

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le vendredi 07 février 2014
Par M. Laurent MAGNIES

**Qualification d'une ligne de conditionnement primaire et mise en place
de la Maîtrise Statistique des Processus**

Membres du jury :

**Présidente : Anne GAYOT, Professeur des Universités, Laboratoire de
pharmacotechnie industrielle, Faculté de pharmacie à Lille**

**Assesseur : Philippe GELEZ, Maître de conférences, Biomathématiques,
Faculté de pharmacie à Lille**

**Membre extérieur : Valérie AUGELLO, Responsable assurance qualité,
laboratoire Ceva à Loudéac**



Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice- présidents :	Professeur Alain DUROCHER
	Professeur Régis BORDET
	Professeur Patrick PELAYO
	Professeur Frédéric LOBEZ
	Professeur Monique CAPRON
	Professeur Salem KACET
	Madame Stéphanie DAMAREY
	Monsieur Pierre RAVAUX
	Monsieur Larbi AIT-HENNANI
	Monsieur Edouard DANJOU
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Luc DUBREUIL
Vice-Doyen, 1 ^{er} assesseur :	Professeur Damien CUNY
Assesseurs :	Mme Nadine ROGER
	Professeur Philippe CHAVATTE
Chef des services administratifs :	Monsieur André GENY

Liste des Professeurs des Universités :

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BAILLEUL	François	Pharmacognosie
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mlle	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mlle	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	BRUNET	Claude	Pharmacologie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
M.	BEGHYN	Terence	Chimie Thérapeutique 3
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARATO	Pascal	Chimie Thérapeutique 2
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mlle	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mlle	CHARTON	Julie	Chimie Organique
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie

M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mlle	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Melle	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mlle	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mlle	LEONHARD	Julie	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	LORIN-LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MOUTON	Nicolas	Physique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Melle	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle

Mlle	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
Mme	THUILLIER	Pascale	Hématologie
Mme	VANHOUTTE	Geneviève	Biochimie
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Maitres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ABADIE	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences Associés - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique



Université Lille Nord de France
Pôle de Recherche
et d'Enseignement Supérieur



Université Lille 2
Droit et Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS

A ma conseillère de thèse, Valérie AUGELLO, responsable assurance qualité, laboratoire Ceva, Loudéac,

Je tiens à te remercier particulièrement de l'intérêt porté à ma thèse, de ton enthousiasme, de ta disponibilité et du temps que tu y as consacré. Merci aussi pour tes conseils qui m'ont beaucoup aidé, et permis d'avoir un point de vue différent sur le sujet étudié.

A ma présidente de jury, Anne GAYOT, professeur des universités, laboratoire de pharmacotechnie industrielle, faculté de pharmacie, Lille,

Je vous suis très reconnaissant d'avoir accepté de présider ma thèse. Mais surtout, je tiens à vous remercier de la qualité de votre enseignement. Mais aussi, de la passion du métier de pharmacien que vous m'avez transmise durant ces années d'études.

A mon assesseur de jury, Philippe GELEZ, maître de conférences ; biomathématiques, faculté de pharmacie, Lille,

Veillez accepter mes plus sincères remerciements pour votre présence dans ce jury. Je vous suis reconnaissant d'avoir accepté de juger cette thèse et de vos conseils pour certains points statistiques.

A mon maître de stage, Damien DE-VAULX, responsable qualification/validation et métrologie, laboratoire Ceva, Loudéac,

Je tiens à te remercier de m'avoir intégré dans l'équipe du laboratoire Ceva pour mon stage de fin d'études et de la confiance que tu m'as témoignée. Je te remercie également de ta disponibilité pour la réalisation du projet et de tes explications sur des points que je ne maîtrisais pas totalement.

A l'ensemble du laboratoire Ceva, Loudéac.

Je vous remercie pour votre accueil. J'ai apprécié votre convivialité et votre bonne humeur tout en gardant une attitude professionnelle.

Aux opérateurs de la ligne de conditionnement primaire liquide de petits volumes, laboratoire Ceva, Loudéac,

Je ne peux écrire cette page sans vous remercier. Votre volonté et l'entrain que vous avez montré ont été une source de motivation. Vous avez participé activement à la réussite de ce projet. Merci à Isabelle, Michelle, Sonia.

A mes parents,

Un grand merci pour avoir toujours été présents à mes côtés, de m'avoir soutenu dans les moments difficiles et de la confiance que vous me témoignez.

A mes frères, à ma sœur ainsi qu'à l'ensemble de ma famille,

Merci pour les moments partagés, votre bonne humeur et vos précieux conseils.

A mes amis,

Merci à tous d'avoir été présents pendant tous les moments forts de ma période universitaire, pour les révisions, les examens, mais surtout dans les moments de fêtes. Votre présence a participé à la réussite de ce parcours avec des moments inoubliables.

A Claire,

Merci pour tous les moments que nous partageons ensemble depuis maintenant plus de cinq ans. Tu as toujours été une source de réconfort, de motivation et de joie.

Merci à tous ceux qui m'ont entouré au cours de mes études. J'ai compris que les études ne se résument pas seulement à l'acquisition des connaissances théoriques mais elles sont aussi une source de richesse humaine.

ABREVIATIONS

AC : Article de Conditionnement

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANOVA : ANalysis Of VAriance

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

cGMP : current Good Manufacturing Practices

Cp ; Cpk : Indicateurs de performance court terme

Cpc : Indicateur de performance de l'instrument de mesure

E : Erreur Maximale tolérée

DGCCRF : Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de Répression des Fraudes

DMAICS : Définir, Mesurer, Analyser, Innover, Contrôler, Standardiser

FDA: Food and Drug Administration

ICH : International Conference on Harmonisation

IT : Intervalle de Tolérance

LIC : Limite Inférieure de Contrôle

LIS : Limite Inférieure de Surveillance

LSC : Limite Supérieure de Contrôle

LSS : Limite Supérieure de Surveillance

5M : Matière ; Main d'œuvre ; Matériel ; Milieu ; Méthode

MSP : Maîtrise Statistique des Processus

NC : Non-Conformité ou Non-Conforme

PDCA : Plan ; Do ; Check ; Act

Pp ;Ppk : Indicateurs de performance long terme

QC : Qualification de Conception

QI : Qualification d'Installation

QN : Quantité Nominale

QO : Qualification Opérationnelle

QP : Qualification des Performances

SPSS : Statistical Package of the Social Science

TS : Tolérance Supérieure

TI : Tolérance Inférieure

VC : Valeur Cible

TABLE DES MATIERES

Remerciements.....	9
Abréviations.....	11
Table des matières.....	13
Liste des images.....	16
Liste des tableaux.....	17
Liste des annexes.....	18
Introduction.....	19
Partie 1: Aspects théoriques de la qualification d'un équipement.....	21
1. Le contexte historique.....	22
2. La qualification et la validation.....	23
3. Généralités de la qualification.....	25
3. 1. Les quatre étapes de la qualification.....	25
3. 2. La documentation.....	28
4. La performance industrielle.....	32
Partie 2: Qualification d'installation et qualification opérationnelle d'une ligne de conditionnement primaire.....	34
1. Présentation de la ligne de conditionnement primaire.....	35
1. 1. Caractéristiques générales.....	36
1. 2. Liste des produits conditionnés.....	40
2. La qualification d'installation et la qualification opérationnelle appliquées à la ligne de conditionnement.....	43

2. 1.	La qualification d'installation.....	43
2. 2.	La qualification opérationnelle	47
2. 3.	Conclusion sur les qualifications d'installation et opérationnelle	47
 Partie 3: La Maîtrise Statistique des Processus		49
1.	Présentation de la Maîtrise Statistique des Processus.....	50
1. 1.	L'industriel et la variabilité	50
1. 2.	Les prérequis de la MSP	50
2.	Rappels statistiques	54
2. 1.	Notions élémentaires.....	54
2. 2.	Paramètres statistiques.....	55
2. 3.	La loi Normale de distribution.....	57
2. 4.	La notion de capabilité	61
 Partie 4: Etude des performances et qualification des performances		66
1.	Définir le paramètre critique	67
2.	Mesurer	68
2. 1.	Mesurer la capabilité de l'instrument de mesure	68
2. 2.	Mesure de l'article de conditionnement	70
3.	Analyser	76
3. 1.	Observation sur les limites hautes et basses	76
3. 2.	Observation sur la limite basse : Meloxidyl® 10ml	77
3. 3.	Observation sur la limite haute : Spectam® 100ml	77
3. 4.	Etude de capabilité et de normalité de distribution.....	79
3. 5.	Conclusion sur l'analyse.....	87
4.	Innover : Optimisation du processus	89
4. 1.	Révision de l'intervalle de tolérance.....	89
4. 2.	Révision du contrôle en cours	90
5.	Contrôler.....	93
5. 1.	La carte de contrôle.....	93
5. 2.	Les paramètres	94

5. 3.	Les risques	96
5. 4.	La taille de l'échantillon	97
5. 5.	La valeur cible	98
5. 6.	Les moyennes refusables et le déplacement limite	99
5. 7.	Les limites de contrôle et de surveillance	102
6.	Utilisation des cartes de contrôle pour les lots de qualification des performances.....	104
6. 1.	Imprécision du réglage des pompes.....	106
6. 2.	Méthodologie des lots de qualification des performances	107
6. 3.	Mise en évidence des causes de variabilité	108
6. 4.	Respect des paramètres et des risques	109
7.	Standardiser	111
7. 1.	Standardisation du contrôle en cours	111
7. 2.	Formation du personnel	115
7. 3.	Modification du dossier de lot.....	116
8.	Amélioration de la performance.....	117
	Conclusion	120
	Bibliographie	130
	Serment de Galien	132

LISTE DES IMAGES

Image 1: Diagramme d'Ishikawa	24
Image 2: Schéma général de l'équipement Hispamec	36
Image 3: Schéma de la pompe de dosage 75cc.....	39
Image 4: Représentation du risque α	53
Image 5: Représentation du risque β	54
Image 6: Histogramme de la somme de sept lancers de dés	58
Image 7: Histogramme de la somme de cinquante lancers de deux dés	58
Image 8: Courbe de Gauss.....	60
Image 9: Représentation de la capabilité	61
Image 10: Représentation du centrage du processus	62
Image 11: Dégradation des indicateurs de capabilité au cours du processus	65
Image 12: Etude de capabilité de l'instrument de mesure (Cpc)	69
Image 13: Graphique d'évolution de la capabilité court terme du Catitude®30ml. ...	72
Image 14: Graphique d'évolution de la capabilité court terme du Feliway®20ml	72
Image 15: Résumé des résultats de la capabilité court terme et de la normalité de l'Emeprid®.....	81
Image 16: Résumé des résultats de la capabilité long terme et de la normalité de l'Emeprid®.....	82
Image 17: Résumé des résultats de la capabilité court terme et de la normalité du Meloxidyl®.....	83
Image 18: Résumé des résultats de la capabilité long terme et de la normalité du Meloxidyl®.....	84
Image 19: Graphique d'évolution de la capabilité long terme du lot n°1 du Meloxidyl® 10ml	86
Image 20: Résumé des résultats de la capabilité et de la normalité du lot n°1 du Meloxidyl®100ml	87
Image 21: Comparaison de la population totale à la population moyenne	95
Image 22: Représentation des moyennes refusables et du déplacement limite	99
Image 23: Résumé des notions statistiques : risque, déplacement limite, moyennes refusables.....	104
Image 24: Logigramme des actions en fonction du dépassement des limites.....	105
Image 25: Résumé des résultats de la capabilité et de la normalité sur le long terme du lot n°1 avec un contrôle du volume par une tare moyenne.....	112

Image 26: Résumé des résultats de la capabilité et de la normalité du lot n°1 de la
QP avec un contrôle du volume par une tare individuelle 112
Image 27: Comparaison du lot de QP n°2 et n°3 du Spectam® 100ml 113

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Liste des produits conditionnés sur la ligne de conditionnement primaire
petits volumes... 40
Tableau 2: Récapitulatif des pesées en fonction des AC 92

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1: Annexe statistique.....	122
- Table de la loi normale	122
- Table statistique pour déterminer le coefficient de la carte de contrôle à l'écart-type.....	123
- Table de la loi de Fisher-Snédecor.....	124
- Courbe d'efficacité.....	125
 Annexe 2: Annexe réglementaire : Version simplifiée de la DGCCRF du décret 78-166.....	 126
 Annexe 3: Carte de contrôle du dossier de lot	 129

INTRODUCTION

L'un des défis de l'industriel est d'améliorer ses capacités de production tout en diminuant les coûts et les délais. Néanmoins, cette amélioration ne doit pas se faire au détriment de la qualité. La qualification du matériel est un outil opérationnel pour atteindre cet équilibre. Pour ce faire, le service chargé de la qualification réalise des tests sur le matériel en étroite collaboration avec le fournisseur, depuis sa conception et jusqu'à la production des lots commerciaux. Ces tests prouvent que le matériel fonctionne correctement et donne les résultats attendus. Pour justifier la réalisation de ces tests, la qualification s'appuie sur une documentation certifiant leurs bons déroulements, auprès des agences réglementaires de santé.

La Maîtrise Statistique des Processus (MSP) est aussi un outil à la disposition de l'industriel. Cette méthode utilise les calculs statistiques afin de contrôler les paramètres influant sur le processus. Cette maîtrise du processus implique le contrôle de l'équipement, son étude approfondie et la mise en place d'indicateurs de capacité (ou aptitude) pour quantifier ses capacités. Lorsque le processus est maîtrisé, des cartes de contrôle sont établies. Ces cartes sont définies par une valeur cible encadrée par des limites. Ces cartes sont utilisées de deux manières. D'une part, en tant qu'outils graphiques pour aider les opérateurs à piloter la ligne en cours de production. Et d'autre part, elles sont étudiées à posteriori, afin de révéler les causes à l'origine d'une variabilité de la production. Des plans d'actions sont mis en place pour diminuer la fréquence d'apparitions de produits hors spécification. La maîtrise de l'équipement assure l'obtention de lots conformes et homogènes sur le long terme.

La qualification de l'équipement et la connaissance qui en découle sont une condition indispensable pour la mise en place de la MSP.

Le laboratoire Ceva est spécialisé dans les produits vétérinaires. Ce laboratoire m'a proposé de réaliser mon stage de fin d'études sur le site de Loudéac. La mission confiée est la qualification d'un équipement en vue de mettre en place la MSP. Ma thèse fait ressortir la pertinence de la mise en œuvre de la MSP pendant la qualification d'un équipement. L'équipement concerné est une ligne de conditionnement primaire pour des produits liquides de petits volumes.

La thèse est développée en quatre parties :

- La qualification définie selon les quatre grandes étapes qui la composent.
- Une application pratique pour illustrer les premières étapes de la qualification.
- Les aspects théoriques de la MSP, l'avantage de sa mise en œuvre avec un rappel statistique.
- Une mise en situation expliquant la méthodologie appliquée sur l'équipement pour coupler qualification et MSP.

L'objectif est d'obtenir des cartes de contrôle fiables, adaptées et figées dans les dossiers de lot.

Partie 1: Aspects théoriques de la qualification d'un équipement

Le contexte historique

Les industriels ont toujours effectué une qualification de leurs équipements pour assurer que l'équipement fonctionne conformément à ce qui a été demandé dans le cahier des charges. Mais, trop souvent ces tests n'étaient ni réalisés selon une méthode définie, ni documentés, ni enregistrés. Dans ces conditions, il était difficile de prouver la maîtrise de l'équipement lors d'une inspection par les autorités compétentes.

Dès 1962, dans les Good Manufacturing Practices (GMP), la Food and Drug Administration (FDA) a considéré que les locaux, les équipements, les procédés et les procédures utilisés pour la production et le contrôle devaient être bien conçus et évalués pour assurer la qualité des médicaments fabriqués. La FDA et les corps d'inspection nationaux attendaient des industriels une documentation adaptée pour prouver qu'ils s'assuraient de la qualité des médicaments fabriqués. (1)

C'est en 1978 qu'apparaît de manière formelle le terme « Validation » aux Etats-Unis. Le terme n'est pas clairement défini mais est mentionné dans les « current GMP » (cGMP). Il faut prouver par des procédures écrites que le processus permet d'obtenir le résultat attendu. Or, ce raisonnement est la base de la validation. (2)

Puis, en 1987 apparaît le premier guideline relatif à la validation : « Guideline on General Principles of Process Validation ». Ce guideline devient la base de la qualification et de la validation (3). Ce terme arrivera par la suite dans les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF). Cette obligation de validation apparaît dans la ligne directrice 15 des BPF : « En vertu des BPF, les fabricants sont tenus de définir le travail de validation à effectuer en vue de démontrer qu'ils contrôlent les aspects critiques de leurs opérations spécifiques. Les changements importants apportés aux installations, équipements et procédés susceptibles d'influencer la qualité du produit, doivent être validés. » (4).

Le concept de validation a évolué au fil du temps. Il s'est adapté à tous les secteurs pharmaceutiques, depuis la validation des méthodes analytiques pour le contrôle qualité des médicaments, à la validation de systèmes informatiques pour les essais cliniques.

Les référentiels tels que les cGMP et les BPF ont force de loi et sont opposables. Ils définissent l'obligation légale de ce qui doit être mis en place sur le site de production. Il revient à l'industriel d'interpréter et d'appliquer les référentiels à son

site. Les guidelines et les lignes directrices vont être des outils pour la mise en place de la réglementation. En effet, elles ont un aspect plus technique et décrivent la façon de procéder pour mettre en application ces référentiels.

La qualification et la validation

La validation et la qualification sont deux termes utilisés couramment dans l'industrie mais qui ne sont pas toujours bien distingués. Sous l'influence américaine, les entreprises européennes utilisent de plus en plus souvent le terme validation.

Le terme validation peut avoir différentes significations en fonction des applications et des circonstances, il n'y a pas de définition unique qui n'ait été universellement adoptée. (5)

Validation de processus : « Preuve documentée que le procédé, exploité dans le cadre de paramètres établis, est en mesure de fonctionner de manière efficace et reproductible en vue de produire un médicament conforme à ses spécifications et à ses attributs qualitatifs prédéfinis » (4).

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit plus concrètement la validation comme une « démonstration assurant avec un grand degré de certitude et preuves à l'appui, qu'un procédé permettra d'atteindre les résultats escomptés, de façon uniforme et continue ». (6)

Qualification : « Opération destinée à démontrer qu'un matériel fonctionne correctement et donne réellement les résultats attendus ». (4)

Au vu de ces définitions, les deux termes sont relativement proches. La validation utilise le terme « procédé » (ou processus) et la qualification emploie le terme « matériel ». De manière générale, on parle de validation de processus et de qualification d'un équipement.

Le mot « procédé » (ou processus) décrit une technique grâce à laquelle une entrée de plusieurs composants donne une sortie de produits finis. Il y a un phénomène de transformation pendant lequel différents facteurs peuvent intervenir et l'influencer.

Explication par un exemple avec le diagramme d'Ishikawa :

Le diagramme d'Ishikawa est une méthode qui synthétise l'environnement de production d'un processus selon la règle des 5 M (Matériel, Milieu, Matières, Main d'œuvre, Méthodes).

L'exemple est pris pour le processus de conditionnement primaire.

Il y a une transformation d'un produit entrant (cuve) en un produit fini (flacons). Ce diagramme d'Ishikawa est composé d'exemples de facteurs extérieurs susceptibles d'arriver et d'influencer l'étape de conditionnement primaire.

Ce schéma est à titre d'exemple, les termes seront revus ultérieurement.

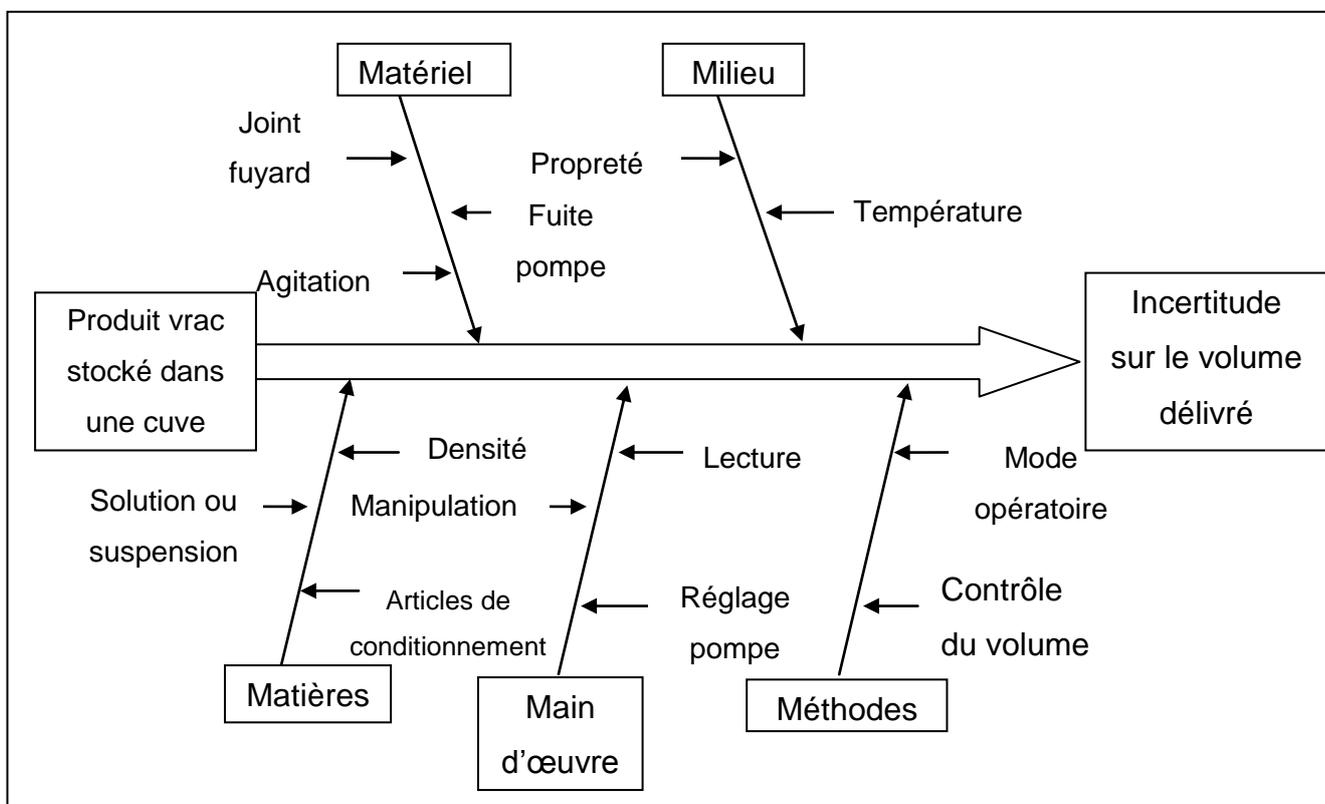


Image 1: Diagramme d'Ishikawa

La connaissance de ces facteurs sur le processus de conditionnement primaire doit être prise en compte lors de la validation.

Généralités de la qualification

2. 1. Les quatre étapes de la qualification

La qualification d'un équipement suit un ordre logique de quatre grandes étapes :

- La Qualification de Conception (QC),
- La Qualification d'Installation (QI),
- La Qualification Opérationnelle (QO),
- La Qualification des Performances (QP).

2. 1. a. La qualification de conception

« Vérification documentée que la conception proposée des installations, systèmes et équipements convient aux usages auxquels ils sont destinés ». (4)

La QC commence, comme son nom l'indique, dès la conception de l'équipement. Le fournisseur doit joindre une description du principe de l'équipement : conception, fonctionnement et performances attendues. Les dispositifs de surveillance et les avertissements sont décrits.

L'objectif de cette qualification est de vérifier que l'équipement en cours de préparation chez le fournisseur correspond aux exigences préalablement définies dans le cahier des charges et que les éléments critiques sont bien maîtrisés.

L'équipement doit être conforme aux spécifications de l'utilisateur.

2. 1. b. La qualification d'installation

«Vérification documentée que les installations, systèmes et équipements tels qu'ils ont été installés ou modifiés sont conformes à la conception approuvée et aux recommandations du fabricant ». (4)

La QI s'effectue avec le fournisseur et le groupe ingénierie pour vérifier la conformité aux cahiers des charges. Elle doit permettre de détecter des défauts de conception, de fabrication et d'installation. (1)

Dans les BPF, il est précisé dans la ligne directrice 15 que:

La QI doit comporter au minimum les éléments suivants :

- a) Installation des équipements, canalisations, maintenance et appareillages de mesures contrôlés au regard des plans de réalisation et des spécifications en vigueur ;
- b) Collecte et examen des instructions opératoires et des exigences en matière d'entretien du fournisseur ;
- c) Exigences en matière d'étalonnage ;
- d) Vérification des matériels de construction.

Cette étape correspond à une vérification statique de l'équipement avant sa mise en service en établissant une revue documentaire de l'équipement et en contrôlant sa conformité aux spécifications de la documentation.

2. 1. c. La qualification opérationnelle

«Vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été installés ou modifiés, fonctionnent comme prévu sur toute la gamme d'exploitation ». (4)

Dans les BPF, il est précisé dans la ligne directrice 15 que:

La QO doit succéder à la QI.

La QO doit comporter au minimum les éléments suivants :

- a) Essais développés à partir de la connaissance des procédés, systèmes et équipements ;
- b) Essais visant à inclure une condition ou un ensemble de conditions englobant les limites d'exploitation supérieures et inférieures, parfois qualifiées de conditions représentatives du « pire cas » (« worst case »).

Le fait de franchir avec succès le stade de la QO doit permettre d'achever les procédures d'étalonnage, d'exploitation et de nettoyage, la formation des opérateurs et les exigences en matière d'entretien préventif. Elle doit permettre une « libération » officielle des installations, systèmes et équipements. (4)

Le « worst case » est défini comme la « condition ou ensemble de conditions englobant les circonstances et les limites opérationnelles supérieures et inférieures, dans les limites des procédures opératoires, comportant le plus grand risque de défaillance du produit ou du procédé comparé aux conditions idéales. Ces conditions n'entraînent pas nécessairement la défaillance du produit ou du procédé ». (4)

Les objectifs de cette étape dynamique hors production sont :

- la vérification des conditions de fonctionnement utilisées lors de la production,
- la réalisation d'essais adaptés pour s'assurer du bon fonctionnement de l'équipement selon des critères définis et des conditions préétablies. (1)

Une attention particulière est portée sur les systèmes de contrôle et de sécurité, afin de prouver que l'équipement s'adapte correctement en production lors des cas les plus critiques.

2. 1. d. La qualification des performances

« Vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été agencés, sont en mesure de fonctionner de manière efficace et reproductible, sur la base de la méthode opérationnelle approuvée et de la spécification du produit ». (4)

Dans les BPF, il est précisé dans la ligne directrice 15 que:

La QP doit suivre le passage réussi des stades de QI et QO.

La QP doit comporter au minimum les éléments suivants :

- a) Essais réalisés au moyen d'équipements de production, de substituts qualifiés ou de produits simulés, développés à partir de la connaissance du procédé et des installations, systèmes ou équipements ;
- b) Essais visant à inclure une condition ou un ensemble de conditions englobant les limites d'exploitation supérieures et inférieures.

Bien que la QP soit décrite comme une activité distincte, il peut, dans certains cas, s'avérer opportun de la pratiquer avec la QO.

La QP doit être effectuée dans les conditions normales d'utilisation et sur les plages de fonctionnement prévues de l'équipement. La QP vise à démontrer que

l'équipement fonctionne correctement dans ses conditions normales d'utilisation, qu'il est apte à donner des produits conformes aux exigences attendues et à garantir la qualité du produit. (7)

La QP vérifie le fonctionnement global de l'installation en tenant compte de l'environnement réel de production et ce, dans les limites définies par les procédés, de façon à obtenir un résultat conforme aux spécifications.

C'est dans cette partie que la MSP a été mise en place. Cependant, avant de mettre en place la MSP, il est nécessaire de connaître parfaitement l'équipement et ses limites d'exploitation. Une étude supplémentaire a donc été ajoutée : l'étude des performances. Cette étude ne fait pas partie de la QO ni de la QP, mais elle est considérée comme une étape intermédiaire. Cette étude préalable est définie ultérieurement.

Lorsque la QP est terminée, l'équipement peut être déclaré « qualifié » ou non en fonction du nombre de non-conformité (NC) et de leur criticité.

Pour chaque NC par rapport aux spécifications préétablies au cours d'une étape de la qualification, la NC doit être documentée et justifiée. Le niveau de criticité de la NC est défini de façon objective par des méthodes d'analyse de risque. (8) La liste regroupant les NC détectées lors de l'exécution des tests est rédigée et insérée dans le rapport de qualification. Ensuite, le plan d'actions associé à cette NC est décrit.

Dans tous les cas, des outils de suivi périodique de l'équipement sont mis en place soit en passant par une requalification périodique de l'équipement soit par un plan de maintenance préventive couplé à une revue périodique des instruments métrologiques.

2. 2. La documentation

Les différents documents apportent la preuve des démarches effectuées et démontrent leur efficacité en vue d'une inspection par les autorités de santé.

La documentation est essentielle à la qualification. Celle-ci servira également à l'industriel pour suivre une logique rigoureuse pour la qualification de l'ensemble des matériels de l'entreprise. Tous les documents sont ensuite archivés.

2. 2. a. Le plan directeur de validation

C'est un document réalisé chaque année, présentant l'état des lieux des équipements qualifiés, des processus et le planning prévisionnel des qualifications à venir. Il s'agit d'un moyen pour définir les responsabilités et les activités de chacun. C'est un guide pour ceux qui accompagnent les opérations de qualification. Ce document est présenté lors d'une inspection par une autorité de santé pour prouver le niveau de compréhension des responsables de la qualification concernant le programme de validation et leur engagement vis-à-vis des BPF.

Le plan directeur de validation montre le programme, établit les coûts prévisionnels et l'organisation ; il contient :

- la définition du groupe de qualification,
- le programme de formation du personnel,
- la description des locaux, des équipements,
- la définition des référentiels,
- la liste des procédures opératoires de fonctionnement,
- le programme de maintenance,
- la liste des protocoles de qualification,
- le mode d'approbation des résultats,
- le mode d'archivage des documents. (1)

2. 2. b. Le protocole de qualification

« Il convient d'établir un protocole écrit précisant les modalités de mise en œuvre des activités de qualification et de validation. Le protocole doit être revu et approuvé. Il doit définir les étapes critiques et les critères d'acceptation ». (4)

Ce document définit les objectifs, le calendrier, l'identification des points à qualifier, les essais qui doivent être réalisés pour la vérification de la maîtrise des installations et les résultats attendus.

