



HAL
open science

Optimisation des contrôles en cours de production sur ligne de conditionnement (seringues, flacons et ampoules)

Élise Gauvain

► **To cite this version:**

Élise Gauvain. Optimisation des contrôles en cours de production sur ligne de conditionnement (seringues, flacons et ampoules). Sciences pharmaceutiques. 2012. dumas-00747009

HAL Id: dumas-00747009

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00747009>

Submitted on 30 Oct 2012

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**U.F.R. DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
DE ROUEN**

Année 2012

N°

**THESE POUR LE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE**

Par GAUVAIN Elise

Née le 26 décembre 1986

A Rouen

Présentée et soutenue publiquement le 1^{er} octobre 2012

**OPTIMISATION DES CONTROLES EN COURS DE
PRODUCTION SUR LIGNE DE CONDITIONNEMENT
(SERINGUES, FLACONS ET AMPOULES)**

| | NOM | Prénom | Qualité |
|----------------------------|---------------|-----------------|---|
| Président du jury : | VERITE | Philippe | Professeur – Responsable de la filière Industrie |
| Membres du jury : | LAFONT | Olivier | Professeur – Chimie Organique |
| | BORDES | Sophie | Responsable d'atelier – Sanofi Pasteur |

U.F.R. DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN DE LA FACULTE : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
 Professeur Benoit VEBER
 Professeur Pascal JOLY
 Professeur Bernard PROUST

DOYENS HONORAIRES : **Professeurs J. BORDE – Ph. LAURET – H. PIGUET**
 – C. THUILLEZ

PROFESSEURS HONORAIRES : **MM. M-P AUGUSTIN – J. ANDRIEU-GUITRANCOURT – J. BORDE – Ph. BRASSEUR – R. COLIN – E. COMOY – J. DALION – DESHAYES – C. FESSAED – J.P. FILLASTRE – P. FRIGOT – J.GARNIER – J. HEMET – B. HILLEMAND – G. HUMBERT – J.M. LEMERCIER – J.M. JOUANY – R. LAUMONIER – Ph. LAURET – M. LE FUR – J.P. LEMERCIER – J.P. LEMOINE – M^{le} MAGARD – MM. B. MAITROT – M. MAISONNET – F. MATRAY - P. MITROFANOFF – M^{me} A.M. SAMSON-DOLLFUS – J.C. SCHRUB – R. SOYER – B. TARDIF – TESTART – J.M. THOMINE – C. THUILLEZ – P. TRON – C. WINCKLER – L.M. WOLF**

PROFESSEURS

| | |
|---------------------------------|----------------------|
| M. Thierry BESSON | Chimie Thérapeutique |
| M. Jean-Jacques BONNET | Pharmacologie |
| M. Roland CAPRON (PU-PH) | Biophysique |
| M. Jean COSTENTIN (PU-PH) | Pharmacologie |
| M ^{me} Isabelle DUBUS | Biochimie |
| M. Loïc FAVENNEC (PU-PH) | Parasitologie |
| M. Jean Pierre GOULLE | Toxicologie |
| M. Michel GUERBET | Toxicologie |
| M. Olivier LAFONT | Chimie organique |
| M ^{me} Isabelle LEROUX | Physiologie |

| | |
|--|-------------------|
| Mme Elisabeth SEGUIN | Pharmacologie |
| M. Marc VASSE (PU-PH) | Hématologie |
| M. Jean-Marie VAUGEOIS (Délégation CNRS) | Pharmacologie |
| M. Philippe VERITE | Chimie analytique |

MAITRES DE CONFERENCE

| | |
|------------------------------------|--|
| Mle Cécile BARBOT | Chimie Générale et Minérale |
| Mme Dominique BOUCHER | Pharmacologie |
| M. Frédéric BOUNOURE | Pharmacie Galénique |
| Mme Martine PESTEL-CARON (MCU-PH) | Microbiologie |
| M. Abdeslam CHAGRAOUI | Physiologie |
| M. Jean CHASTANG | Biomathématiques |
| Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTONB | Législation pharmaceutique et économie de la santé |
| Mme Elizabeth CHOSSON | Botanique |
| Mle Cécile CORBIERE | Biochimie |
| M. Eric DITTMAR | Biophysique |
| Mme Nathalie DOURMAP | Pharmacologie |
| Mle Isabelle DUBUC | Pharmacologie |
| Mme Roseline DUCLOS | Pharmacie Galénique |
| M. Abdelhakim ELOMRI | Pharmacognosie |
| M. François ESTOUR | Chimie organique |
| M. Gilles GARGALA (MCU-PH) | Parasitologie |
| Mme Najla GHARBI | Chimie analytique |
| Mle Marie-Laure GROULT | Botanique |
| M. Hervé HUE | Biophysique et Mathématiques |
| Mme Hong LU | Biologie |
| Mme Sabine MENAGER | Chimie Organique |
| Mme Christelle MONTEIL | Toxicologie |
| M. Paul MULDER | Science du Médicament |
| M. Mohamed SKIBA | Pharmacie Galénique |
| Mme Malika SKIBA | Pharmacie Galénique |
| Mme Christine THARASSE | Chimie Thérapeutique |
| M. Rémi VARIN (MCU-PH) | Pharmacie Hospitalière |
| M. Frédéric ZIEGLER | Biochimie |

PROFESSEUR ASSOCIE

Mme Sandrine PANCHOU

Pharmacie Officinale

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Anne-Marie ANZELLOTTI

Anglais

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Bérénice COQUEREL

Chimie Analytique

M. Johann PELTIER

Microbiologie

Par délibération en date du 03 Mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ou improbation.

Remerciements :

Cette thèse est l'aboutissement de six années d'études de Pharmacie à Rouen et marque également le début de ma carrière à Sanofi Pasteur, à Val de Reuil. Comme le veut la tradition, je vais tenter de me soumettre au dur exercice des remerciements.

En premier lieu, je tiens à remercier sincèrement Monsieur Philippe Vérité pour m'avoir accompagnée tout le long de ma sixième année, ainsi que pour la qualité de son enseignement, qui m'aura en partie menée jusqu'ici.

Je tiens particulièrement à remercier Madame Dominique André pour son engagement auprès de ses élèves, pour ses encouragements et pour m'avoir fait découvrir et aimer la pharmacie industrielle.

J'adresse aussi mes remerciements à Monsieur Olivier Lafont qui m'a fait l'honneur de prendre connaissance de ce travail et d'en être juré.

Je souhaite également remercier Mme Sophie Bordes pour la confiance qu'elle m'a accordé, qui m'a permis de vivre cette expérience chaleureuse et enrichissante. Je lui suis reconnaissante pour m'avoir soutenue et encouragée durant ces huit mois.

Je remercie la faculté de pharmacie de Rouen qui m'a formée pendant toutes ces années et qui m'a permis de suivre des enseignements de qualité.

J'exprime tous mes remerciements à mes collègues du service Conditionnement à Sanofi Pasteur à Val de Reuil. Je leur suis reconnaissante pour m'avoir accueillie et aidée depuis mon arrivée au sein du service.

Je remercie également toute ma famille, tout particulièrement mes parents, pour avoir cru en moi et pour m'avoir toujours supportée.

A Aurélie et Marine, pour leur amitié et leur bonne humeur.

Enfin, mon plus grand remerciement va à mon compagnon Julien, qui m'aura soutenue et supportée particulièrement pendant ces derniers mois et sans qui je n'aurais pu réussir sans l'avoir à mes côtés.

