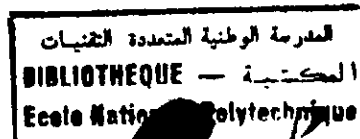


REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE  
LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



المدرسة الوطنية المتعددة التقنيات  
Ecole Nationale Polytechnique

*Ecole Nationale polytechnique*  
*Département de Génie Industriel*

*Projet de fin d'étude*

*Contribution à la mise en place d'un système assurance  
qualité au sein de la filiale Pharmal  
(Unité de Dar El Beida)*

**Proposé par :**  
M<sup>r</sup> S.MANSOURI

**Etudié par :**  
M<sup>r</sup> I. MECHAI

**Dirigé par :**  
M<sup>r</sup> T.LAMRAOUI  
M<sup>r</sup> S.MANSOURI

**Promotion 2000**

ENP. 10, Avenue Hacén Badi El Harrach. Alger

## *Dédicace*

*A mes chers parents.*

*A mon frère et mes trois sœurs.*

*A toute ma famille.*

*Ainsi qu'à tous mes amis*

*Je dédie ce travail...*

*Idir*

## *Remerciements*

Je tiens à remercier mes deux promoteurs Monsieur LAMRAOUI et Monsieur MANSOURI le directeur central assurance qualité de la filiale Pharmed, les membres du jury, la présidente M<sup>me</sup> ABOUN, M<sup>r</sup> OUABDESSLAM ET M<sup>me</sup> BELMOKHTAR ainsi que M<sup>me</sup> HADDOU, M<sup>me</sup> ROSLI, M<sup>elle</sup> SMATI et M<sup>elle</sup> BOUMATAA pour leur aide précieuse.

ملخص:

هذا العمل يندرج في إطار منهج التوعيت المتبع من طرف مجمع صيدال من أجل الحصول على شهادة إيزو 9000.

مشاركتنا تتضمن دراسة القدرة لطريقة صنع البرالغان (4) ووضع بطاقات المراقبة للتسيير هذه الطريقة.

كلمات المفتاح: التوعيت، شهادة إيزو 9000، القدرة.

**Résumé :**

Notre travail rentre dans le cadre de la démarche de certification lancé par le groupe Sidal pour la certification de ses filiales.

Notre contribution consiste en étude de capabilités du procédé de fabrication du PRALGAN®, et la mise en place de cartes de contrôle pour le pilotage du procédé.

Mots clés : qualité, certification, capabilité.

**Abstract :**

This work was brought by the need of quality process launched by Sidal Group aiming the certifications of its seccursals.

Our contribution was to study the capabilities of the PARALGAN® fabrication process and setting on control cards for yhe process driving.

Key words : quality, certification, capability.

## Sommaire

<b>Introduction générale</b>	1
<b>Chapitre I : Présentation de l'entreprise</b>	2
1. Présentation du groupe Sidal	2
2. Présentation de l'unité de Dar El Beida	4
<b>Chapitre II : Définitions</b>	5
1. Termes relatifs à la qualité	5
2. Termes relatifs au système qualité	5
3. Cycle de vie d'un produit	7
4. Roue de Deming	8
5. La certification	8
<b>Chapitre III : L'assurance qualité dans la production pharmaceutique</b>	10
1. L'assurance qualité dans la production pharmaceutique	10
2. Les bonnes pratiques de fabrication	10
2.1. Personnel	11
2.2. Locaux, fluides et matériels	13
2.3. Documentation	15
3. Les bonnes pratiques de laboratoire	18
4. Structure assurance qualité	18
<b>Chapitre IV : Généralités sur les normes ISO 9000</b>	19
1. Historique	19
2. ISO 9000 version 1994	19
3. ISO 9000 version 2000	22
4. Structure documentaire des normes ISO 9000	25
<b>Chapitre V : La démarche de certification au sein de filiale Pharmal</b>	27
1. Création du comité de pilotage	29
2. Formation comité de pilotage	29
3. Formation rédaction des procédures	29
4. Définition politique / Engagement du président directeur général	31
5. Définition des objectifs	31
6. Organisation / Missions	31
7. Réunion information personnel	32
8. Création groupes d'action	33
9. Mise en place du système qualité	33
10. Elaboration, rédaction du manuel qualité	33
11. Elaboration, réaction procédures	34
12. Formation aux audits	35
13. Audits internes avant certification	37
14. Actions correctives suite aux audits	37
15. Revue de direction avant certification	37
16. Mise en place du plan assurance qualité	37
17. Dépôt demande de certification	38
18. Suivi du plan assurance qualité	38
19. Audit de certification AFAQ	38
20. Actions correctives / rapport AFAQ	38
21. Certification ISO 9002	38
22. Revue de direction	39
23. Redéfinitions des objectifs	39
24. Formation ISO 9001/2000	39

<b>Chapitre VI : Outils statistiques</b>	40
1. Notion fondamentales	40
2. Cartes de contrôle	40
3. La capabilité	43
<b>Chapitre VII : Application au procédé de fabrication du PARALGAN</b>	49
1. Description du procédé	49
2. Diagnostic qualité	54
3. Les insuffisances constatées après diagnostic	59
4. Mise en place de nouvelles cartes de contrôle	56
<b>Conclusion générale</b>	77

### **Bibliographie**

### **Annexes**

## **Introduction générale :**

La notion de qualité, bien connue dans le monde industriel s'est affinée considérablement depuis un quart de siècle et a évolué vers la gestion de la qualité et le management de la qualité par la suite.

L'apparition des normes ISO 9000 en 1987 a permis de standardiser les différents modèles de gestion de la qualité existants auparavant en publiant un seul standard de management de la qualité valable dans l'ensemble des pays et applicable à tout secteur économique et industriel.

La mise en place des normes ISO 9000 nécessite une démarche assurance qualité s'étalant généralement de 15 à 20 mois pour aboutir à la certification ISO 9000.

Ainsi, la certification permet à une entreprise de satisfaire :

- Ses clients : en fournissant un produit conforme à leurs exigences.
- Ses actionnaires : en fournissant un produit conforme au moindre coût afin d'augmenter ses marges bénéficiaires.
- Son personnel : en conservant ou en augmentant ses part de marché en vue d'assurer sa pérennité.

Notre contribution au niveau de l'unité de production de Dar El Beida rentre dans le cadre du projet de certification lancée par la filiale Pharmal pour l'obtention d'un certificat ISO 9002, Elle consiste à introduire des outils statistiques permettant un pilotage efficace des procédés de fabrication afin d'améliorer leur capacité.

Notre travail est réparti comme suit :

Le chapitre I est consacré à la présentation du Groupe Saidal et de l'unité de Dar El Beida.

Dans le chapitre II nous définissons :

- Les termes relatifs à la qualité.
- Les termes relatifs au système qualité.
- Ainsi que des généralités sur la certification aux normes ISO 9000.

Le chapitre III est consacré à l'assurance qualité dans la production pharmaceutique.

Dans le chapitre IV nous présentons les principes généraux des normes ISO 9000/1994 et ISO 9000/2000

Dans le chapitre V nous explicitons la démarche de certification au sein de la filiale Pharmal en donnant le but de chacune des étapes de celle-ci.

Le chapitre VI est consacré à l'introduction des différents outils statistiques utilisés dans le cadre de notre étude.

Dans le chapitre VII nous présentons l'étude que nous avons menée dans l'atelier des formes sèches et qui est consacrée au procédé de fabrication du PARALGAN, produit considéré comme stratégique et qui se présente sous forme de comprimés.

## Chapitre I : Présentation de l'entreprise.

### 1. Présentation du groupe Sidal :

Le groupe Sidal leader de la production pharmaceutique en Algérie regroupe trois filiales et un centre de développement et de recherche, voir figure 1 :

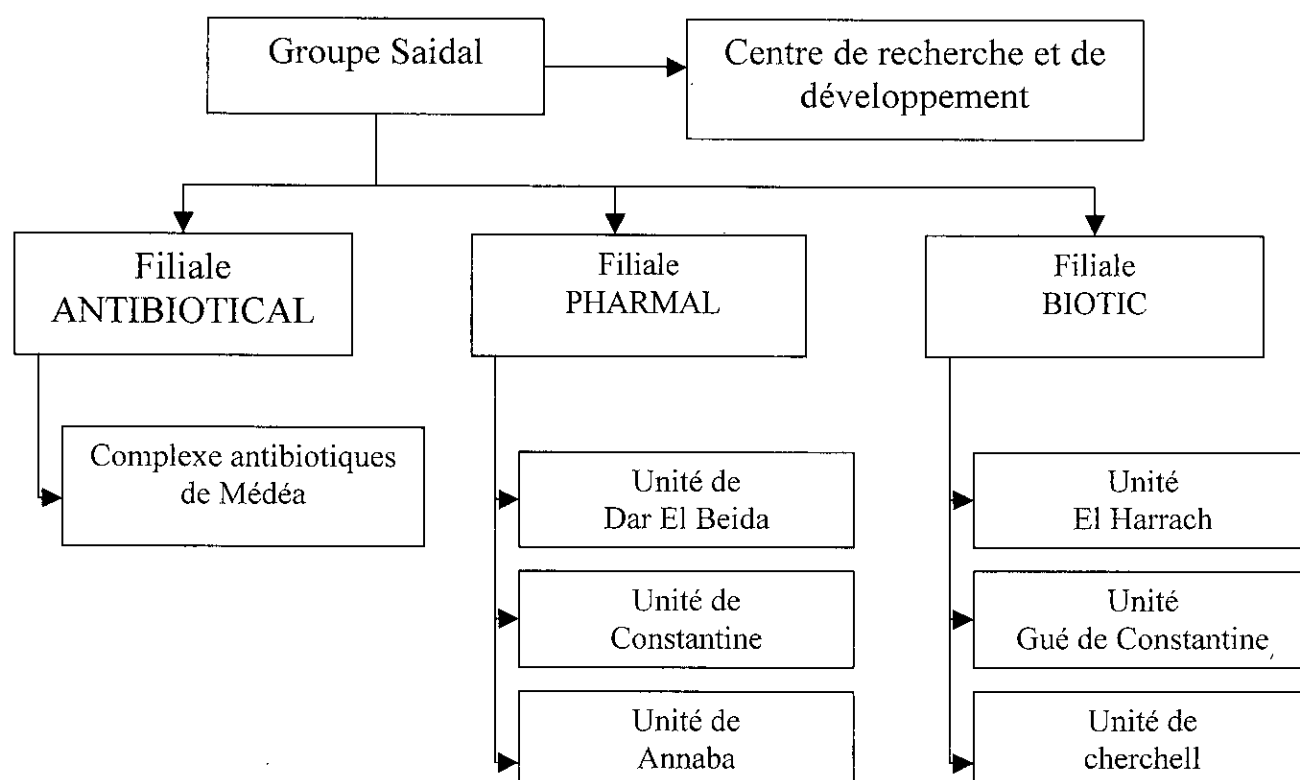


Fig. 1 : Organigramme du Groupe Sidal



**La filiale antibiotical :** regroupe le complexe antibiotiques de Médéa spécialisé dans la production des injectables, formes sèches (gélules, comprimés), pâteux (pommades) et liquides (sirops).

Il dispose de :

- Deux bâtiments de production de produits finis, l'un pénicillinique et l'autre non pénicillinique.
- Un bâtiment de production de matières premières en vrac.
- Une unité de production d'articles de conditionnement imprimés.

**La filiale biotie :** regroupe trois unités de production :

- Unité d'El Harrach.
- Unité de Gué de Constantine.
- Unité de Cherchell.

Spécialisées dans la production des solutés perfusibles et des pâteux (pommades).

**La filiale Pharmal :** regroupe trois unités de production :

- Unité de Dar El Béida.
- Unité de Constantine.
- Unité de Annaba.

Spécialisées dans la production des :

- Formes sèches (comprimés et capsules).
- Des liquides (sirops).
- Des pâteux (pommades et dentifrices).

Une des préoccupations actuelle du Groupe Sidal est de mettre en place un système assurance qualité en vu d'obtenir une certification aux normes ISO 9000.

Cette certification vise à garantir la qualité de ses produits vis à vis de ses clients au moindre coût et dans les meilleurs délais et à mettre en confiance ses partenaires étrangers. A cet effet le Groupe Sidal a lancé un projet certification en deux parties :

- 1<sup>ère</sup> partie : concerne la certification du centre de recherche et de développement et la filiale antibioticale qui a débuté en Novembre 1999.
- 2<sup>ème</sup> partie : concerne la certification de la filiale Pharmal qui débutera au cours de l'année 2000.

A cet effet, le groupe Sidal a fait appel aux services d'un accompagnateur d'un bureau d'étude français appelé SERVIQUAL accrédité par l'AFAQ (Association Française pour l'Assurance de la Qualité).

## 2. Présentation de l'unité de Dar El Beida :

L'unité de Dar El Beida où nous avons réalisé notre mémoire de fin d'étude a été créée en 1963 par des actionnaires français et fait partie du groupe Sidal depuis 1989. Elle est située dans la zone industrielle de Oued Smar et spécialisée dans la production des formes sèches (comprimés, gélules, sels de réhydratation), des liquides (sirops, lotions) et des pâteux (pommades et dentifrices) avec une gamme de 45 produits comprenant la gamme de produits de l'unité (voir tableau n° 1) et celle des produits que Sidal sous traite avec ses partenaires étrangers (voir tableau n° 2).

Tableau n° 1 : gamme de produits de l'unité.

Formes sèches	Liquides	Pâteux
DIURILIX 40MG PARALGAN 500MG PRECORTYL 5MG DIAPHAG 80MG NEUROVIT VITAMINE C 500MG FONGEMAL 125MG FONGENAL 250MG FONGENAL 500MG FUMACUR 200MG SULPUREN 50MG INDOMET 25MG PRIXAM 10MG PRIXAM 20MG REHYDRAX	VATAFORM 20ML PENTUSSYL 180ML OXELADINE 180ML HEPTAGYL 125ML LOTIBIOL 180ML	ALGESAL SURACTIVE 40G ALPHA TRYPSINE 20G NATRI FLUOR SIMPLE 100G NATRI BIFLUOR 100G NATRI BIFLUOR GOUT ENF. 50G

L'unité de Dar El Beida soustraite des produits avec les partenaires suivants :

Rhone Poulenc Rorer-RPR (France) ; Pfizer (USA); Solvay Pharm (France); Dar El Dawa-DAD (Jordanie); Ram Pharma (Jordanie).

Tableau n° 2 : gamme de produits sous traités

RPR	DAD	PFIZER	SOLVAY PHA	RAM PHA
GARDENAL 50MG GARDENAL 100MG DOLIPRANE 500MG DENORAL FLAGYL 250MG TOPLEXIL ROVAMYCINE MAALOX	AMBOLAR MYCOHEAL DIOLOGESIC ISOCARD VIRAM CLOGEL	FASYGINE 500MG COMBANTRIN 125MG	ACIDRINE DUSPATALIN 100MG	GLUCONIL 5MG

Pour son projet de certification aux normes ISO 9000, la filiale Pharmal a mis en place une direction d'assurance qualité en nommant un directeur central assurance qualité, il a pour missions :

- Le suivi du projet de certification jusqu'à obtention du certificat.
- Maintien du système qualité mis en place jusqu'au renouvellement du certificat.

## Chapitre II : Définitions

### 1. Termes relatifs à la qualité :

- **La qualité : [INAPI,96]**

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

Une entité peut être :

- Une activité ou un processus.
- Un produit.
- Un organisme, un système ou une personne.
- Une combinaison de l'ensemble ci-dessus.

L'aptitude peut être caractérisée par :

- Les performances.
- La sûreté de fonctionnement : *" ensemble des propriétés qui décrivent la disponibilité et les facteurs qui la conditionnent : fiabilité, maintenabilité et logistique de maintenance "*.
- La sécurité : *" état dans lequel le risque de dommages corporels ou matériels est limité à un niveau acceptable "*.
- Le respect de l'environnement : respect des normes environnementales.

- **Contrôle de la qualité : [DUR,98]**

Les moyens de conception, de fabrication et de distribution n'étant pas parfaits, cela engendre automatiquement des défauts sur le produit qui se traduiront par des pertes.

Ces pertes peuvent être quantifiables :

- En interne par, le nombre de pièces rebutées, retouchées ou déclassées.
- En externe par, la garantie client avec réparation ou remplacement.

Pour diminuer ces pertes, on va investir :

- En contrôle : *" c'est l'action de mesurer, examiner, essayer, passer au calibre une ou plusieurs caractéristiques d'un produit ou service et de les comparer aux exigences spécifiées en vue d'établir leur conformité "*
- En prévention ( formation du personnels, actions préventives, écriture de procédures, maîtrise statistique des procédés,...).

### 2. Termes relatifs au système qualité : [INAPI,96]

- **Management de la qualité :**

*" Ensemble des activités de la fonction générale de management qui détermine la politique qualité, les objectifs et les responsabilités, et les met en œuvre par des moyens tels que la planification de la qualité, la maîtrise de la qualité, l'assurance de la qualité, l'amélioration de la qualité dans le cadre du système qualité "*.

- **La politique qualité :**

*" Orientations et objectifs généraux d'un organisme concernant la qualité, tels qu'ils sont exprimés Formellement par la direction au plus haut niveau "*

- **La planification de la qualité :**

*" Activités qui déterminent les objectifs et les exigences pour la qualité, ainsi que les exigences pour la mise en œuvre d'éléments du système qualité "*

Il s'agit de :

- Définir les objectifs et les exigences de qualité au niveau du produit (situation par rapport à la concurrence) ;
- Préparer la mise en œuvre du système qualité ;
- Elaborer des plans qualité ;
- Améliorer la qualité (accroître l'efficacité du processus en interne et en externe pour le client).

- **La maîtrise de la qualité :**

*" Techniques et activités à caractère opérationnel utilisées pour satisfaire aux exigences de la qualité "*

Consiste à écrire dans chaque service, les procédures opérationnelles ayant une incidence sur la qualité. Ces procédures permettent d'éviter les dérives de l'exploitation du système qualité.

La maîtrise de la qualité vise :

- La conformité des produits ;
- Le professionnalisme : bien faire du premier coup ;
- Le souci de quantifier : faire les mesures pour se situer par rapport aux objectifs intermédiaires et finaux ;
- La responsabilité de chacun : responsabiliser le personnel.

- **Assurance de la qualité :**

*" Ensemble des activités préétablies et systématiques mises en œuvre dans le cadre du système qualité, et démontrées en tant que besoin, pour donner la confiance appropriée en ce qu'une entité satisfera aux exigences pour la qualité "*

Il s'agit de mettre en œuvre un ensemble de moyens de contrôle qui permettent de vérifier si le produit fabriqué correspond aux spécifications attendues.

Le but est d'assurer la stabilité de la qualité de la production à un niveau fixe dans le cadre de la politique qualité de l'entreprise.

- **L'amélioration de la qualité :**

*" Actions entreprises dans tout l'organisme, en vue d'accroître l'efficacité et le rendement des activités et des processus pour apporter des avantages accrus à la fois à l'organisme et à ses clients "*

- **Le système qualité :**

" Ensemble de l'organisation des procédures, des processus et des moyens nécessaires pour mettre en œuvre le management de la qualité ".

Le système qualité est conçu pour répondre aux besoins des clients, tout en servant à protéger les intérêts de l'entreprise.

### 3. Cycle de vie d'un produit : [DUR,98]

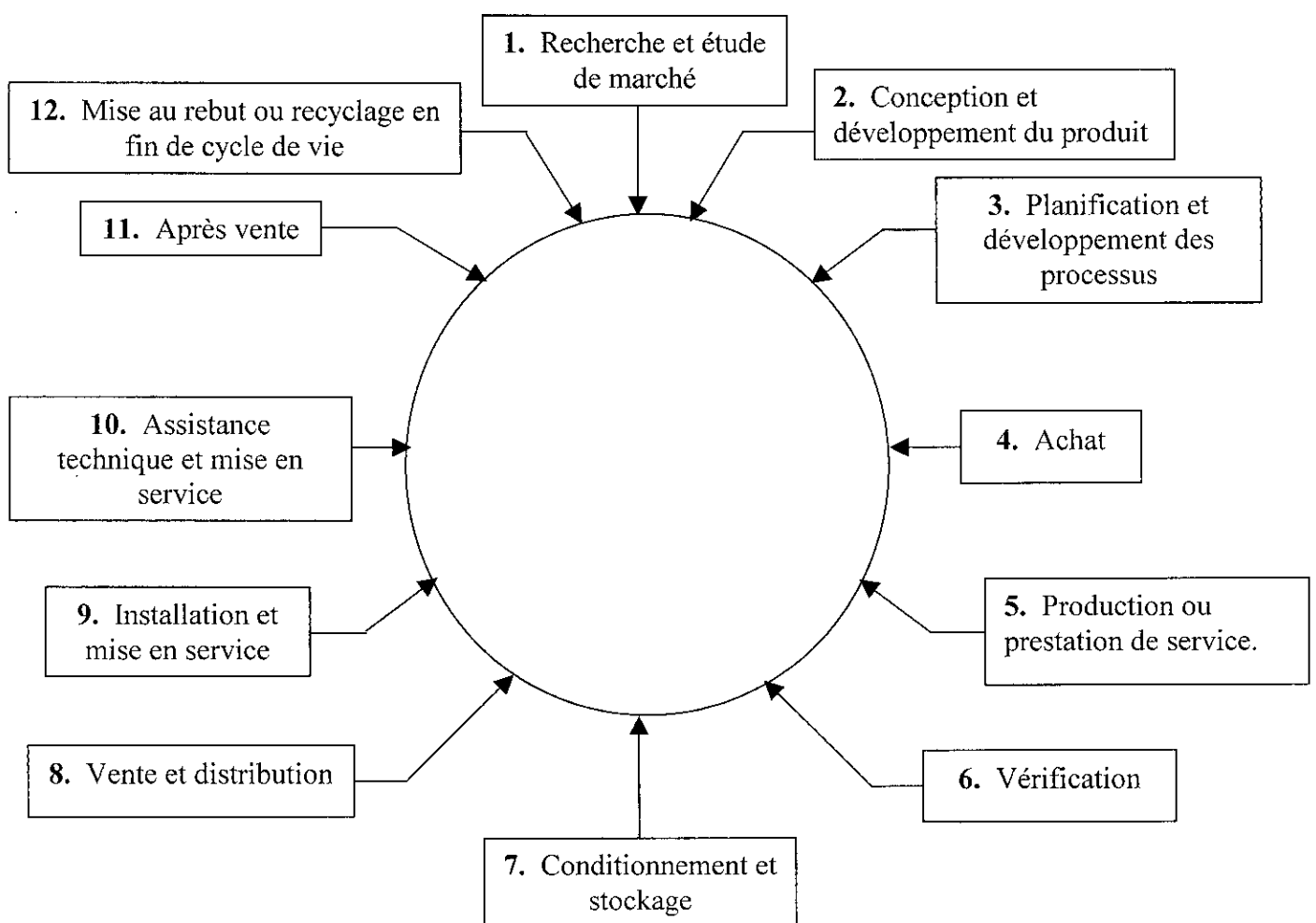
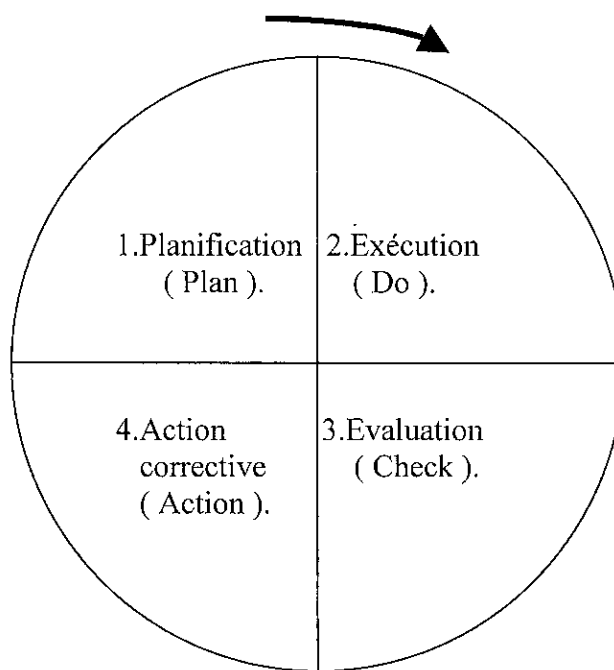


Fig.2 : Cycle de vie d'un produit (selon ISO 9004-1 : 1994 )

#### 4. Roue de Deming : [SUS,96]

Sur la base des travaux de Walter Shewhart, Deming a introduit une approche de gestion connue comme la roue de Deming. La figure ci-dessous illustre le principe :



**Fig.3** : La roue de Deming.

A l'intérieur de chacune des fonctions applicables du cycle de vie d'un produit, toute action doit être planifiée, exécutée, vérifiée et corrigée.