Il contient au moins les points suivants :

- le plan de l'unité de production,
- la description des locaux,
- les caractéristiques de l'environnement, du matériel utilisé, des fluides,
- les références des procédures d'étalonnage des instruments de mesure et des procédures opératoires de fonctionnement,
- les essais à conduire pour les vérifications,
- les plans d'échantillonnage et de contrôle,
- les spécifications attendues et les critères d'acceptation,
- la liste de personnes participants à la qualification et leur responsabilité,
- le protocole est rédigé, vérifié et approuvé par des personnes à des niveaux, de responsabilités différentes. (1)

2. 2. c. Le rapport de qualification

« Un rapport renvoyant au protocole de qualification et/ou de validation doit être élaboré. Celui-ci doit résumer les résultats obtenus, formuler des commentaires sur toute déviation observée et tirer les conclusions nécessaires, y compris les changements recommandés en vue de remédier aux lacunes constatées. Toute modification du plan tel que défini dans le protocole doit être dûment justifiée et documentée ». (4)

Ce document contient les comptes rendus des réunions, les protocoles de qualification, les rapports d'exécution, les recueils de résultats des essais, leur analyse, les documents d'approbation qui doivent être signés par le(s) responsable(s). (1) En présence de NC, le niveau de criticité, le plan d'action mis en œuvre et les délais de réalisation doivent être définis et insérés dans le rapport de qualification.

2. 2. d. L'autorisation

Après réalisation d'une qualification satisfaisante, il doit être procédé à une libération officielle sous forme d'autorisation écrite en vue de la prochaine étape de qualification et de validation. (4)

2. 2. e. La gestion des non-conformités

Les NC sont définies par rapport aux exigences imposées dans le cahier des charges et par rapport aux critères d'acceptation. Pour chaque étape, la qualification peut révéler des NC. Il existe deux types de NC :

- Les **non-conformités bloquantes** ayant un niveau de criticité élevé empêchent de passer à l'étape suivante de la qualification. Il y a un arrêt du programme de qualification et remise en cause des étapes précédentes.
- Les **non-conformités non bloquantes** n'empêchent pas la poursuite du programme mais il faut apporter une solution le plus tôt possible afin de les résoudre.

Le niveau de criticité est défini de façon objective en utilisant des méthodes d'analyses de risque comme ceux décrits dans l'outil International Conference on Harmonisation Q9 (ICHQ9). (9) Dans les deux cas, elles doivent être documentées. (8)

L'apparition d'une NC nécessite l'ouverture d'un dossier d'anomalies regroupant toutes les NC survenues au cours de la qualification. Un plan d'actions détaillé avec une analyse d'impacts, les délais de réalisation et les responsabilités de chacun est établi.

Lorsque la NC est traitée, une nouvelle édition du protocole, ou un protocole correctif en fonction de la non-conformité, est effectuée. Les tests du protocole sont réalisés à nouveau.

En fonction des résultats de la nouvelle édition du protocole, le dossier d'anomalies peut être clôturé. Le passage à l'étape suivante de la qualification est alors autorisé.

La performance industrielle

Le contexte économique et l'évolution du marché ont conduit les entreprises à adapter leur système de production pour améliorer leur performance industrielle. Cette notion fait référence à l'aptitude d'une entreprise à garantir des résultats par son organisation et donc à assurer sa pérennité. (10)

La performance industrielle est basée sur le triptyque qualité-coût-délai. La recherche d'amélioration de cette performance industrielle implique :

- le maintien de la compétitivité (coûts),
- une adaptation aux exigences du marché (réactivité, délai),
- une satisfaction des clients (qualité).

Cette performance assure à l'entreprise une rentabilité durable (productivité).

Dans ces exigences de performance industrielle, l'un des principaux soucis de l'industriel est de produire des lots conformes aux spécifications, réalisés dans des conditions similaires selon des procédures identiques et avec un niveau de qualité élevé. Pour relever ce défi, l'industriel doit réduire et maîtriser les sources de variabilité regroupées dans les 5 M (Milieu, Main d'œuvre, Matière, Méthode, Matériel).

La qualification est un moyen pour diminuer l'impact de ces 5M sur la variabilité des lots. En effet, au-delà de l'aspect purement réglementaire, la qualification de l'équipement est l'opportunité, pour l'industriel, d'avoir une parfaite maîtrise de son équipement. C'est un outil intégré à l'assurance de la qualité. Cette qualification apporte la preuve que l'équipement est conforme aux normes en vigueur et aux spécifications attendues.

Ensuite, la maîtrise de l'équipement, par la qualification, assure l'obtention d'un produit avec un niveau de qualité élevé dès le début de production et de façon répétable dans le temps. Ceci assure la mise en application du principe : « Faire bien du premier coup et à tous les coups ». C'est un principe essentiel qui entraîne une réduction des coûts de production.

- D'abord, lors de la réception, l'industriel s'assure que l'équipement fonctionne conformément au cahier des charges. L'équipement est opérationnel le plus rapidement possible pour être rentabilisé de façon optimale.

- Puis, par la délimitation de l'environnement de production, l'industriel diminue l'impact des 5M. La production de lots dans un environnement de production non conforme ou non approprié altérant la qualité du produit est évitée. (1)
- Enfin, la qualification est associée à un plan de maintenance préventive. Cette maintenance effectue les modifications nécessaires à l'équipement avant qu'une détérioration de l'équipement ne survienne. La maintenance préventive assure un équipement fiable et diminue le nombre d'interventions. Un équipement à l'arrêt engendre une baisse de productivité.

La qualification de l'équipement est un investissement en temps et en moyen mais c'est un outil stratégique pour l'entreprise. D'abord, la maîtrise de l'équipement est assurée par son exploitation et sa maintenance. Puis, les limites de l'environnement et de l'utilisateur sont définies. Ensuite, les coûts d'obtention de la qualité et de la non-qualité sont connus et donc prévisibles. Enfin, l'aspect réglementaire fournit à l'industriel une preuve documentée de la maîtrise de l'équipement avec un niveau de qualité élevée lors des inspections par les différentes agences. (8)

La qualification d'un équipement nécessite de comprendre le système dans son intégralité afin d'évaluer et déterminer les paramètres critiques et les critères d'acceptation. Or, cette étude intervient également au cours de la mise en place de la Maîtrise Statistique des Processus.

Partie 2: Qualification d'installation et
qualification opérationnelle d'une ligne
de conditionnement primaire

L'objectif de cette partie est de mettre en application les connaissances théoriques citées en première partie.

La qualification est appliquée à une ligne de conditionnement primaire du laboratoire Ceva sur le site de Loudéac.

Présentation de la ligne de conditionnement primaire

Avant de commencer la qualification, quelques éléments techniques, nécessaires pour la suite, sont présentés concernant l'équipement de conditionnement primaire.

Conditionnement primaire : « Le récipient ou toute autre forme de conditionnement avec lequel le médicament se trouve en contact direct » (11).

L'étape de conditionnement primaire d'un produit liquide consiste à transvaser le produit vrac, généralement contenu dans une cuve, dans son conditionnement primaire, ici, le flacon.

L'équipement de conditionnement primaire s'intitule « HISPAMEC MONOBLOC-C1 N° 97132 » et a été installé en 1997. La qualification de cet équipement est réalisée après sa mise en service, l'équipement est donc connu des opérateurs. Afin d'alléger la lecture du document, l'équipement est appelé Hispamec.

Hispamec est situé dans « l'atelier de conditionnement primaire liquide petits volumes », et permet la répartition de produit dans des flacons de 3ml à 125ml.

0. 1. Caractéristiques générales

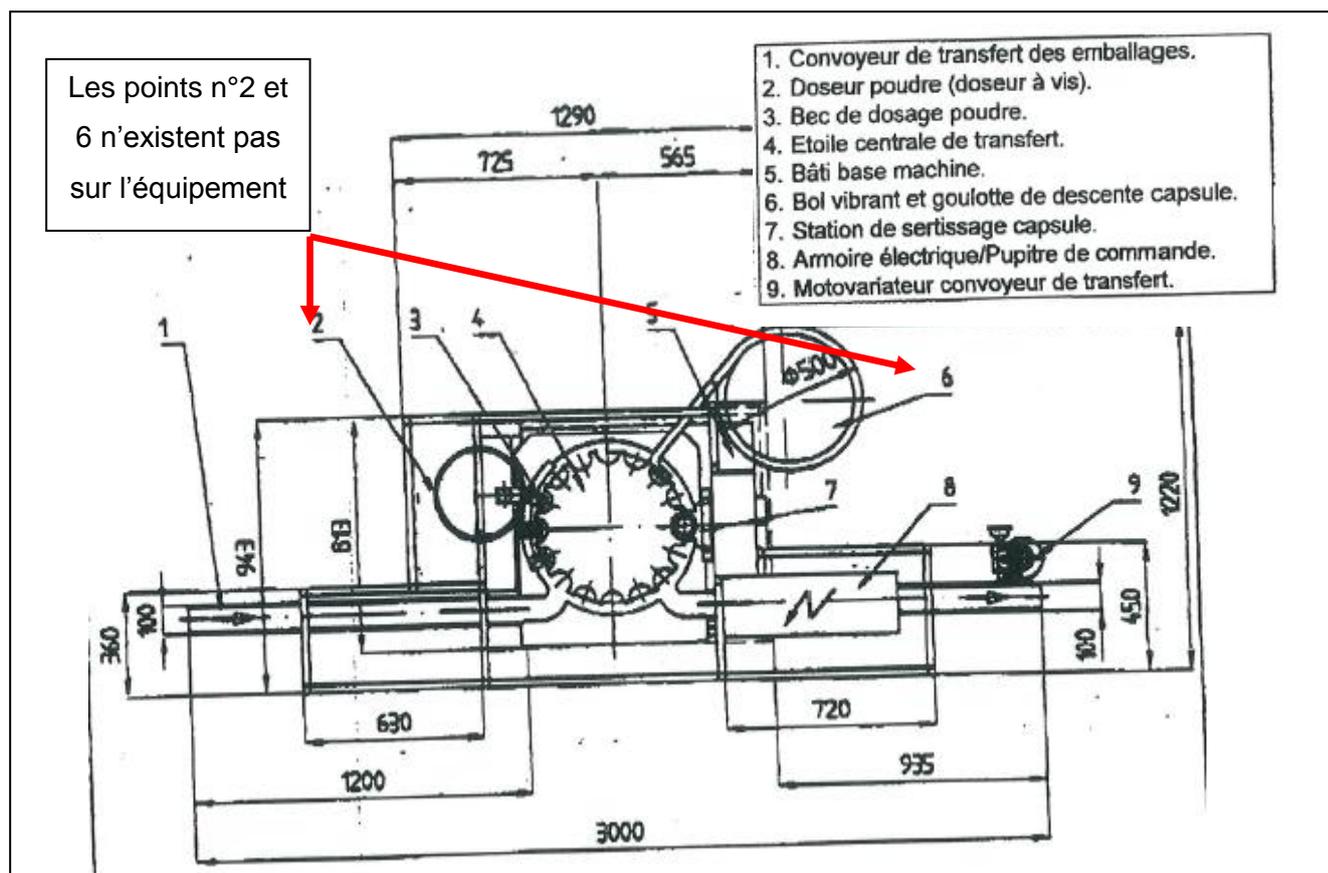


Image 2: Schéma général de l'équipement Hispamec

L'équipement Hispamec présente les caractéristiques suivantes :

- Fonctionnement sous tension 400 Volts triphasé
- Fonctionnement au coup par coup ou à cadence automatique
- Fonction remplissage et fermeture des flacons en sens horaire
- Cadence maximale : 4800 flacons/heure
- Convoyeur à bandes flacons
- Poste de dosage avec une capacité maximale de trois pompes de dosage amovibles
- 4 pompes de dosage : deux ayant une capacité 75centimètre cube (cc) et deux de 25cc
- Poste fermeture par un mandrin visseur
- Pupitre de commande pour les réglages de la vitesse machine et des paramètres de vissage
- Présence de jeux d'outillages pour les différents types de produits et formats

- Limites et possibilités du module (Longueur/Largeur/Hauteur en millimètre) :
Flacon minimum : 10/10/15
Flacon maximum : 90/90/330 et 120/70/330 pour flacon rectangulaire avec goulot centré
Bouchon minimum : 8/8/5
Bouchon maximum : 78/50/40

0. 1. a. Description du circuit du produit semi-fini

Le produit est préalablement fabriqué dans les locaux de fabrication. Le produit est ensuite stocké en cuve mobile. Cette cuve est amenée dans l'atelier de conditionnement primaire pour répartition. Une pompe alimente la trémie à partir de cette cuve. L'alimentation de la trémie est régulée par un flotteur, qui, en fonction du niveau de produit dans la trémie, enclenche la pompe. Une fois dans la trémie, le produit circule vers les pompes de dosage.

L'équipement Hispamec est constitué de quatre pompes de dosage amovibles :

- Deux pompes de dosage de 75cc, ces pompes sont dites moyennes,
- Deux pompes de dosage de 25cc, ces pompes sont dites petites.

Puis, la pompe de dosage injecte le produit dans le cylindre de remplissage sur lequel est fixé un bec de remplissage du flacon.

0. 1. b. Description du circuit des flacons

- Les flacons sont posés par l'opérateur sur une table tournante avant d'être dirigés vers l'étoile centrale de transfert par un convoyeur.
- Cette étoile centrale présente les flacons au système de remplissage constitué de trois postes.
- Les flacons remplis, l'opérateur pose manuellement les bouchons.
- Les flacons passent sous le poste de fermeture pour être fermés hermétiquement.
- Après fermeture, l'étoile centrale éjecte les produits conditionnés sur le convoyeur.

- Le convoyeur amène les flacons sur une table tournante d'accumulation pour une mise en palette.
- Par la suite, les palettes sont envoyées au conditionnement secondaire. Le conditionnement secondaire concerne l'étiquetage, la mise en étui et l'insertion de la notice.

0. 1. c. Description de l'équipement en fonction du produit et du format

Le système de remplissage est utilisé différemment en fonction du format et du produit :

- Pour les formats inférieurs à 60millilitre (ml), seul le poste de remplissage numéro 1 est utilisé avec une pompe de dosage de 25cc ou 75cc.
- Pour les formats supérieurs à 60ml, le poste 1 effectue un pré-remplissage avec la pompe de 75cc et le poste 2 finalise le remplissage avec la pompe de 25cc ou 75cc.

Le poste numéro 3 est utilisé uniquement pour injecter de l'azote en fin de remplissage. L'azote remplace l'oxygène dans le ciel gazeux des flacons et de la trémie pour les produits sensibles à l'oxygénation. Ce système d'azotage a été rajouté à l'Hispamec en 2010.

Au niveau du poste de fermeture, trois systèmes de fermeture existent : vissage, enclipsage et sertissage. En fonction du type de fermeture, les différents équipements amovibles sont mis en place. A noter que pour le sertissage, une pince de pré-sertissage a été ajoutée à l'Hispamec.

0. 1. d. Description du système d'azotage

L'azote est contenu dans une bouteille régulée par un pressostat. Cet azote est conduit dans la trémie pour le nappage du produit. Parallèlement, l'azote est injecté dans le flacon par le poste de remplissage numéro 3 pour remplacer l'oxygène. Cette alimentation dans la trémie et dans le poste de remplissage est régulée par 2 débitmètres.

0. 1. e. Contrôle du produit

Les opérateurs contrôlent le poids et l'étanchéité du produit fini en cours de production à l'aide d'une balance et d'une cloche à vide. Ces équipements sont suivis régulièrement par le service métrologie selon la procédure en vigueur.

La pompe est un paramètre important du remplissage. Les opérateurs règlent la hauteur du piston pour ajuster le volume délivré dans le flacon pour chaque produit.

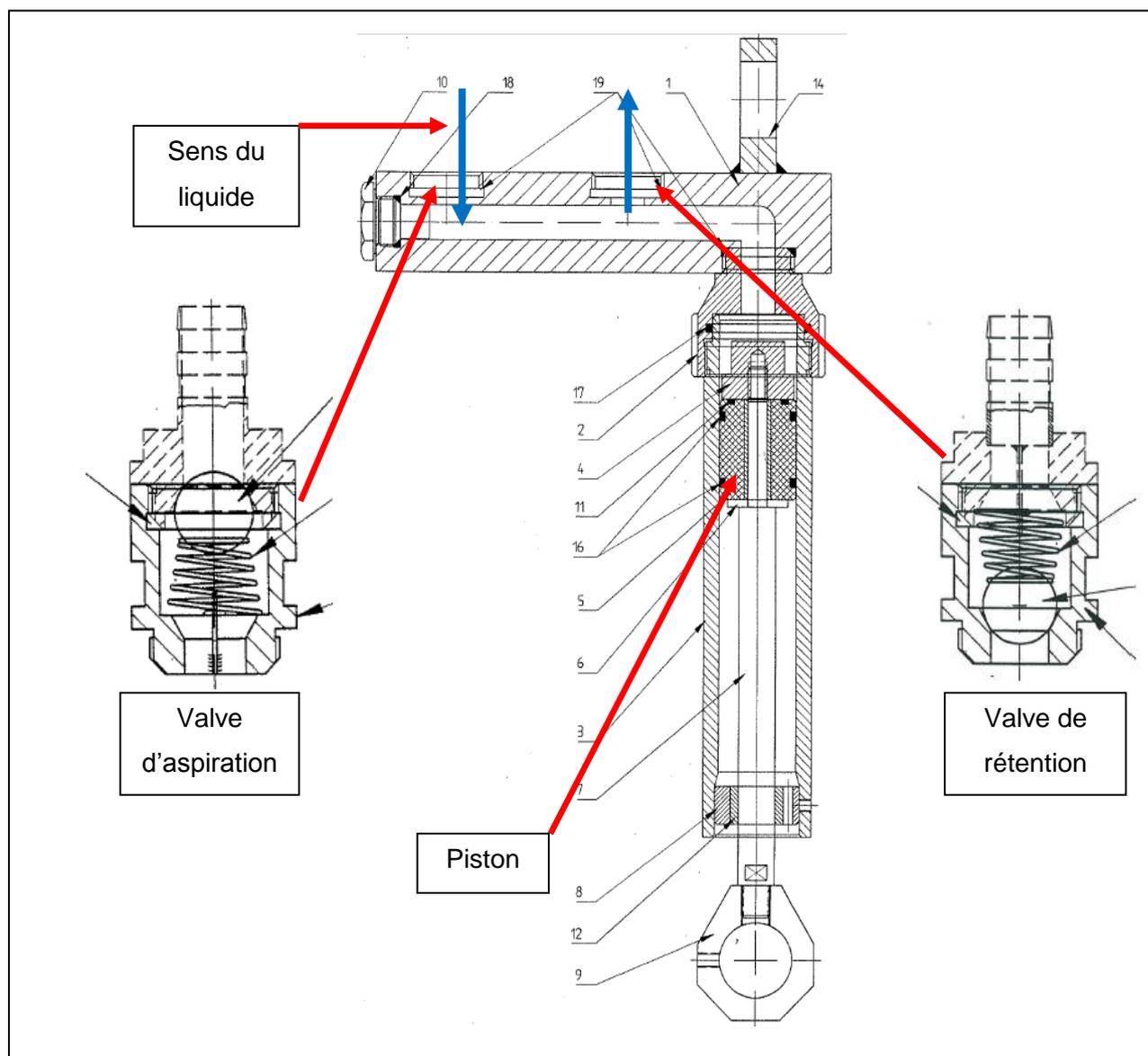


Image 3: Schéma de la pompe de dosage 75cc

0. 2. Liste des produits conditionnés

Les produits conditionnés actuellement dans l'atelier de conditionnement primaire liquide petits volumes sont les suivants :

Nom du produit	Forme	Densité	Quantité Nominale	Mode de fermeture
ADAPTIL SPRAY	Solution	0,785-0,795	20ml	Enclipsage
CATITUDE SPRAY	Solution	0,796-0,880	30ml	Sertissage
DAP SPRAY	Solution	0,785-0,795	60ml	Enclipsage
EMEPRID	Solution	1,000-1,005	125ml	Vissage
FELIFRIEND SPRAY	Solution	0,796-0,880	20ml	Enclipsage
FELIWAY SPRAY	Solution	0,796-0,880	20ml	Enclipsage
FELIWAY SPRAY	Solution	0,796-0,880	60ml	Enclipsage
FELIWAY SPRAY	Solution	0,796-0,880	75ml	Sertissage
MELOXIDYL	Suspension	1,150-1,190	32ml	Vissage
MELOXIDYL	Suspension	1,150-1,190	10ml	Vissage
MELOXIDYL	Suspension	1,150-1,190	100ml	Vissage
MELOXIDYL CAT	Suspension	1,150-1,190	4ml	Vissage
MELOXIDYL CAT	Suspension	1,150-1,190	15ml	Vissage
SPECTAM	Suspension	1,030-1,040	100ml	Vissage

Tableau 1: Liste des produits conditionnés sur la ligne de conditionnement primaire petits volumes

0. 2. a. Les médicaments

- Meloxidyl®

Le principe actif du Meloxidyl® est le meloxicam.

Le Meloxidyl® conditionné sur la ligne Hispamec est un médicament. C'est une suspension vert pâle à administrer par voie orale aux chiens et aux chats après mélange dans la nourriture.

Pour le chien le nom est Meloxidyl®, pour le chat le nom est Meloxidyl Cat®. Le Meloxidyl® est un générique du médicament vétérinaire de référence Métacam.

C'est un médicament appartenant à la classe des anti-inflammatoires non stéroïdiens. Le méloxicam agit par inhibition de la synthèse des prostaglandines. Les prostaglandines sont des substances qui déclenchent l'inflammation, la douleur, l'exsudation et la fièvre, le méloxicam atténue ces symptômes. (12)

- Emeprid®

Le principe actif d'Emeprid® est le métoclopramide.

L'Emeprid® conditionné sur la ligne Hispamec est un médicament à administrer par voie orale. C'est une solution buvable de limpide à légèrement opalescente, visqueuse, d'incolore à légèrement ambrée à administrer aux chiens et chats.

Le métoclopramide est une molécule de la série des orthopramides. L'action antiémétique du métoclopramide est principalement due à son activité antagoniste des récepteurs D2 dans le système nerveux central, empêchant les nausées et les vomissements provoqués par de nombreux stimuli. L'effet prokinétique sur le transit gastroduodéal augmente l'intensité et le rythme des contractions de l'estomac et provoque l'ouverture du pylore. Cette action est due à une activité agoniste du récepteur 5-HT₄, à son activité antagoniste du récepteur D2 et à son activité muscarinique au niveau gastro-intestinal. (12)

- Spectam®

Le principe actif de Spectam® est la spectinomycine.

Le Spectam® conditionné sur la ligne Hispamec est un médicament à administrer par voie orale pour les bovins, ovins, caprins, équins, porcins.

La spectinomycine est un antibiotique bactéricide apparenté aux aminosides agissant par inhibition de la synthèse protéique. Son spectre d'action inclut les bactéries Gram (-) telles que pasteurelles, entérobactéries, Haemophilus, certaines bactéries Gram (+) (certaines souches de staphylocoques ou de streptocoques) et les mycoplasmes. (12)

0. 2. b. Les produits de consommation

- Adaptil®-DAP®

L'Adaptil® et le DAP® contiennent un analogue de la phéromone apaisant de chienne allaitante. Cette phéromone est à pulvériser dans la pièce (voiture, caisse de transport,...) quinze minutes avant l'entrée du chien. La phéromone a une action naturelle réconfortante et contrôle le stress de l'animal. (12)

- Feliway® - Catitude®

Le Feliway® et le Catitude® contiennent une reproduction synthétique de la phéromone faciale. Cette phéromone, reconnue pour ses propriétés rassurantes et réconfortantes, aide les chats à faire face aux changements de leur environnement et aux situations stressantes. (12)

- Felifriend®

Le Felifriend® est une autre reproduction synthétique de la phéromone faciale du chat. Cette phéromone améliore la cohabitation entre chats et lors de la présentation d'individus inconnus. (12)

La qualification d'installation et la qualification opérationnelle appliquées à la ligne de conditionnement

L'équipement de conditionnement primaire Hispamec a été installé en 1997. La qualification est donc rétrospective car elle est réalisée après sa mise en service.

La QC n'est donc pas applicable car l'équipement est déjà utilisé en routine.

Les protocoles de QI et de QO ont été regroupés dans le même document.

1. 1. La qualification d'installation

L'équipement a été installé en 1997 et fonctionne depuis cette date. Il est donc supposé qu'il a été correctement installé. L'objectif de cette partie est de s'assurer que les paramètres importants de Hispamec sont conformes et que la documentation est complète. Les paramètres vérifiés sont :

- Les caractéristiques statiques,
- La conformité des composants par rapport aux spécifications,
- La documentation associée à l'équipement (ex : manuel d'utilisation, procédures, plans, schémas).

L'étape de la QO doit permettre d'achever les procédures d'étalonnage, de nettoyage et d'exploitation. Or, ces procédures ont déjà été rédigées puisque l'équipement est déjà en fonctionnement. Cette partie est donc regroupée dans la revue documentaire de la QI.

La QI a été divisée en trois parties.

1. 1. a. Vérification de la documentation

Cette partie a pour objectif de vérifier la présence et la conformité de la documentation associée à l'équipement.

La présence de chacun des documents suivants a été vérifiée :

- Certificat de conformité de l'équipement,

- Certificat matière des parties en inox en contact avec le produit,
- Certificat matière des parties souples en contact avec le produit,
- Plans mécaniques,
- Manuel d'utilisation de la machine,
- Procédure d'utilisation de la machine,
- Procédure de nettoyage de la machine,
- Procédure de changement de formats,
- Nomenclature des pièces,
- Fiche d'entretien préventif,
- Schémas électriques mis à jour,
- Schémas pneumatiques mis à jour.

La documentation est ensuite regroupée et archivée.

1. 1. b. Vérification des équipements et des composants associés à Hispamec

Cette partie a pour objectif de s'assurer de la présence, de l'installation et de la conformité des éléments indispensables au conditionnement primaire.

- Les composants fixes à contrôler :
 - Les types de moteur,
 - Le poste de remplissage,
 - Le poste de pré-fermeture,
 - Le poste de fermeture,
 - La fonction azotage :
 - ✓ Le poste de remplissage
 - ✓ Les débitmètres
 - ✓ Le pressostat azote.
- Les composants amovibles à contrôler :
 - Les quatre pompes de dosage,
 - Les tourelles, entourages et guides flacons,
 - Les embouts de vissage, enclipsage et sertissage,
 - Les becs de remplissage pour les différents formats et produits,
 - Les tuyaux souples en contact avec le produit.

- La propreté des composants a également été contrôlée.

Les caractéristiques des composants amovibles ont été relevées pour compléter la documentation telle que la longueur des tuyaux, les diamètres, la longueur des becs.

1. 1. c. Recensement des instruments de mesure et vérification métrologique des instruments majeurs et critiques

Les objectifs sont de vérifier que les instruments de mesure sont bien intégrés au recensement métrologique du site, et s'assurer que les instruments critiques et majeurs sont bien vérifiés selon la procédure en vigueur.

- Recensement des instruments de mesure :

La liste des instruments de mesure est la suivante:

- Les pressostats de l'air comprimé,
 - Le pressostat de l'azote,
 - Les débitmètres pour le nappage de la trémie et du ciel gazeux des flacons,
 - Les manomètres à la sortie du filtre,
 - Les manomètres à la sortie de la bouteille d'azote,
 - La cloche à vide,
 - La balance pour contrôler le volume des poids.
- Vérification métrologique des instruments de mesure déterminés comme majeurs ou critiques.

La détermination de la criticité est établie selon une analyse de risque. Au sein du laboratoire Ceva, les trois niveaux de criticité sont définis de la manière suivante :

Niveau mineur : « Chaînes de mesure dont la dérive n'aura pas d'impact sur la qualité du produit, la sécurité et l'environnement. »

Niveau majeur : « Chaînes de mesure dont la mesure garantit la qualité d'un produit ou d'un de ses constituants et dont l'effet de la dérive serait détecté par un contrôle sur le produit avant sa libération. »

Niveau critique : « Chaînes de mesure dont la mesure garantit la qualité d'un produit ou d'un de ses constituants et dont l'effet de la dérive ne serait pas détecté par un contrôle sur le produit avant sa libération. Chaînes de mesure dont la dérive peut engendrer un risque pour la sécurité du personnel ou pour l'environnement. »

Selon les définitions ci-dessus, les instruments considérés comme ayant un impact majeur ou critique sont les suivants :

- Les débitmètres pour le nappage de la trémie et du ciel gazeux des flacons,
- Les manomètres à la sortie de l'azote,
- Le pressostat de l'azote,
- La cloche à vide,
- La balance.

Cette partie a permis de mettre à jour l'analyse de risque des instruments déterminés comme majeurs et critiques.

Explication par un exemple :

Après observation pendant la production et suite aux discussions avec les opérateurs de la ligne, il en est ressorti que le réglage de la bouteille d'azote est plus facile et plus précis avec le pressostat azote IFM qu'avec les manomètres de la bouteille d'azote.

Il a donc été convenu d'intégrer le pressostat au recensement métrologique pour qu'il puisse être vérifié selon la procédure en vigueur. Les manomètres sont retirés du circuit métrologique.

1. 2. La qualification opérationnelle

L'objectif de cette partie est de vérifier les fonctionnalités de l'Hispamec.

Il est préférable, normalement, d'effectuer les premiers essais de QO par une vérification dynamique « hors production » sur la gamme d'exploitation. Cependant, l'équipement est connu et le planning ne permet pas d'effectuer des tests hors production. Les tests de QO seront effectués au cours de la production sur le produit ayant les conditions les plus critiques (« worst case »).

Le produit considéré comme le plus critique est l'Emeprid® 125ml car il est réparti sous azote.

Les différentes fonctions testées sont les suivantes :

- Test sur le flotteur d'alimentation de la trémie : Lorsque le niveau de la trémie est bas, le flotteur enclenche la pompe d'alimentation de la trémie. Cette pompe s'arrête automatiquement lorsque le niveau de la trémie est suffisant.
- Test sur les alarmes et sécurités : L'équipement réagit correctement dans des situations de crise. Toutes les sécurités et alarmes doivent arrêter la répartition pour assurer la sécurité de l'opérateur et du produit.
- Test sur les sécurités d'ouverture de porte de l'équipement : L'ouverture d'une porte de l'équipement coupe l'alimentation en air comprimé et arrête la répartition.
- Test sur la fonctionnalité azotage : Pour les produits sensibles à l'oxygénation, l'azote doit assurer un ciel gazeux suffisant dans la trémie et dans le ciel gazeux du flacon.
- Test sur le respect de la cadence minimale et maximale : La cadence de l'équipement doit correspondre avec la cadence réelle de production.