Table des matières

| | |
|---|-----------|
| GLOSSAIRE..... | 11 |
| LES OPERATIONS DE CONDITIONNEMENT | 13 |
| I. LE ROLE DU SERVICE DE CONDITIONNEMENT | 14 |
| II. ARTICLES DE CONDITIONNEMENT-OIC..... | 15 |
| ▶ ETIQUETTE PR..... | 15 |
| ▶ NOTICE..... | 15 |
| ▶ ETUI..... | 15 |
| ▶ ETIQUETTE BOITE GROUPE..... | 15 |
| III. PRESENTATION DES LIGNES ET DES FORMATS | 16 |
| A. CONDITIONNEMENT DE SERINGUES +/- FLACONS..... | 16 |
| B. ETIQUETAGE ET CONDITIONNEMENT DE FLACONS ET/OU AMPOULES..... | 17 |
| C. COMPOSANT D'UNE LIGNE DE CONDITIONNEMENT..... | 17 |
| 1) Etiqueteuse | 17 |
| 2) Thermoformeuse..... | 18 |
| 3) Encartonneuse..... | 18 |
| 4) Vignetteuse | 19 |
| 5) Encaisseur | 19 |
| 6) Palettiseur | 19 |
| IV. LES ETAPES CRITIQUES DU CONDITIONNEMENT..... | 20 |
| A. LES VERIFICATIONS DES SYSTEMES DE CONTROLE..... | 20 |
| B. LES CONTROLES SUR PRODUIT FINI | 20 |
| C. LE VIDE DE CHAINE..... | 21 |
| D. DOSSIER DE LOT..... | 21 |
| CONTROLES EN COURS DE PRODUCTION..... | 23 |
| I. LE CONTEXTE REGLEMENTAIRE DES IN PROCESS CONTROL | 24 |
| II. MODE DE CONTROLE EXISTANT | 27 |
| A. LA FREQUENCE DE CONTROLE | 27 |
| B. LES DOCUMENTS DU CONTROLE..... | 27 |
| C. LE DEROULEMENT DU CONTROLE | 28 |
| D. LA CONDUITE A TENIR EN CAS D'ANOMALIE | 30 |
| III. OBJECTIF DE L'OPTIMISATION DES CONTROLES EN COURS | 33 |
| A. SUIVI EN TEMPS REEL DE LA PRODUCTION..... | 33 |

| | | |
|------------|--|------------------|
| B. | MEILLEURE REPRESENTATIVITE DU LOT | 33 |
| C. | SUPPRESSION DU POSTE D'INSPECTION VISUELLE..... | 34 |
| IV. | TRAVAIL EXISTANT..... | 35 |
| A. | HARMONISATION DES DEFAUTS ET DE LEUR CRITICITE | 35 |
| B. | MODELE ENVISAGE..... | 35 |
| C. | ACTION A METTRE EN PLACE EN CAS D'ANOMALIE | 36 |
| D. | SEUIL D'ALERTE ET SEUIL D'ACTION | 37 |
| V. | OPTIMISATION DES CONTROLES EN COURS | 38 |
| A. | SIMULATION EXCEL DE PRELEVEMENT SUR LIGNE | 38 |
| 1) | Nombre d'unités contrôlées..... | 38 |
| ▶ | Proportion de contrôle..... | 38 |
| 2) | Temps de contrôle / Temps de conditionnement | 38 |
| 3) | Temps entre deux prélèvements | 39 |
| B. | DIFFERENTS MODELES ENVISAGES | 39 |
| 1) | Modèle de contrôle actuel..... | 39 |
| 2) | Modèle envisagé en Juin 2011 | 41 |
| 3) | Modèle envisagé par Marcy l'Etoile en Juin 2011 | 43 |
| 4) | Modèle pratiqué sur le site du Trait..... | 43 |
| 5) | Mode de prélèvement dérivé du modèle actuel | 45 |
| 6) | Mode de prélèvement basé sur le modèle de 2011..... | 49 |
| 7) | Mode de prélèvement à temps fixe | 51 |
| C. | TEMPS DE CONTROLE | 53 |
| 1) | Mode de prélèvement dérivé du modèle actuel | 53 |
| 2) | Mode de prélèvement dérivé du modèle actuel | 54 |
| 3) | Mode de prélèvement basé sur le modèle de 2011..... | 56 |
| 4) | Mode de prélèvement à temps fixe | 57 |
| D. | CHOIX DE L'OPERATEUR CHARGE DES CONTROLES | 58 |
| 1) | Modèle envisagée en juin 2011 | 58 |
| 2) | Modèle futur | 58 |
| E. | DEROULEMENT DU CONTROLE | 59 |
| 1) | Les différents points du contrôle visuel..... | 59 |
| 2) | La feuille de contrôle (Dossier de lot) | 60 |
| 3) | Logigramme d'action | 62 |
| | <u>MISE EN PRATIQUE DES IN PROCESS CONTROL.....</u> | <u>64</u> |
| I. | TEST DE LA NOUVELLE METHODOLOGIE SUR LIGNE..... | 65 |

| | | |
|------------|--|-----------|
| A. | TEST DES NOUVEAUX IPC SUR ESA 1025 | 65 |
| 1) | Présentation de la ligne ESA 1025 | 65 |
| 2) | Représentativité des autres lignes flacons et ampoules | 66 |
| 3) | Pratique des tests sur ligne | 66 |
| 4) | Résultats obtenus | 67 |
| B. | TEST DES NOUVEAUX IPC SUR FAMAR 3..... | 71 |
| 1) | Présentation de la ligne FAMAR 3..... | 71 |
| 2) | Représentativité des autres lignes seringues..... | 72 |
| 3) | Pratique des tests sur ligne | 72 |
| 4) | Résultats obtenus | 73 |
| C. | TESTS SUR LES AUTRES LIGNES DE CONDITIONNEMENT | 76 |
| II. | METHODOLOGIE APPROUVEE DES IN PROCESS CONTROL | 77 |
| A. | METHODOLOGIE SUR LIGNE | 77 |
| B. | DOCUMENTATION ASSOCIEE | 77 |
| C. | ACTIONS MISES EN PLACES EN CAS D'ANOMALIES..... | 78 |
| D. | FORMATION DU PERSONNEL..... | 78 |

Table des annexes

| | | |
|-----------|--|-----|
| Annexe 01 | Feuille de contrôle actuelle..... | 80 |
| Annexe 02 | Classification des défauts OIC/OCNI (1/5) | 81 |
| Annexe 02 | Classification des défauts OIC/OCNI (2/5) | 82 |
| Annexe 02 | Classification des défauts OIC/OCNI (3/5) | 83 |
| Annexe 02 | classification des défauts OIC/OCNI (4/5) | 84 |
| Annexe 02 | Classification des défauts OIC/OCNI (5/5) | 85 |
| Annexe 03 | Classification des défauts Produits (1/2) | 86 |
| Annexe 03 | Classification des défauts Produits (2/2) | 87 |
| Annexe 04 | Plan d'échantillonnage lors d'un NQA..... | 88 |
| Annexe 05 | Arbre décisionnel, défaut de bouchage..... | 89 |
| Annexe 06 | Arbre décisionnel, défaut de Tip-Cap | 90 |
| Annexe 07 | Arbre décisionnel, défaut : Fêlure..... | 91 |
| Annexe 08 | Arbre décisionnel, défaut : Liquide dans le joint de piston | 92 |
| Annexe 09 | Simulation de production, contrôle actuel (1/2)..... | 93 |
| Annexe 09 | Simulation de production, contrôle actuel (2/2)..... | 94 |
| Annexe 10 | Simulation de production, Proposition de Juin 2011 (1/2) | 95 |
| Annexe 10 | Simulation de production, Proposition de Juin 2011 (2/2) | 96 |
| Annexe 11 | Simulation de production, site du Trait (1/2) | 97 |
| Annexe 11 | Simulation de production, site du Trait (2/2)..... | 98 |
| Annexe 12 | Simulation de production : dérivé de la méthode actuelle (1/2)..... | 99 |
| Annexe 12 | Simulation de production : dérivé de la méthode actuelle (2/2)..... | 100 |
| Annexe 13 | Simulation de production : dérivé de la méthode de juin 2011 (1/2)..... | 101 |
| Annexe 13 | Simulation de production : dérivé de la méthode de juin 2011 (2/2)..... | 102 |
| Annexe 14 | Simulation de production : Prélèvement à temps fixe (1/2) | 103 |
| Annexe 14 | Simulation de production : Prélèvement à temps fixe (2/2) | 104 |
| Annexe 15 | Simulation de production (temps de contrôle) : Contrôle actuel | 105 |
| Annexe 16 | Simulation de production (temps de contrôle) : Modèle dérivé du contrôle actuel | 106 |
| Annexe 17 | Simulation de production (temps de contrôle) : Modèle basé sur le modèle de 2011 | 107 |
| Annexe 18 | Simulation de production (temps de contrôle) : Modèle basé sur le modèle de 2011 | 108 |
| Annexe 19 | Feuille de contrôle en cours (IPC)..... | 110 |

GLOSSAIRE

| | |
|------|---|
| BPF | Bonnes Pratiques de Fabrication |
| CAB | Code A Barre |
| CDD | Centrale Des Dossiers |
| CE | Coordinateur d'Equipe |
| GMP | Goog Manufacturing Practice |
| IPC | In-Process Control (= contrôles en cours) |
| NQA | Niveau Qualité Acceptable |
| OF | Ordre de Fabrication |
| OIC | Objet Imprimé de Conditionnement |
| OCNI | Objet de Conditionnement Non Imprimé |
| PA | Protège Aiguille |
| PFC | Produit Fini Conditionné |
| PR | Produit Réparti |
| PRE | Produit Réparti Etiqueté |
| PRM | Produit Réparti Miré |

Introduction

La fabrication d'un médicament est un procédé long impliquant la participation de différents services. Le service formulation doit tout d'abord formuler le produit, c'est-à-dire que les matières premières sont mélangées afin d'obtenir le produit sous sa forme pharmaceutique finale. Ce produit est ensuite réparti dans son conditionnement primaire (seringues, flacons et ampoules) par le service répartition. Ce PR sera par la suite contrôlé par le service de mirage afin de supprimer tout défaut intervenu lors de la répartition. Ce PRM est ensuite conditionné (étiquetage, conditionnement secondaire et tertiaire) afin de permettre la reconnaissance du produit pour sa distribution, puis son administration.