#### 5. La certification : [SUS,96],

*"La certification selon l'ISO 9000 est un document officiel établi par un organisme accrédité qui, suite à un audit de certification, déclare qu'à l'intérieur du domaine d'application et du modèle des normes ISO 9000 choisi par le fournisseur, le SAQ ( Système Assurance Qualité ) de celui-ci est conforme aux normes ISO 9000".*

##### **Consultant et certificateur :**

La certification aux normes ISO 9000 est un projet important et coûteux, donc l'entreprise doit faire appel aux services de consultants et aux services de certificateurs.

- Rôle du consultant :

C'est d'aider l'entreprise dans la réalisation du projet. Il se charge de la formation des personnes impliquées dans la rédaction du manuel qualité et des procédures et de la sensibilisation de tout le personnel.

- Rôle du certificateur :

C'est de constater si le SAQ de l'entreprise est conforme aux normes ISO 9000, d'identifier les non-conformités et de constater si ces dernières ont été éliminées. Du moment où le certificateur accrédité estime que le SAQ de l'entreprise répond aux exigences, il enregistre la certification de son client auprès de l'organisme national compétent.

Le certificat doit préciser

- L'activité ou les activités pour lesquelles l'entreprise est conforme aux exigences de la norme.
- La date d'obtention du certificat.

La certification est valable pour trois ans, néanmoins l'organisme certificateur a le droit d'auditer l'entreprise de trois jusqu'à six fois avant le renouvellement du certificat.

## **Chapitre III : L'assurance qualité dans la production pharmaceutique.**

### **1. L'assurance qualité dans la production pharmaceutique : [ADM,95]**

Un système d'assurance de la qualité approprié à la fabrication des médicaments doit pouvoir garantir que :

- Les médicaments sont conçus et développés en tenant compte des exigences des BPF (bonnes pratiques de fabrication) et BPL (bonnes pratiques de laboratoire).
- Les opérations de production et de contrôle sont clairement décrites.
- Les responsabilités de la direction sont définies sans équivoque.
- Des dispositions sont prises pour que la fabrication, l'approvisionnement et l'utilisation des matières premières et des articles de conditionnement soient corrects.
- Tous les contrôles nécessaires des produits intermédiaires en cours de fabrication et validation ont bien été réalisés.
- Le produit fini a été convenablement fabriqué et contrôlé selon les procédures définies.
- Les médicaments ne sont pas vendus ou expédiés avant que le pharmacien responsable n'ait certifié que le lot est conforme.
- Des dispositions sont prises pour garantir que le stockage, l'expédition et la manutention se fassent dans de bonnes conditions.
- Une procédure d'auto inspection et des audits de la qualité évaluant régulièrement l'efficacité et l'application du système assurance de la qualité doivent exister.

### **2. Les bonnes pratiques de fabrication (BPF) : [ADM,95], [RPR,93]**

Les BPF des médicaments constituent un des éléments de l'assurance de la qualité, elles s'appliquent à la fois à la production et au contrôle de la qualité. Les exigences de base des BPF sont les suivantes :

- Tout procédé de fabrication est clairement défini et revu systématiquement.
- Les étapes critiques de la fabrication et toutes les modifications importantes sont validées.
- Tous les moyens nécessaires à la mise en œuvre des BPF sont fournis y compris :
  - Un personnel qualifié et formé de façon appropriée.
  - Des locaux convenables et suffisamment spacieux.
  - Du matériel et des services adéquats.
  - Des procédures et instructions approuvées.
  - Un stockage et des moyens de transport appropriés.



## **2.1. Personnel :**

### *1. La description des fonctions ( fiches de postes ) :*

Des descriptions de fonctions sont établis pour l'ensemble du personnel.

#### **Contenu :**

Une fiche de poste décrit les tâches ( ou/et responsabilités ) effectuées par son titulaire, elle inclut :

- Le niveau d'étude et le nombre d'années d'expérience.
- Le détail des responsabilités.
- La description des relations opérationnelles et fonctionnelles.
- Le niveau d'autonomie de décision.
- L'implication au niveau de la qualité conformément aux BPF.

#### **Etendue :**

- Des descriptions de postes communes doivent être établies pour les personnes occupant des postes identiques ou ayant un même niveau de responsabilité.
- Des descriptions de postes individuels doivent être établies pour les personnes ayant des postes stratégiques.

#### **But :**

Le but de ces descriptions est de responsabiliser tout le personnel.

### *2. La formation :*

Deux types de formations sont exigées :

- Formation d'accueil.
- Formation spécifique.

#### **Formation d'accueil :**

C'est une formation comprenant les aspects théoriques du concept d'assurance de la qualité et de bonnes pratiques de fabrication pour les personnes nouvellement recrutées.

#### **Formation spécifique :**

Consiste à former le personnel à toutes les techniques et opérations spécifiques du poste.

#### **Formateurs :**

- Formation d'accueil : un membre du service du personnel aidé d'un responsable du service du département concerné.
- Formation spécifique : chef du département ou personnel d'encadrement compétent et expérimenté, maîtrisant parfaitement le sujet abordé.

Les programmes doivent être rédigés et approuvés.

### 3. Hygiène et sécurité :

Des procédures relatives à la santé, l'hygiène et à l'habillement du personnel écrites doivent prendre en considération les aspects suivants :

#### Santé :

Tous les membres du personnel doivent avoir conscience des risques que les maladies transmissibles, les lésions ouvertes, ... font courir aux produits et à l'environnement dans lequel ils sont fabriqués. Donc :

- Tout membre du personnel doit subir une visite médicale lors de l'embauche.
- Un programme doit décrire les actions menées par l'entreprise pour contrôler la santé du personnel impliqué dans la fabrication, le conditionnement, le contrôle et toutes les opérations où il est en contact du produit ou de ses constituants.
- Il faut prendre les dispositions nécessaires en vue d'éviter qu'une personne souffrant d'une maladie infectieuse ou présentant des plaies non recouvertes soient employées à la fabrication des médicaments.

#### Hygiène :

Tout le personnel doit être conscient de l'importance d'un haut niveau d'hygiène personnelle.

#### Habillement :

Il existe cinq niveaux d'habillement différents, une politique d'habillement doit être établie pour chaque niveau.

- Habillement général pour la circulation à l'intérieur du site ( il s'agit généralement d'une blouse ).
- Pour les zones de conditionnement, une coiffe ( charlotte ) recouvrant l'ensemble des cheveux complète la tenue précédemment citée.
- Pour les zones dédiées à la préparation des mélanges ou à la fabrication, il convient de prévoir des vêtements spécifiques ( combinaison complète fermée au niveau du cou et des poignets, plus un masque pour les personnes portant la moustache ou la barbe ).
- Pour les zones dédiées à la fabrication de produits stériles, des tenues spéciales doivent être portées ( vêtements couvrant totalement la tête, le corps et les pieds fournis propres tous les jours ).
- Toutes les zones où sont manipulés des produits hyperactifs, faiblement dosés ou sensibilisants doivent avoir leurs tenues spécifiques avec un système de lavage séparé.

#### Comportement :

Toute pratique non hygiénique doit être prohibée dans les zones de fabrications, des lignes de conduite doivent être définies ( exemple : le personnel n'est pas autorisé à fumer, manger et boire dans les zones de conditionnement ou lorsqu'il porte une tenue de protection, toute personne réalisant des opérations la mettant en contact direct avec le produit doit porter des gants).

#### 4. Maîtrise de flux personnel :

Il s'agit de la politique d'accès au site, aux locaux et aux différents services.

##### **Accès personnel :**

Tous les membres du personnel du site doivent pénétrer par les accès autorisés.

##### **Accès au bâtiment :**

Tous les bâtiments destinés aux opérations pharmaceutiques doivent posséder des vestiaires aux points d'entrées pour permettre au personnel de revêtir la tenue adéquate (une signalisation à tous les points d'entrées doit indiquer la procédure d'habillement et les restrictions appliquées aux bâtiments).

##### **Accès aux services de production :**

Les dispositions d'accès aux différents services doivent être clairement définies et prennent en considération le point suivant :

- L'accès doit être contrôlé et limité aux zones suivantes:
  - Zones en atmosphère contrôlée.
  - Zones stériles.
  - Zones de manipulation de produits sensibilisants, toxiques, hyperactifs ou faiblement dosés.

## **2.2. Locaux, fluides et matériels :**

Les locaux, fluides et matériels doivent être situés, conçus, construits et entretenus de façon à convenir au mieux aux opérations à effectuer. Leurs plans, leur agencement, leur conception et leur utilisation doivent tendre à minimiser les risques d'erreurs et à permettre un nettoyage et un entretien efficaces.

### **But :**

Le but est d'assurer la qualité des locaux, fluides et matériels depuis leur conception jusqu'à leur utilisation.

#### 1. Nettoyage et désinfection :

##### **Nettoyage :**

Concerne toutes les installations et les équipements. Des procédures écrites doivent définir :

- Les méthodes de nettoyage.
- Les fréquences de nettoyage, il s'agit du :
  - Nettoyage de routine ( fin de journée, fin d'une opération ).
  - Nettoyage à la suite d'un accident.
  - L'entretien et le stockage du matériel de nettoyage.

### **Désinfection :**

Son objectif est de réduire le niveau de contamination micro biologique des installations et des équipements. L'efficacité des désinfectants doit être étudiée sur la microflore détectée dans l'environnement.

#### *2. Les fluides :*

### **L'eau :**

L'unité utilise de l'eau de qualité variable en fonction des emplois :

- Eau concernée par le procédé de fabrication (eau entrant dans la formule du produit, eau de nettoyage ).
- Eau indirectement concernée par le procédé de fabrication (eau de refroidissement, eau utilisée pour produire de la vapeur industrielle, eau potable ).

### **L'air :**

La conception des systèmes de ventilation pour les zones de production est critique pour ce qui concerne la prévention de la contamination des produits par des poussières ou d'autres particules, elle est encore plus critique lorsqu'il s'agit d'une zone propre ou stérile.

### **La vapeur :**

Deux types de vapeur peuvent être produites, il s'agit de :

- La vapeur propre : utilisée pour stériliser des matières premières, des produits ou des équipements. Elle est aussi mélangée avec de l'eau pour le nettoyage du matériel entrant en contact avec le produit.
- La vapeur industrielle : utilisée généralement comme source de chaleur.

Tous les types d'eau et de vapeur utilisés doivent être définis par des spécifications physico-chimiques, micro biologiques et biologiques.

#### *3. Locaux spéciaux :*

Il s'agit des locaux de prélèvements et de préparation. L'air doit y être filtré et recyclé. Le but est de protéger l'opérateur contre un contact avec des poussières issues des matières premières et de protéger les matières premières elles-mêmes des contaminations croisées.

#### *4. Produits :*

### **Types de produits :**

- Formes sèches.
- Formes orales liquides, nutiacides, crèmes et topiques externes.

### **Les formes sèches :**

- Installations :

Les sols doivent être :

- Résistants à l'humidité.
- Faciles à nettoyer à sec ou avec des liquides.
- Résistants au poids des équipements et matériels.

Les murs et les plafonds doivent être :

- Lisses pour faciliter le nettoyage.
- Imperméables aux produits manipulés.

Les systèmes d'éclairage et d'alimentation doivent être encastrés et scellés.

L'agencement doit permettre de séparer les produits et de réduire les risques de contaminations croisées. Les pièces doivent avoir une taille suffisante pour permettre un flux d'activité organisé.

- L'environnement :

L'installation d'un système de traitement de l'air est essentiel pour contenir les poussières et prévenir les contaminations croisées.

### **Formes orales liquides, nutiacides, crèmes et topiques externes :**

Les installations doivent garantir la propreté physico-chimique et micro biologiques des produits, il faut en conséquence que ces installations soient nettoyées.

Les exigences en matière d'environnement sont identiques à celles prévalant pour la production des formes sèches.

## **2.3. La documentation :**

### **1. Procédures et instructions :**

Un système qualité efficace exige une bonne documentation. L'unité doit disposer de documents préétablis relatifs aux opérations et aux conditions générales de fabrication et de documents particuliers à la fabrication de lot.

Les type de documents sont les suivants :

- Documents pour les spécifications.
- Documents pour les formules et les instructions de fabrication.
- Documents pour les instructions de conditionnement.
- Les dossiers de lots.
- Les procédures et enregistrements.

### **Les spécifications :**

Des spécifications dûment approuvées et datées doivent être établies pour les matières premières, les articles de conditionnement et les produits finis. Il s'agit de décrire en détail les exigences auxquelles doivent répondre ces éléments.

### **Les formules et les instructions de fabrication :**

Une formule et des instructions de fabrication agréées doivent exister pour chaque produit et pour chaque taille de lot à fabriquer.

### **Les instructions de conditionnement :**

Des instructions de conditionnement doivent être rédigées et dûment approuvées pour chaque produit ainsi que pour chaque type et chaque taille de conditionnement.

### **Les dossiers de lots :**

- Les dossiers de fabrication de lots :

Un dossier de fabrication de lot doit être constitué pour chaque lot fabriqué. Il doit être basé sur les éléments correspondants à la formule et aux instructions de fabrication.

- Les dossiers de conditionnement :

Un dossier de conditionnement de lot doit être constitué pour chaque lot ou partie de lot conditionnée. Il se base sur les éléments correspondants aux instructions de conditionnement.

### **Les procédures et enregistrements :**

Des procédures décrivant toutes les actions existantes dans l'entreprise ainsi que des documents pour l'enregistrement de toutes les données et toutes les informations doivent être rédigés et dûment approuvés.

#### *2. Maîtrise des fournisseurs :*

Tous les fournisseurs de matières premières et de services destinés à la production doivent être maîtrisés, cette sélection est effectuée par :

- Le service achat.
- La production.
- L'assurance qualité.
- La maintenance.

Ce système de maîtrise doit inclure :

- Une évaluation préliminaire du fournisseur au moyen de questionnaires.
- Une évaluation approfondie des capacités du fournisseur par des audits.
- Une analyse d'échantillon.
- Une évaluation des performances en production.

### **Questionnaires :**

Ils permettent de constituer une base de données sur les fournisseurs potentiels, les informations suivantes doivent y être demandées :

- Nom et adresse.
- Confirmation que l'adresse donnée est celle du lieu de fabrication.
- Informations sur le processus de fabrication en cours, les procédures de prélèvements, etc.
- Informations sur le stockage des données et l'élaboration des certificats.

- Information sur le stockage des produits.

#### **Audits fournisseur :**

Cette étape est déterminante dans la sélection d'un fournisseur.

- L'audit doit être effectué par des auditeurs ayant une expérience du procédé concerné.
- L'audit doit être planifié soigneusement afin d'obtenir le plus d'informations possibles.

L'audit ne doit pas être l'occasion de discussions commerciales.

#### **3. Réclamations et rappels des médicaments :**

Tout fabricant doit mettre en œuvre un système d'enregistrement des réclamations ainsi qu'un système de rappel rapide et permanent des médicaments présents dans le circuit de distribution.

#### **Typologie :**

- Réclamations cliniques :

Toutes les réclamations cliniques doivent être traitées par les départements scientifiques et médicaux de la société.

- Réclamations commerciales :

Ces réclamations concernent les problèmes des délais de livraison, de nombre d'unités livrées, de dommages de transport, ...

Une liste de toutes ses réclamations est fournie par les centres de distribution.

- Réclamations techniques :

Ce type de réclamations met en cause la conception des produits ainsi que leurs qualités physiques, chimiques, biologiques et micro biologiques.

#### **Enquêtes et actions correctives :**

Toutes les réclamations doivent faire l'objet d'une investigation formelle, qui doit inclure les points suivants :

- Analyse de la nature de la réclamation par le RAQ ( responsable assurance qualité ).
- Nomination des personnes qui doivent procéder à l'investigation de la réclamation.
- Revue des résultats d'analyse, incluant si nécessaire l'analyse du produit.

#### **4. Auto inspection :**

Son objectif est d'avoir régulièrement une vue d'ensemble de toutes les activités de l'entreprise impliquées dans la qualité. Il s'agit de :

- La maintenance des locaux.
- La vérification de conformité par rapport aux BPF en vigueur et aux procédures internes.

### **Programme d'Auto inspection :**

Un programme d'Auto inspection doit être publié au début de chaque année par le service assurance qualité, il détermine :

- La date des inspections.
- Les membres des équipes d'inspection, ces dernières doivent être constituées :
  - D'un opérateur du département concerné par l'inspection.
  - D'un membre du département concerné par l'inspection
  - D'un membre du département assurance qualité.
- Les activités à inspecter.

Un rapport d'inspection complet montrant clairement chacun des défauts observés est établi, afin d'engager les actions correctives.

### **3. Les bonnes pratiques de laboratoire (BPL):[CEE,97]**

Les BPL concernent tous les contrôles relatifs aux matières premières, produits semi-couvrés, articles de conditionnement, zones de production, équipements et produits finis. Tous les modes opératoires sont décrit en détail dans la pharmacopée européenne.

### **4. Structure assurance qualité : [RPR,93]**

Dans l'industrie pharmaceutique, une structure assurance qualité regroupe :

- Un service conformité.
- Un service contrôle de la qualité.
- Un service validation.

#### **Service conformité :**

Son rôle est essentiellement en assurance de la qualité et en conséquence, il est chargé du suivi de toutes les actions relatives à la qualité au moyens d'audits, de maîtrise des documents. Il est aussi responsable de la libération des lots.

#### **Service contrôle de la qualité :**

Il s'agit du laboratoire de contrôle classique. Ce service doit définir un programme d'analyses, de telle façon que la qualité des matières premières, produits semi-couvrés, articles de conditionnement, zones de production, équipements et produits finis soient correctement contrôlés conformément aux BPL ( bonnes pratiques de laboratoire). Cela inclut tous les contrôles physiques, chimiques, biologiques et micro biologiques.

#### **Service validation :**

Il doit s'assurer que toutes les installations, les équipements et les systèmes de fluides sont systématiquement en conformité avec leurs spécifications de conception et de performance. De même, il doit s'assurer que tous les processus permettront d'obtenir des produits de la qualité requise.



## Chapitre IV : Généralités sur les normes ISO 9000

### 1. Historique : [DUR,98]

La première version des normes ISO 9000 est apparue en 1987, elles sont applicables à tout secteur économique, ces normes ont comme objet de standardiser les différents modèles d'assurance de la qualité existants.

La première révision de ces normes a été effectuée en 1994 (version 1994), afin de mieux satisfaire les besoins des utilisateurs.

La deuxième révision s'est effectuée en 1999 (version 2000). Cette nouvelle version orientée encore plus vers l'écoute du client et a pour objectif la reproductibilité d'un produit conforme en maîtrisant les processus clé.

### 2. ISO 9000 version 1994 : [INAPI,96]

La version 1994 comprend :

- L'ISO 8402 : qui donne les définitions des termes relatifs à la qualité et au système qualité.
- 137 exigences structurées dans 20 chapitres qui sont inspirés du cycle de vie d'un produit. Le tableau ci-dessous donne la répartition des 20 chapitres.

Tableau n° 3 : chapitres de la norme ISO 9000/1994.

Contrôle du système assurance qualité	Sous-système opérationnel	Sous-système de support
§ 4.1. Responsabilité de la direction. § 4.2. Système qualité. §4.5. Maîtrise des documents et des données. § 4.14. Actions correctives et préventives. § 4.17. Audits qualité interne	§ 4.3. Revue de contrat. § 4.4. Maîtrise de la conception. § 4.7. Maîtrise du produit fournit par le client. § 4.9. Maîtrise des processus. § 4.10. Contrôles et essais. § 4.12. Etats des contrôles et des essais. § 4.13. Maîtrise du produit non conforme. § 4.15. Manutention, stockage, conditionnement, préservation, et livraison. §4.16.Maîtrise des enregistrements relatifs à la qualité. § 4.19. Prestations associées.	§ 4.6. Achats. § 4.8. Identification et traçabilité du produit. § 4.11. Maîtrise des équipements de contrôle, de mesure et d'essai. §4.18.Formation. § 4.20. Techniques statistiques.

- Trois référentiels ayant un champ d'application différent :

**ISO 9001** : *Modèle pour l'assurance de la qualité en conception, développement, production, installation et prestations associées.*

C'est un modèle d'assurance qualité pour les entreprises qui conçoivent, développent, produisent, contrôlent, testent, installent et effectuent le service sur les articles.

**ISO 9002** : *Modèle pour l'assurance de la qualité en production, installation, et prestations associées.*

Ce modèle est un sous-ensemble de l'ISO 9001, et se différencie de ce dernier par le fait que la conception (recherche et développement ) est exclue.

Il est applicable aux entreprises n'ayant pas une activité de recherche et de développement (des entreprises de production ).

**ISO 9003** : *Modèle pour l'assurance de la qualité en contrôles et essais finaux.*

Ce modèle est également un sous-ensemble de l'ISO 9001, et se différencie de ce dernier par le fait que la conception et la production en sont exclues.

Il est applicable aux entreprises qui doivent uniquement contrôler et tester les articles, cas des sociétés commerciales, d'importation ou de distribution.

Le tableau ci-dessous illustre ces trois référentiels.

Tableau n° 4 : référentiels de la norme ISO 9000/1994.

Chapitres	ISO 9001	ISO 9002	ISO 9003
Responsabilité de la direction	*	*	*
Système qualité	*	*	*
Revue de contrat	*	*	*
Maîtrise de la conception	*		
Maîtrise des documents et des données	*	*	*
Achats	*	*	
Maîtrise du produit fournit par le client	*	*	*
Identification et traçabilité du produit	*	*	*
Maîtrise des processus	*	*	
Contrôles et essais	*	*	*
Maîtrise des équipements de contrôle et de mesure	*	*	*
Etats des contrôles et des essais	*	*	*
Maîtrise du produit non conforme	*	*	*
Actions correctives et préventives	*	*	*
Manutention, stockage, conditionnement, préservation et livraison	*	*	*
Maîtrise des enregistrements relatifs à la qualité	*	*	*
Audits qualité internes	*	*	*
Formation	*	*	*
Prestations associées	*	*	
Techniques statistiques	*	*	*

- Il est à noter que des normes d'appui appelées lignes directrices telles :  
*ISO 9000-1* : qui permet à un organisme de choisir parmi les trois référentiels celui qui convient le mieux à sa situation.  
*ISO 9000-2*, *ISO 9000-3*, etc... aide pour la mise en place des normes (voir tableau n° 5).

Tableau n° 5 : principales normes d'appui pour la mise en œuvre des normes ISO 9001, ISO 9002 et ISO 9003.

N° de la norme	Titre de la norme	N° de la norme	Titre de la norme
ISO 9000-2	Guide pour l'application de ISO9001/ISO9002/ISO9003	ISO 9004-3	Lignes directrices pour les produits issus de processus à caractère continu
ISO 9000-3	Guide pour l'application de l'ISO 9001 au développement, à la mise à disposition et à la maintenance du logiciel	ISO 9004-4	Lignes directrices pour l'amélioration de la qualité
ISO 9000-4	Guide de gestion du programme de sûreté de fonctionnement	ISO 10011-1	Guide pour les audits de qualité
ISO 9004-1	Conseils concernant le management de la qualité et les éléments du système qualité.	ISO 10011-2	Critères concernant la qualification pour les auditeurs de système qualité
ISO 9004-2	Lignes directrices pour les services	ISO 10011-3	Guide pour la gestion des programmes d'audit.