1. 3. Conclusion sur les qualifications d'installation et opérationnelle

Les écarts constatés en cours de qualification par rapport aux spécifications définies dans le protocole sont documentés et évalués dans le protocole. Ces écarts au protocole sont également justifiés et documentés dans le rapport de qualification. La QI a mis en évidence un écart au niveau de la revue documentaire : la procédure d'utilisation de l'équipement est absente.

Le rapport de qualification suit le circuit de signature pour vérification par les services de qualification/métrologie, production opérationnelle et maintenance. Le document est approuvé par le service assurance qualité.

Au cours de la vérification et de l'approbation, le statut de l'équipement est fixé. Ce statut de conformité est une étape nécessaire afin de passer à l'étape de qualification des performances.

- Conforme : aucune non-conformité n'est présente.
- Conforme avec réserve : s'il y a une ou plusieurs non-conformités non bloquantes.
- Non-Conforme : s'il y a une ou plusieurs non-conformités bloquantes.

Le statut « conforme avec réserve » a été fixé pour l'équipement. Le projet de rédaction de la procédure d'utilisation de l'équipement a été prévu pour le mois d'octobre 2013.

Même si l'historique de production de l'équipement permet de conclure à sa fonctionnalité, la finalisation des étapes de la QI et de la QO entraîne une libération « officielle » de l'équipement. C'est également l'opportunité d'approfondir les connaissances sur l'équipement et de connaître les facteurs à l'origine de variabilité. La bonne connaissance de l'équipement acquise par cette étude sera primordiale pour la mise en place la MSP développée au cours de la partie 3 et 4.

Partie 3: La Maîtrise Statistique des Processus

Présentation de la Maîtrise Statistique des Processus

La MSP s'applique à toutes les industries dont celle du médicament.

0. 1. L'industriel et la variabilité

Le principal enjeu de l'industriel est de créer des produits de qualité tout en limitant le coût et les délais. Pour gagner ce challenge, il doit maîtriser tous les facteurs susceptibles d'altérer ces paramètres. Ces facteurs seront regroupés sous l'appellation : variabilité.

Le produit est conçu pour répondre aux attentes du client. Donc, l'industriel définit des spécifications de production qui vont caractériser les attentes du client.

La variabilité est présente sur toutes les étapes du processus de fabrication et peut engendrer des insatisfactions chez le client.

Donc, si la variabilité est maîtrisée, alors le processus est sous contrôle. Dans ces conditions, les exigences du client sont satisfaites. Le terme « contrôler » est pris dans cette thèse au sens « garder sous contrôle » et non pas au sens du contrôle qualité.

La MSP est une méthode utilisée pour maîtriser les sources de variabilité. C'est un outil, composé de graphiques et d'indicateurs, dont la mise en place assure la stabilité du processus.

0. 2. Les prérequis de la MSP

0. 2. a. Connaissance de l'équipement

La tentation de se lancer dans un projet d'amélioration sans avoir défini les limites et les paramètres à suivre est grande, mais il a été prouvé que ces projets sont souvent hasardeux et voués à l'échec.

La MSP nécessite une parfaite connaissance de l'équipement et des sources de variabilité. Sa mise en place ne se limite pas à une carte graphique et un simple

calcul d'indicateurs. La MSP doit s'inscrire dans une politique de contrôle de la variabilité.

La connaissance de l'équipement débute avec la QI et la QO. Pour compléter et découvrir toutes les sources de variabilité, la méthode DMAICS, présentée ci-dessous, a été utilisée pour la mise en place de la MSP. (13) Cette méthode est un outil au même titre que le PDCA (Plan, Do, Check, Act) ou les 5M. L'acronyme est un moyen mnémotechnique pour retenir les 5 grandes étapes :

- Définir : Identifier le(s) paramètre(s) critique(s) à suivre,
- Mesurer : Vérifier la capacité de l'instrument de mesure, observer le processus ainsi que toutes les sources de variabilité,
- Analyser : Calculer les indicateurs et la normalité de distribution,
- Innover : Améliorer le processus pour réduire la variabilité,
- Contrôler : Mise en place des cartes de contrôle,
- Standardiser : Harmoniser les conditions de production (13).

Ces étapes sont les lignes directrices pour mettre en place la MSP.

0. 2. b. Les cartes de contrôle

Il existe plusieurs types de cartes de contrôle. Il revient à l'industriel de choisir les cartes qu'il souhaite mettre en œuvre en fonction de la ligne de production et de son implication dans la MSP.

De manière générale, les cartes utilisées sont les suivantes :

- Carte Shewhart
- Carte de type Shewhart
- Carte CUSUM
- Carte EWMA

L'objectif de ce travail n'est pas d'énumérer les avantages et inconvénients de chaque carte. Le choix de la carte doit se faire de manière réfléchie en concertation avec le service qualité et un statisticien.

Les cartes doivent être facilement compréhensibles pour les opérateurs de la ligne avec des paramètres aisément calculables.

0. 2. c. La valeur cible

Un point essentiel de la MSP est de définir une valeur cible (VC).

De nos jours, de nombreuses entreprises mettent en place une production avec des limites de tolérance pour respecter les spécifications fixées. Ceci assure une production dans le respect des tolérances et diminue le nombre de NC. Cependant, ces entreprises oublient de définir la VC. Or, produire en fonction des tolérances a ses limites et est à l'origine de variabilité. L'écart-type de production de plusieurs lots est plus élevé si la production est réglée en fonction des tolérances, que si la production est réglée par rapport à une VC. (13)

0. 2. d. Les tolérances

Lorsque la VC est définie, les tolérances peuvent être fixées par rapport à cette cible.

Le choix des tolérances est un point essentiel. Elles vont signaler le moment où il faut agir et l'importance de l'action à mettre en œuvre. Dès qu'une valeur s'écarte de la VC un tant soit peu, le produit ne peut pas être mis au rebut. Il faut accepter une variation sur les produits. Il faut donc définir les variations tolérées sur les produits. Il faut dissocier deux types de causes de variabilité : les causes communes et les causes spéciales.

Les **causes communes** représentent la variabilité imputable au hasard. Si elles sont indépendantes les unes des autres et d'un ordre de grandeur équivalent, alors il est prévisible que la fonction de répartition suivra la loi normale (13).

Les **causes spéciales** représentent les causes de variabilité importantes qu'il faut corriger. (13)

Si seules les causes communes agissent sur le processus alors l'équipement est sous contrôle. Mais si des causes spéciales apparaissent, une réaction est nécessaire. Les cartes de contrôle sont des outils élaborés pour détecter les causes spéciales.

0. 2. e. Les risques α et β

Au cours de la production d'un lot, l'industriel doit accepter les variations de la loi de distribution. Tous les produits n'auront pas le même volume délivré dans les flacons. Seul un contrôle à 100% des flacons attesterait de la conformité des flacons aux spécifications, mais ce contrôle révélerait une perte de temps et donc d'argent pour l'entreprise. L'industriel doit accepter une variation du processus et accepter un risque de produire des flacons hors spécifications. Ce risque existe et il revient à l'industriel de fixer la probabilité qu'il tolère hors spécifications.

Les risques ci-dessous sont expliqués pour les courbes à la moyenne. Les écart-types de ces courbes sont calculés par $\frac{\sigma}{\sqrt{n}}$. Avec σ l'écart-type de la population totale et n la taille de l'échantillon. Ces paramètres sont détaillés dans les paragraphes suivants.

Le **risque de première espèce α** ou le risque client: c'est le risque de conclure à un dérèglement de l'équipement alors qu'il n'y en a pas. (13)

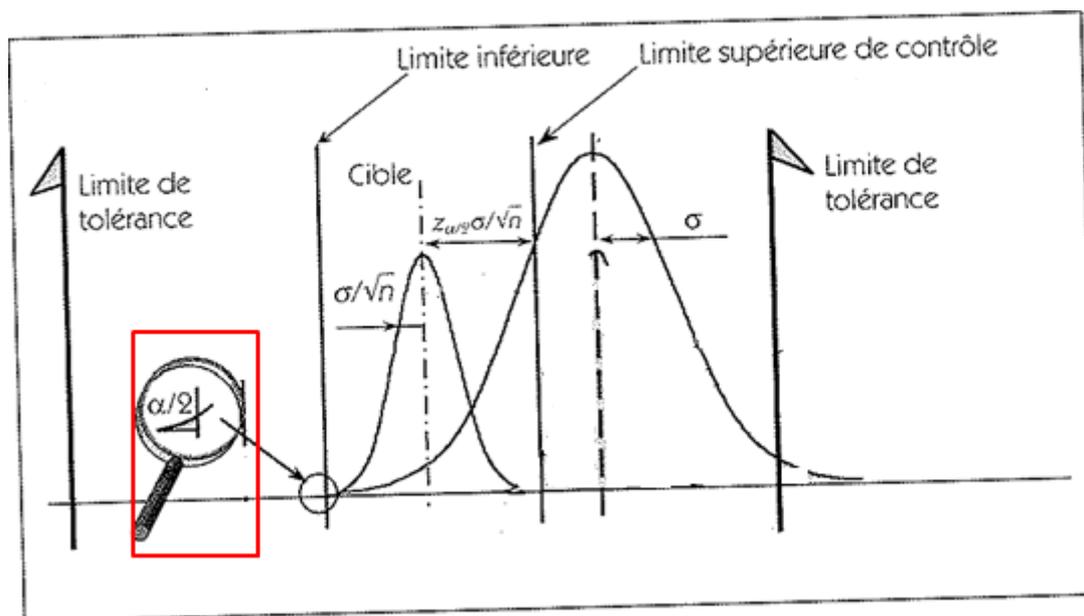


Image 4: Représentation du risque α

La valeur mesurée (encadrée en rouge) est en dehors de la limite inférieure de contrôle, il est logique de conclure à un dérèglement alors que le processus est toujours centré. C'est une probabilité faible mais existante.

Le **risque de seconde espèce β** ou le risque fournisseur: c'est le risque de ne pas déceler un dérèglement de l'équipement alors qu'il existe. (13)

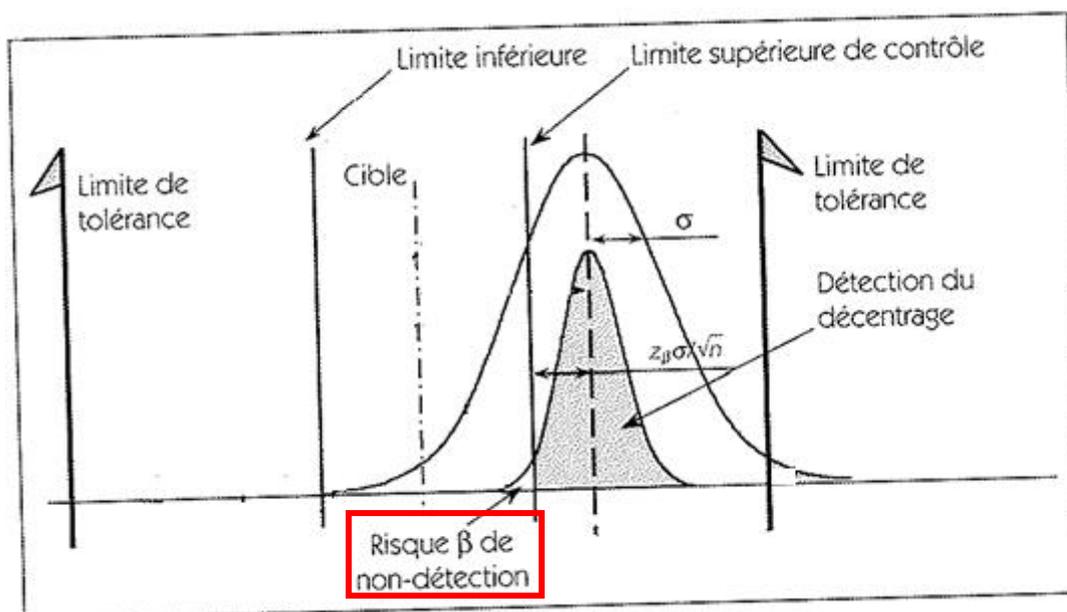


Image 5: Représentation du risque β

La valeur mesurée (encadrée en rouge) est conforme alors que le processus a dévié de la VC. La valeur mesurée conclut à un processus centré alors qu'il ne l'est pas.

Rappels statistiques

La MSP, comme son nom l'indique, est une méthode qui utilise les statistiques. Afin d'expliquer sa mise en place, il est nécessaire de rappeler quelques notions essentielles.

1. 1. Notions élémentaires

Population ou Lot : Ensemble d'unités fabriquées dans des conditions présumées uniformes. La taille d'une population ou d'un lot est notée N .

Echantillon : Sous-ensemble aléatoire du lot composé d'une ou de plusieurs unités. La taille d'un échantillon est notée n . L'échantillon doit être représentatif du lot.

Explication par un exemple :

Un lot de 40000 flacons est produit à une cadence de 25 flacons par minute. Le service qualité a défini les conditions de prélèvement. Les prélèvements sont des échantillons de 5 unités toutes les 20 minutes. Cet échantillonnage est jugé représentatif du lot. Soit $N= 40000$, $n= 5$ flacons.

La **représentativité** de l'échantillon par rapport à la population est une notion importante définie par $(-)$. Plus la taille de l'échantillon augmente, plus on se rapproche de la population.

Mais, des contrôles excessifs ont un impact financier. Les opérateurs ne peuvent plus produire dans de bonnes conditions. Si, sur un lot de 20000 flacons, l'opérateur en contrôle 10000, le temps passé au contrôle est supérieur au pilotage de l'équipement. En contrôlant 500 flacons, l'opérateur réduira son temps de production. Le ratio qualité/délai sera affecté et va provoquer une baisse de productivité. Cet impact financier est d'autant plus important si le contrôle est destructif.

Il faut déterminer le bon nombre d'échantillons pour être le plus représentatif de la population tout en étant le moins contraignant pour les opérateurs.

1. 2. Paramètres statistiques

Les paramètres statistiques de la population ne peuvent pas être connus, car ceci nécessiterait un contrôle à 100% de la population. Au mieux, il est possible d'estimer ces paramètres par l'échantillon.

1. 2. a. Paramètres de position

Moyenne arithmétique du lot : Somme de toutes les valeurs de la population divisée par le nombre des valeurs. Cette valeur est notée μ . (13)

—

Avec μ : Toutes les valeurs que prennent les individus de la population

Moyenne arithmétique de l'échantillon de taille n : Somme des valeurs de l'échantillon divisée par la taille de l'échantillon. Cette valeur est notée \bar{x} et prononcée « x barre ». (13)

—

Avec x_i : Les valeurs que prennent les individus de l'échantillon.

Si l'échantillon est représentatif de la population, alors on peut estimer que \bar{x} .
Ainsi, si la taille de l'échantillon augmente, alors la population est estimée plus précisément.

Médiane : Pour un échantillon de n valeurs rangées par ordre croissant, la médiane est la valeur centrale de l'échantillon. Il y a autant de valeurs d'un côté que de l'autre. Cette valeur est notée $x_{(n+1)/2}$. (13)

1. 2. b. Paramètres de dispersion

Etendue : C'est l'écart entre la plus forte valeur et la plus petite valeur. Cette valeur est notée R. L'étendue est très facile à calculer et estime la dispersion de la distribution. Cependant, elle est très imprécise car elle ne tient compte que des valeurs extrêmes. (13)

L'écart-type : L'écart-type tient compte de la dispersion sur l'ensemble des valeurs de la distribution autour de la moyenne. (13). On distingue :

- L'écart-type de la population : La valeur vraie de l'écart-type est notée σ . Cette valeur peut être calculée si toutes les valeurs de la population sont connues. (13)

— avec —

Avec :

: La taille de la population

: Les valeurs de la population

: La moyenne de la population

L'écart-type estimé : L'écart-type est estimé par l'écart-type de l'échantillon et est noté s . (13)

— avec —

Avec :

La taille de l'échantillon

: Les valeurs de l'échantillon

: La moyenne de l'échantillon

Lorsque la taille de l'échantillon augmente, alors l'écart-type estimé converge vers celui de la population : $\sigma \approx s$.

Variance : La variance est le carré de l'écart-type. Cette valeur est notée σ^2 . (13)

1. 3. La loi Normale de distribution

Les lois de probabilité décrivent de manière théorique le caractère aléatoire d'une expérience. La loi Normale de distribution est l'une de ces lois de probabilité. Elle est abordée par approximation. (13)

Explication par un exemple :

La somme d'un lancer de deux dés vaut 2, 3... ou 12. Cette expérience sera modélisée par une loi. Les probabilités d'apparition de la somme des deux dés sont représentées par des diagrammes en bâton ou histogrammes. En fonction du nombre de lancers, les histogrammes évoluent.

Si les deux dés sont lancés sept fois. La probabilité de la somme des deux dés peut être représentée par ce type d'histogramme :

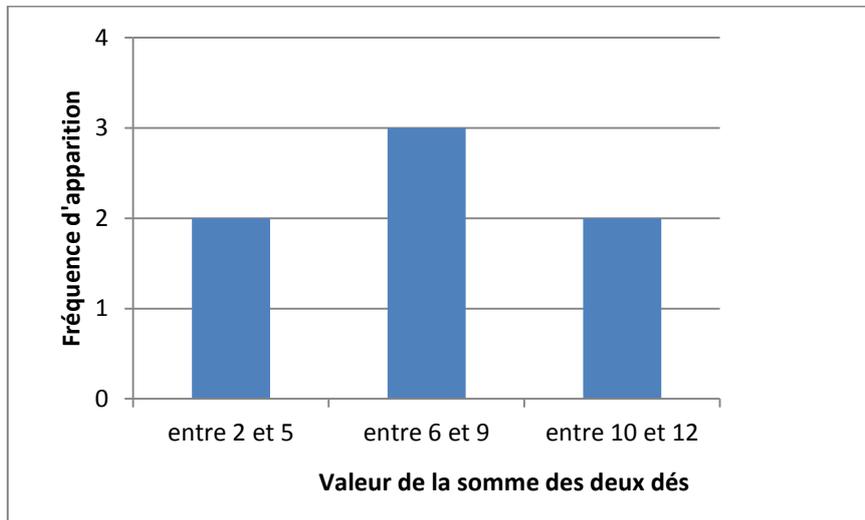


Image 6: Histogramme de la somme de sept lancers de dés

La somme des deux dés a été trois fois comprise dans l'intervalle [6 ; 9].

Si les deux dés sont lancés cinquante fois. La probabilité de la somme des deux dés peut être représentée par ce type d'histogramme :

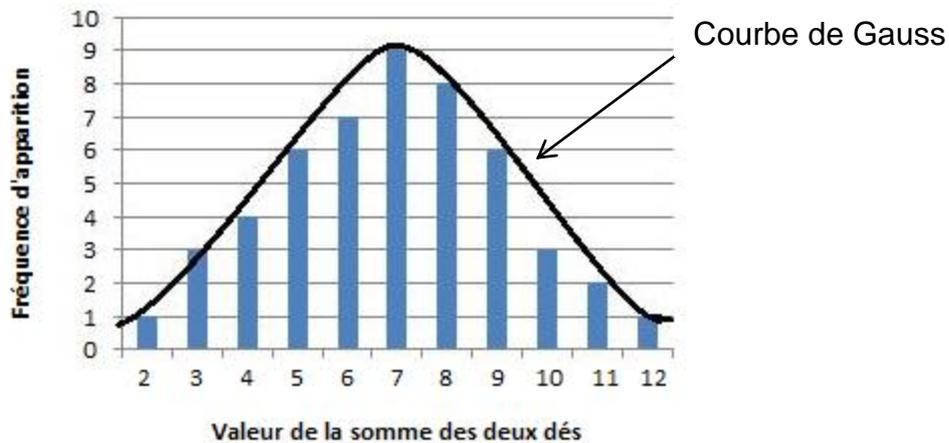


Image 7: Histogramme de la somme de cinquante lancers de deux dés

Il existe une certaine répartition autour d'une valeur centrale. Il apparaît que les fréquences d'apparition des valeurs sont de plus en plus « lissées ». Ces probabilités peuvent être représentées par la courbe de Gauss ou courbe en cloche obtenue par calcul ou par expérience.

Cette courbe représente la densité de probabilité de la loi Normale. Or, une probabilité est comprise dans l'intervalle $[0 ; 1]$. Donc, l'aire sous la courbe de Gauss vaut 1.

Pour les lancers de dés, la distribution est plus lisse pour les cinquante lancers que pour les sept. La courbe de Gauss est centrée sur la valeur 7 pour les cinquante lancers. Cette valeur 7 est la médiane des valeurs 2 à 12 et c'est également la valeur moyenne des cinquante lancers.

La loi normale dépend de deux paramètres :

- Le premier donne la moyenne, c'est-à-dire la valeur « centrale » des valeurs possibles (par exemple, c'est la valeur 7 pour la somme des deux dés).
- Le deuxième paramètre correspond à l'écart-type. L'écart-type renseigne sur la dispersion des valeurs autour de cette valeur centrale. Plus ce paramètre est faible plus les valeurs sont proches de la valeur centrale et ont une forte probabilité d'apparaître.

Cette loi de distribution peut être mise en œuvre pour toutes sortes de probabilités de distribution.

Dès lors qu'il est démontré que la distribution suit cette loi Normale, il est possible d'estimer la probabilité d'apparition d'une valeur de la population. L'estimation de la probabilité d'apparition d'une valeur estimée est fonction de la distance par rapport à la moyenne. Cette distance est exprimée en nombre d'écart-types. De manière générale, il est estimé que les pourcentages suivent la règle ci-dessous :

- $A \pm 1\sigma$: 68,26% de la population est dans cet intervalle,
- $A \pm 2\sigma$: 95,44% de la population est dans cet intervalle,
- $A \pm 3\sigma$: 99,73% de la population est dans cet intervalle.

Schématiquement, ces pourcentages sont représentés sur la courbe de Gauss sur la figure ci-dessous. Toutes ces valeurs figurent dans la table de la loi Normale dans l'annexe n°1 «Annexe statistique ».

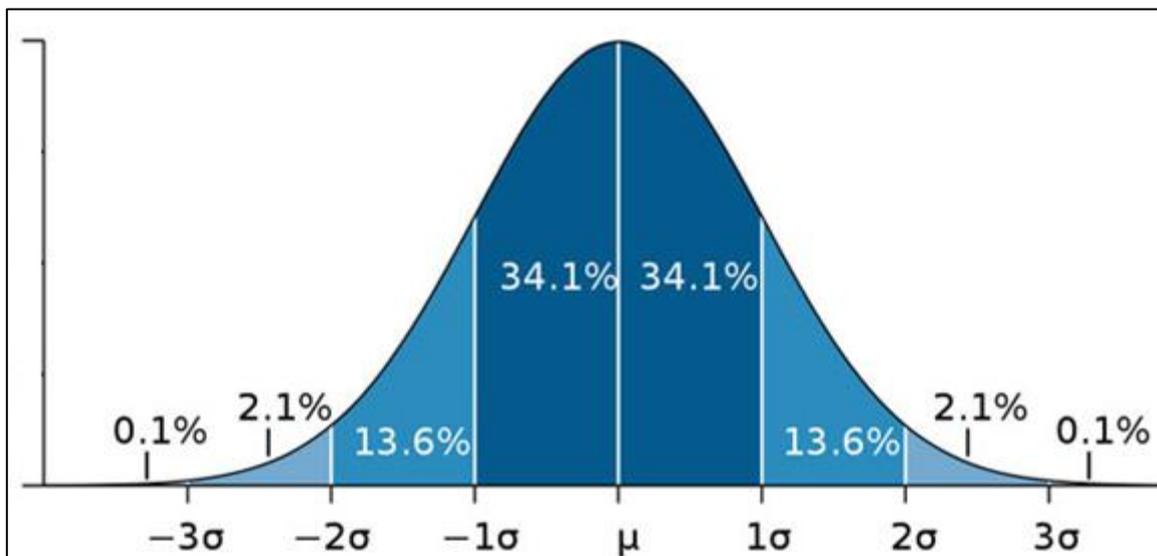


Image 8: Courbe de Gauss

Le test du Khi-deux :

Il existe plusieurs méthodes pour démontrer la normalité de distribution. Les plus courantes sont la méthode graphique de la droite de Henry et le test statistique du Khi-deux. La méthode graphique de Henry n'est pas développée à cause de son inexactitude. En effet, elle ne donne pas un résultat chiffré et peut conclure à une ambiguïté sur la normalité de distribution. (13)

Le test du Khi-deux n'a pas cette ambiguïté et il est plus pratique dès lors que le logiciel informatique est adapté.

Le test du Khi-deux consiste à comparer le nombre d'individus dans chaque classe de l'histogramme () avec le nombre théorique d'individus qu'il devrait y avoir () si l'expérience suit la loi normale.

Pour chacune des classes, la distance entre l'effectif réel () et l'effectif théorique () des classes est calculée par la formule _____ .

La somme de toutes les valeurs de d_i donne la distance totale. Cette valeur est notée _____. Elle correspond à la distance entre la distribution théorique et la distribution réelle. Un histogramme idéal est obtenu lorsque la distribution théorique et réelle sont équivalentes soit une distance égale à zéro.

Pour conclure sur la normalité, la distance totale est comparée avec la distance maximale acceptable . La valeur est donnée par la loi du Khi-deux au seuil de confiance autorisé (généralement 95%).

Si $\chi^2 < \chi^2_{\text{seuil}}$ alors on peut conclure que la distribution suit une loi normale au risque autorisé.

1. 4. La notion de capabilité

La notion de capabilité est un terme anglo-saxon qui est traduit dans les normes françaises par le mot « aptitude ». Cependant, il est préférable de garder le terme capabilité plus répandu et plus utilisé dans l'industrie. Pour éviter le risque de confusion, seul le terme capabilité sera employé. La capabilité est une notion encore trop floue, alors qu'elle est primordiale : en effet, elle traduit l'aptitude du processus à fournir des produits dans l'intervalle de tolérance et donc à fournir des produits de qualité.

Capabilité : C'est le rapport entre la performance demandée, qui correspond à l'intervalle de tolérance et la performance réelle d'un procédé, décrite par sa dispersion. Le minimum de capabilité exigé actuellement dans l'industrie est de 1,33.
(14)

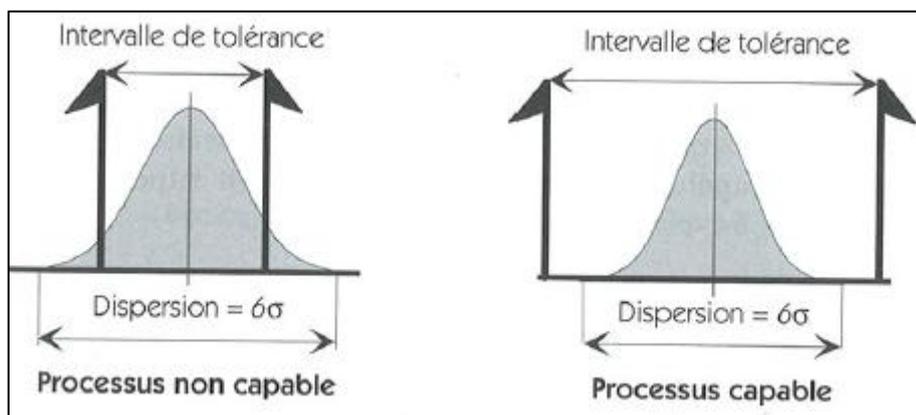


Image 9: Représentation de la capabilité

L'intervalle de tolérance doit être plus grand d'un facteur de 1,33 que la dispersion du procédé. Ce facteur 1,33 correspond au rapport $\frac{1,33}{1}$. Si 6σ correspond à

l'intervalle comprenant 99,73% de la population, alors 8σ correspond au moins à l'intervalle de tolérance. (13)

Les indicateurs de capabilité sont définis ultérieurement.

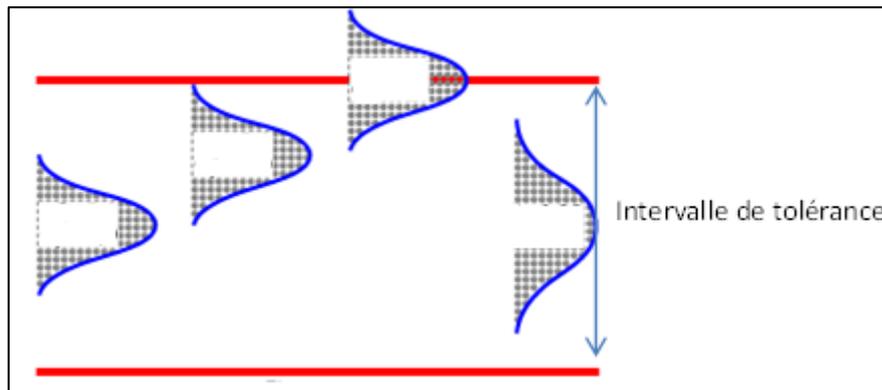


Image 10: Représentation du centrage du processus

La capabilité doit être associée au centrage du processus. L'indicateur de capabilité n'est pas suffisant à lui seul pour montrer qu'un système respecte les tolérances. Sur le graphique ci-dessus, l'indicateur est supérieur mais le processus dévie de la moyenne de l'intervalle et produit en partie hors tolérance.

Le centrage du processus montre la performance réelle du procédé à produire selon le respect des tolérances. Les indicateurs de centrage sont définis ultérieurement par les indicateurs Cpk et Ppk.

Pour mesurer cette capabilité, il existe plusieurs indicateurs de capabilité. Les indicateurs ci-dessous sont issus des normes QS9000 et sont les plus utilisés dans les industries. (13)

1. 4. a. Pp : Performance intrinsèque du processus (Performance processus)

Le Pp est calculé à partir de la dispersion sur une longue période. Cette capabilité prend en compte les variations extérieures qui peuvent avoir une influence sur le processus (règle des 5M). (13)

La capabilité long terme est calculée selon la formule suivante :

Avec :

- : Ecart-type long terme estimé par s (écart-type de l'échantillon).
- : Intervalle de tolérance.

La dispersion long terme doit être représentative de l'ensemble des variations pouvant intervenir sur le procédé.

1. 4. b. Ppk : Indicateur de dérèglement long terme (Performance processus $k \times \sigma$)

Le Ppk est un indicateur qui compare la distance entre la moyenne des valeurs et la tolérance la plus proche par rapport à la dispersion long terme du processus. Les distances sont exprimées en nombre d'écart-types. (13)

Le centrage long terme est calculé selon la formule de calcul suivant :

Avec :

- : Moyenne de l'échantillon
- : Ecart type long terme estimé par s (écart-type de l'échantillon)
- : Tolérance supérieure
- : Tolérance inférieure
- : Minimum, on choisit la plus petite valeur

Ppk est un indicateur plus restrictif que le Pp car il tient compte du plus petit écart entre la moyenne et les tolérances.