Cette étape de conditionnement est essentielle pour la distribution, la dispensation et l'administration du produit au patient. En effet, l'identification du médicament est primordiale pour son administration. Afin d'assurer la sécurité du patient, le médecin doit administrer le bon médicament, au bon dosage. L'apposition des bons articles de conditionnement doit donc être avérée.

De plus, la plupart des vaccins produits par Sanofi Pasteur sont sous forme injectable. Ces médicaments possèdent des critères de qualité supplémentaires. Ainsi, la conservation de la stérilité du produit lors des opérations de conditionnement est indispensable et devra être assurée.

Dans ce travail, les opérations de conditionnement ainsi que les étapes critiques assurant la qualité du produit seront brièvement décrites. Les contrôles en cours de production seront plus particulièrement abordés en rappelant le contexte réglementaire ainsi que l'objectif de ces contrôles. Après une étude du modèle existant ainsi que des travaux réalisés, l'optimisation des contrôles sera exposée, tout d'abord de manière théorique, puis les résultats obtenus sur lignes seront analysés.

LES OPERATIONS DE **CONDITIONNEMENT**

I. *Le rôle du service de Conditionnement*

Le conditionnement est la dernière étape de fabrication d'un médicament avant sa mise sur le marché. Il permet d'obtenir la spécialité sous sa forme définitive. Il comprend les opérations d'étiquetage et de conditionnement des Produits Répartis afin d'obtenir le Produit Fini Conditionné.

Ces opérations de conditionnement débouchent sur la présentation, au client final, du médicament sous la forme adéquate et avec toutes les informations nécessaires à son utilisation (nom commercial, dosage, date de péremption, numéro de lot...) par ajout d'un conditionnement secondaire puis tertiaire.

Au sein de la plate-forme Conditionnement de Sanofi Pasteur à Val de Reuil, 3 types de contenants y sont conditionnés :

Seringues



Flacons



Ampoules



II. Articles de conditionnement-OIC

Ces articles de conditionnement imprimés présentent un code article, géré de tel manière qu'aucun code n'existe en double, ainsi qu'un code barre, le plus souvent. Ce code assure l'identification et la traçabilité de tous les articles au sein du site et, particulièrement du service conditionnement.

► Etiquette PR

L'étiquette PR est directement apposée sur le conditionnement primaire. Elle renseigne l'utilisateur sur l'identité du produit, son dosage. Y sont également inscrites les mentions repiquées : numéro de lot, date de péremption et parfois la date de manufacture.

► Notice

La notice doit comporter toutes les informations utiles à l'utilisation du produit (indications, contre-indications, effets secondaires, posologie, interaction, condition de conservation...).

► Etui

L'étui permettra l'identification du produit lors du premier contact du client final avec celui-ci. Il doit comporter le nom du produit et son dosage. Sont également imprimées les mentions repiquées : numéro de lot, date de péremption et parfois date de manufacture. Il peut comporter une vignette.

► Etiquette Boîte Groupe

La boîte groupe contient les PFC. Elle possède une étiquette pour identification du produit contenu. Y sont également inscrites les mentions repiquées : numéro de lot, date de péremption et parfois la date de manufacture.

III. Présentation des lignes et des formats

10 lignes d'étiquetage et de conditionnement se séparent en :

- 5 lignes de conditionnement de seringues +/- flacons
- 5 lignes d'étiquetage et de conditionnement de flacons +/- ampoules

A. Conditionnement de seringues +/- flacons

| Ligne de conditionnement | Production | Format de conditionnement | Volume |
|---------------------------------|---|----------------------------------|---------------|
| FAMAR 3 | Etiquetage et conditionnement seringues | 1 seringue | 0.25 mL |
| | | | 0.50 mL |
| | | | 1 mL |
| FAMAR 4 | Etiquetage et conditionnement seringues | 10 seringues | 0.50 mL |
| | | 20 seringues | 0.50 mL |
| FAMAR 5 | Etiquetage et conditionnement seringues | 1 seringue | 0.25 mL |
| | | | 0.50 mL |
| | | | 1 mL |
| | | 10 seringues | 0.50 mL |
| | | 20 seringues | 0.50 mL |
| | | | 1 mL |
| FAMAR 6 | Etiquetage et conditionnement seringues, flacons et aiguilles | 1 seringue | 0.25 mL |
| | | | 0.5 mL |
| | | | 1 mL |
| SSA | Etiquetage et conditionnement seringues, flacons et aiguilles | 1 seringue | 0.5 mL |
| | | 10 seringues | 0.5 mL |

B. Etiquetage et conditionnement de flacons et/ou ampoules

| Ligne de conditionnement | Production | Format de conditionnement | Volume |
|--------------------------|---------------------------------------|---------------------------|------------|
| Libra Marchesini | Etiquetage et conditionnement flacons | 10 flacons | 3 mL |
| | | | 5 mL |
| Néri | Etiquetage et conditionnement flacons | 10 flacons | 3 mL |
| | | | 5 mL |
| ESA 1025 | Etiquetage flacons | 1 flacon | 3 mL |
| | Etiquetage et conditionnement flacons | 10 flacons | 3 mL |
| ESA 1018 | Etiquetage flacons | 1 flacon | 3 mL |
| | Etiquetage ampoules | 1 ampoule | 2 mL |
| Farmores | Conditionnement flacons et ampoules | 5 flacons + 5 ampoules | 3mL + 2 mL |
| | | 10 flacons + 10 ampoules | 3mL + 2 mL |

C. Composant d'une ligne de conditionnement

1) Etiqueteuse

(a) *Etiqueteuse seringue*

Ces deux fonctions sont le vissage de la tige piston sur le joint de piston et la dépose de l'étiquette sur la seringue.

La machine est alimentée en PR (seringue nue) et en tige piston. La tige piston est acheminée jusqu'à la seringue et est vissée sur le joint de piston. Un **système de contrôle** s'assure de la présence et du bon vissage de la tige piston. L'alimentation en étiquette se fait par déroulement d'une bobine d'étiquettes. Les mentions variables sont repiquées sur ces étiquettes et un système de contrôle vérifie la présence et l'exactitude de ces mentions avant la dépose sur la seringue.

Après la dépose de l'étiquette, un **système de contrôle** vérifie sa présence et le PRE est acheminé vers la thermoformeuse. Les seringues non conformes sont éjectées sur un rail spécifique. Elles seront contrôlées et mises en déchets.

(b) *Etiqueteuse flacon et ampoule*

Sa fonction est de déposer l'étiquette sur le PR (flacon ou ampoule).

La machine est alimentée en flacons ou ampoules scellés. L'alimentation en étiquette se fait par déroulement d'une bobine d'étiquettes. Les mentions variables sont repiquées sur ces étiquettes et un **système de contrôle** vérifie la présence et l'exactitude de ces mentions avant la dépose sur le PR. Après la dépose de l'étiquette, un **système de contrôle** vérifie sa présence et le PRE est acheminé vers la thermoformeuse ou l'encartonneuse si pas de blister. Une non-conformité sur l'étiquette ou le PR entraîne un arrêt de l'étiqueteuse. L'étiquette et le PR sont alors enlevés manuellement et la machine est redémarrée.

2) Thermoformeuse

Ses quatre fonctions sont la formation du blister, la dépose des éléments dans le blister, le scellage du blister et la découpe et prédécoupe du blister.

Un film support va être chauffé entre deux plaques puis moulé en un blister non operculé. Les éléments sont ensuite positionnés à leurs places respectives dans le blister. Un **système de contrôle** vérifie la présence des éléments et de leur étiquette, la présence d'une tige piston et d'un protège aiguille ou Tip-Cap. Le film d'operculage est alors soudé sur le blister avant la découpe de celui-ci. Le blister est, par la suite, découpé en blister unitaire ou regroupant 5 ensembles d'éléments. Les blisters non conformes sont alors éjectés. Ils seront contrôlés et les PRE seront recyclés.