### 3. ISO 9000 version 2000 : [ISO,99]

Les normes ISO 9000 version 2000 seront publiées en décembre 2000. cette version est orientée vers :

- Une approche processus : il s'agit d'identifier, planifier et maîtriser les processus clés.
- L'écoute des clients afin de connaître leurs attentes et besoins, et leur satisfaction et/ou mécontentement.

Ces normes exigent une amélioration continue du système de management de la qualité.

L'approche de la présente norme est illustrée dans la figure 4 :

**L'approche processus :**

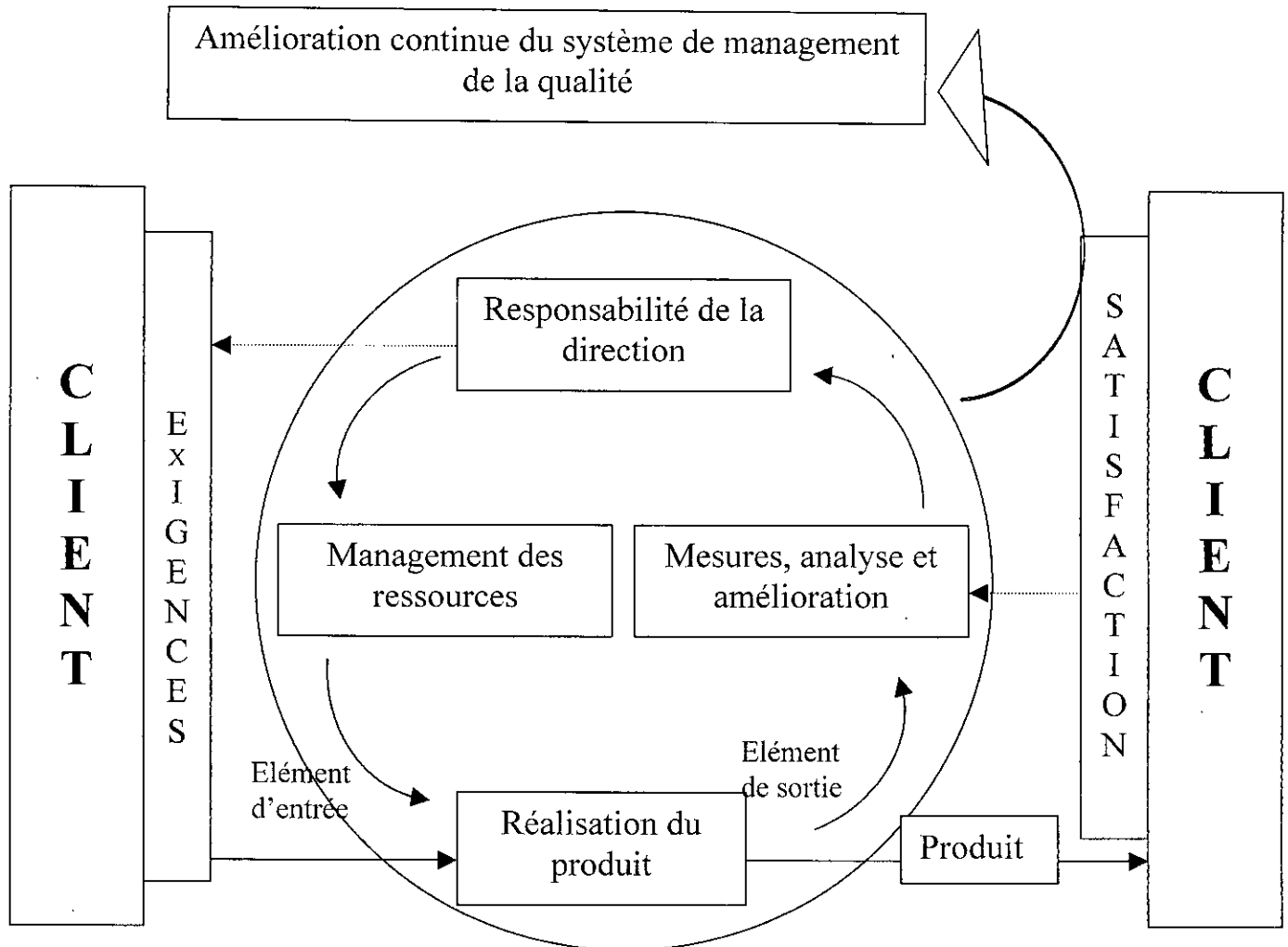


Fig. 4 : Modèle de l'approche processus

Avant la réalisation d'un produit, il est nécessaire de prendre en compte les exigences des clients qui constituent les éléments d'entrée à la réalisation. Après le lancement du produit l'entreprise analyse et mesure la satisfaction des clients et planifie ses objectifs suivant les résultats obtenus. Pour les réaliser l'entreprise doit mettre en œuvre tous les moyens humains et matériel nécessaire. On lance le produit de nouveau et le cycle est amélioré en continue.

**Structure des normes ISO 9000/2000 :**

La version 2000 comprend :

- L'ISO 9000 : qui spécifie le vocabulaire des systèmes de management de la qualité et en décrit les principes essentiels.
- L'ISO 9001 : qui spécifie les exigences relatives aux systèmes de management de la qualité structurées dans quatre chapitres.

Le tableau ci-dessous donne les différents chapitres constituant la norme ISO 9000/2000.

Tableau n° 6 : chapitres de la version de l'ISO 9000/2000.

<b>Responsabilité de la direction</b>	<b>Management des ressources</b>	<b>Réalisation du produit</b>	<b>Mesure, analyse et amélioration</b>
1.Engagement de la direction. 2.Ecoute client. 3.Politique qualité. 4.Planification. 5.Gestion. 6.Revue de direction.	1.Mise à disposition des ressources. 2.Réssources humaines. 3.Installations. 4.Environnement de travail.	1.Planification des ressources de réalisation. 2.Processus relatifs aux clients. 3.Conception et/ou développement. 4.Achats. 5.Activités de réalisation du produit. 6.Maîtrise des dispositifs de mesure et de surveillance.	1.Planification. 2.Mesures et surveillance. 3.Maîtrise des non-conformités. 4.Analyse des données. 5.Amélioration.

**Exclusions possibles :**

Lorsque l'organisme est décrit en termes de conception prédéfinie les exigences du paragraphe *conception et développement* ne s'appliquent pas.

Lorsque les exigences du client ou la nature du produit et/ou service rendent inapplicables certaines exigences concernant les processus spécifiés dans la présente norme, il est admis d'exclure de telles exigences.

- Des normes d'appui.

Tableau n° 7 : normes d'appui de la norme ISO 9000/2000.

N° de la norme	Titre de la norme
ISO 9004	Fournit des conseils sur les systèmes de management qualité y compris les processus d'amélioration continue.
ISO 19011	Fournit des lignes directrices sur la gestion et la réalisation des audits environnementaux et des audits qualité.

#### 4. Structure documentaire des normes ISO 9000 : [DUR,98]

Les documents qualité sont répartis sur quatre niveaux. Cette structure est représentée sous forme de pyramide.

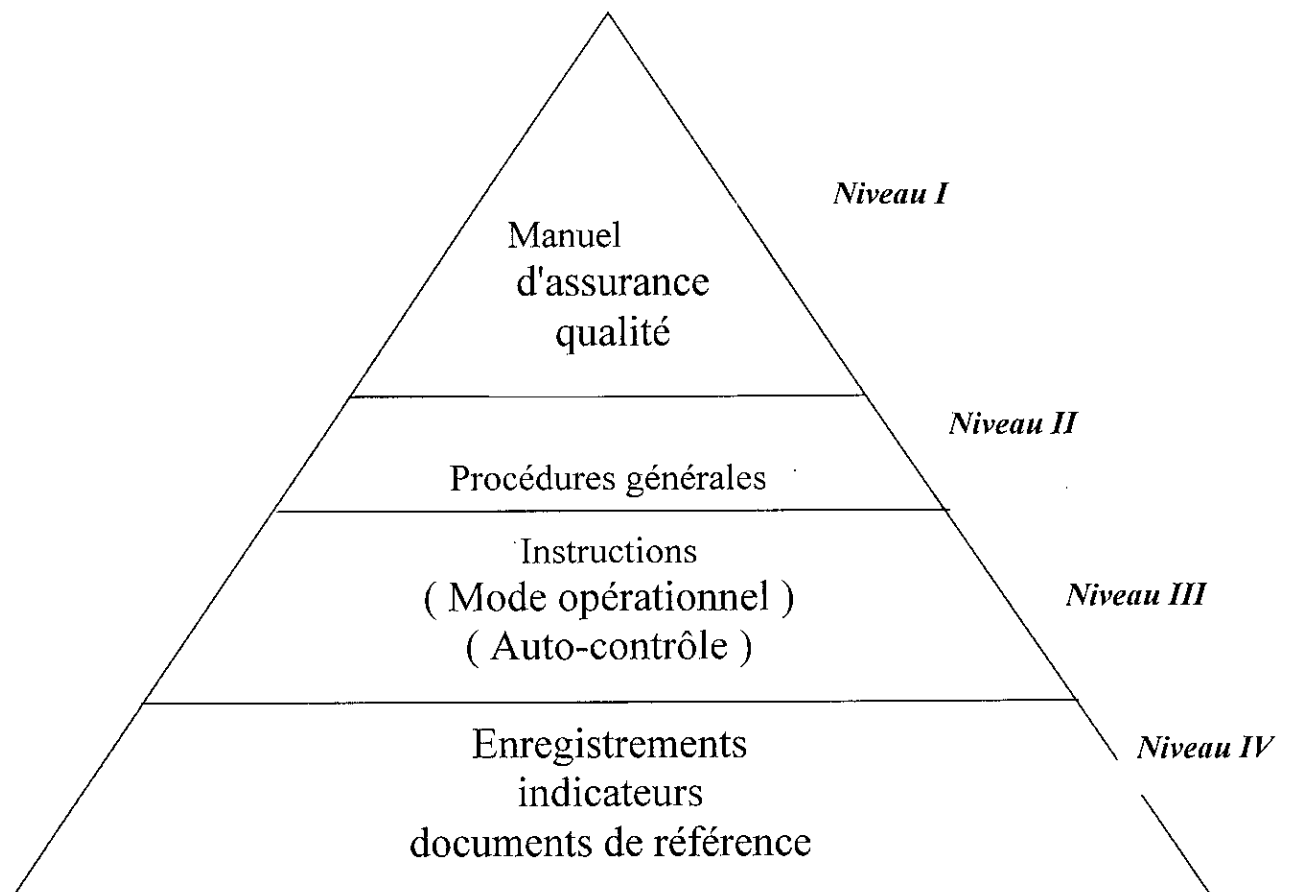


Fig. 5 : Pyramide documentaire.

- **Niveau I** : *Manuel qualité*

**Définition :**

" Document énonçant la politique qualité et décrivant le système qualité d'un organisme ".

Un manuel qualité peut porter sur la totalité des activités d'un organisme ou seulement une partie de celle-ci. Pour s'adapter aux besoins de l'organisme le degré de détail et la forme d'un manuel qualité peuvent varier. Il convient de distinguer entre un manuel de management de la qualité et un manuel d'assurance de la qualité.

**Manuel management de la qualité :**

Ce document peut contenir des informations d'ordre confidentiel. Il précise toute la documentation ayant une incidence sur la qualité. Il doit être le reflet de ce qui est fait réellement, quatre points sont abordés :

- La politique qualité ;
- Les responsabilités et pouvoirs de chaque personne dont le travail a une incidence directe sur la qualité ;
- Les procédures et les instructions en conformité avec le modèle choisi ;
- Les dispositions pour la mise à jour permanente du manuel.

**Manuel d'assurance de la qualité :**

Ce document, diffusable à l'extérieur de l'entreprise, énonce la politique qualité et décrit le système qualité. Pour des raisons de confidentialité il ne reprend qu'en partie le précédent. Il est destiné à rassurer le client.

- **Niveaux II et III : Procédures**

**Définition :**

Une procédure est un ensemble de règles écrites, elle comporte généralement l'objet et le domaine d'application d'une activité ; ce qui doit être fait, et qui doit le faire, quand et comment cela doit être fait, quels matériels, équipements et documents doivent être utilisés, et comment cela doit être maîtrisé et enregistré.

**Procédures organisationnelles (ou générales) :** ( Niveau II )

Ces procédures sont développées en fonction du contexte de l'entreprise (exemple : procédures pour les chapitres §4.3 et §4.20 ).

**Procédures opérationnelles, instructions, modes opératoires :** ( Niveau III )

A ce niveau, il s'agit de formaliser le savoir-faire de l'entreprise de manière à la rendre moins vulnérable face aux divers aléas qui peuvent surgir. Cela permet également de définir une rigueur de travail qui assurera la pérennité de la qualité proposée au client.

- **Niveau IV : Documents spécifiques (enregistrement, imprimés, indicateurs, ... )**

Les documents appartenant à ce niveau, sont utilisés au quotidien. Ils permettent de saisir le niveau de qualité réalisée.



## ***Chapitre V : La démarche de certification au sein de la filiale Pharmal.***

Pour mettre en œuvre son projet de certification, la filiale Pharmal a fait appel à un consultant d'un bureau d'étude français SERVIQUAL accrédité par l'AFAQ (Association Française pour l'Assurance de la Qualité ) dont le rôle est d'accompagner la filiale Pharmal dans sa démarche de certification.

Pour aboutir à la certification ISO 9002 et par la suite à une adaptation à la version ISO 9000/2000 un programme a été mis en oeuvre. Ce programme qui devait être lancé au mois d'avril de l'année 2000 a été reporté au début du mois de mai de la même année, il comprend 25 étapes divisées en 5 phases et s'étale sur une durée de 20 mois.

Le programme est illustré dans le tableau n° 8.

Tableau n° 8 : programme de certification.

Phase	Activités	Avr	mai	Juin	Juill	août	Sep	Oct	Nov	Déc	Jan	Fév	Mar	Avr	Mai	Juin	Juill	août	Sep	Oct	Nov
1	Création du comité de pilotage	■																			
2	Formation comité de pilotage	■																			
3	Formation rédaction des procédures	■																			
4	Déf politique/ engagement direction		■																		
5	Définition des objectifs		■																		
6	Organisation / missions		■																		
7	Réunion information personnel			■																	
8	Création groupes d'action qualité			■																	
9	Mise en place système qualité			■																	
10	Elaboration, rédaction manuel qualité			■	■	■	■	■	■	■	■										
11	Elaboration, rédaction procédures			■	■	■	■	■	■	■	■										
12	Formation aux audits			■	■	■	■	■	■	■	■										
13	Audits internes avant certification											■									
14	Actions correctives suite aux audits											■									
15	Revue de direction avant certification											■									
16	Mise en place du PAQ											■									
17	Dépôt demande certification											■									
18	Suivi du PAQ											■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
19	Audit de certification AFAQ													■							
20	Actions correctives / rapport AFAQ														■						
21	Certification ISO 9002															■					
22	Revue de direction																■				
23	Redéfinition des objectifs																	■			
24	Formation ISO 9001 : 2000																		■		
25	Adaptation aux exigences des nouvelles normes + certipharm																			■	■
		Phase 1			Phase 2						Phase 3				Phase 4				Phase 5		
		2000										2001									

### 1. Création du comité de pilotage :

Il s'agit de procéder à la création d'un comité de pilotage représentant l'ensemble du personnel en désignant au niveau de chaque fonction (structure) une ou plusieurs personnes, selon la complexité de celle-ci et le nombre de procédures existantes à son niveau.

Le comité de pilotage a pour missions l'élaboration et la rédaction du manuel qualité, des procédures et des fiches de poste.

### 2. Formation comité de pilotage :

Après la création du comité de pilotage, il est nécessaire de former ses membres :

- Aux exigences de la norme ISO 9000 dans le domaine qui les concerne.
- A la rédaction des différents documents (manuel qualité, procédures, fiches de poste ).

### 3. Formation rédaction des procédures : [PRO,99]


Cette étape consiste à former les membres du comité de pilotage à la rédaction des procédures.

#### Comment rédiger une procédure ?

- Page de garde :

Il est nécessaire :

- De respecter sur chaque page l'entête.

 <b>Groupe SAIDAL</b> <b>Filiale Pharmal</b> <b>Unité de Dar EL Beida</b>	<b>Titre de la procédure</b>		
	<b>Codification</b>	<b>Indice de révision</b>	<b>Page X/Y</b>
	<b>Date d'application</b>		X : numéro de la page Y : Nombre total de pages

**Fig. 6 :** Entête.

- D'établir la liste de tous les destinataires des procédures. Il s'agit de citer le nom des fonctions concernées (exemple : Directeur de la maintenance ).

- Le rédacteur ou le groupe de rédacteurs s'engagent en signant la procédure :

Tableau n° 9 : engagement des rédacteurs.

REDIGEE PAR :	VERIFIEE PAR :	APPROUVEE PAR :
NOM : DATE : VISA :	NOM : DATE : VISA :	NOM : DATE : VISA :

- Corps de la procédure :

Pour des raisons d'homogénéité, il convient de respecter l'ordre des paragraphes :

1. Objet.
2. Domaine d'application.
3. Documents de référence.
4. Définition spécifique à la procédure.
5. Contenu.
6. Synthèse des modifications.

Tableau n° 10 : Contenu de chaque paragraphe.

Paragraphes	Explications
Objet de la procédure	Il est défini par le titre.
Domaine d'application	Définir les personnes de l'entreprise, ou les produits, les activités qui sont concernés par le document.
Documents de référence	En première page de la procédure sont listées les références des documents auxquels il est fait appel pour rédiger la procédure.
Définitions spécifiques à la procédure	Il s'agit d'un lexique regroupant les mots techniques utilisés dans le texte et risquant de ne pas être connus de tous les lecteurs de la procédure.
Contenu	Il doit être complet, c'est-à-dire qu'il doit théoriquement permettre à une personne qui n'a jamais effectuée l'opération décrite de pouvoir la mener à bonne fin. Chaque fois qu'il est possible, il est particulièrement utile et efficace : <ul style="list-style-type: none"> <li>• D'expliciter par un schéma ou un tableau de circulation des documents, avec la responsabilité de chacun, plutôt que d'écrire une procédure.</li> <li>• De prévoir l'utilisation d'imprimés permettant de rendre automatique l'application de la procédure.</li> </ul>

Identification des procédures :

Les procédures du système qualité sont reconnues par leur code porté à l'entête de chaque page.

La codification d'une procédure nouvellement élaborée est à la charge du service assurance qualité.

**4. Définition politique / engagement du PDG ( Président Directeur Général ) : [INAPI,96]**

La direction qui a le pouvoir de décision doit définir et consigner par écrit sa politique en matière de qualité, il convient qu'elle tienne compte des points suivants :

- La politique qualité doit être clairement définie pour éviter toute confusion.
- La politique qualité doit être adaptée à l'organisme, à ses autres politiques, aux produits ou aux services offerts et au personnel.

**5. Définition des objectifs : [INAPI,96]**

Après avoir établi la politique qualité, il convient que la direction manifeste clairement et activement son engagement en faveur de la qualité et ce, de manière permanente, en se fixant des objectifs clairs consignés par écrit pour chaque fonction et niveau concerné au sein de l'entreprise. Cet engagement peut se concrétiser de la façon suivante :

- S'assurer que le personnel comprend bien et met en œuvre la politique qualité.
- Lancer, piloter et suivre la mise en œuvre de la politique qualité, y compris la mise en œuvre du système qualité.
- Fournir des ressources et une formation appropriées pour appuyer le développement et la mise en œuvre du système qualité.
- Ne pas accepter de dérogation à la politique qualité ou de gaspillage des ressources dans tous les domaines de l'organisme.

**6. Organisation / missions : [INAPI,96]**

Il s'agit de déléguer aux personnes de l'entreprise l'autorité appropriée. Il convient que :

- Cette autorité soit déléguée à ces personnes pour leur permettre de mener à bien les responsabilités qui leurs sont confiées.
- Les personnes aient pleinement conscience de leur autorité et de leur liberté de prendre les mesures qui s'imposent pour la qualité.
- Chacun au sein de l'entreprise doit être conscient et se sentir responsable de la réalisation des objectifs fixés et de la satisfaction des exigences pour la qualité.

L'organisation et la mission de chaque personne sont concrétisées par la rédaction des fiches de poste (voir tableau n° 11).

Tableau n° 11 : fiche de poste.

<p>○ <b>INTITULE DU POSTE :</b>  <i>Exemple :</i> Directeur administration et moyens généraux.</p> <p>○ <b>POSITIONNEMENT ORGANIQUE :</b>  Il s'agit de donner le supérieur hiérarchique du titulaire du poste suivant l'organigramme de l'entreprise.</p> <p>○ <b>MISSION :</b>  Il s'agit de donner la nature de l'activité que va assumer le titulaire du poste.</p> <p>○ <b>RESPONSABILITES / TACHES :</b>  Il s'agit :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• De donner la liste complète des différentes tâches effectuées par le titulaire du poste.</li> <li>• De la description des relations opérationnelles et fonctionnelles.</li> <li>• De l'implication du titulaire du poste au niveau de la qualité.</li> <li>• Niveau d'autonomie de décision.</li> </ul> <p>Il est nécessaire de prévoir des remplaçants en cas où le titulaire du poste est absent.</p> <p>○ <b>QUALIFICATIONS :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diplômes obtenus.</li> <li>• Domaine d'expérience.</li> <li>• Années d'expériences.</li> <li>• Langues étrangères.</li> </ul> <p>○ <b>COMPETENCES SPECIFIQUES :</b>  C'est les aptitudes particulières.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Morales.</li> </ul> <p>○ <b>PARAMETRES D'EVALUATION :</b>  Il est nécessaire de mettre en place un système pour évaluer le travail du titulaire du poste.</p>
---

### 7. Réunion information personnel : [HER,92]

Il s'agit d'une assemblée générale réunissant l'ensemble du personnel, présidée par le PDG (Président Directeur Général). Le but est d'informer le personnel sur l'engagement de la haute direction en faveur de la qualité en leur communiquant :

- La déclaration concernant la politique qualité.
- Les objectifs fixés.

Afin de les sensibiliser pour la qualité.

## 8. Création groupes d'action : [HER,92]

Il s'agit de désigner au niveau des différentes structures une ou plusieurs personnes, qui auront pour missions :

- La participation à :
  - La mise en place du système qualité.
  - L'élaboration et la rédaction du manuel qualité.
  - L'élaboration et la rédaction des procédures.
  - Aux audits internes.
  - L'audit de certification.
- L'exécution et le suivi des différentes actions correctives proposées suite aux audits.

Les groupes d'actions peuvent être constitués des membres du comité de pilotage.

## 9. Mise en place du système qualité : [HER,92]

La mise en place du système qualité qui succède à la phase de préparation, c'est-à-dire :

- Formation ( comité de pilotage ).
- Définition de la politique qualité.
- Définition des objectifs.
- Information personnel.

Consiste à :

- L'examen de la norme choisie et la vérification rapide de ce qui existe/manque dans les procédures et méthodes existantes pour satisfaire les exigences.
- Etablir la liste préliminaire des dispositions manquantes, avec enquêtes auprès des personnes concernées et enregistrement des opinions émises.
- Etablir la liste des procédures manquantes.
- Définir le cadre général du manuel qualité.

## 10. Elaboration, rédaction du manuel qualité : [INAPI,96]

Après la rédaction d'un manuel qualité pour le Groupe SAIDAL, un groupe de rédacteurs est chargé de rédiger un manuel qualité pour la filiale Pharmal en s'inspirant du manuel qualité du Groupe SAIDAL.

### Elaboration du manuel qualité :

Pour son élaboration, le manuel qualité peut :

- Etre une compilation directe des procédures du système qualité.
- Etre un regroupement ou une partie des procédures du système qualité.
- Etre une série de procédures relatives à des installations ou des applications spécifiques.

