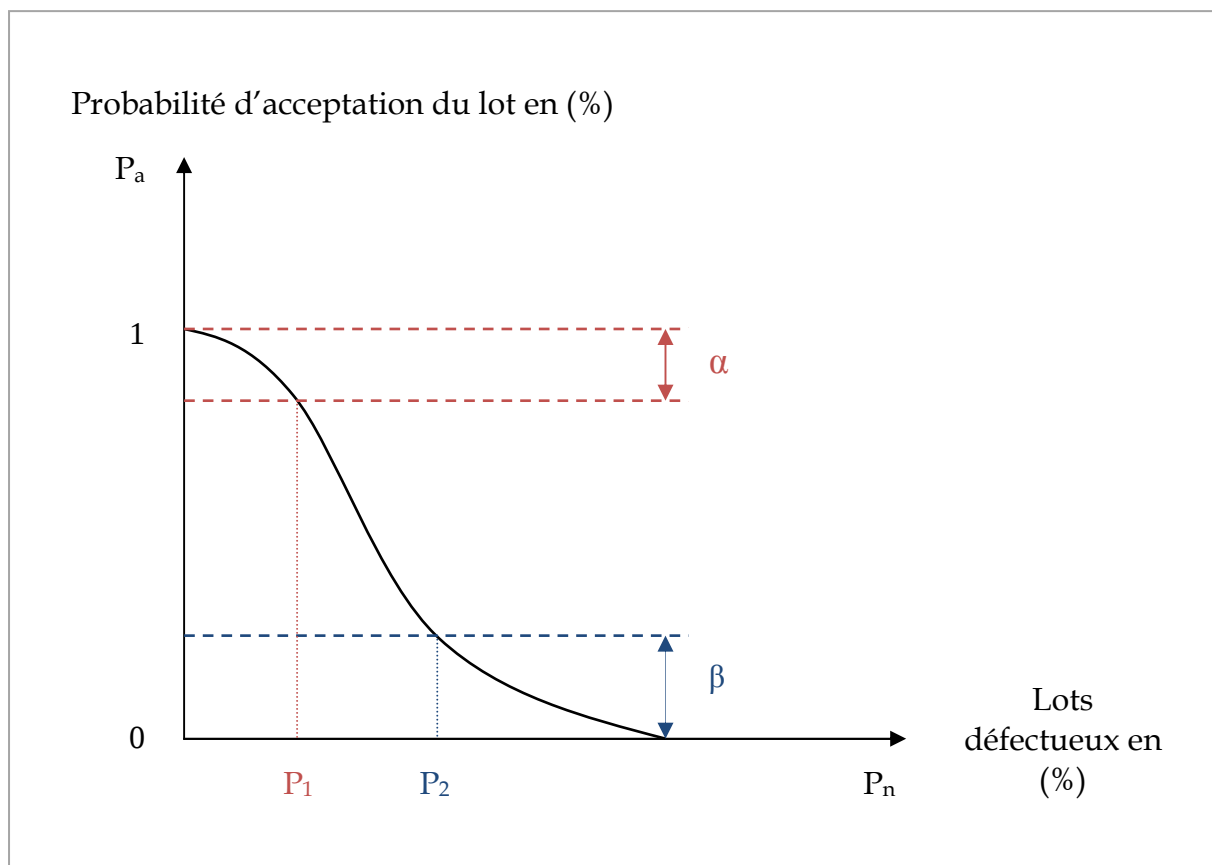


Figure 25 : Courbe d'efficacité du contrôle réception (P_1, α) et (P_2, β), selon la norme AFNOR X 06-026

III.1.2.1 Risque α du fournisseur :

Probabilité de se voir refuser un lot contenant une proportion (P_1) d'unités non conformes que le client pourrait accepter, cette proportion étant acceptée comme ne devant pas normalement conduire au rejet (Tableau X).

III.1.2.2 Risque β du client :

Probabilité d'accepter un lot contenant une proportion (P_2) d'unités non conformes que le client trouvera inacceptable (Tableau X).

Tableau X : Contrôle de réception – Risque α , β – Conformité

Statut R/A	Lot conforme	Lot non conforme
Refus	Risque α	Décision correcte
Acceptation	Décision correcte	Risque β

III.1.3 Cartes de contrôle

Les cartes de contrôle sont des outils indispensables pour réaliser un pilotage rationnel du procédé de fabrication. Une application rigoureuse de cette méthode permet d'améliorer de manière significative la capabilité du procédé.

Toute carte de contrôle comporte généralement une ligne centrale, là où on aimerait que se trouve le processus, et deux limites de contrôle inférieure et supérieure (LCI & LCS).

III.1.3.1 Carte de contrôle par mesure : [67,68]

Le caractère étudié est une mesure (poids, concentration, volume, etc.), l'objectif de l'utilisation de cette carte est de s'assurer de la stabilité de la tendance centrale et de la dispersion de ce caractère mesurable (fig. 26).

On distingue plusieurs types de cartes, essentiellement : la carte moyenne-étendue, la carte moyenne-écart type, et la carte médiane-étendue, cette dernière est souvent la plus utilisée en production, la carte de contrôle à la moyenne surveille le réglage du procédé, et la carte des étendues les dispersions.

III.1.3.2 Carte de contrôle de l'étendue : [69,70]

La carte de contrôle de l'étendue permet de visualiser l'évolution et la variation de l'étendue des dimensions fabriquées. Cette carte de contrôle est tracée par points successifs représentant l'étendue d'échantillons prélevés à intervalles réguliers.

III.1.3.3 Carte de contrôle par attributs : [69,70]

Les attributs sont des données fondées sur deux valeurs seulement (conforme / non conforme, succès / échec, passe / ne passe pas).

La technique des cartes de contrôle aux attributs, avec le même type de calcul des limites que les cartes aux mesures est intéressante, car elle permet de suivre les progrès réalisés en cours de production.

Par contre, les cartes aux attributs ne donnent pas d'avertissement, en cas de changement dans le procédé, avant la production d'un nombre accru de non conformes. De plus, pour obtenir une image significative de la production, des échantillons de grande taille sont nécessaires.

Les principales cartes de contrôle aux attributs sont :

- **La carte p** : pour la proportion de défectueux.
- **La carte np** : pour le suivi du nombre de défectueux.
- **La carte c** : pour le suivi du nombre de défauts.

III.1.3.4 Limites du contrôle : [69,70]

Le calcul de la limite contrôle inférieure (LCI) et la limite contrôle supérieure (LCS) de la carte de moyenne diffère selon que l'écart-type est connu ou non.

Lorsque l'écart-type du processus est connu, les caractéristiques de la distribution normale permettent de calculer les limites du contrôle. L'intervalle $[\mu - 3\sigma ; \mu + 3\sigma]$, contient 99.7 % des données et représente les limites (LCI) et (LCS) des cartes de contrôle (Tableau XI).

La valeur de la moyenne diffère sensiblement selon que l'écart type de la population est connu ou non. Si la vraie valeur de la moyenne μ des observations est inconnue, on peut la remplacer par la moyenne par échantillon $\bar{X}$ (Tableau XI).

Dans beaucoup de cas, l'écart type σ est inconnu et doit être estimé par le test t de student au lieu de la loi normale standard. On se sert alors d'un coefficient (A_2) qui dépend du nombre d'observations dans chaque échantillon et du type de carte utilisé. Les limites de contrôle sont estimées en utilisant l'étendue moyenne des observations ($\bar{R}$) à l'intérieur d'un sous-groupe comme mesure de variabilité.

Les limites de la carte de l'étendue sont aussi estimées en se basant sur l'étendue moyenne des observations ($\bar{R}$), et les coefficients (D_3) et (D_4) qui dépendent de la taille de l'échantillon. Le calcul des limites de la carte de contrôle par attributs dépend essentiellement de la proportion moyenne de non-conformes qui définit la ligne moyenne ($\bar{p}$).

Une fois les limites de contrôle établies, la carte peut être utilisée en production. Il est possible de savoir si le procédé est stable. Si l'une des règles suivantes s'applique aux points de la carte de contrôle alors le procédé a subi un dérèglement : (fig. 26)

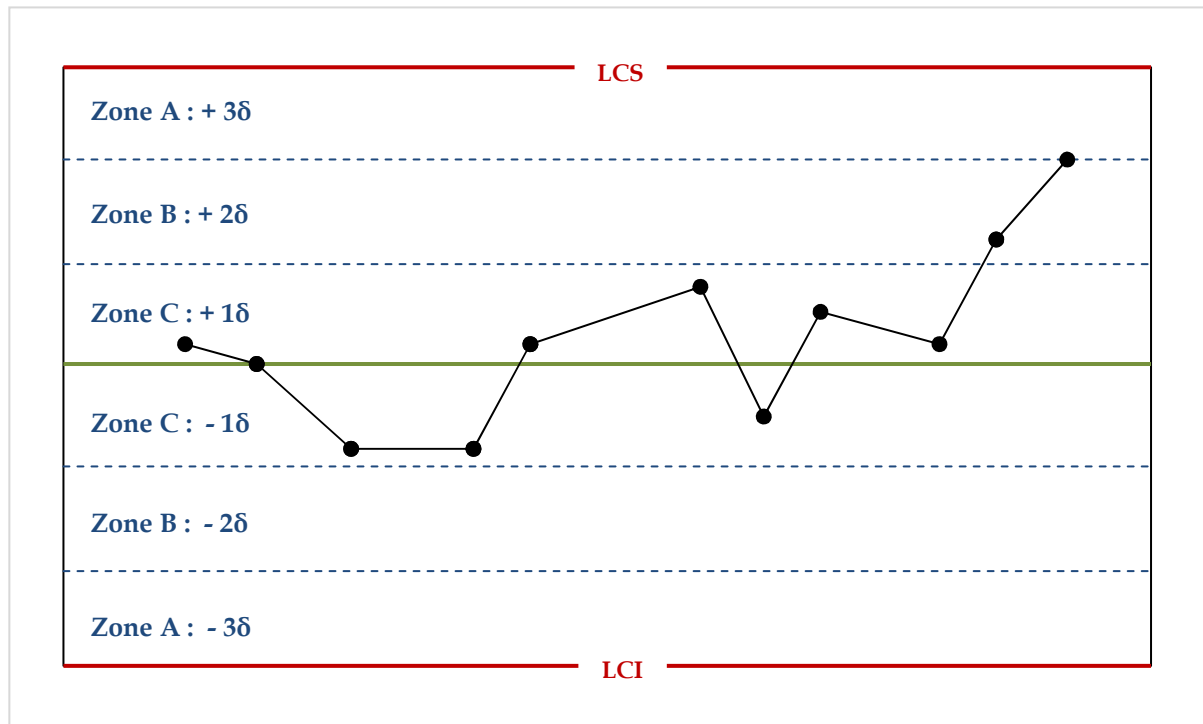


Figure 26 : Carte de contrôle par mesure et limites de contrôle

- **Règle 1** : un point est à l'extérieur des limites de contrôle,
- **Règle 2** : au moins deux points sur trois consécutifs se trouvent dans la zone A ou au-delà et du même côté de la ligne centrale,
- **Règle 3** : quatre points sont dans la zone B ou au-delà et du même côté de la ligne centrale parmi cinq points consécutifs,
- **Règle 4** : huit points consécutifs sont d'un côté de la ligne centrale,
- **Règle 5** : huit points consécutifs sont en ordre croissant ou décroissant,
- **Règle 6** : si quinze points consécutifs se situent de part et d'autre de la ligne centrale, dans les zones C. Il s'agit d'un cas de variation cyclique.
- **Règle 7** : plus de 5% des points se situent dans ou au-delà de la zone C.

Tableau XI : Les formules de calcul des limites du contrôle LCI & LCS

Carte de moyenne	
Ecart type σ est connu	Ecart type σ est inconnu
$LCI = \bar{X} - \frac{3\sigma}{\sqrt{n}}$ $LCS = \bar{X} + \frac{3\sigma}{\sqrt{n}}$	$LCI = \bar{X} - A_2\bar{R}$ $LCS = \bar{X} + A_2\bar{R}$
Carte de contrôle de l'étendue	
$LCI = D_3 \cdot \bar{R}$	$LCS = D_4 \cdot \bar{R}$
Carte de contrôle par attributs	
$LCI = \bar{p} - 3 \sqrt{\frac{\bar{p}(1 - \bar{p})}{n}}$	$LCS = \bar{p} + 3 \sqrt{\frac{\bar{p}(1 - \bar{p})}{n}}$
n : Nombre d'articles contrôlés dans un échantillon ou sous-groupe p : Proportion d'articles non conformes np: Nombre de non-conforme k : Nombre d'échantillon $\bar{p}$: Proportion moyenne de non-conformes qui définit la ligne moyenne, $\bar{p} = \frac{\sum np}{k}$	

III.2 Analyse des causes : [69,70]

III.2.1 Diagramme d'Ishikawa :

Le diagramme d'Ishikawa est également appelé le diagramme causes-effets, le diagramme en arêtes de poisson ou la méthode des " 5M ", établi pour la gestion de la qualité (fig. 27).

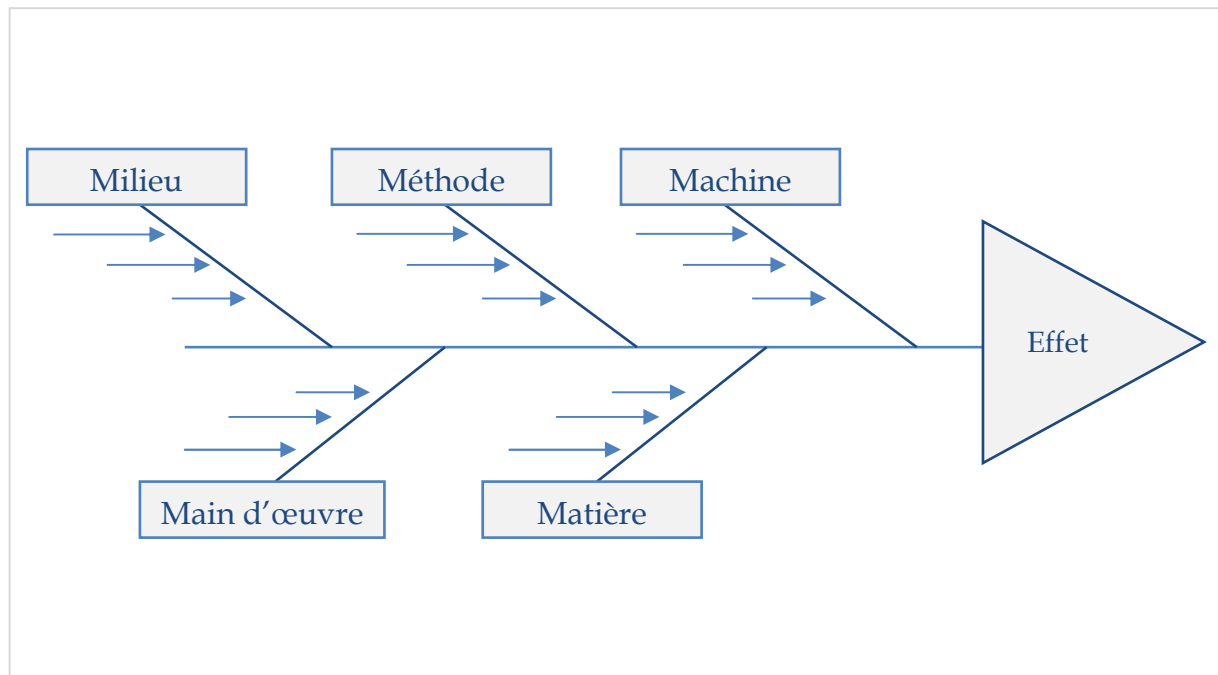


Figure 27 : Diagramme d'Ishikawa

Le diagramme d'Ishikawa est un outil graphique qui permet de visualiser et analyser le rapport existant entre un problème et toutes ses causes possibles.

Les causes selon le diagramme d'Ishikawa sont réparties dans les cinq catégories appelées "5M" :

- **Matière** : les matières premières.
- **Matériel** : l'équipement, les machines, et les technologies.
- **Méthodes** : le mode opératoire, la recherche et le développement.
- **Main-d'œuvre** : tout ce qui concerne les ressources humaines.
- **Milieu** : l'environnement, le positionnement, et le contexte.

Chaque branche reçoit d'autres causes ou catégories hiérarchisées selon leur niveau d'importance ou de détail. Le classement doit aussi mettre en évidence les causes les plus directes. Ce sont celles les plus proches de l'arête de poisson.

III.2.2 Diagramme de Pareto : (fig. 28)

Le diagramme de Pareto, connu aussi sous le nom de “ règle de 20/80 ” ou “ méthode ABC ” est un moyen simple pour classer les phénomènes par ordre d'importance.

Le diagramme de Pareto est un histogramme dont les plus grandes colonnes sont conventionnellement à gauche et vont décroissant vers la droite. Une ligne de cumul indique l'importance relative des colonnes.

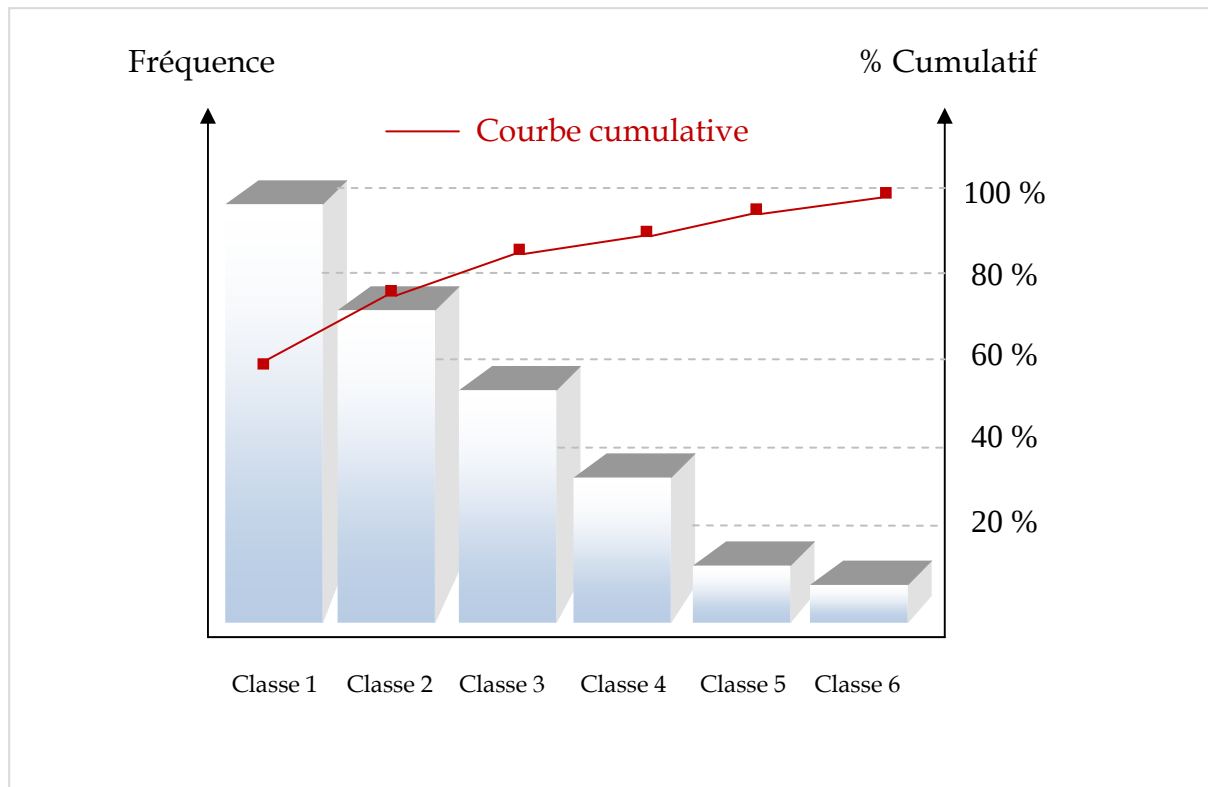


Figure 28 : Diagramme de Pareto

La popularité des diagrammes de Pareto provient d'une part parce que de nombreux phénomènes observés obéissent à la loi des 20/80, et que d'autre part si 20% des causes produisent 80% des effets, il suffit de travailler sur ces 20% là pour influencer fortement le phénomène. En ce sens, le diagramme de Pareto est un outil efficace de prise de décision.

III.2.3 Histogramme : (fig. 29)

Un histogramme est un type de graphique en colonnes qui montre la répartition des données. Chaque colonne (en abscisse) est une classe ou catégorie. La hauteur de la colonne (l'ordonnée) indique les valeurs, le nombre de données appartenant à cette catégorie et la fréquence à laquelle cette catégorie apparaît dans la distribution.

La forme de l'histogramme indique la distribution statistique et renseigne sur ce qui peut causer une telle distribution.

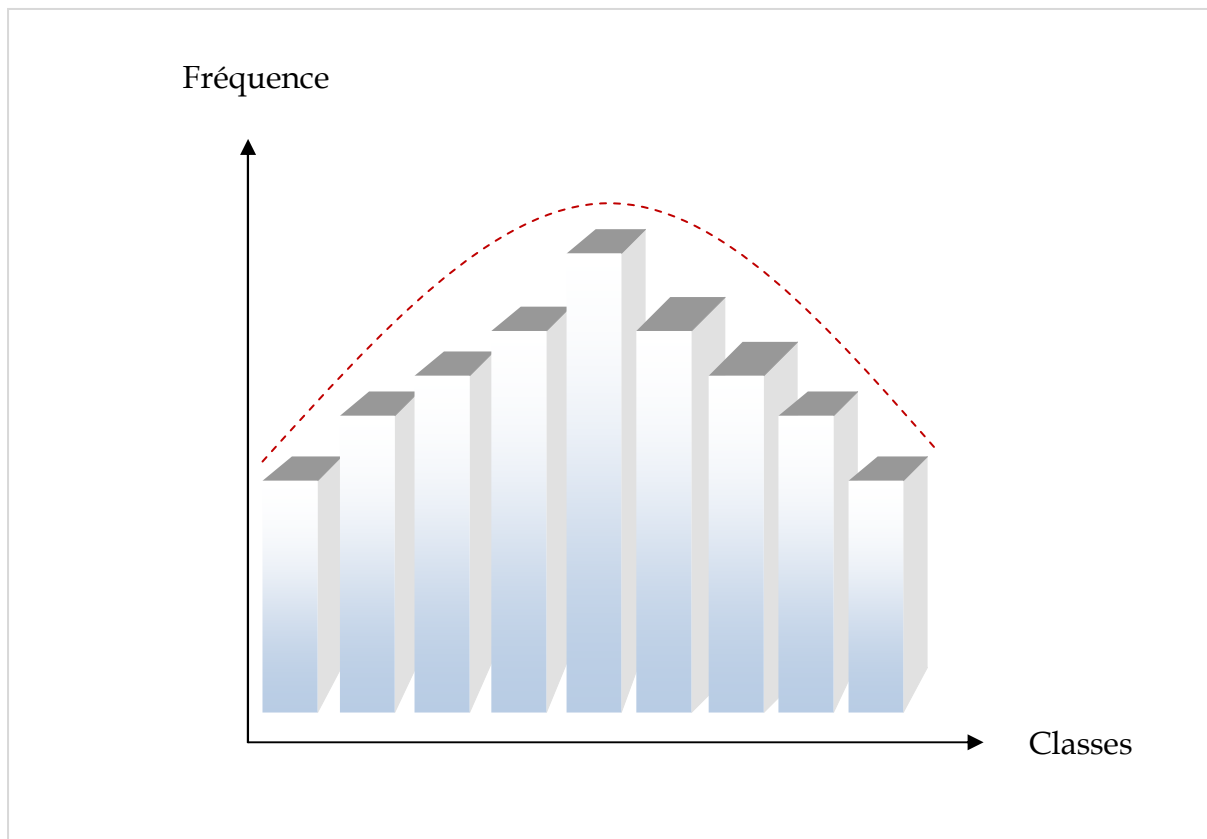


Figure 29 : Courbe des histogrammes

III.2.4 Courbes de tendance : (fig. 30)

Les courbes de tendance sont utilisées pour obtenir une représentation graphique des données et analyser les problèmes de prévision. Ce type d'analyse est aussi appelé analyse de régression, une forme d'analyse statistique qui permet de faire des prévisions.

À partir d'un ensemble de valeurs expérimentales qui peuvent être représentées par des points sur un graphique, on cherche à calculer la courbe qui reproduit le mieux les variations de la grandeur à étudier, c'est-à-dire celle qui s'ajuste au nuage de points. La régression est donc l'opération qui consiste à ajuster une droite (ou une autre courbe mathématique) le plus près possible d'un certain nombre de points observés.

La fiabilité d'une courbe de tendance est maximale lorsque son coefficient de détermination (R^2) est égal à 1 ou proche de 1.

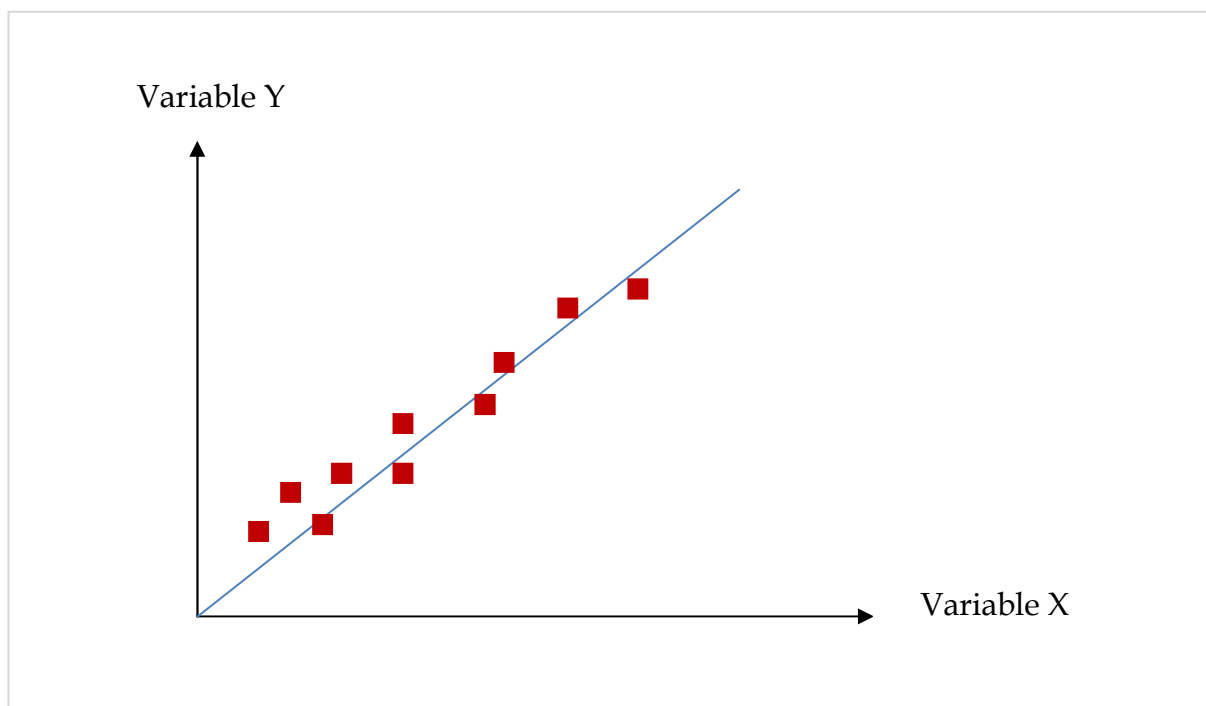


Figure 30 : Courbe de tendance



I. CONTEXTE ET MATERIELS :

Afin de réaliser une revue annuelle qualité du produit, on a eu l'occasion d'effectuer un projet de thèse au sein des laboratoires pharmaceutiques GALENICA, notre démarche à la fois pratique et analytique, a consisté à une étude rétrospective menée sur 164 lots de fabrication spécialité pharmaceutique RHUMIX[®] (mélange de poudres orales en sachets), s'étalant sur une période annuelle du 1^{er} janvier au 17 septembre 2010.

L'élaboration de la revue a nécessité une méthodologie très rigoureuse, mettant en jeu toutes les données collectées à travers l'ensemble des services, en particulier : la production (service formes sèches), le contrôle qualité & développement, l'assurance qualité, et le service technique. Comme référentiels, on a retenu les 3 exigences relatives à la revue annuelle qualité (APR), à savoir : le CRF 21 part 211.180, l'ICH Q7A, et les BPF-UE.

II. METHODOLOGIE DU TRAVAIL :

Pour chaque lot, nous avons analysé l'ensemble des paramètres du processus de fabrication, en adoptant la méthodologie suivante :

II.1 Description du produit et périmètre d'études :

- Description du produit,
- Diagramme de production,
- Liste des lots concernés pour la période.

II.2 Données et événements d'entrée :

II.2.1 Production :

- Acceptations : Produits non-conformes mais libérés,
- Déviations : Investigations, mesures correctives et préventives,
- Méthode de fabrication et matériel afférent,

- Non conformité environnement : Locaux / Calibrations,
- Change control : Revue de tous les changements intervenus,
- Etat de validation et de qualification.

II.2.2 Laboratoire physico-chimie :

- Matière première : Criticité de certains paramètres / Nouveau fournisseur,
- Articles de conditionnement : Primaires et secondaire / Nouveau fournisseur,
- Vrac / Produit fini : Paramètres critiques,
- OOS : Out Of Specification,
- Stabilité : Etude de toute dérive de tendance, et étude de régression,
- Change control : Méthode d'analyse et matériel afférent.

II.2.3 Laboratoire bactériologie :

- Biocharge des matières premières,
- Biocharge vrac,
- Biocharge du produit fini,

II.2.4 Assurance qualité et réglementaire :

- Retours, réclamations, refus, reprocessing, rework, et rappels de lots,
- Tableau de bord et indicateurs qualité,
- Accords de sous-traitance,
- Qualification des équipements et calibrations afférentes,
- Audits internes, Audits externes, Rapports d'inspection, Plan d'action APR_{n-1},
- Engagement vis-à-vis des autorités : Nouvelles AMM et variations,
- Nouvel environnement réglementaire ou normatif.

II.3 Analyse avec analyse de tendance :

II.3.1 Représentation tabulaire :

Les données d'entrée sont collectés sous forme de tableaux.

II.3.2 Représentation graphique :

Les données d'entrées sont introduites dans :

- Cartes de Contrôles variables pour individus,
- Aptitude du process : Indice de capabilité intrinsèque C_p ,
- Indicateur de décentrage : Indice de capabilité globale C_{pK} ,
- Capabilité machine : Critère de Taguchi, déterminer l'indice C_{pm} ,
- Analyse de régression,
- Diagrammes d'Ishikawa, Diagrammes de Pareto,
- Histogrammes.

II.3.3 Données de sorties :

- La situation par rapport aux mesures correctives et préventives de la APR $n-1$,
- Les mesures correctives et préventives sous forme individuelles,
- Les raisons de mise en œuvre des actions doivent être documentées,
- Des procédures doivent décrire la gestion des actions correctives et préventives,
- Etablir des procédures du suivi des actions correctives et préventives,
- La rédaction du rapport final d'APR,
- Approbation du comité APR, qui approuve ou complète les conclusions,
- Elaboration des recommandations et du plan d'action proposé par le coordinateur.

III. METHODOLOGIE STATISTIQUE : (Sous Minitab 15)

La normalité d'une distribution statistique est vérifiée selon le " Test d'Anderson Darling ". Ainsi pour :

- [**A-sq < p-value**] , **P < 0,05** : la distribution est considérée Gaussienne,
- [**A-sq ≥ p-value**] , **P ≥ 0,05** : la distribution est considérée Non – Gaussienne.

Pour l'analyse des distributions Non – Gaussiennes, nous avons procédé au préalable, par une transformation Box – Cox racine carré, avec ($\lambda = 0,5$).

La comparaison des moyennes est effectuée avec le " Test *t* de student " dans le cas d'une répartition selon la loi normale ou avec un test non paramétrique dans le cas contraire. La comparaison des fréquences est réalisée avec le test de Khi-2 ou le test exact de Fisher. Un ($p_{\text{value}} < 0,05$) est considéré comme significatif.

Les cartes contrôles utilisées sont de type variables pour individus, l'analyse est faite selon trois tests contrôles :

- **TEST.1** : 1 point > à 3 écarts types à partir de la ligne centrale,
- **TEST.2** : 9 points consécutifs, du même côté de la ligne centrale,
- **TEST.3** : 6 points consécutifs, tous croissants ou tous décroissants.

Pour l'analyse de capabilité, les tolérances qualité " Sigma σ " retenues sont :

- **6,00 σ** : Pour les paramètres (PSO),
- **3,90 σ** : Pour les paramètres (PSF).

Les valeurs limites des indices (C_p , P_p), (C_{pk} , P_{pk}) et (C_m), pour déterminer la capabilité processus et machine, ainsi que le centrage des dispersions sont :

- Si (**C_p , P_p**) et (**C_{pk} , P_{pk}**) $\geq 1,33 \Rightarrow$ Procédé capable et bien centré
- Si (**C_p , P_p**) $> 1,33$ et (**C_{pk} , P_{pk}**) $< 1,33 \Rightarrow$ Procédé capable et mal centré
- Si (**C_p , P_p**) $< 1,33 \Rightarrow$ Procédé Non capable
- Si (**C_m**) $\geq 1,33 \Rightarrow$ La machine est dite capable

L'indice de Taguchi ou (Perte de qualité) est significatif pour une valeur (C_{pm}) $\geq 1,33$. Les rendements de réglage et de maîtrise sont favorables à (R_r , R_m) $\geq 75\%$.

L'analyse des tendances en série chronologique est réalisée selon le modèle linéaire, avec génération de 5 points prévisionnels (5 forecasts). L'erreur de prévision est vérifiée par l'indice d'erreur absolue moyenne (MAPE), Plus l'ajustement est parfait, plus l'indice (MAPE) tend vers la valeur nulle.

Pour ce qui est de l'analyse de régression, l'interprétation du coefficient de détermination (R^2) ou (R - sq), varie selon que :

- $0 < R^2 < 1$: Il existe une relation linéaire plus ou moins forte entre (X) et (Y),
- $R^2 = 1$: Il existe une relation linéaire exacte entre et (Y),
- $R^2 = 0$: (X) et (Y) sont indépendants, ou la dépendance est non linéaire.

Avec :

- (X) : Paramètre “ **Prédicteur** ”
- (Y) : Paramètre “ **Critère** ”

Le modèle linéaire de régression est prédictif pour une probabilité critique [**p-value** < **0,05**].



I. DESCRIPTION DU PRODUIT ET PERIMETRE D'ETUDE

PERIODE DE LA REVUE								
Du 04/01/2010 au 17/09/2010								
NOM DE LA SPECIALITE								
RHUMIX[®] Boîte de 10 sachets								
DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE (DCI)								
Acide ascorbique – Caféine – Paracétamol – Pseudoéphédrine HCl – Chlorphénamine – Ibuprofène								
FORME GALENIQUE								
Poudre Orale en Sachets								
NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE (AMM)								
AMM N°: 308 DMP / 21 NNP								
POSOLOGIE								
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%;">Acide ascorbique..... 300 mg</td> <td style="width: 50%;">Pseudoéphédrine HCl..... 50 mg</td> </tr> <tr> <td>Caféine..... 25 mg</td> <td>Chlorphénamine maléate..... 04 mg</td> </tr> <tr> <td>Paracétamol..... 400 mg</td> <td>Ibuprofène..... 200 mg</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center; padding-top: 10px;">Excipients QSP : 1 sachet</td> </tr> </table>	Acide ascorbique..... 300 mg	Pseudoéphédrine HCl..... 50 mg	Caféine..... 25 mg	Chlorphénamine maléate..... 04 mg	Paracétamol..... 400 mg	Ibuprofène..... 200 mg	Excipients QSP : 1 sachet	
Acide ascorbique..... 300 mg	Pseudoéphédrine HCl..... 50 mg							
Caféine..... 25 mg	Chlorphénamine maléate..... 04 mg							
Paracétamol..... 400 mg	Ibuprofène..... 200 mg							
Excipients QSP : 1 sachet								
TAILLE DU LOT								
423,078 Kg ou 450,000 Kg								
NOMBRE DES LOTS								
164 Lots								
SOUS TRAITANCE								
NA								

LISTE DES LOTS DE LA PERIODE ^(1/5)						
Nº de lot	Date de fabrication	Taille du lot	Rf. d'analyse	Date d'analyse	Statu de déblocage	Date de péremption
3423	04/01/2010	423,078 Kg	S 3019	20/01/2010	Conforme	04/01/2013
3425	04/01/2010	423,078 Kg	S 3020	20/01/2010	Conforme	04/01/2013
3427	04/01/2010	423,078 Kg	S 3024	20/01/2010	Conforme	04/01/2013
3429	05/01/2010	423,078 Kg	S 3038	20/01/2010	Conforme	05/01/2013
3431	06/01/2010	423,078 Kg	S 3041	20/01/2010	Conforme	06/01/2013
3433	07/01/2010	423,078 Kg	S 3042	20/01/2010	Conforme	07/01/2013
3435	07/01/2010	423,078 Kg	S 3057	20/01/2010	Conforme	07/01/2013
3437	08/01/2010	423,078 Kg	S 3064	22/01/2010	Conforme	08/01/2013
3439	11/01/2010	423,078 Kg	S 3086	22/01/2010	Conforme	11/01/2013
3441	12/01/2010	423,078 Kg	S 3072	22/01/2010	Conforme	12/01/2013
3443	12/01/2010	423,078 Kg	S 3080	22/01/2010	Conforme	12/01/2013
3445	13/01/2010	423,078 Kg	S 3156	05/02/2010	Conforme	13/01/2013
3511	14/01/2010	423,078 Kg	S 3081	22/01/2010	Conforme	14/01/2013
3513	14/01/2010	423,078 Kg	S 3084	22/01/2010	Conforme	14/01/2013
3515	15/01/2010	423,078 Kg	S 3089	22/01/2010	Conforme	15/01/2013
3517	15/01/2010	423,078 Kg	S 3104	25/01/2010	Conforme	15/01/2013
3519	16/01/2010	423,078 Kg	S 3098	22/01/2010	Conforme	16/01/2013
3521	18/01/2010	423,078 Kg	S 3105	22/01/2010	Conforme	18/01/2013
3637	18/01/2010	423,078 Kg	S 3109	25/01/2010	Conforme	18/01/2013
3639	19/01/2010	423,078 Kg	S 3117	25/01/2010	Conforme	19/01/2013
3641	19/01/2010	423,078 Kg	S 3124	25/01/2010	Conforme	19/01/2013
3643	20/01/2010	423,078 Kg	S 3130	25/01/2010	Conforme	20/01/2013
3645	20/01/2010	423,078 Kg	S 3135	25/01/2010	Conforme	20/01/2013
3647	21/01/2010	423,078 Kg	S 3138	25/01/2010	Conforme	21/01/2013
3649	21/01/2010	423,078 Kg	S 3140	25/01/2010	Conforme	21/01/2013
3651	22/01/2010	423,078 Kg	S 3146	05/02/2010	Conforme	22/01/2013
3653	22/01/2010	423,078 Kg	S 3154	05/02/2010	Conforme	22/01/2013
3655	23/01/2010	423,078 Kg	S 3162	05/02/2010	Conforme	23/01/2013
3657	25/01/2010	423,078 Kg	S 3180	05/02/2010	Conforme	25/01/2013
3659	25/01/2010	423,078 Kg	S 3169	05/02/2010	Conforme	25/01/2013
3661	26/01/2010	423,078 Kg	S 3177	05/02/2010	Conforme	26/01/2013
3709	26/01/2010	423,078 Kg	S 3181	05/02/2010	Conforme	26/01/2013
3711	27/01/2010	423,078 Kg	S 3189	05/02/2010	Conforme	27/01/2013
3713	27/01/2010	423,078 Kg	S 3190	05/02/2010	Conforme	27/01/2013
3715	28/01/2010	423,078 Kg	S 3192	05/02/2010	Conforme	28/01/2013
3717	28/01/2010	423,078 Kg	S 3194	11/02/2010	Conforme	28/01/2013
3719	28/01/2010	423,078 Kg	S 3195	11/02/2010	Conforme	28/01/2013
3721	29/01/2010	423,078 Kg	S 3203	11/02/2010	Conforme	29/01/2013
3723	29/01/2010	423,078 Kg	S 3219	11/02/2010	Conforme	29/01/2013