Si le réglage de l'équipement est parfait, le processus est centré, alors $Pp = Ppk$. Lors d'un dérèglement, Pp est différent de Ppk. Cette différence est d'autant plus importante que le dérèglement l'est. Cette étude sur le long terme reflète la qualité des produits que l'on fournit aux clients. (13) Par cet aspect, les indicateurs de capabilité (Pp et Ppk) sont pertinents.

Le Ppk doit être supérieur à 1,33 car il reflète la qualité client. Aucune valeur ne sort de l'intervalle de tolérance. Une valeur de 1,00 serait suffisante mais la valeur de

1,33 assure une marge de manœuvre de 2 écart-types de sécurité (soit un de chaque côté de la courbe).

Le Pp doit être proche de la valeur du Ppk ou au moins supérieur à 1,33.

1. 4. c. Cp : Capabilité du processus

Le Cp est calculé à partir de la dispersion sur une courte période. Cette capabilité dépend principalement du moyen et de la gamme de production. (13) Dans le cas où la production est stable alors $Pp = Cp$.

La capabilité court terme est calculée selon la même formule que Pp :

Avec :

- : Ecart-type court terme estimé par s (écart-type de l'échantillon).
- : Intervalle de tolérance

1. 4. d. Cpk : Centrage du processus court terme (capabilité processus $k \times \sigma$)

Le Cpk indique le centrage du processus sur une courte période.

Le centrage court terme est calculé selon la même formule que Ppk :

Avec :

- : Moyenne de l'échantillon
- : Ecart type court terme estimé par s (écart-type de l'échantillon)
- : Tolérance supérieure
- : Tolérance inférieure
- : Minimum, on choisit la plus petite valeur

Le Cpk doit être supérieur à 1,67 ou au moins supérieur à 1,33.

Cette valeur élevée va compenser la perte de capabilité qui va survenir au cours de la production pour l'obtention du $Pp > 1,33$. Cette chute de capabilité est due aux facteurs extérieurs qui vont altérer la qualité du produit. Avec une valeur de 1,67, la marge de sécurité pour la dispersion sur l'intervalle de tolérance est de 4 écart-types. Ces 4 écart-types correspondent à 2 écart-types de chaque côté de la courbe.

Le Cp doit être proche du Cpk ou au moins supérieur à 1,33.

1. 4. e. Synthèse sur les indicateurs

Ces principaux indicateurs définissent la capabilité du processus. Mais il existe d'autres indicateurs plus liés à la cible, notamment le Cpm et le Ppm . Ces indicateurs ne seront pas traités car les indicateurs cités ci-dessus sont jugés suffisants pour la mise en place de la MSP. L'objectif est la mise en place de cartes de contrôle et d'indicateurs de capabilité. La multiplication des indicateurs va noyer l'information et l'objectif va en être oublié sous tous les calculs. Seuls les indicateurs développés ci-dessus sont utilisés pour la ligne de conditionnement primaire.

En résumé, le Cp doit être supérieur au Pp . En effet, la dispersion court terme est plus faible que la dispersion long terme. Le Pp est supérieur au Ppk car le Ppk est l'indicateur le plus restrictif. En effet, le Ppk prend le plus petit écart entre la moyenne et la tolérance.

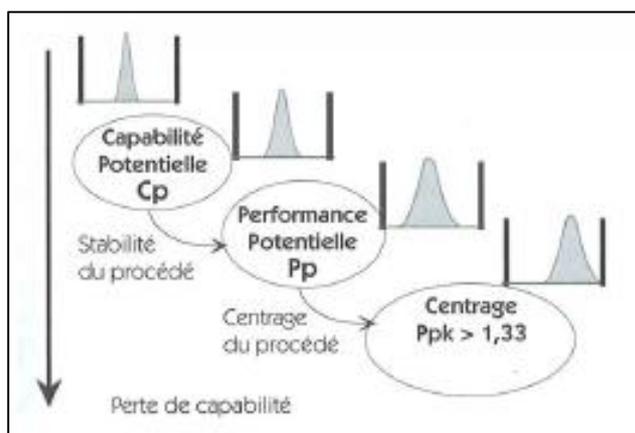


Image 11: Dégradation des indicateurs de capabilité au cours du processus

$Cp > Pp > Ppk$. La diminution progressive entre ces indicateurs traduit la perte de capabilité. Le Cp est la capabilité initiale pour fournir un produit de qualité et le Ppk est la capabilité client. L'objectif final est d'avoir un $Ppk > 1,33$. Dans le cas où l'indicateur Ppk est inférieur à la norme il faut déterminer l'origine de la chute de capabilité.

Partie 4: Etude des performances et qualification des performances

La méthode DMAICS a été choisie pour la mise en place des cartes de contrôle au cours de la qualification de l'équipement. Mais parce que les étapes de la qualification ne sont pas suffisantes pour détailler cette méthode, il a été décidé de développer une étape supplémentaire à la qualification : l'étude des performances.

L'étude des performances est une étape préalable à la QP. C'est une étude d'observation et d'analyse de l'équipement. Son objectif est de fixer les paramètres pour avoir des cartes de contrôle préliminaires opérationnelles pour la production des trois lots de la QP.

Définir le paramètre critique

Cette étape est cruciale car elle définit le paramètre à analyser. Au cours de la production, la variabilité est présente à tous les niveaux du processus. Les opérateurs effectuent des contrôles en cours pour s'assurer de la conformité du produit. Cependant, il n'est pas possible de contrôler tous les facteurs susceptibles d'altérer la qualité du produit. Le paramètre choisi doit être le plus critique, le plus représentatif d'une éventuelle détérioration de la capacité de l'équipement et doit être facilement détectable par les opérateurs.

Dans le cas de la ligne de conditionnement primaire Hispamec, il est facile de conclure que le paramètre critique est le volume délivré dans les flacons.

Le contrôle du volume s'effectue par une pesée des flacons après remplissage à laquelle est soustraite le poids moyen d'un ensemble flacon/bouchon. Celui-ci est déterminé en début de production, les opérateurs pèsent 10 flacons et bouchons. La moyenne de ces pesées sert de tare moyenne pour le lot.

Ce contrôle du volume est représentatif de l'équipement. Si une modification du volume apparaît en cours de production, alors il est suspecté que l'équipement est dérégulé.

Mesurer

1. 1. Mesurer la capabilité de l'instrument de mesure

Avant de calculer la dispersion due à l'équipement Hispamec, il convient de s'assurer que l'instrument de mesure n'est pas à l'origine de biais ni de dispersion par rapport à la mesure du volume. Le processus de mesure, ici la balance, doit être adapté. C'est pourquoi, il est nécessaire d'évaluer les différents critères de qualité du processus de mesure. Une étude complète doit :

- Vérifier la linéarité du processus sur sa plage d'utilisation,
- Evaluer le biais de la mesure,
- Vérifier la répétabilité et la reproductibilité,
- Vérifier la capabilité court terme et long terme. (13)

Dans le cas présent, plusieurs paramètres doivent être pris en compte :

- La balance est suivie régulièrement par le service métrologie,
- Lors de la réception de l'instrument une étude de linéarité, de reproductibilité et de répétabilité est effectuée,
- Avant chaque début de production, les opérateurs vérifient l'absence de biais à l'aide d'une pesée par un poids étalon,
- La résolution de la balance est inférieure au dixième de l'intervalle de tolérance.

La linéarité, l'absence de biais, la répétabilité et reproductibilité ont déjà été étudiés. L'objectif de cette mesure est de prouver la capabilité de l'instrument de mesure (Cpc). La méthode rapide de Charbonneau décrite ci-dessous est utilisée. Dans le cas où le test ne serait pas concluant, une étude plus poussée et complète de répétabilité et de reproductibilité sera effectuée.

Il n'existe pas de norme indiquant spécifiquement la valeur de l'indicateur Cpc. Cependant, dans la littérature, il est recommandé d'avoir un Cpc supérieur à quatre. (13)

Description de la méthode rapide de Charbonneau :

Cette méthode a l'avantage d'être rapide et facile à mettre en œuvre pour déterminer un ordre de grandeur du Cpc. Cette méthode est jugée suffisante puisque la résolution de la balance est inférieure au dixième de l'intervalle de tolérance. (13)

Pour évaluer la capabilité de façon critique, le test est effectué sur le produit dont l'intervalle de tolérance est le plus restreint.

Le produit choisi est le Meloxidyl® 10ml, l'intervalle est 10,00-11,00ml.

Deux opérateurs pèsent une fois chacun 10 flacons remplis.

Le Cpc est calculé par le rapport de l'intervalle de tolérance sur la dispersion des mesures :

Pour rappel : la dispersion est égale à 6 fois l'écart-type.

Avec :

- : Intervalle de tolérance (dans ce cas IT=1)
- : Ecart-type de l'instrument

Moyen de mesure	Référence:	Masse 019	Désignation:	balance
Pièces mesurées	Référence:	Melox 10ml	Lot:	29
Caractéristiques	Cible:	10,5ml	Intervalle de tolérance	1
Pièce	Opérateur 1	Opérateur 2	Moyenne	Etendue
1	10,46	10,47	10,47	0,01
2	10,37	10,37	10,37	0
3	10,49	10,48	10,49	0,01
4	10,38	10,38	10,38	0
5	10,47	10,47	10,47	0
6	10,5	10,5	10,5	0
7	10,45	10,44	10,45	0,01
8	10,45	10,45	10,45	0
9	10,49	10,49	10,49	0
10	10,35	10,35	10,35	0
		Moyenne	10,44	0,003
sigma i	0,00259			
dispersion	0,01552			
cpc	64,45			
Procédé	Capable			

Image 12: Etude de capabilité de l'instrument de mesure (Cpc)

Le sigma σ est égal à la moyenne des étendues divisée par un coefficient. Ce dernier est fonction du nombre d'opérateur et de la taille de l'échantillon afin d'estimer l'écart-type réel de l'instrument de mesure. Ce coefficient figure dans des tables présentes dans la bibliographie. (13).

Le résultat obtenu est égal à 64,45, il est supérieur au critère d'acceptation qui est de quatre. Il n'est pas nécessaire d'effectuer une étude complète de reproductibilité et répétabilité puisque le critère d'acceptation est atteint.

L'instrument de mesure peut être considéré comme répétable, reproductible et n'a pas de dispersion sur le court terme. Le processus de mesure est capable.

1. 2. Mesure de l'article de conditionnement

Actuellement les opérateurs effectuent une tare moyenne sur 10 flacons et bouchons en début de production. Cette tare moyenne sert de référence pour calculer le poids du volume réparti.

Le poids du volume réparti est obtenu par le poids du flacon rempli de produit auquel est soustrait la tare moyenne du début de production. Le poids du volume divisé par la densité donne le volume réparti en millilitres (ml).

L'Article de Conditionnement (AC) comprend l'ensemble flacon et bouchon.

L'étude sur l'AC a deux objectifs :

- Le premier est de conclure sur la pertinence du contrôle du volume par une tare moyenne.
- Le second est de conclure si deux lots fournisseurs d'AC peuvent être considérés identiques.

1. 2. a. Pertinence du contrôle en cours

Afin de conclure sur la pertinence du contrôle en cours, l'étude a été réalisée comme suit :

- Pour chaque présentation d'AC, 40 AC sont prélevés et pesés individuellement.
- La moyenne et l'écart-type de leur poids sont calculés en gramme.

- L'écart-type divisé par la densité du produit donne un résultat en millilitre.
- Cette valeur est ensuite comparée à l'intervalle de tolérance du produit.
- Il a été décidé de fixer un critère d'acceptation à ne pas dépasser pour la comparaison à 12,5%. Cette valeur de 12,5% correspond au rapport de l'intervalle de tolérance du produit sur la dispersion des AC assurant une capabilité de 1,33.

En effet : ———

Les résultats ont montré des différences pour les AC en plastique et pour les AC en verre.

Explication par un exemple :

Comparaison du Feliway® 20ml (AC en verre) et du Catitude® 30ml (AC en plastique) :

- Pour le conditionnement de ces deux produits le même produit vrac est utilisé, seul l'AC diffère.
- L'intervalle de tolérance du Catitude® est de 3ml alors qu'il est de 1ml pour le Feliway®.
- Catitude® 30ml : l'écart-type du poids de l'AC sur l'intervalle de tolérance est de 1,1%.
- Feliway® 20ml : l'écart-type du poids de l'AC sur l'intervalle de tolérance est de 30%.
- Si les résultats sont rapportés au même intervalle de tolérance, alors le rapport est de 30% pour le Feliway® (AC en verre) et de 3,3% pour le Catitude® (AC en plastique).

L'étude de capabilité court terme sera détaillée dans le paragraphe « Analyse ». Néanmoins, cette étude illustre la dispersion du volume réparti entre les deux produits par le graphique d'évolution. Les quarante flacons remplis ont été pesés successivement, les valeurs sont reportées en bleu sur un graphique sur lequel les limites de tolérance sont en rouge.

Catitude® 30ml :

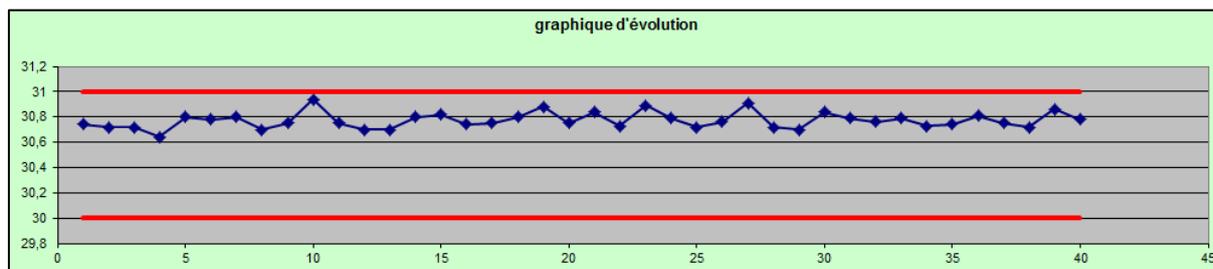


Image 13: Graphique d'évolution de la capacité court terme du Catitude®30ml.

L'intervalle de tolérance normalement de 3ml est ramené à 1ml pour être comparé au Feliway®20ml.

Feliway®20ml :

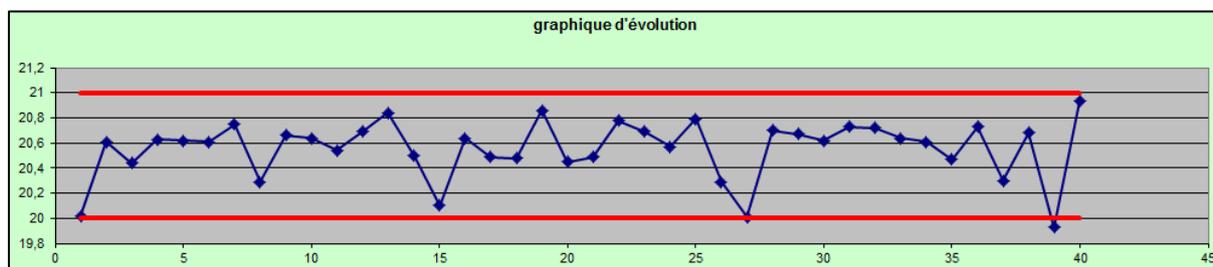


Image 14: Graphique d'évolution de la capacité court terme du Feliway®20ml

Ces graphiques ont l'avantage d'être explicites sur la dispersion entre deux produits vrac identiques avec des AC différents.

Conclusion sur le contrôle en cours :

Pour les flacons en plastique, les résultats de l'écart-type des AC sur l'intervalle de tolérance justifient de continuer le test avec une tare moyenne en début de production. L'estimation du volume délivré par la tare moyenne est jugée satisfaisante.

Pour les flacons en verre, les résultats remettent en question la pertinence du contrôle en cours. Ils ne permettent pas de continuer avec un contrôle du volume délivré par une tare moyenne en début de production. La dispersion des AC intra-lot est trop forte. Il est supposé que cette dispersion biaise la mesure et fausse l'estimation du volume délivré. Suite à ces résultats la méthode de contrôle a été modifiée et sera détaillée dans le paragraphe « Innover ».

1. 2. b. Etude sur l'homogénéité des lots d'AC fournisseurs

Cette étude a été réalisée parce qu'il arrive que pour un même lot de production, plusieurs lots d'AC sont parfois utilisés. Si l'étude conclut à des lots fournisseurs non homogènes, alors il sera intéressant d'effectuer une nouvelle tare pour chaque nouveau lot d'AC en cours de production.

Les poids de chaque AC ont été pris sur les dix valeurs du début de production imprimées sur le ticket de pesée. Cette étude a été réalisée pour trois lots de production.

Ce test est réalisé uniquement sur les flacons plastiques. Il n'est pas réalisé pour les flacons en verre car l'étude précédente a montré une dispersion intra-lot forte. Le contrôle en cours sera révisé ultérieurement, donc l'étude sur l'homogénéité inter-lot n'a pas été jugée nécessaire.

Le test ANOVA, ANalysis Of VAriance, vise à tester les différences significatives entre les moyennes. Le nom vient du fait que pour tester la significativité des moyennes, il faut comparer, ou analyser, les variances. (15) Ce test étudie l'effet des variables qualitatives sur une variable quantitative. Dans le cas présent, la variable qualitative est l'impact des différents lots fournisseurs. Il faut vérifier si plusieurs lots d'articles de conditionnement sont considérés comme identiques. Pour réaliser cette étude, la variable quantitative analysée est le poids des flacons. Le test ANOVA est réalisé sur un seul facteur : le poids des AC.

Les moyennes des échantillons de plusieurs lots du fournisseur sont testées afin de calculer s'il existe une différence significative des lots.

Les conditions requises pour réaliser ce test :

- L'hypothèse est émise que les lots des AC suivent la loi Normale,
- Les lots sont indépendants,
- Les échantillons sont tirés de façon aléatoire,
- Les variances de chaque population sont homogènes, il existe une homoscedasticité.

En pratique, il est nécessaire de vérifier deux points essentiels avant de commencer le test ANOVA :

- L'indépendance et la normalité des résidus,
- L'homogénéité des variances d'échantillons .

Ces paramètres peuvent être appréciés par le test de Levene pour l'homogénéité des variances et par le test de Shapiro-Wilk pour l'indépendance et la normalité des résidus. Il est admis que ces conditions sont vérifiées et permettent de réaliser le test ANOVA.

Ce test ANOVA compare trois lots représentés par trois échantillons. Pour chaque échantillon, trois moyennes et écart-types leurs correspondent :

- Lot 1 : Moyenne des 10 AC: 15,229g et écart-type: 0,048g
- Lot 2 : Moyenne des 10 AC: 15,896g et écart-type: 0,089g
- Lot 3 : Moyenne des 10 AC: 15,446g et écart-type: 0,093g

La variable k équivaut au nombre de population comparé, ainsi $k=3$.

Le test ANOVA compare deux hypothèses :

- : L'hypothèse nulle : Toutes les moyennes des populations sont identiques. Autrement dit, les échantillons proviennent de trois populations statistiques normales de même moyenne et de même variance, ou d'une population normale unique.
- : L'hypothèse alternative : Au moins une des moyennes d'une des populations est différente. Le fait d'avoir des lots différents à un impact significatif sur la variable étudiée, entre autre, le poids des AC.

Il faut distinguer différentes variances :

- La variance totale : Cette variance quantifie la dispersion de l'ensemble des valeurs par rapport à la moyenne globale.
- La variance inter-groupes : Cette variance quantifie la dispersion des moyennes de chaque groupe par rapport à la moyenne globale.
- La variance résiduelle ou intra-groupes : Cette variance quantifie la moyenne pondérée des mesures dans chaque groupe.

La variance inter-groupes est comparée à la variance résiduelle par le test de Fischer-Snédecor.

Pour déterminer l'acceptation ou le rejet de H_0 , cette valeur F est comparée à une valeur théorique retrouvée dans la table unilatéral de Fisher-Snédecor. Cette table est présente dans l'annexe n°1 « Annexe statistique ».

La valeur théorique est retrouvée dans la table de la façon suivante :

Avec :

df_1 : Degré de liberté au numérateur : indique la colonne dans la table de Fisher-Snédecor

df_2 : Degré de liberté au dénominateur : indique la ligne dans la table de Fisher-Snédecor

k : Nombre de population comparé

n : Taille de tous les échantillons

La valeur théorique, au risque $\alpha=0,05$, est donc égale à 4,24. Si la valeur de F est supérieure à cette valeur théorique, alors l'hypothèse H_0 est rejetée.

L'explication des calculs statistiques du test ANOVA est lourde et ne correspond pas à l'objectif de ce travail, seul les résultats sont interprétés. Le logiciel SPSS®, Statistical Package for the Social Science, a été utilisé pour calculer les résultats de l'ANOVA.

Les résultats montrent un $F_{obs} > F_{th}$. Il faut rejeter globalement l'hypothèse H_0 avec un risque très faible, de $\alpha=0,05$. Il existe une différence significative entre les distributions, l'hypothèse H_0 est donc acceptée, au moins une des moyennes est différente des autres moyennes.

Dans ces conditions, il peut être admis que deux lots d'AC fournisseurs sont considérés comme différents. Pour la suite, il sera intéressant de réaliser une nouvelle tare de la balance lors d'un changement de lot fournisseur.

Analyser

2. 1. Observation sur les limites hautes et basses

L'objectif de cette étude est de déterminer si l'équipement se comporte différemment sur les limites extrêmes de sa gamme d'exploitation. Si cette étude conclut à une similitude pour les répartitions extrêmes, alors il sera possible d'extrapoler ces résultats à l'ensemble des produits.

Cette observation est réalisée sur les deux produits qui constituent les limites hautes et basses du processus de conditionnement : Meloxidyl® 10ml et Spectam® 100ml. Ces deux produits sont des suspensions.

L'Emepid® 125ml n'a pas été retenu car son AC est en verre. Or, l'étude précédente conclut à une mauvaise estimation du volume pour les AC en verre. De plus, l'Emepid® est une solution. Le conditionnement primaire des suspensions est probablement plus variable. L'agitation permanente du produit dans la cuve est un facteur extérieur susceptible d'être une source de variabilité. Ainsi, l'étude est réalisée sur des produits en suspension qui sont plus critiques.

Au cours de cette phase d'observation, les pesées sont effectuées à la fréquence indiquée dans le dossier de lot : toutes les vingt minutes pour le Spectam® et toutes les quinze minutes pour le Meloxidyl®. Ces fréquences d'échantillonnage sont issues du dossier d'AMM.

Les tailles de l'échantillon dans le dossier de lot étaient initialement de trois unités. La taille est passée à cinq unités pour augmenter la représentativité de l'échantillon, et tester la faisabilité des cartes de contrôle qui seront mises en place.

Pour chaque échantillon, la moyenne et l'écart-type du poids sont calculés automatiquement par la balance. Ces valeurs sont reportées sur des cartes en fonction du temps pour lesquelles aucune limite n'apparaît. Cette étude familiarise les opérateurs à l'utilisation de cartes et donne une représentation graphique du processus.

Au cours de ces phases d'observation, il est demandé aux opérateurs de noter toutes les sources susceptibles d'être à l'origine d'une variation du volume délivré. Par cette étape, la variabilité inhérente au processus est répertoriée. Ces variabilités seront distinguées des causes communes et spéciales.

Cette étape, trop souvent négligée, est d'une importance cruciale. Elle permet une prise de connaissance du processus et intègre les opérateurs dans la mise en place de la MSP.

2. 2. Observation sur la limite basse : Meloxidyl® 10ml

La phase d'observation a été réalisée sur un lot de production. Le lot a été conditionné le 11 juin 2013 en début de journée et s'est terminé le 13 juin 2013. Au cours de la production de ce lot, une cuve de produit a été répartie.

L'intervalle de tolérance de production est celui inscrit dans le dossier de lot : 10,00-11,00ml.

❖ Carte à la moyenne :

Les valeurs des volumes obtenues en début de production sont des valeurs hautes qui se sont ensuite stabilisées à 10,40ml. A 9h20, il a été demandé aux opérateurs de diminuer le volume pour atteindre la valeur de 10,30ml. Le réglage de la pompe est passé de 2,1 à 1,9 unités. Le volume demandé a été atteint et les cartes de contrôle du volume montrent que le volume est resté proche de cette valeur sans sortir des tolérances.

❖ Carte à l'écart-type :

L'écart-type est élevé en début de production puis s'est stabilisé. Les valeurs aberrantes sont expliquées par la fin de cuve qui a entraîné une dispersion sur le volume délivré. Hormis le début et la fin de production, l'écart-type est sous contrôle tout au long de la production. La valeur moyenne de l'écart-type est estimée à 0,05ml.

2. 3. Observation sur la limite haute : Spectam® 100ml

La phase d'observation a été réalisée sur un lot de production. Le conditionnement du lot a commencé le 28 mai 2013 en fin de journée et s'est terminé le 30 mai 2013 en milieu de journée.

Au cours de ce lot, trois cuves de produit ont été consommées. Pour les mille derniers flacons de chaque cuve, l'agitation doit être diminuée afin d'éviter un effet moussant du produit.

L'intervalle de production est celui du dossier de lot : 101,00-104,00ml.

❖ Carte à la moyenne :

La production est centrée sur une valeur de 103ml. Les valeurs aberrantes sont expliquées par une diminution de l'agitation en fin de cuve qui a entraîné une diminution du volume délivré. Cependant, les valeurs sont restées dans l'intervalle de tolérance.

❖ Carte à l'écart-type :

La dispersion est élevée en début de production puis se stabilise. Les valeurs aberrantes sont expliquées par la fin de cuve et la diminution de l'agitation qui entraînent une dispersion du volume délivré. Hormis ces valeurs aberrantes et le début de production, l'écart-type est resté sous contrôle tout au long de la production. La valeur moyenne de l'écart-type est estimée à 0,18ml.

Conclusion sur la phase d'observation.

Cette étude a montré que des paramètres semblent être à l'origine d'une variation au cours de la production :

- L'écart-type est élevé en début de production. Au bout d'une heure, l'écart-type diminue et se stabilise.
- Le changement de cuve observé sur le Spectam montre qu'en fin de cuve l'écart-type augmente.
- Les deux produits observés sont des suspensions qui nécessitent d'être agitées au cours du conditionnement primaire. Pour le Spectam, il est nécessaire de diminuer l'agitation en fin de cuve. Cette modification de la vitesse de l'agitation a montré également une augmentation de l'écart-type.

Cette étude a montré que le processus de répartition est sous contrôle au cours de la production. Même si certains paramètres extérieurs augmentent l'écart-type, il reste relativement faible et n'entraîne pas la production de flacons hors spécifications. Néanmoins, lors de la QP, une attention particulière sera portée sur

ces paramètres afin de maîtriser le processus et d'éviter une production de flacons hors spécifications.

2. 4. Etude de capabilité et de normalité de distribution

Pour rappel : Capabilité court terme

_____ et _____

Le Cp doit être supérieur à 1,66 ou au moins supérieur à 1,33.

Le Cpk doit être supérieur à 1,33.

La cadence de production est relativement rapide (environ 25 flacons/minute). La capabilité court terme est appréciée par le prélèvement de trente à cinquante flacons successifs. (13) Dans le cas présent, il a été décidé de prélever quarante flacons successifs sur une période inférieure à deux minutes.

Pour rappel : Capabilité long terme

_____ et _____

Le Pp et le Ppk doivent être supérieurs à 1,33.

Cette étude détecte si des facteurs semblent être à l'origine d'une variabilité. Dans le cas présent, cette période a été définie comme étant égale à la production des trois derniers lots du produit. Les valeurs utilisées sont relevées sur les tickets de pesées des dossiers de lot archivés. Cette étude donne un aperçu de l'historique de production. Par exemple, conditionner le produit avec des AC en verre ou en plastique a un impact sur le processus.

Tous les résultats issus de cette analyse ne sont pas détaillés. Seuls les résultats de deux produits sont présentés.

L'étude sur les AC a conclu à une dispersion intra-lot forte pour les AC en verre. Cette dispersion semble être à l'origine d'une mauvaise estimation du volume réparti dans les flacons en verre. Les résultats de cette étude vont permettre de valider cette hypothèse. Les produits présentés sont l'Emeprid® 125ml et le Meloxidyl®100ml.

L'Emeprid® est une solution conditionnée dans des flacons en verre et le Meloxidyl® est une suspension conditionnée dans des flacons en plastique. Ces produits ont un écart d'intervalle de tolérance proche, respectivement 4 et 5ml, ce qui facilite la comparaison.

Ces produits ont des AC différents et sont de types différents (suspension et solution). Les résultats de cette étude sont extrapolables à l'ensemble des produits conditionnés sur la ligne.

2. 4. a. Emeprid® 125ml

L'Emeprid® 125ml est une solution conditionnée dans des AC en verre.

L'intervalle de tolérance est 127,00-131,00ml (soit une différence de 4ml).

❖ La capacité court terme (Cp et Cpk) et la normalité de distribution:

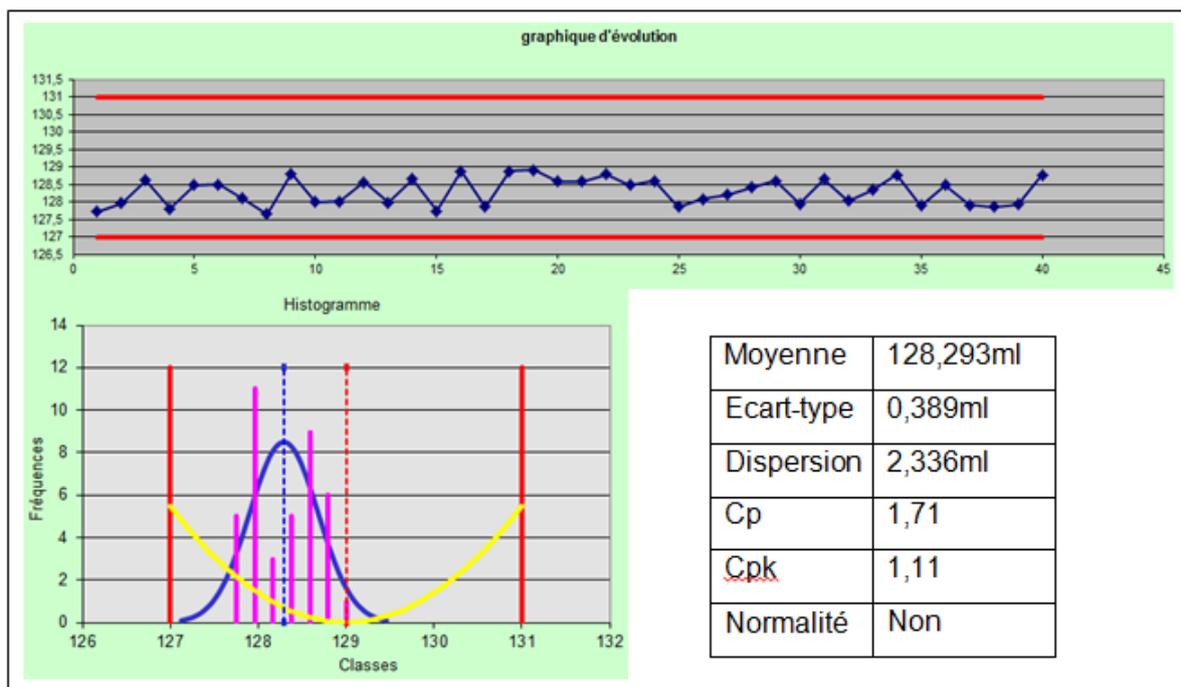


Image 15: Résumé des résultats de la capacité court terme et de la normalité de l'Emeprid®

Sur le graphique d'évolution, les points bleus représentent le volume délivré des quarante valeurs individuelles pesées successivement. Les lignes rouges correspondent à l'intervalle de tolérance en millilitre.