- Comporter plusieurs documents ou niveaux.
- Comporter un document principal commun et des annexes modulées.
- Présenter de nombreuses variantes éventuelles en fonction des besoins de l'organisme.

## **11.Elaboration, rédaction procédures : [PRO,99]**

### **Rédaction des procédures :**

C'est le comité de pilotage qui procède à la rédaction de toutes les procédures existantes au niveau des différentes fonctions.

### **Elaboration des procédures :**

#### Vérification et approbation des procédures :

- Le rédacteur ou le groupe de rédacteurs, s'engagent en signant la procédure en première page.
- Toutes les procédures doivent être visées dans la case prévue à cet effet par le service assurance qualité.

Le service assurance qualité doit avant d'apposer son visa, vérifier que :

- La procédure est conforme à la politique qualité.
- La procédure est rédigée conformément aux directives de la procédure des procédures (comment rédiger une procédure ).
- La procédure est cohérente avec les procédures du service ou des autres services traitant d'un sujet similaire ou d'un sujet connexe.
- Une procédure devient applicable lorsqu'elle a été approuvée par la Direction Générale ou l'autorité qu'elle a désignée.

#### Diffusion des procédures :

Après approbation de la procédure, le RAQ (responsable assurance qualité ) diffuse un exemplaire à tous les responsables désignés dans la liste de diffusion (établie à la page de garde ) et archive l'originale.

Chaque responsable est responsable de l'information, de la diffusion de la procédure au sein de son service et de la destruction de l'ancienne édition.

#### Gestion des procédures :

- Etat des procédures : Le service assurance qualité établit et tient à jour la liste des procédures applicables.
- Modification des procédures : Toute personne de l'entreprise peut proposer au rédacteur ou au responsable du service l'évolution d'une procédure au moyen de formulaires de proposition d'évolution. Les dispositions à appliquer lors d'une modification sont les mêmes que celles relatives à la première rédaction. Après la concertation avec le rédacteur ou le groupe de rédacteurs, toute modification d'une procédure nécessite :



- Un nouvel indice de révision.
- De nouvelles approbations internes.
- Une nouvelle diffusion.
- Archivage des procédures :
  - Chaque destinataire d'une procédure gère son archivage.
  - Tous les originaux et les propositions d'évolution acceptées sont archivés par le service assurance qualité.
- Application des procédures : Les responsables des divers services sont tenus de prendre toutes les dispositions utiles pour que les procédures soient intégralement et efficacement appliquées. La responsabilité du contrôle systématique et permanent incombe aux responsables des divers services intéressés.

Le service assurance qualité est chargé de vérifier périodiquement, au moyen d'audits de l'application intégrale et efficace des procédures. La fréquence des vérifications sera fonction des anomalies relevées.

## **12. Formation aux audits : [SUS,96]**

Le but est de former les auditeurs pour qu'ils mènent au mieux leur missions. Au cours d'un audit il s'agit de constater des faits et d'évaluer le SAQ (système assurance qualité).

L'auditeur évalue le SAQ en fonction des principes suivants :

- Conformité à la norme des procédures.
- Adéquation des procédures aux besoins de la clientèle et de l'entreprise.
- Conformité des revues et des audits.

L'audit du SAQ doit être :

- *Efficace* : Il s'agit
  - De donner une évaluation fiable représentative et documentée du SAQ.
  - De motiver les responsables à déclencher des actions correctives.
  - De sensibiliser le personnel à la qualité.
- *Efficient* : c'est-à-dire chercher le meilleur rapport coûts et résultats.
- *Pratique* : ne causant qu'un minimum de gêne aux opérations et aux opérateurs.

### Les principales phases d'un audit :

L'audit comprend cinq phases principales :

- Planification de l'audit.
- Etude de la documentation.
- Analyse, évaluation et vérification sur place.
- Rapport de l'audit.
- Suivi de l'audit.

- Phase 1 : Planification de l'audit.

Il s'agit :

- De déterminer les priorités.
  - De déterminer la méthodologie à suivre.
  - De déterminer les documents à consulter.
  - D'établir la liste des personnes à voir.
  - De convenir de la répartition des tâches entre les auditeurs.
- Phase 2 : Etude de la documentation.

Il s'agit pour les auditeurs d'obtenir sur place des preuves objectives et tangibles. Pour ce faire il doit pouvoir s'appuyer sur des documents qui déclarent :

- Ce qui a été planifié suite à l'exigence de la clientèle.
  - Ce qui a été exécuté.
  - Ce qui a été contrôlé.
  - Ce qui a été entrepris pour corriger les problèmes.
- Phase 3 : Analyse, évaluation et vérification sur place.

Les informations obtenues au cours de l'audit, soit par l'examen de documents ou sur place sont analysées au fur et à mesure de leur collecte afin de déceler les anomalies et dysfonctionnements existants.

- Phase 4 : le rapport de l'audit.

Tenant compte de l'échéancier du plan, l'équipe d'auditeurs se réunit pour consolider ses analyses et pour préparer le rapport et sa présentation à la direction assurance qualité.

Généralement le rapport est d'abord présenté oralement et discuté. Il comprend les points suivants :

- Un rapport de l'objectif et du domaine d'application de la mission.
- La présentation d'une vue d'ensemble de l'état du SAQ audité. Il convient de commencer par une description générale des aspects positifs avant d'indiquer les zones de faiblesses.
- La présentation détaillée des non-conformités (NCR) qui peuvent être majeurs ou mineurs. Chaque NCR est traitée individuellement.

L'auditeur présentera les points suivants :

- Description de la NCR (quoi, combien, où, quand, ...).
- Apport des preuves tangibles.
- Explication de la NCR (référence à l'exigence non observée, éventuellement l'impact sur la qualité du produit et/ou de l'entreprise, etc.).
- Justification de la catégorie de la NCR (majeure ou mineure).
- Discussion du plan d'actions correctives.
- Propositions concernant le suivi de l'audit pour constater si les corrections ont été faites et si elles sont efficaces.

- Discussion des propositions, du suivi d'audit ou de toute autre action qu'il convient de prévoir.
- Phase 5 : Le suivi de l'audit.

L'audit n'est terminé qu'avec le constat que toutes les NCR ont été résolues et quand l'efficacité des corrections a été prouvée. Les auditeurs n'ont pas besoin de refaire un audit complet, puisqu'ils se concentrent sur les NCR majeures.

### **13. Audit interne avant certification : [HER,92]**

C'est un audit à blanc. Il s'agit de vérifier au niveau des différentes structures que les procédures sont adaptées aux différentes opérations et actions existant dans chaque structure et cela avant le dépôt de la demande de certification.

### **14. Actions correctives suite aux audits : [HER,92]**

Après avoir effectué l'audit et décelé les différentes NCR, il convient de procéder aux actions correctives, afin de les éliminer et de s'assurer qu'elles sont corrigées. Il s'agit de :

- Faire respecter une procédure satisfaisante.
- De changer une procédure mal adaptée.
- De créer une procédure faisant défaut.
- Une combinaison de ce qui précède.

### **15. Revue de direction avant certification : [INAPI,96]**

#### Définition :

*C'est l'évaluation formalisée, effectuée par la direction au plus haut niveau, de l'état et de l'adéquation du système qualité par rapport à la politique qualité et à ses objectifs.*

La direction qui a pouvoir de décision, doit faire une revue du système qualité pour assurer qu'il demeure constamment approprié et efficace afin de satisfaire aux exigences de la norme ainsi qu'à la politique qualité et ses objectifs.

Il s'agit de vérifier si les actions correctives ont bien été mises en œuvre et que toutes les anomalies ont été éliminées et cela avant le dépôt de la demande de certification.

### **16. Mise en place du PAQ (plan assurance qualité) : [HER,92]**

Il s'agit d'exécuter tout ce qui a été écrit, c'est-à-dire :

- La diffusion du manuel qualité.
- La diffusion des procédures.

Au niveau de toutes les structures de l'entreprise, afin d'informer et de sensibiliser le personnel aux différentes procédures qui les concerne.

### **17. Dépôt demande certification : [SUS,96]**

Une fois le système assurance qualité est élaboré et mis en œuvre, l'entreprise adresse à l'organisme certificateur ( AFAQ ) une demande de certification, afin que le certificateur accompagné de ses collaborateurs effectuent un audit de certification. Des documents tels que le manuel qualité, procédures concernant les fonctions critiques,... sont généralement joints à cette demande.

### **18. Suivi du PAQ (actions d'amélioration) :**

Après la diffusion des différents documents, il s'agit de vérifier si :

- Le manuel qualité est adapté aux besoins de l'entreprise.
- Les procédures sont adaptées aux fonctions existantes au niveau des différentes structures.

Et de procéder par la suite à des actions d'améliorations afin de résoudre les problèmes décelés précédemment.

### **19. Audit de certification AFAQ : [HER,92]**

Après le dépôt de la demande de certification, les experts de l'AFAQ procèdent à l'audit pour l'évaluation du système assurance qualité de l'entreprise et vérifient s'il est conforme aux normes du modèle choisi.

Avant la réalisation de l'audit, les auditeurs :

- Procèdent à l'examen de la documentation de l'entreprise, principalement :
  - Le plan qualité.
  - Le manuel assurance qualité.
  - Les procédures.
- Définissent les personnes à interroger, les activités à vérifier, les dates pour l'exécution des audits et la politique générale à adopter.

### **20. Actions correctives / rapport AFAQ :**

Les actions correctives sont déclenchées suivant les résultats du rapport établi par les experts de l'AFAQ.

Il convient de s'assurer de la mise en œuvre et l'efficacité de ses actions afin que toutes les NCR soient éliminées avant d'effectuer un deuxième audit.

### **21. Certification ISO 9002 : [SUS,96]**

Une fois que le certificateur et ses collaborateurs s'assurent que le système assurance qualité de l'entreprise est conforme aux exigences du modèle de la norme choisi, l'organisme certificateur délivre le certificat ISO 9002 et l'enregistre auprès de l'organisme national compétent ( *Institut Algérien de Normalisation et de Propriété Industrielle INAPI* ).

## **22.Revue de direction : [INAPI,96]**

Des revues de direction après l'obtention du certificat sont fréquemment effectuées. Ces revues comportent sur ce qui suit :

- La structure organisationnelle, y compris l'adéquation des besoins en personnel et en autres moyens.
- La structure et le niveau de mise en œuvre du système qualité.
- La qualité obtenue du produit fini ou du service, par rapport aux exigences de qualité.
- L'information basée sur les retours d'informations de l'acheteur, d'informations internes (rapport d'audits ), les performances des processus et les performances du produit.

## **23.Redéfinitions des objectifs :**

L'entreprise doit redéfinir ses objectifs en prenant en compte les résultats des revues de direction et les différents résultats concernant la qualité des produits et/ou des services fournis.

## **24.Formation ISO 9001 / 2000 :**

Cette étape consiste à former le personnel à la nouvelle version de la norme ISO 9000 afin de s'adapter aux nouvelles exigences, mais quand on sait que cette version est différente de la version 1994 du point de vu de sa structure et de l'approche utilisée, on se pose la question suivante :

Comment pourra-t-on effectuer cette adaptation ?

A ce jour au niveau de la filiale Pharmal seule la première étape a été réalisée à savoir la création des comités de pilotage.

Actuellement le projet est en attente et cela pour un éventuel changement de stratégie, car la filiale Pharmal va probablement opter pour la certification ISO 9000 version 2000 mais en réduisant le champ d'action à une seule de ces unités.

## Chapitre VI : Outils statistiques.

### 1. Notions fondamentales : [DUR,98]

#### Causes communes et causes spéciales :

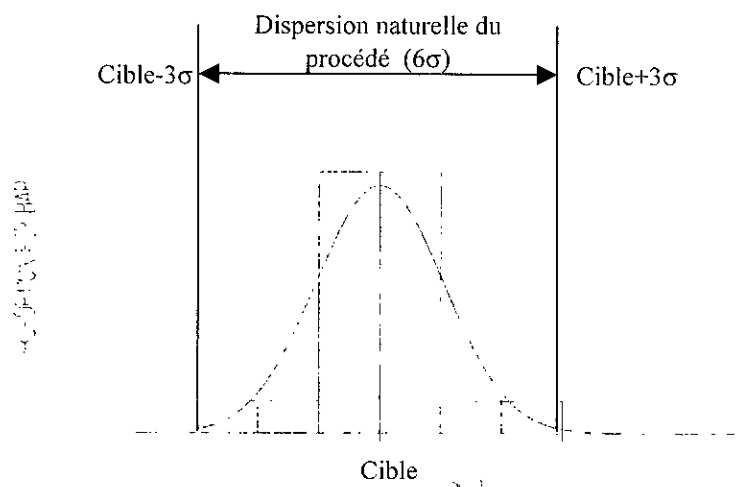
- Causes communes : ce sont les nombreuses sources de variations difficilement maîtrisables qui sont toujours présentes à des degrés divers dans différents procédés. L'ensemble de ces causes forme la variabilité intrinsèque du procédé.
- Causes spéciales : ce sont les causes de dispersion identifiables, souvent irrégulières et instables, et par conséquent difficiles à prévoir.

### 2. Cartes de contrôle : [DUR,98] ; [BAI,80] ; [LAM,98]

#### Définitions :

- Carte  $\bar{X}$  : appelée aussi carte pour la moyenne, c'est un graphique sur lequel sont pointées les valeurs des moyennes des échantillons successifs prélevés du procédé de fabrication et reliées entre elles en préservant l'ordre chronologique de prélèvement.
- Carte  $R$  : appelée aussi carte pour l'étendue, c'est un graphique sur lequel sont pointées les valeurs des étendues des échantillons successifs prélevés du procédé de fabrication et reliées entre elles en préservant l'ordre chronologique des prélèvements.

#### Limites naturelle d'un procédé :



**Fig. 7 :** Limites naturelles

$$P(\text{Cible} - 3\sigma \leq X \leq \text{Cible} + 3\sigma) = 0.9974$$

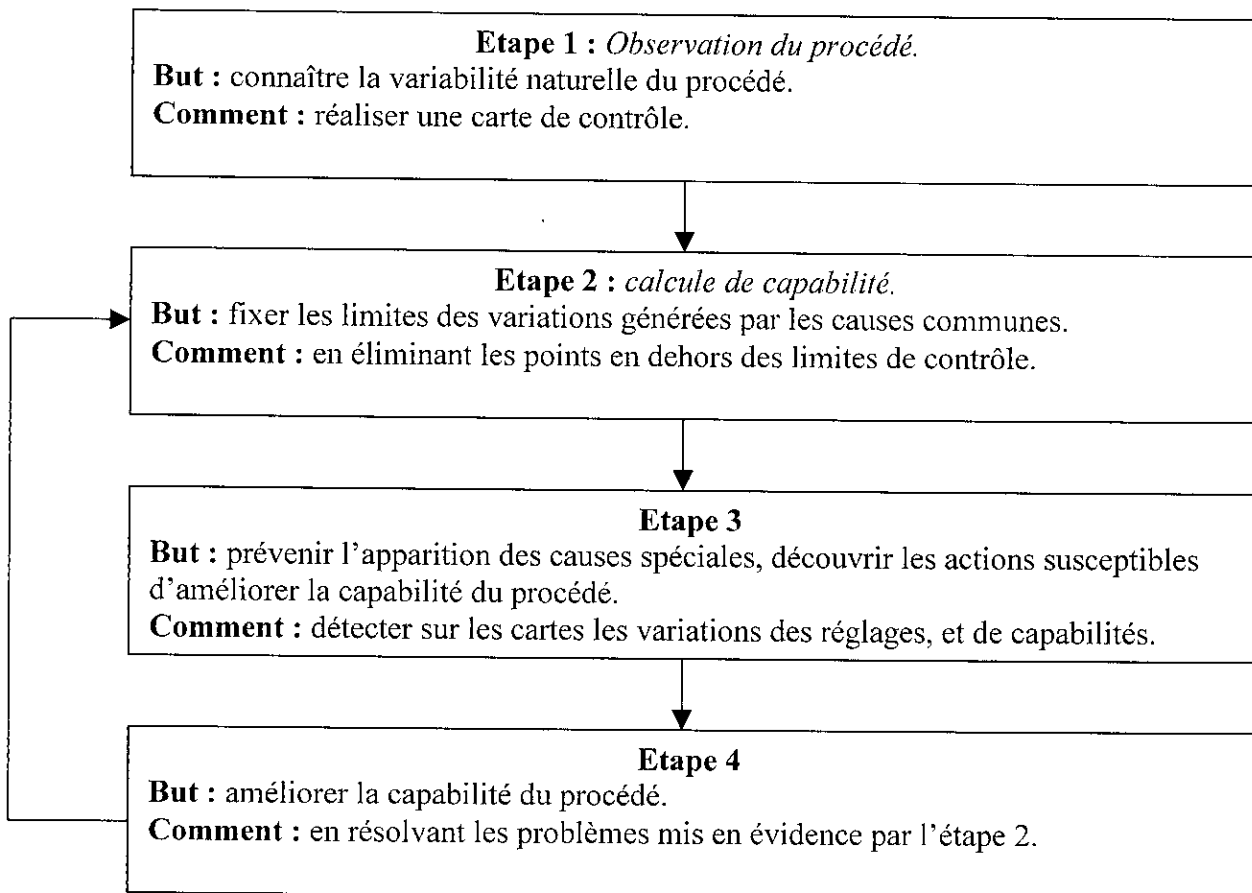
**Mise en place des cartes de contrôle :**

Fig. 8 : Mise en place des cartes de contrôle.

**Calcul des cartes de contrôle :**

- Prélever des échantillons de taille  $n$  à des fréquences bien déterminées.
- Calculer l'étendue pour chaque échantillon :  $R = X_{\max} - X_{\min}$ .

$X_{\max}$  : valeur maximale prise par la caractéristique considérée.

$X_{\min}$  : valeur minimale prise par la caractéristique considérée.

- Calculer la moyenne des étendues :  $\bar{R} = \frac{\sum_{i=1}^m R_i}{m}$

$m$  : nombre d'échantillons.

$R_i$  : étendue calculé pour chacun des échantillons.

- Les limites de contrôle :

Tableau n° 12 : limites de contrôle.

Carte $\bar{X}$		Carte R	
$LSC = Cible + A_2\bar{R}$	(VI-1)	$LSC = D_4\bar{R}$	(VI-3)
$LIC = Cible - A_2\bar{R}$	(VI-2)	$LIC = D_3\bar{R}$	(VI-4)

$A_2, D_3, D_4$  : coefficients utilisés pour calculer les limites des cartes de contrôle, ils sont déterminés en fonction de la taille de l'échantillon  $n$ . (voir annexe F)

**Calcul de la proportion de défectueux :**

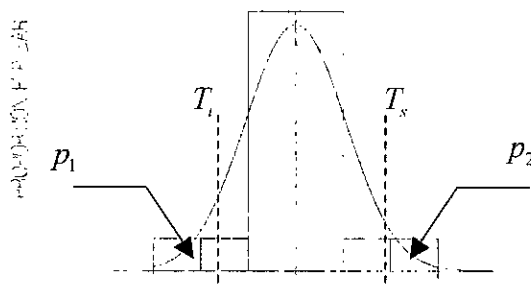
- Calculer la moyenne pour chaque échantillon :  $\bar{X} = \frac{\sum_{i=1}^n X_i}{n}$

$X_i$  : valeurs prise par la caractéristique considérée.

$n$  : taille de l'échantillon.

- Calculer la moyenne des moyennes :  $\bar{\bar{X}} = \frac{\sum_{i=1}^m \bar{X}_i}{m}$

$m$  : nombre d'échantillon.



**Fig. 9 : Proportion de défectueux**



- Calculer la proportion  $p$  :

$$p = p_1 + p_2 = 1 - P\left(\frac{T_i - \bar{X}}{R/d_2} \leq z \leq \frac{T_s - \bar{X}}{R/d_2}\right) \quad (VI-5)$$

$T_i$  : spécification inférieure.  $T_s$  : spécification supérieure.  $d_2$  : coefficient fonction de la taille de l'échantillon  $n$ . (voir annexe F)

### 3. La capabilité : [DUR,98]

#### Définition :

La capabilité se mesure par le rapport entre la performance demandée et la performance réelle d'une machine ou d'un procédé.

Elle permet de mesurer la capacité d'une machine ou d'un procédé à réaliser des pièces dans l'intervalle de tolérance fixé par le cahier des charges.

Nous distinguons deux types de capabilité :

- La capabilité procédé.
- La capabilité machine.

#### Capabilité procédé :

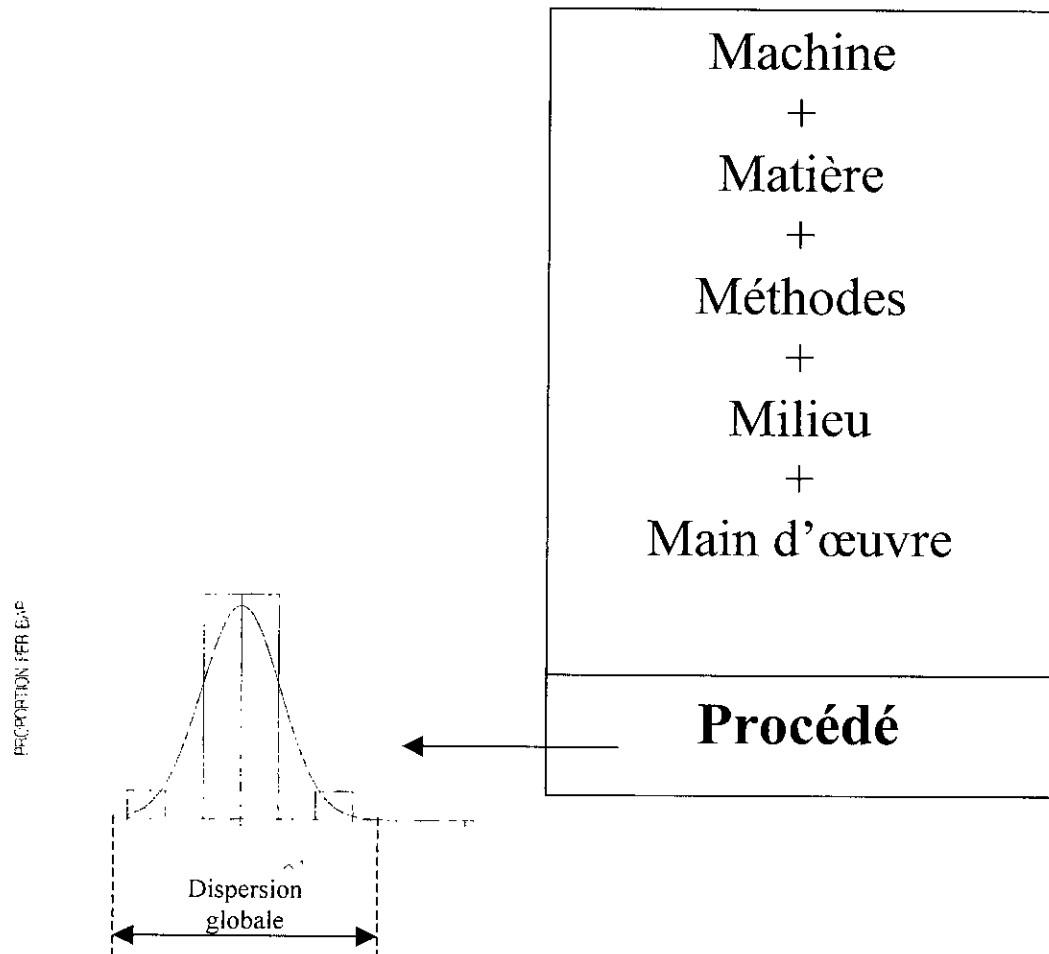


Fig. 10 : Les 5 M d'un procédé

Un procédé peut être caractérisé par 5 paramètres appelés les 5 M :

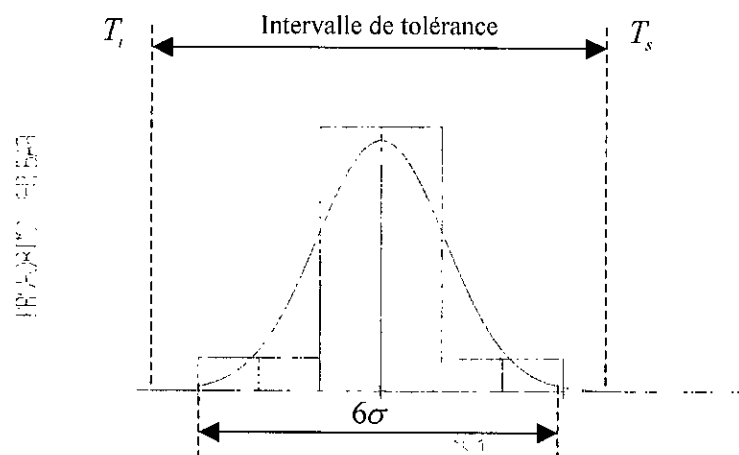
- Milieu.
- Matière.
- Méthodes.
- Machine.
- Main d'œuvre.