3) Encartonneuse

Les deux fonctions de l'encartonneuse sont le remplissage de l'étui (blister ou flacons + notice) et la fermeture de l'étui.

La machine est alimentée en étui et le met en forme. La machine est alimentée en notice dont le code barre est vérifié par un **système de contrôle**.

Les blisters ou les flacons sont acheminés par un convoyeur jusqu'au poste d'introduction. A chaque blister, ou groupe de blister, ainsi que pour 10 flacons (si pas de blister) est

associé une notice. Le (ou les) blister(s) ou les flacons et la notice sont introduits dans l'étui. Un **système de contrôle** vérifie le code barre de l'étui avant que celui-ci ne soit refermé. La présence de la notice est également contrôlée.

Les étuis complets sont acheminés vers la vignetteuse et les non conformes sont éjectés. Ils seront contrôlés et les blisters ou les flacons seront recyclés.

4) Vignetteuse

Les fonctions de la vignetteuse sont l'impression et contrôle de la vignette, la dépose de l'étiquette et l'impression des mentions repiquées sur l'étui.

L'alimentation de la machine se fait par un rouleau de vignettes. Celles-ci sont imprimées et contrôlées avant la dépose sur l'étui. Les mentions repiquées sont imprimées directement sur l'étui et un **système de contrôle** vérifie la présence de la vignette et/ou la présence des mentions repiquées.

Les étuis imprimés sont acheminés vers l'encaisseuse et les non conformes sont éjectés. Une **trieuse pondérale** peut se positionner à cet endroit. Elle contrôle la présence des éléments dans l'étui et éjecte les étuis vides ou incomplets. Ils seront contrôlés et les blisters ou les flacons seront recyclés.

5) Encaisseur

Les étuis sont accumulés en fin de convoyeur pour être poussés dans une boîte groupe ou une caisse américaine. Pour un encaisseur manuel, c'est à l'opérateur de fermer la boîte groupe, de déposer l'étiquette boîte groupe préalablement imprimée et de placer la boîte groupe sur la palette selon le plan de palettisation.

Sur un encaisseur-palettiseur, la machine est alimentée en caisses américaines. Après le remplissage de la caisse, celle-ci est fermée et scotché par du ruban adhésif.

6) Palettiseur

L'étiquette boîte groupe préalablement imprimée est apposée sur la caisse américaine. Les caisses sont ensuite acheminées jusqu'au manipulateur qui les placera sur la palette selon un plan de palettisation préalablement enregistré. Les caisses américaines non conformes seront éjectées en bout de convoyeurs et les étuis seront recyclés.

IV. Les étapes critiques du conditionnement

Sur les lignes de conditionnement, certaines opérations et documents permettent de garantir la qualité du produit en limitant les risques, notamment de contaminations croisées.

A. Les vérifications des systèmes de contrôle

Selon le niveau d'automatisation de la ligne, le nombre de systèmes de contrôle varie : plus le conditionnement sera automatisé et plus un contrôle continu de la qualité sera mis en place. Au contraire, sur des lignes semi-automatisées, le produit est manipulé et la cadence est inférieure aux autres lignes. Les systèmes de contrôle sont alors moins indispensables au bon fonctionnement de la ligne.

Afin d'assurer le bon fonctionnement de ces systèmes de contrôle, le défaut contrôlé est généré et réintégré sur la ligne. Le système de contrôle doit repérer le défaut pour permettre son éjection ou l'arrêt de la machine.

Lors de ces contrôles, la recherche porte aussi bien sur une défaillance ou une panne qu'un défaut de sensibilité de la cellule de détection ou un mauvais positionnement de celle-ci (après un nettoyage ou un changement de format...). Ces contrôles sont effectués à chaque début de lot, ainsi qu'en début de journée et en cas de panne ou de découverte de défaut sur la ligne.

B. Les contrôles sur produit fini

Lors du conditionnement d'un produit, un contrôle régulier doit garantir le bon fonctionnement de l'équipement. Ce contrôle porte sur les PFC, prélevés à cet effet. Selon les *Bonnes Pratiques de Fabrication* (1), il sert à *vérifier la présence et la conformité des articles de conditionnement par rapport à l'OF, l'apparence de ces éléments de conditionnements secondaires et primaires et la conformité des mentions repiquées et des mentions variables.*

Le premier contrôle se fait sur la première unité du lot. Il est effectué en début d'OF et sert de support pour l'autorisation de démarrage du lot. Ces contrôles s'effectuent également en

cours de production afin d'éviter toute dérive dans le processus de fabrication (dérèglement d'un équipement ou d'un système de contrôle). Ces contrôles sont obligatoires quel que soit la quantité conditionnée.

C. Le vide de chaîne

A chaque changement de lot, un vide de chaîne doit être effectué. Il permet de se prémunir contre les potentielles contaminations croisées (élément d'un lot antérieur se retrouvant dans le circuit de conditionnement). La ligne sera intégralement vidée de tous les éléments de conditionnement qui constituait le lot précédent. Tout déchet ou élément retrouvé au sol sera également mis en déchet et sorti de la ligne. Cette action de vidange de la ligne constitue un vide de poste. La vidange de chaque poste est contrôlée afin de vérifier que rien n'a été oublié.

Tout élément retrouvé après la vidange de la ligne constitue une anomalie. Chaque vide de chaîne fait l'objet d'une vérification de vide de chaîne qui, s'il n'y a pas d'anomalie retrouvée, permettra de commencer le démarrage du lot suivant.

D. Dossier de lot

Tout produit pharmaceutique doit faire l'objet d'une traçabilité stricte qui comprend toutes les étapes de la vie d'un médicament, de la matière première jusqu'à la distribution. Toutes les manipulations effectuées sur le produit, dont les opérations de conditionnement doivent apparaître dans le dossier de lot.

► Etapes de vie du dossier de lot

Tout dossier de lot est constitué autour d'un OF.

Grâce à l'OF, le dossier de lot est édité par la CDD. Un master de dossier, créé pour chaque ligne ou pour un groupe de ligne, sert de base au dossier de lot et les données intégrées sont celles de l'OF (taille de lot, numéro du PR à conditionner, code article des OIC utilisés...). Le dossier de lot édité sera contrôlé avant son utilisation sur ligne.

Le dossier de lot est alors rempli par le CE et les opérateurs sur ligne pendant le conditionnement. Chaque champ vide devra être rempli ou barré afin qu'aucun ne soit oublié.

Le dossier de lot permettra par la suite de prendre une décision sur l'avenir du lot (destruction, actions correctrices ou libération).

CONTROLES EN COURS DE **PRODUCTION**

Pourquoi contrôler la production ?

L'industrie pharmaceutique utilise des équipements de plus en plus sophistiqués et automatisés. De ce fait, l'homme intervient de moins en moins sur le produit. Il n'a donc plus autant de regard sur la production pendant que celle-ci est en cours.

De plus, les cadences des équipements deviennent de plus en plus rapides. Ainsi, il devient difficile pour l'homme d'effectuer un mirage de 100% du produit conditionné en cours de production.

Le contrôle en cours ou In Process Control n'est pas soumis à la cadence de la ligne. Un prélèvement de produit fini est fait en sortie de ligne, et le contrôle doit se faire hors ligne. Le contrôle en cours est donc une étape hors production, qui permet aux opérateurs de vérifier, avec attention, que le produit final est conforme aux attentes du client.

Le contrôle en cours est l'établissement de la preuve, selon les Bonnes Pratiques de Fabrication, qu'il n'y a pas de dysfonctionnement de la ligne pendant la production qui aboutit à un produit non conforme par rapport à l'OF. Il est mis en place lors de toutes les étapes de la vie du médicament (formulation, répartition et conditionnement).

I. Le contexte réglementaire des In Process Control

Les GMP européennes (2) sont définies comme une partie de l'assurance qualité, qui assurent que les médicaments sont produits et contrôlés de manière cohérente et systématique, conformément aux standards de qualité appropriés pour leur usage. Les fabricants sont dans l'obligation de se conformer aux exigences des GMP pour la fabrication de médicaments, et d'utiliser comme matières premières seulement des principes actifs fabriqués également selon les GMP, tant pour une exigence réglementaire que pour une exigence de qualité.

En France, les industries pharmaceutiques doivent se conformer au guide des Bonnes Pratiques de Fabrication publié au Bulletin Officiel N°2011/8 bis (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). Ce guide est élaboré suivant le modèle européen du guide des Bonnes Pratiques de Fabrication de médicaments à usage humain

tel qu'édité par la Commission Européenne. Le guide est constitué de 9 chapitres généraux et de 20 Lignes Directrices particulières.