Sur l'histogramme, les bâtons roses représentent les différentes classes du volume délivré. Les lignes rouges correspondent à l'intervalle de tolérance en millilitre. La courbe bleue représente la courbe de la loi normale.

Sur le graphique d'évolution, toutes les valeurs individuelles en bleu sont dans l'intervalle de tolérance.

La courbe bleue sur l'histogramme n'est pas centrée sur l'intervalle de tolérance mais reste dans cet intervalle.

Le Cp est acceptable, car il est supérieur à 1,33, mais le Cpk ne l'est pas : la production n'est pas centrée sur l'intervalle de tolérance.

La normalité de répartition n'est pas confirmée par le test du Khi-deux.

❖ La capabilité long terme (Pp et Ppk) et la normalité de distribution:

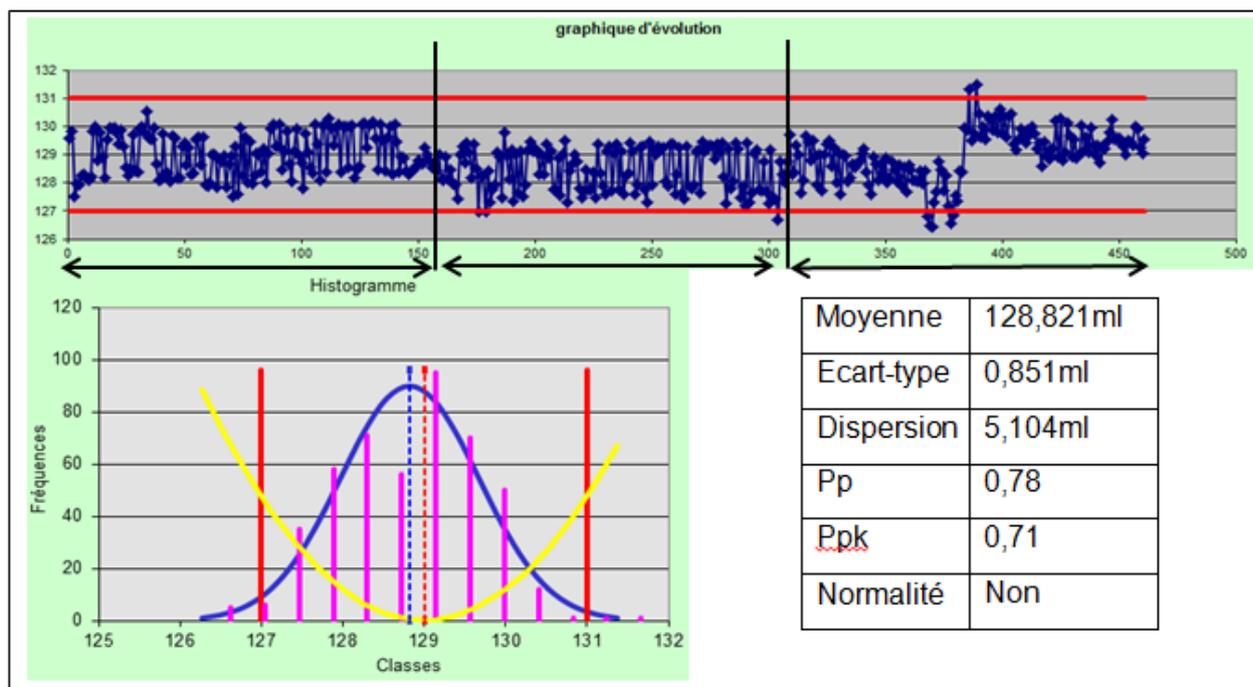


Image 16: Résumé des résultats de la capabilité long terme et de la normalité de l'Emeprid®

Sur le graphique d'évolution, les valeurs individuelles des trois lots sont séparées par des traits noirs. Le lot n°1 va de la valeur 0 à 152, le lot n°2 de 153 à 302 et le lot n°3 de 303 à 461.

Les trois lots ont une distribution différente. Le lot n°1 et 2 ont des volumes moyens différents estimés respectivement à 129,00ml et 128,50ml. Le lot n°3 se distingue par une chute du poids du volume délivré. Cette chute a sûrement nécessité un réglage des pompes, ce qui explique la hausse rapide du volume délivré dans le flacon.

Sur l'histogramme, la courbe bleue de la loi normale s'étale sur tout l'intervalle de tolérance entre les lignes rouges.

Les indicateurs de capabilité long terme sont inférieurs à ceux de la capabilité court terme. Ce résultat est cohérent avec les notions statistiques énoncées préalablement. L'étude est réalisée sur trois lots, il y a donc plus de dispersion sur le long terme que sur une étude de moins de deux minutes.

Dans tous les cas, au vu du graphique d'évolution du lot n°3, il est supposé que des facteurs extérieurs ont influencé la répartition. La présence de ces facteurs est à l'origine d'une dégradation des indicateurs de capabilité et de la non-conformité de la normalité de distribution.

2. 4. b. Meloxidyl® 100ml

Le Meloxidyl® 100ml est une suspension conditionnée dans des flacons en plastique.

L'intervalle de tolérance est 100,00-105,00ml.

❖ La capabilité court terme (Cp et Cpk) et la normalité de distribution:

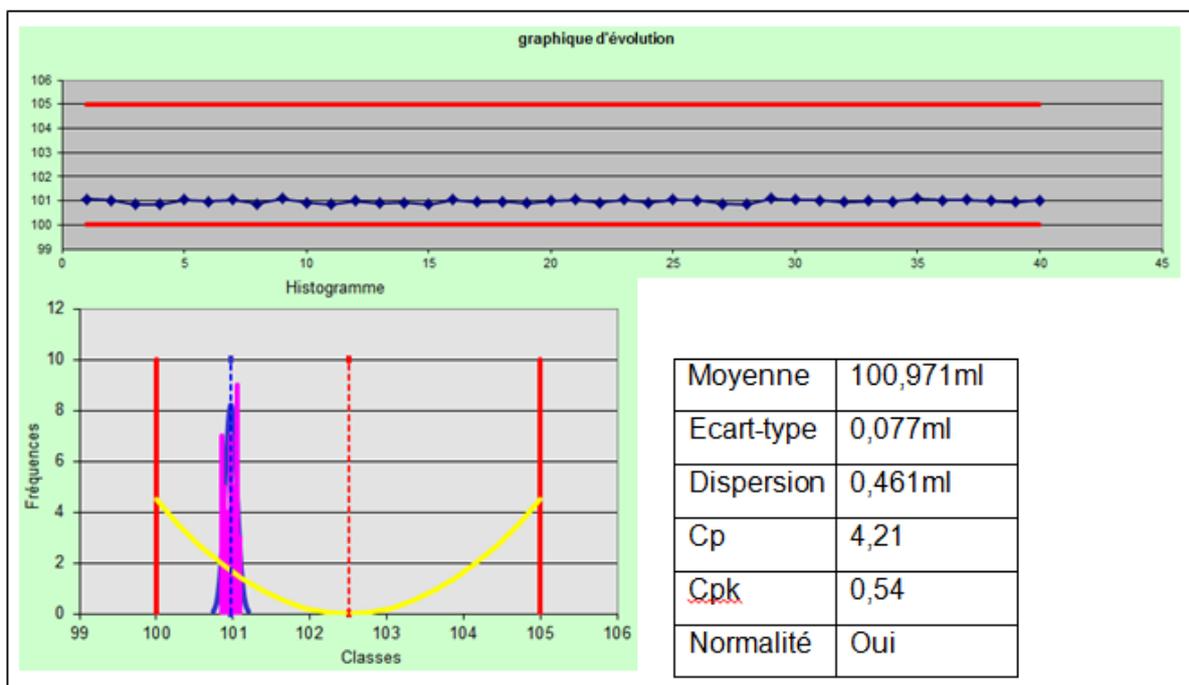


Image 17: Résumé des résultats de la capabilité court terme et de la normalité du Meloxidyl®

L'indicateur de capabilité Cp est supérieur aux résultats attendus de 1,66, mais pas le Cpk, car la production n'est pas centrée sur la moyenne de l'intervalle de tolérance.

La distribution respecte la loi normale.

Le graphique d'évolution montre une production sous contrôle.

L'histogramme montre une courbe bleue avec des valeurs individuelles très resserrée comparée à l'intervalle de tolérance en rouge sur le graphe. L'écart-type est faible comparé à l'intervalle de tolérance.

Cet écart-type peut être comparé à l'écart-type de la capabilité court terme de l'Emeprid® qui est de 0,389 ml, alors que dans cette étude il est de 0,077 ml. Un écart-type faible donne une courbe de Gauss plus resserré.

❖ La capabilité long terme (Pp et Ppk) et normalité de distribution:

Afin d'optimiser le temps, le test de la capabilité long terme n'a pas été effectué sur les trois lots comme prévu initialement. Le test a été réalisé sur les deux derniers lots. Cependant, les résultats sont tout aussi exploitables car les données sont suffisantes pour recueillir les informations nécessaires.

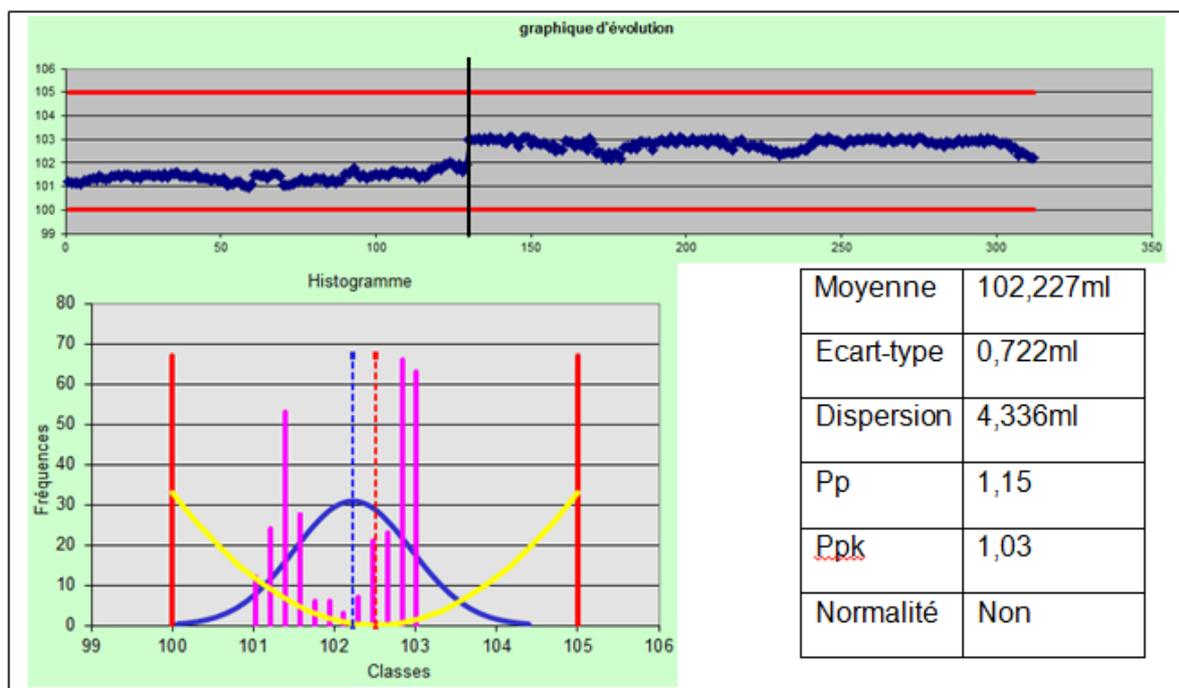


Image 18: Résumé des résultats de la capabilité long terme et de la normalité du Meloxidyl®

Les indicateurs de capabilité sont inférieurs aux résultats attendus qui est de 1,33 et la normalité de distribution n'est pas respectée.

L'histogramme semble montrer deux types de distribution pour les deux lots de production. Il est possible de dessiner deux courbes de Gauss sur l'histogramme. Le graphique d'évolution distingue également ces deux lots.

Sur le lot n°2, le volume a tendance à diminuer et à remonter.

Le début de production est réglé en fonction de l'intervalle de tolérance et non pas en fonction d'une VC. L'étude sur plusieurs lots ne peut donc pas conclure à une normalité respectée.

Les données pour les produits conditionnés dans des AC en plastique comme le Meloxidyl® sont plus facilement exploitables que pour les produits conditionnés dans des AC en verre. En effet, la dispersion observée pour les produits conditionnés

dans des AC en verre est essentiellement celle de l'AC. Dans ces conditions, il est difficile d'analyser les données des produits conditionnés dans des AC en verre.

2. 4. c. Normalité de distribution

Pour l'étude de normalité, seuls les résultats pour les produits conditionnés dans des flacons en plastique sont interprétés. L'étude de capabilité a montré que pour les flacons en verre la dispersion observée est essentiellement due à l'AC et non pas au volume délivré dans les flacons. Dans ces conditions, la loi de normalité ne peut pas être respectée car il y a une superposition de deux lois : celle des AC et celle du volume délivré.

L'étude sur la capabilité court terme pour les produits conditionnés dans des flacons en plastique tend à démontrer une normalité de distribution. Même si pour certains produits la loi normale n'est pas respectée, la valeur calculée du Khi-deux se rapproche de la valeur du Khi-deux théorique.

Explication par un exemple :

- Le Catitude® 30ml a le même produit vrac que les produits Feliway®. Mais, les produits Feliway® sont conditionnés dans des AC en verre.
- Pour le Catitude® 30ml, la valeur théorique du Khi-deux est de 5,99 et le Khi-deux calculé est de 1,76. La normalité de distribution est démontrée pour ce produit car la valeur calculée est inférieure à la valeur théorique.
- Pour les produits Feliway® la normalité par l'étude de capabilité court terme n'est pas démontrée. En effet, pour le Feliway® 20ml, la normalité par l'étude de capabilité court terme montre un Khi-deux calculé de 18,75 pour un Khi-deux théorique de 7,81.
- Pour le Meloxidyl® 10ml, la valeur du Khi-deux théorique est de 5,99 et le Khi-deux calculé est de 6,86. La normalité de distribution n'est pas démontrée, mais tend à s'en rapprocher. Même si la dispersion inhérente aux AC en plastique est faible, elle existe et peut éventuellement perturber la normalité de distribution du conditionnement.

L'étude sur la capabilité court terme n'est pas assez puissante pour démontrer si un lot de production suit la loi normale.

L'étude sur la capabilité long terme ne permet pas de conclure à une normalité de distribution sur trois lots. Des paramètres extérieurs modifient et affectent la production. De plus, sur les tickets de pesée, les informations comme le réglage des pompes par les opérateurs ou les nouvelles tares des AC sont absentes. L'origine de la modification du volume délivré sur le graphique d'évolution ne peut pas être déterminée.

Exemple : Meloxidyl® 10ml :

Le produit est une suspension conditionnée dans des AC en plastique.

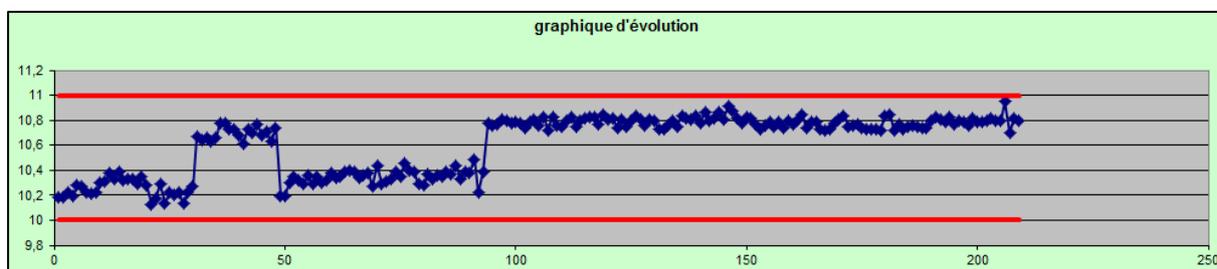


Image 19: Graphique d'évolution de la capabilité long terme du lot n°1 du Meloxidyl® 10ml

Sur ce graphique d'évolution, il y a trois types de distribution au cours d'un lot de production. Deux hypothèses sont émises :

- Soit des réglages des pompes ont été effectués par les opérateurs au cours du lot,
- Soit un nouveau lot d'AC a été utilisé en cours de production sans modification de la tare moyenne. Ce nouveau lot d'AC serait à l'origine d'un biais car le poids du moyen du lot serait différent de la tare moyenne.

Cependant, ces informations ne figurent pas sur le ticket de pesée. Les lots d'AC utilisés figurent sur le dossier de lot, mais la chronologie de leur utilisation n'est pas présente. Ces suppositions ne peuvent pas être prouvées.

Lorsque la production est stable sur un lot, il est supposé que peu d'événements extérieurs aient altéré la production. Aucune information n'indique si des réglages ont été réalisés en cours de production. Les différents lots d'AC utilisés n'ont pas eu

d'impact sur la distribution. Dans ces conditions, il est intéressant d'étudier la normalité de distribution.

Exemple : Meloxidyl® 100ml

Le Meloxidyl® est une suspension conditionnée dans des flacons en plastique.

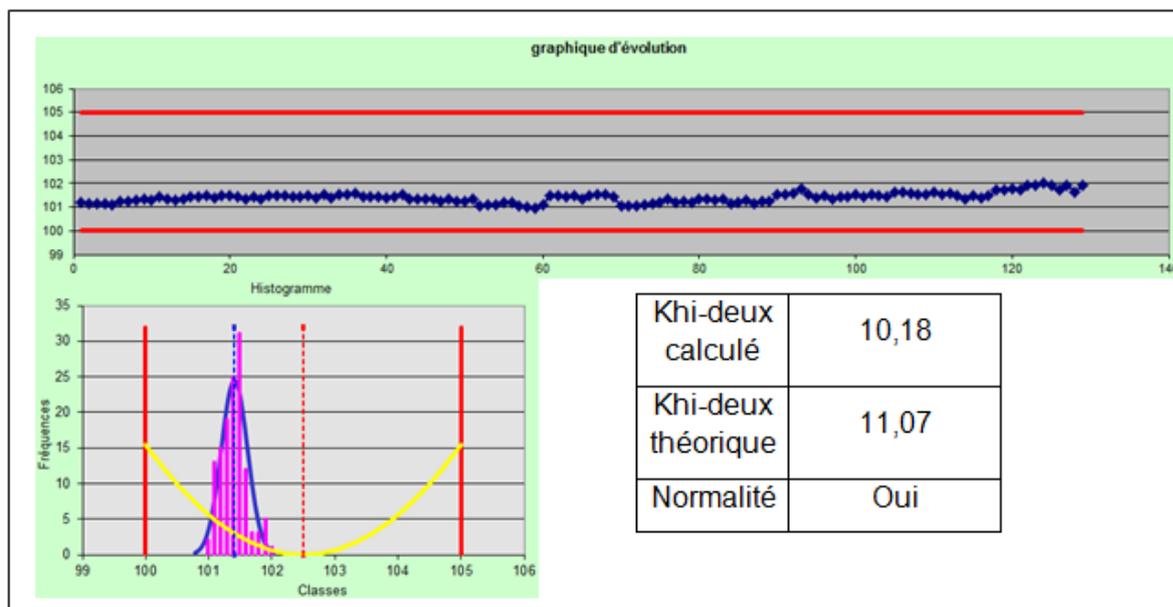


Image 20: Résumé des résultats de la capabilité et de la normalité du lot n°1 du Meloxidyl®100ml

Sur le graphique d'évolution, la production sur un lot est stable. Les valeurs se répartissent normalement autour d'une valeur de référence qui est estimée approximativement à 101,50ml.

Sur l'histogramme la courbe de Gauss est fine avec des classes qui diminuent progressivement lorsqu'elles s'éloignent de la VC.

Les lots pris indépendamment montrent qu'en l'absence d'événements extérieurs, la répartition suit la loi normale de distribution ou tend à s'en approcher.

2. 5. Conclusion sur l'analyse

La nature des AC est bien à l'origine d'une différence de production. Les produits conditionnés avec des AC en verre ont une dispersion augmentée. La méthode de

mesure par une tare moyenne en début de production n'est pas adaptée. La dispersion constatée en cours de production est principalement celle de l'AC en verre. L'étude de capabilité court et long termes des différents produits confirment cette hypothèse.

Si le produit est une solution ou une suspension, alors la répartition est différente. Les solutions ont une production relativement stable et homogène sur un lot. Le volume délivré dans les suspensions évolue au cours du temps. Pour le Meloxidyl®, il y a des chutes du volume en cours de production avec un retour à la normale. Pour le Spectam®, lors de la diminution de l'agitation, une baisse rapide du volume délivré est observée.

L'historique de production montre que les opérateurs effectuent le réglage de début de production, non pas en fonction d'une valeur cible, mais en fonction de l'intervalle de tolérance.

Explication par un exemple :

Le graphique d'évolution de la capabilité long terme du Meloxidyl® 100ml, vu précédemment, illustre cette notion. L'intervalle de tolérance est 100,00-105,00ml. La VC devrait être 102,50ml. Or, sur le graphique la production débute à 101,00ml et reste stable autour de cette valeur tout au long de la production.

Cette méthode de réglage explique la dégradation des indicateurs de capabilité et le non-respect de la normalité de distribution sur plusieurs lots consécutifs. La dispersion inter-lot est augmentée, car il y a plusieurs types de distribution. Cette dispersion détériore les indicateurs de capabilité. Même si les différents lots respectent l'intervalle de tolérance, il n'est pas possible de conclure à une homogénéité inter-lot.

Les lots de la capabilité long terme pris indépendamment montrent que lors d'une production stable, la loi de distribution suit la loi normale ou tend à s'en rapprocher pour certains lots. Dans ces conditions, il est supposé que lorsque la production est stable, le processus de conditionnement suit la loi normale.

Cette partie confirme les paramètres à l'origine d'une variation de production, à savoir, la composition des AC et le type du produit, solution ou suspension, et dans quelle mesure il est possible d'améliorer les conditions de production.

Innover : Optimisation du processus

Suite aux résultats de l'étude précédente, plusieurs essais sont réalisés. L'objectif est d'établir un cadre de production mieux adapté aux différents produits et plus performant. Les paramètres considérés à l'origine d'une dispersion sont réduits au minimum.

Une version simplifiée du décret 78-166 relatif au contrôle métrologique de certains pré-emballés est présente dans l'annexe n°2 « Annexe réglementaire ». Cette annexe a servi de référentiel pour fixer les limites.

3. 1. Révision de l'intervalle de tolérance

Les produits de consommation :

Les produits de consommation, comme le Feliway®, ne sont pas soumis à la réglementation du dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Les intervalles de tolérance ont été fixés pour assurer un volume minimal égal à la Quantité Nominale (QN).

La QN correspond à la quantité nette que le pré-emballé, ici le flacon, doit contenir. (16)

Or, selon le décret 78-166, les limites peuvent être fixées en fonction de l'écart-type de production. Si l'écart-type est faible, alors la valeur cible (VC) de production est fixée à la QN. (16)

Selon cette réglementation, il y a la notion d'« erreur maximale tolérée » notée E. Cette erreur signifie qu'il est toléré de produire involontairement un nombre limité de flacons avec moins de produit que la QN annoncée. Ce nombre de flacons ne doit pas dépasser plus de 2,5% du lot. (16). Cette erreur est égale à un pourcentage de la QN ou à une valeur constante. En fonction de la QN, les erreurs maximales tolérées évoluent.

Explication par un exemple :

- Feliway® 20ml : La QN est de 20ml.
- Dans le décret 78-166, E est égale à 9% de QN, soit 1,8ml. (16) Il n'est pas possible de produire plus de 2,5% du lot en dessous de 18,20ml (20-1,8ml).

- L'écart-type de la capacité long terme sur trois lots est choisi comme le plus critique car la dispersion a été démontrée comme la plus élevée par les études précédentes. Si cet écart-type est inférieur à σ , alors la VC est égale à la QN. (16)
- Ces paramètres sont acceptables si on assure une production sur le lot supérieure ou égale à la QN soit 20,00ml.

Dans le cas présent, tous les produits et formats respectent la condition où l'écart-type le plus critique est inférieur à σ . La VC peut donc être fixée à QN.

La VC est encadrée par les limites sur les valeurs individuelles. Les limites sont donc égales à $VC \pm E$.

Les médicaments :

Les produits pharmaceutiques sont soumis à la réglementation de l'AMM. Dans l'AMM, il est spécifié que des contrôles en cours sur le poids du volume délivré sont réalisés en cours de production. Le résultat doit être compris dans un intervalle précisé.

Il a été décidé, au sein de l'entreprise, de préciser cette exigence de la manière suivante :

- La moyenne des échantillons doit être comprise dans l'intervalle précisé dans le dossier d'AMM.
- Les valeurs individuelles doivent respecter les exigences du décret 78-166.

3. 2. Révision du contrôle en cours

Les conclusions des études précédentes ont montré que le contrôle en cours de production a ses limites. Les AC en verre ont une trop forte dispersion au regard de l'intervalle de tolérance des produits. Dans ces conditions, le test par une tare moyenne en début de production n'a plus lieu d'être.

Un nouveau contrôle en cours a été établi. Ce contrôle doit s'affranchir de la dispersion des AC en verre. Pour s'affranchir de cette dispersion, les opérateurs travaillent avec un système de tare individuelle.

- Les flacons sont numérotés à l'aide de gommettes et sont pesés individuellement avec le bouchon,
- La balance imprime et mémorise les poids des flacons et bouchons dans l'ordre des pesées,
- Les flacons sont introduits dans le circuit de répartition sans le bouchon,
- Après la dépose du bouchon et après fermeture, les flacons sont pesés selon la numérotation,
- La balance calcule et imprime automatiquement le volume exact délivré dans le flacon en s'affranchissant du poids du flacon grâce à la tare initiale.

Ce contrôle a été testé au cours d'un lot de Feliway® 60ml et a montré des meilleurs résultats que lors du contrôle précédent.

Néanmoins, ce test est plus long à réaliser. Il ne peut pas être effectué avec la même fréquence que précédemment.

L'ancien test utilisant une tare moyenne était réalisé en 45 secondes approximativement.

Le test utilisant une tare individuelle nécessite plus de rigueur et plus de temps. Il est réalisé en un peu plus de 4 minutes, dont 2 minutes pour les différentes pesées. Les 2 minutes restantes correspondent au temps où le flacon est introduit dans le circuit de répartition. Pendant ce temps, l'opérateur peut effectuer d'autres activités, mais doit rester vigilant pour récupérer le flacon à la sortie du conditionnement. Avant d'être mis en palette pour le conditionnement secondaire, le flacon doit être pesé et la gommette doit être retirée.

Le test utilisant une tare moyenne était effectué sur 3 unités toutes les 20 minutes. Il n'est pas possible de travailler à cette fréquence avec la tare individuelle. La fréquence passe à 30 minutes, et la taille de l'échantillon est augmentée, ce qui permettra de compenser la diminution de la fréquence d'échantillonnage. Ainsi, le nombre d'unités prélevées à l'heure est supérieur avec ce test.

Pour les produits conditionnés dans des AC en plastique, leur dispersion est faible et n'oblige pas à passer par le contrôle utilisant une tare individuelle. Ce

contrôle est plus long et plus complexe. Le contrôle en cours reste donc le même qu'initialement. La tare moyenne de 10 AC est effectuée en début de lot uniquement.

En cas de changement de lot fournisseur d'AC en cours de production, une nouvelle tare moyenne sur 10 AC est réalisée.

La fréquence reste identique à celle inscrite dans les dossiers de lot, soit 20 minutes pour tous les produits conditionnés dans des flacons en plastique sauf pour les produits Meloxidyl®. La fréquence de prélèvement pour le Meloxidyl® est fixée dans l'AMM à 15 minutes.

La taille de l'échantillon passe à 5 unités. Cette taille est homogène avec l'autre test et facilite le travail des opérateurs.

En résumé :

	Produits conditionnés dans des AC en verre	Produits conditionnés dans des AC en plastique
Système de tare	Individuelle	Moyenne de 10 AC en début de production
Taille échantillon	5	5
Fréquence	30 min	20 ou 15 min
Nouvelle tare pour chaque lot fournisseur	NON	OUI

Tableau 2: Récapitulatif des pesées en fonction des AC

Contrôler

La MSP est une méthode graphique qui a pour objectifs :

- De donner aux opérateurs un outil de pilotage de l'équipement,
- De formaliser la notion de capabilité d'un moyen de production,
- De distinguer ce qui est normal et ce qui est extraordinaire.

Pour atteindre ces objectifs, la MSP propose différents types de cartes (Shewhart, type Shewhart, CUSUM, EWMA...) et différents paramètres à étudier (moyenne, écart-type, étendue, médiane).

Le choix de la carte et des paramètres sont fixés lors de la mise en place des premières cartes préliminaires. La finalité de la MSP est d'avoir des cartes robustes et efficaces pour la production. Il est donc nécessaire de travailler avec des cartes préliminaires. Ces cartes seront révisées au cours des lots de QP pour obtenir des cartes définitives. Lorsque les lots de QP seront terminés, les cartes de contrôle seront définies dans le dossier de lot.

4. 1. La carte de contrôle

L'objectif de ce paragraphe n'est pas d'énumérer les avantages et les inconvénients de chacune des cartes existantes et de leurs paramètres. Ce paragraphe explique le raisonnement qui a abouti au choix de la carte de type Shewhart pour la ligne Hispamec.

La carte de type Shewhart est une carte de pilotage et de maîtrise. C'est un outil d'autocontrôle du processus qui assure le respect des tolérances du produit. (17) Cette carte est donc construite à partir des tolérances afin d'en assurer la conformité et elle tient compte des risques α et β décrits par la suite.