La dispersion globale traduit les influences des 5 paramètres sur le procédé. Nous distinguons deux indicateurs de capabilité procédé à savoir :

- Capabilité intrinsèque du procédé  $C_p$ .
- Indicateur de dérèglement  $C_{pk}$ .

- Capabilité intrinsèque du procédé ( $C_p$ ) :

Cet indicateur compare la performance attendue du procédé (intervalle de tolérance) et la performance obtenue (la dispersion).



**Fig. 11** : L'indicateur  $C_p$

Il est calculé par la formule suivante :  $C_p = \frac{IT}{6\sigma}$  (VI-6)

$IT$  : intervalle de tolérance.

$\sigma$  : écart-type.

- Indicateur de dérèglement  $C_{pk}$  :

Cet indicateur tient compte du dérèglement du procédé par rapport à la valeur cible, il compare les deux distance  $D_1$  et  $D_2$  (voir figure 14 ).

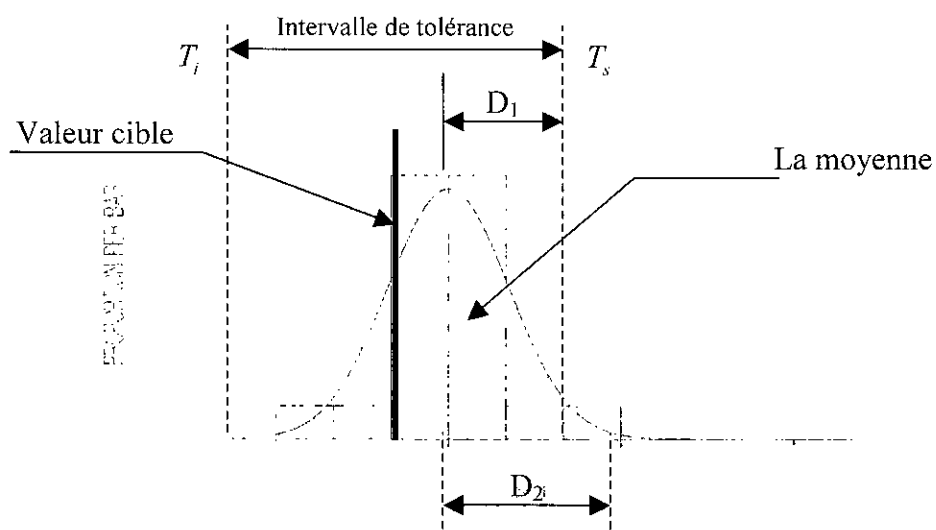


Fig. 12 : Procédé dérèglé du côté supérieur à la moyenne.

$$C_{pk} = \frac{D_1}{D_2} = \frac{Dist(\bar{X}, Lpp)}{3\sigma} \quad (VI-7)$$

avec :  $Lpp$  : la limite la plus proche ( $T_i$  ou  $T_s$ ).

$\sigma$  : écart-type.

**Capabilité machine :**

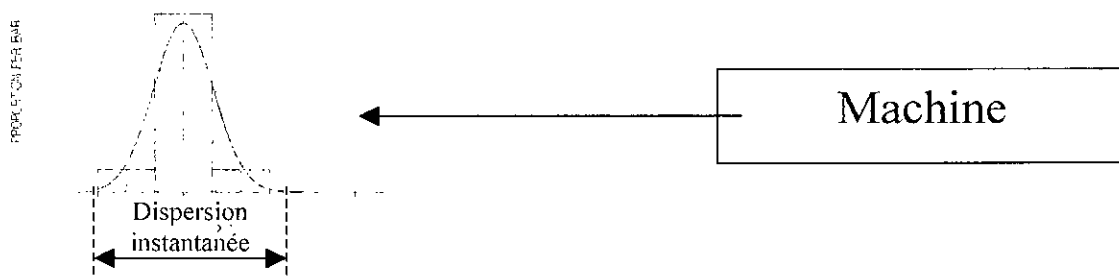


Fig. 13 : Capabilité machine.

La capacité machine prend en compte la dispersion instantanée due à la machine, elle est calculée par la méthode suivante :

- Prélever un échantillon de taille  $n$  assez grande ( $n > 50$ ).
- Calculer l'écart-type empirique  $s$  :

$$s^2 = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2.$$

$X_i$  :  $i^{\text{ème}}$  valeur prise par la caractéristique considérée.

$\bar{X}$  : la moyenne.

$n$  : taille de l'échantillon.

$s$  : écart type empirique.

- Calculer  $C_m$  l'indicateur comparant l'intervalle de tolérance et la dispersion instantanée.

$$C_m = \frac{IT}{6s} \quad (VI-8)$$

$IT = T_s - T_i$  : intervalle de tolérance.

$s$  : écart type empirique.

- Calculer  $C_{mk}$ , l'indicateur qui prend en compte le dérèglement de la machine.

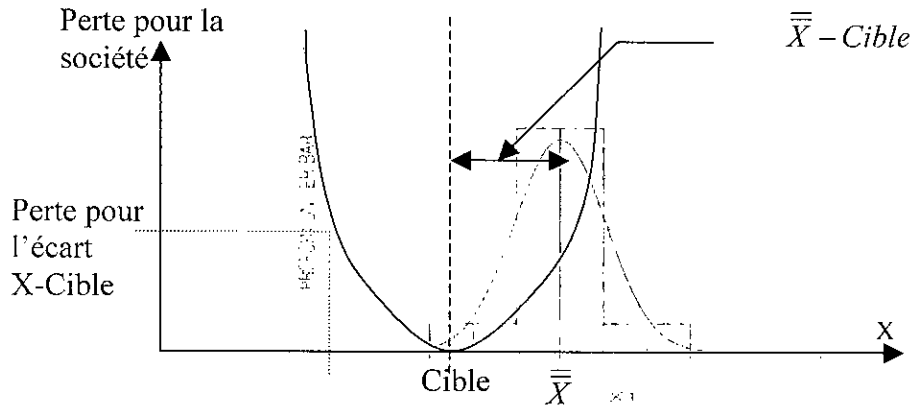
$$C_{mk} = \frac{Dist(\bar{X}, Llpp)}{3s} \quad (VI-9)$$

avec :  $Dist(\bar{X}, Llpp)$  : distance entre la moyenne et la limite la plus proche.

**L'indicateur lié à la cible  $C_{pm}$  :**

Cet indicateur tient compte à la fois de la dispersion et du décentrage, son objectif est de donner une image globale du procédé par un seul indicateur.

L'indicateur  $C_{pm}$  est basé sur la fonction perte de TAGUCHI.



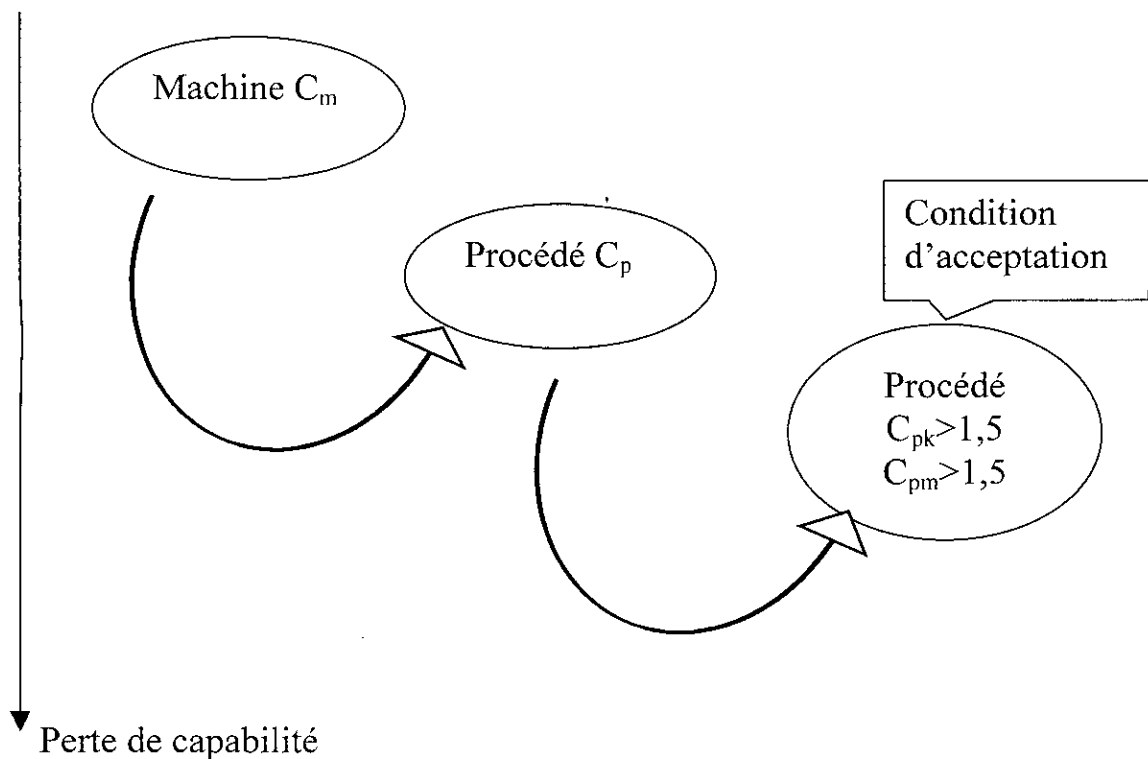
**Fig. 14 :** L'indicateur  $C_{pm}$

- La fonction perte de TAGUCHI :  $L = K(\bar{X} - Cible)^2$ .  
 $K$  : coefficient.  
 $\bar{X}$  : la moyenne.
- Perte moyenne pour un lot de moyenne  $\bar{\bar{X}}$  et d'écart-type  $\frac{\bar{R}}{d_2}$  est :

$$L = K \left( \left( \frac{\bar{R}}{d_2} \right)^2 + (\bar{\bar{X}} - Cible)^2 \right)$$

- Calcul de  $C_{pm}$  :

$$C_{pm} = \frac{IT}{6\sqrt{\sigma^2 + (\bar{\bar{X}} - Cible)^2}} = \frac{C_p}{\sqrt{1 + 9(C_p - C_{pk})^2}} \quad (VI-10)$$

**Interprétation des chutes de capacité :****Fig. 15 :** Perte de capacité

- La chute de capacité entre  $C_m$  et  $C_p$  traduit l'instabilité du procédé. Comme nous l'avons évoqué précédemment, un procédé peut être caractérisé par les 5M, la chute de capacité entre ces deux indicateurs peut être expliquée par le fait que les quatre paramètres autres que la machine (matière, main d'œuvre, méthodes et milieu) influent très significativement sur le procédé. Si on arrive à maîtriser ces quatre paramètres c'est-à-dire stabiliser le procédé, la dispersion globale sera proche de la dispersion instantanée et donc  $C_p$  sera proche de  $C_m$ .
- La chute de capacité entre  $C_p$  et  $C_{pk}$  est essentiellement due à des problèmes de dérèglement, cette chute nous renseigne sur la présence d'un décalage de la moyenne par rapport à la cible.

## **Chapitre VII : Application au procédé de fabrication du PARALGAN**

Pour notre application, nous avons anticipé sur le programme de la démarche de certification. Nous nous sommes intéressés à l'atelier des formes sèches, plus particulièrement au procédé de fabrication du Paralgan. Il s'agit d'une vérification de ce qui existe/manque dans les procédures et méthodes de contrôle existantes au moyen d'un diagnostic qualité, ainsi qu'une étude de capacité du procédé pour satisfaire les exigences.

### **1. Description du procédé :**

#### **Le flux de production :**

Le flux de production comprend quatre phases à savoir :

- Réception des matières premières.
- Préparation du mélange.
- Compression du grain.
- Conditionnement des comprimés.

Voir (figure 16)

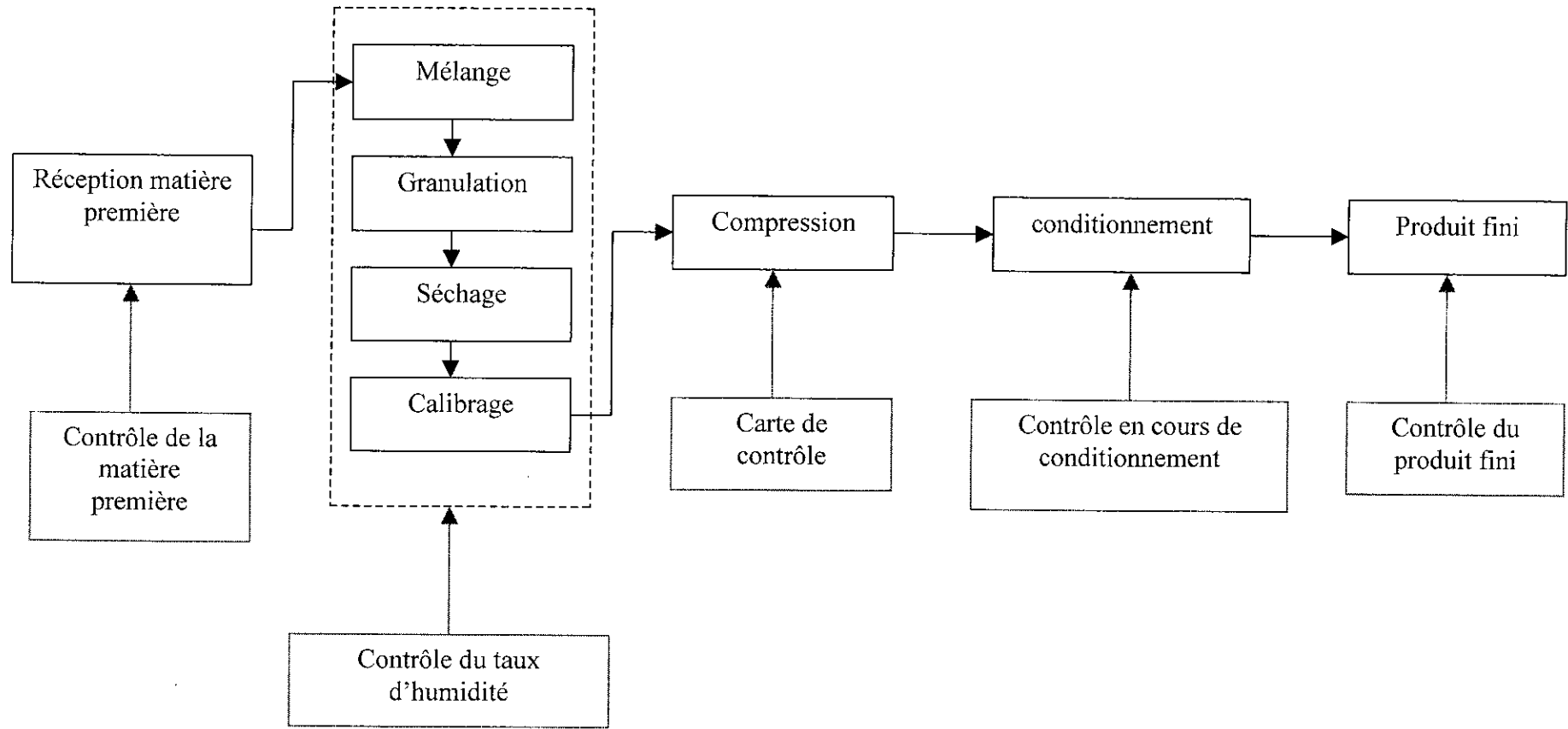


Fig. 16 : Flux de production.



- Réception des matières première :

Après la réception des matières premières (principes actifs, excipients) et les articles de conditionnement (primaires et imprimés), elles sont stockées dans une zone de quarantaine en attente de contrôle. Si le contrôle s'avère concluant, les matières sont recensées en leur attribuant un numéro de contrôle et stockées dans le magasin.

- Préparation du grain :

Une fois que la direction de production délivre un ordre de fabrication appelé feuille de route (elle indique toutes les quantités standards de matières premières et articles de conditionnement nécessaire à la réalisation d'un lot du produit (Paralgan) ainsi que leurs numéros de contrôles respectifs) (voir annexe E), les matières sont acheminées vers l'atelier, on procède alors à la préparation du grain. Cette phase comprend cinq étapes à savoir :

- Préparation de la solution liante.
- Mélange des poudres.
- La granulation.
- Le séchage.
- Le calibrage.

Voir (figure 17 )

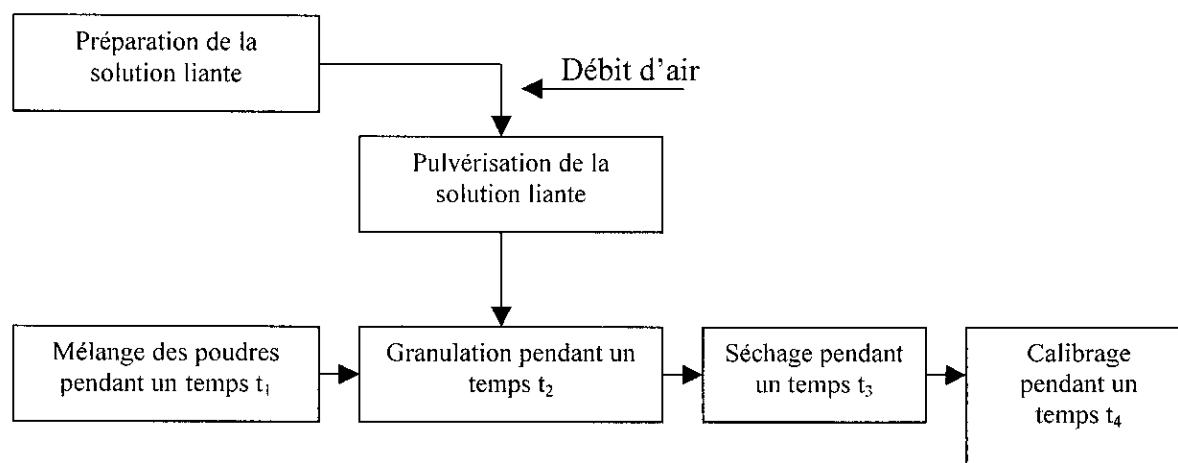


Fig. 17 : Préparation du mélange.

- Préparation de la solution liante :

Dans une cuve thermostatée, on agite jusqu'à dissolution de l'eau purifiée avec un excipient.

- Mélange des poudres :

Après avoir rempli la cuve de chargement par les différentes poudres (principe actif, excipients), on lance l'opération mélange. Elle est effectuée pendant un temps  $t_1$ .

- La granulation :

Consiste à pulvériser la solution liante qui est pompée de la cuve avec un jet d'air. Cela pour une durée  $t_2$ , de façon à obtenir des grains.

- Le séchage :

Le mélange est séché avec de la vapeur pendant une durée  $t_3$ , de façon à avoir un taux d'humidité compris entre 2% et 3%.

- Le calibrage :

Consiste à calibrer le mélange, de façon à obtenir un mélange homogène en matière de texture des grains. Cela pour une durée  $t_4$ .

Il est à noter que l'unité de Dar El Beida a acquis un équipement de préparation du mélange de grain (GLATT) en 1998, intégrant les quatre opérations ; mélange des poudres, granulation, séchage et calibrage (voir figure 17).

- Le premier problème que nous avons enregistré est que l'opération de calibrage ne se fait pas, vu que le personnel ne maîtrise pas l'utilisation de cet équipement.
- Le deuxième problème que nous avons enregistré est que la méthode de préparation du grain existant actuellement n'est pas optimisée par le centre de recherche et de développement.

- Compression du grain : [HIR,87]

La compression du grain passe par quatre phases :

- L'alimentation.
- L'arasage.
- La compression proprement dite.
- L'éjection du comprimé.

Voir (figure 18 et figure 19 )

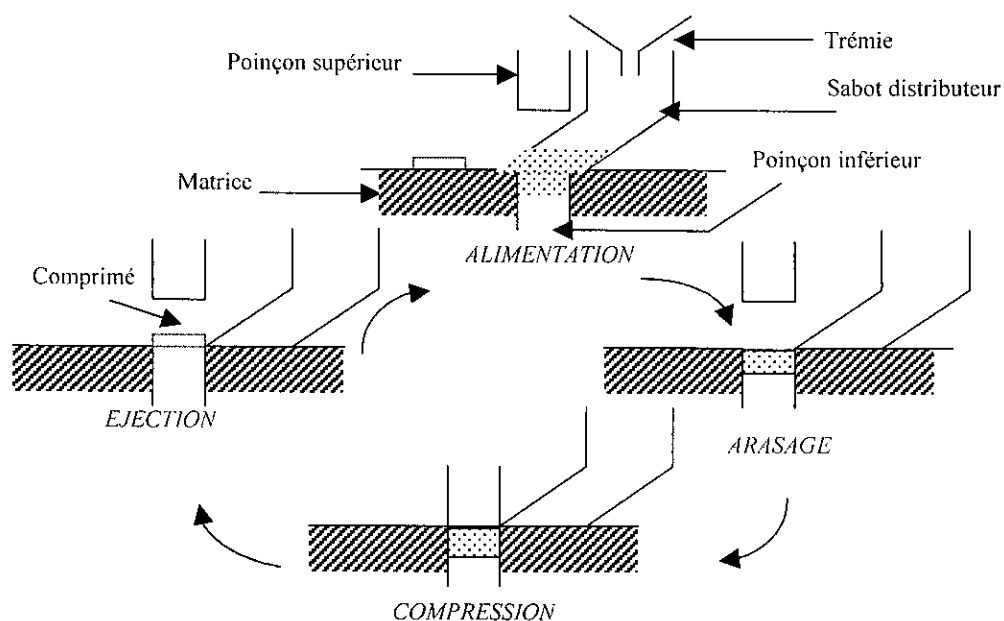


Fig. 18 : Schéma simplifié des quatre phases de la compression. [HIR,87]

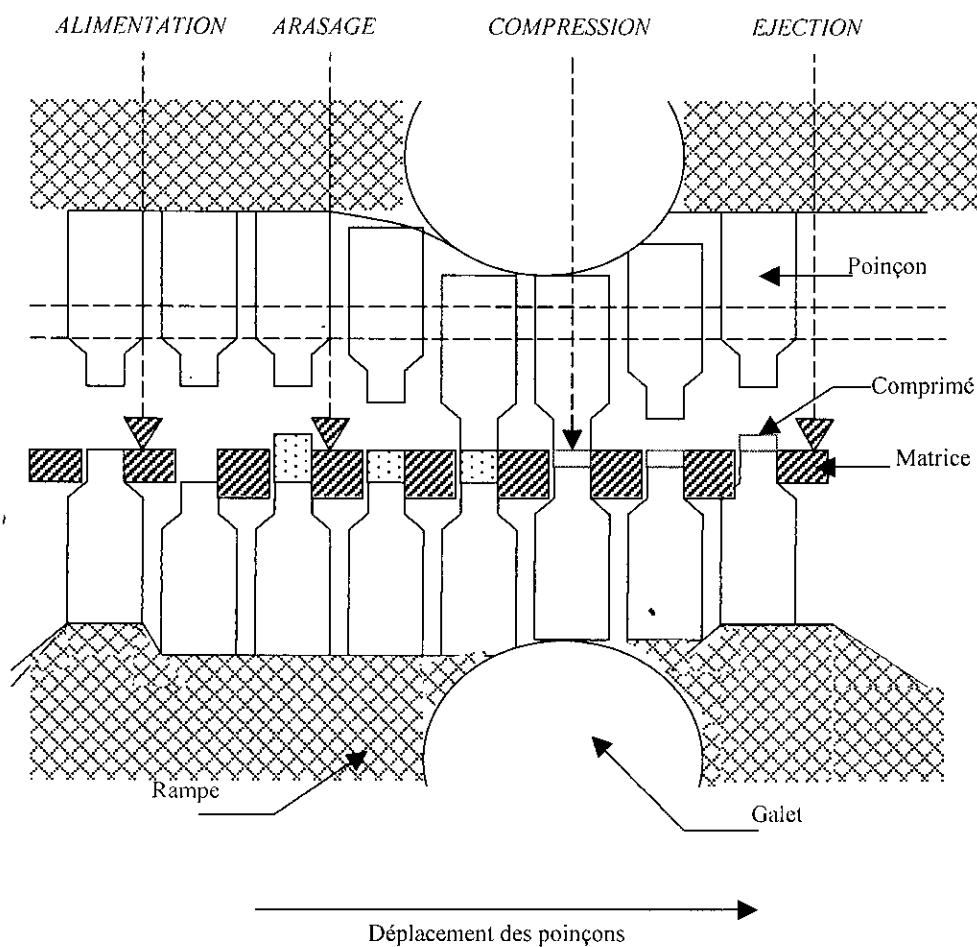


Fig. 19 : Vue de profil de la machine comprimeuse. [HIR,87]

### **La compression :**

La machine comprimeuse utilisée pour la compression du grain est une machine rotative acquise en 1993, elle comporte une matrice rotative constituée de 32 poinçons.