Les *Bonnes Pratiques de Fabrication* (1) décrivent les contrôles en cours comme des « *contrôles effectués au cours de la fabrication d'un médicament en vue de surveiller et si nécessaire d'ajuster le processus afin de s'assurer que le produit est conforme à ses spécifications* ». Ces contrôles en cours permettent ainsi de s'assurer que la ligne, sur laquelle se fait la production (peu importe le stade de production), ne subit aucune dérive ayant un impact sur la qualité du produit.

Ces contrôles sont différents selon les stades de production au cours duquel ils interviennent. Ainsi, « *les contrôles du produit en ligne de conditionnement doivent permettre de vérifier au moins les points suivants* :

- *l'apparence générale du conditionnement*
- *la présence de tous les éléments de conditionnement*
- *l'utilisation des produits et des articles de conditionnement corrects*
- *l'exactitude des surimpressions*
- *le fonctionnement correct des contrôles de ligne* »

Une documentation devra être mise en place dans le cadre des contrôles en cours. En effet, « *des moyens suffisants et adaptés doivent être disponibles pour effectuer les contrôles en cours de fabrication* ». Cette documentation aura pour but d'accompagner les opérateurs dans la réalisation des contrôles en cours. Les instructions de ligne devront comporter les éléments ou les références aux « *détails des contrôles en cours de fabrication avec les instructions d'échantillonnage et les limites d'acceptation* ».

Au sein du groupe Sanofi

Des directives mondiales (Global Quality) décrivent les obligations de la société et les dispositions réglementaires nécessaires aux activités du groupe. Les Operational Quality Standard détaillent les dispositions réglementaires accompagnées de celles de Sanofi propres à chaque activité et processus.

Lors de sa description des opérations de conditionnement (QOQS-003802 – Packaging operations) (3), ce document exige qu'il y ait « *des contrôles en cours appropriés à chaque*

opération de conditionnement ». Ces « *opérations de conditionnement doivent être notées dans un dossier de lot pour assurer une traçabilité* » et le « *dossier de lot devra contenir les informations des contrôles en cours* ».

Le groupe Sanofi Pasteur possède également des Exigences Qualité Corporate. Celles-ci contiennent la réglementation ou les exigences du groupe Sanofi mais aussi l'interprétation qu'en fait le groupe Sanofi Pasteur et leur mise en œuvre sur les différents sites.

L'un de ces documents aborde les contrôles lors des opérations de conditionnement (GQ_001001 – Control of packaging operations) (4). Il répète que « *des contrôles en cours doivent être effectués et notés dans le dossier de lot correspondant* ».

Ces points abordés mettent l'accent sur l'importance des contrôles en cours contre les possibles déviations des équipements ainsi que la nécessité d'une traçabilité de ces contrôles. Ces contrôles permettront de repérer toute dérive due aux équipements et leur fréquence assurera un suivi régulier de la production. L'optimisation des contrôles effectuée dans ce travail garantira le respect de ces réglementations.

II. Mode de contrôle existant

Les modalités de contrôle peuvent se diviser en 3 parties :

- La fréquence de contrôle
- Le déroulement du contrôle
- La démarche en cas d'anomalie

Lors de cette étude, ces trois parties, auxquelles s'ajoutent les documents du contrôle seront abordées et modifiées afin de mieux correspondre aux objectifs des contrôles en cours.

A. La fréquence de contrôle

Sur chacune des lignes, le contrôle est effectué à raison d'un par palette. Dans la dernière boîte groupe de chaque palette de produit conditionné, un étui est prélevé.

- Conditionnement unitaire : 1 unité contrôlée / palette
- Conditionnement multiple x10-20 : 10 unités contrôlées / palette
- Mise sous blister x5 : 5 unités contrôlées / palette
- Etiquetage : 1 unité contrôlée / hauteur impaire

B. Les documents du contrôle

Le document à remplir se trouve dans le dossier de lot. Chaque résultat de contrôle est inscrit dans le dossier de lot pour conserver sa traçabilité.

La feuille de contrôle du dossier de lot (*cf annexe 1*) possède 3 parties :

- la première se remplit avant le contrôle (heure de contrôle et palette en cours)
- la deuxième se remplit pendant le contrôle : elle est composée de la liste des contrôles à effectuer. Chaque contrôle conforme doit être signalé par un C en face de sa dénomination. Chaque contrôle non conforme doit être indiqué par NC.
- La troisième se remplit à la fin du contrôle. Elle renseigne la conformité globale du contrôle et le visa de l'opérateur.

C. Le déroulement du contrôle

Le contrôle se fait du conditionnement tertiaire vers le conditionnement primaire.
Boîte Groupe → Etui → Notice → Blister/barquette → Aiguilles – seringues – flacons – ampoules

Le contrôle commence par l'**étiquette Boîte Groupe** : Les mentions repiquées sont vérifiées selon l'ordre de fabrication.

Un **étui** est prélevé dans la Boîte Groupe. Il est remplacé par un autre étui et la Boîte Groupe est réintégrée dans le lot. Un contrôle d'aspect est effectué sur l'étui (observation de dégradations, utilisation du bon article de conditionnement). Les mentions repiquées sont ensuite vérifiées selon l'ordre de fabrication.

Si une **vignette** est apposée sur l'étui, sa présence et sa position sont vérifiées. Certaines lignes contrôlent également la lisibilité du code barre de la vignette en flashant celui-ci.

Si un **datamatrix** est imprimé sur l'étui, sa présence est contrôlée. Sur certaines lignes, sa lisibilité et la conformité des mentions sont vérifiées par rapport à l'ordre de fabrication.

La présence de la **notice** est vérifiée et un contrôle d'aspect (observation de dégradations, utilisation du bon article de conditionnement) est effectué.

Le contrôle du **blister** comporte l'observation du bon thermoformage de celui-ci, une pré-découpe adéquate et un scellage correct. Le blister ne doit surtout pas laisser une ouverture qui représente un risque de perte du produit.

Lors du contrôle d'une **barquette**, seule l'observation du bon thermoformage est nécessaire puisqu'il n'y a pas de scellage.

L'aspect de la coque des **aiguilles** et leur scellage correct sont vérifiés lors de ces contrôles.

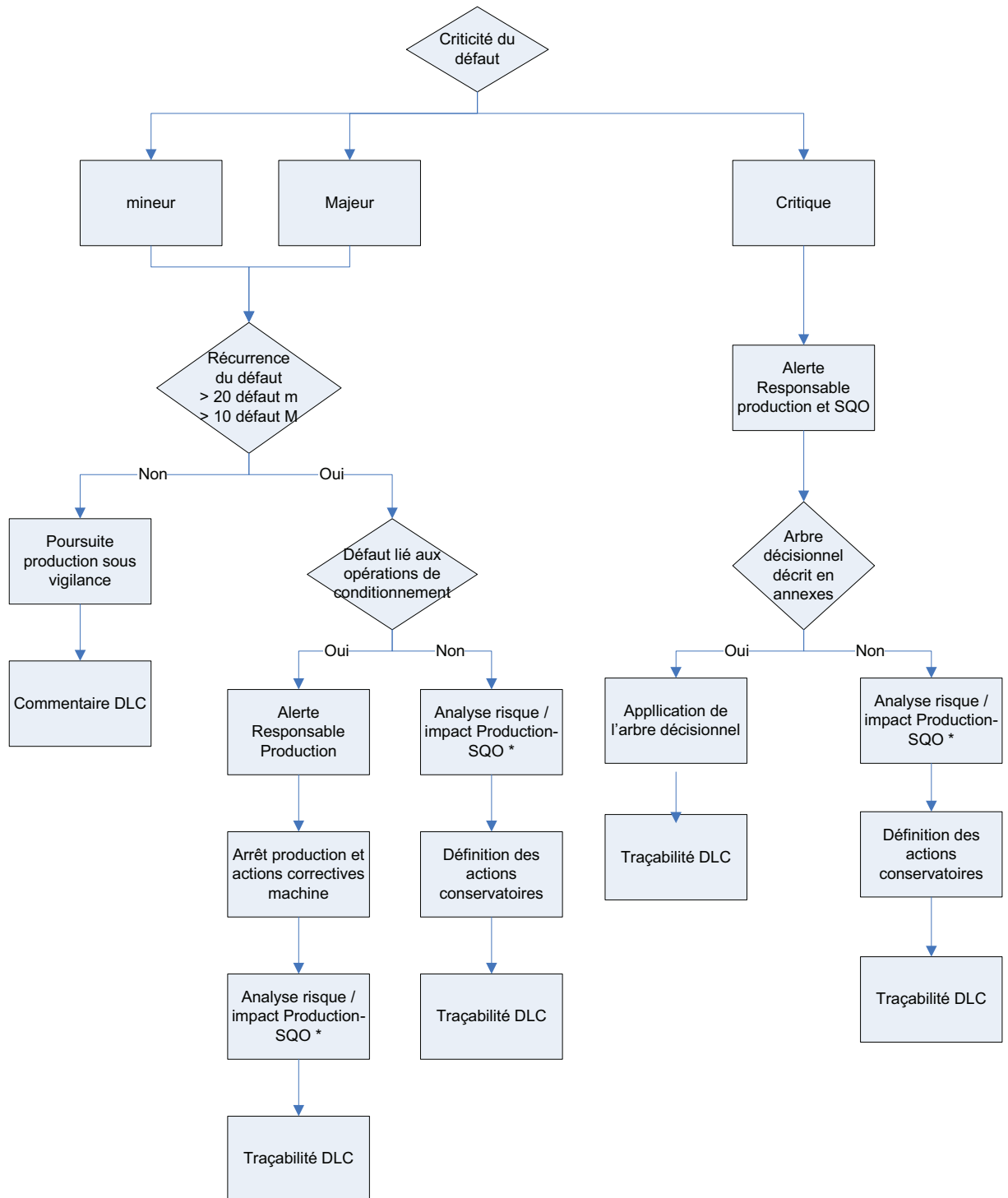
Le contrôle des seringues, des flacons et des ampoules se fait en 2 étapes :