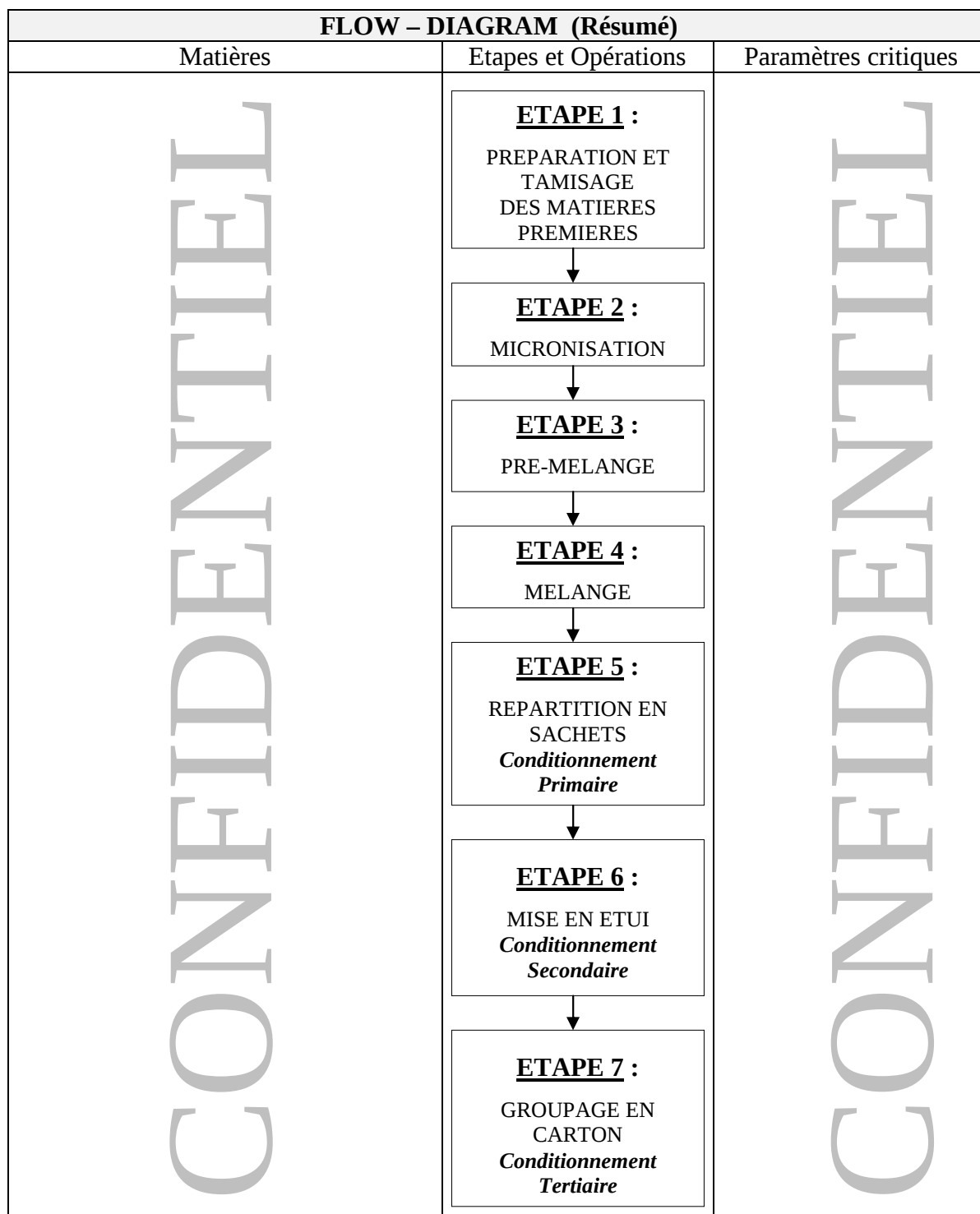
LISTE DES LOTS DE LA PERIODE ^(2/5)						
Nº de lot	Date de fabrication	Taille du lot	Rf. d'analyse	Date d'analyse	Statu de déblocage	Date de péremption
3725	29/01/2010	423,078 Kg	S 3214	11/02/2010	Conforme	29/01/2013
3727	30/01/2010	423,078 Kg	S 3215	11/02/2010	Conforme	30/01/2013
3729	30/01/2010	423,078 Kg	S 3225	11/02/2010	Conforme	30/01/2013
3731	01/02/2010	423,078 Kg	S 3223	11/02/2010	Conforme	01/02/2013
3795	02/02/2010	423,078 Kg	S 3227	11/02/2010	Conforme	02/02/2013
3797	02/02/2010	423,078 Kg	S 3244	11/02/2010	Conforme	02/02/2013
3799	02/02/2010	423,078 Kg	S 3231	11/02/2010	Conforme	02/02/2013
3801	03/02/2010	423,078 Kg	S 3238	11/02/2010	Conforme	03/02/2013
3803	03/02/2010	423,078 Kg	S 3241	11/02/2010	Conforme	03/02/2013
3805	03/02/2010	423,078 Kg	S 3252	11/02/2010	Conforme	03/02/2013
3807	04/02/2010	423,078 Kg	S 3248	11/02/2010	Conforme	04/02/2013
3809	04/02/2010	423,078 Kg	S 3253	11/02/2010	Conforme	04/02/2013
3811	04/02/2010	423,078 Kg	S 3259	18/02/2010	Conforme	04/02/2013
3813	05/02/2010	423,078 Kg	S 3260	18/02/2010	Conforme	05/02/2013
3815	05/02/2010	423,078 Kg	S 3261	18/02/2010	Conforme	05/02/2013
3817	05/02/2010	423,078 Kg	S 3271	18/02/2010	Conforme	05/02/2013
3819	08/02/2010	423,078 Kg	S 3272	18/02/2010	Conforme	08/02/2013
3821	08/02/2010	423,078 Kg	S 3273	18/02/2010	Conforme	08/02/2013
3823	08/02/2010	423,078 Kg	S 3275	18/02/2010	Conforme	08/02/2013
3875	09/02/2010	423,078 Kg	S 3285	15/02/2010	Conforme	09/02/2013
3877	09/02/2010	423,078 Kg	S 3284	18/02/2010	Conforme	09/02/2013
3879	10/02/2010	423,078 Kg	S 3289	18/02/2010	Conforme	10/02/2013
3881	10/02/2010	423,078 Kg	S 3294	18/02/2010	Conforme	10/02/2013
3883	10/02/2010	423,078 Kg	S 3296	18/02/2010	Conforme	10/02/2013
3885	11/02/2010	423,078 Kg	S 3299	18/02/2010	Conforme	11/02/2013
3887	11/02/2010	423,078 Kg	S 3296	18/02/2010	Conforme	11/02/2013
3889	11/02/2010	423,078 Kg	S 3306	04/03/2010	Conforme	11/02/2013
3891	12/02/2010	423,078 Kg	S 3307	04/03/2010	Conforme	12/02/2013
3893	12/02/2010	423,078 Kg	S 3322	04/03/2010	Conforme	12/02/2013
3895	13/02/2010	423,078 Kg	S 3323	04/03/2010	Conforme	13/02/2013
3897	13/02/2010	423,078 Kg	S 3315	04/03/2010	Conforme	13/02/2013
3899	15/02/2010	423,078 Kg	S 3328	04/03/2010	Conforme	15/02/2013
3901	15/02/2010	423,078 Kg	S 3331	04/03/2010	Conforme	15/02/2013
3903	15/02/2010	423,078 Kg	S 3332	04/03/2010	Conforme	15/02/2013
3961	19/02/2010	423,078 Kg	S 3347	04/03/2010	Conforme	19/02/2013
3963	20/02/2010	423,078 Kg	S 3353	04/03/2010	Conforme	20/02/2013
3965	22/02/2010	423,078 Kg	S 3354	04/03/2010	Conforme	22/02/2013

LISTE DES LOTS DE LA PERIODE ^(3/5)						
N° de lot	Date de fabrication	Taille du lot	Rf. d'analyse	Date d'analyse	Statu de déblocage	Date de péremption
3967	22/02/2010	423,078 Kg	S 3361	04/03/2010	Conforme	22/02/2013
3969	23/02/2010	423,078 Kg	S 3371	04/03/2010	Conforme	23/02/2013
3971	23/02/2010	423,078 Kg	S 3379	04/03/2010	Conforme	23/02/2013
3973	23/02/2010	423,078 Kg	S 3372	04/03/2010	Conforme	23/02/2013
3975	24/02/2010	423,078 Kg	S 3392	16/03/2010	Conforme	24/02/2013
3977	24/02/2010	423,078 Kg	S 3395	16/03/2010	Conforme	24/02/2013
3979	25/02/2010	423,078 Kg	S 3387	04/03/2010	Conforme	25/02/2013
3981	25/02/2010	423,078 Kg	S 3404	16/03/2010	Conforme	25/02/2013
3983	26/02/2010	423,078 Kg	S 3393	18/03/2010	Conforme	26/02/2013
3985	26/02/2010	423,078 Kg	S 3410	18/03/2010	Conforme	26/02/2013
3987	01/03/2010	423,078 Kg	S 3405	18/03/2010	Conforme	01/03/2013
3989	01/03/2010	423,078 Kg	S 3419	18/03/2010	Conforme	01/03/2013
4047	02/03/2010	423,078 Kg	S 3423	18/03/2010	Conforme	02/03/2013
4049	02/03/2010	423,078 Kg	S 3443	05/04/2010	Conforme	02/03/2013
4051	03/03/2010	423,078 Kg	S 3458	22/03/2010	Conforme	03/03/2013
4099	03/03/2010	423,078 Kg	S 3424	18/03/2010	Conforme	03/03/2013
4101	04/03/2010	423,078 Kg	S 3481	22/03/2010	Conforme	04/03/2013
4103	04/03/2010	423,078 Kg	S 3493	22/03/2010	Conforme	04/03/2013
4105	05/03/2010	423,078 Kg	S 3502	22/03/2010	Conforme	05/03/2013
4107	05/03/2010	423,078 Kg	S 3444	22/03/2010	Conforme	05/03/2013
4109	06/03/2010	423,078 Kg	S 3516	22/03/2010	Conforme	06/03/2013
4111	08/03/2010	423,078 Kg	S 3468	22/03/2010	Conforme	08/03/2013
4113	08/03/2010	423,078 Kg	S 3485	22/03/2010	Conforme	08/03/2013
4115	09/03/2010	423,078 Kg	S 3517	22/03/2010	Conforme	09/03/2013
4117	11/03/2010	423,078 Kg	S 3504	22/03/2010	Conforme	11/03/2013
4119	12/03/2010	423,078 Kg	S 3528	22/03/2010	Conforme	12/03/2013
4121	15/03/2010	423,078 Kg	S 3536	22/03/2010	Conforme	15/02/2013
4123	15/03/2010	423,078 Kg	S 3538	05/04/2010	Conforme	15/03/2013
4125	16/03/2010	423,078 Kg	S 3544	22/03/2010	Conforme	16/03/2013
4127	16/03/2010	423,078 Kg	S 3554	22/03/2010	Conforme	16/03/2013
4183	16/03/2010	423,078 Kg	S 3577	22/03/2010	Conforme	16/03/2013
4185	17/03/2010	423,078 Kg	S 3569	22/03/2010	Conforme	17/03/2013
4187	17/03/2010	423,078 Kg	S 3582	22/03/2010	Conforme	17/03/2013
4189	18/03/2010	423,078 Kg	S 3597	22/03/2010	Conforme	18/03/2013
4191	19/03/2010	423,078 Kg	S 3600	22/03/2010	Conforme	19/03/2013
4193	19/03/2010	423,078 Kg	S 3591	22/03/2010	Conforme	19/03/2013
4195	22/03/2010	423,078 Kg	S 3617	26/03/2010	Conforme	22/03/2013
4197	23/03/2010	423,078 Kg	S 3638	19/04/2010	Conforme	23/03/2010

LISTE DES LOTS DE LA PERIODE ^(4/5)						
N° de lot	Date de fabrication	Taille du lot	Rf. d'analyse	Date d'analyse	Statu de déblocage	Date de péremption
4199	23/03/2010	423,078 Kg	S 3607	05/04/2010	Conforme	23/03/2013
4201	24/03/2010	423,078 Kg	S 3649	19/04/2010	Conforme	24/03/2013
4203	25/03/2010	423,078 Kg	S 3627	05/04/2010	Conforme	25/03/2013
4205	25/03/2010	423,078 Kg	S 3650	19/04/2010	Conforme	25/03/2013
4641	03/05/2010	423,078 Kg	S 3990	01/06/2010	Conforme	03/05/2013
4643	10/05/2010	423,078 Kg	S 3921	01/06/2010	Conforme	10/05/2013
4645	12/05/2010	423,078 Kg	S 3941	01/06/2010	Conforme	12/05/2013
4647	14/05/2010	423,078 Kg	S 3961	01/06/2010	Conforme	14/05/2013
4649	18/05/2010	423,078 Kg	S 3983	01/06/2010	Conforme	18/05/2013
4875	20/05/2010	423,078 Kg	S 4006	09/06/2010	Conforme	20/05/2013
4877	25/05/2010	423,078 Kg	S 4025	09/06/2010	Conforme	25/05/2013
4879	27/05/2010	423,078 Kg	S 4043	09/06/2010	Conforme	27/05/2013
4881	31/05/2010	423,078 Kg	S 4059	09/06/2010	Conforme	31/05/2013
4883	02/06/2010	423,078 Kg	S 4071	09/06/2010	Conforme	02/06/2013
4941	03/06/2010	423,078 Kg	S 4083	09/06/2010	Conforme	03/06/2013
4943	07/06/2010	423,078 Kg	S 4091	07/07/2010	Conforme	07/06/2013
4945	09/06/2010	423,078 Kg	S 4103	07/07/2010	Conforme	09/06/2013
4947	11/06/2010	423,078 Kg	S 4120	07/07/2010	Conforme	11/06/2013
5009	15/06/2010	423,078 Kg	S 4142	07/07/2010	Conforme	15/06/2013
5011	17/06/2010	423,078 Kg	S 4158	07/07/2010	Conforme	17/06/2013
5013	22/06/2010	423,078 Kg	S 4169	07/07/2010	Conforme	22/06/2013
5015	23/06/2010	423,078 Kg	S 4192	07/07/2010	Conforme	23/06/2013
5071	25/06/2010	423,078 Kg	S 4209	07/07/2010	Conforme	25/06/2013
5073	28/06/2010	450,000 Kg	S 4225	07/07/2010	Conforme	28/06/2013
5075	29/06/2010	450,000 Kg	S 4244	21/07/2010	Conforme	29/06/2013
5077	01/07/2010	450,000 Kg	S 4267	21/07/2010	Conforme	01/07/2013
5079	06/07/2010	450,000 Kg	S 4272	21/07/2010	Conforme	06/07/2013
5331	08/07/2010	450,000 Kg	S 4310	01/09/2010	Conforme	08/07/2013
5333	21/07/2010	450,000 Kg	S 4324	01/09/2010	Conforme	21/07/2013
5335	22/07/2010	450,000 Kg	S 4327	01/09/2010	Conforme	22/07/2013
5337	22/07/2010	450,000 Kg	S 4337	01/09/2010	Conforme	22/07/2013
5351	23/07/2010	450,000 Kg	S 4343	16/09/2010	Conforme	23/07/2013
5353	23/07/2010	450,000 Kg	S 4344	16/09/2010	Conforme	23/07/2013
5385	21/07/2010	450,000 Kg	S 4358	16/09/2010	Conforme	21/07/2013
5387	27/08/2010	450,000 Kg	S 4362	20/09/2010	Conforme	27/08/2013
5389	21/07/2010	450,000 Kg	S 4365	16/09/2010	Conforme	21/07/2013
5391	02/09/2010	450,000 Kg	S 4387	20/09/2010	Conforme	02/09/2013
5393	21/07/2010	450,000 Kg	S 4390	20/09/2010	Conforme	21/07/2013

LISTE DES LOTS DE LA PERIODE ^(5/5)						
Nº de lot	Date de fabrication	Taille du lot	Rf. d'analyse	Date d'analyse	Statu de déblocage	Date de péremption
5427	07/09/2010	450,000 Kg	S 4391	20/09/2010	Conforme	07/09/2013
5429	09/09/2010	450,000 Kg	S 4406	22/09/2010	Conforme	09/09/2013
5431	13/09/2010	450,000 Kg	S 4414	22/09/2010	Conforme	13/09/2013
5433	14/09/2010	450,000 Kg	S 4419	22/09/2010	Conforme	14/09/2013
5435	14/09/2010	450,000 Kg	S 4428	22/09/2010	Conforme	14/09/2013
5499	15/09/2010	450,000 Kg	S 4420	22/09/2010	Conforme	15/09/2013
5501	16/09/2010	450,000 Kg	S 4429	22/09/2010	Conforme	16/09/2013
5541	16/09/2010	450,000 Kg	S 4435	22/09/2010	Conforme	16/09/2013
5543	17/09/2010	450,000 Kg	S 4436	28/09/2010	Conforme	17/09/2013
5545	17/09/2010	450,000 Kg	S 4444	28/09/2010	Conforme	17/09/2013
5547	15/09/2010	450,000 Kg	S 4446	28/09/2010	Conforme	15/09/2013
5549	15/09/2010	450,000 Kg	S 4456	28/09/2010	Conforme	15/09/2013
5427	07/09/2010	450,000 Kg	S 4391	20/09/2010	Conforme	07/09/2013
5429	09/09/2010	450,000 Kg	S 4406	22/09/2010	Conforme	09/09/2013
5431	13/09/2010	450,000 Kg	S 4414	22/09/2010	Conforme	13/09/2013
5433	14/09/2010	450,000 Kg	S 4419	22/09/2010	Conforme	14/09/2013
5435	14/09/2010	450,000 Kg	S 4428	22/09/2010	Conforme	14/09/2013
5499	15/09/2010	450,000 Kg	S 4420	22/09/2010	Conforme	15/09/2013
5501	16/09/2010	450,000 Kg	S 4429	22/09/2010	Conforme	16/09/2013
5541	16/09/2010	450,000 Kg	S 4435	22/09/2010	Conforme	16/09/2013
5543	17/09/2010	450,000 Kg	S 4436	28/09/2010	Conforme	17/09/2013
5545	17/09/2010	450,000 Kg	S 4444	28/09/2010	Conforme	17/09/2013
5547	15/09/2010	450,000 Kg	S 4446	28/09/2010	Conforme	15/09/2013
5549	15/09/2010	450,000 Kg	S 4456	28/09/2010	Conforme	15/09/2013

II. DIAGRAMME DE PRODUCTION



III. REVUE DES DONNEES D'ENTREE

III.1 VIDE DE CHAINE ET QUALIFICATIONS

III.1.1 Vide de chaine et nettoyage du matériel :

VIDE DE CHAINE DES ATELIERS ET NETTOYAGE DU MATERIELS ^(1/6)											
Lot concerné	Ateliers et équipements				Intervention de la maintenance				Semaines d'intervention		Statut
	CDP	GLATT	VOLPACK	ENFLEX	CDP	GLATT	VOLPACK	ENFLEX	CDP	ATELIERS	
3423	C	C	P		x	x	x		52 ^{ème} / 09	53 ^{ème} / 09	Conforme
3425	C	C	P		x	x	✓		52 ^{ème} / 09	01 ^{ère} / 10	Conforme
3427	C	C	P		x	x	✓		52 ^{ème} / 09	01 ^{ère} / 10	Conforme
3429	C	C	P		x	x	✓		52 ^{ème} / 09	01 ^{ère} / 10	Conforme
3431	C	C	P		x	x	✓		52 ^{ème} / 09	01 ^{ère} / 10	Conforme
3433	C	C		P	x	x		✓	52 ^{ème} / 09	01 ^{ère} / 10	Conforme
3435	C	C	P		x	x	✓		52 ^{ème} / 09	01 ^{ère} / 10	Conforme
3437	C	C	P		x	x	x		52 ^{ème} / 09	01 ^{ère} / 10	Conforme
3439	C	C	P	P	x	x	x	✓	52 ^{ème} / 09	02 ^{ème} / 10	Conforme
3441	C	C	P		x	x	✓		52 ^{ème} / 09	02 ^{ème} / 10	Conforme
3443	C	C	P		x	x	✓		52 ^{ème} / 09	02 ^{ème} / 10	Conforme
3445	C	C		P	x	x		✓	52 ^{ème} / 09	02 ^{ème} / 10	Conforme
3511	C	C	P		x	x	x		01 ^{ère} / 10	02 ^{ème} / 10	Conforme
3513	C	C	P		x	x	x		01 ^{ère} / 10	02 ^{ème} / 10	Conforme
3515	C	C	P		x	x	✓		01 ^{ère} / 10	02 ^{ème} / 10	Conforme
3517	C	C		P	x	x		✓	01 ^{ère} / 10	02 ^{ème} / 10	Conforme
3519	C	C	P		x	x	x		01 ^{ère} / 10	02 ^{ème} / 10	Conforme
3521	C	C	P		x	x	x		01 ^{ère} / 10	03 ^{ème} / 10	Conforme
3637	C	C	P		x	x	x		03 ^{ème} / 10	03 ^{ème} / 10	Conforme
3639	C	C	P		x	x	x		03 ^{ème} / 10	03 ^{ème} / 10	Conforme
3641	C	C	P		x	x	x		03 ^{ème} / 10	03 ^{ème} / 10	Conforme
3643	C	C	P		x	x	x		03 ^{ème} / 10	03 ^{ème} / 10	Conforme
3645	C	C	P		x	x	x		03 ^{ème} / 10	03 ^{ème} / 10	Conforme
3647	C	C	P		x	x	x		03 ^{ème} / 10	03 ^{ème} / 10	Conforme
3649	C	C	P		x	x	x		03 ^{ème} / 10	03 ^{ème} / 10	Conforme
3651	C	C	C		x	x	x		03 ^{ème} / 10	04 ^{ème} / 10	Conforme
3653	C	C	P		x	x	x		03 ^{ème} / 10	04 ^{ème} / 10	Conforme

VIDE DE CHAINE DES ATELIERS ET NETTOYAGE DU MATERIELS (2/6)											
Lot concerné	Ateliers et équipements				Intervention de la maintenance				Semaines d'intervention		Statut
	CDP	GLATT	VOLPACK	ENFLEX	CDP	GLATT	VOLPACK	ENFLEX	CDP	ATELIERS	
3655	C	C	P		x	x	x		03 ^{ème} / 10	04 ^{ème} / 10	Conforme
3657	C	C		P	x	x		✓	03 ^{ème} / 10	04 ^{ème} / 10	Conforme
3659	C	C	P		x	x	x		03 ^{ème} / 10	04 ^{ème} / 10	Conforme
3661	C	C	P		x	x	x		03 ^{ème} / 10	04 ^{ème} / 10	Conforme
3709	C	C	P		x	x	x		04 ^{ème} / 10	04 ^{ème} / 10	Conforme
3711	C	C		P	x	x		✓	03 ^{ème} / 10	04 ^{ème} / 10	Conforme
3713	C	C	P		x	x	x		03 ^{ème} / 10	04 ^{ème} / 10	Conforme
3715	C	C	P		x	x	x		03 ^{ème} / 10	04 ^{ème} / 10	Conforme
3717	C	C		P	x	x		✓	03 ^{ème} / 10	04 ^{ème} / 10	Conforme
3719	C	C	P		x	x	x		03 ^{ème} / 10	04 ^{ème} / 10	Conforme
3721	C	C	P		x	x	x		03 ^{ème} / 10	04 ^{ème} / 10	Conforme
3723	C	C		C	x	x		x	03 ^{ème} / 10	04 ^{ème} / 10	Conforme
3725	C	C	P		x	x	✓		04 ^{ème} / 10	04 ^{ème} / 10	Conforme
3727	C	C	P		x	x	✓		04 ^{ème} / 10	04 ^{ème} / 10	Conforme
3729	C	C		P	x	x		✓	06 ^{ème} / 10	07 ^{ème} / 10	Conforme
3731	C	C	P		x	x	✓		06 ^{ème} / 10	07 ^{ème} / 10	Conforme
3795	C	C	P		x	x	✓		06 ^{ème} / 10	07 ^{ème} / 10	Conforme
3797	C	C		P	x	x		✓	06 ^{ème} / 10	07 ^{ème} / 10	Conforme
3799	C	C	P		x	x	✓		06 ^{ème} / 10	07 ^{ème} / 10	Conforme
3801	C	C	P		x	x	✓		06 ^{ème} / 10	07 ^{ème} / 10	Conforme
3803	C	C	P		x	x	✓	✓	06 ^{ème} / 10	07 ^{ème} / 10	Conforme
3805	C	C		P	x	x		✓	06 ^{ème} / 10	07 ^{ème} / 10	Conforme
3807	C	C	P		x	x	✓		06 ^{ème} / 10	07 ^{ème} / 10	Conforme
3809	C	C	P		x	x	✓		06 ^{ème} / 10	07 ^{ème} / 10	Conforme
3811	C	C	P		x	x	x		07 ^{ème} / 10	08 ^{ème} / 10	Conforme
3813	C	C	P		x	x	✓		07 ^{ème} / 10	08 ^{ème} / 10	Conforme
3815	C	C		P	x	x		✓	07 ^{ème} / 10	08 ^{ème} / 10	Conforme
3817	C	C	P		x	x	x		07 ^{ème} / 10	08 ^{ème} / 10	Conforme
3819	C	C	P		x	x	✓		07 ^{ème} / 10	08 ^{ème} / 10	Conforme
3821	C	C		P	x	x		✓	07 ^{ème} / 10	08 ^{ème} / 10	Conforme
3823	C	C	P		x	x	x		07 ^{ème} / 10	08 ^{ème} / 10	Conforme
3875	C	C	P		x	x	x		07 ^{ème} / 10	08 ^{ème} / 10	Conforme
3877	C	C		P	x	x		x	07 ^{ème} / 10	08 ^{ème} / 10	Conforme

VIDE DE CHAINE DES ATELIERS ET NETTOYAGE DU MATERIELS ^(3/6)											
Lot concerné	Ateliers et équipements				Intervention de la maintenance				Semaines d'intervention		Statut
	CDP	GLATT	VOLPACK	ENFLEX	CDP	GLATT	VOLPACK	ENFLEX	CDP	ATELIERS	
3879	C	C	P		x	x	✓		07 ^{ème} / 10	08 ^{ème} / 10	Conforme
3881	C	C	P		x	x	✓		07 ^{ème} / 10	08 ^{ème} / 10	Conforme
3883	C	C		P	x	x		✓	07 ^{ème} / 10	08 ^{ème} / 10	Conforme
3885	C	C	P		x	x	x		07 ^{ème} / 10	08 ^{ème} / 10	Conforme
3887	C	C	P		x	x	x		07 ^{ème} / 10	08 ^{ème} / 10	Conforme
3889	C	C		P	x	x		✓	09 ^{ème} / 10	10 ^{ème} / 10	Conforme
3891	C	C	P		x	x	x		09 ^{ème} / 10	10 ^{ème} / 10	Conforme
3893	C	C	P		x	x	x		09 ^{ème} / 10	10 ^{ème} / 10	Conforme
3895	C	C	P		x	x	x		09 ^{ème} / 10	10 ^{ème} / 10	Conforme
3897	C	C		P	x	x		✓	09 ^{ème} / 10	10 ^{ème} / 10	Conforme
3899	C	C	P		x	x	✓		09 ^{ème} / 10	10 ^{ème} / 10	Conforme
3901	C	C	P		x	x	x		09 ^{ème} / 10	10 ^{ème} / 10	Conforme
3903	C	C		P	x	x		x	09 ^{ème} / 10	10 ^{ème} / 10	Conforme
3961	C	C	P		x	x	x		09 ^{ème} / 10	10 ^{ème} / 10	Conforme
3963	C	C		P	x	x		✓	09 ^{ème} / 10	10 ^{ème} / 10	Conforme
3965	C	C	P		x	x	✓		09 ^{ème} / 10	10 ^{ème} / 10	Conforme
3967	C	C	P		x	x	x		09 ^{ème} / 10	10 ^{ème} / 10	Conforme
3969	C	C	P		x	x	x		09 ^{ème} / 10	10 ^{ème} / 10	Conforme
3971	C	C	P		x	x	x		09 ^{ème} / 10	10 ^{ème} / 10	Conforme
3973	C	C		P	x	x		x	09 ^{ème} / 10	10 ^{ème} / 10	Conforme
3975	C	C	P		x	x	✓		11 ^{ème} / 10	12 ^{ème} / 10	Conforme
3977	C	C	P		x	x	✓		11 ^{ème} / 10	12 ^{ème} / 10	Conforme
3979	C	C		P	x	x		✓	11 ^{ème} / 10	12 ^{ème} / 10	Conforme
3981	C	C	P		x	x	x		11 ^{ème} / 10	12 ^{ème} / 10	Conforme
3983	C	C		P	x	x		x	11 ^{ème} / 10	12 ^{ème} / 10	Conforme
3985	C	C	P		x	x	✓		11 ^{ème} / 10	12 ^{ème} / 10	Conforme
3987	C	C		P	x	x		✓	11 ^{ème} / 10	12 ^{ème} / 10	Conforme
3989	C	C	P		x	x	✓		11 ^{ème} / 10	12 ^{ème} / 10	Conforme
4047	C	C	P		x	x	x		11 ^{ème} / 10	12 ^{ème} / 10	Conforme
4049	C	C	P		x	x	x		14 ^{ème} / 10	15 ^{ème} / 10	Conforme
4051	C	C	P		x	x	x		12 ^{ème} / 10	13 ^{ème} / 10	Conforme
4099	C	C		P	x	x		✓	11 ^{ème} / 10	12 ^{ème} / 10	Conforme
4101	C	C	P		x	x	✓		12 ^{ème} / 10	13 ^{ème} / 10	Conforme
4103	C	C	P		x	x	x		12 ^{ème} / 10	13 ^{ème} / 10	Conforme
4105	C	C	P		x	x	x		12 ^{ème} / 10	13 ^{ème} / 10	Conforme

VIDE DE CHAINE DES ATELIERS ET NETTOYAGE DU MATERIELS ^(4/6)											
Lot concerné	Ateliers et équipements				Intervention de la maintenance				Semaines d'intervention		Statut
	CDP	GLATT	VOLPACK	ENFLEX	CDP	GLATT	VOLPACK	ENFLEX	CDP	ATELIERS	
4107	C	C		P	x	x		x	12 ^{ème} / 10	13 ^{ème} / 10	Conforme
4109	C	C		P	x	x		x	12 ^{ème} / 10	13 ^{ème} / 10	Conforme
4111	C	C		P	x	x		x	12 ^{ème} / 10	13 ^{ème} / 10	Conforme
4113	C	C		P	x	x		x	12 ^{ème} / 10	13 ^{ème} / 10	Conforme
4115	C	C	P		x	x	✓		12 ^{ème} / 10	13 ^{ème} / 10	Conforme
4117	C	C		P	x	x		✓	12 ^{ème} / 10	13 ^{ème} / 10	Conforme
4119	C	C	P		x	x	x		12 ^{ème} / 10	13 ^{ème} / 10	Conforme
4121	C	C	P		x	x	✓		12 ^{ème} / 10	13 ^{ème} / 10	Conforme
4123	C	C		P	x	x		✓	14 ^{ème} / 10	15 ^{ème} / 10	Conforme
4125	C	C	P		x	x	x		14 ^{ème} / 10	15 ^{ème} / 10	Conforme
4127	C	C	P		x	x	x		14 ^{ème} / 10	15 ^{ème} / 10	Conforme
4183	C	C	P		x	x	x		14 ^{ème} / 10	15 ^{ème} / 10	Conforme
4185	C	C		P	x	x		✓	14 ^{ème} / 10	15 ^{ème} / 10	Conforme
4187	C	C	P		x	x	✓		14 ^{ème} / 10	15 ^{ème} / 10	Conforme
4189	C	C	P		x	x	x		14 ^{ème} / 10	15 ^{ème} / 10	Conforme
4191	C	C	P		x	x	x		14 ^{ème} / 10	15 ^{ème} / 10	Conforme
4193	C	C		P	x	x		x	14 ^{ème} / 10	15 ^{ème} / 10	Conforme
4195	C	C	P		x	x	✓		12 ^{ème} / 10	13 ^{ème} / 10	Conforme
4197	C	C	P		x	x	✓		16 ^{ème} / 10	17 ^{ème} / 10	Conforme
4199	C	C		P	x	x		x	14 ^{ème} / 10	15 ^{ème} / 10	Conforme
4201	C	C	P		x	x	✓		16 ^{ème} / 10	17 ^{ème} / 10	Conforme
4203	C	C		P	x	x		✓	14 ^{ème} / 10	15 ^{ème} / 10	Conforme
4205	C	C		P	x	x		x	16 ^{ème} / 10	17 ^{ème} / 10	Conforme
4641	C	C		P	x	x		x	22 ^{ème} / 10	23 ^{ème} / 10	Conforme
4643	C	C		P	x	x		x	22 ^{ème} / 10	23 ^{ème} / 10	Conforme
4645	C	C		P	x	x		x	22 ^{ème} / 10	23 ^{ème} / 10	Conforme
4647	C	C		P	x	x		✓	22 ^{ème} / 10	23 ^{ème} / 10	Conforme
4649	C	C		P	x	x		x	22 ^{ème} / 10	23 ^{ème} / 10	Conforme
4875	C	C		P	x	x		x	23 ^{ème} / 10	24 ^{ème} / 10	Conforme
4877	C	C		P	x	x		x	23 ^{ème} / 10	24 ^{ème} / 10	Conforme
4879	C	C		P	x	x		✓	23 ^{ème} / 10	24 ^{ème} / 10	Conforme
4881	C	C		P	x	x		x	23 ^{ème} / 10	24 ^{ème} / 10	Conforme
4883	C	C		P	x	x		x	23 ^{ème} / 10	24 ^{ème} / 10	Conforme
4941	C	C		P	x	x		x	23 ^{ème} / 10	24 ^{ème} / 10	Conforme
4943	C	C		P	x	x		✓	27 ^{ème} / 10	28 ^{ème} / 10	Conforme

VIDE DE CHAINE DES ATELIERS ET NETTOYAGE DU MATERIELS ^(5/6)											
Lot concerné	Ateliers et équipements				Intervention de la maintenance				Semaines d'intervention		Statut
	CDP	GLATT	VOLPACK	ENFLEX	CDP	GLATT	VOLPACK	ENFLEX	CDP	ATELIERS	
4945	C	C		P	x	x		✓	27 ^{ème} / 10	28 ^{ème} / 10	Conforme
4947	C	C		P	x	x		✓	27 ^{ème} / 10	28 ^{ème} / 10	Conforme
5009	C	C		P	x	x		✓	27 ^{ème} / 10	28 ^{ème} / 10	Conforme
5011	C	C		P	x	x		✓	27 ^{ème} / 10	28 ^{ème} / 10	Conforme
5013	C	C		P	x	x		x	27 ^{ème} / 10	28 ^{ème} / 10	Conforme
5015	C	C		P	x	x		x	27 ^{ème} / 10	28 ^{ème} / 10	Conforme
5071	C	C		P	x	x		x	27 ^{ème} / 10	28 ^{ème} / 10	Conforme
5073	C	C		P	x	x		x	27 ^{ème} / 10	28 ^{ème} / 10	Conforme
5075	C	C		P	x	x		x	29 ^{ème} / 10	30 ^{ème} / 10	Conforme
5077	C	C		P	x	x		✓	29 ^{ème} / 10	30 ^{ème} / 10	Conforme
5079	C	C		P	x	x		✓	29 ^{ème} / 10	30 ^{ème} / 10	Conforme
5331	C	C		P	x	x		x	35 ^{ème} / 10	36 ^{ème} / 10	Conforme
5333	C	C		P	x	x		x	35 ^{ème} / 10	36 ^{ème} / 10	Conforme
5335	C	C		P	x	x		x	35 ^{ème} / 10	36 ^{ème} / 10	Conforme
5337	C	C		P	x	x		x	35 ^{ème} / 10	36 ^{ème} / 10	Conforme
5351	C	C		P	x	x		x	37 ^{ème} / 10	38 ^{ème} / 10	Conforme
5353	C	C	P		x	x	x		37 ^{ème} / 10	38 ^{ème} / 10	Conforme
5385	C	C	P		x	x	x		37 ^{ème} / 10	38 ^{ème} / 10	Conforme
5387	C	C		P	x	x		x	38 ^{ème} / 10	39 ^{ème} / 10	Conforme
5389	C	C	P		x	x	x		37 ^{ème} / 10	38 ^{ème} / 10	Conforme
5391	C	C	P		x	x	x		38 ^{ème} / 10	39 ^{ème} / 10	Conforme
5393	C	C		P	x	x		x	38 ^{ème} / 10	39 ^{ème} / 10	Conforme
5427	C	C	P		x	x	x		38 ^{ème} / 10	39 ^{ème} / 10	Conforme
5429	C	C	P		x	x	✓		38 ^{ème} / 10	39 ^{ème} / 10	Conforme
5431	C	C		P	x	x		x	38 ^{ème} / 10	39 ^{ème} / 10	Conforme
5433	C	C	P		x	x	x		38 ^{ème} / 10	39 ^{ème} / 10	Conforme
5435	C	C	P		x	x	x		38 ^{ème} / 10	39 ^{ème} / 10	Conforme
5499	C	C		P	x	x		x	38 ^{ème} / 10	39 ^{ème} / 10	Conforme
5501	C	C		P	x	x		x	38 ^{ème} / 10	39 ^{ème} / 10	Conforme
5541	C	C	P		x	x	x		38 ^{ème} / 10	39 ^{ème} / 10	Conforme
5543	C	C		P	x	x		x	39 ^{ème} / 10	40 ^{ère} / 10	Conforme
5545	C	C	P		x	x	x		39 ^{ème} / 10	40 ^{ème} / 10	Conforme
5547	C	C		P	x	x		x	39 ^{ème} / 10	40 ^{ème} / 10	Conforme
5549	C	C		P	x	x		x	39 ^{ème} / 10	40 ^{ème} / 10	Conforme

☒ : Pas d'intervention, ☑ : Intervention, C : Nettoyage complet, P : Nettoyage partiel.

III.1.2 Qualification des locaux de fabrication

III.1.2.1 Qualification de la centrale de pesée (CDP) :

ETAT DE QUALIFICATION DES LOCAUX DE FABRICATION						
ATELIER CENTRALE DE PESEE CDP						
Critères Thermohygrométrique : T °c ≤ 20°c RH ≤ 20 %						
Semaine N°		T °c	RH %	Semaine N°		T°c RH %
Janvier	53 ^{ème} /2009	22,59	57,02	Mai	18 ^{ème} /2010	23,31 53,65
	02 ^{ème} /2010	21,52	58,46		20 ^{ème} /2010	23,52 57,14
	03 ^{ème} /2010	22,25	55,91		21 ^{ème} /2010	23,59 58,87
	04 ^{ème} /2010	21,33	50,47		22 ^{ème} /2010	24,32 61,24
Février	05 ^{ème} /2010	22,53	58,09	Juin	23 ^{ème} /2010	23,72 59,15
	06 ^{ème} /2010	22,47	55,76		24 ^{ème} /2010	24,07 58,73
	07 ^{ème} /2010	21,39	57,07		27 ^{ème} /2010	25,35 64,11
	08 ^{ème} /2010	22,67	57,28		28 ^{ème} /2010	25,92 62,99
Mars	09 ^{ème} /2010	22,46	56,81	Juillet	29 ^{ème} /2010	25,37 65,34
	10 ^{ème} /2010	21,67	53,13		30 ^{ème} /2010	25,20 66,07
	11 ^{ème} /2010	23,27	55,01		31 ^{ème} /2010	27,82 65,40
	12 ^{ème} /2010	22,67	57,68		32 ^{ème} /2010	29,34 61,42
Avril	13 ^{ème} /2010	21,49	54,99	Août – Septembre	33 ^{ème} /2010	29,01 55,60
	14 ^{ème} /2010	22,19	57,73		34 ^{ème} /2010	28,37 60,45
	15 ^{ème} /2010	22,75	55,71		35 ^{ème} /2010	25,91 63,43
	16 ^{ème} /2010	23,02	59,44		36 ^{ème} /2010	24,99 61,93
	17 ^{ème} /2010	24,89	59,78		RAS	RAS RAS

III.1.2.2 Qualification de l'atelier quarantaine (PSO – PSF) :

ETAT DE QUALIFICATION DES LOCAUX DE FABRICATION						
ATELIER QUARANTAINE PSO-PSF ^(1/2)						
Critères Thermohygrométrique : T °c ≤ 20°c RH ≤ 20 %						
Semaine N°		T °c	RH %	Semaine N°		T°c RH %
Janvier	01 ^{ère} /2010	17,72	52,38	Mars	10 ^{ème} /2010	21,45 48,31
	02 ^{ème} /2010	19,75	57,32		11 ^{ème} /2010	23,18 47,21
	03 ^{ème} /2010	19,95	35,30		12 ^{ème} /2010	21,64 49,15
	04 ^{ème} /2010	18,89	44,07		18 ^{ème} /2010	20,80 32,82
Février	05 ^{ème} /2010	21,17	56,36	Mai	19 ^{ème} /2010	20,94 33,74
	06 ^{ème} /2010	20,33	56,22		20 ^{ème} /2010	22,10 37,30
	07 ^{ème} /2010	19,46	59,17		21 ^{ème} /2010	22,16 39,58
	08 ^{ème} /2010	21,97	51,56		22 ^{ème} /2010	21,81 40,47
	09 ^{ème} /2010	19,75	36,50		23 ^{ème} /2010	21,65 36,42

ETAT DE QUALIFICATION DES LOCAUX DE FABRICATION							
ATELIER QUARANTAINE PSO-PSF ^(2/2)							
Critères Thermohygrométrique : T °c ≤ 20°c RH ≤ 20 %							
Juin	24 ^{ème} /2010	22,39	38,09	Septembre	34 ^{ème} /2010	21,51	23,02
	25 ^{ème} /2010	22,41	39,89		35 ^{ème} /2010	18,92	27,38
	26 ^{ème} /2010	22,86	48,60		36 ^{ème} /2010	18,51	26,87
Août	27 ^{ème} /2010	22,85	46,49		37 ^{ème} /2010	18,22	26,87
	28 ^{ème} /2010	22,03	47,85		RAS	RAS	RAS
	29 ^{ème} /2010	22,85	47,15		RAS	RAS	RAS

III.1.2.3 Qualification de l'atelier ENFLEX – MULTIPACK :

ETAT DE QUALIFICATION DES LOCAUX DE FABRICATION							
ATELIER ENFLEX-MULTIPACK							
Critères Thermohygrométrique : T °c ≤ 20°c RH ≤ 20 %							
Date		T °c	RH %	Date		T°c	RH %
Janvier	07/01/2010	19,34	22,95	Mai	03/05/2010	23,12	20,10
	13/01/2010	17,70	24,10		10/05/2010	20,01	18,10
	15/01/2010	17,92	25,50		12/05/2010	23,65	16,40
	25/01/2010	17,40	51,50		14/05/2010	22,96	17,60
	27/01/2010	17,05	19,50		18/05/2010	23,41	15,90
	28/01/2010	17,40	23,80		20/05/2010	26,13	15,40
	29/01/2010	18,05	17,70		25/05/2010	25,36	15,80
	Février	02/02/2010	17,90		27,10	Juin	31/05/2010
03/02/2010		19,34	22,95	02/06/2010	27,60		15,20
05/02/2010		25,77	20,00	03/06/2010	27,20		17,90
07/02/2010		26,02	20,01	07/06/2010	25,09		16,50
08/02/2010		24,48	17,50	09/06/2010	26,38		15,50
09/02/2010		25,23	18,50	11/06/2010	27,34		16,80
11/02/2010		23,64	19,60	15/06/2010	22,48		19,30
13/02/2010		20,37	24,40	22/06/2010	25,45		16,20
15/02/2010		23,62	23,20	23/06/2010	25,86		15,50
23/02/2010		21,23	18,60	25/06/2010	23,21		17,40
25/02/2010		24,31	21,10	28/06/2010	24,21		18,60
Mars	01/03/2010	26,46	17,00	Juillet	01/07/2010	23,76	15,70
	03/03/2010	21,89	19,70		06/07/2010	26,21	16,20
	05/03/2010	23,08	19,50		08/07/2010	24,05	15,70
	06/03/2010	25,21	16,40		21/07/2010	24,63	18,80
	11/03/2010	25,77	17,10	Septembre	27/08/2010	25,88	19,50
	15/03/2010	23,87	18,80		13/09/2010	24,98	18,70
	17/03/2010	24,80	19,30		15/09/2010	24,22	21,20
	23/03/2010	23,80	16,80		16/09/2010	24,45	17,90
	25/03/2010	25,61	17,20		17/09/2010	25,86	19,70

III.1.2.4 Qualification de l'atelier VOLPACK :

ETAT DE QUALIFICATION DES LOCAUX DE FABRICATION						
ATELIER VOLPACK						
Critères Thermohygrométrique : T °c ≤ 20°c RH ≤ 20 %						
	Date	T °c	RH %		Date	T°c RH %
Janvier	04/01/2010	22,36	21,30	Février	11/02/2010	23,86 22,20
	05/01/2010	26,56	18,10		12/02/2010	23,16 23,40
	06/01/2010	23,34	19,50		13/02/2010	19,37 25,60
	07/01/2010	22,65	20,00		15/02/2010	22,42 24,20
	08/01/2010	17,39	40,60		19/02/2010	20,17 26,30
	11/01/2010	21,76	19,70		22/02/2010	21,71 25,60
	12/01/2010	22,21	18,70		23/02/2010	22,50 23,10
	14/01/2010	23,39	18,20		24/02/2010	23,09 21,30
	15/01/2010	24,14	18,20		25/02/2010	23,24 21,60
	16/01/2010	19,12	21,50		26/02/2010	23,76 22,10
	18/01/2010	23,64	19,50	Mars	01/03/2010	21,66 22,40
	19/01/2010	24,66	18,60		02/03/2010	23,78 20,50
	20/01/2010	24,83	19,40		03/03/2010	21,66 21,30
	21/01/2010	22,62	20,70		04/03/2010	23,37 18,70
	22/01/2010	24,63	18,50		05/03/2010	24,85 18,50
	23/01/2010	20,46	21,70		09/03/2010	22,55 19,40
	25/01/2010	20,96	17,60		12/03/2010	23,84 18,70
	26/01/2010	21,94	18,50		15/03/2010	22,64 20,70
	27/01/2010	22,46	18,10		16/03/2010	25,83 18,50
	28/01/2010	21,72	20,00		17/03/2010	23,94 20,00
	29/01/2010	21,65	19,60		18/03/2010	24,95 21,10
	30/01/2010	17,94	22,50		19/03/2010	26,50 18,80
Février	01/02/2010	21,44	21,70		22/03/2010	22,65 18,60
	02/02/2010	23,81	20,70		24/03/2010	22,40 19,50
	03/02/2010	23,33	23,30	Septembre	21/07/2010	21,24 20,90
	04/02/2010	24,83	22,00		02/09/2010	23,80 20,60
	05/02/2010	26,10	23,10		07/09/2010	24,14 19,50
	08/02/2010	22,92	22,60		09/09/2010	21,59 22,50
	09/02/2010	23,25	23,00		14/09/2010	22,89 19,90
	10/02/2010	22,94	20,90		16/09/2010	24,21 19,40