Phases de compression :

- L'alimentation de la chambre à compression se fait à l'aide du sabot distributeur.
- L'élimination de l'excès de poudre par arasage, le sabot est fixe, le mouvement rotatif de la matrice permet au sabot d'araser l'excès de poudre.
- La compression proprement dite qui est obtenue par le passage des poinçons entre les deux galets d'acier, qui les obligent à se rapprocher en exerçant une forte pression qui n'est pas brutale mais progressive.
- L'éjection du comprimé : le poinçon inférieur s'élève et amène le comprimé au niveau supérieur de la matrice.

### **Le réglage :**

- La position des poinçons aux différents postes est réglée au moyen de rampes fixes.
- Le réglage du poids (volume de la chambre de compression) se fait en ajustant la position de la rampe de guidage inférieure à l'endroit où le système matrice-poinçons passe au poste remplissage.
- L'ajustement de la dureté se fait en réglant l'écartement des deux galets.

(voir figure 19).

## **2. Diagnostic qualité :**

Le diagnostic s'est effectué au niveau du laboratoire in-process, qui est chargé du contrôle en cours de fabrication et conditionnement. Il s'agit d'une description de ce qui est fait au niveau de l'atelier des formes sèches.

Ce diagnostic comprend deux étapes :

- Une description de l'appareillage utilisé pour le contrôle.
- Une description de ce qui est fait en matière de contrôle en cours de compression du mélange.

### **Appareillage utilisé pour le contrôle :**

Pour les contrôles en cours de fabrication, le laboratoire in-process utilise les appareils suivant :

#### **Balances :**

Ce sont des balances de précision (affichage électronique) de petite portée (210 à 310 g) utilisée pour le contrôle du poids individuel et du poids moyen.

#### **Friabilimètre :**

C'est un appareil de précision utilisé pour mesurer le taux de friabilité. La friabilité est exprimée en terme de perte de masse. Le but de ce test est de s'assurer que pendant la manutention du produit, il ne peut être endommagé, c'est-à-dire le phénomène par lequel la

surface des comprimés présente des signes d'abrasion ou de rupture sous l'effet de chocs mécaniques.

#### Dessiccateur à infrarouge :

C'est un appareil de précision utilisé pour mesurer le taux d'humidité sous une température de 105°C, un poids et un temps donné.

- Si l'humidité est trop élevée : l'écoulement dans la chambre de compression se fera mal et le comprimé collera à la matrice (grippage) et aux poinçons (collage).
- Si l'humidité est trop faible : la cohésion des comprimés sera insuffisante, ils seront plus friables et se cliveront facilement (décalottage)

#### Duromètre :

C'est un appareil de précision utilisé pour mesurer l'épaisseur, le diamètre et la dureté des comprimés. Tous les résultats sont imprimés (voir annexe B). La mesure des dimensions est importante pour l'enrobage et le conditionnement.

#### Appareil de délitement :

C'est un appareil de précision utilisé pour mesurer le temps de délitement. Cet essai est destiné à déterminer l'aptitude des comprimés à se désagréger pour libérer le principe actif.

#### **Contrôle en cours de compression :**

Les contrôles en cours de compression sont assurés par le machiniste et le laboratoire in-process.

- Le machiniste :

Il contrôle chaque quart d'heure le poids moyen de 10 comprimés et enregistre les résultats sur la carte de contrôle d'uniformité du poids (voir annexe C). Les spécifications ou les écarts tolérés par rapport au poids théorique sont donnés dans le tableau n° 13 :

Tableau n° 13 : Ecartes limites en pourcentage de la masse moyenne

Référence : Pharmacopée européenne 3 <sup>ème</sup> édition		
Formes pharmaceutiques	Masse (M)	Ecartes limites en pourcentage de la masse
Comprimés non enrobés et comprimés pelliculés	$M \leq 80\text{mg}$	10%
	$80\text{mg} < M < 250\text{mg}$	7.5%
	$M \geq 250\text{mg}$	5%
Capsules, granulés non enrobés et poudre (en unité de prise)	$M < 300\text{mg}$	10%
	$M \geq 300\text{mg}$	7.5%
Poudre pour usage parentéral (en unité de prise)	$M > 40\text{mg}$	10%

Les limites de la carte sont calculées suivant la formule :

$$\text{Limites de contrôle} = P_{\text{théorique}} \pm \frac{\text{Ecart}}{2}$$

- Le laboratoire in-process :

Au cours de la compression, le laboratoire in-process effectue toutes les heures des contrôles de :

- L'aspect.
- Poids unitaire.
- Poids moyen.
- Friabilité.
- Dureté.
- Epaisseur.
- Délitement.

- Contrôle de l'aspect :

C'est une inspection visuelle, il s'agit de vérifier :

- La couleur du comprimé.
- Si les comprimés collent aux poinçons de la machine.
- S'il y a présence de décalottage, collage des comprimés à la matrice.

- Contrôle du poids unitaire (uniformité du poids) :

La procédure de contrôle consiste à peser vingt comprimés. Les résultats sont enregistrés sur une fiche de contrôle d'uniformité de masse (voir annexe D).

Le tableau n° 14 donne la comparaison entre ce qui est fait en matière de contrôle du poids unitaire et la norme donnée par la pharmacopée européenne.

Tableau n° 14 : poids unitaire.

<i>Ce qui est fait</i>	<i>La norme (REF : pharmacopée européenne 3<sup>ème</sup> édition )</i>
<p>La machine est arrêtée pour effectuer des réglages :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Si plus de deux comprimés sur vingt dépasse la limite inférieure et/ou la limite supérieure (respectivement le poids minimum et le poids maximum).</li> <li>• Si non la machine est toujours en marche.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le poids individuel de deux au plus des vingt comprimés peut s'écarter de la masse moyenne d'un pourcentage plus élevé que celui qui est indiqué sur le tableau (voir tableau n° 9).</li> <li>• Mais le poids d'aucun comprimé ne peut s'écarter de plus du double de ce pourcentage.</li> <li>• Le seuil d'acceptation est égal à 2 comprimés.</li> <li>• Le seuil de rejet est égal à 3 comprimés ou si l'un des deux comprimés précédents dépasse le double de l'écart de la moyenne.</li> </ul>

- Contrôle du poids moyen :

Le tableau n° 15 donne la comparaison entre ce qui est fait en matière de contrôle du poids moyen et la norme donnée par la pharmacopée européenne.

Tableau n° 15 : poids moyen.

<i>Ce qui est fait</i>	<i>La norme (REF : pharmacopée européenne 3<sup>ème</sup> édition )</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le contrôle consiste à prendre le poids moyen de dix comprimés.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Peser vingt comprimés et déterminer le poids moyen en utilisant la formule.</li> </ul> $P_{\text{moy}} = \frac{\sum_{i=1}^{20} p_i}{20}$ <p><math>P_{\text{moy}}</math> : poids moyen.  <math>p_i</math> : poids du comprimé i.</p>

- Test de friabilité :

Ce test consiste à prendre le poids de dix comprimés (poids initial ). Les soumettre à un mouvement rotatif dans le tambour (disque constitué d'un polymère synthétique ) pendant quatre minutes à raison de 25 tours / minute. Eliminer les poussières libres. Si aucun des comprimés n'est fêlé, fissuré ou cassé, peser les dix comprimés une deuxième fois (poids final ). Calculer le taux de friabilité en utilisant la formule suivante :

$$f = \frac{P_i - P_f}{P_i} \times 100$$

$f$  : taux de friabilité.       $P_i$  : Poids initial.       $P_f$  : Poids final.

Le tableau n° 16 donne la comparaison entre ce qui est fait en matière de contrôle la friabilité et la norme donnée par la pharmacopée européenne.

Tableau n° 16 : friabilité.

<i>Ce qui est fait</i>	<i>La norme (REF : pharmacopée européenne 3<sup>ème</sup> édition )</i>
Pour l'ensemble des comprimés l'essai s'effectue sur 10 comprimés.	Dans le cas de comprimés de masse unitaire inférieure ou égale à 650mg, prélever un échantillon de 20 comprimés.  Dans le cas de comprimés de masse unitaire supérieure à 650mg, prélever un échantillon de 10 comprimés.

En règle générale l'essai est effectué sans répétitions. Toutefois si les résultats sont ambigus ou si le taux de friabilité est supérieur à 1%, répéter l'essai à deux reprises et calculer la moyenne des trois résultats.

- Contrôle de la dureté et de l'épaisseur :

Le contrôle se fait sur dix comprimés en utilisant le duromètre. Si la dureté évolue, il faut effectuer un réglage des poinçons.

- Test de délitement :

Le test se fait pour six comprimés. Le délitement est le temps que met le comprimé pour se désagréger dans un bain d'eau à  $(37 \pm 1)^\circ \text{C}$ . La désagrégation est considérée atteinte lorsqu'il n'y a plus de résidu.



### 3. Les insuffisances constatées après diagnostic :

- Les normes décrites dans la pharmacopée européenne ne sont pas bien appliquées (voir tableaux n° 14, 15, 16).
- L'utilisation des cartes de contrôle se limite à la carte  $\bar{X}$ .
- Le procédé est piloté par des cartes de contrôle utilisant les limites de tolérance plutôt que les limites naturelles.

#### Pilotage du procédé par les limites de tolérances :

Estimation de  $\sigma$  :

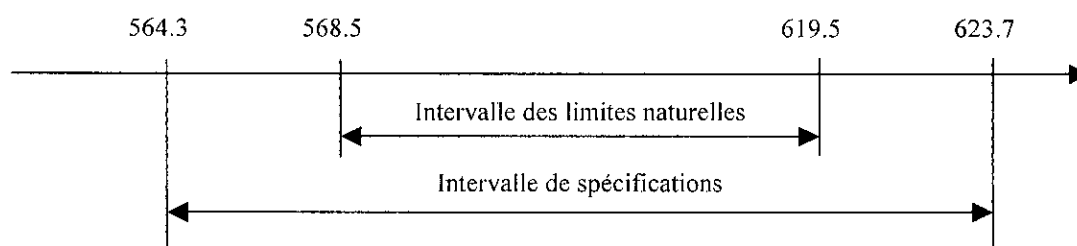
$$\sigma = \frac{\bar{R}}{d_2} = \frac{31.77}{3.735} = 8.5 \quad (\text{pour le calcul de } \bar{R} \text{ voir page 63})$$

Calcul des limites naturelles :

$$LN = \text{Cible} \pm 3\sigma.$$

La limite naturelle supérieure :  $LSC = 619.5$ .

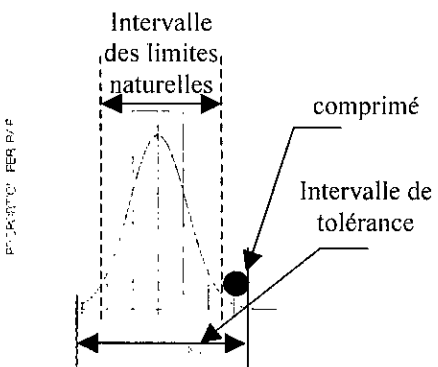
La limite naturelle inférieure :  $LIC = 568.5$ .



**Fig. 20 :** comparaison de l'intervalle de tolérances et l'intervalle des limites naturelles

Le tableau n° 17 illustre les problèmes engendrés si l'intervalle des limites naturelles est à l'intérieur de l'intervalle des limites de tolérances.

Tableau n° 17 : Pilotage des procédés par les limites de tolérance.

Schéma	Explication
	<p>L'opérateur prélève des comprimés, leur moyenne se situe à l'intérieur de l'intervalle de tolérances, traditionnellement, cette moyenne étant bonne, il continue sa production. Pourtant, la moyenne était en dehors des limites naturelles. Le procédé n'était pas centré sur la cible, il fallait régler.</p>

#### 4. Mise en place de nouvelles cartes de contrôle :

L'étude prend en considération qu'un seul produit à savoir le Paralgan (Paracétamol) qui se présente sous forme de comprimés. Le produit est considéré stratégique car c'est un produit à large consommation.

Les cartes de contrôle concernent le poids du comprimé considéré critique, car il est lié au dosage en principe. Vu que la teneur du principe actif est homogène dans le mélange, donc la variation du dosage en principe actif est proportionnelle à la variation du poids du comprimé. Un comprimé avec un poids élevé est un comprimé sur dosé, un comprimé avec un poids bas est un comprimé sous dosé.

#### Remarques :

Nous nous sommes assurés que :

- Tous les lots avant compression proviennent du même poste de fabrication.
- Il n'y a pas eu de changement de machiniste.

#### Paramètres du produit :

Nom du produit : Paralgan (Paracétamol).

Poids théorique (cible) : 594mg.

Tolérances (voir tableau n° 13) :  $(594 \pm 5\%)$ mg.  $T_s = 623.7$  ;  $T_i = 564.3$ .

#### Mise en place des cartes de contrôle :

La mise en place d'une carte de contrôle passe par quatre étapes :

- Observation du procédé.
- Calcul de capabilité.
- Découvrir les actions susceptibles d'améliorer la capabilité du procédé.
- Amélioration de la capabilité du procédé.

- **Etape 1 : Observation du procédé :**

Dans cette étape d'observation du procédé, nous avons suivi la production pendant une semaine, pendant laquelle 107 prélèvements sur 11 lots consécutifs ont été effectués avec une fréquence de 10 minutes et une taille d'échantillon égale à 20 [CEE,97].

Ce qui représente 2140 observations. Ces dernières représentent les poids individuels des comprimés. (voir annexe A)

L'observation du procédé comprend trois points essentiels :

- Calcul des limites de contrôle pour les cartes  $\bar{X}$  et  $R$ .
- Représentation des cartes sur graphiques.
- Interprétation des cartes.

**Calcul des limites provisoires :**

Pour une taille d'échantillon  $n = 20$  les coefficients  $A_2$ ,  $D_4$ ,  $D_3$ ,  $d_2$  prennent les valeurs suivantes :  $A_2 = 0.180$ ,  $D_3 = 0.414$ ,  $d_2 = 3.735$  (voir annexe F).

Le tableau n° 18 donne les résultats de calculs (voir équations VI-1, VI-2, VI-3, VI-4).

Tableau n° 18 : limites de contrôle.

Carte $\bar{X}$			Carte $R$		
$\bar{X}$	LSC	LIC	$\bar{R}$	LSC	LIC
595.47	600.09	587.90	33.85	53.86	14.00

**Représentation des cartes globales :**

La figure 21 donne la représentation graphique des cartes pour l'ensemble de données.

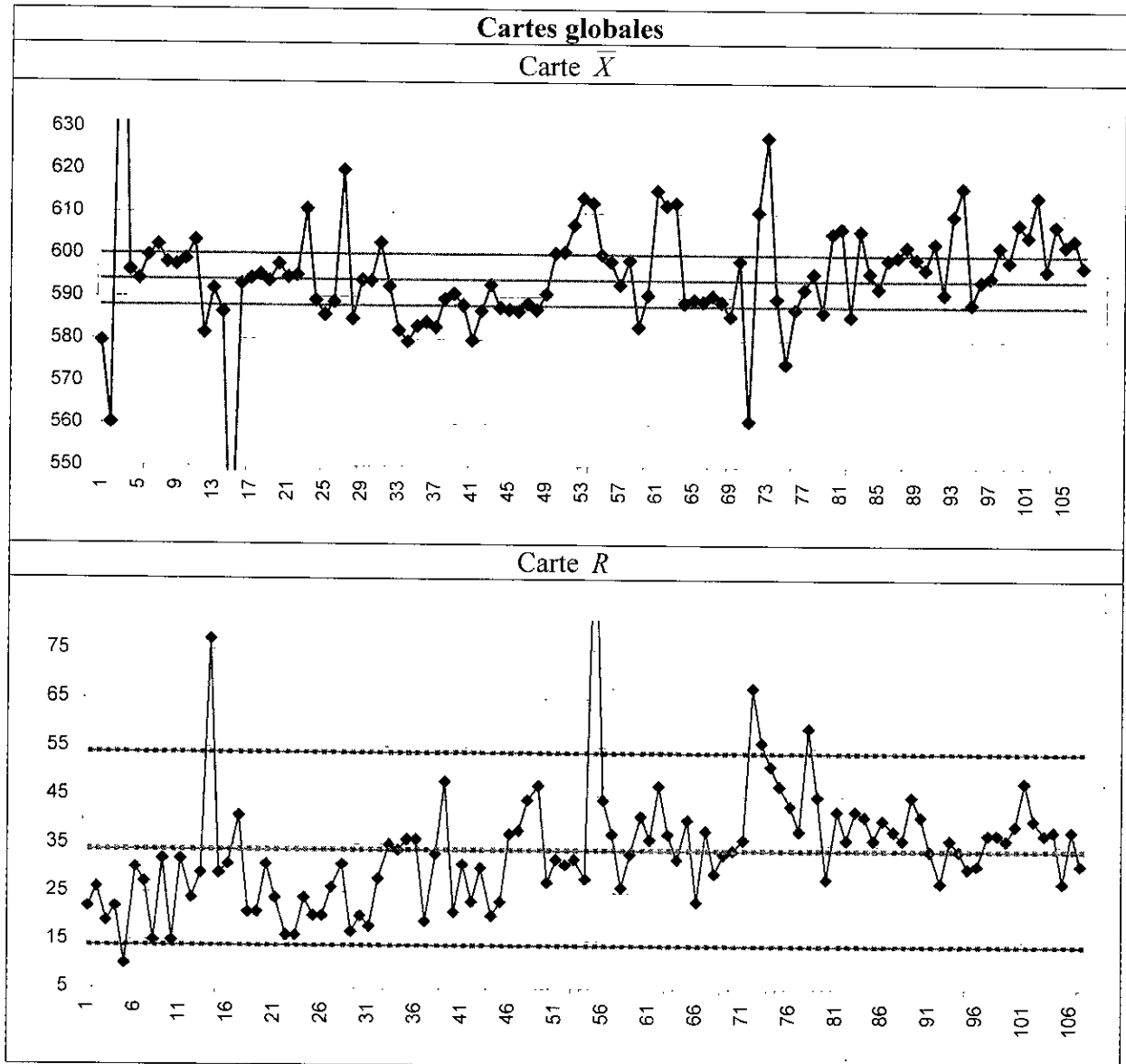


Fig. 21 : Cartes globales.

**Interprétation des cartes :**

D'après la carte  $\bar{X}$  représentée dans le graphique (voir figure 21), nous constatons qu'un certain nombre de points se situent à l'extérieur des limites de contrôle. Ces points correspondent à des échantillons prélevés :

- Juste après qu'un changement de lots ait été effectué.
- Absence/manque d'attention du machiniste.

Le premier point nous indique probablement la présence de causes spéciales dues à l'hétérogénéité des lots.

Le second point nous renseigne sur la présence de dérèglages fréquents de la machine.

- Remarque : Dans ce qui suit, nous focalisons notre étude sur ces deux points.

- **Etape 2 : calcul de capacité.**

Il est donc nécessaire d'éliminer ces points et recalculer de nouvelles limites de contrôle.

Le tableau n° 19 donne la liste de points éliminés et la cause de leur élimination.

Tableau n° 19 : points éliminés.

Points	Causes
1,5,24,31,41,59,71,80	Début de lot
7,14,23,28,37,44,45,52,53,54,55,62,63,69,91,100,101	Machiniste absent
2,3,11,12,15,25,33,34,35,36,42,46,48,50,51,61,72,73,75,76,78,79,81,82,83,88,93,94,98,102,104,105,106.	Machiniste occupé

**Calcul des nouvelles limites :**

Après élimination des points en dehors des limites de contrôle, nous obtenons les résultats suivants donnés dans le tableau n° 20 :

Tableau n° 20 : limites de contrôle.

Carte $\bar{X}$			Carte $R$		
$\bar{\bar{X}}$	LSC	LIC	$\bar{R}$	LSC	LIC
593.84	599.71	588.28	31.77	50.37	13.14

La représentation graphique des nouvelles cartes est donnée dans la figure 22.

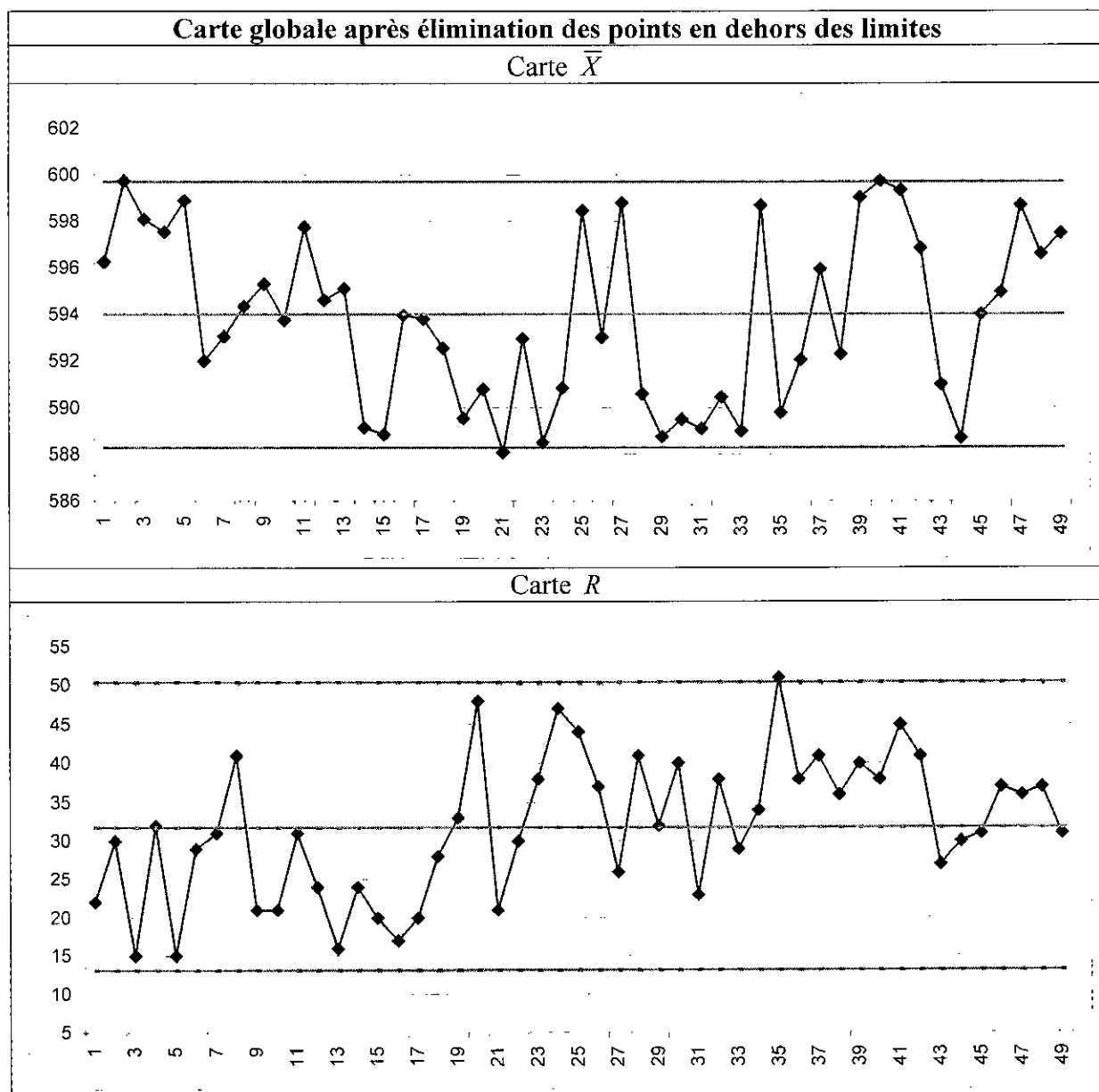


Fig. 22 : Cartes globales après élimination des points en dehors des limites de contrôle.