- le contrôle de l'**étiquette PR** : la présence et l'aspect de l'étiquette sont contrôlés. Les mentions repiquées sont vérifiées selon l'ordre de fabrication.
- Le contrôle du **PR** : La présence et l'intégrité du contenant sont vérifiés (fêlures traversant le verre ou non).
- **Seringue** : La présence de la tige piston et son bon vissage sont contrôlés ainsi que la présence du Tip-cap ou du protège aiguille selon les différents cas.

- **Flacon** : Le bon scellage de la capsule est vérifié ainsi que, le cas échéant, la présence du Flip off.
- **Ampoule** : Le scellage correct ainsi que l'aspect du dôme sont contrôlés.

D. La conduite à tenir en cas d'anomalie

Un logigramme existe pour définir les actions à entreprendre en cas d'anomalie :



* concertation pour décision ou non déclaration d'une anomalie Trackwise

Les différents défauts sont divisés en trois groupes distincts :

- les défauts mineurs : un défaut qui risque de nuire à l'aspect du produit, mais qui n'a **pas d'effet sur sa forme, sur son adaptation ou sur sa fonction**.
- Les défauts majeurs : un défaut qui ne risque pas de diminuer la sécurité, la pureté ou l'efficacité du produit, qui risque de réduire l'utilisation du produit ou **risque d'être considéré comme inacceptable par l'utilisateur**.
- Les défauts critiques : un défaut qui **nuît à la sécurité, à l'efficacité, à la pureté ou à la qualité du produit** : un défaut qui est **susceptible d'entraîner un rappel du produit sur le marché**.

La classification des défauts est présentée en *annexe 2 et 3*.

Selon le type de défaut, la conduite à tenir n'est pas la même. Tout défaut critique entraîne un arrêt de la ligne et une alerte du responsable de production pour décision des actions à entreprendre. Les défauts majeurs et mineurs, en revanche, sont acceptables dans une proportion qui leur est propre : les défauts majeurs à hauteur de 0.65% et les défauts mineurs à 4%. Ainsi, un certain nombre d'anomalies peut apparaître lors du conditionnement sans entraîner une action tant que la limite n'est pas atteinte. Cette limite est fixée à 10 pour les défauts majeurs et 20 pour les défauts mineurs quelle que soit la taille du lot.

Quelque soit le type de défaut, et dès le premier rencontré, celui-ci doit être inscrit dans le dossier de lot. Cela assure une traçabilité des défauts générés lors du conditionnement.

Suite à une ou plusieurs anomalies, différentes actions peuvent être mises en place :

► **Action corrective sur l'équipement en cause**

Tout défaut implique la recherche de son origine. Ce peut être un équipement défaillant, une erreur humaine ou un système de contrôle non fonctionnel ou déréglé. Une fois, l'origine ou les origines possibles trouvées, celles-ci doivent être vérifiées et corrigées si nécessaire.

► **Un NQA (Niveau Qualité Acceptable) ou prélèvement aléatoire**

Lorsqu'un défaut critique est retrouvé ou que la limite de défauts majeurs ou mineurs est dépassée, un NQA est mis en place. Il s'agit d'un prélèvement aléatoire d'étuis (ou blisters ou PRE selon le produit fini) dans le lot conditionné afin de contrôler leur conformité. Un

plan d'échantillonnage est prévu pour ces prélèvements et dépend de la taille du lot ainsi que de la criticité des défauts retrouvés (*cf annexe 4*)

Lors d'un NQA, un type de défaut particulier est recherché mais tout défaut retrouvé sera noté et situé selon le numéro de la palette et la hauteur sur laquelle a été effectué le prélèvement. Selon le nombre de défauts dénombrés lors du NQA, le lot est dit « Acceptable » ou « Refusable ».

► **Tri à 100%**

Un tri à 100% est envisagé en dernier recours. Il peut se faire sur la totalité du lot ou sur une partie de la production. Dans ce dernier cas, la défaillance génératrice de défauts doit être clairement en relation avec une portion définie du lot.

Actuellement, des tris remontants peuvent être effectués lors de la découverte d'une anomalie en cours de production. Ce tri remontant consiste à arrêter la ligne pour contrôler les PFC produits par la ligne, du plus récent au plus ancien.

III. Objectif de l'optimisation des contrôles en cours

A. Suivi en temps réel de la production

Le but des contrôles en cours est de permettre un suivi en temps réel de la production et de piloter en ligne les opérations de conditionnement. Pour cela, les contrôles doivent être effectués le plus régulièrement possible et la gestion des non-conformités doit être clairement établie pour réagir en cas de dysfonctionnement d'un appareil.

Les fréquences de contrôle actuelles dépendent du format de palette. Selon la cadence des lignes, certaines lignes contrôlent un étui toutes les 20 minutes d'autres toutes les 3 heures. Selon le format de palette, certaines lignes produisent 5000 unités entre deux contrôles (seringues) et d'autres en produisent 50000 (flacons).

Le format de palette dépend du pays destinataire. Pour un même produit et une même taille de lot, il y aura plus ou moins de contrôle selon le pays destinataire.

Selon le format de conditionnement, il y aura des différences importantes entre les quantités d'unités contrôlées. Ainsi, lors d'une production d'étuis de 10 seringues, le nombre d'unités contrôlées sera 10 fois plus élevé que pour du format unitaire pour une même taille de lot.

Des contrôles plus réguliers permettront d'assurer un meilleur suivi et d'anticiper les éventuelles dérives des équipements. Ainsi mis en place, les contrôles en cours, renommés In Process Control, permettront de diminuer la génération de défauts récurrents, pouvant mener à des réclamations de la part du client.

B. Meilleure représentativité du lot

L'optimisation des contrôles en cours doit permettre d'homogénéiser la quantité d'unités prélevées selon la taille de lot quelle que soit la ligne utilisée. Cette proportion ainsi contrôlée se devra d'être représentative du lot.

C. Suppression du poste d'inspection visuelle

Le poste d'inspection visuelle est un poste de mirage. Les seringues, flacons et ampoules étiquetés sont contrôlés afin de s'assurer que des défauts n'ont pas été générés par l'opération d'étiquetage.

C'est un contrôle à 100%, fait par un opérateur à la cadence de la machine. Ce poste existe sur quatre lignes de conditionnement : FAMAR 3, 4 et 5 et ESA 1025. Les autres lignes n'en comportent pas sans avoir des taux de réclamation supérieurs à ces lignes.

L'optimisation des contrôles devra permettre la suppression de ces postes sans impact sur la qualité du produit conditionné.

IV. Travail existant

Le site de Marcy l'Etoile est en contact étroit avec celui de Val de Reuil. Certains lots répartis à Marcy l'Etoile sont envoyés à Val de Reuil afin d'y être conditionnés. Les pratiques de contrôle des deux sites sont différentes et ont besoin d'être harmonisées.

A. Harmonisation des défauts et de leur criticité

Lors de *Journées de la seringue*, les deux sites ont pu travailler sur les différents défauts générés ou observés lors des opérations de mirage et de conditionnement.

La criticité des défauts a été harmonisée entre les deux sites (repris lors de la classification des défauts).