III.1.2.5 Qualification de l'atelier PETIT – GLATT :

ETAT DE QUALIFICATION DES LOCAUX DE FABRICATION							
ATELIER MELANGEUR PETIT - GLATT ^(1/2)							
Critères Thermohygrométrique : T °c ≤ 20°c RH ≤ 20 %							
Date		T °c	RH %	Date		T°c	RH %
Janvier	04/01/2010	20,72	22,30	Février	18/02/2010	20,09	21,50
	05/01/2010	21,76	22,40		19/02/2010	20,03	20,20
	06/01/2010	19,39	19,80		20/02/2010	19,05	21,50
	07/01/2010	18,77	20,70		23/02/2010	21,21	20,40
	10/01/2010	17,10	19,80		24/02/2010	21,30	19,50
	11/01/2010	17,75	20,50		25/02/2010	21,16	19,50
	12/01/2010	17,89	19,30		26/02/2010	22,24	23,10
	13/01/2010	18,33	18,90	Mars	01/03/2010	21,42	19,60
	14/01/2010	19,09	17,80		02/03/2010	21,39	19,80
	15/01/2010	19,15	20,10		03/03/2010	20,39	19,60
	18/01/2010	20,06	19,80		04/03/2010	20,87	18,70
	19/01/2010	21,08	19,20		05/03/2010	21,30	18,70
	20/01/2010	21,00	19,70		06/03/2010	21,06	16,90
	21/01/2010	20,74	21,10		08/03/2010	21,33	19,70
	22/01/2010	21,14	19,40		09/03/2010	20,60	17,70
	23/01/2010	20,24	18,80		10/03/2010	21,60	18,00
	25/01/2010	19,12	18,30		11/03/2010	22,11	19,40
	26/01/2010	18,31	17,50		12/03/2010	22,24	18,70
	27/01/2010	18,26	20,50		13/03/2010	21,14	18,90
	28/01/2010	18,48	20,90		15/03/2010	20,56	20,00
	29/01/2010	18,40	20,00		16/03/2010	21,10	20,60
	30/01/2010	18,02	18,80		17/03/2010	21,44	21,00
	31/01/2010	17,53	27,60		18/03/2010	22,08	20,50
Février	01/02/2010	18,45	19,00		19/03/2010	21,65	19,60
	02/02/2010	20,53	20,90		20/03/2010	21,65	19,60
	03/02/2010	20,96	22,30		22/03/2010	20,74	16,70
	04/02/2010	21,49	22,00		23/03/2010	20,80	16,90
	05/02/2010	21,71	22,90		24/03/2010	20,86	18,30
	08/02/2010	19,99	17,70		25/03/2010	20,49	20,10
	09/02/2010	19,70	19,40		26/03/2010	21,22	19,70
	10/02/2010	19,39	19,40		29/03/2010	20,45	21,10
	11/02/2010	19,44	20,50		30/03/2010	20,46	21,80
	12/02/2010	20,94	21,70		31/03/2010	20,47	19,30
	13/02/2010	20,25	20,40	Avril	01/04/2010	19,83	21,90
	15/02/2010	20,19	21,50		02/04/2010	19,71	21,50
	16/02/2010	20,28	20,60		05/04/2010	19,21	19,70
	17/02/2010	20,05	18,80		06/04/2010	19,89	19,50

ETAT DE QUALIFICATION DES LOCAUX DE FABRICATION							
ATELIER MELANGEUR PETIT – GLATT ^(2/2)							
Critères Thermohygrométrique : T °c ≤ 20°c RH ≤ 20 %							
Date		T °c	RH %	Date		T°c	RH %
Avril	07/04/2010	20,42	19,90	Juin	04/06/2010	19,65	19,00
	08/04/2010	20,53	21,30		05/06/2010	19,28	19,10
	09/04/2010	20,74	18,60		06/06/2010	19,25	19,90
	10/04/2010	20,92	19,50		07/06/2010	19,76	18,50
	11/04/2010	20,90	18,00		08/06/2010	19,59	18,30
	12/04/2010	20,72	17,60		09/06/2010	19,39	17,10
	13/04/2010	20,53	17,70		24/06/2010	20,89	16,30
	14/04/2010	20,56	19,80		25/06/2010	20,80	16,50
	15/04/2010	20,46	19,80		28/06/2010	21,87	16,70
	16/04/2010	20,47	17,00		29/06/2010	22,26	15,30
	19/04/2010	19,87	18,20	Juillet	09/07/2010	21,34	19,80
	20/04/2010	19,74	18,70		12/07/2010	23,62	18,20
	21/04/2010	20,44	17,90		13/07/2010	22,71	17,20
	22/04/2010	20,55	18,60		14/07/2010	22,48	18,80
	23/04/2010	20,98	17,70		15/07/2010	21,94	17,60
	26/04/2010	21,05	18,40		16/07/2010	22,37	18,10
Mai	03/05/2010	20,87	18,40		19/07/2010	23,69	16,60
	04/05/2010	20,26	18,70		20/07/2010	21,83	17,70
	05/05/2010	20,80	19,40		21/07/2010	21,53	19,20
	06/05/2010	19,14	15,10		22/07/2010	21,78	18,80
	07/05/2010	18,80	17,50	23/07/2010	21,97	20,90	
	08/05/2010	19,14	18,20	29/07/2010	21,78	16,90	
	09/05/2010	19,32	16,60	Août	23/08/2010	24,73	18,10
	10/05/2010	19,75	17,60		24/08/2010	23,83	17,70
	11/05/2010	19,74	16,70		25/08/2010	23,46	19,60
	12/05/2010	19,96	17,60		26/08/2010	24,06	22,00
	18/05/2010	19,72	18,70		27/08/2010	24,53	18,30
	19/05/2010	20,66	20,70		30/08/2010	25,23	18,50
	20/05/2010	21,01	18,50		01/09/2010	23,49	18,90
	21/05/2010	21,14	18,80		02/09/2010	23,37	19,20
	24/05/2010	22,26	17,50		03/09/2010	23,46	19,60
	25/05/2010	21,26	17,70		06/09/2010	23,39	18,70
Juin	26/05/2010	20,92	17,30	08/09/2010	23,64	19,50	
	27/05/2010	21,00	17,50	Septembre	09/09/2010	22,71	19,10
	28/05/2010	20,41	16,70		13/09/2010	22,67	19,00
	31/05/2010	21,60	16,90		14/09/2010	21,96	19,70
	01/06/2010	21,14	19,90		15/09/2010	22,01	17,80
	02/06/2010	21,01	18,80		16/09/2010	22,86	18,00
	03/06/2010	20,02	18,80	17/09/2010	22,92	17,80	

III.1.2.6 Qualification de l'atelier GLATT :

ETAT DE QUALIFICATION DES LOCAUX DE FABRICATION							
ATELIER MELANGEUR GLATT ^(1/2)							
Critères Thermohygrométrique : T °c ≤ 20°c RH ≤ 20 %							
Date		T °c	RH %	Date		T°c	RH %
Janvier	04/01/2010	20,83	24,00	Mars	26/02/2010	23,66	22,70
	05/01/2010	22,12	23,20		01/03/2010	21,28	24,40
	06/01/2010	19,89	22,80		02/03/2010	21,74	23,60
	07/01/2010	19,80	22,50		04/03/2010	21,90	21,80
	10/01/2010	17,58	23,90		05/03/2010	21,55	22,70
	11/01/2010	18,37	23,60		06/03/2010	21,34	26,60
	12/01/2010	20,25	18,40		08/03/2010	20,89	22,90
	13/01/2010	20,47	17,90		09/03/2010	21,42	22,50
	14/01/2010	19,36	18,90		11/03/2010	22,21	20,40
	15/01/2010	19,66	16,90		12/03/2010	21,89	21,10
	16/01/2010	18,87	32,30		13/03/2010	21,58	21,10
	18/01/2010	19,96	18,20		15/03/2010	19,97	22,70
	19/01/2010	21,08	16,30		16/03/2010	21,56	22,60
	20/01/2010	21,78	22,50		17/03/2010	21,81	21,70
	21/01/2010	21,62	22,70		18/03/2010	22,83	22,70
	22/01/2010	21,96	22,90		19/03/2010	22,65	21,90
	23/01/2010	21,10	24,50		20/03/2010	21,64	20,70
	25/01/2010	19,03	25,50		22/03/2010	20,37	25,30
	26/01/2010	18,95	25,30		24/03/2010	20,53	22,50
	27/01/2010	17,97	28,20		25/03/2010	19,96	20,90
	28/01/2010	18,14	23,80		26/03/2010	21,05	20,00
	29/01/2010	18,36	24,60		29/03/2010	20,76	23,00
	30/01/2010	18,74	28,80		30/03/2010	20,97	21,60
Février	01/02/2010	18,42	22,60		31/03/2010	20,51	21,40
	02/02/2010	21,53	22,80	Avril	01/04/2010	20,17	20,90
	03/02/2010	21,71	23,70		02/04/2010	19,78	20,70
	04/02/2010	21,90	24,20		05/04/2010	18,66	22,20
	05/02/2010	22,21	24,10		06/04/2010	21,60	19,60
	08/02/2010	19,67	23,30		07/04/2010	20,73	19,80
	09/02/2010	19,89	24,50		08/04/2010	20,64	21,30
	10/02/2010	19,47	21,80		10/04/2010	21,21	20,90
	11/02/2010	19,84	23,90		11/04/2010	21,75	21,10
	12/02/2010	21,24	24,60		12/04/2010	20,90	20,70
	13/02/2010	20,96	23,70		13/04/2010	20,07	21,40
	15/02/2010	20,06	24,20		14/04/2010	20,50	21,00
	19/02/2010	20,72	24,50		15/04/2010	21,14	19,90

ETAT DE QUALIFICATION DES LOCAUX DE FABRICATION						
ATELIER MELANGEUR GLATT ^(2/2)						
Critères Thermohygrométrique : T °c ≤ 20°c RH ≤ 20 %						
	Date	T °c	RH %		Date	T°c RH %
Avril	23/04/2010	20,90	20,80	Juin	11/06/2010	19,20 19,50
	26/04/2010	20,55	22,20		14/06/2010	21,00 20,30
	27/04/2010	22,44	20,80		15/06/2010	21,19 20,10
	28/04/2010	22,58	20,10		17/06/2010	21,25 19,20
	29/04/2010	22,34	19,40		21/06/2010	21,48 19,00
	30/04/2010	22,92	19,80		22/06/2010	20,90 19,70
Mai	03/05/2010	20,64	20,80	Juin	23/06/2010	21,33 17,90
	04/05/2010	20,83	19,60		24/06/2010	22,25 17,20
	05/05/2010	19,84	20,80		25/06/2010	21,34 17,00
	06/05/2010	18,91	17,40		28/06/2010	22,12 18,60
	07/05/2010	18,67	20,00		29/06/2010	21,91 18,30
	08/05/2010	19,28	19,90		30/06/2010	22,69 17,50
	09/05/2010	19,14	19,60	Juillet	01/07/2010	22,69 17,80
	10/05/2010	20,23	19,80		02/07/2010	23,22 17,30
	11/05/2010	19,75	19,30		05/07/2010	23,17 18,10
	12/05/2010	19,82	18,60		06/07/2010	22,25 19,40
	14/05/2010	19,26	20,70		08/07/2010	22,35 18,90
	17/05/2010	20,83	21,30		09/07/2010	21,24 20,30
	18/05/2010	19,69	19,80		12/07/2010	23,46 20,60
	19/05/2010	22,84	19,90		13/07/2010	22,62 19,50
	20/05/2010	21,53	19,50		14/07/2010	22,47 21,20
	21/05/2010	21,74	19,70		15/07/2010	22,64 19,20
	24/05/2010	22,10	19,40		16/07/2010	21,26 20,00
	25/05/2010	20,83	20,10		19/07/2010	22,71 20,03
	26/05/2010	20,60	19,80		21/07/2010	21,24 20,90
	27/05/2010	20,53	19,10		22/07/2010	21,92 21,00
	28/05/2010	20,44	19,10		23/07/2010	22,19 20,30
	31/05/2010	22,17	19,30	Septembre	02/09/2010	23,49 21,00
Juin	01/06/2010	20,80	20,60		03/09/2010	22,76 21,00
	02/06/2010	19,10	21,60		06/09/2010	22,62 20,70
	03/06/2010	19,19	21,40		07/09/2010	23,21 20,70
	04/06/2010	19,72	19,30		08/09/2010	23,14 21,20
	05/06/2010	19,31	19,10		09/09/2010	22,14 21,00
	06/06/2010	19,31	19,70		13/09/2010	22,98 21,40
	07/06/2010	19,21	21,80		14/09/2010	22,37 20,90
	08/06/2010	19,50	19,10		15/09/2010	21,83 21,50
	09/06/2010	19,06	18,50		16/09/2010	22,22 21,90



Constatation : Fluctuation thermo-hygrométrique vis-à-vis des spécifications.

III.1.3 Qualification des équipements et appareils

III.1.3.1 Qualification des équipements de fabrication :

ETAT DE QUALIFICATION DES EQUIPEMENTS DE FABRICATION					
Equipements	Identification Interne	Réf. Protocole	Qualification		
			Q _I	Q _O	Q _P
MELANGEUR GLATT 900 KG	FB MX 0007	PCL DAQ 005 01	✓	✓	✗
MELANGEUR PETIT-GLATT	FB MX 0008	PCL DAQ 006 01	✓	✓	✗
CALIBREUR FREWIT 1	FB CB 0001	PCL DAQ 025 01	✓	✓	✗
ENSACHEUSE VOLPACK	FB RS 0004	PCL DAQ 056 01	✓	✓	✗
ENSACHEUSE ENFLEX F11	FB RS 0005	PCL DAQ 057 01	✓	✓	✗
ENSACHEUSE MULTIPACK	FB RS 0006	PCL DAQ 058 01	✓	✓	✗

☒ Appliquée ☒ En cours

III.1.3.2 Etalonnage des équipements de la centrale de pesée (CDP) :

ETAT D'ETALONNAGE DES EQUIPEMENTS DE LA CDP				
Désignation	Références	Etalonnage ⁽⁶⁾	Fréquence	Constat N°
APPAREIL : Balance Electronique MARQUE : <i>METTLER TOLEDO</i> TYPE : <i>Plate forme 15kg</i>	Réf. Identification : SC WT 0012 Réf. Instruction : INS ALL 006 01 Réf. Protocole : EXTERNE	Intervenant	Annuelle	N° PC90381
		SOMASIC		
		Date		
		03/03/2009		
		Certificat Etalon		
		RAS		
APPAREIL : Balance Electronique MARQUE : <i>METTLER TOLEDO</i> TYPE : <i>Plate forme 300 kg</i>	Réf. Identification : SC WT 0013 Réf. Instruction : INS ALL 006 01 Réf. Protocole : EXTERNE	Intervenant	Annuelle	N° PC90383
		SOMASIC		
		Date		
		03/03/2009		
		Certificat Etalon		
		RAS		
APPAREIL : Balance Electronique MARQUE : <i>METTLER TOLEDO</i> TYPE : <i>KB 60.2</i>	Réf. Identification : SC WT 0032 Réf. Instruction : INS ALL 006 01 Réf. Protocole : EXTERNE	Intervenant	Annuelle	N° LCQ52/09
		SOMASIC		
		Date		
		27/03/2009		
		Certificat Etalon		
		RAS		
APPAREIL : Balance Electronique MARQUE : <i>METTLER TOLEDO</i> TYPE : <i>PBA430-CC300</i>	Réf. Identification : SC WT 0033 Réf. Instruction : INS ALL 006 01 Réf. Protocole : EXTERNE	Intervenant	Annuelle	N° LCQ51/09
		SOMASIC		
		Date		
		27/03/2009		
		Certificat Etalon		
		RAS		

III.1.3.3 Qualification des équipements du contrôle en cours de fabrication (IPC) :

ETAT D'ETALONNAGE DES EQUIPEMENTS DE L'IPC				
Désignation	Références	Etalonnage ⁽⁶⁾	Fréquence	Constat N°
APPAREIL : Balance Electronique MARQUE : <i>METTLER TOLEDO</i> TYPE : <i>PB 303-S/FACT</i>	Réf. Identification : SC WT 0021 Réf. Instruction : INS ALL 006 01 Réf. Protocole : EXTERNE	Intervenant	Annuelle	N° CP014/09
		SOMASIC		
		Date		
		23/03/2009		
		Etalonnage		
		RAS		
APPAREIL : Balance Electronique MARQUE : <i>METTLER TOLEDO</i> TYPE : <i>PB 303-S/FACT</i>	Réf. Identification : SC WT 0025 Réf. Instruction : INS ALL 006 01 Réf. Protocole : EXTERNE	Intervenant	Annuelle	N° PC90391 N° PC90392
		SOMASIC		
		Date		
		04/03/2009		
		Etalonnage		
		2 chiffres 4 chiffres		
APPAREIL : <i>Vacuomètre</i> MARQUE : <i>JAKO</i>	Réf. Identification : SC VA 0004 Réf. Instruction : INS ALL 006 01 Réf. Protocole : INTERNE	Intervenant	Annuelle	RAS
		GALENICA		
		Date		
		RAS		
		Etalonnage		
		RAS		

III.1.3.4 Etalonnage des équipements du laboratoire contrôle qualité :

ETAT D'ETALONNAGE DES EQUIPEMENTS DU LCQ ^(1/3)				
Désignation	Références	Etalonnage ⁽⁶⁾	Fréquence	Constat №
SALLE CONTROLE PHYSICO-CHIMIQUE				
APPAREIL : Point de Fusion MARQUE : Buchi Melting TYPE : B-545	Réf. Identification : SC PF 0001 Réf. Instruction : INS DCQ 003 01 Réf. Protocole : PCL DCQ 001 01	Intervenant	Annuelle	№ T90218
		GALENICA		
		Date		
		04/02/2009		
		Certificat Etalon		
		Etalon interne		
APPAREIL : Dessiccateur IR MARQUE : METTLER TYPE : LP16	Réf. Identification : SC IR 0001 Réf. Instruction : INS DCQ 009 01 Réf. Protocole : EXTERNE	Intervenant	Semi-Annuelle	№ T90217
		SOMASIC		
		Date		
		06/02/2010		
		Certificat Etalon		
		RAS		
APPAREIL : pH-mètre MARQUE : InoLab 0-14 pH TYPE :	Réf. Identification : SC PH 0002 Réf. Instruction : INS DCQ 038 01 Réf. Protocole : EXTERNE	Intervenant	Semi-Annuelle	№ Ve9101
		SOMASIC		
		Date		
		16/02/2009		
		Certificat Etalon		
		RAS		
APPAREIL : Karl Fischer MARQUE : TITRANDO TYPE : LABEL 1	Réf. Identification : SC KF 0002 Réf. Instruction : INS DCQ 010 01 Réf. Protocole : EXTERNE	Intervenant	Annuelle	№ 09-1136
		CONTROREUPE		
		Date		
		04/02/2009		
		Certificat Etalon		
		SOFIMAC № EO 9119 E		

ETAT D'ETALONNAGE DES EQUIPEMENTS DU LCQ ^(2/3)				
Désignation	Références	Etalonnage ⁽⁶⁾	Fréquence	Constat N°
SALLE DE PESEE				
APPAREIL : Balance électronique MARQUE : <i>METTLER TOLEDO</i> TYPE : AM 100	Réf. Identification : SC WT 0005 Réf. Instruction : INS ALL 006 01 Réf. Protocole : EXTERNE	Intervenant	Annuelle	N° PC100595 N° PC100596
		SOMASIC		
		Date		
		26/04/2010		
		Certificat Etalon		
		2 chiffres 4 chiffres		
APPAREIL : Balance électronique MARQUE : <i>METTLER TOLEDO</i> TYPE : PM 300	Réf. Identification : SC WT 0006 Réf. Instruction : INS ALL 006 01 Réf. Protocole : EXTERNE	Intervenant	Annuelle	N° PC100597
		SOMASIC		
		Date		
		26/04/2010		
		Certificat Etalon		
		RAS		

ETAT D'ETALONNAGE DES EQUIPEMENTS DU LCQ ^(3/3)				
Désignation	Références	Etalonnage ⁽⁶⁾	Fréquence	Constat N°
SALLE CONTROLE MICROBIOLOGIQUE				
APPAREIL : pH-mètre MARQUE : HANNA Instruments TYPE : HI 83141	Réf. Identification : SC PH 0003 Réf. Instruction : INS DCQ 011 01 Réf. Protocole : EXTERNE	Intervenant	Annuelle	N° ve9067
		SOMASIC		
		Date		
		17/02/2009		
		Certificat Etalon		
		RAS		

III.1.3.5 Qualification des équipements du laboratoire contrôle qualité :

ETAT DE QUALIFICATION DES EQUIPEMENTS DU LCQ ^(1/3)				
Désignation	Références	Qualification ⁽⁶⁾	Fréquence	Compte Rendu
SALLE HPLC				
APPAREIL : HPLC Systems MARQUE : PerkinElmer SERIES : 200	Réf. Identification : SC LC 0001 Réf. Instruction : INS DCQ 015 01 Réf. Procédure : SOP QC 056 01 Réf. Protocole : PCL DCQ 009 01	Intervenant	Annuelle	QP ₂ LCQ 19/10
		GALENICA		
		Date		
		QI : 24/11/2008 QP ₁ : 02/03/2009 QP ₂ : 08/03/2010		
APPAREIL : HPLC Systems MARQUE : WATERS TYPE : 2695	Réf. Identification : SC LC 0003 Réf. Instruction : INS DCQ 040 01 Réf. Procédure : SOP QC 056 01 Réf. Protocole : PCL DCQ 009 01	Intervenant	Annuelle	QP ₂ LCQ 18/10
		GALENICA		
		Date		
		QI : 24/11/2008 QP ₁ : 03/12/2008 QP ₂ : 21/01/2010		
APPAREIL : HPLC Systems MARQUE : WATERS TYPE : 2695	Réf. Identification : SC LC 0004 Réf. Instruction : INS DCQ 040 01 Réf. Procédure : SOP QC 056 01 Réf. Protocole : PCL DCQ 009 01	Intervenant	Annuelle	QP ₂ LCQ 17/10
		GALENICA		
		Date		
		QI : 24/11/2008 QP ₁ : 01/01/2009 QP ₂ : 12/01/2010		

ETAT DE QUALIFICATION DES EQUIPEMENTS DU LCQ ^(2/3)				
Désignation	Références	Qualification ⁽⁶⁾	Fréquence	Compte Rendu
SALLE CONTROLE PHYSICO-CHIMIQUE				
APPAREIL : Polarimètre MARQUE : Bellingham + Stanley Ltd. TYPE : ADP 440	Réf. Identification : SC PM 0001 Réf. Instruction : INS DCQ 039 01 Réf. Protocole : EXTERNE	Intervenant	Annuelle	RAS
		EXTERNE		
		Date		
		QP : 22/10/2010		
		Etalon		
		Quartz		
		Certificat Etalon		
		Nº CN000309	Annuelle	RAS
		Intervenant		
		EXTERNE		
		Date		
		QP : 22/10/2010		
		Etalon		
		Solution Etalon		
		Certificat Etalon	Annuelle	RAS
		Nº CN000309		

ETAT DE QUALIFICATION DES EQUIPEMENTS DU LCQ ^(3/3)				
Désignation	Références	Qualification ⁽⁶⁾	Fréquence	Constat N°
SALLE CONTROLE MICROBIOLOGIQUE				
APPAREIL : Hotte à Flux Laminaire MARQUE : Bellingham + Stanley Ltd. TYPE : ADP 440	Réf. Identification : SC EX 0002 Réf. Instruction : INS DCQ 012 01 Réf. Protocole : EXTERNE	Intervenant	Bis- Annuelle	En cours
		En cours		
		Date		
		QI : Appliquée QP : En cours		
		Instrument Mesure		
		RAS		
		Certificat Etalon		
		RAS		
APPAREIL : Autoclave MARQUE : DEPOIX SERIES : 1248	Réf. Identification : SC AU 0003 Réf. Instruction : INS DSQ 001 01 Réf. Protocole : EXTERNE	Intervenant	Annuelle	N° CV/PR 1971.010
		MCC		
		Date		
		QP : 22/10/2010		
		Instrument Mesure		
		Chaîne Mesure T°c Centrale d'Acquisition Manovacuomètre Sonde de T°c Pt 100		
		Certificat Etalon		
		N° CE/T.02.10 N° CE/T.05.10 N° AW 254/10 N° AP 089a/10		

III.1.3.6 Vérification des équipements du laboratoire contrôle qualité :

ETAT DE VERIFICATION DES EQUIPEMENTS DU LCQ ^(1/3)				
Désignation	Références	Vérification ⁽⁶⁾	Fréquence	Constat N°
SALLE CONTROLE PHYSICO-CHIMIQUE				
APPAREIL : Spectromètre UV-Visible MARQUE : PerkinElmer TYPE : Lambda 20	Réf. Identification : SC SP 0002 Réf. Instruction : INS DCQ 007 01 Réf. Protocole : PCL DCQ 003 01	Intervenant	Semi-Annuelle	N° ₁ CQ F005R00 N° ₂ LCQ 12/10
		GALENICA		
		Date		
		V ₁ : 02/12/2009 V ₂ : 29/09/2010		
APPAREIL : Etuve MARQUE : MEMMERT TYPE : UNB 400	Réf. Identification : SC ET 0004 Réf. Instruction : INS DCQ 016 01 Réf. Protocole : PCL DAQ 002 01	Intervenant	Semi-Annuelle	N° ₁ ET0 10/10 N° ₂ LCQ 15/10
		GALENICA		
		Date		
		V ₁ : 05/02/2010 V ₂ : 25/10/2010		
APPAREIL : Bain marie MARQUE : GFL TYPE : 1002	Réf. Identification : SC BM 0002 Réf. Instruction : INS DCQ 013 01 Réf. Protocole : PCL DAQ 005 01	Intervenant	Annuelle	N° LCQ 13/10
		GALENICA		
		Date		
		13/10/2009		
APPAREIL : Spectromètre IR MARQUE : PerkinElmer TYPE : Spectrum 1000	Réf. Identification : SC IR 0001 Réf. Instruction : INS DCQ 008 01 Réf. Protocole : PCL DCQ 002 01	Intervenant	Semi-Annuelle	N° CQ F006R00
		GALENICA		
		Date		
		23/08/2010		

ETAT DE VERIFICATION DES EQUIPEMENTS DU LCQ ^(2/3)				
Désignation	Références	Vérification ⁽⁶⁾	Fréquence	Constat N°
SALLE CONTROLE MICROBIOLOGIQUE				
APPAREIL : Réfrigérateur MARQUE : FAGOR TYPE : RAS	Réf. Identification : SC RF 0001 Réf. Instruction : INS DCQ 037 01 Réf. Protocole : PCL DAQ 002 01	Intervenant	Annuelle	N° RF 019/19
		GALENICA		
		Date		
		14/12/2009		
		Instrument Mesure		
		Centrale d'acquisition		
		Certificat Etalonnage		
		N° 769		
APPAREIL : Conductimètre MARQUE : HANNA Instruments TYPE : HI 83141	Réf. Identification : SC CO 0001 Réf. Instruction : INS DCQ 022 01	Intervenant	NA	NA
		GALENICA		
		Date		
		NA		
APPAREIL : Microscope optique MARQUE : NIKON SE SERIES : 866 696	Réf. Identification : SC µI 0001 Réf. Instruction : INS DCQ 024 01	Intervenant	NA	NA
		GALENICA		
		Date		
		NA		
APPAREIL : Etuve MARQUE : MEMMERT TYPE : B40	Réf. Identification : SC ET 0003 Réf. Instruction : INS DCQ 025 01 Réf. Protocole : PCL DAQ 002 01	Intervenant	Semi- Annuelle	N° ET 0004/10
		GALENICA		
		Date		
		12/01/2010		

ETAT DE VERIFICATION DES EQUIPEMENTS DU LCQ ^(3/3)				
Désignation	Références	Vérification ⁽⁶⁾	Fréquence	Constat N°
SALLE ENCEINTES CLIMATIQUES / DEVELOPPEMENT				
APPAREIL : Enceinte Climatique MARQUE : ERATIS TYPE : ICH 1300 SERIES : FTA 2004 096	Réf. Identification : SC CC 0001 Réf. Instruction : INS DCQ 028 01 Réf. Protocole : EXTERNE	Intervenant	Annuelle	N° CV-TH 90056 (SOMASIC) N° RC.E. 1711.010 (MCC)
		SOMASIC MCC		
		Date		
		V ₁ 29/06/2009 V ₂ 22/09/2010		
APPAREIL : Enceinte Climatique MARQUE : ERATIS TYPE : ICH 600 SERIES : FTA 2000 0244	Réf. Identification : SC CC 0002 Réf. Instruction : INS DCQ 028 01 Réf. Protocole : EXTERNE	Intervenant	Annuelle	N° RC.E. 1713.010 (MCC)
		MCC		
		Date		
		22/09/2010		
APPAREIL : Enceinte Climatique MARQUE : ERATIS TYPE : ICH 600 SERIES : FTA 2000 0243	Réf. Identification : SC CC 0003 Réf. Instruction : INS DCQ 028 01 Réf. Protocole : EXTERNE	Intervenant	Annuelle	N° CV-TH 90057 (SOMASIC) N° RC.E. 1712.010 (MCC)
		SOMASIC MCC		
		Date		
		V ₁ 29/06/2009 V ₂ 22/09/2010		

ENCEINTES CLIMATIQUES / CERTIFICATION ETALONS			
Désignation	Titulaire	Certificateur	Nº de certification
Centrale d'acquisition	MCC	LPEE	Nº CE/T.04.010
Sonde de T°C Pt 100	MCC	LPEE	Nº AW254/10
Thermohygromètre	MCC	LPEE	Nº W429/10

III.2 MATIERES PREMIERES ET ARTICLES DE CONDITIONNEMENT

III.2.1 Spécifications matières premières :

III.2.1.1 Les spécifications Active Substance Master File (ASMF) :

SPECIFICATIONS DES PRINCIPES ACTIFS		
Active Substance Master File (ASMF)		
CAS ⁽⁸⁾	Fabricant	Pays
PARACETAMOL		
Nº [103-90-2]	<i>Rhodia organique S.A.S</i>	France
CAFEINE ANHYDRE		
Nº [58-08-2]	<i>Shijiazhuang Parma. Innovation Co., Ltd</i>	Chine
ACIDE ASCORBIQUE		
Nº [50-81-7]	<i>Northeast General Pharmaceutical Factory</i>	Chine
PSEUDOEPHEDRINE HCL		
Nº [345-78-8]	<i>Malladi Drugs & Pharmaceuticals, Ltd</i>	India
CHLORAMPHENAMINE MALEATE		
Nº [113-92-8]	<i>Kongo chemical co., Ltd</i>	Japon

III.2.1.2 Les spécifications de la certificat de conformité a la pharmacopée européenne (CEP) :

SPECIFICATIONS DES PRINCIPES ACTIFS		
Certificat de Conformité à la Pharmacopée Européenne (CEP)		
Certificat ⁽⁸⁾	Fabricant	Pays
PARACETAMOL		
Nº . R ₁ -CEP 1996-039-Rev01	<i>Mallinckrodt Inc Raleigh</i>	USA
ACIDE ASCORBIQUE		
Nº . R ₁ -CEP 1996-078-Rev00	<i>Roche Vitamins Ltd.</i>	Suisse
IBUPROFENE		
Nº . R ₁ -CEP 1998-012-Rev01	<i>Alpex International Pvt. Ltd.</i>	India

III.2.1.3 Les spécifications fournisseur / contrôle de réception :

SPECIFICATIONS DES PRINCIPES ACTIFS ^(1/2)				
SPECIFICATIONS PARACETAMOL				
Lots Rhumix concernés	Numéro d'Analyse	Numéro de Lot Interne	Numéro de Lot Fournisseur	Fournisseur
Du 3423 au 4205	C 763	G 9350	608809J068	Mallinckrodt
Du 4641 au 5079	C 764	G 9351	608809J069	Mallinckrodt
Du 5351 au 5549	C 793	G 9379	608809J097	Mallinckrodt
SPECIFICATIONS IBUPROFENE				
Du 3423 au 4117	C 833	G 9467	C100-0911110M	Quimdis
Du 4117 au 4641	C 924	G 9507	IBU/1009/A-0862	Indis
Du 4641 au 5499	C 1167	G 9746	C100-1001148M	Quimdis
Du 5499 au 5549	C 1168	G 9747	C100-1001149M	Quimdis
SPECIFICATIONS MALEATE DE CHLORPHENAMINE				
Du 3423 au 3441	C 415	G 9008	87010	Selectchemie
Du 3443 au 5549	C 810	G 9396	87010	Selectchemie

SPECIFICATIONS DES PRINCIPES ACTIFS ^(2/2)				
SPECIFICATIONS ACIDE ASCORBIQUE				
Du 3423 au 3515	C 815	G 9401	DY 0910854	Fortrade
Du 3515 au 3817	C 880	G 9465	DY 0910854	Fortrade
Du 3817 au 4183	C 951	G 9534	200910413	Indis
Du 4183 au 4649	C 1047	G 9628	1090870155	Fortrade
Du 4941 au 4943	C 1134	G 9714	DY0910849	Fortrade
Du 4943 au 5549	C 1245	G 9822	DY0261020171	Dyechem
SPECIFICATIONS PSEUDOEPHEDRINE CHLORHYDRATE				
Du 3423 au 4193	C 789	G 9375	506608	Selectchemie
Du 4195 au 4649	C 1124	G 9704	214009	Selectchemie
Du 4875 au 5549	C 1182	G 9760	504210	Selectchemie
SPECIFICATIONS CAFEINE				
Du 3423 au 3645	C 616	G 9206	0806369-P1003	Quimdis
Du 3645 au 4193	C 893	G 9477	0906089-P1003	Quimdis
Du 4195 au 5549	C 1019	G 9601	0908399-P1003	Quimdis

SPECIFICATIONS DES EXCIPIENTS ^(1/3)				
SPECIFICATIONS AROME ORANGE POUDRE – LUCTADRY POUDRE				
Lots Rhumix concernés	Numéro d'Analyse	Numéro de Lot Interne	Numéro de Lot Fournisseur	Fournisseur
Du 3423 au 4205	C 728	G 9315	3556940585347	Mane
Lot № 4641	C 1127	G 9708	S 687010	Panacom
Du 4643 au 5549	C 1200	G 9778	3984640650657	Manefils
SPECIFICATIONS ASPARTAME				
Du 3423 au 3651	C 778	G 9365	E 906230	Marjac
Du 3653 au 4943	C 934	G 9517	E 910010	Marjac
Du 5013 au 5549	C 1105	G 9668	E 910010	Marjac

SPECIFICATIONS DES EXCIPIENTS ^(2/3)				
SPECIFICATIONS JAUNE ORANGE S				
Du 3423 au 3445	C 756	G 9343	JS03/050209	T.B.I
Du 3511 au 3637	C 268	G 8864	JS03/141109	T.B.I
Du 3639 au 3661	C 756	G 9343	JS03/050209	T.B.I
Du 3709 au 4879	C 910	G 9492	JS03/050358	T.B.I
Du 4879 au 5549	C 1061	G 9642	JS01/040110	T.B.I
SPECIFICATIONS LAURYL SULFATE DE SODIUM (TEXAPON)				
Du 3423 au 3821	C 858	G 9443	CS 90330001	Fortrade
Du 3821 au 4875	C 939	G 9522	CS 90800001	Fortrade
Du 4877 au 5549	C 1190	G 9768	CS 00650001	Fortrade
SPECIFICATIONS CHLORURE DE SODIUM				
Du 3423 au 3515	C 9325	G 7953	71020	Quimdis
Du 3515 au 5385	C 894	G 9478	92240	Quimdis
Du 5358 au 5549	C 1025	G 9607	93495	Quimdis
SPECIFICATIONS SACCHAROSE				
Du 3423 au 3441	C 862	G 9447	11-09/03	Farmalac
Du 3443 au 3637	C 891	G 9475	11-09/03	Farmalac
Du 3639 au 3713	C 923	G 9506	11-09/03	Farmalac
Du 3715 au 4809	C 925	G 9508	11-09/03	Farmalac
Du 3811 au 3879	C 975	G 9540	11-09/03	Farmalac
Du 3879 au 3903	C 970	G 9552	12-09/03	Farmalac
Du 3961 au 3963	C 1009	G 9591	12-09/03	Farmalac

SPECIFICATIONS DES EXCIPIENTS ^(3/3)				
SPECIFICATIONS SACCHAROSE				
Lot № 3965	C 970	G 9552	12-09/03	Farmalac
Du 3967 au 3985	C 1009	G 9591	12-09/03	Farmalac
Du 3987 au 4127	C 1027	G 9609	12-09/03	Farmalac
Lot № 4183	C 1060	G 9641	12-09/03	Farmalac
Du 4185 au 4187	C 1027	G 9609	12-09/03	Farmalac
Du 4189 au 4193	C 1060	G 9641	12-09/03	Farmalac
Du 4195 au 4205	C 1027	G 9609	12-09/03	Farmalac
Du 4641 au 4879	C 1060	G 9641	12-09/03	Farmalac
Du 4879 au 5013	C 862	G 9447	11-09/03	Farmalac
Du 5015 au 5073	C 1060	G 9641	12-09/03	Farmalac
Du 5075 au 5549	C 1243	G 9820	12-09/03	Farmalac

III.2.2 Spécifications articles de conditionnement :

III.2.2.1 Les spécifications fournisseur / contrôle réception :

SPECIFICATIONS TRIPLEX				
Lots Rhumix concernés	Numéro d'Analyse	Numéro de Lot Interne	Numéro de Lot Fournisseur	Fournisseur
Du 3423 au 3721	7522	A 3186	RAS	Fleximat
Du 3723 au 3795	7526	A 3190	RAS	Fleximat
Du 3797 au 4109	7615	A 3328	25571	Fleximat
Du 4111 au 4649	7729	A 3457	25824	Fleximat
Du 4649 au 5549	7877	A 3632	25885	Fleximat
SPECIFICATIONS ETUIS				
Du 3423 au 3797	7515	A 3167	25062	Fleximat
Du 3797 au 3811	7608	A 3327	25569	Fleximat
Du 3813 au 3815	6421	A 1750	19988	Fleximat
Du 3817 au 4051	7608	A 3327	25569	Fleximat
Lot № 4099	6421	A 1750	19988	Fleximat
Du 4101 au 4107	7608	A 3327	25569	Fleximat
Du 4109 au 4205	7727	A 3462	25491	Fleximat
Lot № 4641	6421	A 1750	19988	Fleximat
Lot № 4641	6087	A 1353	18424	Fleximat
Du 4643 au 5549	7727	A 3462	25491	Fleximat
SPECIFICATIONS NOTICES				
Du 3423 au 3795	7061	A 2596	22453	Fleximat
Du 3797 au 3893	3195	A 7544	7544	Fleximat
Du 3895 au 4127	7636	A 3382	BL 12 - 13	Fleximat
Du 4183 au 5071	7725	A 3463	25568	Fleximat
Du 5073 au 5549	7770	A 3498	25613	Fleximat

III.3 VALIDATION DES TECHNIQUES DE PRODUCTION

III.3.1 Validation du processus de fabrication :

VALIDATION PROCESSUS DE FABRICATION		
Référence du Protocol	Etat de validation	Dernière mise a jour
IT VAL PR 022 R00	Validé	NA

III.3.2 Validation de la procédure de nettoyage :

VALIDATION NETTOYAGE DES ATELIERS ET EQUIPEMENTS		
Référence du Protocol	Etat de validation	Dernière mise a jour
En cours	En cours	NA

III.3.3 Validation de la mise en quarantaine PSO – PSF :

VALIDATION DE LA MISE EN QUARANTAINE PSO – PSF		
Référence du Protocol	Etat de validation	Dernière mise a jour
En cours	En cours	NA

III.4 VALIDATION DES METHODES ANALYTIQUES

III.4.1 Validation de l’analyse des principes actifs dans la matière première :

VALIDATION DE LA METHODE ANALYTIQUE MP			
Dossier Analytique	Principe actif	Méthode	Référence Protocole
DAR CQ 70 00	Caféine	HPLC	IT VAL AN 024 R00
DAR CQ 70 00	Ibuprofène	HPLC	IT VAL AN 026 R00
DAR CQ 70 00	Paracétamol	HPLC	IT VAL AN 022 R00
DAR CQ 70 00	Acide ascorbique	HPLC	IT VAL AN 020 R00
DAR CQ 70 00	Pseudoéphédrine HCl	HPLC	IT VAL AN 028 R00
DAR CQ 70 00	Chloramphénamine maléate	HPLC	IT VAL AN 030 R00

III.4.2 Validation de l'analyse des principes actifs en PSO & PSF :

VALIDATION DE LA METHODE ANALYTIQUE PSO & PSF			
Dossier Analytique	Principe actif	Méthode	Référence Protocole
DAR CQ 70 00	Caféine	HPLC	IT VAL AN 021 R00
DAR CQ 70 00	Ibuprofène	HPLC	IT VAL AN 025 R00
DAR CQ 70 00	Paracétamol	HPLC	IT VAL AN 021 R00
DAR CQ 70 00	Acide ascorbique	HPLC	IT VAL AN 021 R00
DAR CQ 70 00	Pseudoéphédrine HCl	HPLC	IT VAL AN 057 R00
DAR CQ 70 00	Chloramphénamine maléate	HPLC	IT VAL AN 057 R00

III.4.3 Validation de la stabilité du produit fini :

VALIDATION DE LA STABILITE				
Référence Protocole	LES 2 LOTS INDUSTRIELS UTILISES POUR L'ESSAI			
	Lot N° : 8427		Lot N° : 8429	
IT ST 017 R00	Date de		Date de	
	Fabrication	Mise en stabilité	Fabrication	Mise en stabilité
	24/07/2008	20/08/2008	25/07/2008	20/08/2008

IV. REVUE DES INDICATEURS DE PRODUCTION

IV.1 LES RECUPERATIONS ET RENDEMENTS DE PRODUCTION :