Si la carte de type Shewhart est efficace pour détecter les dérives importantes du processus, elle ne l'est pas pour les petites dérives. (17) Dans le cas présent, l'équipement est connu des opérateurs et le réglage est rapide à effectuer. Les dérives importantes sont rapidement repérées et facilement corrigées. De plus, la VC est calculée de manière à prévoir une marge de sécurité en cas d'apparition de dérives importantes du processus. Cette marge de sécurité compense le peu d'efficacité de détection des petites dérives.

La carte doit être facilement compréhensible par les opérateurs afin d'optimiser le pilotage de la ligne. Les cartes de type Shewhart ont cet avantage. Récemment des cartes de type Shewhart ont été mises en place dans d'autres services de production au sein du laboratoire Ceva, il est donc logique de continuer selon le même raisonnement pour harmoniser la politique de MSP. Enfin, cette carte a l'avantage d'être facile à mettre en œuvre et est adaptée à l'outil de contrôle du volume.

4. 2. Les paramètres

Les cartes sont généralement couplées pour observer les dérives en position et les dérives en dispersion. Les dérives en position identifient le décalage de la production par rapport à la cible. Les dérives en dispersion quantifient la répartition des valeurs autour de la cible.

Les cartes les plus fréquentes sont :

- les cartes moyenne/étendue
- les cartes moyenne/écart-type
- les cartes médiane/écart-type

Les cartes moyenne/étendue sont plus communément utilisées pour la facilité de calcul de l'étendue. (13) Cependant, dans le cas présent, la balance est capable d'imprimer automatiquement les paramètres statistiques souhaités, les calculs ne sont pas réalisés par les opérateurs.

Il a donc été décidé de choisir les cartes suivantes :

- **La carte pour observer les dérives en position est une carte de contrôle à la moyenne** de l'échantillon. Cette carte a une finesse d'analyse avec une efficacité plus élevée que celle de la carte à la médiane. (13). La carte à la moyenne tient compte de la position de l'ensemble des valeurs de l'échantillon.

Pour une population à la moyenne, l'écart-type de la population à la moyenne est égal à l'écart-type de la population divisé par la racine de la taille de l'échantillon.

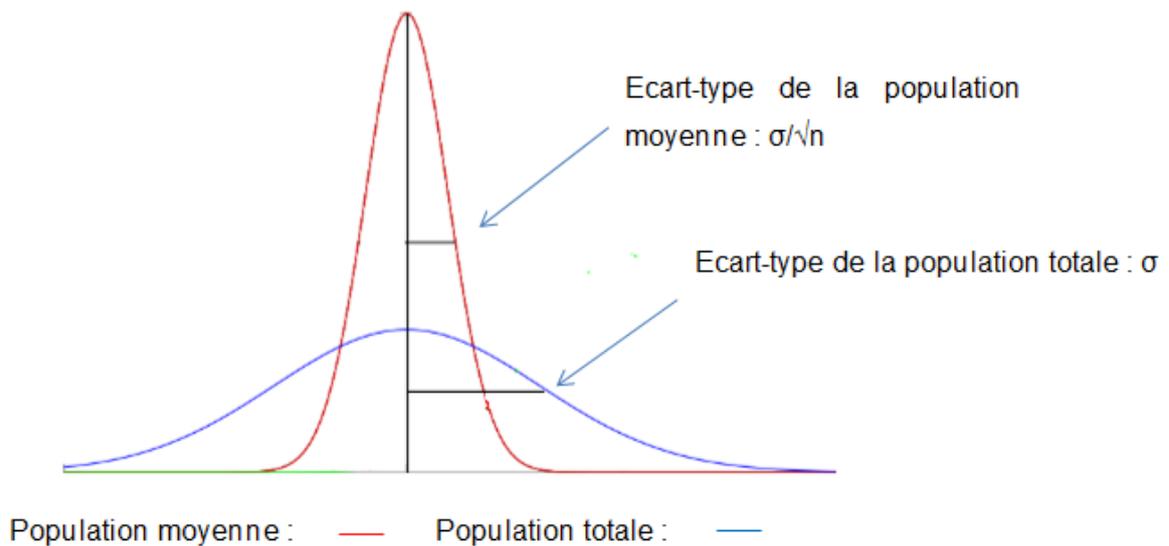


Image 21: Comparaison de la population totale à la population moyenne

La courbe à la moyenne est beaucoup plus fine que la courbe de la population totale. Une légère modification de la moyenne par rapport à la VC traduit une dérive de la population totale. C'est pourquoi, la courbe à la moyenne est dite plus efficace que la courbe à la médiane.

- **La carte pour observer les dérives en dispersion est une carte de contrôle à l'écart-type** de l'échantillon. La carte à l'écart-type est plus efficace que la carte à l'étendue pour détecter une détérioration de la capabilité. (13) La balance calcule et imprime automatiquement les paramètres statistiques lors de la pesée de l'échantillon. Cette impression a facilité le choix de la carte car elle évite le calcul de l'écart-type qui est plus complexe que celui de l'étendue.

Les paramètres sont calculés de la même façon quel que soit le contrôle du volume utilisé (tare moyenne ou tare individuelle).

L'écart-type de la population est estimé par l'écart-type de la capabilité long terme pris pour un lot de chaque produit.

Cet écart-type sert à calculer les valeurs cibles et les limites pour les cartes de contrôle préliminaires. Si cette valeur est surestimée, alors les VC et les limites le sont également et assurent une marge de sécurité. En fonction des résultats des cartes de contrôle préliminaires, les valeurs pourront être resserrées par la suite.

Condition préalable : Le respect de la loi normale de distribution est une condition nécessaire pour effectuer la mise en place des cartes de contrôle. L'étude de capacité et de normalité a permis de supposer que le processus de conditionnement de la ligne Hispamec suit la loi normale lorsque la production est stable.

4. 3. Les risques

Les cartes de contrôle mettent en évidence l'apparition de causes spéciales au cours de la production. Les causes spéciales représentent les causes de variabilité importantes qu'il faut corriger. D'une manière générale, lorsque le processus est centré sur la cible, il est naturel et normal de trouver des valeurs entre $\pm 3\sigma$ de la valeur cible (VC). Les limites de cet intervalle sont les « limites naturelles » du processus.

Le risque de première espèce α est le risque de conclure à un dérèglement alors qu'il n'y en a pas. Ce risque est à prendre en bilatéral car il est présent de chaque côté de la courbe de distribution. Il est possible de remplir le flacon au-deçà et au-delà de la VC.

Lorsqu'un processus suit la loi normale, il est estimé que 99,73% de la population est comprise dans l'intervalle : . Seulement 0,27% de la population est en dehors des limites naturelles.

Donc, si une valeur est mesurée en dehors de cet intervalle, alors le processus n'est plus centré, l'apparition d'une cause spéciale est suspectée. Cependant, il subsiste un risque de 0,27% de conclure à un dérèglement alors qu'il n'y en a pas, et donc à un produit défectueux à tort.

Pour le processus de conditionnement Hispamec, le risque α est fixé à 0,27% en bilatéral soit 0,135% de chaque côté.

Pour information :

La table de la loi normale est en annexe n°1 : « Annexe statistique ».

La valeur 3,00 figure dans la table de la loi normale pour la valeur

$$= \quad = 3,00.$$

Donc pour un risque unilatéral de 0,135% soit 0,27% en bilatéral, l'intervalle est donc de .

Le risque de seconde espèce β de ne pas déceler un dérèglement, alors qu'il existe, est fixé initialement à 10% par l'entreprise. Concrètement, cela signifie que le processus a dévié en cours de production. Cette déviation n'est pas détectée car les pesées sont correctes.

Le réglage du volume est fonction de la course du piston. Ce réglage est rapide et le risque de dérèglement en cours de production est faible. Le risque de 10% de ne pas déceler ce dérèglement est acceptable. En fonction de l'efficacité de la carte, ce risque pourra être redéfini ultérieurement. La courbe d'efficacité, en annexe n°1 « Annexe statistique », est utilisée pour déterminer le risque β . L'utilisation de cette courbe est expliquée ultérieurement.

Le risque p correspond au risque de trouver p% des valeurs hors tolérances dans la situation extrême en unilatérale. Ce pourcentage correspond au nombre de valeurs individuelles en dehors des tolérances. Or, d'après le paragraphe « Innover », il a été défini que les valeurs individuelles doivent respecter les conditions du décret 78-166. Dans ce décret, le risque p est fixé à 2,5%.

4. 4. La taille de l'échantillon

La taille de l'échantillon était initialement de trois unités. Il a été décidé de commencer la mise en place des cartes de contrôle préliminaires avec une taille d'échantillon de cinq unités. Cette augmentation permet d'être plus représentatif de la population et d'avoir une meilleure estimation de l'écart-type de celle-ci. En fonction de l'efficacité de la carte, cette valeur pourra être redéfinie.

4. 5. La valeur cible

Plusieurs paramètres ont été pris en compte pour définir la VC.

La mise en place des cartes de contrôle est innovante au sein de la ligne de conditionnement, les opérateurs ne sont pas habitués à leur utilisation. La ligne conditionne des médicaments mais aussi des produits de consommation.

Selon la réglementation du décret 78-166 présent dans l'annexe n°2 « Annexe réglementaire », la VC peut être fixée à la QN pour les produits de consommation.

Les médicaments doivent respecter les conditions du dossier d'AMM. Dans l'AMM, il n'y a pas de VC définie mais le produit doit respecter les tolérances inscrites.

La limite de tolérance inférieure est souvent égale à la QN. Il a été décidé de fixer la VC en fonction de la limite de tolérance inférieure enregistrée dans le dossier de lot des produits de consommation et des médicaments. Celle-ci est souvent égale à la QN. A cette limite inférieure, une marge de sécurité de a été ajoutée pour définir la VC.

Cette marge assure que la production des lots des médicaments et des produits de consommation est en moyenne supérieure à la QN et aux limites du dossier d'AMM.

Les produits de consommation respectent bien les conditions du décret et les médicaments respectent pour la moyenne les limites du dossier d'AMM.

Explication par un exemple :

L'intervalle de tolérance du Feliway® spray 60ml est 60,00-61,50ml. La VC pour ce produit devient donc .

σ : Ecart-type estimé à partir de la capacité long terme sur un lot.

 : Cette valeur assure que 99,73% de la population moyenne sera supérieure à la QN.

Lorsque la moyenne est à 1,96 des limites de tolérance, il est supposé que la distribution génère 2,5% de valeurs individuelles hors tolérance sur la population totale.

Les moyennes refusables sont donc calculées selon les formules suivantes :

Avec :

: Moyenne refusable supérieure

: Moyenne refusable inférieure

TS : Tolérance supérieure

TI : Tolérance inférieure

: Ecart-type de la population totale estimé par l'écart-type de la population long terme pris sur un lot

Il faut donc connaître les tolérances pour fixer les moyennes refusables. Les tolérances réglementaires sur les valeurs individuelles respectent la condition QN-E. Cependant, cette condition a été considérée comme trop éloignée de la VC.

Explication par un exemple :

Meloxidyl® 100ml : L'erreur maximale tolérée est de 4,50ml. Cette erreur définit la limite inférieure sur les valeurs individuelles par la relation QN-E soit $100 - 4,50 = 95,50$ ml. L'écart-type de la capacité long terme sur un lot est 0,223ml. Cet écart correspond à un déplacement de la moyenne de $4,50/0,223 = 20,18$ écart-types. Or, la distribution d'une loi normale correspond à $\pm 3\sigma$, soit 6σ . Cette limite à 20 écart-types est aberrante et ne sera jamais atteinte.

Il a donc été décidé d'être plus restrictif que la condition QN-E, les limites de tolérance sur les valeurs individuelles sont fixées à VC .

Selon la table de la loi normale, à 3,99 il y a encore 0,003% de la population en dehors des limites. A 4 , il est supposé que 100% de la population est contenu dans l'intervalle.

Le déplacement limite (ou maximal) autorisé de la moyenne par rapport à la cible est noté δ . Ce déplacement est calculé en nombre d'écart-type.

Le déplacement limite autorisé est utilisé pour déterminer l'efficacité de la carte. En effet, l'efficacité d'une carte est jugée selon sa capacité à mettre en évidence l'apparition d'une cause spéciale qui génère des produits hors spécifications.

Explication par un exemple :

Selon la courbe d'efficacité, mise en annexe n°1 « Annexe statistique », avec une taille d'échantillon de cinq unités et un risque $\alpha = 0,27\%$, le risque β de ne pas s'apercevoir que la moyenne de l'échantillon a dérivé d'un déplacement d'un écart-type est de 80%. En fonction de l'écart-type et des limites, ce déplacement de la moyenne peut être à l'origine d'une production hors tolérance. La probabilité est de 80% de considérer le lot conforme alors qu'il ne l'est pas. Le lot n'est pas conforme car la moyenne a dérivé en cours de production.

Le déplacement limite permet de s'assurer que le risque β de 10% est respecté. Si le déplacement limite est de 2 écart-types, alors la courbe d'efficacité, pour un risque $\alpha = 0,27\%$ et une taille d'échantillon de cinq unités, montre un risque $\beta < 10\%$. Dans ces conditions la carte de type Shewhart est dite efficace car la probabilité de considérer un lot comme conforme alors qu'il ne l'est pas est inférieur à 10%.

4. 7. Les limites de contrôle et de surveillance

Il y a une distinction entre les limites de contrôle (LC) et les limites de surveillance (LS). Les LC définissent les moments où une action doit être mise en place, alors que lorsque des valeurs atteignent les LS, une vigilance accrue du processus est nécessaire mais aucune action n'est réalisée.

4. 7. a. Les limites de la carte à la moyenne

- Pour les limites de contrôle :

Rappel :

L'écart-type de la carte à la moyenne est égale à σ/\sqrt{n} (avec σ : écart-type de la population estimé par un lot de l'étude de capabilité long terme).

Lorsque le processus est sur la cible, il est naturel de trouver des valeurs entre $\pm 3\sigma$, le risque α est fixé à 0,27%. Donc, dans le cas d'une carte aux moyennes, les limites de contrôle sont calculées par la relation : VC —.

Le pourcentage de la population totale hors limite de contrôle peut être estimé. Pour la carte à la moyenne, 0,27% de la population est estimé hors des limites de contrôle (soit 0,135% de chaque côté). Cette estimation correspond au risque α .

Cet intervalle de — correspond à 1,34 en nombres d'écart-type de la population (— = 1,34 avec $n = 5$).

Dans la table de la loi normale centrée réduite, un déplacement de $1,34\sigma$ correspond à une probabilité de 9,01% de trouver une valeur inférieure à la QN (soit 18% en bilatéral).

- Pour les limites de surveillance :

Le processus est en train de dévier si la valeur moyenne de l'échantillon sort de l'intervalle de 95,44% de la distribution normale. Dans les tables de la loi normale centrée réduite, 95,44% de la population est compris dans l'intervalle : $\pm 2\sigma$. Donc,

dans le cas d'une carte à la moyenne, les limites de surveillance sont calculées par la relation :

Le pourcentage de la population totale qui a dévié peut être estimé. Pour la carte à la moyenne, il est estimé que 4,55% de la population est hors limite de surveillance (soit 2,275% de chaque côté).

Cet intervalle de — correspond à 0,89 en nombres de σ de la population totale (— = 0,89 avec $n = 5$).

Dans la table de la loi normale centrée réduite, un déplacement de $0,89\sigma$ correspond à une probabilité de 18,67% de trouver une valeur hors limite de surveillance en unilatéral (soit 37,34% en bilatéral).

4. 7. b. Les limites de la carte à l'écart-type

Il a été décidé de mettre en place uniquement la limite de contrôle afin d'éviter de surcharger les opérateurs avec des cartes trop complexes. La VC et les limites de contrôle sont définies dans les tables selon la formule :

$$LSC = B6 \times \sigma$$

Avec :

$$B6 = 1,964.$$

Cette valeur est dans la table située en annexe n°1 « Annexe Statistique ».

Le graphique ci-dessous permet de récapituler toutes les notions statistiques citées précédemment :

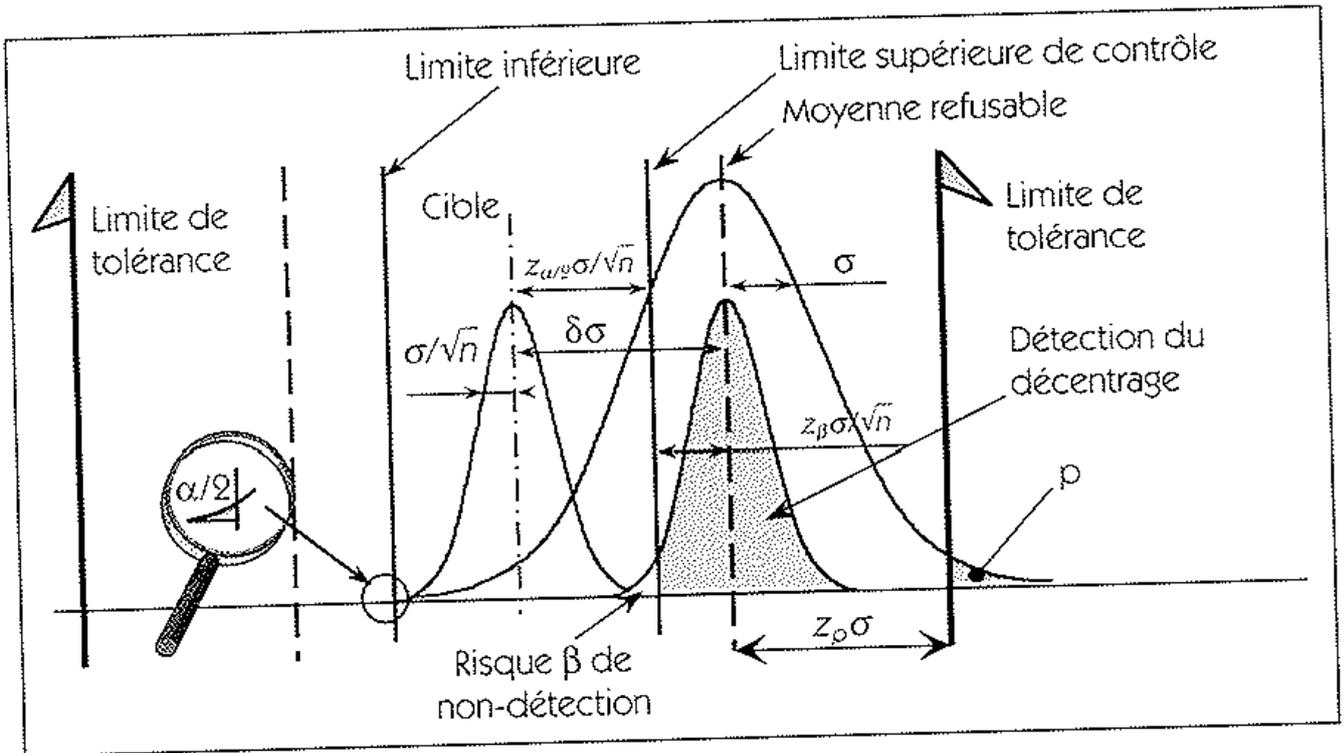


Image 23: Résumé des notions statistiques : risque, déplacement limite, moyennes refusables

Ces cartes sont des cartes de contrôle préliminaires pour les premiers lots de QP de chaque produit. Ces cartes seront révisées au cours de la QP. A chaque fin de lot de QP, une étude de capabilité long terme et de normalité est effectuée. Les résultats du lot de QP serviront de référence pour le lot de QP suivant.

Utilisation des cartes de contrôle pour les lots de qualification des performances

Les cartes de contrôle préliminaires de position et de dispersion ont été mises en place pour les premiers lots de QP de chaque produit. Pour chaque lot de QP, il est demandé aux opérateurs de noter tous les réglages des pompes effectués en cours de production ainsi que tous les facteurs ayant affecté la production.

Le logigramme ci-dessous reprend les actions à effectuer en cas de dépassement des limites. Ce logigramme aide les opérateurs à travailler avec les cartes de contrôle et assure une production dans les limites de contrôle.

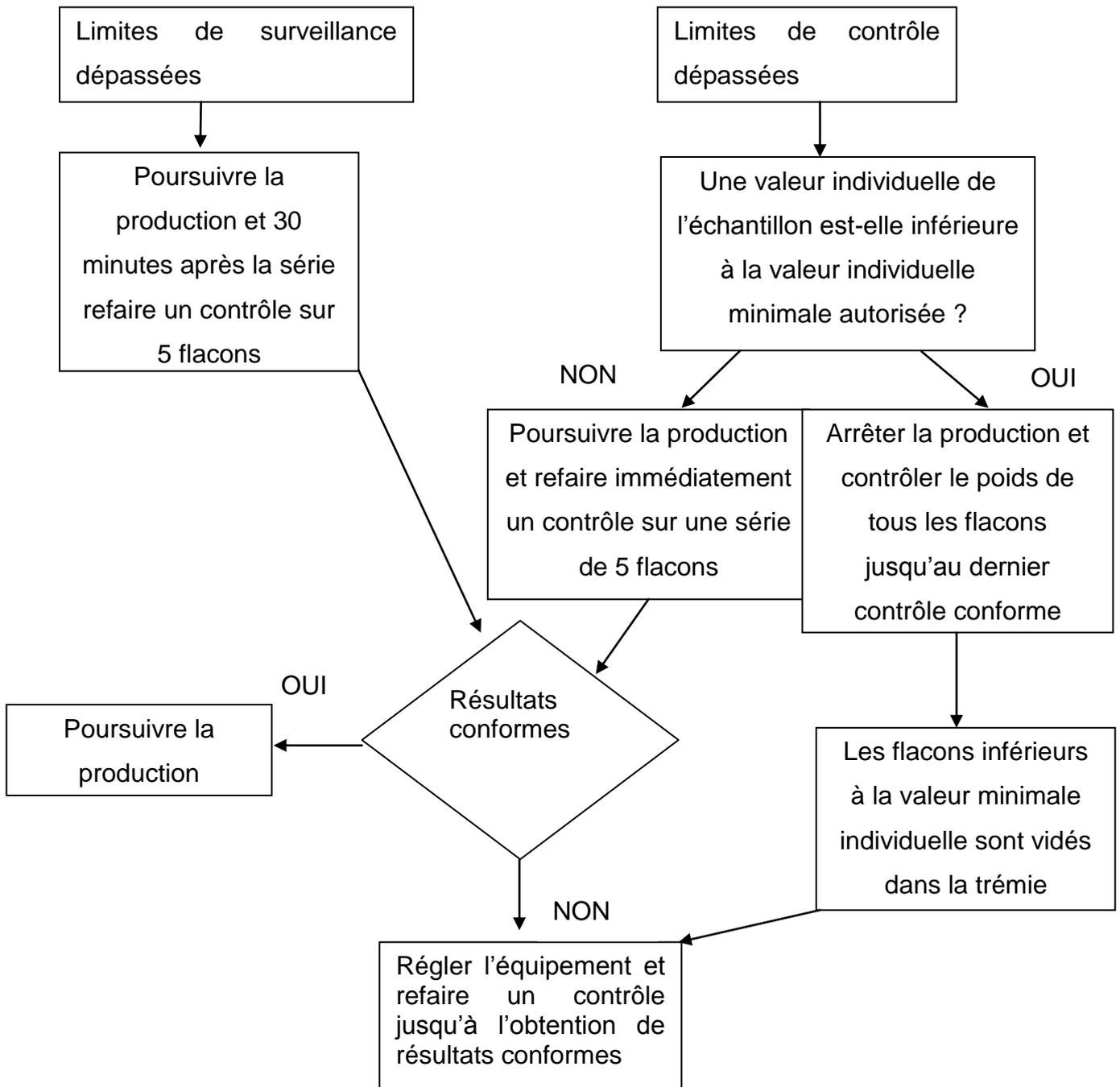


Image 24: Logigramme des actions en fonction du dépassement des limites

A la fin de chaque lot de QP, les valeurs du ticket de pesée sont intégrées dans un tableur. Ces valeurs servent à réaliser une étude de capabilité long terme et une étude de normalité. Ces études sont réalisées avec les tolérances fixées dans le dossier de lot afin de voir l'évolution des résultats en fonction des lots de QP.

En fonction des résultats de l'écart-type de chaque lot de QP, des nouvelles cartes de contrôle ont été mises en place pour les lots suivants.

5. 1. Imprécision du réglage des pompes

La pompe est réglée manuellement par une modification de la course du piston.

Ce réglage est opérateur-dépendant. Un opérateur expérimenté aux réglages des pompes effectue un réglage plus fin et plus précis car il connaît la sensibilité de ce réglage.

Lors de la mise en place des cartes préliminaires du premier lot de QP, il a été relevé une imprécision du réglage du volume des pompes. Avec ce type de pompe, il n'est pas possible d'atteindre une VC à cause de la sensibilité non maîtrisée. Il faut accepter de ne pas atteindre précisément la VC.

Explication par un exemple :

Feliway® 60ml : la mise en place de la carte à la moyenne a donné une VC de 60,17ml. Il n'est pas concevable de demander aux opérateurs d'atteindre cette VC avec un réglage manuel de la pompe. Même un opérateur expérimenté ne peut atteindre cette valeur précisément de façon répétable.

Cette imprécision du réglage de la pompe a nécessité d'encadrer la VC. Les opérateurs expérimentés arrivent à atteindre la VC à +/- 0,10ml. Cependant, les cartes doivent être adaptées à tous les opérateurs. Après des essais avec plusieurs opérateurs moins habitués aux réglages, l'imprécision a été définie à +/- 0,15ml pour toutes les pompes et produits.

Cette imprécision a modifié la méthode de calcul des limites et de la VC.

Explication par un exemple :

Feliway® 60ml, la VC est de 60,17ml. Un encadrement de +/-0,15ml donne une VC au minima à 60,02ml. Cette VC est trop proche de la QN. Le risque d'avoir une production moyenne sous la QN et donc d'avoir un lot NC est trop important.

Donc, la VC et les limites ont été calculées de la manière suivante pour tous les produits :

La VC théorique () est identique.

La nouvelle VC () est égale à .

La VC supérieure () est égale à ou .

La limite supérieure de surveillance = —.

La limite supérieure de contrôle = — .

La limite inférieure de surveillance = — .

La limite inférieure de contrôle = — .

Les moyennes respectent la limite basse inscrite dans le dossier d'AMM ou la QN. De plus, les valeurs individuelles de la distribution respectent la limite des valeurs individuelles du décret 78-166 car il a été décidé d'être plus restrictif.

5. 2. Méthodologie des lots de qualification des performances

La QP est effectuée sur au moins trois lots consécutifs de chaque produit en utilisant des cartes de contrôle préliminaires. Lorsque la QP sera terminée les cartes de contrôle définitives seront fixées dans le dossier de lot.

Pour les premiers lots de QP de chaque produit, les VC et les limites ont été calculées en fonction de l'écart-type de la capabilité long terme pris sur un lot. Ceci a permis d'avoir une VC élevée et d'avoir une marge de manœuvre pour éviter la production d'un lot ou de valeurs individuelles NC. De plus, sur les premiers lots de QP, seules les limites de contrôle figuraient sur les cartes. Travailler avec des cartes simples a familiarisé les opérateurs à l'utilisation de ces outils graphiques. Un encadrement pour les premiers lots a permis de former les opérateurs et de travailler ensemble à la réalisation du logigramme précédent.

Les données de chaque lot sont recensées afin d'établir une étude de capabilité et de normalité sur le lot. Les résultats obtenus sont calculés en fonction des tolérances fixées dans le dossier de lot. De cette façon, les résultats sont comparés aux résultats de la capabilité long terme de l'étude des performances.

Ces résultats montrent une augmentation des indicateurs de capabilité. Cette augmentation est expliquée par un écart-type diminué par rapport à celui de l'étude de capabilité long terme.

L'écart-type du lot n°1 de QP a servi de référence pour calculer les VC et les limites du lot n°2.

A partir du lot n°2, les limites de surveillance ont été inscrites sur les cartes de contrôle. L'écart-type de production a diminué par rapport au lot n°1. Suite à l'étude de capabilité et de normalité, l'écart-type du lot n°2 a servi de référence pour le lot de QP n°3.

L'écart-type de production tend à diminuer au fur et à mesure de l'avancement des lots de QP. Travailler avec une VC, associée à des outils graphiques, a sensibilisé les opérateurs. Les réglages sont devenus plus fins et plus précis pour atteindre au mieux la VC.

Au plus le réglage est proche de la VC, au moins les valeurs ont tendance à dévier et à dépasser les limites. Un meilleur réglage en début de production entraîne une diminution du nombre de réglages en cours de production. La diminution de l'écart-type pour chaque lot a resserré les limites, et la VC s'est rapprochée de la QN. La limite de contrôle pour l'écart-type est rarement dépassée, lorsque cela arrive ceci est généralement dû à un phénomène connu, par exemple un changement de cuve.

Les cartes de contrôle assurent une conformité des lots de production.

5. 3. Mise en évidence des causes de variabilité

Dès la mise en place de ces cartes préliminaires pour les lots de QP, les cartes ont su démontrer leur efficacité et leur nécessité.

Les suspensions ont un volume qui évolue en cours de production.

Le Spectam® voit son volume délivré diminuer lorsque l'agitation de la cuve est elle-même diminuée. Les cartes de contrôle ont mis en évidence cette chute rapide du volume avec un écart-type qui augmente. Le réglage des pompes a été effectué.

Pour le Meloxidyl®, une diminution lente et progressive du volume délivré avec un écart-type faible est observée en cours de production. Les limites de surveillance ont permis d'agir avant que les limites de contrôle ne soient dépassées.

Une cause spéciale a été mise en évidence pour le Feliway®. Lors d'un lot de QP effectué pendant l'été, une diminution progressive du volume au cours de la journée a été observée. Le volume est remonté à la VC le lendemain matin. Aucun réglage des pompes n'a été effectué. Ce lot a été produit pendant une période chaude du mois de juillet. Cette forte chaleur a augmenté la température dans les ateliers. Il est supposé que l'augmentation de la température aurait eu un impact sur la répartition. Cette montée en température aurait modifié les conditions rhéologiques du produit.

5. 4. Respect des paramètres et des risques

Les paramètres et les risques fixés avant les lots de QP sont respectés. Le déplacement limite est supérieur à deux pour chaque produit. Pour une taille d'échantillon de cinq unités le risque β est inférieur à 10%. Les cartes de contrôle préliminaires ont démontré leur efficacité au cours des lots de QP. Les cartes de contrôle définitives peuvent donc être fixées dans le nouveau dossier de lot.

L'objectif de ce paragraphe est de démontrer par un exemple concret que les cartes respectent les conditions pré-établies.

L'exemple est le Feliway® 60ml.

La VC est égale à $60,30 \pm 0,15$ ml.

L'écart-type est celui de toutes les valeurs des échantillons obtenu sur les trois lots de QP : $\sigma = 0,127$ ml.