Des arbres décisionnels ont été construits pour certains défauts pouvant être critiques (*annexe 5 à 8*).

B. Modèle envisagé

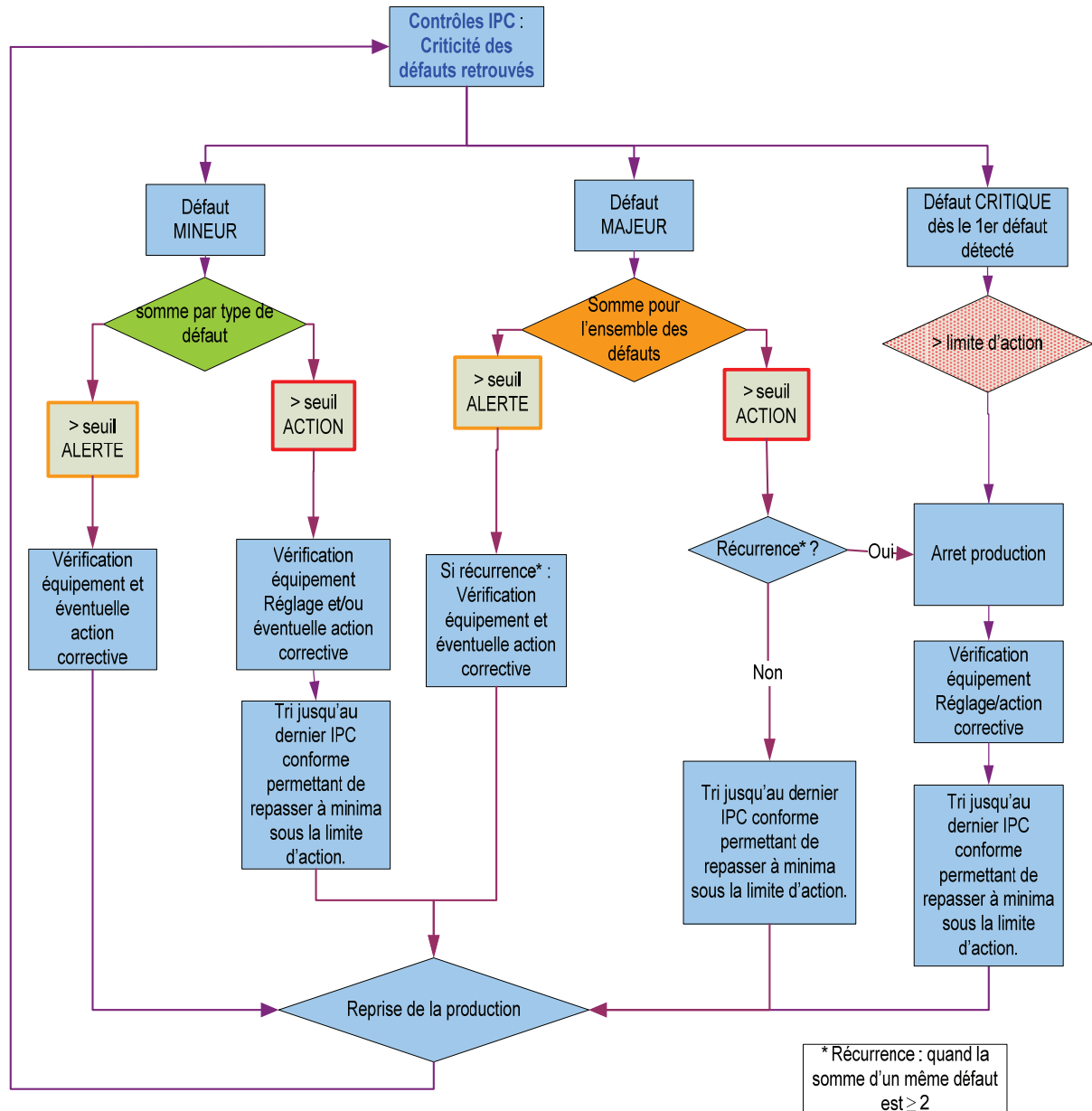
Le site de Val de Reuil a choisi de se baser sur le format de conditionnement :

- Format unitaire : 3 prélèvements par hauteur
- Mise sous blister (x5) ou format x10 : 1 prélèvement toutes les 2 hauteurs
- Format x20 : 1 prélèvement toutes les 3 hauteurs

Ce mode de prélèvement tient compte du format de conditionnement. Plus l'étui contient d'unités, moins le nombre de prélèvements sera important.

C. Action à mettre en place en cas d'anomalie

Un logigramme d'action commun à Marcy l'Etoile et Val de Reuil a été arrêté, approuvé par le service qualité des deux sites : Marcy l'Etoile et Val de Reuil.



D. Seuil d'alerte et seuil d'action

Défauts critiques : limite acceptable = 0.01%

Aucun défaut critique n'est toléré pendant les contrôles en cours. Lors de la découverte d'un défaut critique, un tri remontant ainsi qu'une action correctrice sur l'origine du dysfonctionnement incriminé.

Défauts majeurs : limite acceptable = 0.65%

Lors de la découverte d'un défaut majeur, il est cumulé aux défauts majeurs précédents. Si la somme de ces défauts atteint le seuil d'alerte, une action correctrice est mise en place. Si cette somme atteint le seuil d'action, un tri remontant jusqu'au dernier IPC conforme sera obligatoire.

Défauts mineurs : limite acceptable 4%

Lors de la découverte d'un défaut mineur, il sera cumulé aux défauts identiques précédents. Si la somme de ces défauts atteint le seuil d'alerte, une action correctrice est mise en place. Si cette somme atteint le seuil d'action, un tri remontant jusqu'au dernier IPC conforme sera obligatoire.

Les seuils d'alerte et seuils d'action ont été calculés statistiquement selon les limites acceptables des défauts. Ils sont liés à la taille du prélèvement (nombre d'unités contrôlées).

V. Optimisation des contrôles en cours

A. Simulation Excel de prélèvement sur ligne

Avant de tester un modèle sur ligne, une simulation de production est effectuée sur tableur Excel.

Chaque ligne possède une cadence propre. La cadence utilisée pour ces modèles est celle de l'objectif 2012. Elle comprend les pauses planifiées et les arrêts techniques non planifiés. Ainsi, un nombre approximatif d'unités sera conditionné en un temps donné.

Le format de palette est également fonction de la ligne et du produit conditionné. Un ou plusieurs plans de palettisation sont compris dans les instructions de ligne. Ainsi, selon la ligne et le format de palette utilisé, une palette contiendra un nombre précis et connu d'unités.

1) Nombre d'unités contrôlées

Le nombre d'unités contrôlées dépend de la taille de lot et des modalités de prélèvement. Pour une même taille de lot, ce nombre devra être similaire quelle que soit la ligne de conditionnement afin d'assurer une représentativité similaire.

► Proportion de contrôle

La proportion de contrôle, soit (nombre d'unités contrôlées) / (taille de lot) est un bon indicateur de la représentativité du prélèvement.

2) Temps de contrôle / Temps de conditionnement

Ceci permet de mesurer l'impact des contrôles sur l'activité du personnel. Lorsque ce ratio atteint 100%, un opérateur de la ligne devra être dédié aux contrôles. Ce ratio devra être comparé au taux d'occupation des opérateurs ayant à assurer la charge des contrôles afin de garantir la possibilité de prise en charge des contrôles.

3) Temps entre deux prélèvements

Il peut dépendre de la cadence de la ligne et des modalités de prélèvement. Il peut également être fixé à l'avance. S'il est trop court, les opérateurs n'auront pas le temps d'effectuer correctement un contrôle avant le suivant. S'il est trop long, beaucoup d'unités seront produites entre deux contrôles et le tri remontant éventuel sera plus important.

B. Différents modèles envisagés

1) Modèle de contrôle actuel

1 contrôle à chaque fin de palette

| <i>Ligne</i> | <i>Format</i> | <i>Taille de lot</i> | <i>Nb unités contrôlées</i> | <i>Proportion contrôle</i> |
|-------------------------|------------------------------|----------------------|-----------------------------|----------------------------|
| Famar 3 | 1 Seringue standard | 100 000 | 14 | 0,01% |
| | Seringue Vrac | 100 000 | 16 | 0,02% |
| | 1 Seringue Europe | 100 000 | 18 | 0,02% |
| Famar 4 | 10 Seringues standard | 100 000 | 130 | 0,13% |
| | 10 Seringues Europe | 100 000 | 190 | 0,19% |
| | 20 Seringues | 100 000 | 130 | 0,13% |
| Libra Marchesini | Flacons 3ml | 100 000 | 40 | 0,04% |
| | Falcons 7ml | 100 000 | 60 | 0,06% |

L'ensemble des lignes est représenté en annexe 09.