RESULTATS DES RENDEMENTS DE PRODUCTION ^(1/5)					
Lot concerné	Rendement (%)		Ecart ± 5 %	Quantité récupérée	Lot de récupération
	Remplissage	Globale			
3423	98,68	98,69	– 1,31	0,00 Kg	RAS
3425	98,68	98,69	– 1,31	0,00 Kg	RAS
3427	98,51	98,51	– 1,49	0,00 Kg	RAS
3429	99,03	99,05	– 0,95	0,00 Kg	RAS
3431	98,39	98,41	– 1,59	0,00 Kg	RAS
3433	99,55	99,57	– 0,43	0,00 Kg	RAS
3435	98,09	98,09	– 1,91	0,00 Kg	RAS
3437	98,54	98,55	– 1,45	0,00 Kg	RAS
3439	99,43	99,45	– 0,55	0,00 Kg	RAS
3441	98,47	96,35	– 3,65	0,00 Kg	RAS
3443	101,63	100,42	+ 0,42	6,00 Kg	3441
3445	99,20	97,80	– 2,20	0,00 Kg	RAS
3511	100,52	100,54	+ 0,54	6,51 Kg	3443
3513	98,09	95,04	– 4,96	0,00 Kg	RAS
3515	99,41	99,43	– 0,57	0,00 Kg	RAS
3517	98,28	98,28	– 1,72	0,00 Kg	RAS
3519	98,77	98,77	– 1,23	0,00 Kg	RAS
3521	99,03	99,05	– 0,95	0,00 Kg	RAS
3637	100,85	100,87	+ 0,87	7,91 Kg	3513
3639	98,63	98,65	– 1,35	0,00 Kg	RAS
3641	100,33	100,19	+ 0,19	5,07 Kg	3513
3643	100,10	99,17	– 0,83	0,71 Kg	3641
3645	98,65	95,85	– 4,15	0,00 Kg	RAS
3647	100,40	100,42	+ 0,42	6,00 Kg	3645
3649	99,13	98,06	– 1,94	0,00 Kg	RAS
3651	98,68	98,69	– 1,31	0,00 Kg	RAS
3653	100,07	100,09	+ 0,09	4,61 Kg	3649
3655	99,43	99,45	– 0,55	0,00 Kg	RAS
3657	99,79	99,81	– 0,19	0,00 Kg	RAS
3659	97,64	96,45	– 3,55	0,00 Kg	RAS
3661	98,47	98,48	– 1,52	0,00 Kg	RAS
3709	99,34	99, 36	– 0,64	0,00 Kg	RAS
3711	98,47	98,46	– 1,54	0,00 Kg	RAS
3713	96,91	95,46	– 4,54	0,00 Kg	RAS

RESULTATS DES RENDEMENTS DE PRODUCTION ^(2/5)					
Lot concerné	Rendement (%)		Ecart ± 5 %	Quantité récupérée	Lot de récupération
	Remplissage	Globale			
3715	99,77	97,99	– 2,01	0,00 Kg	RAS
3717	99,66	99,69	– 0,31	0,00 Kg	RAS
3719	100,19	100,21	+ 0,21	5,11 Kg	3659
3721	98,65	98,65	– 1,35	0,00 Kg	RAS
3723	99,91	98,83	– 1,17	0,00 Kg	RAS
3725	99,79	98,49	– 1,51	0,00 Kg	RAS
3727	98,70	98,67	– 1,33	0,00 Kg	RAS
3729	98,95	98,95	– 1,05	0,00 Kg	RAS
3731	98,73	98,74	– 1,26	0,00 Kg	RAS
3795	98,07	98,10	– 1,90	0,00 Kg	RAS
3797	100,50	100,47	+ 0,47	6,21 Kg	3713
3799	100,80	100,80	+ 0,80	7,61 Kg	3715
3801	100,10	100,10	+ 0,10	4,65 Kg	3723
3803	100,33	100,33	+ 0,33	5,62 Kg	3725
3805	97,69	96,83	– 3,17	0,00 Kg	RAS
3807	98,08	98,79	– 1,21	0,00 Kg	RAS
3809	98,80	98,72	– 1,28	0,00 Kg	RAS
3811	99,25	99,17	– 0,83	0,00 Kg	RAS
3813	98,05	94,12	– 5,88	0,00 Kg	RAS
3815	98,99	98,88	– 1,12	0,00 Kg	RAS
3817	98,99	98,86	– 1,14	0,00 Kg	RAS
3919	101,68	101,60	+ 0,60	11,00 Kg	3811
3821	99,74	99,71	– 0,29	3,47 Kg	3805
3823	99,01	96,14	– 3,86	0,00 Kg	RAS
3875	98,77	98,69	– 1,31	0,00 Kg	RAS
3877	100,69	100,61	+ 0,61	6,81 Kg	3823
3879	98,77	98,69	– 1,31	0,00 Kg	RAS
3881	99,13	99,07	– 0,93	0,00 Kg	RAS
3883	100,17	100,14	+ 0,14	4,82 Kg	3823
3885	99,20	99,07	– 0,93	0,00 Kg	RAS
3887	99,48	99,45	– 0,55	0,00 Kg	RAS
3889	100,31	100,23	+ 0,23	5,20 Kg	3887
3891	98,94	98,91	– 1,09	0,00 Kg	RAS
3893	97,59	96,36	– 3,64	0,00 Kg	RAS
3895	97,59	97,47	– 2,53	0,00 Kg	RAS
3897	99,55	97,98	– 0,48	0,00 Kg	RAS
3899	99,13	97,59	– 2,41	0,00 Kg	RAS
3901	100,19	100,11	+ 0,11	4,70 Kg	3893
3903	97,83	97,77	– 2,23	0,00 Kg	RAS

RESULTATS DES RENDEMENTS DE PRODUCTION ^(3/5)					
Lot concerné	Rendement (%)		Ecart ± 5 %	Quantité récupérée	Lot de récupération
	Remplissage	Globale			
3961	98,80	98,74	– 1,26	0,00 Kg	RAS
3963	99,69	99,66	– 0,34	0,00 Kg	RAS
3965	97,85	97,77	– 2,23	0,00 Kg	RAS
3967	98,61	98,58	– 1,42	0,00 Kg	RAS
3969	99,29	97,70	– 2,30	0,00 Kg	RAS
3971	98,04	98,01	– 1,99	0,00 Kg	RAS
3973	99,69	95,95	– 0,41	0,00 Kg	RAS
3975	100,81	99,55	– 0,45	6,55 Kg	3897
3977	100,69	100,54	+ 0,54	6,51 Kg	3899
3979	98,28	96,50	– 3,50	0,00 Kg	RAS
3981	100,66	100,56	+ 0,56	6,60 Kg	3969
3983	100,17	100,16	+ 0,16	4,90 Kg	3973
3985	99,08	99,05	+ 0,05	0,21 Kg	3973
3987	99,77	99,57	– 0,43	0,00 Kg	RAS
3989	100,30	100,35	+ 0,35	5,71 Kg	3973
4047	100,12	100,09	+ 0,09	4,61 Kg	3973
4049	98,80	95,00	– 5,00	0,00 Kg	RAS
4051	100,73	100,73	+ 0,73	7,31 Kg	4049
4099	99,17	99,19	– 0,81	0,00 Kg	RAS
4101	102,06	100,89	+ 0,89	7,90 Kg	4049
4103	100,48	95,24	– 4,76	0,00 Kg	RAS
4105	103,12	103,19	+ 3,19	17,72 Kg	3987
4107	99,50	94,58	– 5,42	0,00 Kg	RAS
4109	99,23	99,05	– 0,95	0,00 Kg	RAS
4111	100,59	100,61	+ 0,61	6,81 Kg	3979
4113	102,01	100,85	+ 0,85	7,82 Kg	4103
4115	101,11	101,15	+ 1,15	9,09 Kg	4103
4117	99,20	99,21	– 0,79	0,00 Kg	RAS
4119	100,33	100,21	+ 0,21	5,11 Kg	4107
4121	101,16	101,04	+ 1,04	8,63 Kg	4107
4123	100,70	100,35	+ 0,35	5,71 Kg	4107
4125	98,73	97,68	– 2,32	0,00 Kg	RAS
4127	99,86	97,38	– 2,62	0,00 Kg	RAS
4183	101,35	101,27	+ 1,27	9,60 Kg	4127
4185	100,40	100,37	+ 0,87	3,60 Kg	4125
4187	99,03	96,69	– 3,31	0,00 Kg	RAS
4189	99,25	96,88	– 3,12	0,00 Kg	RAS
4191	98,05	97,35	– 2,65	0,00 Kg	RAS

RESULTATS DES RENDEMENTS DE PRODUCTION ^(4/5)					
Lot concerné	Rendement (%)		Ecart ± 5 %	Quantité récupérée	Lot de récupération
	Remplissage	Globale			
4193	99,26	95,46	– 4,54	0,00 Kg	RAS
4195	101,61	101,32	+ 1,32	9,81 Kg	4187
4197	101,61	101,32	+ 1,32	9,81 Kg	4189
4199	100,59	100,47	+ 0,47	6,21 Kg	4187
4201	101,90	101,74	+ 2,24	9,47 Kg	4193
4203	100,69	99,52	– 0,48	2,20 Kg	4191
4205	100,66	100,56	+ 0,56	6,60 Kg	4193
4641	98,81	95,76	– 4,24	0,00 Kg	RAS
4643	99,60	95,13	– 4,87	0,00 Kg	RAS
4645	99,97	99,95	– 0,05	0,00 Kg	RAS
4647	99,79	99,74	– 0,26	0,00 Kg	RAS
4649	100,17	100,12	+ 0,12	4,73 Kg	4641
4875	99,95	99,84	– 0,16	0,00 Kg	RAS
4877	100,90	100,88	+ 0,88	7,95 Kg	4641
4879	104,21	104,16	+ 4,16	18,86 Kg	4643
4881	99,27	98,27	– 1,73	0,00 Kg	RAS
4883	100,68	100,64	+ 0,64	6,93 Kg	4881
4941	100,40	99,31	– 0,69	0,00 Kg	RAS
4943	100,00	100,00	+ 0,00	4,23 Kg	4881
5013	98,62	98,55	– 1,45	0,00 Kg	RAS
5015	98,93	95,77	– 4,23	0,00 Kg	RAS
5071	100,60	100,56	+ 0,56	6,60 Kg	5015
5073	101,03	100,96	+ 0,96	6,57 Kg	5015
5075	97,30	97,28	– 2,72	0,00 Kg	RAS
5077	97,53	93,05	– 6,95	0,00 Kg	RAS
5079	101,24	101,11	+ 1,11	9,50 Kg	5077
5331	98,71	95,50	– 4,50	0,00 Kg	RAS
5333	101,62	101,55	+ 1,55	11,47 Kg	5331
5335	97,68	97,68	– 2,32	0,00 Kg	RAS
5337	98,62	95,02	– 4,98	0,00 Kg	RAS
5351	99,62	93,76	– 6,24	0,00 Kg	RAS
5353	100,00	98,88	– 1,12	0,00 Kg	RAS
5385	100,00	100,00	+ 0,00	4,50 Kg	5351
5387	100,00	98,15	– 1,12	0,00 Kg	RAS
5389	100,58	100,62	+ 0,62	7,29 Kg	5351
5391	99,35	95,40	– 4,60	0,00 Kg	RAS
5393	101,10	101,10	+ 1,10	7,20 Kg	5337
5427	100,00	100,00	+ 0,00	4,50 Kg	5337
5429	100,00	100,00	+ 0,00	4,50 Kg	5337

RESULTATS DES RENDEMENTS DE PRODUCTION ^(5/5)					
Lot concerné	Rendement (%)		Ecart ± 5 %	Quantité récupérée	Lot de récupération
	Remplissage	Globale			
5431	99,77	100,22	+ 0,22	5,49 Kg	5351
5433	100,00	100,00	+ 0,00	4,50 Kg	5351
5435	100,00	100,00	+ 0,00	4,50 Kg	5351
5499	101,10	100,51	+ 0,51	6,79 Kg	5387
5501	100,83	100,82	+ 0,82	8,19 Kg	5387
5541	101,01	101,11	+ 1,11	5,89 Kg	5391
5543	100,97	100,97	+ 0,97	5,26 Kg	5391
5545	100,64	100,64	+ 0,64	3,78 Kg	5391
5547	100,44	100,44	+ 0,44	2,88 Kg	5391
5549	100,01	99,48	− 0,52	0,00 Kg	RAS

IV.2 LES INDICATEURS IN PROCESS CONTROLE (IPC) :

IV.2.1 Uniformité de masse sachet :

RESULTATS UNIFORMITE DE MASSE (IPC) ^(1/5)					
Lot concerné	VOLPACK	ENFLEX	Critères d'acceptation		Poids moyenne sachet (g)
			Ecartes limites acceptables < 7,5%	Ecartes tolérés 2 unités au plus ± 15%	
3423	☺		Conforme	Conforme	10,010 g
3425	☺		Conforme	Conforme	10,035 g
3427	☺		Conforme	Conforme	10,195 g
3429	☺		Conforme	Conforme	10,005 g
3431	☺		Conforme	Conforme	10,030 g
3433	☺		Conforme	Conforme	10,040 g
3435	☺		Conforme	Conforme	10,010 g
3437	☺		Conforme	Conforme	10,005 g
3439		☺	Conforme	Conforme	10,010 g
3441	☺		Conforme	Conforme	10,030 g
3443	☺		Conforme	Conforme	10,005 g
3445		☺	Conforme	Conforme	10,005 g
3511	☺		Conforme	Conforme	9,9950 g
3513	☺		Conforme	Conforme	10,020 g
3515	☺		Conforme	Conforme	10,025 g
3517		☺	Conforme	Conforme	10,000 g
3519	☺		Conforme	Conforme	10,030 g
3521	☺		Conforme	Conforme	10,025 g
3637	☺		Conforme	Conforme	10,020 g
3639	☺		Conforme	Conforme	10,015 g
3641	☺		Conforme	Conforme	10,015 g
3643	☺		Conforme	Conforme	10,020 g
3645	☺		Conforme	Conforme	9,9750 g
3647	☺		Conforme	Conforme	10,010 g
3649	☺		Conforme	Conforme	10,030 g
3651	☺		Conforme	Conforme	10,030 g
3653	☺		Conforme	Conforme	10,015 g
3655	☺		Conforme	Conforme	9,9900 g
3657		☺	Conforme	Conforme	10,000 g
3659	☺		Conforme	Conforme	10,030 g
3661	☺		Conforme	Conforme	10,020 g
3709	☺		Conforme	Conforme	10,000 g
3711	☺		Conforme	Conforme	10,025 g

RESULTATS UNIFORMITE DE MASSE (IPC) ^(2/5)					
Lot concerné	VOLPACK	ENFLEX	Critères d'acceptation		Poids moyenne sachet (g)
			Ecartes limites acceptables < 7,5%	Ecartes tolérés 2 unités au plus ± 15%	
3713	☺	■	Conforme	Conforme	10,010 g
3715	☺	■	Conforme	Conforme	10,000 g
3717	■	☺	Conforme	Conforme	10,000 g
3719	☺	■	Conforme	Conforme	10,010 g
3721	☺	■	Conforme	Conforme	10,005 g
3723	■	☺	Conforme	Conforme	10,000 g
3725	☺	■	Conforme	Conforme	10,030 g
3727	☺	■	Conforme	Conforme	9,9850 g
3729	■	☺	Conforme	Conforme	9,9750 g
3731	☺	■	Conforme	Conforme	9,9950 g
3795	☺	■	Conforme	Conforme	10,015 g
3797	■	☺	Conforme	Conforme	10,020 g
3799	☺	■	Conforme	Conforme	10,035 g
3801	☺	■	Conforme	Conforme	10,025 g
3803	☺	■	Conforme	Conforme	9,9950 g
3805	■	☺	Conforme	Conforme	9,9900 g
3807	☺	■	Conforme	Conforme	10,030 g
3809	☺	■	Conforme	Conforme	10,040 g
3811	☺	■	Conforme	Conforme	10,045 g
3813	☺	■	Conforme	Conforme	10,005 g
3815	■	☺	Conforme	Conforme	10,025 g
3817	☺	■	Conforme	Conforme	10,025 g
3819	☺	■	Conforme	Conforme	10,035 g
3821	■	☺	Conforme	Conforme	9,9800 g
3823	☺	■	Conforme	Conforme	10,025 g
3875	☺	■	Conforme	Conforme	10,025 g
3877	■	☺	Conforme	Conforme	10,000 g
3879	☺	■	Conforme	Conforme	10,000 g
3881	☺	■	Conforme	Conforme	10,030 g
3883	■	☺	Conforme	Conforme	10,000 g
3885	☺	■	Conforme	Conforme	10,040 g
3887	☺	■	Conforme	Conforme	10,040 g
3889	■	☺	Conforme	Conforme	10,030 g
3891	■	☺	Conforme	Conforme	10,035 g
3893	☺	■	Conforme	Conforme	10,005 g
3895	☺	■	Conforme	Conforme	10,010 g
3897	■	☺	Conforme	Conforme	10,025 g

RESULTATS UNIFORMITE DE MASSE (IPC) ^(3/5)					
Lot concerné	VOLPACK	ENFLEX	Critères d'acceptation		Poids moyenne sachet (g)
			Ecartes limites acceptables < 7,5%	Ecartes tolérés 2 unités au plus ± 15%	
3899	☺	■	Conforme	Conforme	10,025 g
3901	☺	■	Conforme	Conforme	10,035 g
3903	■	☺	Conforme	Conforme	10,000 g
3961	☺	■	Conforme	Conforme	10,030 g
3963	■	☺	Conforme	Conforme	10,050 g
3965	☺	■	Conforme	Conforme	10,020 g
3967	☺	■	Conforme	Conforme	10,005 g
3969	☺	■	Conforme	Conforme	10,035 g
3971	☺	■	Conforme	Conforme	10,020 g
3973	■	☺	Conforme	Conforme	9,9900 g
3975	☺	■	Conforme	Conforme	10,020 g
3977	☺	■	Conforme	Conforme	10,045 g
3979	■	☺	Conforme	Conforme	10,000 g
3981	☺	■	Conforme	Conforme	9,9550 g
3983	■	☺	Conforme	Conforme	10,005 g
3985	☺	■	Conforme	Conforme	10,030 g
3987	■	☺	Conforme	Conforme	10,015 g
3989	☺	■	Conforme	Conforme	10,015 g
4047	☺	■	Conforme	Conforme	10,025 g
4049	☺	■	Conforme	Conforme	10,035 g
4051	☺	■	Conforme	Conforme	10,030 g
4099	■	☺	Conforme	Conforme	10,015 g
4101	☺	■	Conforme	Conforme	10,010 g
4103	☺	■	Conforme	Conforme	10,015 g
4105	☺	■	Conforme	Conforme	10,030 g
4107	■	☺	Conforme	Conforme	10,010 g
4109	■	☺	Conforme	Conforme	9,8750 g
4111	■	☺	Conforme	Conforme	10,015 g
4113	■	☺	Conforme	Conforme	9,9900 g
4115	☺	■	Conforme	Conforme	9,9700 g
4117	■	☺	Conforme	Conforme	10,010 g
4119	☺	■	Conforme	Conforme	10,105 g
4121	☺	■	Conforme	Conforme	9,9200 g
4123	■	☺	Conforme	Conforme	10,245 g
4125	☺	■	Conforme	Conforme	9,9500 g
4127	☺	■	Conforme	Conforme	10,075 g

RESULTATS UNIFORMITE DE MASSE (IPC) ^(4/5)					
Lot concerné	VOLPACK	ENFLEX	Critères d'acceptation		Poids moyenne sachet (g)
			Ecartes limites acceptables < 7,5%	Ecartes tolérés 2 unités au plus ± 15%	
4183	☺	■	Conforme	Conforme	9,9400 g
4185	■	☺	Conforme	Conforme	9,9850 g
4187	☺	■	Conforme	Conforme	9,9300 g
4189	☺	■	Conforme	Conforme	9,9800 g
4191	☺	■	Conforme	Conforme	9,9950 g
4193	■	☺	Conforme	Conforme	9,8650 g
4195	☺	■	Conforme	Conforme	9,9850 g
4197	☺	■	Conforme	Conforme	9,9850 g
4199	■	☺	Conforme	Conforme	9,9600 g
4201	☺	■	Conforme	Conforme	9,9450 g
4203	■	☺	Conforme	Conforme	10,005 g
4205	■	☺	Conforme	Conforme	9,9200 g
4641	■	☺	Conforme	Conforme	9,9950 g
4643	■	☺	Conforme	Conforme	9,9500 g
4645	■	☺	Conforme	Conforme	10,000 g
4647	■	☺	Conforme	Conforme	9,9850 g
4649	■	☺	Conforme	Conforme	9,9350 g
4875	■	☺	Conforme	Conforme	9,9750 g
4877	■	☺	Conforme	Conforme	9,9450 g
4879	■	☺	Conforme	Conforme	9,9450 g
4881	■	☺	Conforme	Conforme	9,9450 g
4883	■	☺	Conforme	Conforme	9,8550 g
4941	■	☺	Conforme	Conforme	10,005 g
4943	■	☺	Conforme	Conforme	9,9800 g
5013	■	☺	Conforme	Conforme	9,9200 g
5015	■	☺	Conforme	Conforme	10,000 g
5071	■	☺	Conforme	Conforme	9,8900 g
5073	■	☺	Conforme	Conforme	9,9400 g
5075	■	☺	Conforme	Conforme	9,9000 g
5077	■	☺	Conforme	Conforme	9,9800 g
5079	■	☺	Conforme	Conforme	9,9600 g
5331	■	☺	Conforme	Conforme	9,9500 g
5333	■	☺	Conforme	Conforme	9,9550 g
5335	■	☺	Conforme	Conforme	9,8550 g
5337	■	☺	Conforme	Conforme	9,9400 g
5351	■	☺	Conforme	Conforme	9,9700 g
5353	☺	■	Conforme	Conforme	9,9750 g

RESULTATS UNIFORMITE DE MASSE (IPC) ^(5/5)					
Lot concerné	VOLPACK	ENFLEX	Critères d'acceptation		Poids moyenne sachet (g)
			Ecartes limites acceptables < 7,5%	Ecartes tolérés 2 unités au plus ± 15%	
5385	☞	■	Conforme	Conforme	10,020 g
5387	■	☞	Conforme	Conforme	9,9500 g
5389	☞	■	Conforme	Conforme	10,005 g
5391	☞	■	Conforme	Conforme	9,9750 g
5393	■	☞	Conforme	Conforme	9,9400 g
5427	☞	■	Conforme	Conforme	9,9800 g
5429	☞	■	Conforme	Conforme	9,9650 g
5431	■	☞	Conforme	Conforme	9,9900 g
5433	☞	■	Conforme	Conforme	10,040 g
5435	☞	■	Conforme	Conforme	9,9900 g
5499	■	☞	Conforme	Conforme	9,8650 g
5501	■	☞	Conforme	Conforme	9,9650 g
5541	☞	■	Conforme	Conforme	9,9450 g
5543	■	☞	Conforme	Conforme	9,8600 g
5545	☞	■	Conforme	Conforme	9,9000 g
5547	■	☞	Conforme	Conforme	9,9400 g
5549	■	☞	Conforme	Conforme	10,250 g

☞ : Ensacheuse utilisée

IV.2.2 Etanchéité des sachets :

RESULTATS DU POIDS MOYEN DES SACHETS	
Lot concerné	20 Sachets dans une cloche contenant le bleu de méthylène à 0,5 ‰ sous vide à 400 mHg pendant 1 min
	Critère d'acceptation
	0 Sachets contenant des traces du bleu de méthylène sur la poudre
Tous les lots	Conformes

V. REVUE DES RESULTATS ANALYTIQUES

V.1 ANALYSE DE LA MATIERE PREMIERE

V.1.1 Analyse des principes actifs :

V.1.1.1 Analyse du paracétamol :

ANALYSE DE LA PARACETAMOL ⁽¹⁾		
Détermination	Numéro d'analyse	
	C 763	C 764
Caractères : - Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche. - Assez soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'alcool, très peu soluble dans le chlorure de méthylène.	Conforme Conforme	Conforme Conforme
Identification ^{(2) (3)} : A. Point de fusion B. Spectre d'absorption dans l'UV C. Spectre d'absorption dans IR D. Réaction avec la dichromate de K E. Réaction de l'acétyle	169,10°C NA Conforme NA NA	169,70°C NA Conforme NA NA
Essai : Substance apparentées : <i>Impureté J</i> <i>Impureté K</i> <i>Impureté F</i> <i>Autre</i> <i>Total impureté</i> Métaux lourds Perte à la dessiccation Cendres sulfuriques	< 10 ppm < 50 ppm < 0,05 % < 0,05 % < 0,10 % < 20 ppm 0,14 % 0,08 %	< 10 ppm < 50 ppm < 0,05 % < 0,05 % < 0,10 % < 20 ppm 0,21 % 0,04 %
Dosage : Entre 99,0 % et 101,0 % par rapport a la substance desséchée	99,61 %	99,62 %

⁽¹⁾Référence :Ph Eur 6^{ème} édition :01/2008:0049

⁽²⁾Première identification : A-C

⁽³⁾Deuxième identification : A-B-D-E

V.1.1.2 Analyse de l'ibuprofène :

ANALYSE DE L'IBUPROFENE ⁽⁴⁾			
Détermination	Numéro d'analyse		
	C 883	C 924	C 1167
Caractères : - Poudre cristalline blanche ou cristaux incolores. - Pratiquement insolubles dans l'eau, facilement solubles dans l'acétone, dans le méthanol et dans le chlorure de méthylène. - L'ibuprofène se dissout dans les solutions diluées d'hydroxydes et de carbonates alcalins.	Conforme	Conforme	Conforme
Identification ^{(5) (6)} : A. Point de fusion B. Spectre d'absorption dans l'UV C. Spectre d'absorption dans l'IR D. Par CCM	75,4°C NA Positive NA	76,4°C Conforme NA Conforme	75,8°C NA Positive NA
Essai : Aspect de la solution Angle de rotation optique Substances apparentées : <i>Impureté B</i> <i>Autre impureté</i> <i>Total impureté autre que l'impureté B</i> Impureté F Métaux lourds Perte à la dessiccation Cendres sulfuriques	Conforme + 0,04° < 0,3% < 0,3% < 0,7% < 0,1 % < 10 ppm 0,2 % 0,04 %	Conforme + 0,00° < 0,3% < 0,3% < 0,7% < 0,1 % < 10 ppm 0,12 % 0,03 %	Conforme - 0,03° < 0,3% < 0,3% < 0,7% < 0,1 % < 10 ppm 0,36 % 0,02 %
Dosage : Entre 98,5 % et 101,0 % par rapport a la substance desséchée	99,70 %	99,78 %	100,37 %

⁽⁴⁾Référence : Ph Eur 6^{ème} édition :01/2008:0721 corrigé 6.0

⁽⁵⁾Première identification : A-C

⁽⁶⁾Deuxième identification : A-B-D

V.1.1.3 Analyse de la maléate de chlorphénamine:

ANALYSE DE LA MALEATE DE CHLORPHENAMINE ⁽⁷⁾		
Détermination	Numéro d'analyse	
	C 415	C 810
Caractères : - Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche. - facilement soluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol à 96% .	Conforme Conforme	Conforme Conforme
Identification: A. Point de fusion B. Spectre d'absorption dans IR C. Essai de l'angle de rotation optique	143,3° Conforme Conforme	134,3° Conforme Conforme
Essai : Aspect de la solution Substances apparentées : Impureté A Impureté B,C,D Autre impureté Total impureté Métaux lourds Perte à la dessiccation Cendres sulfuriques Angle de rotation optique	Conforme < 0,2 % < 0,1 % < 0,1 % < 0,5 % < 20 ppm 0,06 % 0,03 % + 0,03°	Conforme < 0,2 % < 0,1 % < 0,1 % < 0,5 % < 20 ppm 0,11 % 0,04 % - 0,07°
Dosage : Entre 98,0 % et 101,0% par rapport a la substance desséchée	98,91 %	100 %

⁽⁷⁾Référence :Ph Eur 6^{ème} édition :01/2008:0386 corrigé 6.0

V.1.1.4 Analyse de l'acide ascorbique :

ANALYSE DE L'ACIDE ASCORBIQUE ⁽⁸⁾							
Déterminations	Numéro d'analyse						
	C 815	C 880	C 951	C 1047	C 1133	C 1134	C 1245
Caractères : Poudre cristalline blanche ou cristaux incolores, se colorent par Exposition a l'air et à l'humidité. Facilement soluble à l'eau, soluble dans l'alcool. Fond en se décomposant vers 190°C	⁽⁸⁾ Référence :Ph Eur 6 ^{ème} édition :01/2009 :0253 ⁽⁹⁾ Première identification : B-C ⁽¹⁰⁾ Deuxième identification : A-C-D						
	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Identification ^{(9) (10)} : A. Spectre d'absorption dans UV B. Spectre d'absorption dans IR C. Détermination du pH D. En milieu HNO ₃ avec le AgNO ₃	NA Conforme 2,33 NA	NA Conforme 2,34 NA	NA Conforme 2,37 NA	NA Conforme 2,23 NA	NA Conforme 2,37 NA	NA Conforme 2,37 NA	NA Conforme 2,37 NA
Essai : Aspect de la solution Pouvoir rotatoire spécifique Acide oxalique Cuivre Fer Métaux lourds Cendres sulfuriques	Conforme + 20,90° < 0,20 % < 5 ppm < 2 ppm < 10 ppm ≤ 0,06 %	Conforme + 21,20° < 0,20 % < 5 ppm < 2 ppm < 10 ppm 0,04 %	Conforme + 21,02° < 0,20 % < 5 ppm < 2 ppm < 10 ppm 0,04 %	Conforme + 20,95° < 0,20 % < 5 ppm < 2 ppm < 10 ppm ≤ 0,03 %	Conforme + 20,70° < 0,20 % < 5 ppm < 2 ppm < 10 ppm ≤ 0,02 %	Conforme + 21,00° < 0,20 % < 5 ppm < 2 ppm < 10 ppm 0,02 %	Conforme + 20,70° < 0,20 % < 5 ppm < 2 ppm < 10 ppm ≤ 0,02 %
Dosage : Entre 99,0 % et 100,5% par rapport a la substance desséchée	99,90 %	99,71 %	100,10 %	99,90 %	99,30 %	100,00 %	99,88 %

V.1.1.5 Analyse de la pseudoéphédrine chlorhydrate :

ANALYSE DE LA PSEUDOEPHEDRINE CHLORHYDRATE ⁽¹¹⁾			
Détermination	Numéro d'analyse		
	C 789	C 1124	C 1182
Caractères : - Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores. - facilement soluble dans l'eau et dans l'alcool, assez soluble dans le chlorure de méthylène. - Le chlorhydrate de la Pseudoéphédrine fond vers 184°C .	Conforme Conforme Conforme	Conforme Conforme Conforme	Conforme Conforme Conforme
Identification ^{(12) (13)} : A. Pouvoir rotatoire spécifique B. Spectre d'absorption dans IR C. CCM D. Réaction (a) des chlorures	+ 61,84° Conforme NA Conforme	Conforme Conforme NA Conforme	+ 61,30° Conforme NA Conforme
Essai : Aspect de la solution Acidité ou Alcalinité : <i>Avec NaOH</i> <i>Avec HCl</i> Substances apparentées : <i>Ephédrine</i> <i>Autre impureté</i> <i>Total autre</i> <i>impureté</i> Perte à la dessiccation Cendres sulfuriques	Conforme Conforme Conforme < 1% < 0,50 % < 1 % 0,12 % 0,04 %	Conforme Conforme Conforme < 1% < 0,50 % < 1 % 0,44 % 0,03 %	Conforme Conforme Conforme < 1% < 0,50 % < 1 % 0,17 % 0,03 %
Dosage : Entre 99,0 % et 101,0 % par rapport a la substance desséchée	99,68 %	100,05 %	100,88 %

⁽¹¹⁾Référence :Ph Eur 6^{ème} édition :01/2008:1367 corrigé 6.0

(12) *Première identification : A-B-D*

(13) *Deuxième identification : A-C-D*

V.1.1.6 Analyse de la caféine :

ANALYSE DE LA CAFEINE ⁽¹⁴⁾			
Détermination	Numéro d'analyse		
	C 616	C 893	C 1019
Caractères : - Poudre cristalline blanche ou cristaux soyeux blanc ou sensiblement blanc. - Facilement sublimables, assez soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'eau bouillante, peu soluble dans l'éthanol. - La caféine se dissout dans les solutions concentrées de benzoates ou de salicylates alcalins.	Conforme	Conforme	Conforme
	Conforme	Conforme	Conforme
	Conforme	Conforme	Conforme
Identification ^{(15) (16)} : A. Point de fusion B. Spectre d'absorption dans IR C. Réaction à KI iodé et à HCl dilué D. Réaction au diméthylamino-benzaldéhyde E. La caféine satisfait à l'essai de la perte à la dessiccation F. La caféine donne la réaction des xanthines	236,3°C Conforme NA NA Positive NA	236,4°C Conforme NA NA Positive NA	235,8°C Conforme NA NA Positive NA
Essai : Aspect de la solution Acidité Substance apparentées Sulfates Métaux lourds Perte à la dessiccation Cendres sulfuriques	Conforme 0,05 ml < 0,5 % < 500 ppm < 20 ppm 0,08 % 0,02 %	Conforme 0,1 ml < 0,5 % < 500 ppm < 20 ppm 0,25 % 0,05 %	Conforme 0,1 ml < 0,5 % < 500 ppm < 20 ppm 0,17 % 0,03 %
Dosage : Entre 98,5 % et 101,5 % par rapport a la substance desséchée	99,70 %	99,64 %	99,94 %

⁽¹⁴⁾Référence :Ph Eur 6^{ème} édition :01/2008:0267 corrigé 6.0

⁽¹⁵⁾Première identification : A-B-E

⁽¹⁶⁾Deuxième identification : A-C-D-E-F

V.1.2 Analyse des excipients :

V.1.2.1 Analyse de l'arome orange et luctadry poudre :

ANALYSE DE LUCTADRY POUDRE ⁽¹⁷⁾		
Détermination	Numéro d'analyse	
	C 728	C 1200
Caractères : Poudre cristalline, blanche, assez à peu soluble dans l'eau et dans l'alcool, et insoluble dans le chlorure de méthylène et dans l'hexane.	Conforme	Conforme
Identification ⁽¹⁷⁾ : De la Dextrine	Conforme	Conforme
Essai : Humidité Teneur en essence Cendres sulfuriques Indice d'acide	4 % 5,91 % 0,69 % 11,47 %	2,77 % 21 % 0,15 % 12 %

⁽¹⁷⁾ Référence : monographie interne

ANALYSE DE L'AROME ORANGE POUDRE ⁽¹⁸⁾	
Détermination	Numéro d'analyse
	C 1127
Caractères : Poudre jaunâtre, au goût frais et sucré, odeur et fruits : orange + ananas.	Conforme
Caractères : Poudre jaunâtre, au goût frais et sucré, odeur et fruits : orange + ananas.	Conforme
Essai : Chlorure & Sulfate : L'opalescence ne doit pas être plus intense que le témoin . Fer : Aucun précipité bleu ne doit se former.	Conforme Conforme
Teneur en huiles essentielles : Minimum 4 %	6 %

⁽¹⁸⁾ Référence : monographie interne

V.1.2.2 Analyse de l'aspartame :

ANALYSE DE L'ASPARTAME ⁽¹⁹⁾			
Détermination	Numéro d'analyse		
	C 778	C 934	C 1105
Caractères : Poudre cristalline, blanche, légèrement hygroscopique, assez soluble à peu soluble dans l'eau et dans l'alcool, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène et dans l'hexane	Conforme	Conforme	Conforme
Identification ^{(20) (21)} : A. Spectre d'absorption dans l'UV B. Spectre d'absorption dans l'IR C. Par CCM D. Réaction colorée	NA Conforme NA NA	NA Conforme NA NA	NA Conforme NA NA
Essai : Aspect de la solution Conductivité Pouvoir rotatoire spécifique Substances apparentées : <i>Impureté A</i> <i>Impureté C</i> <i>Toute autre impureté</i> Métaux lourds Perte à la dessiccation Cendres sulfuriques	Conforme 21,30 $\mu\text{s.cm}^{-1}$ + 14,95° < 1,50 % < 0,50 % < 1,50 % < 10 ppm 2,27 % 0,06 %	Conforme 21,50 $\mu\text{s.cm}^{-1}$ + 15,25° < 1,50 % < 0,50 % < 1,50 % < 10 ppm 3,11 % 0,07 %	Conforme 19,52 $\mu\text{s.cm}^{-1}$ + 15,61° < 1,50 % < 0,50 % < 1,50 % < 10 ppm 1,93 % 0,04 %
Dosage : Entre 98,0 % et 102,0 % par rapport a la substance desséchée	98,84 %	99,80 %	99,80 %

⁽¹⁹⁾Référence :Ph Eur 6^{ème} édition :01/2008:0973 corrigé 6.0

⁽²⁰⁾Première identification : B

⁽²¹⁾Deuxième identification : A-C-D

V.1.2.3 Analyse du jaune orange S :

ANALYSE DU JAUNE ORANGE S ⁽²²⁾				
Détermination	Numéro d'analyse			
	C 268	C 756	C 910	C1061
Caractères : - Poudre orangée rougeâtre, soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol, insoluble dans l'acétone et dans le - Examinée en lumière UV à 365 nm, la poudre présente une fluorescence rouge orangé. - La solution à 0,1% : orangé vif.	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Identification: A. Spectre d'absorption dans l'UV <u>Solution dans HCl 0,1 N</u> 3 maximums à : 233 ± 5 nm 212 ± 5 nm 480 ± 5 nm <u>Solution dans NaOH 0,1 N</u> 3 maximums à : 250 ± 5 nm 290 ± 5 nm 445 ± 5 nm	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
	234,35 nm	234,49 nm	234,75 nm	Conforme
	313,56 nm	314,05 nm	313,35 nm	Conforme
	480,51 nm	481,80 nm	481,90 nm	Conforme
	251,02 nm	251,00 nm	250,20 nm	Conforme
	287,05 nm	287,65 nm	290,00 nm	Conforme
	445,40 nm	446,20 nm	445,60 nm	Conforme
B. Par CCM	Positive	Positive	Positive	Positive
Essai : Aspect de la solution Colorants apparentés par CCM Produits extractibles par l'éther Produits insoluble dans l'eau Amines primaires aromatiques Baryum Chrome soluble Métaux lourds	Conforme Conforme < 0,2 % < 0,2 % NA NA NA NA	Conforme Conforme < 0,07 % < 0,06 % < 40 ppm < 30 ppm < 50 ppm < 20 ppm	Conforme Conforme 0,07 % 0,06 % < 40 ppm NA NA < 20 ppm	Conforme Conforme 0,5 % 0,2 % < 40 ppm < 30 ppm < 50 ppm < 20 ppm
Dosage : Au min 85,00 % par rapport a la substance desséchée	101,50 %	93,63 %	86,62 %	92,22 %

⁽²²⁾ Référence : Ph Française X^{ème} édition

V.1.2.4 Analyse de lauryl sulfate de sodium :

ANALYSE DE LAURYL SULFATE DE SODIUM (TEXAPON) ⁽²³⁾			
Détermination	Numéro d'analyse		
	C 858	C 939	C 1190
Caractères : Poudre cristalline, blanche, ou sensiblement blanche ou cristaux incolores, ou perles blanches ou sensiblement blanches facilement solubles dans l'eau, pratiquement insolubles dans l'éthanol.	Conforme	Conforme	Conforme
Identification: ^{(24) (25)} A. Réaction des chlorures de baryum B. Réaction (a) du sodium	Conforme Conforme	Conforme Conforme	Conforme Conforme
Essai : Alcalinité Alcool non estérifiés Chlorure de Na et sulfate de Na	0,15 ml 0,064 g < 8,0 %	0,15 ml 0,016 g < 8,0 %	0,10 ml 0,001 g < 8,0 %
Dosage : Entre 95,0 % et 100,5 % par rapport a la substance desséchée	95,00 %	97,40 %	95,30 %

⁽²³⁾ Référence :Ph Eur 6ème édition :01/2008:0098

⁽²⁴⁾ Première identification : A-B

⁽²⁵⁾ Deuxième identification : RAS

V.1.2.5 Analyse du chlorure de sodium :

ANALYSE DU CHLORURE DE SODIUM ⁽²⁶⁾		
Détermination	Numéro d'analyse	
	C 894	C 9325
Caractères : Poudre cristalline, blanche, ou sensiblement blanche ou cristaux incolores, ou perles blanches ou sensiblement blanches facilement solubles dans l'eau, pratiquement insolubles dans l'éthanol.	Conforme	Conforme
Identification: C. Réaction des chlorures D. Réaction du sodium	Positive Positive	Positive Positive
Essai : Aspect de la solution Acidité ou alcalinité Bromure Ferrocyanaures Iodures Nitrites Phosphates Sulfates Aluminium Arsenic Baryum Fer Magnésium et métaux alcalino-terreux Potassium Métaux lourds Perte à la dessiccation Endotoxines bactériennes	Conforme 0,20 ml < 100 ppm Conforme Conforme < 0,01 à 354 < 25 ppm < 200 ppm < 0,2 ppm < 1 ppm Conforme < 0,2 ppm < 100 ppm < 500 ppm < 5 ppm 0,1 % NA	Conforme 0,35 ml < 100 ppm Conforme Conforme < 0,01 à 354 < 25 ppm < 200 ppm NA < 1 ppm Conforme conforme < 100 ppm NA < 5 ppm 0,02 % NA
Dosage : Entre 99,0 % et 100,5 % par rapport a la substance desséchée	99,90 %	100,20 %

⁽²⁶⁾Référence :Ph Eur 6^{ème} édition :01/2008:0193 corrigé 6.0

V.1.2.6 ANALYSE DU SACCHAROSE :

ANALYSE DU SACCHAROSE ⁽²⁷⁾									
Déterminations	Numéro d'analyse								
	C 862	C 891	C 923	C 925	C 957	C 970	C 1009	C 1027	C 1060
Caractères : Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche ou cristaux luisants, incolores ou blancs ou sensiblement blancs, très soluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool, pratiquement insoluble dans l'éthanol.	⁽²⁷⁾ Référence : Ph Eur 6 ^{ème} édition : 01/2009 : 0204 ⁽²⁸⁾ Première identification : A ⁽²⁹⁾ Deuxième identification : B-C								
	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Identification ⁽²⁸⁾ ⁽²⁹⁾ : A. Spectre d'absorption l'IR B. Par CCM C. Réaction sulfate de cuivre	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
	NA NA	NA NA	NA NA	NA NA	NA NA	NA NA	NA NA	NA NA	NA NA
Essai : Aspect de la solution Conductivité Pouvoir rotatoire spécifique Indice de couleur Sucre réducteurs Sulfites (Teneur en SO ₂) Plomb par SAA Perte à la dessiccation	Conforme 25,80 μs.cm ⁻¹ + 66,92° 30,08 Conforme ≤ 10 ppm ≤ 0,5ppm ≤ 0,10 %	Conforme 16,80 μs.cm ⁻¹ + 66,92° 30,08 Conforme ≤ 10 ppm ≤ 0,5ppm ≤ 0,10 %	Conforme 24,60 μs.cm ⁻¹ + 66,40° < 45 Conforme ≤ 10 ppm ≤ 0,5ppm 0,083 %	Conforme 29,02 μs.cm ⁻¹ + 66,40° 30,08 Conforme ≤ 10 ppm ≤ 0,5ppm 0,03 %	Conforme 26,53 μs.cm ⁻¹ + 66,90° 30,08 Conforme ≤ 10 ppm ≤ 0,5ppm 0,095 %	Conforme 24,89 μs.cm ⁻¹ + 66,98° < 45 Conforme ≤ 10 ppm ≤ 0,5ppm 0,03 %	Conforme 24,60 μs.cm ⁻¹ + 66,90° < 45 Conforme ≤ 10 ppm ≤ 0,5 ppm 0,07 %	Conforme 29,22 μs.cm ⁻¹ + 66,66° < 45 Conforme ≤ 10 ppm ≤ 0,5 ppm 0,02 %	Conforme 29,02 μs.cm ⁻¹ + 66,56° < 45 Conforme ≤ 10 ppm ≤ 0,5 ppm 0,03 %

V.2 CONTROLE DES ARTICLES DE CONDITIONNEMENT

V.2.1 Contrôle du triplex :

CONTROLE DU TRIPLEX					
Détermination	Numéro d'analyse				
	7522	7526	7615	7729	7877
Teste : - Absence ou manque de mention importante - Texte illisible	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Laize	200 nm	200 nm	200 nm	200 nm	199 nm
Grammage	118 g/m ²	118 g/m ²	116 g/m ²	118 g/m ²	113 g/m ²
Nuance des couleurs : - Différence légère - Couleurs différentes	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Propreté : - Taches légère - Triplex très sale	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Impression	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Trous et micro trous	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Adhérence PE et combiné papier	0,0057 g	RAS	RAS	RAS	0,001 g
Sens et lisière du triplex	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme

V.2.2 Contrôle des étuis :

CONTROLE DES ETUIS					
Détermination	Numéro d'analyse				
	6087	6421	7515	7608	7727
Nature du support : - Type du carton - Sens de fibre	Conforme Conforme	Conforme Conforme	Conforme Conforme	Conforme Conforme	Conforme Conforme
Vérification du texte	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Dimensions : - Longueur - Largeur - Hauteur	110 mm 75 mm 45 mm	111 mm 75 mm 45 mm	110 mm 75 mm 45 mm	110 mm 75 mm 45 mm	110 mm 75 mm 45 mm
Grammage	274,93 g/m ²	273,33 g/m ²	340,00 g/m ²	327,00 g/m ²	329,00 g/m ²
Couleur	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Collage	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Centrage	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Impression	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Propreté de l'étuis	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Découpage	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Code à barre	NA	NA	Conforme	Conforme	Conforme
Eléments étrangers	NA	NA	Conforme	Conforme	Conforme
Initiales fournisseur	NA	NA	Conforme	Conforme	Conforme

V.2.3 Contrôle des notices :

CONTROLE DES NOTICES					
Détermination	Numéro d'analyse				
	3195	7061	7636	7725	7770
Support	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Texte :					
- Absence ou manque de mentions importantes	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
- Texte illisible	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Dimensions :					
- Largeur	180 mm	179 mm	180 mm	180 mm	180 mm
- Longueur	200 mm	199 mm	200 mm	200 mm	200 mm
Grammage	66 g/m ²	60 g/m ²	62 g/m ²	63 g/m ²	63 g/m ²
Nuance des Couleur :					
- Différence légère	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
- Couleurs différentes	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Impression	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Propreté	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Eléments étrangers	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Initiales fournisseur	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme

V.3 CONTROLE DU PRODUIT

V.3.1 Contrôle du produit semi- œuvre (PSO) :

RESULTATS CONTROLE DU PRODUIT SEMI- ŒUVRE (PSO) ^(1/5)			
Lot concerné	Caractères	Teneur en eau	pH
	Critères d'acceptation		
	Poudre Orange	Limite : 3 %	Limite : 3 ± 0,5
3423	Conforme	0,3698 %	3,14
3425	Conforme	0,3561 %	3,12
3427	Conforme	0,2699 %	3,13
3429	Conforme	0,3288 %	3,14
3431	Conforme	0,3265 %	3,16
3433	Conforme	0,3289 %	3,08
3435	Conforme	0,2951 %	3,10
3437	Conforme	0,3914 %	3,12
3439	Conforme	0,3519 %	3,31
3441	Conforme	0,3628 %	3,27
3443	Conforme	0,3258 %	3,25
3445	Conforme	0,2699 %	3,08
3511	Conforme	0,2951 %	3,14
3513	Conforme	0,3654 %	3,22
3515	Conforme	0,2951 %	3,28
3517	Conforme	0,3914 %	3,39
3519	Conforme	0,3698 %	3,36
3521	Conforme	0,3691 %	3,35
3637	Conforme	0,2619 %	3,29
3639	Conforme	0,2699 %	3,12
3641	Conforme	0,3290 %	3,08
3643	Conforme	0,2982 %	3,08
3645	Conforme	0,3625 %	3,17
3647	Conforme	0,3810 %	3,11
3649	Conforme	0,3621 %	3,24
3651	Conforme	0,3255 %	3,15
3653	Conforme	0,3625 %	3,04
3655	Conforme	0,2659 %	3,02
3657	Conforme	0,3298 %	3,06
3659	Conforme	0,3692 %	3,07
3661	Conforme	0,2994 %	3,10
3709	Conforme	0,3654 %	3,09
3711	Conforme	0,2996 %	3,09
3713	Conforme	0,2900 %	3,09
3715	Conforme	0,2648 %	3,02

RESULTATS CONTROLE DU PRODUIT SEMI- ŒUVRE (PSO) ^(2/5)			
Lot concerné	Caractères	Teneur en eau	pH
	Critères d'acceptation		
	Poudre Orange	Limite : 3 %	Limite : 3 ± 0,5
3717	Conforme	0,3594 %	3,02
3719	Conforme	0,2600 %	3,04
3721	Conforme	0,2900 %	2,97
3723	Conforme	0,3594 %	3,11
3725	Conforme	0,3891 %	3,10
3727	Conforme	0,2954 %	3,06
3729	Conforme	0,3659 %	3,13
3731	Conforme	0,2948 %	3,09
3795	Conforme	0,2911 %	3,15
3797	Conforme	0,2500 %	3,15
3799	Conforme	0,1962 %	3,07
3801	Conforme	0,3321 %	3,31
3803	Conforme	0,2900 %	3,24
3805	Conforme	0,4400 %	3,12
3807	Conforme	0,3200 %	3,10
3809	Conforme	0,2200 %	3,08
3811	Conforme	0,2800 %	3,28
3813	Conforme	0,2900 %	3,19
3815	Conforme	0,2600 %	3,17
3817	Conforme	0,3500 %	3,02
3819	Conforme	0,2400 %	3,17
3821	Conforme	0,4500 %	3,15
3823	Conforme	0,2300 %	3,15
3875	Conforme	0,3600 %	3,11
3877	Conforme	0,2300 %	3,07
3879	Conforme	0,2300 %	3,22
3881	Conforme	0,3500 %	3,13
3883	Conforme	0,2900 %	3,12
3885	Conforme	0,2300 %	3,07
3887	Conforme	0,1400 %	3,09
3889	Conforme	0,5000 %	3,19
3891	Conforme	0,2400 %	3,30
3893	Conforme	0,1900 %	3,12
3895	Conforme	0,2700 %	3,15
3897	Conforme	0,7000 %	3,06
3899	Conforme	0,1500 %	3,00
3901	Conforme	0,2000 %	3,08
3903	Conforme	0,5300 %	3,12
3961	Conforme	0,7000 %	3,10

RESULTATS CONTROLE DU PRODUIT SEMI- ŒUVRE (PSO) ^(3/5)			
Lot concerné	Caractères	Teneur en eau	pH
	Critères d'acceptation		
	Poudre Orange	Limite : 3 %	Limite : 3 ± 0,5
3963	Conforme	0,4700 %	3,35
3965	Conforme	0,7200 %	3,23
3967	Conforme	0,3500 %	3,20
3969	Conforme	0,6000 %	3,10
3971	Conforme	0,3800 %	3,08
3973	Conforme	0,6200 %	3,05
3975	Conforme	0,1700 %	3,08
3977	Conforme	0,2100 %	3,01
3979	Conforme	0,3500 %	3,06
3981	Conforme	0,7000 %	3,06
3983	Conforme	0,2800 %	3,09
3985	Conforme	0,7500 %	3,10
3987	Conforme	0,5700 %	3,07
3989	Conforme	0,4300 %	3,14
4047	Conforme	0,3900 %	3,18
4049	Conforme	0,2700 %	3,12
4051	Conforme	0,6100 %	3,08
4099	Conforme	0,4200 %	3,09
4101	Conforme	0,1600 %	3,12
4103	Conforme	0,7400 %	3,42
4105	Conforme	0,3100 %	3,41
4107	Conforme	0,2700 %	3,15
4109	Conforme	0,2100 %	3,19
4111	Conforme	0,2100 %	3,11
4113	Conforme	0,3500 %	3,09
4115	Conforme	0,4500 %	3,27
4117	Conforme	0,2700 %	3,35
4119	Conforme	0,5300 %	3,30
4121	Conforme	0,2200 %	3,28
4123	Conforme	0,3800 %	3,28
4125	Conforme	0,1600 %	3,22
4127	Conforme	0,1700 %	3,27
4183	Conforme	0,3500 %	3,28
4185	Conforme	0,7300 %	3,29
4187	Conforme	0,2900 %	3,30
4189	Conforme	0,3400 %	3,23
4191	Conforme	0,4900 %	3,36
4193	Conforme	0,3500 %	3,29

RESULTATS CONTROLE DU PRODUIT SEMI- ŒUVRE (PSO) ^(4/5)			
Lot concerné	Caractères	Teneur en eau	pH
	Critères d'acceptation		
	Poudre Orange	Limite : 3 %	Limite : 3 ± 0,5
4195	Conforme	0,5800 %	3,32
4197	Conforme	0,3700 %	3,37
4199	Conforme	0,2500 %	3,44
4201	Conforme	0,2800 %	3,32
4203	Conforme	0,3700 %	3,29
4205	Conforme	0,2100 %	3,41
4641	Conforme	0,2100 %	3,21
4643	Conforme	0,1800 %	3,15
4645	Conforme	0,5500 %	3,19
4647	Conforme	0,3200 %	3,20
4649	Conforme	0,2100 %	3,10
4875	Conforme	0,2000 %	3,08
4877	Conforme	0,1300 %	3,17
4879	Conforme	0,2200 %	3,12
4881	Conforme	0,3500 %	3,13
4883	Conforme	0,2900 %	3,17
4941	Conforme	0,3100 %	3,18
4943	Conforme	0,3100 %	3,20
4945	Conforme	0,2500 %	3,17
4947	Conforme	0,2100 %	3,20
5009	Conforme	0,1500 %	3,23
5011	Conforme	0,1700 %	3,36
5013	Conforme	0,3100 %	3,19
5015	Conforme	0,2600 %	3,17
5071	Conforme	0,7000 %	3,34
5073	Conforme	0,1400 %	3,21
5075	Conforme	0,3200 %	3,22
5077	Conforme	0,3900 %	3,15
5079	Conforme	0,2100 %	3,18
5331	Conforme	0,2500 %	3,17
5333	Conforme	0,1700 %	3,18
5335	Conforme	0,3200 %	3,02
5337	Conforme	0,5000 %	3,00
5351	Conforme	0,1800 %	3,13
5353	Conforme	0,5200 %	3,10
5385	Conforme	0,2300 %	3,09
5387	Conforme	0,2800 %	3,09
5389	Conforme	0,2000 %	3,11

RESULTATS CONTROLE DU PRODUIT SEMI- ŒUVRE (PSO) ^(5/5)			
Lot concerné	Caractères	Teneur en eau	pH
	Critères d'acceptation		
	Poudre Orange	Limite : 3 %	Limite : 3 ± 0,5
5391	Conforme	0,3300 %	3,11
5393	Conforme	0,1700 %	3,09
5427	Conforme	0,1700 %	3,11
5429	Conforme	0,2300 %	3,17
5431	Conforme	0,1400 %	3,14
5433	Conforme	0,1800 %	3,16
5435	Conforme	0,2200 %	3,16
5499	Conforme	0,3200 %	3,22
5501	Conforme	0,3500 %	3,17
5541	Conforme	0,2100 %	3,14
5543	Conforme	0,1100 %	3,19
5545	Conforme	0,7000 %	3,16
5547	Conforme	0,6700 %	3,25
5549	Conforme	0,2800 %	3,10

V.3.2 Contrôle du produit semi-fini (PSF) :

RESULTATS CONTROLE DU PRODUIT SEMI-FINI (PSF) ^(1/5)			
Lot concerné	Caractères	Poids unitaire	Uniformité du Poids
	Critères d'acceptation		
	Poudre Orange	(10 ± 7,5 %) g	Conformité
3423	Conforme	10,0162 g	Conforme
3425	Conforme	10,2000 g	Conforme
3427	Conforme	10,0581 g	Conforme
3429	Conforme	10,0781 g	Conforme
3431	Conforme	10,0526 g	Conforme
3433	Conforme	10,1096 g	Conforme
3435	Conforme	10,1887 g	Conforme
3437	Conforme	10,0934 g	Conforme
3439	Conforme	10,1206 g	Conforme
3441	Conforme	10,1803 g	Conforme
3443	Conforme	10,0799 g	Conforme
3445	Conforme	10,1237 g	Conforme
3511	Conforme	10,0022 g	Conforme
3513	Conforme	10,0165 g	Conforme
3515	Conforme	10,0165 g	Conforme
3517	Conforme	09,9722 g	Conforme

RESULTATS CONTROLE DU PRODUIT SEMI-FINI (PSF) ^(2/5)			
Lot concerné	Caractères	Poids unitaire	Uniformité du Poids
	Critères d'acceptation		
	Poudre Orange	(10 ± 7,5 %) g	Conformité
3519	Conforme	10,0297 g	Conforme
3521	Conforme	10,0821 g	Conforme
3637	Conforme	10,0591 g	Conforme
3639	Conforme	10,1155 g	Conforme
3641	Conforme	10,1134 g	Conforme
3643	Conforme	10,1279 g	Conforme
3645	Conforme	10,0833 g	Conforme
3647	Conforme	10,1135 g	Conforme
3649	Conforme	10,0203 g	Conforme
3651	Conforme	10,0218 g	Conforme
3653	Conforme	09,9678 g	Conforme
3655	Conforme	09,8922 g	Conforme
3657	Conforme	10,0098 g	Conforme
3659	Conforme	10,1532 g	Conforme
3661	Conforme	10,0737 g	Conforme
3709	Conforme	09,9602 g	Conforme
3711	Conforme	10,1441 g	Conforme
3713	Conforme	10,1206 g	Conforme
3715	Conforme	10,0902 g	Conforme
3717	Conforme	10,1018 g	Conforme
3719	Conforme	10,0885 g	Conforme
3721	Conforme	09,9855 g	Conforme
3723	Conforme	10,0150 g	Conforme
3725	Conforme	10,0055 g	Conforme
3727	Conforme	10,0589 g	Conforme
3729	Conforme	10,0061 g	Conforme
3731	Conforme	10,0462 g	Conforme
3795	Conforme	10,0067 g	Conforme
3797	Conforme	10,0906 g	Conforme
3799	Conforme	10,0048 g	Conforme
3801	Conforme	10,0573 g	Conforme
3803	Conforme	09,9221 g	Conforme
3805	Conforme	10,1073 g	Conforme
3807	Conforme	09,9631 g	Conforme
3809	Conforme	10,0874 g	Conforme
3811	Conforme	10,0248 g	Conforme
3813	Conforme	10,0632 g	Conforme
3815	Conforme	10,1403 g	Conforme

RESULTATS CONTROLE DU PRODUIT SEMI-FINI (PSF) ^(3/5)			
Lot concerné	Caractères	Poids unitaire	Uniformité du Poids
	Critères d'acceptation		
	Poudre Orange	(10 ± 7,5 %) g	Conformité
3817	Conforme	10,0347 g	Conforme
3819	Conforme	10,0706 g	Conforme
3821	Conforme	10,1618 g	Conforme
3823	Conforme	10,1571 g	Conforme
3875	Conforme	10,0809 g	Conforme
3877	Conforme	10,1007 g	Conforme
3879	Conforme	09,9683 g	Conforme
3881	Conforme	10,0395 g	Conforme
3883	Conforme	10,0170 g	Conforme
3885	Conforme	10,0512 g	Conforme
3887	Conforme	10,0222 g	Conforme
3889	Conforme	10,1152 g	Conforme
3891	Conforme	09,9719 g	Conforme
3893	Conforme	10,0418 g	Conforme
3895	Conforme	10,2212 g	Conforme
3897	Conforme	10,0333 g	Conforme
3899	Conforme	10,0195 g	Conforme
3901	Conforme	10,0539 g	Conforme
3903	Conforme	10,1111 g	Conforme
3961	Conforme	10,1372 g	Conforme
3963	Conforme	10,1025 g	Conforme
3965	Conforme	10,1521 g	Conforme
3967	Conforme	10,0796 g	Conforme
3969	Conforme	10,0151 g	Conforme
3971	Conforme	09,9893 g	Conforme
3973	Conforme	10,0498 g	Conforme
3975	Conforme	09,9788 g	Conforme
3977	Conforme	10,0686 g	Conforme
3979	Conforme	10,0122 g	Conforme
3981	Conforme	09,9777 g	Conforme
3983	Conforme	10,0470 g	Conforme
3985	Conforme	09,9661 g	Conforme
3987	Conforme	10,0045 g	Conforme
3989	Conforme	09,9472 g	Conforme
4047	Conforme	09,9182 g	Conforme
4049	Conforme	10,1007 g	Conforme
4051	Conforme	10,1521 g	Conforme
4099	Conforme	10,0650 g	Conforme

RESULTATS CONTROLE DU PRODUIT SEMI-FINI (PSF) ^(4/5)			
Lot concerné	Caractères	Poids unitaire	Uniformité du Poids
	Critères d'acceptation		
	Poudre Orange	(10 ± 7,5 %) g	Conformité
4101	Conforme	09,9984 g	Conforme
4103	Conforme	09,9759 g	Conforme
4105	Conforme	09,9222 g	Conforme
4107	Conforme	10,1812 g	Conforme
4109	Conforme	09,9869 g	Conforme
4111	Conforme	09,9198 g	Conforme
4113	Conforme	09,9587 g	Conforme
4115	Conforme	10,1007 g	Conforme
4117	Conforme	09,9844 g	Conforme
4119	Conforme	09,9380 g	Conforme
4121	Conforme	09,9400 g	Conforme
4123	Conforme	10,0621 g	Conforme
4125	Conforme	09,9977 g	Conforme
4127	Conforme	10,1555 g	Conforme
4183	Conforme	10,0017 g	Conforme
4185	Conforme	10,0106 g	Conforme
4187	Conforme	10,0450 g	Conforme
4189	Conforme	09,9778 g	Conforme
4191	Conforme	10,0275 g	Conforme
4193	Conforme	10,0112 g	Conforme
4195	Conforme	10,0056 g	Conforme
4197	Conforme	10,0601 g	Conforme
4199	Conforme	09,9993 g	Conforme
4201	Conforme	10,0040 g	Conforme
4203	Conforme	10,0805 g	Conforme
4205	Conforme	09,9591 g	Conforme
4641	Conforme	09,9650 g	Conforme
4643	Conforme	09,9333 g	Conforme
4645	Conforme	10,0252 g	Conforme
4647	Conforme	10,0179 g	Conforme
4649	Conforme	09,9836 g	Conforme
4875	Conforme	10,0510 g	Conforme
4877	Conforme	10,0025 g	Conforme
4879	Conforme	10,0884 g	Conforme
4881	Conforme	09,9603 g	Conforme
4883	Conforme	10,0332 g	Conforme
4941	Conforme	09,9807 g	Conforme
4943	Conforme	09,9285 g	Conforme

RESULTATS CONTROLE DU PRODUIT SEMI-FINI (PSF) ^(5/5)			
Lot concerné	Caractères	Poids unitaire	Uniformité du Poids
	Critères d'acceptation		
	Poudre Orange	(10 ± 7,5 %) g	Conformité
4945	Conforme	10,0869 g	Conforme
4947	Conforme	09,9875 g	Conforme
5009	Conforme	09,9923 g	Conforme
5011	Conforme	09,9425 g	Conforme
5013	Conforme	09,9956 g	Conforme
5015	Conforme	09,9804 g	Conforme
5071	Conforme	10,0041 g	Conforme
5073	Conforme	09,9672 g	Conforme
5075	Conforme	10,0490 g	Conforme
5077	Conforme	10,0563 g	Conforme
5079	Conforme	09,9707 g	Conforme
5331	Conforme	09,9873 g	Conforme
5333	Conforme	09,9743 g	Conforme
5335	Conforme	09,9525 g	Conforme
5337	Conforme	10,0368 g	Conforme
5351	Conforme	09,9992 g	Conforme
5353	Conforme	09,9688 g	Conforme
5385	Conforme	10,0692 g	Conforme
5387	Conforme	09,9841 g	Conforme
5389	Conforme	10,1047 g	Conforme
5391	Conforme	09,9767 g	Conforme
5393	Conforme	10,0174 g	Conforme
5427	Conforme	10,0043 g	Conforme
5429	Conforme	09,9703 g	Conforme
5431	Conforme	10,0252 g	Conforme
5433	Conforme	10,0737 g	Conforme
5435	Conforme	10,0025 g	Conforme
5499	Conforme	10,0149 g	Conforme
5501	Conforme	10,0862 g	Conforme
5541	Conforme	10,1038 g	Conforme
5543	Conforme	10,0239 g	Conforme
5545	Conforme	10,0225 g	Conforme
5547	Conforme	09,9556 g	Conforme
5549	Conforme	10,0285 g	Conforme

V.3.3 Dosage des principes actifs du produit semi-fini (PSF) :

RESULTATS DU DOSAGE DES PRINCIPES ACTIFS DU PRODUIT SEMI-FINI (PSF) ^(1/7)						
Lot concerné	Acide ascorbique	Caféine	Paracétamol	Pseudoéphédrine HCl	Chlorphénamine maléate	Ibuprofène
	Critères d'acceptation / Sachet					
	300 mg	25 mg	400 mg	50 mg	4 mg	200 mg
	± 10 %					
3423	306,80	24,60	364,20	45,60	4,33	199,40
3425	318,00	24,80	370,10	49,10	4,31	190,20
3427	312,00	24,30	365,70	48,00	4,32	198,00
3429	313,10	27,10	410,00	48,10	3,79	208,30
3431	314,10	27,30	416,30	48,00	3,75	200,00
3433	308,80	25,40	364,10	47,10	4,32	194,10
3435	318,90	26,20	373,40	46,30	4,13	211,20
3437	308,20	25,20	374,40	47,40	4,18	199,40
3439	311,80	25,10	366,40	48,90	4,29	211,90
3441	318,70	27,30	392,20	48,10	3,72	213,30
3443	315,60	26,90	389,00	47, 30	3,69	195,40
3445	317,10	26,90	401,10	49,00	4,03	200,70
3511	314,90	26,90	387,60	47,10	3,78	194,90
3513	315,40	27,00	391,30	50,50	4,17	184,10
3515	312,20	24,80	375,60	49,60	3,75	185,60
3517	317,90	23,20	361,90	46,40	4,12	207,10
3519	310,40	24,80	375,70	48,20	4,20	193,40
3521	310,50	25,50	370,80	49,70	4,09	210,40
3637	319,60	25,80	414,40	47,70	3,63	194,20
3639	308,80	23,60	368,10	46,40	4,12	183,90
3641	321,40	23,50	369,50	46,90	4,20	187,10
3643	315,50	26,00	412,80	51,90	3,65	199,80
3645	306,30	22,80	367,50	45,60	4,39	182,80

RESULTATS DU DOSAGE DES PRINCIPES ACTIFS DU PRODUIT SEMI-FINI (PSF) ^(2/7)						
Lot concerné	Acide ascorbique	Caféine	Paracétamol	Pseudoéphédrine HCl	Chlorphénamine maléate	Ibuprofène
	Critères d'acceptation / Sachet					
	300 mg	25 mg	400 mg	50 mg	4 mg	200 mg
	± 10%					
3647	324,30	24,40	405,70	47,60	4,32	199,80
3649	315,80	23,00	362,40	46,80	4,33	197,90
3651	314,50	26,70	398,80	46,20	3,96	204,20
3653	307,50	26,00	396,50	51,10	4,35	217,30
3655	310,00	26,40	393,20	49,60	4,32	216,40
3657	314,00	26,60	396,00	50,90	3,73	210,60
3659	328,10	23,20	375,50	46,80	4,04	202,60
3661	321,20	22,70	369,40	51,30	3,78	187,40
3709	312,20	23,70	376,20	51,50	3,74	185,80
3711	319,70	24,20	388,70	51,00	3,75	191,30
3713	326,70	25,60	406,90	51,20	4,29	211,20
3715	320,00	24,90	395,60	49,10	4,37	198,40
3717	294,70	23,30	372,40	46,80	4,10	184,00
3719	298,80	23,10	372,50	46,40	4,22	186,90
3721	297,70	22,70	367,80	46,00	3,94	190,20
3723	304,90	24,00	363,60	50 ,90	3,63	182,00
3725	304,50	23,70	362,50	45,40	4,36	198,50
3727	299,80	23,70	363,90	48,50	4,33	183,10
3729	321,30	23,60	368,50	47,00	4,31	190,30
3731	313,30	23,50	369,70	46,50	3,87	184,50
3795	310,60	23,00	362,70	45,80	4,10	181,30
3797	308,50	23,20	375,70	51,70	3,64	209,30
3799	308,20	22,90	369,20	46,20	3,90	211,60
3801	296,50	22,50	364,70	46,30	4,18	182,60

RESULTATS DU DOSAGE DES PRINCIPES ACTIFS DU PRODUIT SEMI-FINI (PSF) ^(3/7)						
Lot concerné	Acide ascorbique	Caféine	Paracétamol	Pseudoéphédrine HCl	Chlorphénamine maléate	Ibuprofène
	Critères d'acceptation / Sachet					
	300 mg	25 mg	400 mg	50 mg	4 mg	200 mg
	± 10%					
3803	304,90	24,80	383,70	46,20	4,24	182,80
3805	305,90	25,00	390,20	48,90	3,68	188,60
3807	303,70	24,70	381,50	47,50	3,61	216,80
3809	305,50	25,20	392,30	46,20	3,80	186,60
3811	317,50	23,40	363,30	47,00	3,87	184,00
3813	324,90	23,80	366,20	47,20	3,92	193,00
3815	309,70	24,80	374,40	48,60	3,98	192,90
3817	312,30	25,50	389,90	48,40	3,84	216,90
3819	307,30	24,70	428,50	46,20	4,03	218,00
3821	315,60	26,30	394,00	46,50	3,95	216,40
3823	321,20	25,20	373,80	46,30	4,01	213,20
3875	315,30	25,40	387,60	47,70	4,05	219,10
3877	313,20	25,10	368,90	49,60	4,11	218,30
3879	314,90	26,00	392,00	47,70	4,06	216,10
3881	318,80	25,10	390,20	47,60	4,06	210,60
3883	284,80	25,90	394,10	48,10	3,97	218,50
3885	320,10	25,50	397,00	48,00	4,06	211,30
3887	282,70	25,20	382,70	47,00	4,24	213,40
3889	287,00	24,10	365,50	49,00	3,82	219,70
3891	318,90	24,10	372,90	48,30	3,71	195,90
3893	313,40	23,70	363,00	46,20	4,36	199,20
3895	329,50	25,70	392,80	46,20	4,36	191,80
3897	308,80	23,80	365,00	46,10	4,37	181,80
3899	307,80	23,80	364,90	51,20	3,68	182,50

RESULTATS DU DOSAGE DES PRINCIPES ACTIFS DU PRODUIT SEMI-FINI (PSF) ^(4/7)						
Lot concerné	Acide ascorbique	Caféine	Paracétamol	Pseudoéphédrine HCl	Chlorphénamine maléate	Ibuprofène
	Critères d'acceptation / Sachet					
	300 mg	25 mg	400 mg	50 mg	4 mg	200 mg
	± 10%					
3901	315,00	24,00	365,40	50,70	3,64	200,90
3903	313,50	24,10	366,10	51,20	3,66	199,30
3961	313,70	23,90	368,00	47,50	4,17	201,80
3963	314,00	23,40	371,50	47,30	4,17	210,90
3965	312,50	23,40	370,70	47,30	4,37	214,10
3967	324,10	23,70	374,60	45,70	4,18	214,20
3969	292,40	24,40	364,10	45,40	4,03	218,60
3971	317,20	23,40	366,20	45,10	4,26	217,90
3973	304,40	26,20	389,30	46,20	3,89	215,20
3975	307,60	23,70	383,70	50,30	3,67	182,70
3977	311,40	23,20	386,10	50,20	3,67	184,90
3979	328,90	25,30	391,10	47,20	4,12	215,20
3981	304,20	24,40	388,50	50,70	3,71	182,40
3983	300,50	25,80	415,50	46,30	4,19	217,60
3985	294,50	25,50	410,90	46,60	4,20	217,60
3987	289,60	25,30	410,90	46,20	4,17	215,80
3989	306,90	22,80	372,00	47,90	4,06	182,70
4047	304,00	24,90	391,00	45,30	4,35	210,50
4049	280,20	24,10	365,20	48,40	4,10	203,40
4051	314,70	26,40	395,00	48,00	4,38	210,10
4099	314,80	27,40	438,00	45,50	4,22	217,90
4101	311,20	25,90	381,90	47,40	4,34	216,10
4103	309,10	26,10	393,60	47,30	4,32	216,40
4105	308,40	26,10	394,00	47,30	4,32	207,10

RESULTATS DU DOSAGE DES PRINCIPES ACTIFS DU PRODUIT SEMI-FINI (PSF) ^(5/7)						
Lot concerné	Acide ascorbique	Caféine	Paracétamol	Pseudoéphédrine HCl	Chlorphénamine maléate	Ibuprofène
	Critères d'acceptation / Sachet					
	300 mg	25 mg	400 mg	50 mg	4 mg	200 mg
	± 10%					
4107	329,60	24,70	367,00	46,90	3,77	217,60
4109	322,60	24,30	361,50	45,80	3,68	181,60
4111	322,30	24,30	360,10	46,60	4,31	206,60
4113	322,70	24,30	360,80	47,40	4,32	185,60
4115	308,00	26,10	383,10	46,60	3,61	180,70
4117	318,60	26,00	382,00	46,60	3,69	195,30
4119	309,90	25,70	385,40	47,10	4,27	207,20
4121	310,20	25,70	384,20	46,80	4,23	206,00
4123	314,90	27,40	376,00	49,80	4,01	215,30
4125	288,50	25,60	363,20	49,80	4,27	214,20
4127	298,90	24,80	365,90	49,50	4,27	214,20
4183	301,50	25,70	364,00	49,30	4,04	217,60
4185	328,10	23,90	360,70	49,20	4,03	182,80
4187	280,70	27,30	365,80	49,70	4,16	188,80
4189	304,60	23,20	365,60	49,40	4,10	215,70
4191	327,40	24,90	364,30	49,70	4,19	194,70
4193	319,60	27,10	365,40	49,50	4,12	181,90
4195	296,60	25,40	368,10	49,50	4,09	192,60
4197	328,60	23,20	375,90	51,00	4,15	212,00
4199	298,50	26,00	373,10	49,40	4,15	193,00
4201	299,30	22,80	363,30	50,20	4,06	202,40
4203	299,00	26,80	365,90	49,70	4,10	216,20
4205	299,30	22,80	363,90	50,50	4,10	211,20
4641	304,30	27,20	417,10	47,30	3,77	218,40

RESULTATS DU DOSAGE DES PRINCIPES ACTIFS DU PRODUIT SEMI-FINI (PSF) ^(6/7)						
Lot concerné	Acide ascorbique	Caféine	Paracétamol	Pseudoéphédrine HCl	Chlorphénamine maléate	Ibuprofène
	Critères d'acceptation / Sachet					
	300 mg	25 mg	400 mg	50 mg	4 mg	200 mg
	± 10%					
4643	304,10	27,10	420,20	46,50	3,74	216,50
4645	307,70	27,40	418,90	47,70	3,95	218,40
4647	312,80	23,30	366,60	47,00	4,12	181,70
4649	304,10	23,50	371,50	47,10	4,29	183,10
4875	319,60	23,10	392,10	52,40	4,13	216,20
4877	315,30	22,50	388,90	52,00	4,09	217,90
4879	324,30	23,00	395,40	50,40	3,90	216,40
4881	280,10	25,10	416,10	49,30	3,84	217,90
4883	282,80	25,30	418,60	49,60	3,86	217,40
4941	310,00	24,10	408,30	45,50	4,37	214,80
4943	297,20	27,10	429,50	47,10	4,35	217,60
4945	295,60	27,10	428,80	48,20	4,38	219,60
4947	304,30	26,80	424,10	47,20	4,34	219,50
5009	308,40	24,60	398,60	47,00	3,91	219,40
5011	300,30	24,50	395,80	45,80	3,85	213,00
5013	308,80	25,10	407,10	49,30	4,12	219,80
5015	305,10	24,00	393,00	45,10	3,71	219,50
5071	308,80	23,70	390,80	45,30	3,74	217,30
5073	308,30	23,80	397,60	45,10	3,95	218,50
5075	323,50	22,90	364,30	50,90	3,88	189,50
5077	322,40	22,80	363,00	52,50	3,76	189,60
5079	321,10	22,70	361,40	50, 20	3,73	185,40
5331	311,50	23,10	363,20	46,30	4,38	194,30
5333	325,90	24,80	393,10	47,50	4,29	180,10

RESULTATS DU DOSAGE DES PRINCIPES ACTIFS DU PRODUIT SEMI-FINI (PSF) ⁽⁷⁷⁾						
Lot concerné	Acide ascorbique	Caféine	Paracétamol	Pseudoéphédrine HCl	Chlorphénamine maléate	Ibuprofène
	Critères d'acceptation / Sachet					
	300 mg	25 mg	400 mg	50 mg	4 mg	200 mg
	± 10 %					
5335	326,60	25,60	401,50	49,00	4,35	184,10
5337	326,20	24,70	386,80	48,40	4,35	200,10
5351	325,80	24,90	394,60	48,10	4,16	217,30
5353	325,90	24,80	393,10	47,80	4,29	180,10
5385	326,80	23,60	375,60	48,80	4,21	182,70
5387	323,10	26,00	390,50	47,80	4,35	216,60
5389	318,80	23,00	365,40	48,00	4,35	218,30
5391	328,10	23,60	398,90	51,40	4,28	215,20
5393	328,20	23,70	376,40	48,40	4,38	214,20
5427	323,10	23,60	362,60	49,30	4,32	204,10
5429	308,40	25,10	405,90	46,30	4,37	190,70
5431	320,50	25,30	409,70	49,30	4,28	198,90
5433	326,60	26,40	415,00	47,90	4,35	194,60
5435	323,50	26,10	427,90	48,80	4,38	192,60
5499	328,40	25,40	420,80	48,40	4,38	199,50
5501	328,80	26,80	428,90	46,90	4,36	218,20
5541	328,70	24,60	422,50	50,70	4,38	217,90
5543	315,40	24,80	387,90	48,30	4,24	193,80
5545	324,40	24,70	385,40	47,60	4,37	181,00
5547	308,40	23,60	369,70	47,30	4,34	183,30
5549	325,20	24,70	385,30	48,10	4,20	212,20

V.3.4 Contrôle microbiologique du produit semi-fini (PSF) :

RESULTATS CONTROLE MICROBIOLOGIQUE DU PRODUIT SEMI-FINI (PSF)			
Lot concerné	DGAT ⁽³⁰⁾	DMLT ⁽³¹⁾	Escherichia coli
	Critères d'acceptation		
	$\leq 10^3$ UFC / g	$\leq 10^3$ UFC / g	Absence / g
Du 3423 à 5429	NA	NA	NA
5431	00	00	Absence
5435	00	00	Absence
5499	00	00	Absence
5501	00	00	Absence
5541	20	00	Absence
5543	00	00	Absence
5545	00	00	Absence
5547	00	00	Absence
5549	00	00	Absence

⁽³⁰⁾ *Dénombrement des germes aérobies totaux*

⁽³¹⁾ *Dénombrement des moisissures et levures totales*

V.3.5 Contrôle et analyse du produit fini (PF) :

RESULTATS CONTROLE ET ANALYSE DU PRODUIT FINI (PF)			
Lot concerné	Date de péremption	PPM ⁽³²⁾	Notice/Sachets
	Critères d'acceptation		
	Fabrication + 3 ans	PPM = 22,00 DH	(1 Notice / 10 sachets)
Tous les lots	Conformes	Conformes	Conformes

⁽³²⁾ *Prix Public Marocain*

V.3.6 Contrôle de stabilité du produit fini (PF) :

V.3.6.1 Etude de stabilité des paramètres physico-chimiques :

RESULTATS DE STABILITE DES PARAMETRES PHYSICO-CHIMIQUES					
LOT INDUSTRIEL NUMERO : 8427					
Durée du stockage (Mois)	Caractère	Teneur en eau	pH	Impuretés	
	Critères d'acceptation				
	Poudre orange	≤ 3 %	2,5 à 3,5	Principales ≤ 5%	Autres ≤ 3%
CONDITION DU STOCKAGE (T°C & RH%) : RAS					
Initial	Conforme	0,6286 %	3,01	Absence	Absence
CONDITION DU STOCKAGE (T°C & RH%) : 40° C / 75 %					
01	Conforme	0,6761 %	3,02	Absence	Absence
02	Conforme	0,6694 %	3,02	Absence	Absence
03	Conforme	0,6812 %	3,02	Absence	Absence
06	Conforme	0,6851 %	3,00	Absence	Absence
CONDITION DU STOCKAGE (T°C & RH%) : 25° C / 60 %					
03	Conforme	0,6784 %	3,01	Absence	Absence
06	Conforme	0,6869 %	3,02	Absence	Absence
09	Conforme	0,6987 %	3,02	Absence	Absence
12	Conforme	0,7187 %	3,01	Absence	Absence
18	Conforme	0,7325 %	3,11	Absence	Absence
24	Conforme	0,8172 %	3,17	Absence	Absence
36	En cours	En cours	En cours	En cours	En cours

RESULTATS DE STABILITE DES PARAMETRES PHYSICO-CHIMIQUES					
LOT INDUSTRIEL NUMERO : 8429					
Durée du stockage (Mois)	Caractère	Teneur en eau	pH	Impuretés	
	Critères d'acceptation				
	Poudre orange	≤ 3 %	2,5 à 3,5	Principales ≤ 5%	Autres ≤ 3%
CONDITION DU STOCKAGE (T°C & RH%) : RAS					
Initial	Conforme	0,6296 %	3,01	Absence	Absence
CONDITION DU STOCKAGE (T°C & RH%) : 40° C / 75 %					
01	Conforme	0,6687 %	3,01	Absence	Absence
02	Conforme	0,6701 %	3,02	Absence	Absence
03	Conforme	0,6841 %	3,00	Absence	Absence
06	Conforme	0,7112 %	3,02	Absence	Absence
CONDITION DU STOCKAGE (T°C & RH%) : 25° C / 60 %					
03	Conforme	0,6779 %	3,01	Absence	Absence
06	Conforme	0,6933 %	3,01	Absence	Absence
09	Conforme	0,7145 %	3,02	Absence	Absence
12	Conforme	0,7231 %	3,01	Absence	Absence
18	Conforme	0,7437 %	3,21	Absence	Absence
24	Conforme	0,8155 %	3,22	Absence	Absence
36	En cours	En cours	En cours	En cours	En cours

V.3.6.2 étude de stabilité des teneurs en principes actifs :

RESULTATS ETUDE DE STABILITE DES TENEURS EN PRINCIPES ACTIFS						
LOT INDUSTRIEL NUMERO : 8427						
Durée du stockage (Mois)	Paracétamol	Ibuprofène	Acide ascorbique	Chloramphénamine maléate	Pseudoéphédrine	Caféine
	Critères d'acceptation en (mg/ sachets)					
	LSC: 360 mg LSC: 440 mg	LSC: 180 mg LSC: 220 mg	LSC: 270 mg LSC: 330 mg	LSC: 3,60 mg LSC: 4,40 mg	LSC: 45,00 mg LSC: 55,00 mg	LSC: 22,50 mg LSC: 27,50 mg
CONDITION DU STOCKAGE (T°C & RH%) : RAS						
Initial	398,68 mg	200,20 mg	304,34 mg	4,07 mg	52,20 mg	25,02 mg
CONDITION DU STOCKAGE (T°C & RH%) : 40° C / 75 %						
01	401,21 mg	200,00 mg	313,91 mg	4,12 mg	50,98 mg	25,29 mg
02	401,06 mg	200,00 mg	312,21 mg	4,11 mg	50,81 mg	25,53 mg
03	404,56 mg	200,00 mg	310,95 mg	4,05 mg	50,80 mg	25,83 mg
06	403,23 mg	199,70 mg	303,88 mg	4,05 mg	50,83 mg	26,40 mg
CONDITION DU STOCKAGE (T°C & RH%) : 25° C / 60 %						
03	406,29 mg	199,90 mg	311,12 mg	4,10 mg	50,59 mg	26,43 mg
06	407,03 mg	199,80 mg	304,68 mg	4,11 mg	50,49 mg	25,82 mg
09	402,33 mg	199,70 mg	308,83 mg	4,10 mg	50,73 mg	25,71 mg
12	400,27 mg	198,50 mg	304,60 mg	4,08 mg	50,72 mg	25,20 mg
18	387,06 mg	196,29 mg	301,54 mg	3,93 mg	47,79 mg	24,67 mg
24	399,41 mg	193,25 mg	306,37 mg	3,93 mg	49,60 mg	24,41 mg
36	En cours	En cours	En cours	En cours	En cours	En cours

RESULTATS ETUDE DE STABILITE DES TENEURS EN PRINCIPES ACTIFS						
LOT INDUSTRIEL NUMERO : 8429						
Durée du stockage (Mois)	Paracétamol	Ibuprofène	Acide ascorbique	Chloramphénamine maléate	Pseudoéphédrine	Caféine
	Critères d'acceptation en (mg/ sachets)					
	LSC: 360 mg LSC: 440 mg	LSC: 180 mg LSC: 220 mg	LSC: 270 mg LSC: 330 mg	LSC: 3,60 mg LSC: 4,40 mg	LSC: 45,00 mg LSC: 55,00 mg	LSC: 22,50 mg LSC: 27,50 mg
NUMERO DE LOT : 8429 CONDITION DU STOCKAGE (T°C & RH%) : RAS						
Initial	388,35 mg	201,10 mg	303,34 mg	3,99 mg	52,40 mg	25,12 mg
NUMERO DE LOT : 8429 CONDITION DU STOCKAGE (T°C & RH%) : 40° C / 75 %						
01	401,01 mg	200,10 mg	311,76 mg	4,13 mg	50,65 mg	24,96 mg
02	400,28 mg	200,00 mg	311,72 mg	4,10 mg	50,62 mg	24,75 mg
03	396,85 mg	199,90 mg	307,84 mg	4,10 mg	50,12 mg	23,75 mg
06	392,03 mg	199,80 mg	301,77 mg	4,10 mg	50,16 mg	25,22 mg
NUMERO DE LOT : 8429 CONDITION DU STOCKAGE (T°C & RH%) : 25° C / 60 %						
03	401,26 mg	199,90 mg	309,86 mg	4,06 mg	50,25 mg	26,19 mg
06	399,28 mg	199,80 mg	314,64 mg	4,03 mg	50,14 mg	25,81 mg
09	399,87 mg	199,60 mg	307,17 mg	4,03 mg	50,12 mg	25,28 mg
12	399,28 mg	196,30 mg	302,12 mg	4,02 mg	50,02 mg	25,16 mg
18	391,57 mg	196,21 mg	304,38 mg	4,02 mg	47,91 mg	24,59 mg
24	406,16 mg	194,49 mg	298,77 mg	3,97 mg	49,63 mg	24,89 mg
36	En cours	En cours	En cours	En cours	En cours	En cours

V.3.6.3 Test de propreté microbiologique :

RESULTATS DU TEST DE PROPLETE MICROBIOLOGIQUE			
LOT INDUSTRIEL NUMERO : 8427			
Durée du stockage (Mois)	Pour les bactéries	Pour les fongis	<i>Escherichia coli</i> <i>Salmonella typhimurium</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Staphylococcus aureus</i>
	Critères d'acceptation		
	$\leq 10^3$ UFC/g	$\leq 10^2$ UFC/g	Absence
CONDITION DU STOCKAGE (T°C & RH%) : RAS			
Initial	Absence	Absence	Absence
CONDITION DU STOCKAGE (T°C & RH%) : 40° C / 75 %			
Initial	Absence	Absence	Absence
01	Absence	Absence	Absence
02	Absence	Absence	Absence
03	Absence	Absence	Absence
06	Absence	Absence	Absence
CONDITION DU STOCKAGE (T°C & RH%) : 25° C / 60 %			
03	Absence	Absence	Absence
06	Absence	Absence	Absence
09	Absence	Absence	Absence
12	Absence	Absence	Absence
18	10 UFC/g	10 UFC/g	Absence
24	20 UFC/g	10 UFC/g	Absence
36	En cours	En cours	En cours

RESULTATS DU TEST DE PROPRETE MICROBIOLOGIQUE			
LOT INDUSTRIEL NUMERO : 8429			
Durée du stockage (Mois)	Pour les bactéries	Pour les fongis	<i>Escherichia coli</i> <i>Salmonella typhimurium</i> <i>Pseudomonas aeroginosa</i> <i>Staphylococcus aureus</i>
	Critères d'acceptation		
	$\leq 10^3$ UFC/g	$\leq 10^2$ UFC/g	Absence
CONDITION DU STOCKAGE (T°C & RH%) : RAS			
Initial	Absence	Absence	Absence
CONDITION DU STOCKAGE (T°C & RH%) : 40° C / 75 %			
Initial	Absence	Absence	Absence
01	Absence	Absence	Absence
02	Absence	Absence	Absence
03	Absence	Absence	Absence
06	Absence	Absence	Absence
CONDITION DU STOCKAGE (T°C & RH%) : 25° C / 60 %			
03	Absence	Absence	Absence
06	Absence	Absence	Absence
09	Absence	Absence	Absence
12	Absence	Absence	Absence
18	20 UFC/g	10 UFC/g	Absence
24	20 UFC/g	20 UFC/g	Absence
36	Absence	Absence	Absence

VI. REVUE D'ASSURANCE QUALITE

VI.1 INCIDENTS ET DEVIATION

VI.1.1 Incidents et déviations production :

INCIDENTS ET DEVIATIONS PRODUCTION			
Anomalie	Investigation	Criticité	Action corrective
Lot № : 4195 Date : 22/03/2010			
L'humidité est de 60 % dans toute les salles par MonTERS (2) dans la zone "4" : (P ₄ + P ₇ + P ₉)	Arrêt de la production dans les salles P ₄ , P ₇ , P ₉ . Déformation et rupture de la gaine principale d'arrivée d'air neuf, suite à un montage inversé du courant électrique sur la centrale du traitement d'air (CTA / Z ₄).	Assez critique	Demander l'intervention de la maintenance pour démonter la gaine endommagée et la remplacer par une nouvelle. Vérifier absolument l'étanchéité du circuit après remplacement de la gaine.