5. 4. a. Respect du risque α

Le risque α est fixé à 0,27%, ce risque est à prendre en bilatéral, soit 0,135% de chaque côté de la courbe. Les limites de contrôle sont fixées à trois écart-types de la population moyenne par rapport à la limite basse de l'encadrement de la VC.

Selon la table de la loi normale mise en annexe n°1, la distance de trois écart-types respecte le risque de 0,135% de chaque côté de la courbe.

5. 4. b. Respect du risque β et efficacité des cartes

Le risque β a été fixé initialement à 10%. Ce risque peut être estimé grâce à la courbe d'efficacité si le risque α est de 0,27%.

- Les moyennes refusables sont calculées uniquement pour la limite basse afin d'alléger les calculs.

Pour rappel :

La tolérance inférieure sur les valeurs individuelles est fixée selon le décret 78-166 à 55,50ml. Avec un écart-type de 0,127ml, il est évident que la carte de contrôle est efficace pour une tolérance à 55,50ml. Cette valeur de 55,50ml est trop éloignée et ne permet pas de juger l'efficacité de la carte.

Pour déterminer si la carte est efficace, la limite sur les valeurs individuelles est fixée à $4x\sigma$. En effet, sur un intervalle de $8x\sigma$, il est considéré que la totalité de la population de la loi normale est dans cet intervalle.

La VC est prise pour la valeur la plus faible.

- Le déplacement limite () est calculé avec la limite basse.

Pour rappel :

A un déplacement de la moyenne de deux écart-types, la probabilité d'acceptation du lot alors qu'il ne l'est pas est inférieur à 10%. Dans ces conditions, la carte de contrôle est jugée efficace pour une limite sur les valeurs individuelles à $4x\sigma$ de la VC.

La carte est donc très efficace sur les limites de la réglementation.

Standardiser

6. 1. Standardisation du contrôle en cours

Suite aux résultats des études sur les AC et sur la capabilité, il a été décidé d'effectuer différents contrôles en cours.

- Le contrôle du volume pour les produits conditionnés dans des AC en plastique est réalisé par une tare moyenne.
- Le contrôle du volume pour les produits conditionnés dans des AC en verre est réalisé par une tare individuelle.

Ces contrôles ont chacun leurs avantages et leurs inconvénients. Le contrôle par une tare moyenne est rapide mais peu précis. Le contrôle par une tare individuelle est précis mais est plus long et plus rigoureux.

Cependant, le fait d'avoir deux types de contrôle sur une même ligne de conditionnement peut être à l'origine d'une erreur. Un contrôle pourrait être effectué à la place de l'autre.

Pour certains produits, l'AMM impose la contrainte d'une fréquence d'échantillonnage et l'utilisation du contrôle par une tare moyenne. Toutefois, les résultats du contrôle du volume par une tare individuelle ont montré des résultats nettement supérieurs au contrôle du volume par une tare moyenne. Le graphique d'évolution de la production est plus stable et l'écart-type de production est diminué.

Explication par un exemple :

Le Feliway® 60ml est une solution conditionnée dans des flacons en verre.

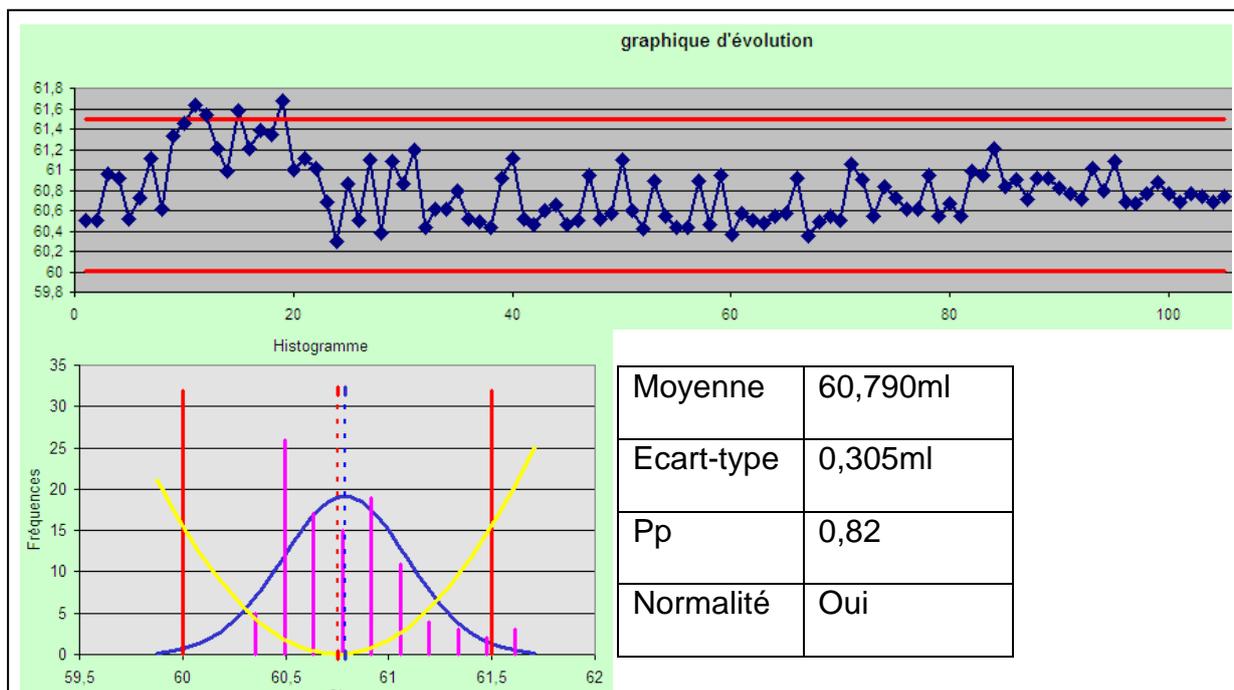


Image 25: Résumé des résultats de la capabilité et de la normalité sur le long terme du lot n°1 avec un contrôle du volume par une tare moyenne

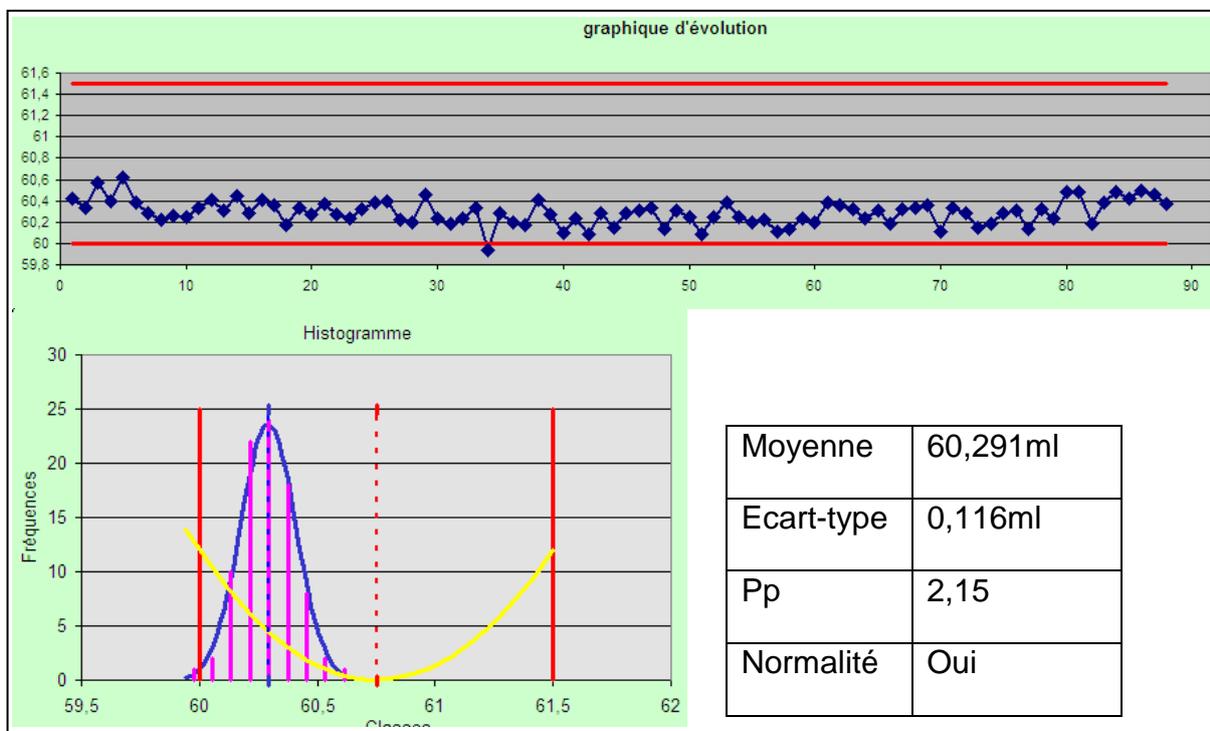


Image 26: Résumé des résultats de la capabilité et de la normalité du lot n°1 de la QP avec un contrôle du volume par une tare individuelle

Le contrôle du volume par une tare individuelle est plus représentatif de la production. Il montre une meilleure maîtrise de la production. Au vu de ces résultats, le contrôle du volume utilisant une tare individuelle a été essayé pour les flacons en plastique.

Le contrôle du volume utilisant une tare individuelle est plus long et plus rigoureux. Pour réaliser ce test à la fréquence indiquée dans le dossier de lot, il a été décidé de rajouter un opérateur au cours d'un lot de Spectam® 100ml.

L'objectif de ce test est de vérifier si le contrôle par une tare individuelle est plus précis pour les flacons conditionnés dans des AC en plastique.

Le lot de QP n°3 de Spectam® a donc été produit avec un contrôle du volume par une tare individuelle. La fréquence d'échantillonnage respecte celle du dossier de lot et consiste à effectuer un prélèvement toutes les 20 minutes.

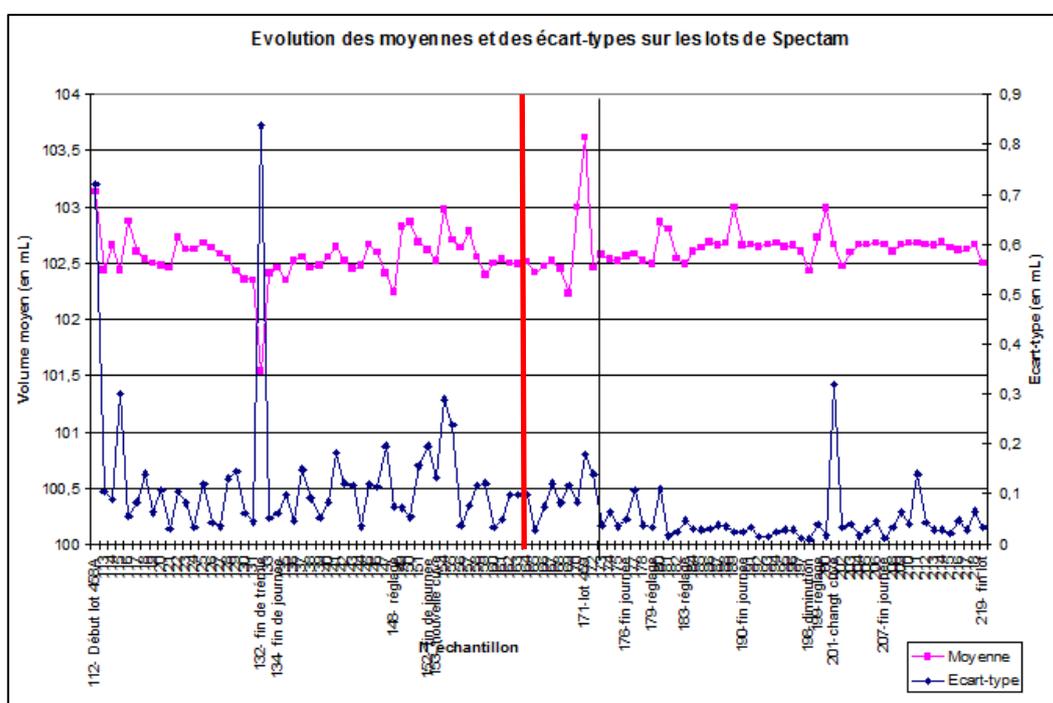


Image 27: Comparaison du lot de QP n°2 et n°3 du Spectam® 100ml

- Le lot n°2 de QP est sur la gauche du graphique. Le contrôle du volume a été effectué par une tare moyenne en début de production.
- Le lot n°3 de QP est sur la droite du graphique. Le contrôle du volume a été effectué par une tare individuelle.

L'écart-type des échantillons du lot n°3 est inférieur à l'écart-type des échantillons du lot n°2. De plus, le volume moyen est plus linéaire pour le lot n°3 que pour le lot n°2.

Néanmoins, ce contrôle a été réalisé avec l'aide d'un opérateur supplémentaire. Il n'est pas possible d'effectuer ce contrôle en cours de production à une fréquence de 20 minutes avec le nombre normal d'opérateurs. Cela l'est encore moins pour le produit Meloxidyl® pour lequel la fréquence de contrôle du volume est de 15 minutes.

Toutefois, ce test confirme que le contrôle du volume par une tare individuelle permet d'avoir une meilleure maîtrise de la production. Cette maîtrise est due à une meilleure estimation du volume réparti dans les flacons.

Il n'est pas possible d'ajouter un opérateur de façon permanente à la ligne de production. Mais, les résultats confirment l'efficacité de ce test. Il a donc été décidé de généraliser le contrôle du volume par une tare individuelle des flacons à tous les produits. La fréquence d'échantillonnage de 30 minutes devient commune à tous les produits. Cette fréquence est diminuée pour ne pas avoir à rajouter un opérateur.

Pour certains produits, les lots de QP ont été effectués avec un contrôle par une tare moyenne. Un quatrième lot de QP sera réalisé avec le nouveau contrôle par tare individuelle.

Pour les produits dont les variations dues au processus sont connues, un contrôle renforcé est mis en place lorsque la survenue de l'événement est suspectée.

Explication par un exemple :

Spectam® : La chute du volume réparti après diminution de l'agitation lors du changement de cuve pour le Spectam® est un phénomène inhérent au processus qui est connu. Donc, 5 minutes après diminution de l'agitation, un nouveau contrôle du volume est effectué.

La standardisation du contrôle à tous les produits évite le risque d'erreurs et simplifie le travail des opérateurs. Le nouveau contrôle par une tare individuelle est plus long et rigoureux, mais, assure une meilleure maîtrise du processus. L'évolution de la fréquence de 20 minutes (ou 15 minutes) à 30 minutes n'a pas d'impact sur la qualité du produit. La chute éventuelle du volume réparti est compensée par une VC élevée encadrée par des limites de surveillance et de contrôle.

6. 2. Formation du personnel

La mise en place des cartes de contrôle et la réalisation d'un nouveau test en routine a nécessité une formation des opérateurs. Cette formation est une obligation réglementaire citée dans les BPF. (4)

Plusieurs procédures ont été rédigées :

- La « Procédure d'utilisation et de nettoyage de la balance de l'atelier de conditionnement primaire liquide petits volumes ». Le contrôle du volume a évolué, et nécessite l'utilisation d'autres fonctionnalités de l'instrument. La procédure de l'instrument de mesure a dû être modifiée.
- La « Procédure du contrôle du volume en cours de conditionnement de l'atelier de conditionnement primaire liquide petits volumes ».

Cette procédure reprend :

- ✓ Le mode opératoire du contrôle par une tare individuelle,
- ✓ L'utilisation des cartes de contrôle et les actions à mettre en place en cas de dépassement de limites,
- ✓ La mise à jour des nouvelles fréquences d'échantillonnage.

Par la lecture des procédures et par un contrôle des connaissances, le personnel a été formé et habilité.

En complément à cette formation théorique, un encadrement des opérateurs a été nécessaire jusqu'à une autonomie complète des opérateurs.

Cette formation du personnel est un point non négligeable lors de la mise en place de cartes de contrôle. En effet, ces cartes sont des outils graphiques qui permettent de visualiser le processus. En cas de dépassement des limites, la procédure définit les actions à mettre en place, mais elle définit également les moments où il ne faut pas agir.

Lors des premiers lots de QP, les opérateurs avaient tendance à être proactifs. C'est-à-dire que lorsque le processus déviait légèrement, les opérateurs effectuaient un réglage des pompes. Ce comportement montre que les opérateurs ont compris l'importance de travailler sur une VC pour avoir des lots homogènes. Mais des réglages trop nombreux engendrent des micro-arrêts de la ligne de production. Ces arrêts provoquent un rallongement global du temps de production du lot. Il faut laisser le processus évoluer, et agir uniquement en cas de dépassement des limites.

6. 3. Modification du dossier de lot

A chaque fin de lot de QP, les données ont été intégrées dans un tableur pour conclure sur la capabilité et la normalité de distribution sur le lot. Ces résultats ont permis de mettre en place des cartes de contrôle préliminaires qui ont évolué au cours de la QP. Au fur et à mesure de l'avancement des lots de QP, l'écart-type a tendance à diminuer. Cette diminution est due à une meilleure maîtrise du processus grâce au contrôle utilisant la tare individuelle et par une meilleure qualité des réglages des pompes.

Cette diminution progressive de l'écart-type a eu un impact sur les lots de QP. Comme les cartes préliminaires du lot suivant sont calculées en fonction des résultats du lot précédent, la VC s'est rapprochée progressivement de la QN et les limites se sont resserrées autour de la VC. La VC est dorénavant inscrite dans le dossier de lot et sur les cartes de contrôle.

L'évolution des cartes préliminaires a permis d'obtenir et de fixer les cartes de contrôle définitives. Ces cartes ont été intégrées dans le dossier de lot. Un exemple de carte de contrôle extraite d'un dossier de lot est en annexe n°3 « Carte de contrôle du dossier de lot ».

La QP a été réalisée sur trois lots consécutifs. Néanmoins, trois lots ne sont pas représentatifs de tous les lots de production. Il a donc été décidé de calculer la VC et les limites de ces cartes en fonction du résultat de l'écart-type de l'ensemble des valeurs des trois lots de QP. Ce calcul assure une marge de manœuvre pour les prochains lots de production en routine si une cause imprévue apparaît. De plus, cet écart-type se rapproche de la QN afin de diminuer le surplus de volume délivré dans les flacons au cours de la répartition.

Ces cartes sont efficaces et détectent la survenue des causes spéciales. Elles sont intégrées dans le dossier de lot et assurent une production conforme à la réglementation tout en prévoyant une certaine marge de sécurité.

La mise en place de cartes de contrôle par la MSP s'implique dans une démarche sur le long terme. Un travail quotidien doit être réalisé quant à la recherche de

causes pouvant altérer la production (ex : production modifiée suite à une intervention maintenance).

Pour aider à ce travail, une fiche de réglage a été ajoutée dans chaque dossier de lot. Cette fiche répertorie tout nouveau réglage de l'équipement (pompes, cadences,...). Pour chaque nouveau réglage, l'opérateur inscrit la cause supposée qui a nécessité le réglage et le résultat du nouveau contrôle du volume après le réglage.

Les normes et les fréquences d'échantillonnage ont également été mises à jour dans le dossier de lot.

Amélioration de la performance

La qualification de l'équipement couplée à la mise en place de cartes de contrôle à la moyenne et à l'écart-type ont optimisé les conditions de production.

Les étapes de QI et QO ont amené à une connaissance concrète et approfondie du processus de conditionnement. Ces connaissances ont répertorié les causes de variabilité inhérentes au processus. Ces causes ont pu être anticipées lors de l'étude des performances et de la QP (exemple : diminution du volume réparti après diminution de l'agitation).

L'étude des performances est une période de mesure et d'analyse dont l'objectif est d'optimiser le processus. Le nouveau contrôle en cours a joué un rôle important pour l'optimisation et la maîtrise du processus de conditionnement. Cette étude est aussi l'opportunité de sensibiliser les opérateurs à l'importance de la variabilité au cours de la production et de les intégrer dans le projet de MSP.

Les cartes de contrôle sont des outils graphiques pour aider les opérateurs à piloter la ligne de conditionnement. Les VC ont été définies afin de se rapprocher de la QN ou de la limite inscrite dans le dossier de lot. Le surplus réparti dans les flacons est diminué tout en restant conforme à la réglementation.

Dès la mise en place des cartes préliminaires, une amélioration de la performance industrielle par le nombre de flacons produits a été observée. La freinte, le volume en surplus dans le flacon, est diminuée car le volume réparti est proche de la QN, les capacités de production sont donc augmentées. Ce phénomène doit être rapporté à

la quantité de flacons que l'on souhaite produire. Le gain par flacon n'a de sens que s'il est rapporté à la quantité théorique prévue.

Explication par des exemples :

Le Meloxidyl® 10ml :

- L'ancien intervalle du dossier de lot est 10,00-11,00ml.
- La quantité de production théorique de flacons est donc calculée avec la valeur 10,50ml.
- Après mise en place des cartes de contrôle, la nouvelle VC est définie à 10,30ml.
- Le gain potentiel par flacon est donc de 0,20ml. Ce volume représente sur la valeur de 10,50ml un gain de $0,20/10,50 = 1,9\%$.
- Le pourcentage semble faible mais les dernières campagnes de ce produit sont d'environ 60000 flacons : $0,019 \times 60000 = 1140$ flacons.
- Pour ce produit, la mise en place de la MSP avec une nouvelle VC permet de remplir 1140 flacons supplémentaires.

L'Emeprid® 125ml :

- L'ancien intervalle du dossier de lot est 127,00-131,00ml.
- La quantité de production théorique de flacons est calculée avec la valeur 129,50ml.
- Après mise en place des cartes de contrôle, la nouvelle VC est définie à 127,40ml.
- Le gain potentiel par flacon est donc de 2,10ml. Ce volume représente sur la valeur de 129,50ml un gain de $2,1/129,50 = 1,6\%$.
- Les derniers lots de production sont de 12360 flacons. Or, $0,016 \times 12360 = 198$ flacons
- Pour ce produit, la mise en place de la MSP avec une nouvelle VC permet de remplir 198 flacons supplémentaires.

Le nombre de flacons supplémentaires est plus important que le volume réparti par flacon est faible. Ceci est dû à la quantité théorique de lancement qui est beaucoup plus élevée pour les petits flacons que pour les flacons avec une QN élevée.

Les cartes de contrôle peuvent être à l'origine de micro-arrêts en cours de production suite aux réglages des pompes. De plus, le temps de réglage pour atteindre la VC en début de production nécessite plus de temps que l'ancienne méthode. En effet, le réglage du volume est plus précis mais il faut plus de temps pour l'atteindre. Il faut prendre en compte le temps de pesée des flacons et le temps où le flacon est dans le circuit de répartition avant d'effectuer un nouveau réglage.

Toutefois, le temps passé à effectuer des réglages en début de production est compensé par le gain de flacons réalisé en fin de production. La cadence de production est d'environ 25 flacons/min, la durée de réalisation de 500 flacons supplémentaires n'est que de 20 minutes. C'est un gain facile et direct qui ne nécessite pas de surcroît de travail de la part de l'entreprise (pas d'étape de fabrication supplémentaire) ou de la part des opérateurs (absence de manipulations) autre que le temps passé à remplir les flacons.

Cette optimisation de la production est adaptée au contexte économique d'aujourd'hui et aux exigences de la performance industrielle. Le triptyque : qualité-coût-délai, peut être détaillé.

- La qualité est augmentée. Dorénavant le remplissage flacons inter-lots est homogène car la production respecte une valeur cible tout en assurant une conformité aux limites réglementaires.
- Le coût par flacon est diminué. Pour une même quantité de produit, le nombre des flacons produits est augmenté.
- Le délai est peu affecté car l'équipement à l'avantage d'avoir une cadence de production rapide. Le temps que les opérateurs passent à produire de flacons est compensé par le nombre importants de flacons supplémentaires produits.

CONCLUSION

Cette thèse d'exercice décrit l'application de la méthodologie de la MSP lors de la qualification de la ligne de conditionnement primaire, au sein du laboratoire Ceva. L'objectif de cette thèse est la qualification de l'équipement et la mise en place de la MSP à l'aide des cartes de contrôle à la moyenne et à l'écart-type.

La qualification des équipements répond à la réglementation, apporte la preuve documentée de sa réalisation et montre sa conformité par rapport aux spécifications. C'est une garantie de la qualité des produits fabriqués. La qualification est un moyen pour maîtriser l'équipement, connaître les coûts de qualité et diminuer les coûts de non-qualité. La méthode MSP est pertinente pour atteindre cet objectif d'amélioration de la performance industrielle.

De nos jours, l'efficacité de la MSP et celle des cartes de contrôle sont reconnues. Ce sont des outils graphiques pour piloter les lignes de conditionnement en se référant à une VC encadrée par des limites. Par ces limites, il faut accepter que le processus varie car il n'est pas possible de répartir tous les flacons avec un volume identique. Toutefois, ces limites doivent être suffisamment proches de la VC pour mettre en évidence une détérioration de la capabilité du remplissage des flacons.

Pendant la qualification d'un équipement, la MSP permet de jauger l'équipement, ses limites et sa capabilité.

- La QI et la QO sont des étapes de prise de connaissance de l'équipement. Les constatations à ce niveau sont primordiales lors des étapes suivantes. Au cours de la QI et de la QO, je me suis tourné vers les opérateurs afin de les intégrer dans le projet de la MSP.
- L'étude des performances est une période d'observation et d'optimisation du processus. Le nouveau contrôle en cours de production assure une meilleure maîtrise de l'équipement parce qu'il ne tient pas compte de la dispersion inhérente aux matériaux des flacons. Aussi, les limites de tolérance en sont d'autant réduites. L'approximation du réglage des pompes a nécessité un encadrement de la VC. Lorsque les risques sont définis et compte tenu des paramètres précédents, les cartes de contrôle préliminaires sont établies.
- La QP consiste à mettre en application ces cartes préliminaires afin de les optimiser. Au cours des trois lots de QP, les limites ont été resserrées et la VC

a été rapprochée de la QN, ou des limites du dossier d'AMM. La finalisation de la QP a permis l'optimisation des cartes pour en augmenter l'efficacité et pour les adapter à tous les opérateurs.

Néanmoins, les trois lots de production, réalisés lors de la QP, ne peuvent pas être considérés comme représentatifs de l'ensemble des lots. La MSP est une méthode à long terme qui se base sur une étude rétrospective des données. L'objectif est la maîtrise de tous les facteurs à l'origine d'une variabilité. A l'aide de l'analyse des données et des fiches de réglage présentes dans le dossier de lot, les cartes pourront être redéfinies ultérieurement. Cette étude pourra être réalisée dans le cadre de la revue annuelle qualité produit.

Selon la méthode de MSP, une modification de l'équipement doit entraîner une révision des cartes de contrôle. Par exemple, si un nouveau système de pompe de remplissage est mis en place, alors la VC et ses limites doivent être modifiées. Grâce à des pompes plus précises, la VC serait plus proche de la QN. Le surplus de volume réparti dans les flacons serait diminué d'autant et la performance industrielle serait augmentée. Ce type de modification est réalisé lors de la maîtrise des changements (ou change control).

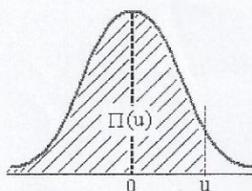
L'application de la MSP entraîne l'analyse de la variabilité tout au long de la production. Elle révèle la volonté de l'industriel de maîtriser son équipement et assure la performance de l'outil sur le long terme.

- Table de la loi normale

Table de Loi Normale

Fonction de répartition Π de la loi normale centrée réduite.