Tous les points se situent à l'intérieur des limites, nous pouvons donc conclure que le procédé est sous contrôle statistique et procéder au calcul des indicateurs de capabilité.

### **Calcul des indicateurs de capabilité :**

Pour une production de précision et particulière telle que la production pharmaceutique les indicateurs de capabilité procédé et capabilité machine sont limités à 1.5. [GRA,88]

Le tableau n° 21 donne les valeurs des indicateurs de capabilité procédé (voir équations VI-5, VI-6, VI-7, VI-10).

Tableau n° 21 : Capabilité procédé et proportion de défectueux pour l'ensemble des données.

Capabilité procédé			Proportion de défectueux
$C_p$	$C_{pk}$	$C_{pm}$	p
1.16	1.15	1.16	0.051%

L'indicateur de capabilité intrinsèque du procédé  $C_p$  est estimé à 1.16 ( $< 1.5$ ) : Le procédé n'est pas capable, c'est-à-dire que la dispersion globale du procédé est proche de l'intervalle de tolérance, ceci se traduit par une proportion de comprimés non conforme évaluée à 0.051%.

Afin d'améliorer la capabilité, il est nécessaire d'agir sur le procédé en éliminant les causes spéciales influent celui-ci après les avoir identifiés.

- **Etape 3 : découvrir les actions susceptibles d'améliorer la capabilité.**

Agir sur le procédé revient à agir sur les 5 M (machine, matière, main d'œuvre, méthodes, milieu) et comme nous l'avons évoqué précédemment les variations peuvent être dues soit à des problèmes de dérèglement au niveau de la machine et/ou des problèmes d'homogénéité des lots au niveau du mélange.

### **La machine comprimeuse :**

Afin d'identifier un éventuel problème au niveau de la machine comprimeuse, il est nécessaire de calculer sa capabilité, pour ce faire nous avons :

- Prélevé un échantillon de taille égale à 100.
- Calculé l'écart type empirique s.
- Calculé les deux indicateurs de capabilité machine.

Le tableau n° 22 donne les valeurs du poids individuel des comprimés.

Tableau n° 22 : poids individuels en milligramme.

Poids individuels en milligramme					
1	604	605	613	599	607
2	610	609	613	610	606
3	609	598	609	604	610
4	600	600	607	597	614
5	602	597	602	603	600
6	597	608	609	606	599
7	601	602	602	609	601
8	600	603	607	596	594
9	598	601	595	605	607
10	604	606	602	611	606
11	605	607	602	595	598
12	602	604	604	600	601
13	610	606	600	607	614
14	603	607	593	615	605
15	590	600	603	606	603
16	602	606	606	614	606
17	595	601	611	611	606
18	607	613	604	610	606
19	602	603	609	606	602
20	601	594	607	602	602

Résultats de calcul :

- La moyenne :  $\bar{X} = \frac{\sum_{i=1}^{100} X_i}{100} = 604.03$
- L'écart type empirique :  $s^2 = \frac{1}{99} \sum (X_i - \bar{X})^2 \Rightarrow s = 5.163.$

Avec  $X_i$  : poids individuels.

- Indicateurs de capabilité machine :

L'indicateur de capabilité intrinsèque de la machine  $C_m$  est égal à : 1.91 (voir équation VI-8).

L'indicateur de dérèglement machine  $C_{mk}$  est égal à : 1.26 (voir équation VI-9).



Interprétation des résultats :

- $C_m > 1.5$  : la machine est capable de produire des comprimés à l'intérieur de l'intervalle de tolérance, c'est-à-dire que la dispersion instantanée de la machine est à l'intérieur de l'intervalle de tolérance, donc plus de 99% des comprimés produits par la machine comprimeuse se retrouvent à l'intérieur de l'intervalle de tolérance.
- $C_{mk} < 1.5$  : le dérèglement de la machine comprimeuse est important par rapport à la cible (594mg). L'influence du machiniste sur celle-ci est significative, ceci se traduit par le nombre de points en dehors des limites de contrôle à cause de l'absence/manque d'attention du machiniste (voir tableau n° 19).

**Le mélange de grain :**

Dans cette partie nous nous proposons de tester l'homogénéité du mélange de grain dans les lots, vu que nous avons constaté que chaque changement de lot se traduit par des points en dehors des limites de contrôle (voir figure 21).

Pour cela nous avons considéré cinq lots successifs (1109, 1110, 1111, 1114, 1115) et nous présentons dans ce qui suit une étude de la distribution de la variable poids dans les différents lots ainsi qu'une étude de la texture du grain (taux d'humidité et granulométrie) vu que la régularité du poids des comprimés dépend de celle-ci.

Etude de la distribution de la variable poids dans les différents lots :

Afin de réaliser cette étude, nous avons tracé les cartes de contrôles correspondant à chacun des lots après avoir éliminé tous les points en dehors des limites de contrôle.

Le tableau n° 23 donne les résultats de calculs effectués.

Tableau n° 23 : limites de contrôle pour les différents lots.

N° lot	Carte $\bar{X}$			Carte $R$		
	$\bar{\bar{X}}$	LS	LI	$\bar{R}$	LS	LI
1109	590.24	599.85	588.15	32.50	51.54	13.45
1110	594.58	600.01	587.48	33.44	53.03	13.84
1111	590.87	600.09	587.90	33.85	53.68	14.00
1114	591.68	602.83	585.16	49.11	77.88	20.33
1115	595.19	600.58	587.42	36.60	58.04	15.15

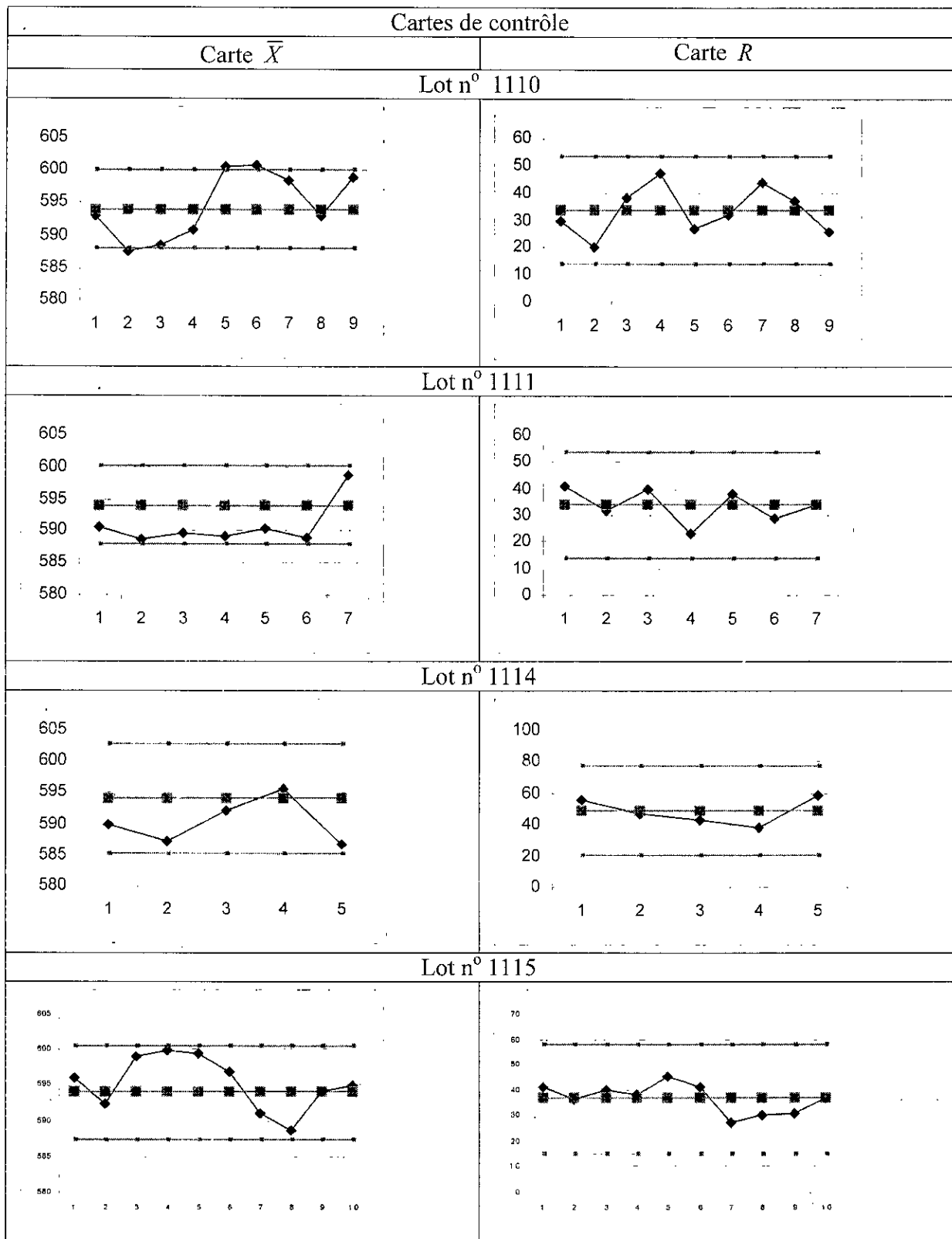


Fig. 23 : Cartes de contrôle  $\bar{X}$  et R des différents lots

Interprétation des cartes :

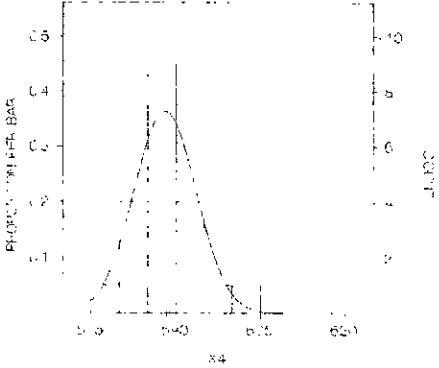
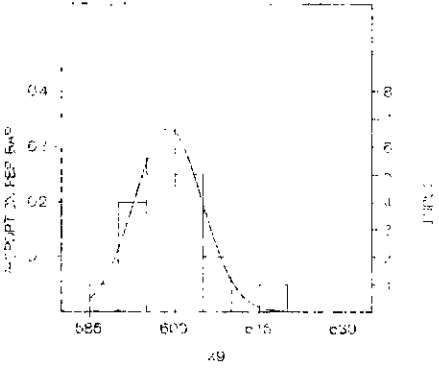
La figure 23 montre clairement que la variabilité inhérente à chacun des lots est acceptable (cartes  $R$ ). Par contre pour les cartes  $\bar{X}$ , nous constatons des variations et des écarts par rapport à la valeur cible (594mg) importants.

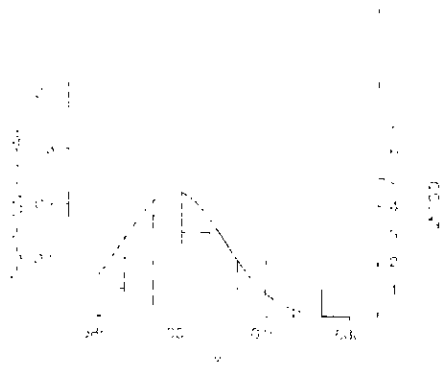
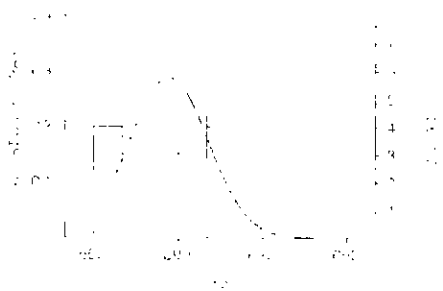
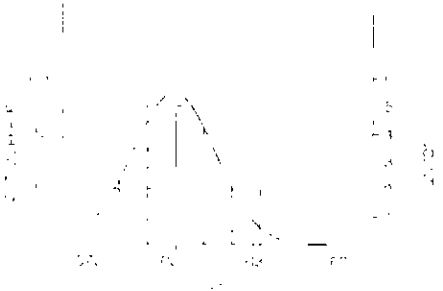
Ceci nous amène à penser d'une part que les mélanges de grains diffèrent d'un lot à l'autre et d'autre part la texture du mélange d'un même lot n'est pas uniforme.

Calcul des indicateurs de la capacité procédé et de la proportion de comprimés non conformes :

Le tableau n° 24 donne le graphique de la loi normale ainsi que les résultats de calculs des indicateurs de capacité procédé et la proportion de comprimés non conformes pour les différents lots.

Tableau n° 24 : capacité machine et proportion de comprimés non conformes.

Courbe de GAUSS	$C_p$	$C_{pk}$	$C_{pm}$	p
Lot n° : 1109				
	1.13	0.99	1.04	0.146%
Lot n° : 1110				
	1.10	1.06	1.09	0.097%

Lot n° : 1111				
	1.09	0.97	1.03	0.185%
Lot n° : 1114				
	0.75	0.67	0.73	2.950%
Lot n° : 1115				
	1.01	0.96	1.00	0.272%

### Interprétation des graphiques et résultats :

Vu les graphiques et les résultats obtenus, nous constatons que :

- Pour l'ensemble des lots  $C_p < 1.5$ , ce qui veut dire que la dispersion globale est proche de l'intervalle de tolérance. A titre indicatif la proportion de comprimés non conformes dans le lot 1114 est estimée à 2.95%, ce qui représente 14750 comprimés/lot (1lot contient 500000 comprimés).
- Une chute entre la capabilité machine et la capabilité procédé, donc le procédé est instable, ceci peut être expliqué par le fait que les lots soient hétérogènes (hypothèse que nous nous proposons de vérifier par la suite)
- $C_p > C_{pk}$  : cette chute est due à des problèmes de dérèglage, ceci confirme le problème de dérèglage relevé au niveau de la machine comprimeuse.

### Etude de la texture du grain :

Afin d'expliquer les résultats obtenus et identifier les différentes causes spéciales qui influent sur le procédé, il est nécessaire de remonter aux deux phases précédant la phase compression du grain à savoir :

- La réception des matières premières.
- La préparation du grain.

### La réception des matières premières :

La traçabilité du produit nous a permis de démontrer que tous les lots sont fabriqués avec la même matière première. Nous avons identifié sur les différentes feuilles de routes correspondant à chacun des lots que toutes les matières premières portent le même numéro de contrôle. Donc il s'agit de la même matière première (voir annexe E).

### Préparation du grain :

Afin de vérifier l'existence d'un problème au niveau de la préparation du grain pouvant influencer la capabilité du procédé compression, nous avons identifié chacun des lots par son taux d'humidité et sa granulométrie, vu que la régularité du poids du comprimé dépend de la texture du grain.

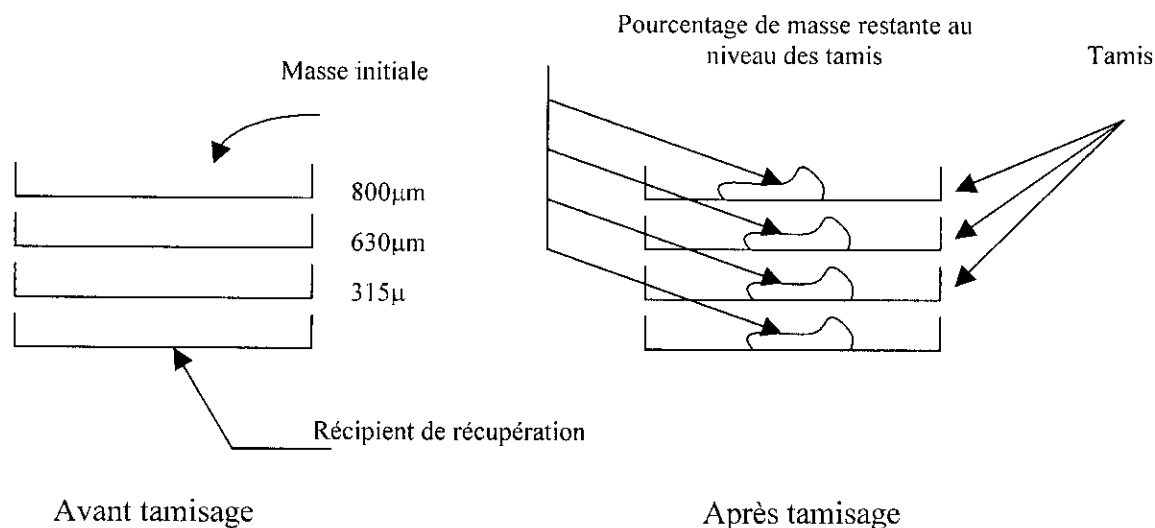
- Etude du taux d'humidité :

En utilisant le dessiccateur à infra rouge, le taux d'humidité est mesuré à une température de 105°C, sur une masse de 5grammes durant un temps de 4 minutes. La norme interne de l'unité de Dar El Beida exige que le taux d'humidité soit compris entre 2% et 3%.

- Etude de la granulométrie :

La granulométrie est mesurée par tamisage à l'aide de tamis certifiés. Le principe est simple, à partir d'une masse initiale  $m$ , tamiser et calculer le pourcentage de masse restant sur chaque tamis en utilisant la formule :  $\frac{m_i}{m} \times 100$  avec  $m_i$  : masse restante dans le tamis  $i$ .

La figure 24 illustre l'essai de granulométrie.



**Fig. 24 :** Tamisage.

Choix des tamis :

Il est important de noter qu'il n'existe pas de normes définissant une bonne poudre. La pharmacopée donne uniquement la classification d'une poudre grossière et une poudre fine.

Le tableau n° 25 donne la classification du grain donnée dans la pharmacopée européenne.

Tableau n° 25 : classification du grain selon pharmacopée :

Type de poudre	classification
Poudre grossière	C'est une poudre dont au minimum 95% en masse des particules passent à travers un tamis n° 1400µm et dont au maximum 40% en masse des particules passent à travers un tamis n° 355µm.
Poudre fine	C'est une poudre dont au minimum 95% en masse des particules passent à travers un tamis n° 355µm et dont au maximum 40% en masse des particules passent à travers un tamis n° 180µm.

La qualité de la texture est très différente d'un pays à l'autre et même d'une région à l'autre. Il appartient donc à l'entreprise d'identifier la qualité de poudre la mieux adaptée à son environnement. La seule information fournie par le laboratoire central concernant la qualité du mélange de grain est que le mélange de grain du produit PARALGAN ne doit être ni grassier ni fin. Actuellement, au niveau de l'unité de Dar El Beida, la poudre est inspectée visuellement et au toucher.

Pour notre part, le choix des tamis nous a été indiqué par le responsable du laboratoire central. Nous avons donc réalisé les essais de granulométrie sur les tamis de dimensions suivantes : 800 $\mu$ m, 630 $\mu$ m, 315 $\mu$ m.

Pour mener cette étude nous avons prélevé des échantillons sur les mélanges de grains correspondant à chacun des lots.

Après avoir mesuré les différents taux d'humidité et tamisage des échantillons des mélanges de grains, nous obtenons les résultats suivants donnés dans le tableau n° 26 :

Tableau n° 26 : granulométrie / taux d'humidité

N° de lot	A (%)	B (%)	C (%)	D (%)	Taux d'humidité
1109	48.12	38.19	4.89	8.8	2.75%
1110	38.47	34.28	9.55	17.7	2.52%
1111	50.34	37.84	5.51	6.31	2.27%
1114	66.09	29.73	2.43	1.75	2.07%
1115	49.76	6.00	7.03	37.21	1.87%

Avec:

D : pourcentage de masse récupéré au niveau du tamis n° 800 $\mu$ m.

C : pourcentage de masse restant au niveau du tamis n° 630 $\mu$ m.

B : pourcentage de masse restant au niveau du tamis n° 315 $\mu$ m.

A : pourcentage de masse restant au niveau du récipient de récupération.

#### Interprétation des résultats :

- Pour l'ensemble des lots nous constatons que :
  - Le pourcentage de masse varie considérablement, de 38.47% pour le lot 1110 à 66.09% pour le lot 1114.
  - Par contre la variation du taux d'humidité ne semble pas être significative.
- A l'intérieur du même lot, le mélange ne semble pas uniforme. En effet, nous remarquons que le lot 1115 est composé d'un mélange constitué d'une poudre de texture "grossière" puisque plus de 37% de masse n'est pas passée par le tamis de dimension 800 $\mu$ m et près de 50% de poudre " plutôt fine" a été récupérée dans le récipient.



Relation entre le pourcentage de masse A et la proportion de comprimés non conformes :

Le tableau n° 27 donne les différents résultats du pourcentage de masse A (pourcentage de masse restant au niveau du récipient de récupération) et les proportions de comprimés non conformes calculées précédemment.

Tableau n° 27 : le pourcentage de masse A et la proportion de comprimés non conformes.

pourcentage de masse A	La proportion de comprimés non conforme
48.12	0.146%
38.47	0.097%
50.34	0.185%
66.09	2.950%
49.76	0.272%

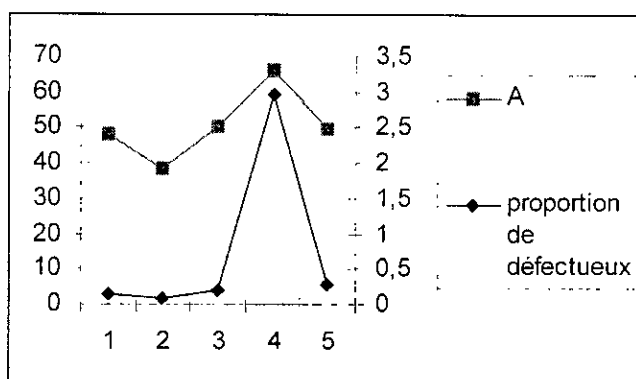


Fig. 25 : Relation entre le pourcentage de masse A et la proportion de comprimés non conformes

Nous constatons que la variation de la proportion de défautueux est proportionnelle à la variation du pourcentage de masse A (voir figure 25).

Calcul du coefficient de corrélation :

$$\text{Le coefficient de corrélation : } \rho = \frac{\text{Cov}(A, p)}{\sigma_A \sigma_p} = 0,913$$

Avec :

- $\text{Cov}(A, p)$  : covariance entre le pourcentage de masse A et la proportion de comprimés non conformes p.
- $\sigma_A$  : écart type du pourcentage de masse A.
- $\sigma_p$  : écart type de la proportion de comprimés non conformes p.

La proportion de comprimés non conformes est fortement corrélée au pourcentage de masse A. Nous pouvons conclure que plus la poudre est fine plus la proportion de comprimés non conforme est importante.