VI.1.2 Incidents et déviations laboratoire de contrôle :

INCIDENTS ET DEVIATIONS LABORATOIRE DE CONTROLE				
Date	Motif	Investigation	Action corrective	Intervenant
Equipement : HPLC Perkin Elmer Série 200				
13/04/2010	Statut lampe clignote	Vérification lampe et miroirs	Changement de lampe	TECHNILAB

VI.2 RESULTATS HORS NORME :

RESULTATS HORS NORME				
Lot concerné	Date	Action menée	Investigation	Constatation №
RAS	RAS	RAS	RAS	RAS

VI.3 REPROCESSING ET REWORKING :

FICHE REPROCESSING ET REWORKING				
Lot concerné	Date	Action menée	Investigation	Constatation №
RAS	RAS	RAS	RAS	RAS

VI.4 MAÎTRISE DES CHANGEMENTS :

FICHE CHANGE CONTROL					
Nature du changement	Motif du changement	Date d'application	Niveau du changement	Référence changement	Impact normatif
CHANGEMENT TAILLE DE LOT					
De 423,078 Kg à 450,000 Kg Soit (± 6,36 %)	Amélioration du Rendement	28/06/2010	Mineur		± 10% (Validé)
CHANGEMENT DU FABRICANT (Principe Actif)					
Paracetamol Ac. ascorbique		.././.... .././....	Majeur Majeur		Evaluation du risque (Validé)
CHANGEMENT DE LA MATIERE PREMIERE (Excipient)					
Arome orange S Remplacé par Luctadry		.././....	Majeur		Evaluation du risque (Validé)

VI.5 LES RETOURS :

FICHE RETOURS				
Lot concerné	Date	Type de retour	Motif	Constatation №
RAS	RAS	RAS	RAS	RAS

VI.6 LES RECLAMATIONS :

FICHE RECLAMATIONS			
Date	Motif de réclamation	Source de réclamation	Investigation
Réclamation N° 013			
26/02/2010	2 Sachets mal soudés	Grossiste UGP	Soudure incomplète
Action corrective			
- Etalonnage et vérification des sondes, et de la température de scellage - Joindre à chaque démarrage un sachet scellé et vide, pour test d'étanchéité - Renforcer le contrôle visuel en conditionnement secondaire - Vérifier le fonctionnement thermostatique, et la résistance des mâchoires			
Réclamation N° 017			
12/03/2010	Dégradation produit	Officine	Présence de microtrous
Action corrective			
- Proscrire le stockage intermédiaire des sachets - Travailler absolument en ligne, au moyen d'un convoyeur - Renforcer le contrôle visuel lors du conditionnement en étuis			

VI.7 LES RAPPELS :

FICHE RAPPELS				
Lot concerné	Date	Type de rappel	Motif	Constatation N°
RAS	RAS	RAS	RAS	RAS

VI.8 PHARMACOVIGILANCE :

NOTIFICATION EFFETS INDESIRABLES				
Lot concerné	Date	Effet indésirable	Investigation	Constatation N°
RAS	RAS	RAS	RAS	RAS



I. ANALYSE DES CAPABILITES :

I.1 Test de normalité – Test Anderson - Darling :

Les paramètres jugés critiques pour l'analyse du processus de fabrication sont :

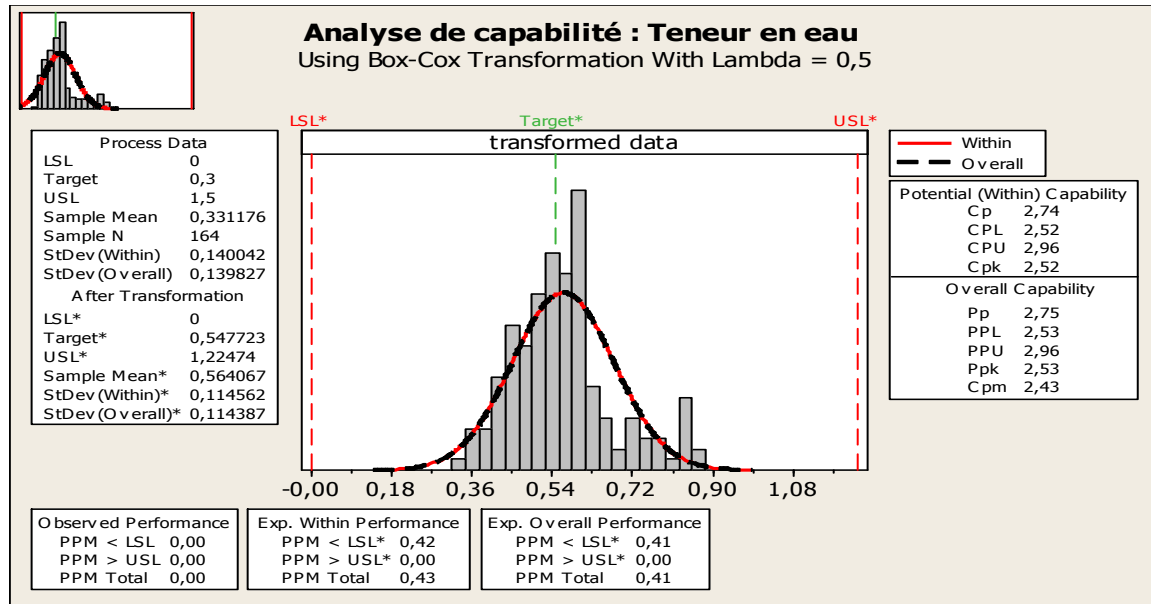
- La teneur en eau,
- Le pH,
- Le poids unitaire sachet,
- Les teneurs en principes actifs.

Tableau XII : Test Anderson - Darling – Paramètres critiques

PARAMETRES (n = 164)	Test Anderson Darling	p - Value
Teneur en eau	AD : 5,666	p < 0,005
pH	AD : 2,958	p < 0,005
Poids unitaire	AD : 1,008	p = 0,011
Teneur en acide ascorbique	AD : 1,436	p < 0,005
Teneur en caféine	AD : 1,362	p < 0,005
Teneur en chlorphénamine maléate	AD : 4,525	p < 0,005
Teneur en ibuprofène	AD : 6,312	p < 0,005
Teneur en paracétamol	AD : 4,548	p < 0,005
Teneur en pseudoéphédrine Hcl	AD : 1,761	p < 0,005

D'après les résultats obtenus, l'hypothèse nulle H_0 est rejetée pour l'ensemble des paramètres testés [$A-sq > p\text{-value}$] et [$p\text{-value} < 0,05$], les distributions sont Non-Gaussiennes, on procède donc par une transformation Box-Cox pour les normaliser.

I.2 Analyse de capacité de la teneur en eau :



CAPABILITE POTENTIELLE : (Court terme)

- $C_p = 2,74$ le processus est intrinsèquement capable de respecter les spécifications.
- $C_{pk} = 2,52$ le procédé est bien centré par rapport à la moyenne.

CAPABILITE GLOBALE : (Long terme)

- $P_p = 2,75$ le processus est globalement capable de respecter les spécifications.
- $P_{pk} = 2,53$ le procédé est bien centré par rapport à la moyenne.

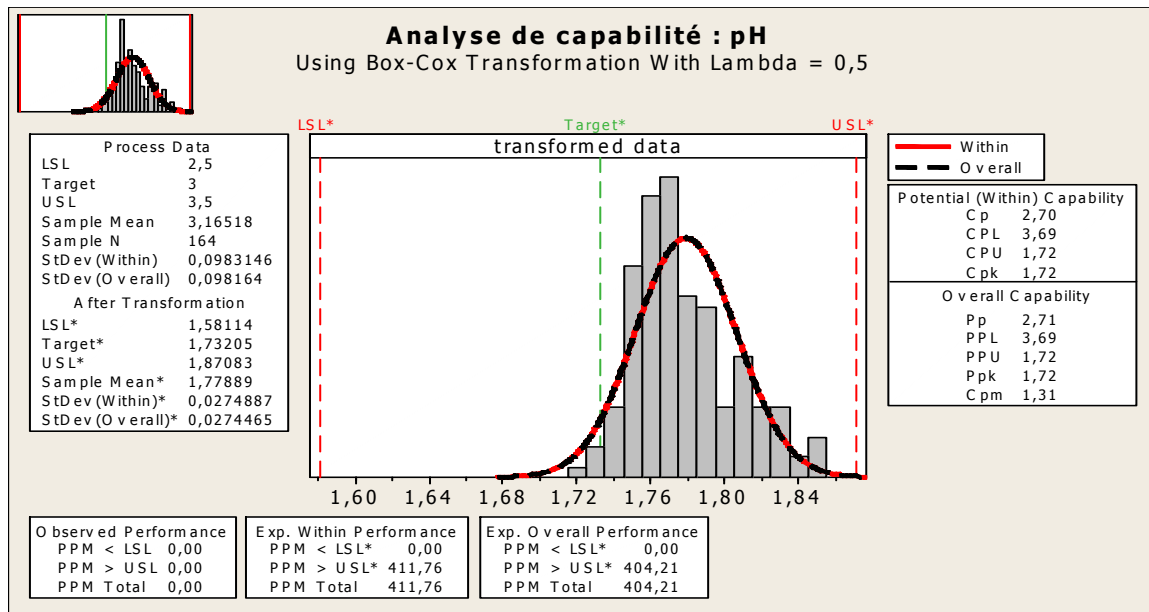
INDICE DE TAGUCHI : (Perte de qualité)

- $C_{pm} = 2,43$ les conditions de centrage et de dispersion sont réellement respectées.

ETAT DU PROCESSUS :

Le procédé est capable de maintenir « **la teneur en eau** » entre les limites d'acceptation, bien centrée sur la cible, avec une variabilité négligeable sur le produit fini.

I.3 Analyse de capacité du pH :



CAPABILITE POTENTIELLE : (Court terme)

- $C_p = 2,70$ le processus est intrinsèquement capable de respecter les spécifications.
- $C_{pk} = 1,72$ le procédé est potentiellement centré par rapport à la moyenne.

CAPABILITE GLOBALE : (Long terme)

- $P_p = 2,71$ le processus est globalement capable de respecter les spécifications.
- $P_{pk} = 1,72$ le procédé est globalement centré par rapport à la moyenne.

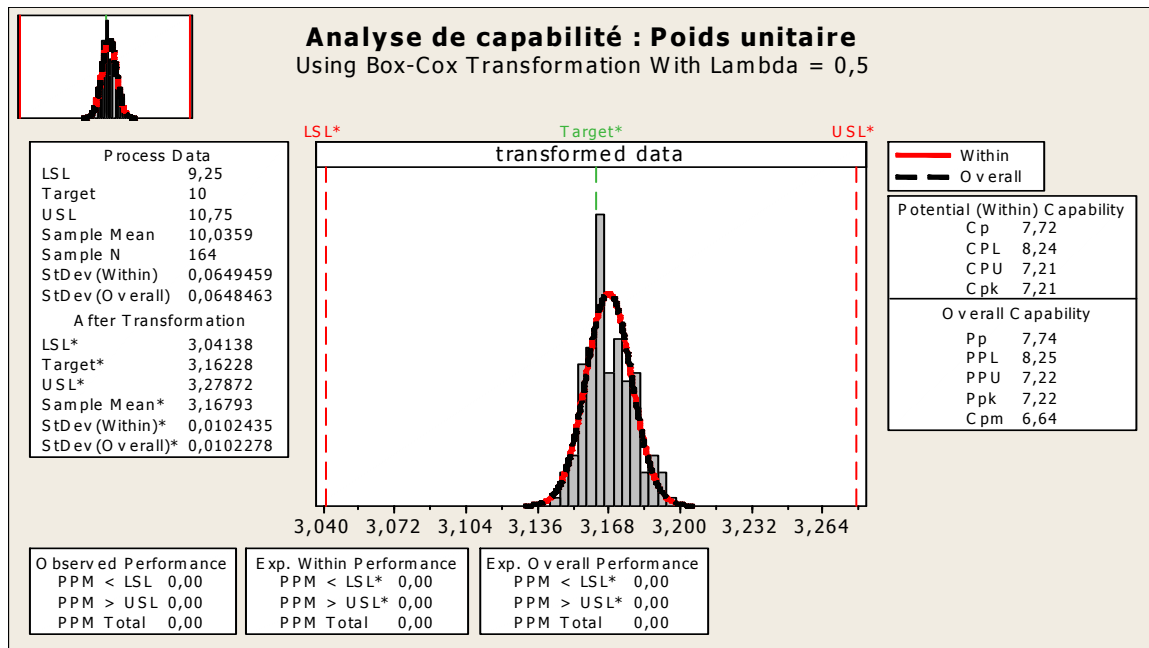
INDICE DE TAGUCHI : (Perte de qualité)

- $C_{pm} = 1,31$ les conditions de centrage et de dispersion ne sont pas réellement respectées. Ce qui justifie le dérèglement du processus du côté supérieur à la moyenne.

ETAT DU PROCESSUS :

Le procédé est capable de maintenir « le pH » entre les limites d'acceptation, légèrement décentré sur la cible, avec une variabilité tolérable sur le produit fini.

I.4 Analyse de capacité du poids unitaire sachet :



CAPABILITE POTENTIELLE : (Court terme)

- $C_p = 7,72$ le processus est intrinsèquement capable de respecter les spécifications.
- $C_{pk} = 7,21$ le procédé est bien centré par rapport à la moyenne.

CAPABILITE GLOBALE : (Long terme)

- $P_p = 7,74$ le processus est globalement capable de respecter les spécifications.
- $P_{pk} = 7,22$ le procédé est bien centré par rapport à la moyenne.

INDICE DE TAGUCHI : (Perte de qualité)

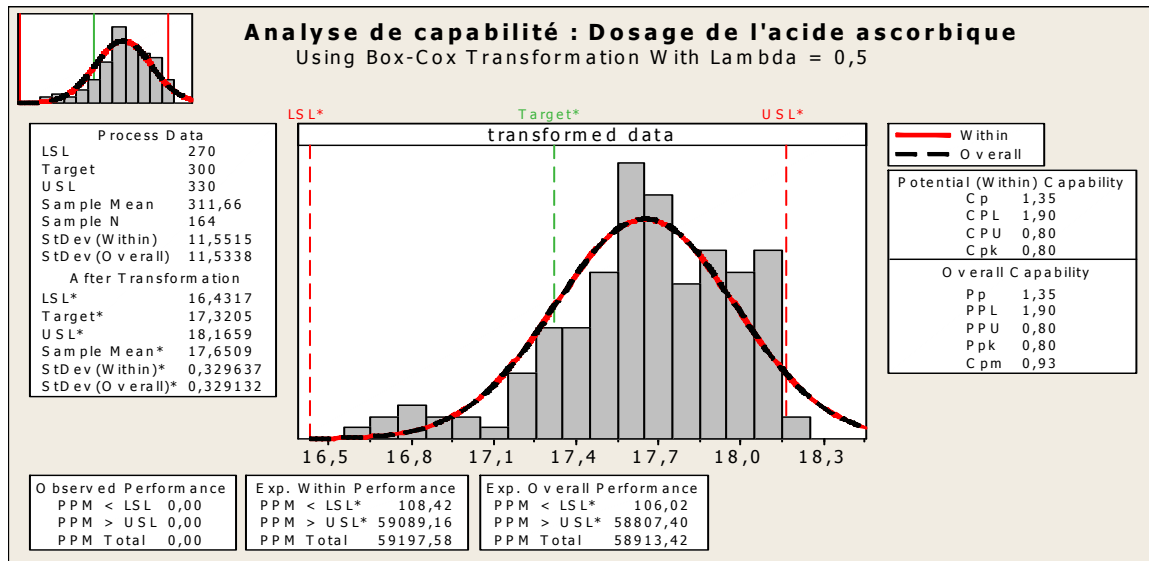
- $C_{pm} = 6,64$ les conditions de centrage et de dispersion sont réellement respectées.

ETAT DU PROCESSUS :

Le procédé est capable de maintenir « **le poids unitaire** » entre les limites d'acceptation, bien centré sur la cible, avec une variabilité négligeable sur le produit fini.

I.5 Analyse de capacité des teneurs en principes actifs :

I.5.1 Analyse de capacité de la teneur en acide ascorbique :



CAPABILITE POTENTIELLE : (Court terme)

- $C_p = 1,35$ le processus est intrinsèquement capable de respecter les spécifications.
- $C_{pk} = 0,80$ le procédé est potentiellement décentré par rapport à la moyenne.

CAPABILITE GLOBALE : (Long terme)

- $P_p = 1,35$ le processus est globalement capable de respecter les spécifications.
- $P_{pk} = 0,80$ le procédé est globalement décentré par rapport à la moyenne.

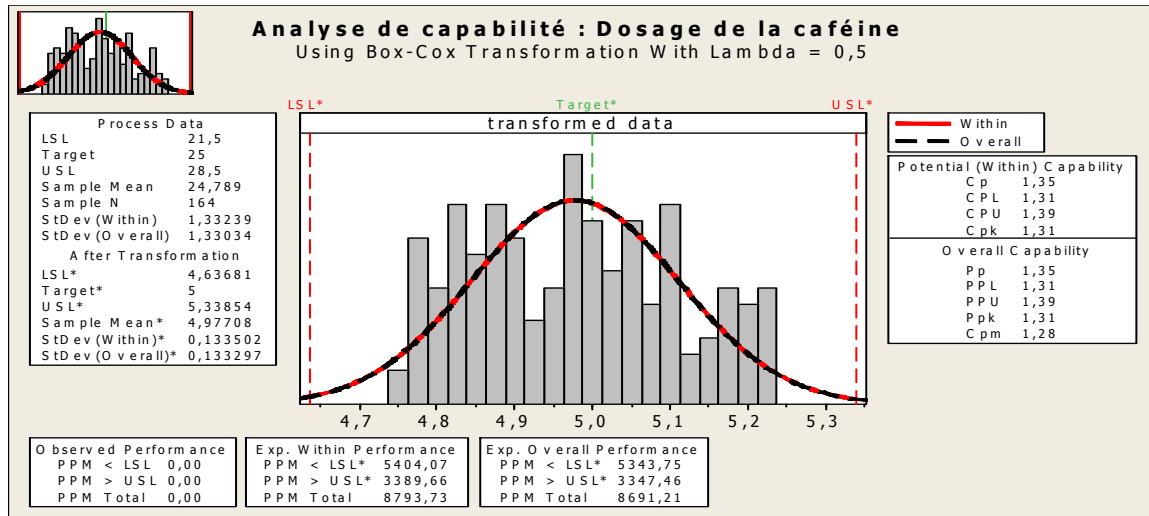
INDICE DE TAGUCHI : (Perte de qualité)

- $C_{pm} = 0,93$ les conditions de centrage et de dispersion ne sont pas réellement respectées. Ce qui justifie le dérèglement du processus du côté supérieur à la moyenne.

ETAT DU PROCESSUS :

Le procédé est capable de maintenir « la teneur en vitamine C » entre les limites d'acceptation, décentrée sur la cible, avec une variabilité sur le produit fini.

I.5.2 Analyse de capacité de la teneur en caféine :



CAPABILITE POTENTIELLE : (Court terme)

- $C_p = 1,35$ le processus est intrinsèquement capable de respecter les spécifications.
- $C_{pk} = 1,31$ le procédé est potentiellement mal centré par rapport à la moyenne.

CAPABILITE GLOBALE : (Long terme)

- $P_p = 1,35$ le processus est globalement capable de respecter les spécifications.
- $P_{pk} = 1,31$ le procédé est globalement mal centré par rapport à la moyenne.

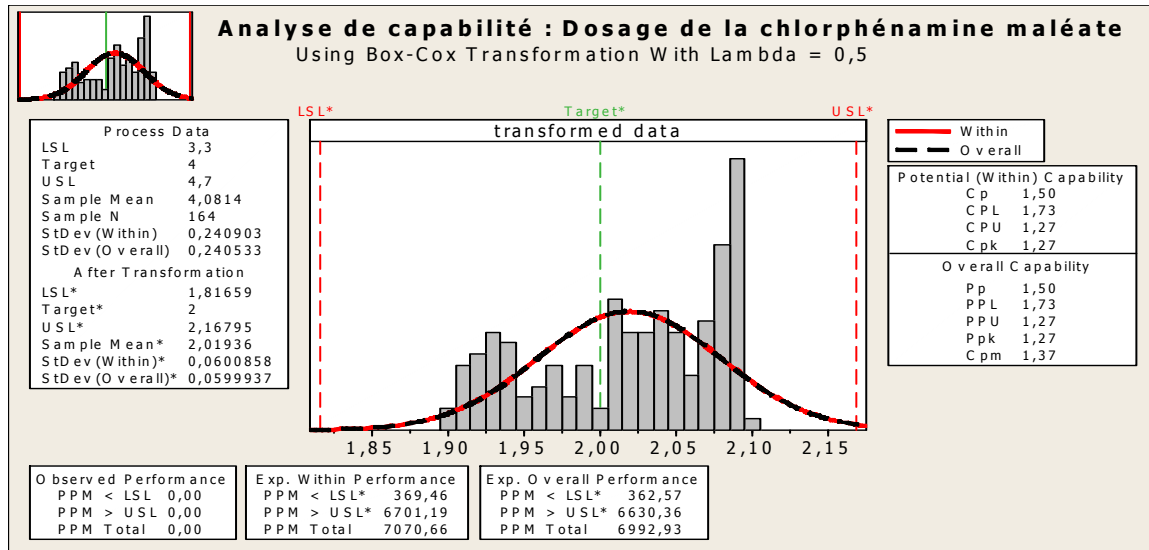
INDICE DE TAGUCHI : (Perte de qualité)

- $C_{pm} = 1,28$ les conditions de centrage et de dispersion ne sont pas réellement respectées. Ce qui justifie le léger dérèglement du processus du côté inférieur à la moyenne.

ETAT DU PROCESSUS :

Le procédé est capable de maintenir « la teneur en caféine » entre les limites d'acceptation, légèrement décentrée sur la cible, avec une variabilité tolérable sur le produit fini.

I.5.3 Analyse de capacité de la teneur chlorphénamine maléate :



CAPABILITE POTENTIELLE : (Court terme)

- $C_p = 1,50$ le processus est intrinsèquement capable de respecter les spécifications.
- $C_{pk} = 1,27$ le procédé est potentiellement mal centré par rapport à la moyenne.

CAPABILITE GLOBALE : (Long terme)

- $P_p = 1,50$ le processus est globalement capable de respecter les spécifications.
- $P_{pk} = 1,27$ le procédé est globalement mal centré par rapport à la moyenne.

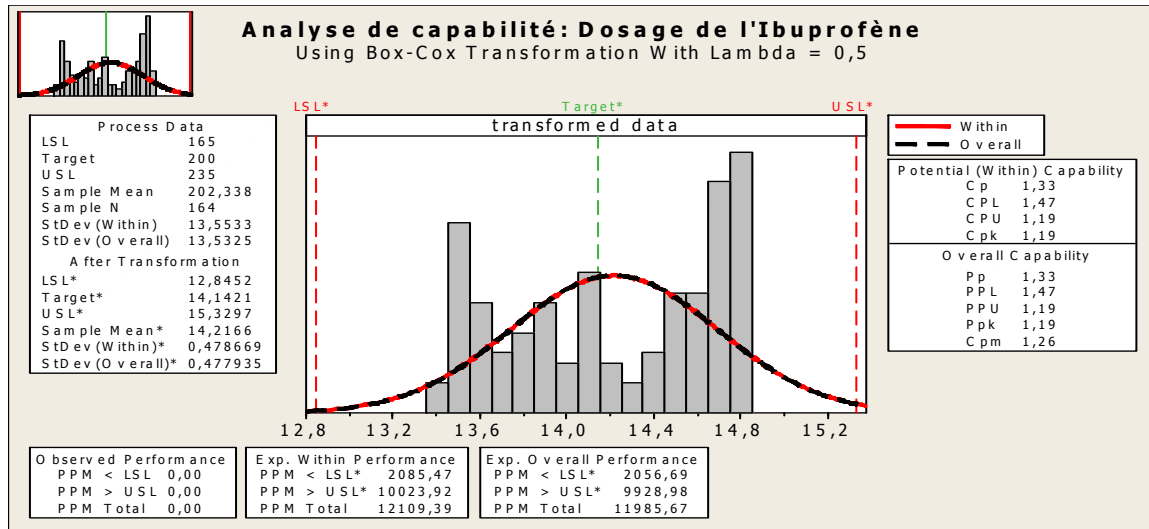
INDICE DE TAGUCHI : (Perte de qualité)

- $C_{pm} = 1,37$ les conditions de centrage et de dispersion sont réellement respectées. Ce qui réfute l'hypothèse du décentrage, tout en retenant un léger dérèglement du processus du côté supérieur à la moyenne.

ETAT DU PROCESSUS :

Le procédé est capable de maintenir « la teneur en chlorphénamine maléate » entre les limites d'acceptation, centrée sur la cible, avec une faible variabilité sur le produit fini.

I.5.4 Analyse de capacité de la teneur en ibuprofène :



CAPABILITE POTENTIELLE : (Court terme)

- $C_p = 1,33$ le processus est intrinsèquement capable de respecter les spécifications.
- $C_{pk} = 1,19$ le procédé est potentiellement mal centré par rapport à la moyenne.

CAPABILITE GLOBALE : (Long terme)

- $P_p = 1,33$ le processus est globalement capable de respecter les spécifications.
- $P_{pk} = 1,19$ le procédé est globalement mal centré par rapport à la moyenne.

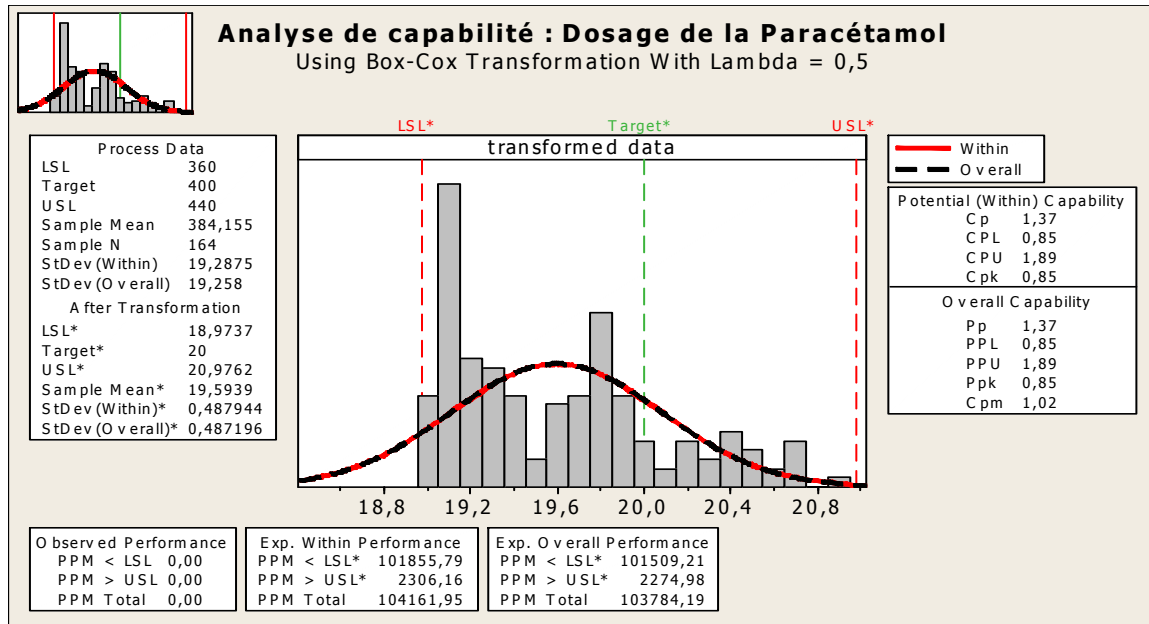
INDICE DE TAGUCHI : (Perte de qualité)

- $C_{pm} = 1,26$ les conditions de centrage et de dispersion ne sont pas réellement respectées. Ce qui justifie le léger dérèglement du processus du côté supérieur à la moyenne.

ETAT DU PROCESSUS :

Le procédé est capable de maintenir « la teneur en ibuprofène » entre les limites d'acceptation, légèrement décentrée sur la cible, avec une variabilité tolérable sur le produit fini.

I.5.5 Analyse de capacité de la teneur en paracétamol :



CAPABILITE POTENTIELLE : (Court terme)

- $C_p = 1,37$ le processus est intrinsèquement capable de respecter les spécifications.
- $C_{pk} = 0,85$ le procédé est potentiellement décentré par rapport à la moyenne.

CAPABILITE GLOBALE : (Long terme)

- $P_p = 1,37$ le processus est globalement capable de respecter les spécifications.
- $P_{pk} = 0,85$ le procédé est globalement décentré par rapport à la moyenne.

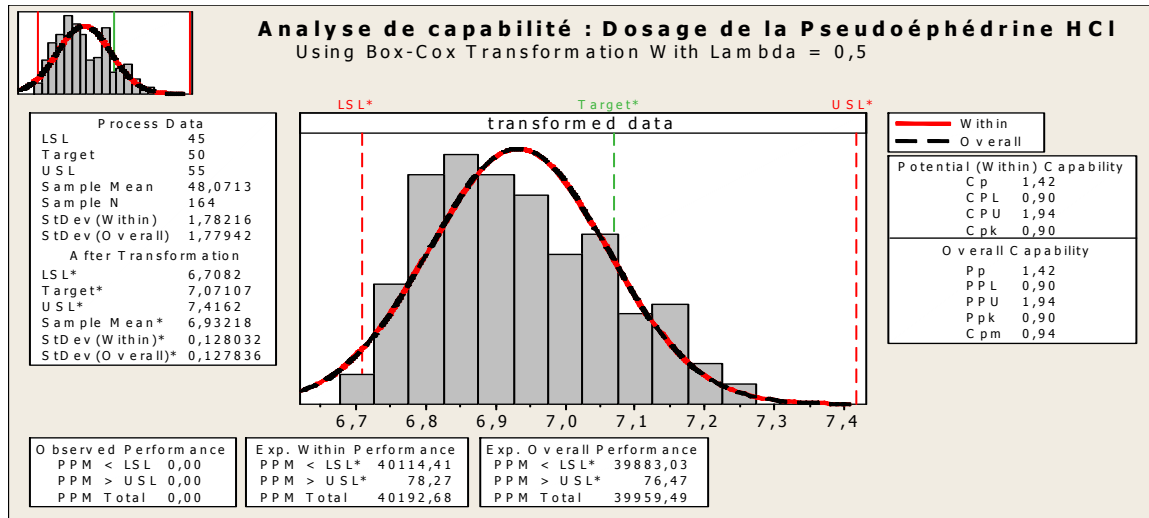
INDICE DE TAGUCHI : (Perte de qualité)

- $C_{pm} = 1,02$ les conditions de centrage et de dispersion ne sont pas réellement respectées. Ce qui justifie le dérèglement du processus du côté inférieur à la moyenne.

ETAT DU PROCESSUS :

Le procédé est capable de maintenir « **la teneur en paracétamol** » entre les limites d'acceptation, décentrée sur la cible, avec une variabilité sur le produit fini.

I.5.6 Analyse de capacité de la teneur en pseudoéphédrine HCl :



CAPABILITE POTENTIELLE : (Court terme)

- $C_p = 1,42$ le processus est intrinsèquement capable de respecter les spécifications.
- $C_{pk} = 0,90$ le procédé est potentiellement décentré par rapport à la moyenne.

CAPABILITE GLOBALE : (Long terme)

- $P_p = 1,94$ le processus est globalement capable de respecter les spécifications.
- $P_{pk} = 0,90$ le procédé est globalement décentré par rapport à la moyenne.

INDICE DE TAGUCHI : (Perte de qualité)

- $C_{pm} = 0,94$ les conditions de centrage et de dispersion ne sont pas réellement respectées. Ce qui justifie le dérèglement du processus du côté inférieur à la moyenne.

ETAT DU PROCESSUS :

Le procédé est capable de maintenir « la teneur en pseudoéphédrine hydrochloride » entre les limites d'acceptation, décentrée sur la cible, avec une variabilité sur le produit fini.

**Tableau XIII : Les indices de capabilité et les rendements du processus –
paramètres critiques**

PARAMETRES	C _p	C _{pk}	P _p	P _{pk}	C _{pm}	C _m	R _r (%)	R _m (%)
Teneur en eau	2,74	2,52	2,75	2,53	2,43	1,18	91,97	232,20
pH	2,70	1,72	2,71	1,72	1,31*	1,23	63,70 *	219,51
Poids unitaire	7,72	7,21	7,74	7,22	6,64	1,28	93,39	603,12
Teneur en acide ascorbique	1,35	0,80	1,35	0,80	0,93*	1,20	59,25 *	112,50
Teneur en caféine	1,35	1,31	1,35	1,31	1,28	0,94	97,03	143,61
Teneur en chlorphénamine	1,50	1,27	1,50	1,27	1, 37	0,83	84,66	180,72
Teneur en ibuprofène	1,33	1,19	1,33	1,19	1,26	0,75	89,47	177,33
Teneur en paracétamol	1,37	0,85	1,37	0,85	1,02*	1,03	62,04 *	133,00
Teneur en pseudoéphédrine	1,42	0,90	1,42	0,90	0,94*	1,06	63,38 *	133,96

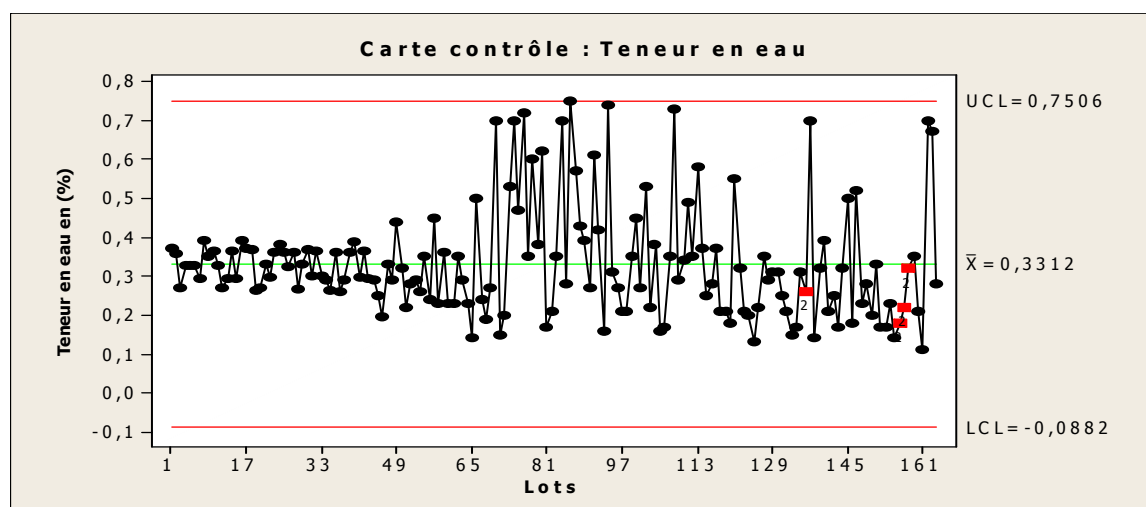
L'analyse des rendements de maîtrise (R_m) et de réglage (R_r), facilite l'interprétation, ainsi on note une excellente stabilité du procédé avec des (R_m > 75%), ceci reflète une bonne maîtrise de la capabilité du procédé.

Pour ce qui est rendement de réglage, on note quatre valeurs critiques (R_r < 75%); [63,70% ; 59,25% ; 62,04% ; et 63,38%] qui correspondent respectivement à la valeur du pH, la teneur en acide ascorbique, la teneur en paracétamol, et la teneur en pseudoéphédrine. Ce mauvais rendement de réglage pour les quatre paramètres confirme la perte de la qualité prédictee par l'indice de Taguchi (C_{pm} < 1,33).

Pour une meilleure maîtrise des centrages, une surveillance des caractéristiques par cartes de contrôles s'impose.

II. ANALYSE DES CARTES DE CONTROLE :

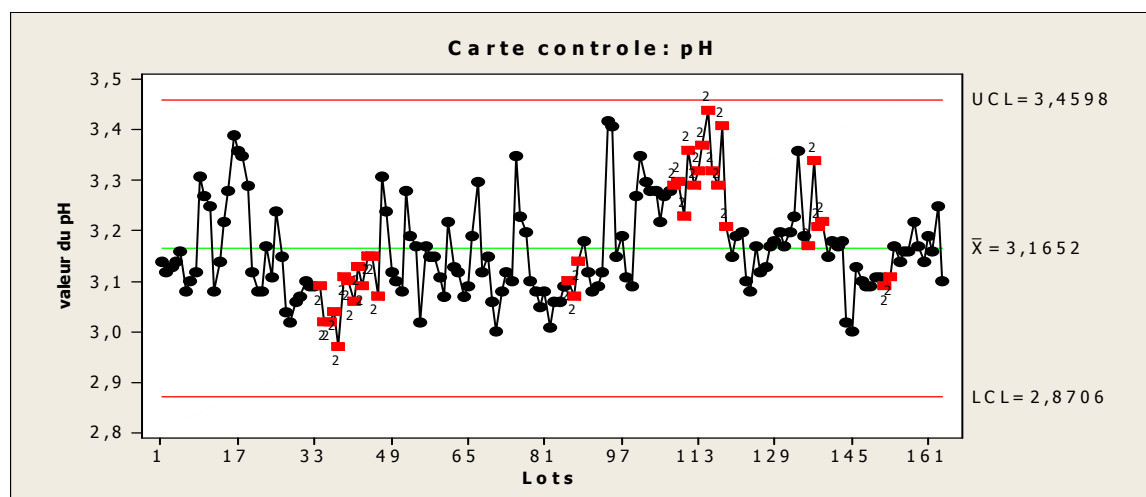
II.1 Carte contrôle de la teneur en eau :



TEST 2. 9 points in a row on same side of center line.

Test Failed at points: 136; 156; 157; 158

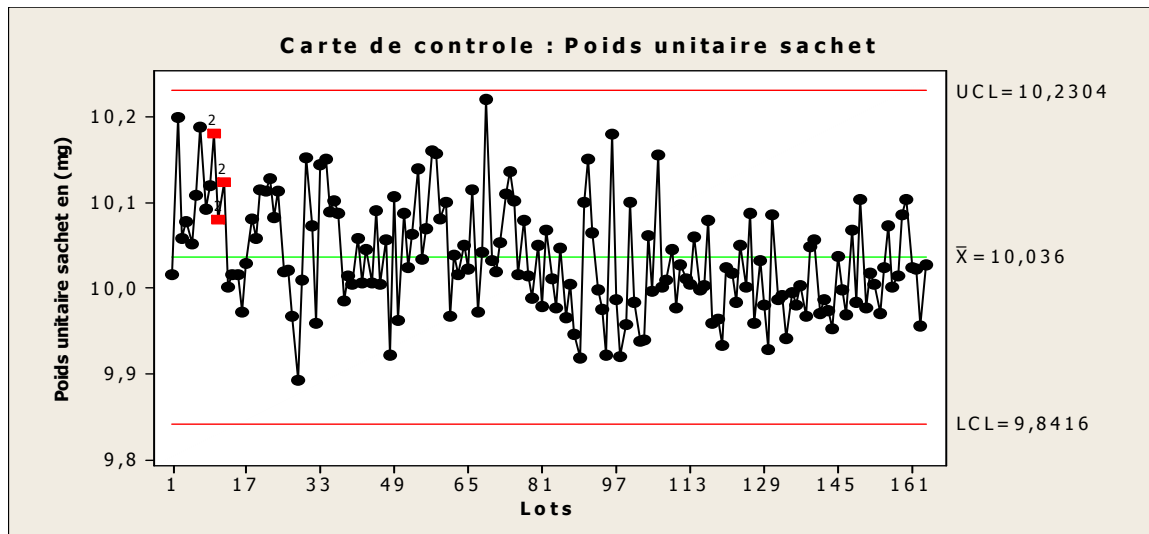
II.2 Carte contrôle du pH :



TEST 2. 9 points in a row on same side of center line.

Test Failed at points: 34; 35; 36; 37; 38; 39; 40; 41; 42; 43; 44; 45; 46; 86; 87; 88; 108; 109; 110; 111; 112; 113; 114; 115; 116; 117; 118; 119; 136; 137; 138; 139; 152; 153

II.3 Carte contrôle du poids unitaire sachet :

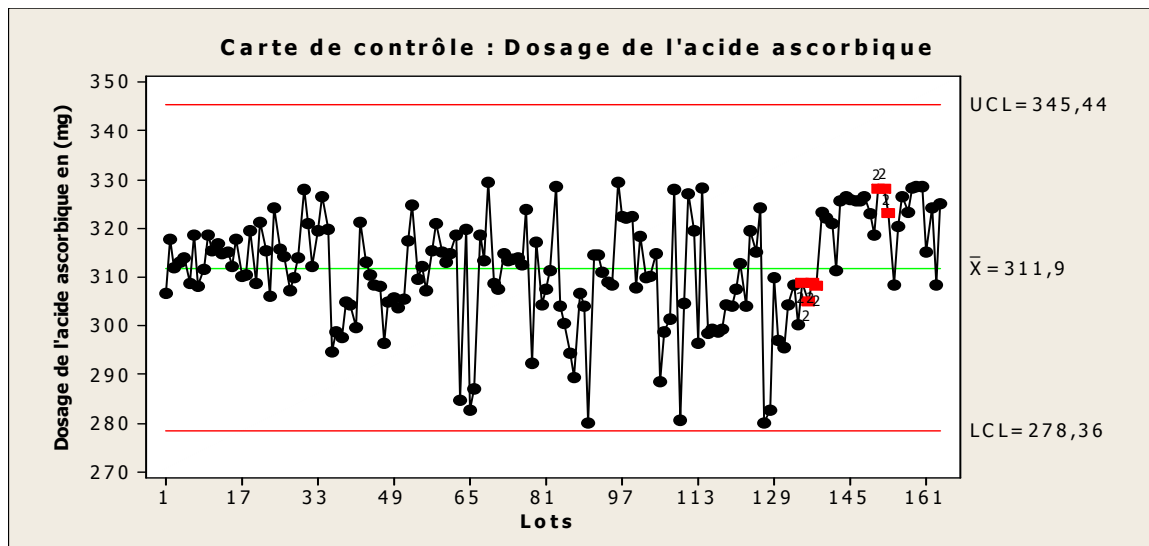


TEST 2. 9 points in a row on same side of center line.