Probabilité de trouver une valeur inférieure à u .



$$\Pi(-u) = 1 - \Pi(u)$$

u	0.00	0.01	0.02	0.03	0.04	0.05	0.06	0.07	0.08	0.09
0.0	0.50000	0.50399	0.50798	0.51197	0.51595	0.51994	0.52392	0.52790	0.53188	0.53586
0.1	0.53983	0.54380	0.54776	0.55172	0.55567	0.55962	0.56356	0.56749	0.57142	0.57535
0.2	0.57926	0.58317	0.58706	0.59095	0.59483	0.59871	0.60257	0.60642	0.61026	0.61409
0.3	0.61791	0.62172	0.62552	0.62930	0.63307	0.63683	0.64058	0.64431	0.64803	0.65173
0.4	0.65542	0.65910	0.66276	0.66640	0.67003	0.67364	0.67724	0.68082	0.68439	0.68793
0.5	0.69146	0.69497	0.69847	0.70194	0.70540	0.70884	0.71226	0.71566	0.71904	0.72240
0.6	0.72575	0.72907	0.73237	0.73565	0.73891	0.74215	0.74537	0.74857	0.75175	0.75490
0.7	0.75804	0.76115	0.76424	0.76730	0.77035	0.77337	0.77637	0.77935	0.78230	0.78524
0.8	0.78814	0.79103	0.79389	0.79673	0.79955	0.80234	0.80511	0.80785	0.81057	0.81327
0.9	0.81594	0.81859	0.82121	0.82381	0.82639	0.82894	0.83147	0.83398	0.83646	0.83891
1.0	0.84134	0.84375	0.84614	0.84849	0.85083	0.85314	0.85543	0.85769	0.85993	0.86214
1.1	0.86433	0.86650	0.86864	0.87076	0.87286	0.87493	0.87698	0.87900	0.88100	0.88298
1.2	0.88493	0.88686	0.88877	0.89065	0.89251	0.89435	0.89617	0.89796	0.89973	0.90147
1.3	0.90320	0.90490	0.90658	0.90824	0.90988	0.91149	0.91309	0.91466	0.91621	0.91774
1.4	0.91924	0.92073	0.92220	0.92364	0.92507	0.92647	0.92785	0.92922	0.93056	0.93189
1.5	0.93319	0.93448	0.93574	0.93699	0.93822	0.93943	0.94062	0.94179	0.94295	0.94408
1.6	0.94520	0.94630	0.94738	0.94845	0.94950	0.95053	0.95154	0.95254	0.95352	0.95449
1.7	0.95543	0.95637	0.95728	0.95818	0.95907	0.95994	0.96080	0.96164	0.96246	0.96327
1.8	0.96407	0.96485	0.96562	0.96638	0.96712	0.96784	0.96856	0.96926	0.96995	0.97062
1.9	0.97128	0.97193	0.97257	0.97320	0.97381	0.97441	0.97500	0.97558	0.97615	0.97670
2.0	0.97725	0.97778	0.97831	0.97882	0.97932	0.97982	0.98030	0.98077	0.98124	0.98169
2.1	0.98214	0.98257	0.98300	0.98341	0.98382	0.98422	0.98461	0.98500	0.98537	0.98574
2.2	0.98610	0.98645	0.98679	0.98713	0.98745	0.98778	0.98809	0.98840	0.98870	0.98899
2.3	0.98928	0.98956	0.98983	0.99010	0.99036	0.99061	0.99086	0.99111	0.99134	0.99158
2.4	0.99180	0.99202	0.99224	0.99245	0.99266	0.99286	0.99305	0.99324	0.99343	0.99361
2.5	0.99379	0.99396	0.99413	0.99430	0.99446	0.99461	0.99477	0.99492	0.99506	0.99520
2.6	0.99534	0.99547	0.99560	0.99573	0.99585	0.99598	0.99609	0.99621	0.99632	0.99643
2.7	0.99653	0.99664	0.99674	0.99683	0.99693	0.99702	0.99711	0.99720	0.99728	0.99736
2.8	0.99744	0.99752	0.99760	0.99767	0.99774	0.99781	0.99788	0.99795	0.99801	0.99807
2.9	0.99813	0.99819	0.99825	0.99831	0.99836	0.99841	0.99846	0.99851	0.99856	0.99861
3.0	0.99865	0.99869	0.99874	0.99878	0.99882	0.99886	0.99889	0.99893	0.99896	0.99900
3.1	0.99903	0.99906	0.99910	0.99913	0.99916	0.99918	0.99921	0.99924	0.99926	0.99929
3.2	0.99931	0.99934	0.99936	0.99938	0.99940	0.99942	0.99944	0.99946	0.99948	0.99950
3.3	0.99952	0.99953	0.99955	0.99957	0.99958	0.99960	0.99961	0.99962	0.99964	0.99965
3.4	0.99966	0.99968	0.99969	0.99970	0.99971	0.99972	0.99973	0.99974	0.99975	0.99976
3.5	0.99977	0.99978	0.99978	0.99979	0.99980	0.99981	0.99981	0.99982	0.99983	0.99983
3.6	0.99984	0.99985	0.99985	0.99986	0.99986	0.99987	0.99987	0.99988	0.99988	0.99989
3.7	0.99989	0.99990	0.99990	0.99990	0.99991	0.99991	0.99992	0.99992	0.99992	0.99992
3.8	0.99993	0.99993	0.99993	0.99994	0.99994	0.99994	0.99994	0.99995	0.99995	0.99995
3.9	0.99995	0.99995	0.99996	0.99996	0.99996	0.99996	0.99996	0.99996	0.99997	0.99997

- Table statistique pour déterminer le coefficient de la carte de contrôle à l'écart-type

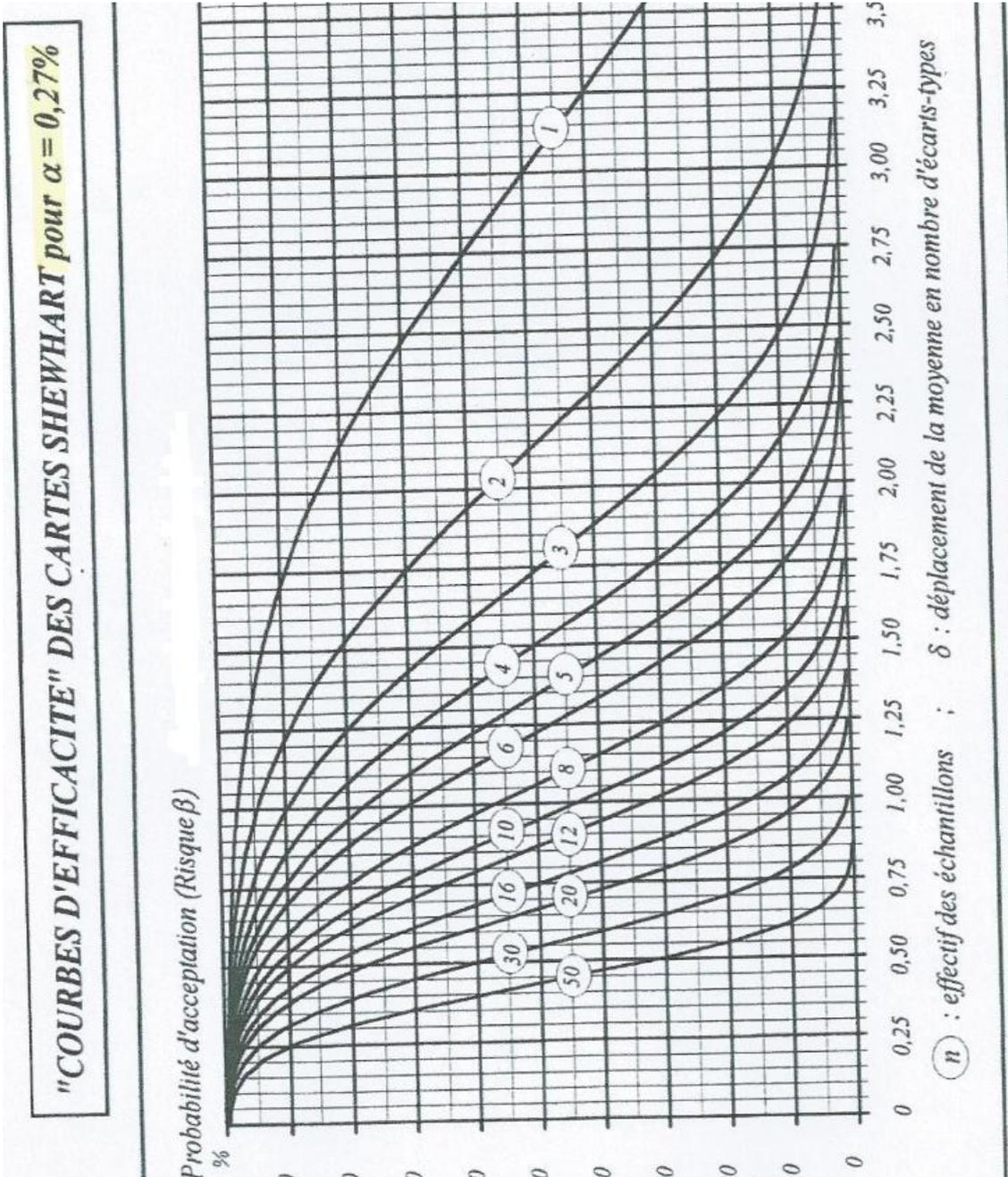
n	Pour le calcul de la carte \bar{X}				Carte Médiane		Pour le calcul de la carte des S			
	A	A ₂	A ₃	A ₄	\bar{A}_2	\bar{A}	B ₃	B ₄	B ₅	B ₆
2	2,121	1,880	2,659	2,659	1,880	2,121	-	3,267	-	2,606
3	1,732	1,023	1,954	1,772	1,187	2,010	-	2,568	-	2,276
4	1,500	0,729	1,628	1,457	0,796	1,639	-	2,266	-	2,088
5	1,342	0,577	1,427	1,290	0,691	1,607	-	2,089	-	1,964
6	1,225	0,483	1,287	1,184	0,548	1,389	0,030	1,970	0,029	1,874
7	1,134	0,419	1,182	1,109	0,508	1,374	0,118	1,882	0,113	1,806
8	1,061	0,373	1,099	1,054	0,433	1,233	0,185	1,815	0,178	1,752
9	1,000	0,337	1,032	1,010	0,412	1,224	0,239	1,761	0,232	1,707
10	0,949	0,308	0,975	0,975	0,362	1,114	0,284	1,716	0,277	1,669
11	0,905	0,285	0,927	0,946			0,321	1,679	0,314	1,637
12	0,866	0,266	0,886	0,921			0,354	1,646	0,346	1,609
13	0,832	0,249	0,850	0,899			0,382	1,618	0,374	1,585
14	0,802	0,235	0,817	0,881			0,406	1,594	0,399	1,563
15	0,775	0,223	0,789	0,864			0,428	1,572	0,420	1,544
20	0,671	0,180	0,680	0,803			0,510	1,490	0,503	1,471

Table de la loi de Fisher-Snédecor

Valeurs du F de Snédécór en unilatéral à $\alpha = 0,025$ (soit $\alpha = 0,05$ en bilatéral)

ddl	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	15	20	25	30	50	100	200	500	∞
1	648	799	864	900	922	937	948	957	963	969	985	993	998	1001	1008	1013	1016	1017	1018
2	38,5	39,0	39,2	39,2	39,3	39,3	39,4	39,4	39,4	39,4	39,4	39,4	39,5	39,5	39,5	39,5	39,5	39,5	39,5
3	17,4	16,0	15,4	15,1	14,9	14,7	14,6	14,5	14,5	14,4	14,3	14,2	14,1	14,1	14,0	14,0	13,9	13,9	13,9
4	12,2	10,6	10,0	9,60	9,36	9,20	9,07	8,98	8,90	8,84	8,66	8,56	8,50	8,46	8,38	8,32	8,29	8,27	8,26
5	10,0	8,43	7,76	7,39	7,15	6,98	6,85	6,76	6,68	6,62	6,43	6,33	6,27	6,23	6,14	6,08	6,05	6,03	6,02
6	8,81	7,26	6,60	6,23	5,99	5,82	5,70	5,60	5,52	5,46	5,27	5,17	5,11	5,07	4,98	4,92	4,88	4,86	4,85
7	8,07	6,54	5,89	5,52	5,29	5,12	4,99	4,90	4,82	4,76	4,57	4,47	4,40	4,36	4,28	4,21	4,18	4,16	4,14
8	7,57	6,06	5,42	5,05	4,82	4,65	4,53	4,43	4,36	4,30	4,10	4,00	3,94	3,89	3,81	3,74	3,70	3,68	3,67
9	7,21	5,71	5,08	4,72	4,48	4,32	4,20	4,10	4,03	3,96	3,77	3,67	3,60	3,56	3,47	3,40	3,37	3,35	3,33
10	6,94	5,46	4,83	4,47	4,24	4,07	3,95	3,85	3,78	3,72	3,52	3,42	3,35	3,31	3,22	3,15	3,12	3,09	3,08
11	6,72	5,26	4,63	4,28	4,04	3,88	3,76	3,66	3,59	3,53	3,33	3,23	3,16	3,12	3,03	2,96	2,92	2,90	2,88
12	6,55	5,10	4,47	4,12	3,89	3,73	3,61	3,51	3,44	3,37	3,18	3,07	3,01	2,96	2,87	2,80	2,76	2,74	2,73
13	6,41	4,97	4,35	4,00	3,77	3,60	3,48	3,39	3,31	3,25	3,05	2,95	2,88	2,84	2,74	2,67	2,63	2,61	2,60
14	6,30	4,86	4,24	3,89	3,66	3,50	3,38	3,29	3,21	3,15	2,95	2,84	2,78	2,73	2,64	2,56	2,53	2,50	2,49
15	6,20	4,77	4,15	3,80	3,58	3,41	3,29	3,20	3,12	3,06	2,86	2,76	2,69	2,64	2,55	2,47	2,44	2,41	2,40
16	6,12	4,69	4,08	3,73	3,50	3,34	3,22	3,12	3,05	2,99	2,79	2,68	2,61	2,57	2,47	2,40	2,36	2,33	2,32
17	6,04	4,62	4,01	3,66	3,44	3,28	3,16	3,06	2,98	2,92	2,72	2,62	2,55	2,50	2,41	2,33	2,29	2,26	2,25
18	5,98	4,56	3,95	3,61	3,38	3,22	3,10	3,01	2,93	2,87	2,67	2,56	2,49	2,44	2,35	2,27	2,23	2,20	2,19
19	5,92	4,51	3,90	3,56	3,33	3,17	3,05	2,96	2,88	2,82	2,62	2,51	2,44	2,39	2,30	2,22	2,18	2,15	2,13
20	5,87	4,46	3,86	3,51	3,29	3,13	3,01	2,91	2,84	2,77	2,57	2,46	2,40	2,35	2,25	2,17	2,13	2,10	2,09
21	5,83	4,42	3,82	3,48	3,25	3,09	2,97	2,87	2,80	2,73	2,53	2,42	2,36	2,31	2,21	2,13	2,09	2,06	2,04
22	5,79	4,38	3,78	3,44	3,22	3,05	2,93	2,84	2,76	2,70	2,50	2,39	2,32	2,27	2,17	2,09	2,05	2,02	2,00
23	5,75	4,35	3,75	3,41	3,18	3,02	2,90	2,81	2,73	2,67	2,47	2,36	2,29	2,24	2,14	2,06	2,01	1,99	1,97
24	5,72	4,32	3,72	3,38	3,15	2,99	2,87	2,78	2,70	2,64	2,44	2,33	2,26	2,21	2,11	2,02	1,98	1,95	1,94
25	5,69	4,29	3,69	3,35	3,13	2,97	2,85	2,75	2,68	2,61	2,41	2,30	2,23	2,18	2,08	2,00	1,95	1,92	1,91
26	5,66	4,27	3,67	3,33	3,10	2,94	2,82	2,73	2,65	2,59	2,39	2,28	2,21	2,16	2,05	1,97	1,92	1,90	1,88
27	5,63	4,24	3,65	3,31	3,08	2,92	2,80	2,71	2,63	2,57	2,36	2,25	2,18	2,13	2,03	1,94	1,90	1,87	1,85
28	5,61	4,22	3,63	3,29	3,06	2,90	2,78	2,69	2,61	2,55	2,34	2,23	2,16	2,11	2,01	1,92	1,88	1,85	1,83
29	5,59	4,20	3,61	3,27	3,04	2,88	2,76	2,67	2,59	2,53	2,32	2,21	2,14	2,09	1,99	1,90	1,86	1,83	1,81
30	5,57	4,18	3,59	3,25	3,03	2,87	2,75	2,65	2,57	2,51	2,31	2,20	2,12	2,07	1,97	1,88	1,84	1,81	1,79
31	5,55	4,16	3,57	3,23	3,01	2,85	2,73	2,64	2,56	2,50	2,29	2,18	2,11	2,06	1,95	1,86	1,82	1,79	1,77
32	5,53	4,15	3,56	3,22	3,00	2,84	2,71	2,62	2,54	2,48	2,28	2,16	2,09	2,04	1,93	1,85	1,80	1,77	1,75
33	5,51	4,13	3,54	3,20	2,98	2,82	2,70	2,61	2,53	2,47	2,26	2,15	2,08	2,03	1,92	1,83	1,78	1,75	1,73
34	5,50	4,12	3,53	3,19	2,97	2,81	2,69	2,59	2,52	2,45	2,25	2,13	2,06	2,01	1,90	1,82	1,77	1,74	1,72
35	5,48	4,11	3,52	3,18	2,96	2,80	2,68	2,58	2,50	2,44	2,23	2,12	2,05	2,00	1,89	1,80	1,75	1,72	1,70
36	5,47	4,09	3,50	3,17	2,94	2,78	2,66	2,57	2,49	2,43	2,22	2,11	2,04	1,99	1,88	1,79	1,74	1,71	1,69
37	5,46	4,08	3,49	3,16	2,93	2,77	2,65	2,56	2,48	2,42	2,21	2,10	2,03	1,97	1,87	1,77	1,73	1,70	1,67
38	5,45	4,07	3,48	3,15	2,92	2,76	2,64	2,55	2,47	2,41	2,20	2,09	2,01	1,96	1,85	1,76	1,71	1,68	1,66
39	5,43	4,06	3,47	3,14	2,91	2,75	2,63	2,54	2,46	2,40	2,19	2,08	2,00	1,95	1,84	1,75	1,70	1,67	1,65
40	5,42	4,05	3,46	3,13	2,90	2,74	2,62	2,53	2,45	2,39	2,18	2,07	1,99	1,94	1,83	1,74	1,69	1,66	1,64
50	5,34	3,97	3,39	3,05	2,83	2,67	2,55	2,46	2,38	2,32	2,11	1,99	1,92	1,87	1,75	1,66	1,60	1,57	1,55
100	5,18	3,83	3,25	2,92	2,70	2,54	2,42	2,32	2,24	2,18	1,97	1,85	1,77	1,71	1,59	1,48	1,42	1,38	1,35
200	5,10	3,76	3,18	2,85	2,63	2,47	2,35	2,26	2,18	2,11	1,90	1,78	1,70	1,64	1,51	1,39	1,32	1,27	1,23
500	5,05	3,72	3,14	2,81	2,59	2,43	2,31	2,22	2,14	2,07	1,86	1,74	1,65	1,60	1,46	1,34	1,25	1,19	1,14
∞	5,02	3,69	3,12	2,79	2,57	2,41	2,29	2,19	2,11	2,05	1,83	1,71	1,63	1,57	1,43	1,30	1,21	1,13	1,01

- Courbe d'efficacité



DGCCRF/A1



Fiche pratique de la concurrence et de la consommation

Métrologie à destination des professionnels

Exigences à respecter pour les préemballages



Il s'agit ici de donner les grandes lignes de la réglementation en ce qui concerne les exigences métrologiques auxquelles les préemballages sont soumis, ainsi que quelques exemples pour y parvenir.

Contenu
<p>Exigences à respecter pour les quantités des préemballages</p> <p>I - De façon générale tout préemballage doit contenir au minimum la quantité annoncée pour laquelle il a été acheté (article L 213-1 du Code de la Consommation sur la tromperie). Cette quantité est appelée quantité nominale ou QN.</p>

DGCCRF/A1

II - Dans le cas des préemballages fabriqués en lots et vendus à quantité nominale constante exprimée en unités de masse ou de volume, pour des quantités égales ou supérieures à 5 g ou 5 ml.

Le décret n° 78-166 du 31 janvier 1978 modifié définit les conditions que doivent respecter ces préemballages lorsqu'ils sont réunis en lot (avec ou sans « e »)

Les préemballages doivent contenir en moyenne et sur le lot la quantité nominale annoncée sur l'étiquette :

- les lots doivent présenter un nombre suffisamment faible de préemballages défectueux afin de satisfaire aux tests statistiques du contrôle officiel
- le conditionneur ou l'importateur doit respecter ces deux conditions par des autocontrôles.

Préemballage défectueux correspond à un préemballage dont le contenu effectif est inférieur à la quantité nominale annoncée diminuée de l'erreur en moins (ou erreur maximale tolérée, notée E).

Exemple : pour 1000 g, l'erreur en moins est de 15 grammes :

$QN - E = 1000 - 15 = 985$ g. Tout préemballage comportant moins de 985 g est défectueux.

Remarques :

- les contrôles officiels sont basés sur un Niveau de Qualité Acceptable de 2,5% de préemballages défectueux. Il n'est pas admis de générer de façon volontaire des défectueux, et d'exploiter les tolérances des tests statistiques de contrôle de l'administration
- quelle que soit la taille du lot contrôlé, celui-ci doit satisfaire aux exigences réglementaires. L'emballage doit donc être régulier. En particulier, les guides WELMEC recommandent des contrôles au moins une fois par heure, voire toutes les 10 minutes en fonction du niveau de production
- au stade du conditionnement, les autocontrôles doivent être réalisés en cours d'emballage.

III - Il est possible d'apposer le signe « e » sous certaines conditions :

Seuls sont concernés les préemballages à QN constante, exprimée en unité de masse ou de volume, pour des quantités supérieures ou égales à 5 g ou 5 ml et inférieures ou égales à 10 kg ou 10 l. Le « e » est un signe qui atteste sous la responsabilité de l'importateur ou du conditionneur de la conformité du préemballage à la réglementation métrologique.

1) conditions sur les préemballages :

- les préemballages doivent contenir en moyenne et sur le lot la quantité nominale annoncée sur l'étiquette
- les lots doivent présenter nombre suffisamment faible de préemballages défectueux afin de satisfaire aux tests statistiques du contrôle officiel
- les préemballages ne doivent jamais contenir moins de la quantité nominale diminuée de deux fois l'erreur en moins (QN-2E).

2) Les préemballeurs ou les importateurs doivent effectuer des autocontrôles :

Au stade du conditionnement, les autocontrôles doivent être réalisés en cours d'emballage. Le contrôle est réalisé avec un IPFNA d'échelon réglementé. Il s'agit soit d'un contrôle 100% manuel, soit d'un contrôle statistique (dans ce dernier cas les autocontrôles et mesures correctives doivent être archivés pendant au moins deux ans).

Exemple : pour une QN de 1000 g, $E = 15$ g, $QN - 2 \times E = 1000 - 2 \times 15 = 970$ g aucun préemballage ne doit contenir moins de 970 g. Un tel préemballage est appelé « super-défectueux ».

Remarques :

- pour le contrôle statistique, cartes de contrôles suivant notamment la norme NFX 06-031 ou troussees pondérales sont admises. Il est conseillé de vérifier le réglage de la trousse à l'arde d'un IPFNA
- l'importateur peut, au lieu d'effectuer le mesurage ou le contrôle, fournir la preuve qu'il s'est entouré de toutes les garanties lui permettant d'assumer sa responsabilité
- IPFNA (Instrument de Pesage à Fonctionnement Non Automatique) Dans tous les cas, même en absence de « e », lorsqu'un IPFNA est utilisé, il doit présenter les marques de vérification et un échelon adapté à la quantité nominale.

IV - Quelques cas particuliers

Préemballages à QN constante, exprimée en unité de longueur, préemballages de QN inférieure à 5 g ou 5 ml, préemballages à QN non constante : ces préemballages ne rentrent pas dans le champ d'application du décret 78-166. Mais le principe de la quantité annoncée à respecter demeure, et la DGCCRF effectue des contrôles.

Peut-on apposer le signe « e » ?

→ non, seuls les produits dont la QN est en masse ou en volume $\geq 5g$ ou $\geq 5 ml$ et $\leq 10 kg$ ou $\leq 10 L$ sont concernés.

Masse nette égotuée : l'erreur maximale tolérée pour le contrôle des défectueux est portée au double de celle prévue au tableau de l'article 4 du décret modifié du 31/01/78.

V - Quelques remarques et questions

Comment rendre conforme un lot de préemballages qui rentrent dans le champ d'application du décret 78-166 (c'est à dire QN constante, en masse ou en volume $\geq 5g$ ou $\geq 5 ml$).

Sachant que 95 % de la population est située entre la moyenne ciblée et plus ou moins deux écart-type (noté σ , il s'agit de l'écart-type de fabrication ou écart-type machine), plusieurs solutions se présentent, selon le coût du produit et selon le degré de maîtrise des processus de conditionnement :

- 1) Faible écart-type σ de fabrication (remplissage précis).
 - Si $\sigma < E/2$ → choisir une valeur cible égale à QN.

Dans ces conditions, le ciblage sur QN permet de fabriquer des lots conformes pour le critère de la moyenne et celui des défectueux. Ceci permet de réduire les quantités de produits consommés. MAIS il y a une condition à cela : bien maîtriser le processus de conditionnement, avec une faible dispersion (matérialisée par un faible écart-type ou une bonne précision de remplissage). Pour atteindre cet objectif, il sera peut-être nécessaire d'investir dans des machines plus précises, mais souvent un réglage correct des machines existantes suffit !

Exemple : pour une QN de 1000 g, $E = 15g$, Si $\sigma < 15/2$, il sera possible de choisir une cible égale à 1000 g.

2) Fort écart-type de fabrication (remplissage peu précis) :

Le fait de se caler sur QN comme cible de fabrication aboutit à fabriquer des lots comportant des taux de défectueux plus ou moins importants, susceptibles de faire déclarer les lots non conformes. Plusieurs solutions existent :

- a) **Surdosage :**
 - Si $\sigma > E/2$ → choisir une valeur cible égale à $QN - E + 2 \sigma$.

Exemple : QN = 1000 g, $E = 15 g$, $\sigma = 11 g$. La valeur-cible à entrer sera de : $1000 - 15 + 2 * 11 = 1007g$. En moyenne le lot contiendra 1007g, le surdosage sera donc de 7g.

- b) **Triage en bout de chaîne pour éliminer les défectueux ou en garder un nombre suffisamment faible pour obtenir une forte probabilité d'accepter le lot sans être obligé de surdoser :**

- Point de tri : $QN - E$ et valeur cible $\geq QN$.

Dans tous les cas, le professionnel choisira comme valeur cible la plus grande de ces valeurs :

QN (remplissage précis avec $\sigma < E/2$)

Valeur cible = valeur max de

$QN - E + 2 \sigma$ (faible précision avec $\sigma > E/2$)

*

- absence de prise en compte de la variabilité de la tare en fonction de chaque lot d'emballage incluant une erreur de déduction sur la tare
- utilisation d'une balance de contrôle avec un échelon de vérification non adapté à la quantité nominale (voir article 3 de l'arrêté du 20 octobre 1978 modifié)
- méconnaissance ou non-respect des dispositions réglementaires
- choix inadapté de la valeur-cible.

Conclusion : quel que soit le produit, avec ou sans « e », le professionnel a pour obligation de :

Choisir une valeur cible supérieure ou égale à QN

ET
Réaliser des autocontrôles pertinents

ET
Utiliser des instruments de mesure légaux, adéquats, de façon correcte

ANNEXES

Définition des défectueux : tableau donné dans l'article 4 du décret 78-166, donnant les erreurs en moins tolérées « E » en fonction de la quantité nominale QN

CONTENU NOMINAL QN en g ou en ml	ERREURS EN MOINS « E » en g ou en ml	
	En pourcentage de QN	Constante sur l'intervalle en g ou en ml
5 à 50	9	
50 à 100		4,5
100 à 200	4,5	
200 à 300		9
300 à 500	3	
500 à 1000		15
1000 à 10 000	1,5	
10 000 à 15 000		150
Supérieur à 15 000	1	

Plages d'utilisation des Instruments de Pesage à Fonctionnement Non Automatiques, données dans l'article 3 de l'arrêté du 20 octobre 1978 :

ECHELON de l'instrument de contrôle (en grammes)	VALEURS DES QUANTITES NOMINALES à partir desquelles on peut utiliser l'instrument d'échelon correspondant
0,1	Quelle que soit la quantité nominale
0,2	A partir de 10 g
0,5	A partir de 50 g
1	A partir de 200 g
2	A partir de 2 kg
5	A partir de 5 kg
10	A partir de 10 kg
20	A partir de 20 kg
50	A partir de 50 kg

Textes applicables

- Article L 213-1 du code de la consommation sur la tromperie
- Directive 76/211/CEE du 20 janvier 1976 modifiée concernant le rapprochement des législations des Etats membres relatives au préconditionnement en masse ou en volume de certains produits en préemballages
- Décret n°78-166 du 31 janvier 1978 relatif au contrôle métrologique de certains préemballages (transposition de la directive 76/211) et son arrêté modifié d'application du 20 octobre 1978, articles L 213-1 (délit de tromperie), R-112-7, R-112-9 et suivants (produits alimentaires) du Code de la Consommation
- Arrêté du 20 octobre 1978 portant application du décret n°78-166 du 31 janvier 1978 relatif au contrôle métrologique de certains préemballages

Liens et adresses utiles

Site du bureau de la Métrologie : <http://www.pme.gouv.fr>

Les éléments ci-dessus sont donnés à titre d'information. Ils ne sont pas forcément exhaustifs et ne sauraient se substituer à la réglementation applicable.

Pour tout renseignement complémentaire, reportez-vous aux textes applicables ou rapprochez-vous de la direction départementale de la protection des populations (DDPP) ou de la direction départementale de la cohésion sociale et de la protection des populations (DDCSPP).

Bibliographie

1. **C.Chemtob.** *Principes généraux de la qualification des installations.* Paris : SFSTP, Commission, 1997. Vol. 6.
2. **F.J.Carleton.** *Validation of Pharmaceutical Processes third edition.*
3. **C.Burgess.** *The New FDA/EU approach to process validation.* Barcelona : European Compliance Academy, 2013.
4. **Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.** *Bonnes pratiques de fabrication.* Paris : s.n., 2011. N° 2011/8bis.
5. **L.Butavand.** *Qualification des équipements et des locaux appliquée à la qualification d'une centrale de traitement d'air.* Dijon : Université de Bourgogne, 1999.
6. **Organisation Mondiale de la Santé.** *Guide OMS des normes relatives aux bonnes pratiques de fabrication (BPF). Partie 2: Validation.* 1997.
7. **HACH LANGE.** *Guide de la Qualification d'Equipement.* Casablanca : s.n., 2009.
8. **A.Euzen.** *Guide de qualification d'un équipement dans les industries de la santé.* Paris : STP Pharma Pratiques, 1999. Vol. 9.
9. **European Medicines Agency.** *Quality Risk Management (ICHQ9).* London : s.n., 2011.
10. **LRIA.** performance industrielle. <http://www.agroalimentaire-lr.com/Actions/performance-industrielle>. [En ligne] [Citation : 10 Décembre 2013.]
11. **Code la Santé Publique.** *Article R-5121-1.*
12. **Ceva.** Ceva produits. [En ligne] [Citation : 10 Décembre 2013.] www.ceva.com/fr/Produits/.
13. **M.Pillet.** *Appliquer la Maîtrise Statistique des Processus SPC/MSP.* s.l. : Eyrolles, 2008.
14. **C.Hohmann.** <http://chohmann.free.fr/qualite/cp.htm>. *Christian Hohmann.* [En ligne] [Citation : 10 Décembre 2013.]
15. statsoft. [En ligne] [Citation : 07 Janvier 2014.] <http://www.statsoft.fr/concepts-statistiques/anova-manova/anova-manova.htm#.UswRKfTuJFU>.

16. *Décret 78-166 relatif au contrôle métrologique de certains pré-emballés.* s.l. : Journal officiel de la République française, 1978.

17. **E.Duclos.** *Contribution à la Maîtrise Statistique des Procédés - Cas des procédés non normaux.* Annecy : s.n., 1997.

SERMENT DE GALIEN

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

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

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

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

Université de Lille 2

FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Année Universitaire 2013/2014

Nom : Magnies

Prénom : Laurent

Titre de la thèse : Qualification d'une ligne de conditionnement primaire et mise en place de la Maîtrise Statistique des Processus

Mots-clés : Qualification, MSP, capabilité, carte de contrôle

Résumé :

La qualification est une obligation réglementaire pour les industries pharmaceutiques. C'est également une opportunité pour l'industriel de prendre connaissance de son équipement et d'en avoir une réelle maîtrise. Au cours de la qualification d'une ligne de conditionnement primaire de produits liquides, il a été décidé de mettre en place la Maîtrise Statistique des Processus. Cette méthode utilise des indicateurs de performance ainsi que des cartes de contrôle. Ces cartes sont des outils pour les opérateurs afin de piloter la ligne. Elles sont également utilisées de manière rétroactive pour détecter les sources de variabilité et tenter ainsi de les atténuer. La mise en place des cartes de contrôle efficaces assurera une optimisation de la productivité de la ligne et une amélioration de la performance.

Membres du jury :

Président : Anne GAYOT, Professeur des Universités, Laboratoire de pharmacotechnie industrielle, Faculté de pharmacie à Lille

Assesseur(s) : Philippe GELEZ, Maître de conférences, Biomathématiques, Faculté de pharmacie à Lille

Membre(s) extérieur(s) : Valérie AUGELLO, Responsable assurance qualité, laboratoire Ceva à Loudéac