A titre indicatif, nous avons évalué pour le lot 1114 pour un pourcentage de masse A égal à 66.09% une proportion de comprimés non conformes de 2.95% soit 14750 comprimés/lot. Cette perte est équivalente à 738 boîtes de 20 comprimés. Elle serait considérable si la fréquence d'apparition d'un tel lot est importante, vu que la production hebdomadaire est de l'ordre de 40 lots. Le coût est estimé à :  $40 \times 738 \times 18^{\text{DA}} = 531360 \text{ DA}$ .

- **Etape 4 : Amélioration de la capabilité du procédé :**

L'étude de la texture du grain nous a révélé que :

- La qualité du mélange de grain diffère considérablement d'un lot à l'autre.
- Plus la poudre est fine plus la proportion de comprimés non conformes est élevée.

De plus, le mélange de grain dans un même lot semble être hétérogène. Ce qui explique les variations et les écarts constatés sur les cartes de contrôle correspondantes à chacun des lots (voir figure 24). Ceci explique partiellement les faibles taux de capabilité ( $\leq 1.5$ ).

Pour améliorer la capabilité du procédé, il est donc indispensable de procéder aux actions correctives suivantes :

- Pilotage convenable conforme aux normes de la pharmacopée par des cartes de contrôle, afin de détecter et de remédier aux dérèglages fréquents de la machine comprimeuse. La présence du machiniste formé pour l'utilisation des cartes est par conséquent indispensable.
- Identifier la texture du mélange de grain la plus adéquate en menant des études utilisant des plans d'expérience, afin de valider une nouvelle méthode de préparation du mélange de grain.
- Formation des machinistes travaillant au niveau du poste préparation de mélange de grain à l'utilisation de l'équipement GLATT, afin de maîtriser les quatre opérations : mélange des poudres, granulation, séchage et calibrage effectuées sur cet équipement.

## **Conclusion générale :**

Le projet de fin d'étude que nous avons mené au niveau de l'unité de Dar El Beida , nous a enseigné plus que jamais que la qualité est d'abord un état d'esprit, nous considérons par conséquent que des campagnes de sensibilisation du personnel de l'entreprise à la qualité est indispensable avant d'entamer une démarche assurance qualité.

Le but d'une démarche qualité dans le domaine pharmaceutique n'est pas d'obtenir uniquement une certification, mais d'instaurer un système assurance qualité efficace et durable conformément aux bonnes pratiques de fabrication et aux bonnes pratiques de laboratoire.

A travers ce projet de fin d'étude, nous avons appris que la mise en place d'un système qualité est une tâche complexe et demande un travail de longue haleine.

Le diagnostic que nous avons menés au niveau de l'atelier des formes sèches, nous a permis de déceler des pratiques non conformes à la pharmacopée européenne (ouvrage pharmaceutique de référence utilisé au niveau de l'unité de Dar El Beida).

L'utilisation d'outils statistiques pour le contrôle et la maîtrise de la qualité nous ont permis de diagnostiquer certaines insuffisances relatives à la capacité du procédé au niveau de la production du PARALGAN produit considéré stratégique par Pharmal.

Nous avons proposé certaines actions correctives qui peuvent être mises en œuvre dans l'immédiat à savoir :

- Le pilotage par cartes de contrôle du procédé de compression.
- Amélioration du procédé de préparation du mélange au niveau du poste GLATT en exploitant toutes les capacités qu'offre cet équipement, ceci passe bien sur par une formation des machinistes aux procédés d'utilisation de l'équipement GLATT.

D'autres actions concernant l'amélioration de la qualité de la poudre doivent être menées avec le concours du centre de recherche et de développement de Sidal, afin de définir la texture de grain la plus adéquate et de valider une méthode de préparation du grain qui permettrait d'améliorer la capacité du procédé de compression.

## ***Bibliographie :***

### **Livres :**

**[ADM,95] Agence du médicament (France)**

*Les bonnes pratiques de fabrication*, Direction des journaux officiels 1995.

**[BAI,80] G.Baillargeon**

*Introduction aux méthodes statistiques en contrôle de la fabrication*, Les éditions SMG 1980.

**[CEE,97] Communauté européenne**

*Pharmacopée européenne*, les éditions conseil de l'Europe 1997.

**[DUR,98] D.Duret**

*La qualité en production*, les éditions d'organisation 1998.

**[GRA,88] Eugene L.Grant et Richard S.Leavenworth**

*Statistical quality control*, les éditions Mc Graw Hill 1988.

**[HER,92] C.Hersan**

*Vade-mecum assurance qualité*, les éditions Lavoisier – Technique et documentation 1992.

**[INAPI,96] INAPI**

*Compendium de normes ISO : ISO 9000 management de la qualité*, ISO 1996.

**[HIR,87] A.Le Hir**

*Pharmacie galénique , les bonnes pratiques de fabrication*, les éditions Masson 1987.

**[SMA,97] P.Smans, G.Ver Elst**

*Qualité assurée : du système qualité à la certification*, les éditions Afnor 1997.

**[SUS,96] Willy A.Sussland**

*Le manager, la qualité et les normes ISO : de l'ISO 9000 vers la qualité totale*, Lausanne : presse polytechnique et universitaire romande 1996.

### **Documents :**

**[ISO,99] ISO TC 176/ 2**

*ISO/DIS 9000 : principes essentiels et vocabulaire*

*ISO/DIS 9001 : exigences.*

*ISO/DIS 9004 : lignes directrices pour l'amélioration des performances*, ISO 1999.

**[PRO,99] Soidal**

*Comment rédiger une procédure ?*, Soidal 1999.

*Bibliographie*

**Cours :**

**[LAM,98] T.LAMRAOUI**

*Statistiques mathématiques appliquées à l'industrie*, Ecole Nationale Polytechnique  
1998.

# *Annexes*

ANNEXE A : tableau des données

N° lot		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	$\bar{X}$	R	
1069	1	581	582	580	571	586	582	576	583	579	581	580	581	572	578	577	571	574	584	593	581	579.60	22	
	2	562	561	558	550	573	562	564	560	576	555	559	560	563	556	556	560	557	559	558	555	560.20	26	
	3	690	687	705	693	694	695	686	695	694	695	697	701	688	691	690	696	687	699	688	690	693.05	19	
	4	604	603	602	591	587	593	595	609	595	591	599	600	595	597	594	598	594	594	593	591	596.25	22	
1070	5	594	600	592	591	590	593	593	592	591	590	599	598	598	593	596	593	592	598	596	595	599.75	10	
	6	620	592	610	604	612	596	591	606	596	592	590	599	596	614	593	593	606	593	600	592	599.75	30	
	7	601	595	616	596	596	603	605	597	607	609	609	605	620	602	593	602	595	596	603	595	602.25	27	
	8	607	600	605	592	597	596	600	592	599	596	601	599	592	597	597	597	595	603	593	604	598.10	15	
	9	593	596	595	593	598	591	596	590	593	598	589	593	599	613	595	604	596	602	596	621	597.55	32	
	10	596	598	605	598	600	601	607	600	596	598	602	597	600	599	592	599	600	595	598	597	598.90	15	
	11	624	594	600	592	608	603	600	596	606	599	619	605	604	598	608	595	603	601	612	600	603.35	32	
	12	581	582	576	585	579	580	581	577	583	587	576	573	579	580	579	580	597	591	581	584	581.55	24	
	13	584	595	587	590	590	587	587	585	586	586	590	589	591	613	595	590	593	595	612	595	592.00	29	
	14	589	585	589	601	586	589	526	582	588	587	587	595	586	583	587	602	603	594	581	589	586.45	77	
	15	514	518	520	522	519	520	534	520	529	517	517	516	517	521	534	520	534	518	543	516	522.45	29	
	16	599	611	595	584	589	593	594	594	588	593	596	591	611	592	581	580	591	585	599	595	593.05	31	
	17	589	588	587	627	592	592	595	597	594	586	591	595	590	598	592	596	591	592	602	593	594.35	41	
	1071	18	594	596	597	599	608	602	596	605	590	592	592	590	593	591	592	609	592	588	590	590	595.30	21
		19	595	586	596	588	587	606	594	605	586	594	592	595	598	603	602	585	589	588	597	589	593.75	21
20		605	590	597	606	589	610	596	592	591	619	595	597	588	590	591	590	602	593	614	600	597.75	31	
21		605	590	589	599	589	610	592	604	594	593	590	593	589	591	586	601	594	593	595	595	594.60	24	
22		596	591	590	598	602	594	593	593	606	592	593	596	591	591	601	592	591	596	599	597	595.10	16	
23		607	619	620	618	616	606	608	621	613	607	605	607	611	606	609	611	606	608	610	608	610.80	16	
1073	24	594	582	591	590	593	599	596	588	584	579	588	589	586	592	581	593	591	581	583	603	589.15	24	
	25	595	594	594	585	585	588	589	579	575	581	581	591	583	593	584	581	586	579	584	590	585.85	20	
	26	586	599	601	594	595	583	584	588	586	583	583	581	588	585	597	588	589	583	595	589	588.85	20	
1074	27	618	624	619	614	620	620	628	624	617	622	624	606	616	620	616	618	626	620	616	632	620.00	26	
	28	579	590	578	580	580	584	594	576	589	577	607	576	593	583	588	584	583	588	593	576	584.90	31	
	29	594	598	588	592	599	601	600	594	593	600	595	584	599	589	590	591	594	596	589	593	593.95	17	
	30	585	598	592	603	598	601	604	589	588	593	597	591	593	594	593	591	590	597	595	584	593.80	20	
1109	31	594	599	606	606	596	604	608	608	612	598	601	604	611	598	597	601	599	604	607	603	602.80	18	
	32	605	586	590	593	584	593	587	596	593	595	608	591	586	585	601	589	586	607	580	596	592.55	28	
	33	575	596	579	582	574	573	574	599	573	588	575	582	606	582	571	588	599	576	578	575	582.25	35	
	34	575	575	581	576	599	581	579	578	576	601	586	577	578	570	567	589	579	575	575	574	579.55	34	
	35	575	578	579	585	575	599	581	574	581	577	587	577	579	585	609	588	582	589	591	573	583.20	36	
	36	578	580	580	582	594	577	603	588	580	578	578	587	577	577	586	611	576	587	575	589	584.15	36	
	37	577	583	586	589	573	583	590	582	584	585	579	577	579	591	589	580	581	581	592	577	582.90	19	
	38	590	582	586	593	589	593	582	587	585	615	594	582	582	603	593	586	592	587	586	584	589.55	33	
	39	587	592	625	587	599	589	585	585	587	591	595	592	587	586	602	577	587	585	589	589	590.80	48	

1110	40	587	592	592	586	594	592	587	583	600	588	587	588	581	586	582	584	586	599	588	579	588.09	21	
	41	569	574	585	591	585	577	575	585	582	573	592	586	564	591	568	576	595	585	566	578	579.85	31	
	42	582	584	592	591	589	579	589	588	593	582	581	587	587	601	586	585	585	578	599	578	586.80	23	
	43	591	597	591	595	593	589	585	592	606	613	583	587	590	584	589	592	601	589	601	591	592.95	30	
	44	598	585	591	594	590	591	592	589	591	583	585	591	580	583	584	588	591	580	578	587	587.55	20	
	45	582	577	587	587	588	600	579	587	587	593	590	588	581	584	600	583	584	587	589	589	587.10	23	
	46	586	592	574	596	583	577	585	580	594	577	609	586	585	587	582	584	611	584	581	582	586.75	37	
	47	581	589	583	606	580	579	580	591	592	592	614	603	587	595	585	584	585	576	587	581	588.50	38	
	48	579	601	586	593	596	587	579	594	581	582	584	576	588	620	580	586	589	582	581	577	587.05	44	
	49	589	589	577	582	593	585	594	589	596	586	590	624	604	579	579	586	585	590	614	586	590.85	47	
	50	613	599	600	596	595	621	597	605	594	596	595	597	593	597	594	601	598	620	600	598	600.45	27	
	51	592	610	595	615	590	598	603	593	594	596	600	603	602	602	612	598	587	596	606	622	600.70	32	
	52	607	603	597	615	604	605	606	594	619	600	601	603	624	604	604	625	604	615	598	615	607.15	31	
	53	606	609	604	604	607	621	619	629	618	608	613	620	602	614	603	614	624	607	614	634	613.50	32	
	54	617	615	610	625	613	616	608	613	597	613	622	608	612	607	616	608	606	612	615	612	612.25	28	
	55	618	593	606	519	619	594	593	593	595	593	596	600	626	601	605	594	596	598	594	595	600.10	107	
	56	585	608	613	593	600	586	589	629	590	591	589	593	596	591	593	590	626	602	600	605	598.45	44	
	57	601	584	589	584	588	578	587	612	615	591	584	585	586	589	610	607	587	593	589	601	593.00	37	
	58	598	593	589	601	599	593	605	597	595	596	592	599	600	599	603	602	615	602	592	606	598.80	26	
	1111	59	567	574	569	596	580	595	581	571	592	591	576	581	589	591	581	581	600	589	576	582	583.10	33
		60	597	588	606	580	587	573	614	592	577	597	575	602	612	601	572	580	593	584	604	578	590.60	41
		61	611	635	637	605	601	625	614	618	609	608	618	619	602	613	606	612	605	625	626	618	615.35	36
		62	615	611	585	611	608	596	632	608	630	610	608	599	610	605	630	624	603	622	606	623	611.80	47
		63	596	609	597	603	633	603	626	608	623	607	603	621	621	619	602	612	625	626	614	600	612.40	37
		64	583	598	591	578	588	596	589	588	586	579	599	581	574	577	604	590	606	592	598	578	588.75	32
		65	585	612	597	584	581	581	572	597	582	581	598	604	600	592	585	582	588	590	595	584	589.50	40
		66	597	583	582	582	594	591	593	578	591	601	588	584	584	579	590	591	589	601	592	592	589.10	23
		67	577	588	583	586	587	611	586	607	581	573	584	583	604	588	598	605	591	578	605	594	590.45	38
68		594	574	591	587	592	592	599	586	584	584	595	592	603	578	586	595	577	595	589	587	589.00	29	
69		596	578	578	576	581	595	586	605	586	594	599	573	582	599	572	579	582	584	587	581	585.65	33	
70		594	587	592	591	590	598	603	609	604	621	612	591	594	598	595	611	591	602	596	595	598.70	34	
1114	71	544	544	580	580	565	575	566	564	560	556	557	572	552	570	559	565	550	546	556	557	560.90	36	
	72	607	627	610	625	621	608	604	601	612	586	612	574	598	614	586	614	635	638	641	593	610.30	67	
	73	621	654	605	601	627	627	628	616	625	632	617	657	622	642	657	648	603	621	628	627	627.90	56	
	74	578	595	585	586	616	614	571	578	577	606	595	595	590	622	590	572	572	587	588	579	589.80	51	
	75	566	559	566	571	574	585	559	567	581	569	585	567	577	579	571	575	602	561	606	572	574.60	47	
	76	580	575	592	584	580	601	613	574	570	575	593	590	588	593	609	574	579	606	587	582	587.25	43	
	77	580	601	586	580	607	585	587	577	581	615	588	585	601	596	580	601	592	592	601	600	592.05	38	
	78	612	618	593	613	595	575	571	578	588	607	592	582	599	620	594	630	581	572	589	605	595.70	59	
	79	587	597	596	592	600	569	609	594	564	603	571	587	574	573	596	602	569	588	593	569	586.65	45	
1115	80	601	622	596	594	599	621	602	594	607	595	612	604	602	613	601	600	616	594	615	617	605.25	28	



	81	632	605	604	599	597	598	604	620	619	591	610	622	590	612	614	603	611	603	603	593	606.50	42
	82	586	587	589	586	574	579	581	594	589	578	574	573	578	600	605	577	609	581	583	592	585.70	36
	83	607	588	596	612	586	617	600	615	594	598	605	594	601	597	622	628	623	616	607	612	605.90	42
	84	608	578	585	596	586	599	615	600	607	611	577	610	604	589	589	588	590	618	587	582	595.95	41
	85	598	597	585	580	582	599	592	591	578	613	595	577	589	597	605	590	579	585	605	609	592.30	36
	86	609	611	625	586	603	600	594	586	601	605	593	597	586	590	603	613	585	601	600	593	599.05	40
	87	601	605	593	595	610	604	607	602	599	617	591	600	599	589	604	579	603	606	591	600	599.75	38
	88	602	606	592	594	593	590	604	592	590	594	589	596	611	625	620	617	618	592	611	607	602.15	36
	89	622	591	608	585	611	609	591	577	608	616	587	606	583	610	578	586	620	583	606	610	599.35	45
	90	612	590	587	602	604	581	590	613	584	622	614	584	590	593	596	583	613	610	581	588	596.85	41
	91	622	600	616	597	598	603	596	612	613	589	602	599	607	604	588	589	606	602	599	618	603.00	34
	92	602	607	585	580	592	589	595	586	593	593	583	597	596	595	585	581	603	592	584	582	591.00	27
	93	608	601	607	628	615	619	612	607	598	604	605	625	601	607	595	612	616	592	619	620	609.55	36
	94	604	615	604	612	636	611	606	609	616	630	627	611	617	605	604	621	627	638	621	609	616.15	34
	95	580	594	590	583	597	585	576	599	591	597	580	586	580	606	580	584	595	587	604	580	588.70	30
	96	579	609	592	606	586	583	610	594	599	606	585	589	606	601	595	583	584	587	593	593	594.00	31
	97	606	599	599	580	592	601	590	586	591	592	581	599	617	597	603	589	600	584	597	596	594.95	37
1116	98	602	617	592	590	598	589	587	624	616	612	619	600	587	597	600	587	608	604	612	601	602.10	37
	99	596	592	611	592	584	594	617	595	603	620	587	608	607	588	611	587	591	597	601	590	598.70	36
	100	607	605	602	604	626	603	617	604	599	602	620	625	599	600	615	595	600	591	630	609	607.65	39
	101	616	596	614	597	578	626	599	606	620	619	598	618	593	617	597	585	603	612	597	602	604.65	48
	102	632	622	603	595	614	592	610	613	601	598	607	606	595	627	592	606	601	629	615	623	614.05	40
	103	593	615	589	587	615	596	589	590	597	582	585	608	581	605	596	611	587	618	601	587	596.60	37
	104	622	607	611	618	595	623	610	595	587	596	598	605	601	625	622	609	609	598	600	615	607.30	38
	105	597	615	602	592	614	608	594	589	616	599	597	606	616	603	600	602	591	611	603	595	602.50	27
	106	615	614	593	623	601	609	601	585	593	609	598	607	595	594	620	600	609	599	610	606	604.05	38
	107	593	597	605	591	587	584	593	590	592	603	615	607	605	587	596	593	613	587	595	613	597.50	31

**ANNEXE B : Résultats donnés par le duromètre.**

Utilisateur : LABO IN6PROCESS		Date : 19.03.00	Heure : 08:59
Product : GRISEO		Nombre de comprimés : 10	
Batch : 11			
	Dureté	Epaisseur	Diamètre
VALEURS INDIVIDUELLES			
1	7.14 kp	3.60 mm	12.07 mm
2	7.44 kp	3.56 mm	12.05 mm
3	7.65 kp	3.59 mm	12.07 mm
4	6.93 kp	3.65 mm	12.04 mm
5	7.03 kp	3.66 mm	12.08 mm
6	6.93 kp	3.52 mm	12.06 mm
7	8.15 kp	3.60 mm	12.07 mm
8	6.22 kp	3.59 mm	12.03 mm
9	6.83 kp	3.60 mm	12.12 mm
10	7.95 kp	3.63 mm	12.03 mm
EXPLOITATION			
	No. Expl : 10	No. Expl : 10	No. Expl : 10
	X min : 6.22 kp	X min : 3.52 mm	X min : 12.03 mm
	X max : 8.15 kp	X max : 3.66 mm	X max : 12.12 mm
	X m-m : 1.94 kp	X m-m : 0.14 mm	X m-m : 0.09 mm
	X moy : 7.23 kp	X moy : 8.60 mm	X moy : 12.06 mm
	X S : 0.58 kp	X S : 0.04 mm	X S : 0.03 mm
	X rel : 7.99	X rel : 1.14	X rel : 0.22

Avec :

$X_{\min}$  : la valeur minimale.

$X_{\max}$  : la valeur maximale.

$X_{m-m}$  : l'étendue

$$X_{m-m} = X_{\max} - X_{\min}$$

$X_{moy}$  : la moyenne.

$$X_{moy} = \frac{\sum_{i=1}^{10} X_i}{10}$$

$X_s$  : l'écart-type.

$$X_s^2 = s^2 = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2 \quad \text{avec : } n = 10$$

$X_{rel}$  : la dispersion relative.

$$X_{rel} = \frac{X_s}{X_{moy}}$$

ANNEXE C : Carte de contrôle

**SAIDAL Spa**  
**Filiale Pharmal**  
Atelier : formes sèches

**Carte de contrôle**  
**(uniformité du poids)**

Dar El Beida le : .....

Date d'émission le : 20.01.92

Procédés n° 007

Nom du produit : *Paralgan*  
Poids théorique : *594mg*  
Tolérance : 2,5%

N° de lot :                      Type de machine : *Kilian RTS*  
Poids minimum : *580mg*                      Poids maximum : *608mg*  
Rendement :

Visa du machiniste :

HEURES	8:00	8:15	8:30	8:45	9:00	9:15	9:30	9:45	10:00	10:15	10:30	10:45	11:00	11:15	12:00	12:15	12:30	12:45	13:00	13:15	13:30	13:45	14:00	14:15	14:30	14:45	15:00	15:15	15:30
<i>P. max. mg</i>																													
<i>P. théo. mg</i>																													
<i>P. min. mg</i>																													
Dureté																													
Friabilité																													
Délitement																													
Aspect																													

Approuvé par : ..... le .....

**FICHE CONTROLE D'UNIFORMITE DE MASSE**  
**NOM DU PRODUIT**

N° de lot :

Type de machine : Kilian RTS

Nombre de comprimés prélevés : 20

Poids théorique : 594mg

Date :

Tolérance : 5%

Poids max : 623.7mg

Poids min : 564.3mg

HEURE	8:00	9:00	10:00	11:00	12:00	13:00	14:00	15:00	16:00
1									
2									
3									
4									
5									
6									
7									
8									
9									
10									
11									
12									
13									
14									
15									
16									
17									
18									
19									
20									

Nom du machiniste :

Visa du contrôleur :

HEURE	20:00	21:00	22:00	23:00	0:00	01:00	02:00	03:00	04:00
1									
2									
3									
4									
5									
6									
7									
8									
9									
10									
11									
12									
13									
14									
15									
16									
17									
18									
19									
20									

Nom du machiniste :

Visa du contrôleur :

**FEUILLE DE ROUTE N° :**

Date :

Lot n° :

NOM DU PRODUIT : PARALGAN® 500mg (PARACETAMOL) – Boite de 20 comprimés

Q <sup>tité</sup> théorique : 220kg		Q <sup>tité</sup> obtenue :				
Q <sup>tité</sup> théorique : 18503 boites		Q <sup>tité</sup> obtenue :				
MATIERE PREMIERE	U	CODE	Q <sup>tité</sup> standard	Q <sup>tité</sup> sortie	N° de contrôle	observations
Principe actif	Kg	00.38.00			00D283	
+						
Excipients	Kg	00.01.02			7H209	
+		99.15.02			9J140	
		01.23.01			9B265	
		99.15.39			9C663	
		99.15.43			9K384	
Eau purifiée	Litre	99.99.48				
<b>ARTICLES DE CONDITIONNEMENT</b>						
Complexe Aluminium	Kg	00.38.58	11.000	11.000		
PVC transparent	Kg	99.59.10	60.000	60.000		
Etuis	M	00.38.67	19450	19450		
Prospectus	M	00.38.82	19450	19450		
Vignettes 40x20	M	99.60.19	19450	19450		
Caisse américaine (162 btes)	U	99.52.51	120	120		
Etiquette caisse carton	U	99.60.00	120	120		

**LU ET APPROUVEE PAR :**