Test Failed at points: 10; 11; 12

II.4 Cartes contrôle des teneurs en principes actifs :

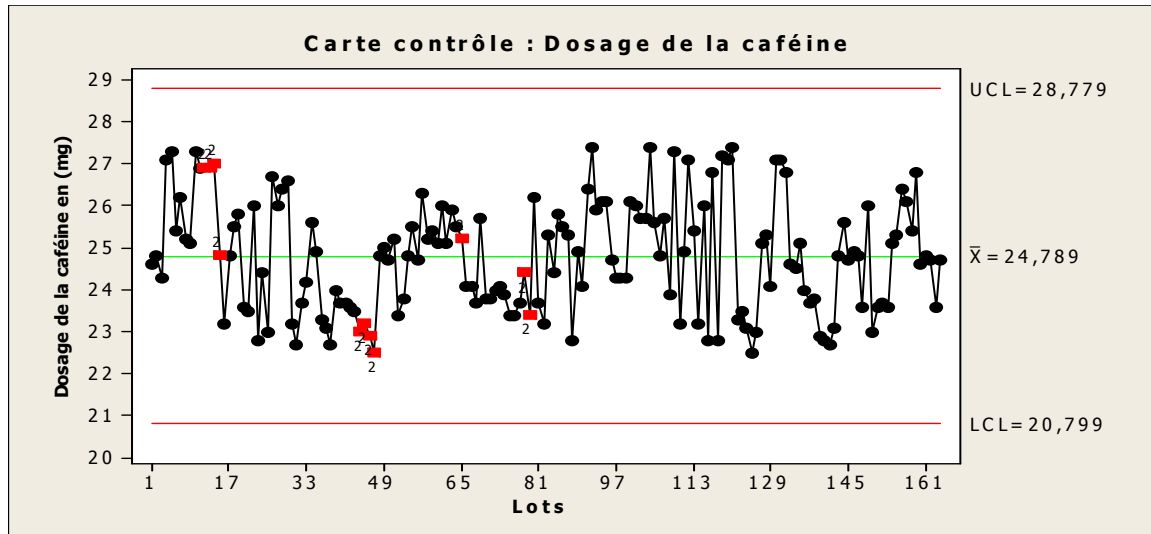
II.4.1 Carte contrôle de la teneur en acide ascorbique :



TEST 2. 9 points in a row on same side of center line.

Test Failed at points: 135; 136; 137; 138; 151; 152; 153

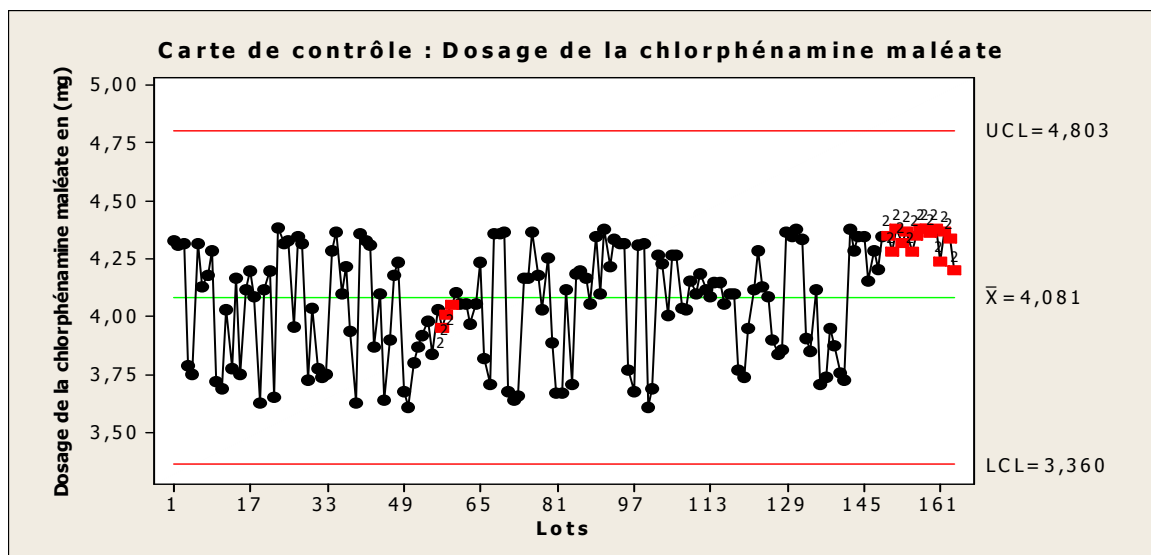
II.4.2 Carte contrôle de la teneur en caféine :



TEST 2. 9 points in a row on same side of center line.

Test Failed at points: 12; 13; 14; 15; 44; 45; 46; 47; 65; 78; 79

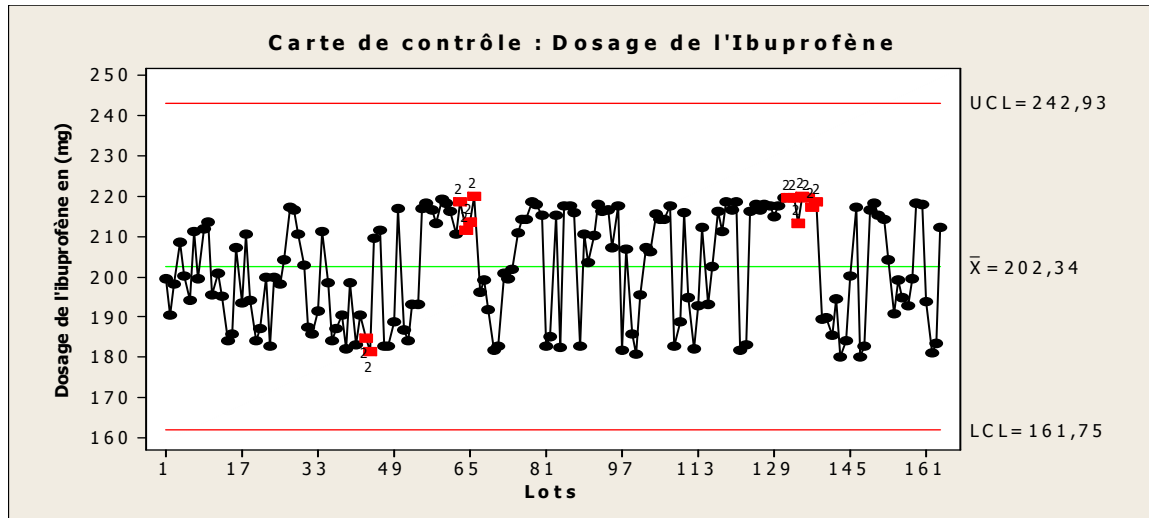
II.4.3 Carte contrôle de la teneur en chlorphénamine maléate :



TEST 2. 9 points in a row on same side of center line.

Test Failed at points: 57; 58; 59; 150; 151; 152; 153; 154; 155; 156; 157; 158; 159; 160; 161; 162; 163; 164

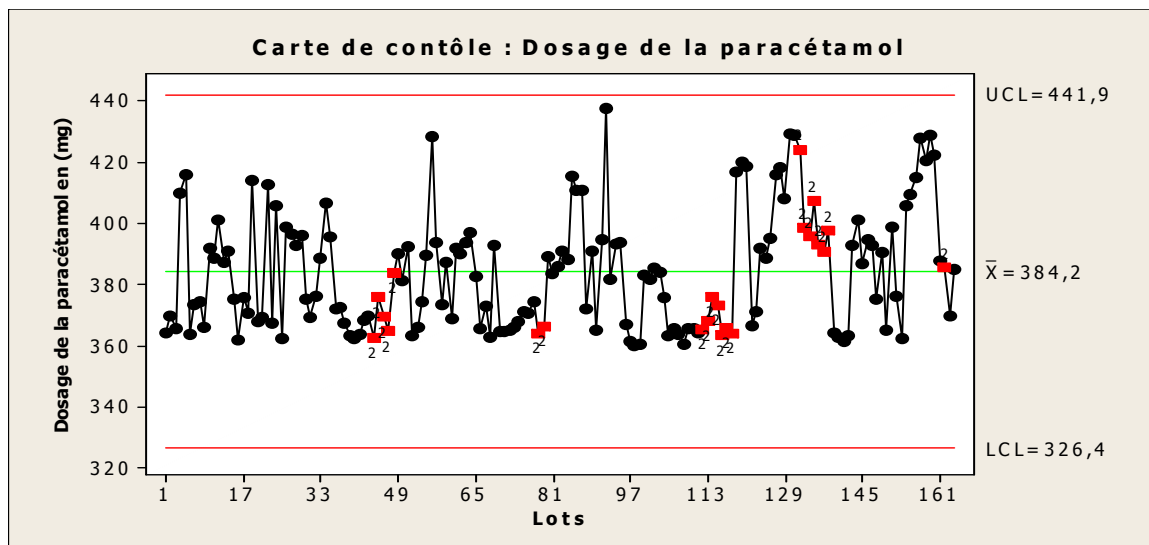
II.4.4 Carte contrôle de la teneur en ibuprofène :



TEST 2. 9 points in a row on same side of center line.

Test Failed at points: 43; 44; 63; 64; 65; 66; 132; 133; 134; 135; 136; 137; 138

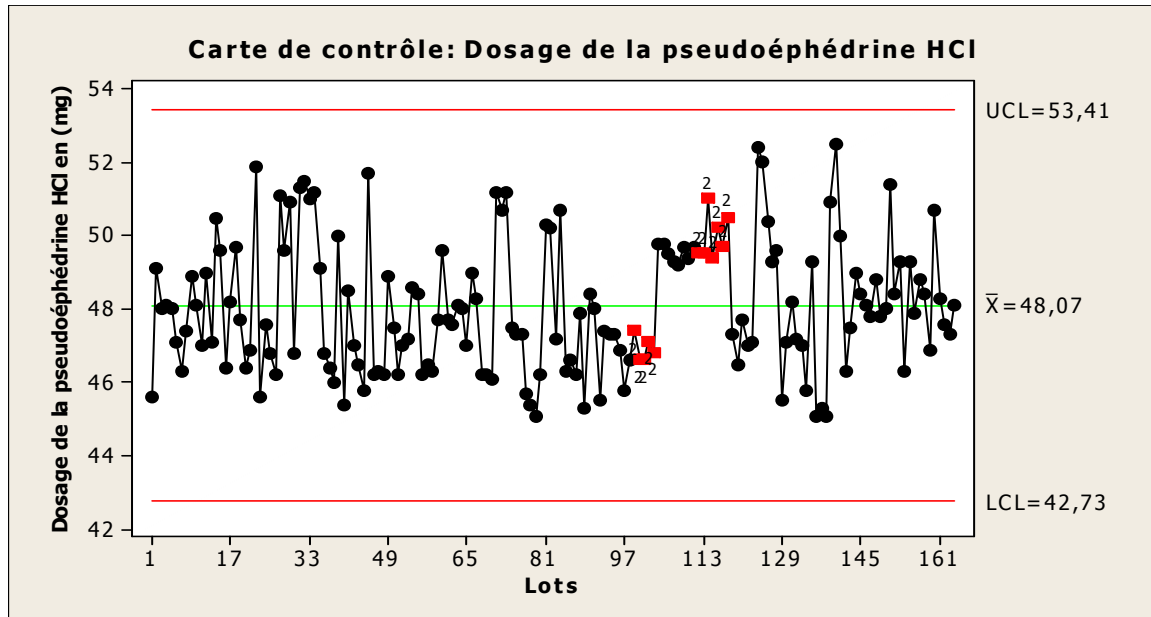
II.4.5 Carte contrôle de la teneur en paracétamol :



TEST 2. 9 points in a row on same side of center line.

Test Failed at points: 44; 45; 46; 47; 48; 78; 79; 112; 113; 114; 115; 116; 117; 118; 132; 133; 134; 135; 136; 137; 138; 162

II.4.6 Carte contrôle de la teneur en pseudoéphédrine :



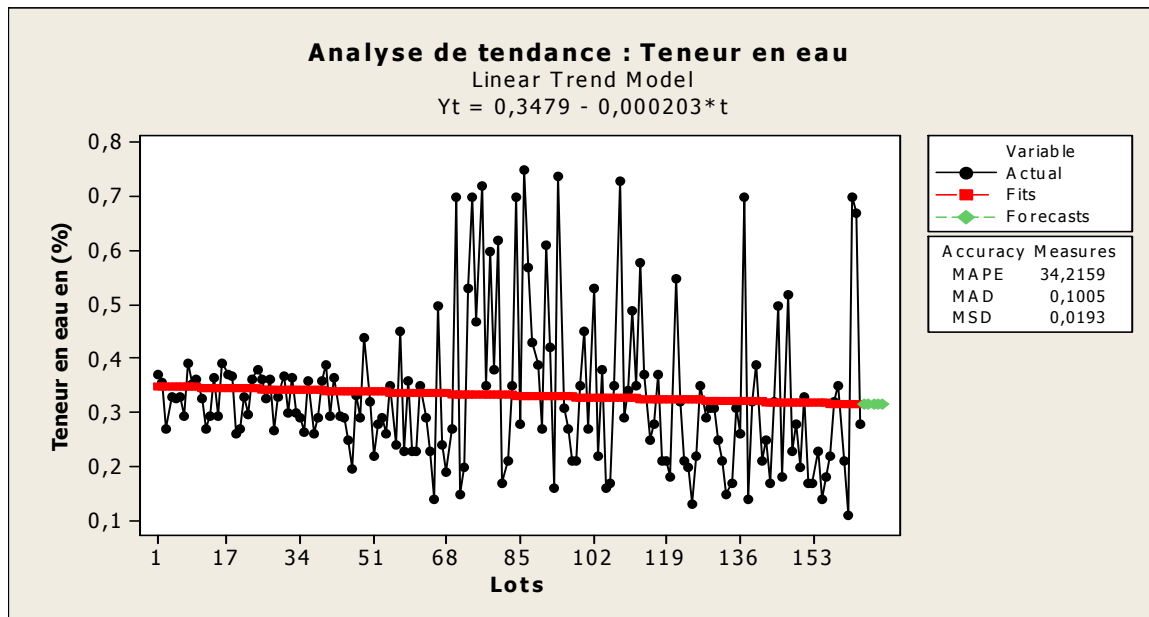
TEST 2. 9 points in a row on same side of center line.

Test Failed at points: 99; 100; 101; 102; 103; 112; 113; 114; 115; 116; 117; 118

Pour l'ensemble des paramètres analytiques, les cartes de contrôle des variables pour individus indiquent un respect des limites de contrôle supérieures et inférieures, le processus de fabrication est donc stable.

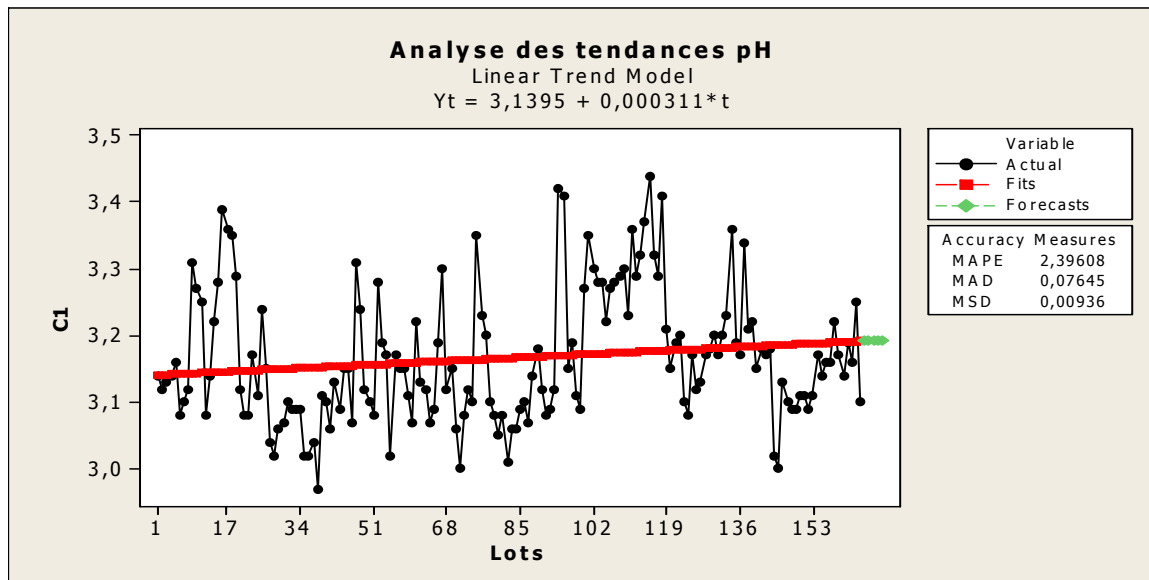
III. ANALYSE DES TENDANCES EN SERIE CHRONOLOGIQUE :

III.1 Analyse des tendances de la teneur en eau :



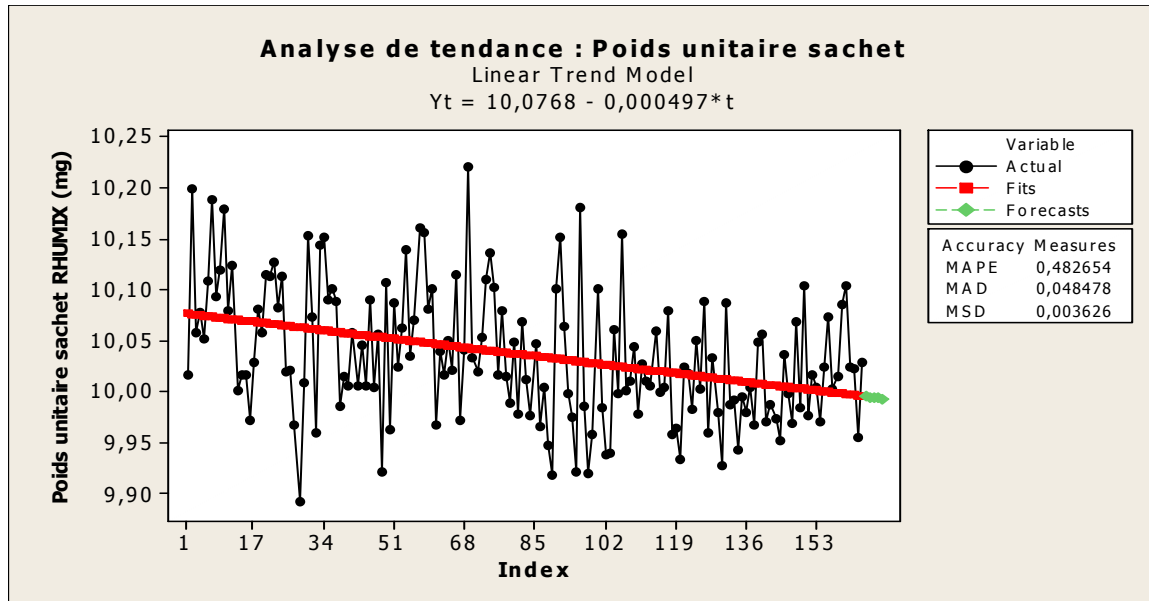
D'après cette courbe, la teneur en eau à une tendance stable.

III.2 Analyse des tendances du pH :



D'après cette courbe, le pH à une tendance stable.

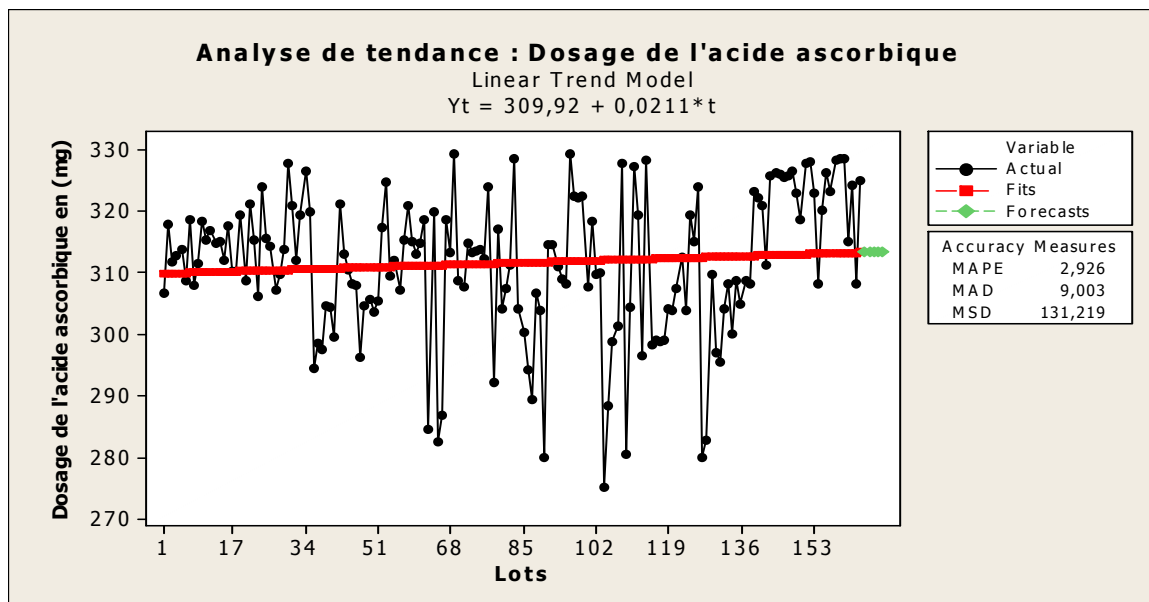
III.3 Analyse des tendances poids unitaire sachet :



D'après cette courbe, on remarque la tendance à une diminution des valeurs du poids unitaire.

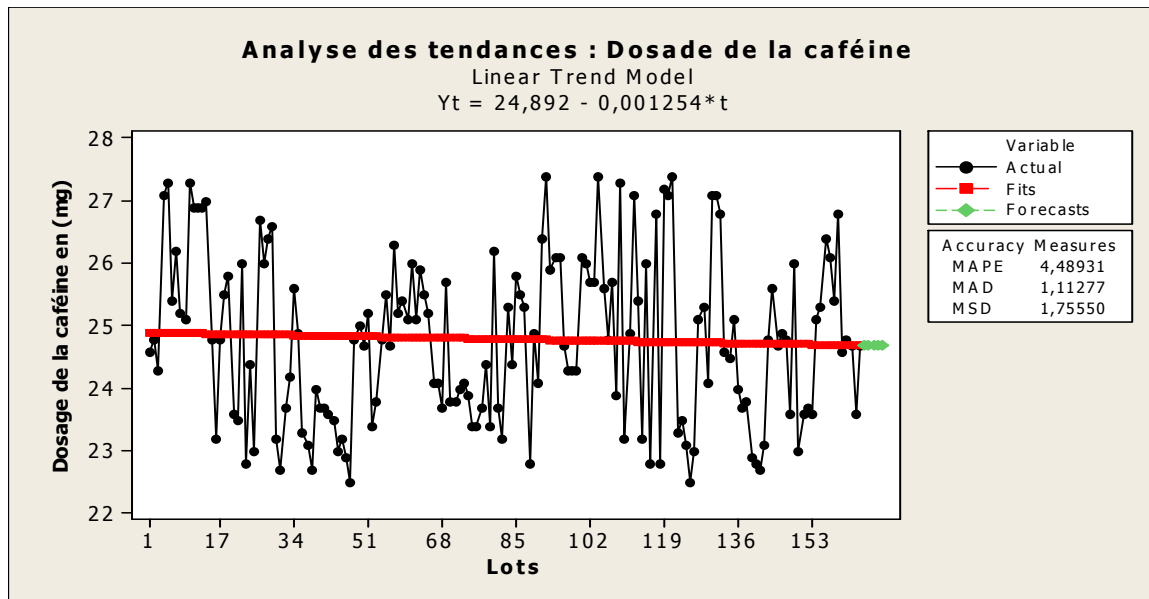
III.4 Analyse des tendances des teneurs en principes actifs :

III.4.1 analyse des tendances de la teneur en acide ascorbique :



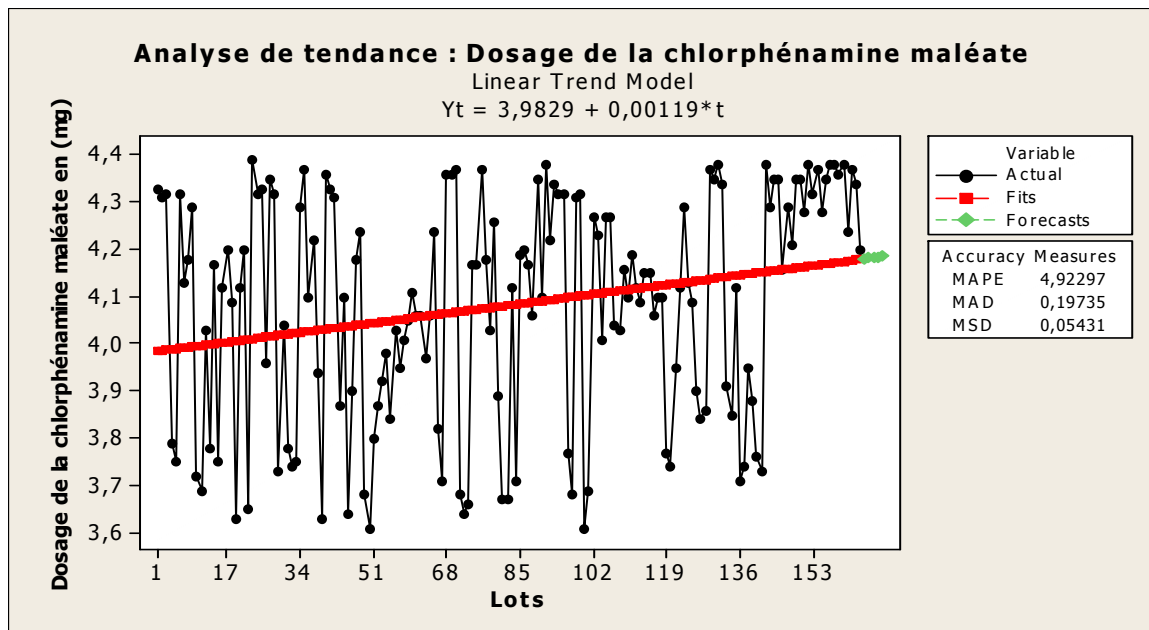
D'après cette courbe, la teneur en acide ascorbique a une tendance stable.

III.4.2 Analyse des tendances de la teneur en caféine :



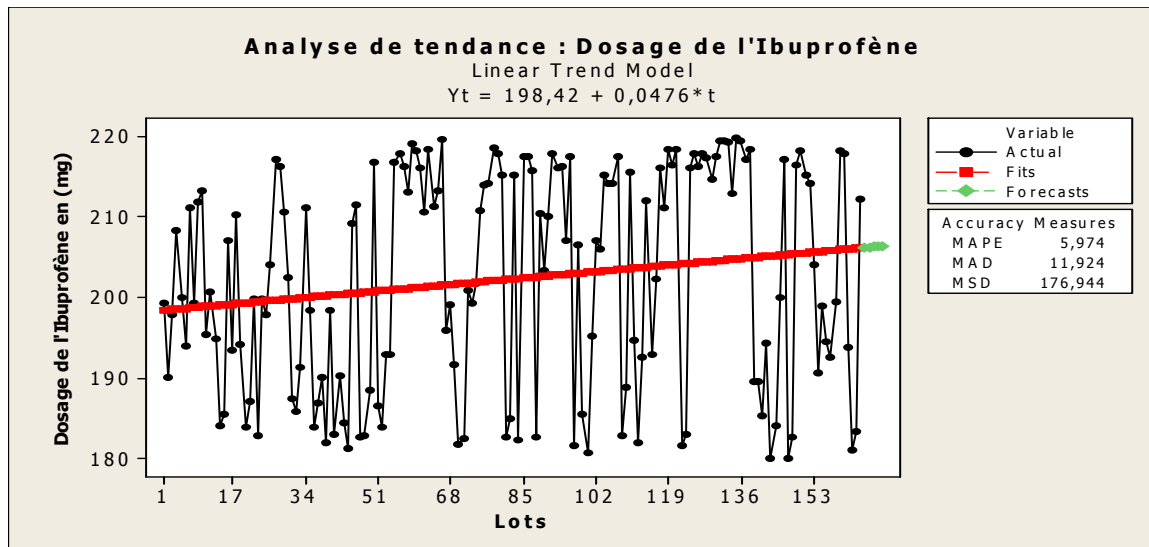
D'après cette courbe, la teneur en caféine a une tendance stable.

III.4.3 Analyse des tendances de la teneur en chlorphénamine maléate :



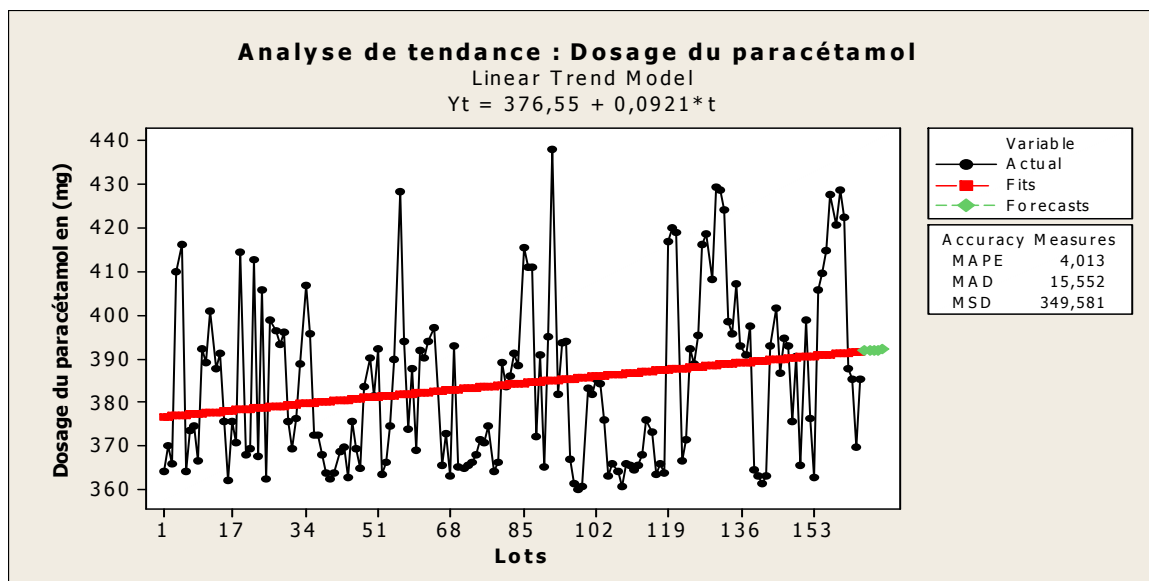
D'après cette courbe, on remarque une légère tendance à l'augmentation dans la teneur en chlorphénamine maléate.

III.4.4 Analyse des tendances de la teneur en ibuprofène :



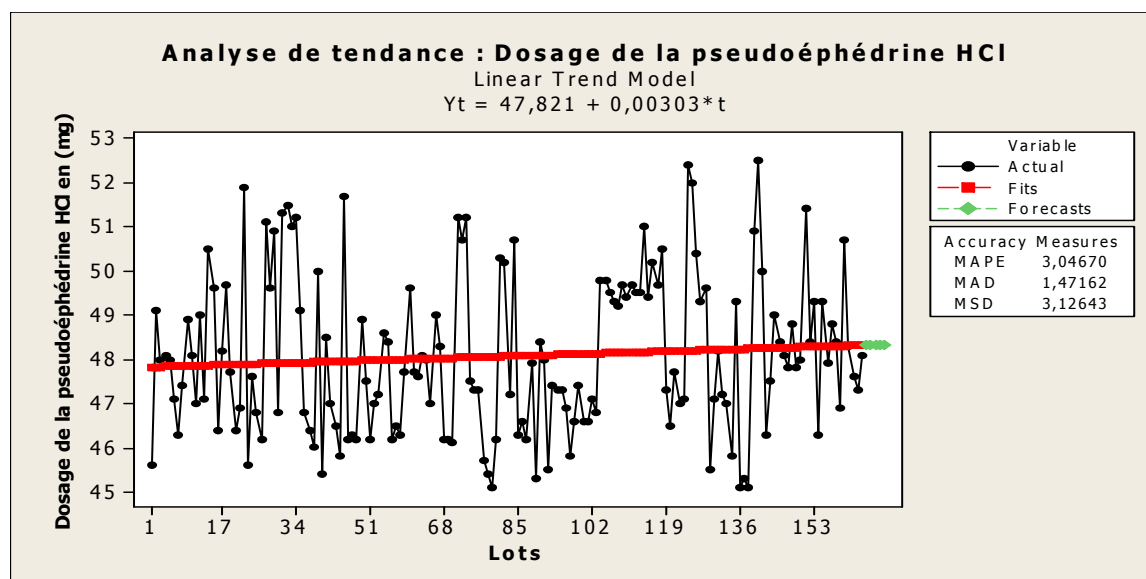
D'après cette courbe, on remarque une légère tendance à l'augmentation dans la teneur en ibuprofène .

III.4.5 Analyse des tendances de la teneur en paracétamol :



D'après cette courbe, on remarque une légère tendance à l'augmentation dans la teneur en paracétamol.

III.4.6 Analyse des tendances de la teneur en pseudoéphédrine :



D'après cette courbe, la teneur en pseudoéphédrine chlorhydrate a une tendance stable.

Tableau XIV : Les tendances et les erreurs absolues en pourcentage

PARAMETRES	ETAT DE TENDANCE	(MAPE)
Teneur en eau	Stable	34,21 % *
pH	Stable	2,39 %
Poids unitaire	Décroissante *	0,003 %
Teneur en acide ascorbique	Stable	2,92 %
Teneur en caféine	Stable	4,48 %
Teneur en chlorphénamine	Légère croissance	4,92 %
Teneur en ibuprofène	Légère croissance	5,97 %
Teneur en paracétamol	Légère croissance	4,01 %
Teneur en pseudoéphédrine	Stable	3,04 %

L'analyse des valeurs d'indice d'erreur absolue moyenne (MAPE), a montré un bon ajustement des valeurs prévisionnelles [2,39 % ; 0,003 % ; 2,92 % ; 4,48 % ; 4,92 % ; 5,97 % ; 4,01 % ; 3,04 %], tout en retenant une valeur alarme (34,21 %) pour la teneur en eau. Donc le modèle linéaire de la série chronologique retenu pour l'analyse des tendances est bien prédictif.

Généralement, on peut prédire une stabilité du processus de fabrication dans le temps, tout en déclenchant un plan d'amélioration pour corriger la tendance décroissante du “ Poids unitaire ”.

Ceci nous mène, à étudier la capabilité machine des deux ensacheuses utilisées en production, à savoir : Volpack & Enflex-Multipack.

IV. ETUDE DES CAPABILITES MACHINES :

“ CAS DES ENSACHEUSES - ETUDE DU POIDS MOYEN (IPC) ”

IV.1 Test de normalité – Test Anderson - Darling :

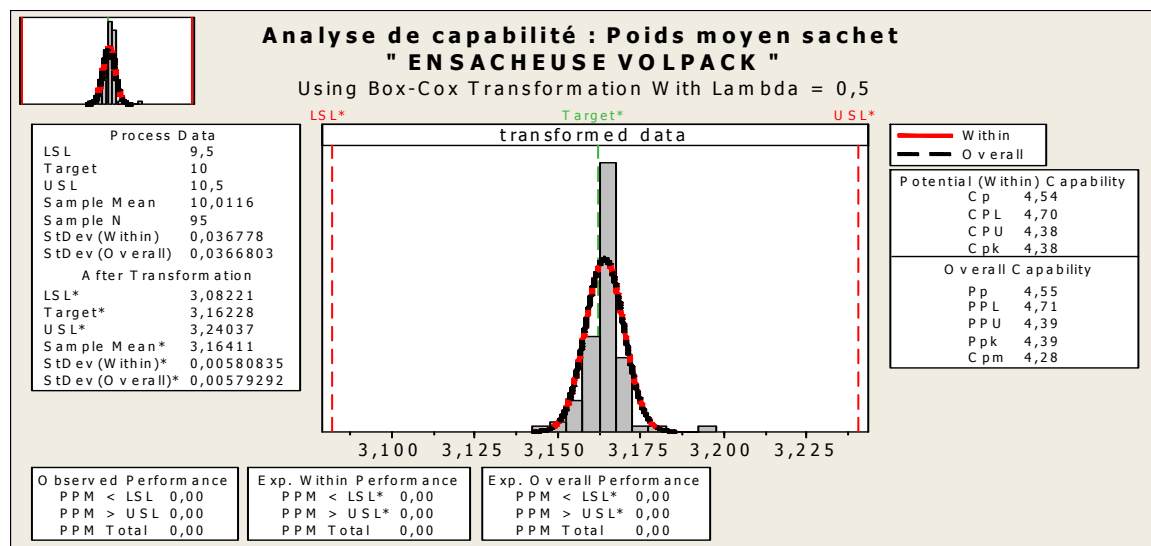
Pour vérifier la justesse des deux ensacheuses utilisées en production, nous avons retenu comme paramètre prédictif le poids moyen sachet (IPC).

Tableau XV : Test Anderson - Darling – Capabilités machines

Poids moyen (IPC) - Ensacheuse	Test Anderson Darling	p - Value
Poids moyen (IPC) - Volpack	AD : 3,542	p < 0,005
Poids moyen (IPC) - Enflext - Multipack	AD : 2,912	p < 0,005

D'après les résultats obtenus, l'hypothèse nulle H_0 est rejetée pour l'ensemble des paramètres testés [$A-sq > p\text{-value}$] et [$p\text{-value} < 0,05$], les distributions sont Non - Gaussiennes, on procède donc par une transformation Box-Cox pour les normaliser.

IV.2 Etude de la capacité machine - VOLPACK :



IV.3 Etude de la capabilité machine ENFLEX-MULTIPACK :

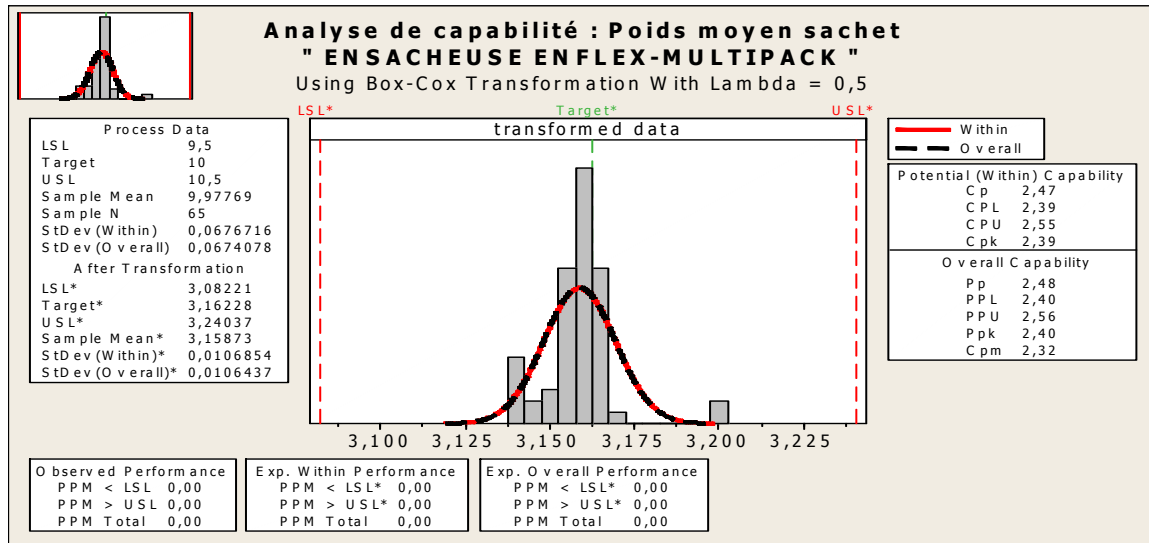


Tableau XVI : Les indices de capabilité et les rendements du processus – poids moyen sachet (IPC)

ENSACHEUSES	C _p	C _{pk}	P _p	P _{pk}	C _{pm}	C _m	R _r (%)	R _m (%)
Poids moyen (IPC) - Volpack	4,54	4,38	4,55	4,39	4,28	1,33	96,47	341,35
Poids moyen (IPC) - Enflex.	2,47	2,39	2,48	2,40	2,32	0,97*	96,76	254,63

L'analyse comparative des capabilités ainsi que les indices de Taguchi spécifiques au paramètre du poids moyen (IPC) des sachets, obtenus séparément pour chacune des deux ensacheuses (Volpack & Enfex-Multipack), révèle une conformité vis-à-vis des spécifications [C_p ; C_{pk} > 1,33] et du centrage [P_p ; P_{pk} > 1,33], avec une variabilité négligeable sur le poids moyen des sachets [C_{pm} > 1,33].

Ceci est justifié par un rendement de réglage presque identique pour les deux ensacheuses [R_r (Volpack) 96,47 % ; R_r (Enfex-Multipack) 96,76%].

L'analyse des indices de la capacité machine, met en évidence une disparité de réglage entre la Volpack [$C_m = 1,33$] et l'Enflex-Multipack [$C_m = 0,97$], ce qui fait de la Volpack l'ensacheuse de premier choix, avec déclenchement d'un plan d'amélioration (qualification de performance) pour l'Enflex-Multipack afin d'atteindre une valeur de capacité machine [$C_m \geq 1,33$].

 Remarque :

L'Enflex-Multipack, est l'assemblage de deux ensacheuses (Enflex & Multipack) en une seule structure de production, ce qui laisse dire que la valeur capacité machine [$C_{m \text{ (Enflex-Multipack)}} = 0,97$] est bien acceptable.

V. ANALYSE DES TENDANCES ET DES REGRESSIONS : ETUDE DE STABILITE

Pour les résultats de stabilité, on a procédé par une analyse de régression linéaire et par une étude des tendances. Concernant l'analyse de régression, on a retenu comme prédicteur la " Teneur en eau ", tandis que les paramètres " pH, et Teneurs en principes actifs " sont retenus pour des critères.

L'analyse statistique a concerné les résultats obtenus pour les deux lots industriels (N° 8427 & N° 8429), pour deux conditions thermo-hygrométriques, à savoir :

- Température 40° C – Humidité 75 % (Temps accéléré : t₁, t₂, t₃, t₆)
- Température 25° C – Humidité 60 % (Temps réel : t₃, t₆, t₉, t₁₂, t₁₈, t₂₄, t₃₆)

V.1 Analyse de régression linéaire :

Les tableaux ci-dessous résument les résultats obtenus pour les paramètres statistiques de l'analyse de régression - Etude de stabilité.

Tableau XVII : Analyse de régression lot N° 8427 (T 40° C / RH 75 %)

PARAMETRES	R sq (%)	F	p-value (%)
pH	49,30	1,95	0,298
Teneur en caféine	61,40	3,17	0,217
Teneur en ibuprofène	49,30	1,95	0,298
Teneur en paracétamol	60,20	3,02	0,224
Teneur en acide ascorbique	55,40	2,48	0,256
Teneur en chlorphénamine maléate	69,90	4,64	0,164
Teneur en pseudoéphédrine Hcl	1,40 *	0,03 *	0,881

Les variances expliquées par le modèle de régression linéaire sont relativement bonnes avec des coefficients de détermination R^2 assez élevés, tout en notant une valeur aberrante ($R^2 = 1,40 \%$) avec un test F de signification ($F = 0,03$), qui correspond à la variance expliquée relative à la pseudoéphédrine chlorhydrate.

Les probabilités critiques (p-value), sont très nettement au deçà du seuil de 5 %, ce qui indique effectivement que notre modèle de régression est globalement prédictif.

La variable significative, est la teneur en pseudoéphédrine chlorhydrate, qui semble être indépendante de la teneur en eau .

Tableau XVIII : Analyse de régression lot № 8427 (T 25° C / RH 60 %)

PARAMETRES	R sq (%)	F	p-value (%)
pH	84,10	21,14	0,010
Teneur en caféine	82,30	18,60	0,013
Teneur en ibuprofène	93,40	56,81	0,002
Teneur en paracétamol	23,20 *	1,21 *	0,333
Teneur en acide ascorbique	11,50 *	0,52 *	0,512
Teneur en chlorphénamine maléate	70,70	9,64	0,036
Teneur en pseudoéphédrine Hcl	21,30 *	1,08 *	0,357

Les variances expliquées par le modèle de régression linéaire sont relativement bonnes avec des coefficients de détermination R^2 très élevés (84,10 % ; 82,30 % ; 93,40 % ; 70,70 %) , tout en notant trois valeurs aberrantes R^2 (23,20 % ; 11,50 % ; 21,30 %) avec des tests de signification F (1,21 - 0,52 - 1,08), qui correspondent respectivement à la variance expliquée relative à la paracétamol, l'acide ascorbique, et la pseudoéphédrine chlorhydrate.

Les probabilités critiques (p-value), sont très nettement au deçà du seuil de 5 %, ce qui indique effectivement que notre modèle de régression est globalement prédictif.

Les variables significatives retenues, correspondent à la teneur en paracétamol, en acide ascorbique et en pseudoéphédrine chlorhydrate, qui semblent être indépendantes de la teneur en eau.

Tableau XIX : Analyse de régression lot № 8429 (T 40° C / RH 75 %)

PARAMETRES	R sq (%)	F	p-value (%)
pH	5,80 *	0,12 *	0,759
Teneur en caféine	96,30	52,55	0,019
Teneur en ibuprofène	87,60	14,08	0,064
Teneur en paracétamol	36,10 *	1,13 *	0,399
Teneur en acide ascorbique	96,70	59,13	0,016
Teneur en chlorphénamine maléate	68,10	4,28	0,174
Teneur en pseudoéphédrine Hcl	15,70 *	0,37 *	0,604

Les variances expliquées par le modèle de régression linéaire sont relativement bonnes avec des coefficients de détermination R^2 très élevés (96,30 % ; 87,60 % ; 96,70 % ; 68,10 %), tout en notant trois valeurs aberrantes R^2 (5,80 % ; 36,10 % ; 15,70 %) avec des tests de signification F (0,12 - 1,13 - 0,37), qui correspondent respectivement à la variance expliquée relative au pH, la teneur en paracétamol et en pseudoéphédrine chlorhydrate.

Les probabilités critiques (p-value), sont très nettement au deçà du seuil de 5 %, ce qui indique effectivement que notre modèle de régression est globalement prédictif.

Les variables significatives retenues, correspondent à la valeur du pH, la teneur en paracétamol et la teneur en pseudoéphédrine chlorhydrate, qui semblent être indépendantes de la teneur en eau.

Tableau XX : Analyse de régression lot № 8429 (T 25° C / RH 60 %)

PARAMETRES	R sq (%)	F	p-value (%)
pH	70,60	9,58	0,036
Teneur en caféine	57,00	5,30	0,083
Teneur en ibuprofène	79,20	15,27	0,017
Teneur en paracétamol	10,70*	0,48*	0,527
Teneur en acide ascorbique	69,40	9,05	0,040
Teneur en chlorphénamine maléate	93,00	52,76	0,002
Teneur en pseudoéphédrine Hcl	15,10*	0,71*	0,447

Les variances expliquées par le modèle de régression linéaire sont relativement bonnes avec des coefficients de détermination R^2 élevés (70,60 % ; 57,00 % ; 79,20 % ; 69,40 % ; 93,00 %) , tout en notant deux valeurs aberrantes R^2 (10,70 % ; 15,10 %) avec des tests de signification F (0,48 - 0,71), qui correspondent respectivement à la variance expliquée relative à la paracétamol et la pseudoéphédrine chlorhydrate.

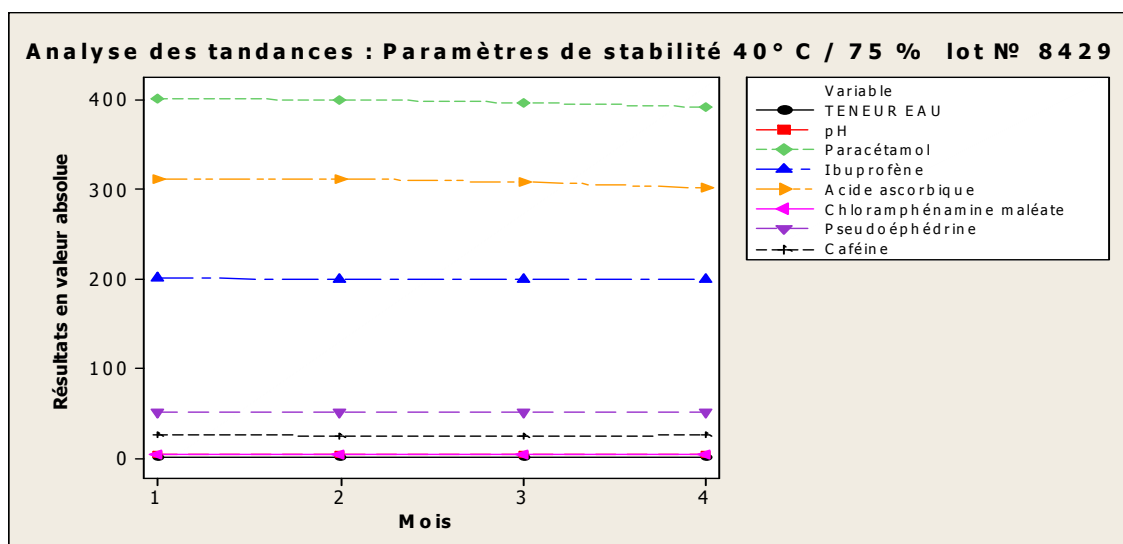
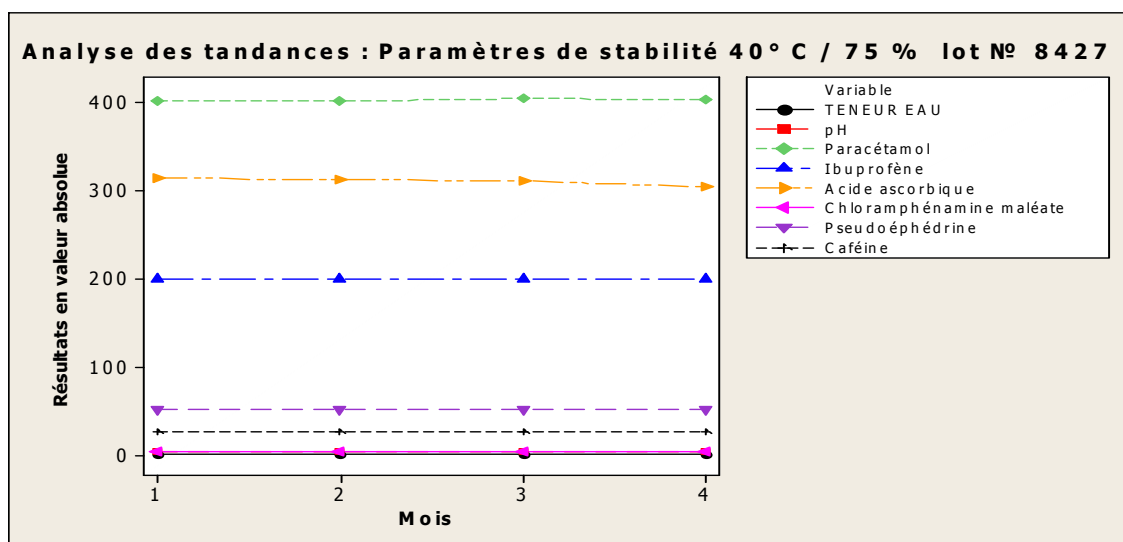
Les probabilités critiques (p-value), sont très nettement au deçà du seuil de 5 %, ce qui indique effectivement que notre modèle de régression est globalement prédictif.

Les variables significatives retenues, correspondent à la teneur en paracétamol et en pseudoéphédrine chlorhydrate, qui semblent être indépendantes de la teneur en eau.

V.2 Etude des tendances :

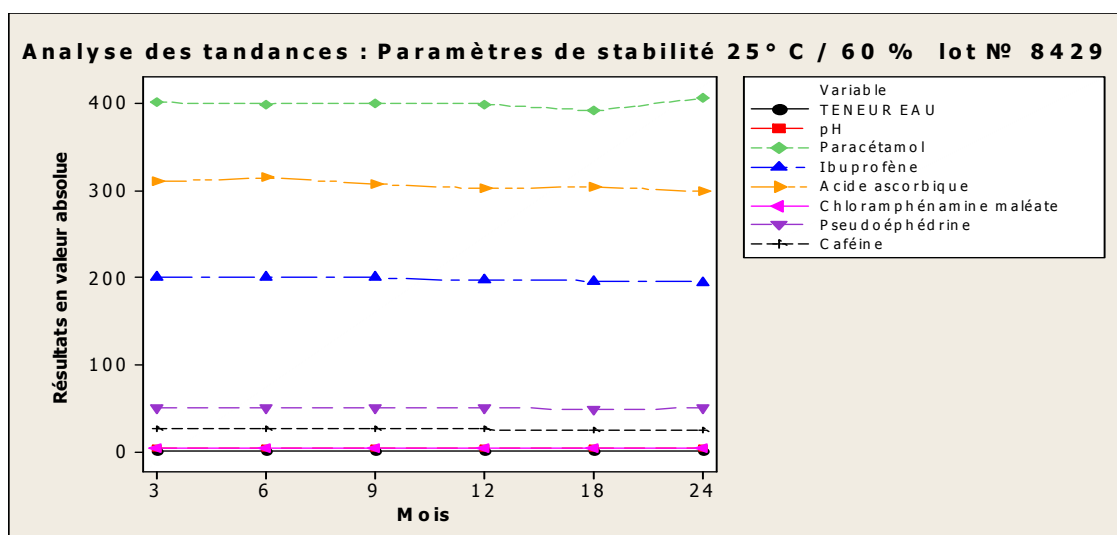
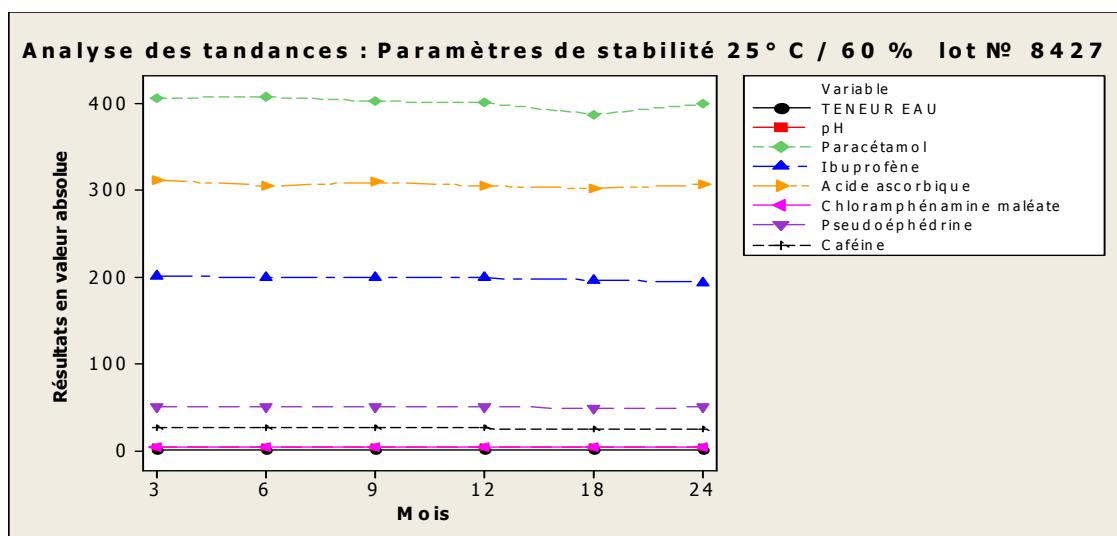
Les graphes ci-dessous résument les tendances de la stabilité en temps accéléré et en temps réel des paramètres analytiques étudiés, à savoir : la teneur en eau, le pH, et les teneurs en principes actifs.

V.2.1 Les tendances de stabilité en temps accéléré :



Tous les résultats sont conformes. Les tendances en temps accéléré n'appellent aucun commentaire particulier.

V.2.2 Les tendances la stabilité en temps réel :



Tous les résultats sont conformes. Les tendances en temps réel sont stables, toutefois la teneur en paracétamol présente une augmentation entre le t_{18} et t_{24} .

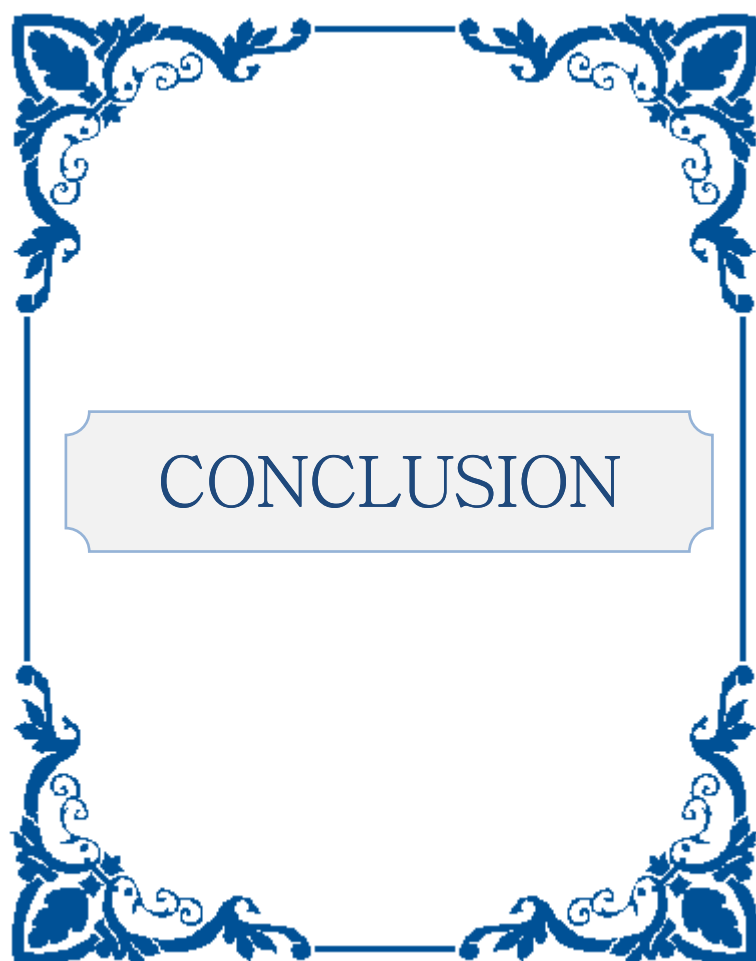
L'analyse des tendances vient appuyer l'analyse de régression, stipulant une corrélation entre la teneur en eau et les teneurs en principes actifs ainsi que la valeur du pH, toutefois, une surveillance particulière doit être accordée à la stabilité de la teneur en paracétamol en t_{36} , qui semble être le seul paramètre critique, après avoir disculper la teneur en pseudoéphédrine présentant une tendance très stable.

VI. PLAN D'AMELIORATION PROCESSUS

Le tableau ci-dessous résume l'ensemble des actions correctives et préventives à mener pour l'amélioration du processus de fabrication de la spécialité pharmaceutique RHUMIX[®] (Poudre en sachet).

Tableau XXI : Actions correctives et préventives du processus de fabrication RHUMIX[®]

Paramètres	Action corrective	Action preventive	Responsable	Délais
Conditions thermo-hygrométriques des ateliers	Qualification des CTA (QP)	NA	Technique Assurance Qualité	Immédiat
Equipements de fabrication	Achever les qualifications (QO, QP)	Contrôle PSO	Technique Assurance Qualité Production F.sèches	Immédiat
Hotte à flux laminaire	Qualification (QP)	NA	Technique Assurance Qualité	Immédiat
Nettoyage des ateliers et des équipements	Validation	NA	Assurance Qualité Production F.sèches Contrôle Qualité	Immédiat
Mise en Quarantaine PSO-PSF	Validation	NA	Production F.sèches Contrôle Qualité	Immédiat
Maîtrise des changements	Procédure	NA	Assurance Qualité	Immédiat
Centrage du processus	Réglage du décentrage	Carte de contrôle	Production F.sèches	Immédiat
Stabilité de la teneur en paracétamol	Surveillance en T ₃₆	NA	Contrôle Qualité Développement	12 mois



La revue annuelle qualité produit est actuellement un des éléments centraux de l'assurance et de la gestion qualité dans l'industrie pharmaceutique, indispensable et de surcroît obligatoire du point de vue des instances réglementaires nationales et internationales. Elle permet d'avoir une vision exacte et détaillée du niveau de qualité de production, ce qui renforce la confiance dans la pertinence du processus.

L'objectif d'une telle revue est d'étudier statistiquement, d'apprécier et d'évaluer les résultats pour en dégager les tendances et s'assurer que le procédé utilisé est bien maîtrisé. Elle se déroule selon un planning annuel défini et s'appuie sur la notion de lot. Cette démarche s'inscrit directement dans une volonté d'optimisation et d'amélioration de la qualité.

Une surveillance active des paramètres critiques doit garantir le maintien de la qualité des produits et déclencher si nécessaire des programmes d'actions correctives et/ou d'actions préventives (CAPA).

Pour ce qui est réglementaire, les textes définissent clairement les données d'entrée, tandis que la définition des données de sortie semble moins évidente, notamment, l'adéquation des spécifications, la détermination des améliorations du procédé, et l'évaluation des besoins en revalidation.

En effet, même si les données d'entrée occupent une place plus importante dans les réglementations que les données de sortie, c'est l'interprétation de ces données qui suscitent l'intérêt des inspecteurs et qui devrait également avoir toute l'attention des industriels.

Finalement, il est important pour les industriels de ne pas considérer l'APR uniquement comme une exigence réglementaire supplémentaire, mais essentiellement comme une nouvelle approche pour la validation rétrospective qui peut appuyer et augmenter une validation initiale de pré-commercialisation pour les éventuels nouveaux produits, voire un processus épargnant la revalidation lors d'un change control.



Résumé

Thèse N° 50 : RAQP “ *Une démarche managériale vers une extension normative ISO 9001* ”

Auteur : ALIOUA Ayyoub

Mots clés : Revue annuelle qualité – Système management qualité – Actions correctives et préventives.

L’objectif de notre travail, est de situer le processus de la revue annuelle qualité produit (RAQP) dans un concept manageriel intégrant les notions du risque et d’amélioration continue, dans une vision plus large d’un système management qualité (SMQ).

Etude rétrospective menée du 1^{er} janvier au 17 septembre 2010 aux Laboratoires Pharmaceutiques GALENICA. Elle concerne 164 lots de fabrication de la spécialité RHUMIX[®] (Mélange de poudres orales en sachets). Comme référentiels, on a retenu les trois exigences réglementaires, à savoir : Le CRF 21, l’ICH Q7A, et les BPF-UE.

Les rendements de maîtrise reflètent une excellente stabilité du procédé ($R_m \geq 75\%$), tandis que les rendements de réglage révèlent le décentrage de quatre paramètres analytiques (le pH, les teneurs en acide ascorbique, en paracétamol et en pseudoéphédrine chlorhydrate) avec des valeurs ($R_r < 75\%$). Les cartes de contrôle n’ont décelé aucune dérive vis-à-vis des limites de contrôle supérieures et inférieures. L’analyse des tendances en mode linéaire, prédit une stabilité du processus, tout en déclenchant un plan d’amélioration pour corriger la tendance décroissante du poids unitaire.

Pour ce qui est résultats de stabilité, l’analyse de régression, stipule une corrélation entre la teneur en eau et l’ensemble des paramètres analytiques (teneur en principe actifs et pH), ceci est appuyé par l’analyse des tendances. Un plan de surveillance est prévu pour la stabilité de la teneur en paracétamol en t_{36} , retenue comme unique paramètre critique.

Il est important pour les industriels de ne pas considérer la revue annuelle qualité uniquement comme une exigence réglementaire supplémentaire, mais essentiellement comme une nouvelle approche pour la validation rétrospective.

Abstract

Thesis № 50 : APR “ *A managerial approach towards a normative extension ISO 9001* ”

Author : ALIOUA Ayyoub

Keywords : Annual product review – Quality management system – Corrective and preventive actions.

The objective of our work, is to locate the process of Annual Product Review (APR) in a concept managerial incorporating the notions of the risk and of continuous improvement, in a broader vision of a quality management system (QMS), effective and efficient.

A retrospective study conducted from January 1st to 17th September, 2010. Aboard GALENICA Pharmaceutical Laboratories. It covers 164 batches of specialty RHUMIX® (Mixture of powder packets-oral). Like reference frames, it has retained the three regulatory requirements, namely : 21 CFR, ICH Q7A, and BPF-UE.

The yields of mastery reflects an excellent process stability ($R_m \geq 75\%$), while yields of adjustment reveal the decentering of four analytical parameters (pH, Ascorbic acid, Acetaminophen and Pseudoephedrine hydrochloride) with values ($R_r < 75\%$). The control charts did not detect any drift towards the upper and lower limits of control. Trend analysis in linear mode, predicted stability of the process, while triggering an improvement plan to correct the decreasing trend of unit weight.

As regards results stability, the analysis of regression, stipulates a correlation between the water content and the whole of the analytical parameters (content of active ingredients and pH), this is supported by the analysis of the tendencies. A plan of monitoring is planned for the stability of the content of Acetaminophen in t36, chosen as the only critical parameter.

It is important for manufacturers not to consider the Annual Product Review only as an additional regulatory requirement, but primarily as a new approach for retrospective validation.

ملخص

أطروحة رقم 50 : المجلة السنوية لجودة المنتج الدوائي " نهج تدييري لاستشراف مقارنة للمعيار التنظيمي ISO 9001

من طرف : عليوة أيوب

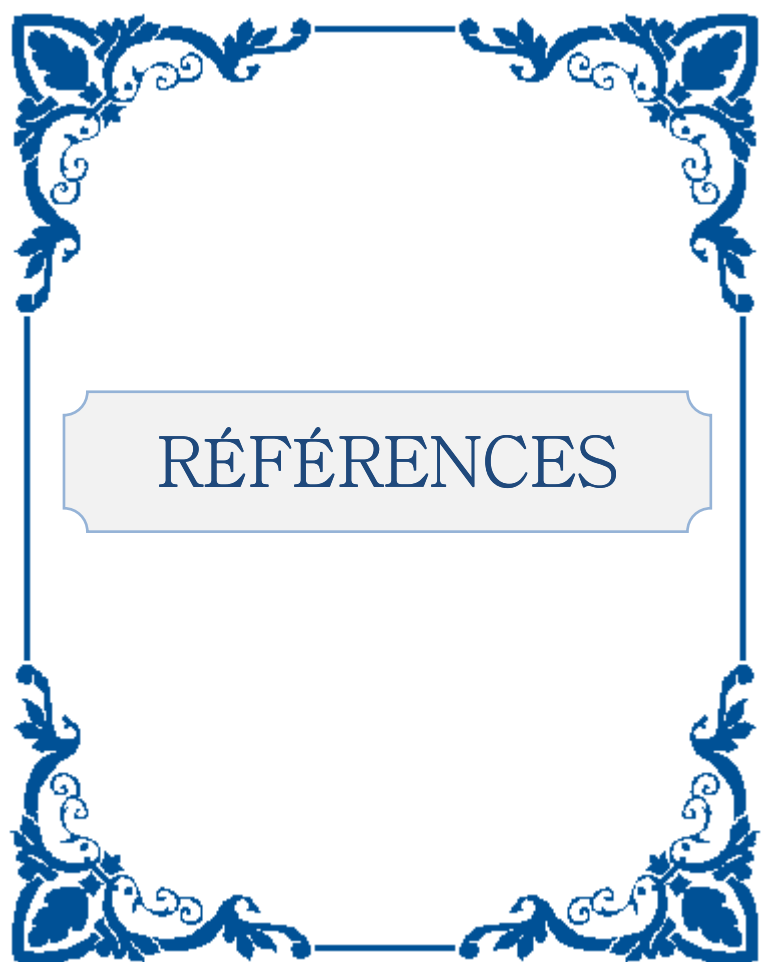
الكلمات الرئيسية : المجلة السنوية لجودة المنتج الدوائي - نظام إدارة الجودة - الإجراءات التصحيحية والوقائية.

إن الهدف من هذا العمل يتجلى في إنجاز مجلة سنوية لجودة المنتج الدوائي، بمنظور تدييري يدمج مفاهيم الخطر و التحسين المستمر، في إطار رؤية أوسع لنظام فعال لإدارة الجودة.

تمت هذه الدراسة الإستعدادية، خلال الفترة الممتدة من فاتح يناير إلى 17 دجنبر 2010، بالمختبرات الصيدلانية كاليكا. شملت الدراسة 164 دفعة صناعية من التخصص الصيدلاني روميكس® (كيس خلط مساحيق عن طريق الفم). كمرجع ، إعتدنا الشروط التنظيمية التالية : BPF -UE, ICH Q7A, CRF : 21.

تعكس مردوديات الإتقان إستقرار جيد في عملية التصنيع ($R_m \geq 75\%$)، في حين تكشف مردوديات التعديل لا تركز أربعة من المعلومات التحليلية (درجة الحموضة، المحتوى من حمض الأسكوربيك، من الباراسيتامول و من البسودوإيفيدرين هيدروكلوريد)؛ ($R_m < 75\%$). بالنسبة لخراط التحكم، لم تظهر هذه الأخيرة أي إنحراف بالنسبة لحدود المراقبة العليا و السفلى. تحليل الإجهات في وضع خطّي، ينبئ باستقرار في عملية التصنيع، مع استشراف خطة لتصحيح الإتجاه النزولي لوزن الكيس الواحد. بالنسبة للثبات الكيميائي، يبرز تحليل الإنحدار وجود إرتباط بين المحتوى المائي و باقي المعلومات التحليلية (المحتوى من المواد الفعّالة، و درجة الحموضة)، الشئ الذي تؤيده نتائج تحليل الإتجاهات.

من المهم أن لا ينظر المصنعون الصيدلانيون للمجلة السنوية لجودة المنتج الدوائي، كمجرد شرط تنظيمي إضافي، وإنما يجب إعتبارها من جهة، مقارنة جديدة لتبئية إستعدادية التي يمكن أن تدعم و تعزز تبئية أولية لمرحلة ما قبل التسويق للمنتجات الجديدة، و من جهة أخرى منهاج عملي لتجنب إعادة التبئية في حالة إدارة التغيير.



REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

- [1]. **MATHIEU ST. A.F.NOR.** (Association Française de Normalisation) Gérer et assurer la qualité. Collection qualité et efficacité des organisations. Recueil de normes françaises. A.F.NOR., Paris-la-Défense, 1996, 703 p. (6^{ème} édition).
- [2]. **CROSBY PB.** La qualité ça n'est peut-être pas ce que vous croyez. In: La qualité, c'est gratuit. Paris: Economica 1988. p. 18-25.
- [3]. **JOCOUP P.** Les enjeux économiques de la qualité. In : Au cœur du changement. Une autre démarche de management : la qualité totale. Paris: Dunod; 1992. p. 43-71.
- [4]. **GIBSON PR., HOANG K., & TEOH SK.** An investigation into quality costs. Quality Forum 1991; 17: 29-39.
- [5]. **SCHNEIDERMAN AM.** Optimum quality costs and zero defects : are they contradictory concepts ? Quality Progress 1986; Nov : 28-31.
- [6]. **DURET D., & PILLET M.** Qualité en Production : De l'ISO 9000 à Six Sigma, 3^{ème} édition, Éditions d'Organisation, 2005, ISBN 2-7081-3388-8.
- [7]. **LANET J.** Le médicament : éthique et réalité industrielle , la qualité pharmaceutique. Ed de santé. Paris : 1991, 3 vol I.
- [8]. **FESNEAU M.** La qualité, historique, philosophie, stratégie : le pharmacien et la maîtrise de la qualité à l'hôpital. Compte rendu 8 ème journée APMH, Sénat Oct.1991, 5-9.
- [9]. **LAINE P.** Qualité et Taylorisme : Revue française de gestion industrielle : N°2 : 1988 : 21-23.

- [10]. **LE DAIN M-A., & NDAO P. I.** Système d'indicateurs de performance pour l'évaluation d'une automatisation dans une entreprise, Deuxième Congrès International Franco-québécois de Génie Industriel, ALBI, 1997.
- [11]. **DUCQ Y., VALLESPER B., & RAVELOMANANTSOA M.** A generic framework for performance indicators methods - 5th international conference on theory and practice in performance measurement and management – London - UK July - the 25-28- 2006.
- [12]. **MATHE J.C., CHAGUE V.** « L'intention stratégique et les divers types de performance de l'entreprise. », Revue Française de Gestion, n°122, Jan-Fév.1999, pp. 39-49.
- [13]. **BOURGUIGNON A.** « Représentations de la performance : le contrôle de gestion ne suffit pas. », In Congrès Performances et Comptabilité, XIXe congrès. Association Française de Comptabilité, 1998, Nantes, pp. 537-553, V2.
- [14]. **DURET D., PILLET M., & OP CIT.** Qualité en production, « De l'ISO 9000 à Six sigma ».
- [15]. **COURTOIS A., PILLET M., & MARTIN – BONNEFOUS.** Gestion de production, Parallélisme entre l'organisation hiérarchique du pilotage et celle de la qualité, 2003, p. 364.
- [16]. **COURTOIS A., PILLET M., & MARTIN – BONNEFOUS.** Gestion de production, Tableau de cohérence des indicateurs, 2003, p. 368.
- [17]. **BRESSY G., & KONKUYT C.** Editions Sirey Management et économie des entreprises, 2008.
- [18]. **FROMAN BERNARD.** Le manuel qualité, outil stratégique d'une démarche qualité. A.F.NOR., Paris-la-Défense, 1995, 208 p.
- [19]. **BOUSSAC R.** L'assurance de la qualité - cours formation du personnel : Conseil qualité formation diagnostic.

- [20]. **HOSOTANI KATSUYA.** « Les 20 lois de la qualité », Editions Dunod, Paris, 1994, p17-18.
- [21]. **FEIGENBAUM A.** “ Total Quality Control ”; Harvard Business Review (1956); 34 : 93-10.
- [22]. **DEMING, E. W.** “ The new economics for industry, government, education ”; MIT; Cambridge, 1993.
- [23]. **GOGUE, J.-M.** « Qualité totale, et plus encore : le management de la qualité en question »; Paris, L’Harmattan, 2006.
- [24]. **PERIGNON SCHMITT SANDRINE.** « Cours management de la qualité 5^{ème} année », Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de Nancy, Septembre 2005, p8-14.
- [25]. **HANS BRANDENBURG.** L’approche processus : par où commencer ? [première partie], HB Conseil / BPMS.info, 18 Décembre 2003.
- [26]. **L’APPROCHE PROCESSUS-MODE D’EMPLOI**, Editions de l’Organisation, Mai 2003.
- [27]. **HERGON ERIC.** Management du risque. Intérêt de l’approche par processus. La hiérarchisation des risques, une aide à la décision. Gestions hospitalières, Janvier 2004, Octobre 2003, 16-17, n° 432, p. 66-67.
- [28]. **GASQUET CHRISTOPHE., & SEGOT JACQUES.** « Assurer le passage à la norme ISO 9001 version 2000 », Editions A.F.NOR, 2001 p 5-6-7-13-14-15-16-18-19-22-23.
- [29]. **VILCOT C., & LECLET H.** « Les indicateurs qualité en santé », Editions A.F.NOR, Saint Denis La Plaine, 2001.
- [30]. **MICHAEL L., GEORGE (AUTHOR), JOHN MAXEY (AUTHOR), & MCGRAW-HILL’S.** The Lean Six Sigma Pocket Toolbook : A quick reference guide to 100 tools for improving quality, speed and complexity, Copyright 2005.

- [31]. **CMQE « CABINET CONSEIL QUALITE ».** Approche d'amélioration continue du système du management de la qualité, Copyright 2001 CMQE.
- [32]. **GOMPEL F., & AL.** L'optimisation des flux au service de la qualité et de l'efficacité, gestion hospitalière. N°444,p199-201. Mars 2005.
- [33]. **KERVEN G.-Y., & RUBISE P.** L'archipel du danger - Introduction aux cindyniques. Paris : Eyrolles, 2001.
- [34]. **FLANAGAN R., & NORMAN G.** Risk management and construction. Blackwell Science Ltd, 1999.
- [35]. **FOOD AND DRUG ADMINISTRATION.** Guidance pour l'industrie, « de gestion des risques Q9 qualité » par le département américain de la santé et des services sociaux, centre de recherche sur les médicaments et l'évaluation, Juin 2006.
- [36]. **ROUSSEL P., GUEZ P., & MOLL M-C.** Méthodes et outils de la gestion des risques dans les organisations de santé. Sciences direct , 2008.
- [37]. **MONTEAU M., & FAVARO M.** Bilan des méthodes d'analyse à priori des risques. INRS, 1990.
- [38]. **MORTIMORE SARA., WALLACE CAROL.** HACCP - A practical approach. aspen publishers Inc., Gaithersburg, Maryland, 1998, 403 p. (second edition).
- [39]. **WHO TECHNICAL REPORT.** Application d'analyse des risques et maîtrise des points critiques (HACCP) aux produits pharmaceutiques. Series No. 908, annexe 7, 2003.
- [40]. **SALVAT GILLES.** La méthode HACCP.C.N.E.V.A. (Centre National d'Etudes Vétérinaires et Alimentaires), Ploufragan, 1996, 15 p.
- [41]. **LENOTTE, A WAUQUIER, BOHRER G., BOUMENDIL L., CHEVALLIER D., CONIN, J-P S. JEANTET, KOENING C., LABILLE C., PAOLI F., & SIEGWALT F.** S'orienter dans le méli-mélo des outils de gestion des risques. Septembre – Octobre 2008.
- [42]. **ZWINGELSTEIN G.** Diagnostic des défaillances. Paris : Editions HERMES, 1995.

- [43]. **VILLEMEUR A.** Sûreté de fonctionnement des systèmes industriels. Paris : Editions EYROLLES, 1988.
- [44]. **DYADEM .** La protection des personnes et de la rentabilité TM simplifiée des solutions d'analyse des risques.
- [45]. **Marvin R.** Analyse des risques préliminaire, fiabilité du système. Théorie Rausand (2nd édition), Wiley, 2004.
- [46]. **CEI 61882.** Analyse des risques exploitabilité (HAZOP).
- [47]. **Geoff Vorely.** Failure mode d'analyse de qualité et de la gestion. 26 mai, 1999.
- [48]. **AFNOR. X 60-510.** Techniques d'analyse de la fiabilité des systèmes. Procédures d'analyse des modes de défaillance et de leur effets (AMDE). Décembre 1986.
- [49]. **LEROY A., SIGNORET J.P.,** Le risque technologique (Que sais-je ?) Paris : Editions Presses universitaires de France, Octobre 1992. 124 p.
- [50]. **CEI 60812.** Techniques d'analyse de la fiabilité du système-intérieur des modes de défaillance et l'analyse des effets (FMEA).
- [51]. **BENOIT A. & AL.** Risque et évaluation : Utilisation et application dans les opérations de fabrication pharmaceutiques et biotechnologiques par les associés Pilmoor Geoff Sims moelich, 2001.
- [52]. **F. LAMBERT.** Annual Product Review - The future under control. Editions de santé, Paris, France, (1991). (STP pharma pratiques), 2005, vol. 15, no5, pp. 384-395 [12 page(s) (article)] (6 réf.).
- [53]. **FOOD AND DRUG ADMINISTRATION.** « Guide à l'inspection des systèmes informatiques de traitement de drogue », HFN-320, Février 1983.
- [54]. **FOOD AND DRUG ADMINISTRATION.** « Bonnes Pratiques de Fabrication, transformation, conditionnement, ou la détention de drogues, la modification de certaines exigences pour les produits pharmaceutiques finis, » la Fed. Regist. 60 (13), 4087-4091, 20 Janvier 1995.

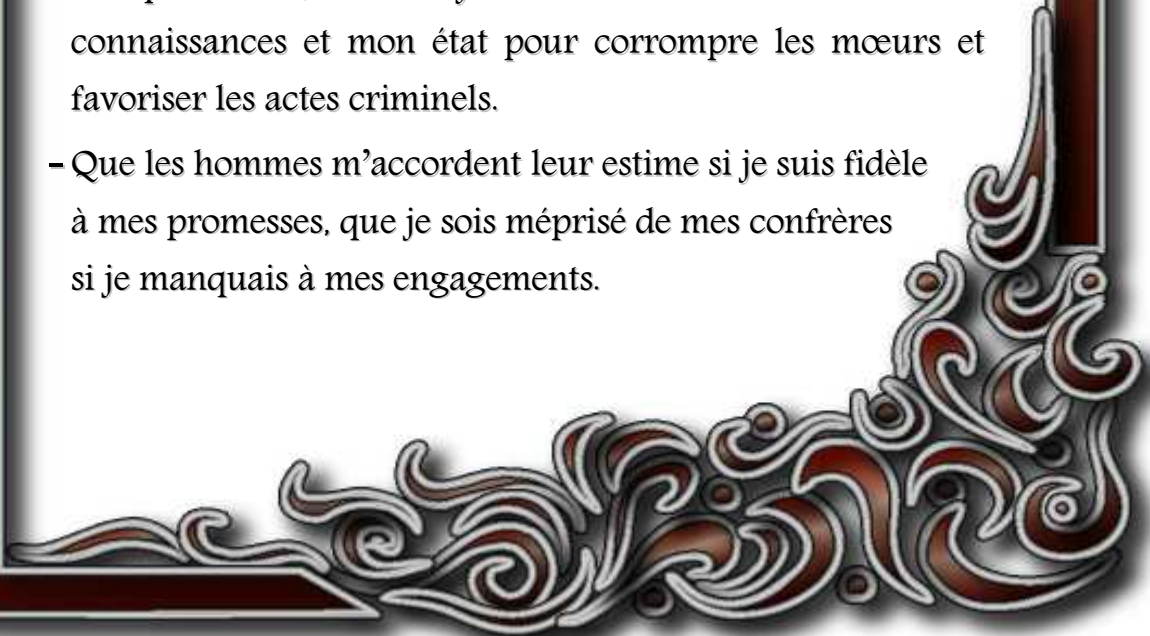
- [55]. **SPERBER W H., STEVENSON KE., & BERNARD DT.** The role of prerequisite programs in managing a HACCP system. Dairy Food Environ Sanit. 1998, 18(7) : 418-423.
- [56]. **BISSON J.** Management des risques dans la conduite de projet, Edition AFNOR, collection « A savoir », 2003.
- [57]. **MADERS J., & MASSELIN J.** Contrôle interne des risques – Cibler, évaluer, organiser, piloter, maîtriser, Editions d'organisation, 2005.
- [58]. **KANABAR V.** Projet risk management : A step-by-step, Guide to reducing project risk, Copley publishing group, 2007.
- [59]. **STP PHARMA.** I Sykes how is ICH Q9 implemented in the industry, STP pharma pratiques volume 18 n°5 Septembre – Octobre 2008.
- [60]. **KOONS G.** Use in low volume manufacturing environment - Statistical Process Control in Manufacturing - Quality and reliability - ASQC Quality Press – 1991.
- [61]. **MORTEL R., & RUNGE G.C.** Statistical Process Control of Multiple Stream Process Journal of Quality Technology Vol. 27 N° 1 – 1995.
- [62]. **REARN W.L., & KOTZ S., & JOHNSON N.L.** Distribution and inferential properties of process capability indices Journal of Quality Technology Vol. 24 N° 4 - 1992.
- [63]. **PILLET M.,** Application du SPC aux petites séries, revue contrôle industriel et qualité - N°174 - pp58-61 - 1992.
- [64]. **PILLET M., DUCLOS E., & COURTOIS A.** Généralisation de l'indicateur de capabilité Cpm - Cas des tolérances unilatérales Contrôle Industriel et Qualité - N°196 - Février 96.
- [65]. **RODRIGUEZ R., & RECENT N.** Developments in process capability analysis Journal of Quality Technology Vol. 24 N° 4 - 1992.

- [66]. **GUNTER.** The use and abuse of Cpk quality progress 22(3), pp 108-109 & 22(5), pp 79-80 – 1989.
- [67]. **BAI D.S., & CHOI I.S.** X barre - R control charts for skewed populations Journal of Quality Technology Vol. 27 N°2 - Avril 95.
- [68]. **BURR I.** The effect of Non-Normality on constants for X barre - R charts Industrial quality control, Vol. 23, N°11, pp563-568 Mai 1967.
- [69]. **PILLET M.** Appliquer la maitrise statistique des processus (MSP/SPC), 4^{ème} édition, Editions d'organisation (2005), 530 pages.
- [70]. **NATIONAL INSTITUTE OF STANDARDS AND TECHNOLOGY.** Engineering statistics Handbook. NIST / SEMATECH, e-Handbook of Statistical Methods, December 2006.
- [71]. **ELDON HENSON.** Conducting effective. Annual product review, Institute of Validation Technology – Journal of GXP compliance Vol. 6 n° 2-1.
- [72]. **BIOQUALITY.** Annual product review, become mandatory in the EU. Volume 9 issue 2. February 2004.
- [73]. **STP PHARMA.** Annual Product Review - The future under control. STP pharma pratiques volume 15 n°5 Septembre – Octobre 2005.

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.
- D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.
- D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.



جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

وأوسع بالعلم والعظمة

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفيع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم : 50

سنة : 2012

المجلة السنوية لجودة المنتج الدوائي
[نهج تدبري لاستشراف مقارنة للمعيار التنظيمي ISO 9001]

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف
السيد : أيوب عليوة
المزداد في 11 أكتوبر 1982 بابت جرير

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: المجلة السنوية لجود المنتج الدوائي – نظام إدارة الجودة –
الإجراءات التصحيحية والوقائية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

أعضاء

عضو مدعو

السيد : مولاي العباس فوزي

أستاذ في علم الصيدلة

السيد : يحيى الشراح

أستاذ في علم الصيدلة

السيد : عبد العزيز بوكروز

أستاذ في علم التطبيقات الصيدلانية

السيد : عبد القادر لغتريس

أستاذ في الصيدلة الجالينية

السيد : أحمد بنانة