A chaque fin de palette, un élément est prélevé, quel que soit le format de conditionnement. Ainsi, sur une ligne produisant un format unitaire, une seule unité sera contrôlée par palette. Et, sur une ligne produisant un format multiple (x10 ou x20), 10 unités seront contrôlées (x20 : 2 blisters de 5 unités seront recyclés). **La quantité contrôlée dépend donc du format de conditionnement.**

Les formats de palette sont créés selon les lignes (dimension de la boîte groupe, contenu de la boîte groupe, taille de la palette). Puisqu'un étui est prélevé par palette, **la quantité contrôlée dépend du format de palette.** Les quantités conditionnées sur une palette de flacons ou d'ampoules seront plus importantes que sur une palette de seringues. Il y aura

donc moins de palettes pour un lot de flacons ou d'ampoules et ainsi, moins de contrôles sur ces lignes.

Les quantités contrôlées sont parfois de l'ordre de 0.01% (10 unités pour un lot de 100 000). Elles sont **insuffisantes pour assurer une représentativité du lot**.

| <i>Ligne</i> | <i>Format</i> | <i>Nb unité / hauteur</i> | <i>Nb unité / palette</i> | <i>Temps entre prélèvement</i> |
|-------------------------|------------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------------|
| Famar 3 | 1 Seringue standard | 1 400 | 9 800 | 1h14 |
| | Seringues Vrac | 1 584 | 7 920 | 1h03 |
| | 1 Seringue Europe | 1 000 | 7 000 | 56 mn |
| Famar 4 | 10 Seringues standard | 1 500 | 10 500 | 1h37 |
| | 10 Seringues Europe | 910 | 6 370 | 1h03 |
| | 20 Seringues | 2 200 | 11 000 | 1h37 |
| Libra Marchesini | Flacons 3ml | 7 200 | 50 400 | 5h17 |
| | Flacons 7ml | 4 000 | 28 000 | 2h39 |

L'ensemble des lignes est représenté en annexe 09.

La quantité produite entre deux contrôles sera fixée par le nombre d'unités conditionnées sur une palette. **Cette quantité produite sera donc dépendante du format de palette.** Les formats de palette sont créés selon les lignes (dimension de la boîte groupe, contenu de la boîte groupe, taille de la palette). Au vue de la différence entre les formats de palette seringues et flacons / ampoules, la quantité produite entre deux contrôles sera très variable entre les lignes seringues et les lignes flacons et ampoules.

Les durées entre deux prélèvements sont parfois très longues (exemple : 5h17 en moyenne). **Ce mode de prélèvement ne permet pas un pilotage en ligne grâce aux contrôles en cours.** Il n'y a parfois que deux contrôles effectués par une même équipe (7h15 de production).

2) Modèle envisagé en Juin 2011

Format unitaire : 3 contrôles / hauteur

Mise sous blister (x 5) et format multiple (x 10) : 1 contrôle / 2 hauteurs

Format multiple (x 20) : 1 contrôle / 3 hauteurs

| <i>Ligne</i> | <i>Format</i> | <i>Taille de lot</i> | <i>Prélèvement / hauteur</i> | <i>Nb unités contrôlées</i> | <i>Proportion de contrôle</i> |
|-------------------------|------------------------------|----------------------|------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| Famar 3 | 1 Seringue standard | 100 000 | 3 | 231 | 0,23% |
| | Seringues Vrac | 100 000 | 3 | 195 | 0,20% |
| | 1 Seringue Europe | 100 000 | 3 | 315 | 0,32% |
| Famar 4 | 10 Seringues standard | 100 000 | 1/2 | 350 | 0,35% |
| | 10 Seringues Europe | 100 000 | 1/2 | 560 | 0,56% |
| | 20 Seringues | 100 000 | 1/3 | 167 | 0,17% |
| Libra Marchesini | Flacons 3ml | 100 000 | 1/2 | 70 | 0,07% |
| | Flacons 7ml | 100 000 | 1/2 | 140 | 0,14% |

L'ensemble des lignes est représenté en annexe 10.

Ce mode de prélèvement prend en compte le format de conditionnement. Il y a toutefois une différence de prélèvement entre le conditionnement multiple x10 et x20, tandis que, dans ces deux cas, le nombre d'unités contrôlées est le même (10 unités). Inversement, la façon de prélever est la même pour de la mise sous blister (x5) et du conditionnement multiple (x10), alors que le nombre d'unités contrôlées passe du simple au double.

Des variations sont observables pour un même format de conditionnement et sur une même ligne. **La quantité contrôlée dépend du format de palette.** La différence entre le conditionnement de seringues et de flacons / ampoules est plus importante en raison du nombre accru de flacons ou d'ampoules par palette. Ainsi, la représentativité du lot serait différente selon les lignes.

| <i>Ligne</i> | <i>Format</i> | <i>Nb unités / hauteur</i> | <i>Nb unités entre 2 prélèvements</i> | <i>Temps entre 2 prélèvements</i> |
|-------------------------|------------------------------|----------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|
| Famar 3 | 1 Seringue standard | 1 400 | 1 400 | 12 mn |
| | Seringues Vrac | 1 584 | 1 584 | 14 mn |
| | 1 Seringue Europe | 1 000 | 1 000 | 8 mn |
| Famar 4 | 10 Seringues standard | 1 500 | 3 000 | 30 mn |
| | 10 Seringues Europe | 910 | 1 820 | 19 mn |
| | 20 Seringues | 2 200 | 6 600 | 64 mn |
| Libra Marchesini | Flacons 3ml | 7 200 | 14 400 | 91 mn |
| | Flacons 7ml | 4 000 | 8 000 | 45 mn |

L'ensemble des lignes est représenté en annexe 10.

La quantité produite entre deux contrôles sera fonction du nombre d'unités contenues sur une hauteur. **La quantité produite entre deux contrôles est dépendante du format de palette.** Le mode de prélèvement diminue les variations entre conditionnement multiple et conditionnement unitaire. Cependant, les différences sont encore marquées entre les lignes seringues et les lignes flacons / ampoules.

Les durées entre deux prélèvements sont fluctuantes. Néanmoins, **elles sont plus favorables à un pilotage en ligne de la production** grâce à des contrôles plus rapprochés.

3) Modèle envisagé par Marcy l'Etoile en Juin 2011

Prélèvement de 5 étuis toutes les 25 boîtes groupe

Cette technique de prélèvement n'est **pas possible sur le site de Val de Reuil**.

En effet, elle nécessite un décomptage des boîtes groupe produites en ligne. Le site de Marcy l'Etoile possède des étiquettes boîte groupe numérotées, ce qui leur permet la mise en place facile de ce mode de prélèvement.

En revanche, les étiquettes boîte groupe du site de Val de Reuil ne disposent pas de la même numérotation. Il est impossible de faire pratiquer le décomptage par les opérateurs, ni de le vérifier dans le dossier de lot.

4) Modèle pratiqué sur le site du Trait

Le site du Trait se trouve à proximité de Val de Reuil. C'est un site Sanofi Aventis.

Prélèvement d'un étui toutes les heures

| <i>Ligne</i> | <i>Format</i> | <i>Taille de lot</i> | <i>Nb unités contrôlées</i> | <i>Proportion de contrôle</i> | <i>Temps entre 2 prélèvements</i> |
|-------------------------|------------------------------|----------------------|-----------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| Famar 3 | 1 Seringue standard | 100 000 | 16 | 0,02% | 60 mn |
| | Seringues Vrac | 100 000 | 16 | 0,02% | 60 mn |
| | 1 Seringue Europe | 100 000 | 16 | 0,02% | 60 mn |
| Famar 4 | 10 Seringues standard | 100 000 | 192 | 0,19% | 60 mn |
| | 10 Seringues Europe | 100 000 | 192 | 0,19% | 60 mn |
| | 20 Seringues | 100 000 | 192 | 0,19% | 60 mn |
| Libra Marchesini | Flacons 3ml | 100 000 | 116 | 0,12% | 60 mn |
| | Flacons 7ml | 100 000 | 116 | 0,12% | 60 mn |

L'ensemble des lignes est représenté en annexe 11.

Les prélèvements se font à un temps fixé à l'avance. **Le format de palette n'a pas d'incidence sur la quantité prélevée.** Il n'y a aucune différence entre les lignes flacons ou ampoules et les lignes seringues.

En revanche, le nombre d'unités contrôlées toutes les 60 mn est **relatif au format de conditionnement**. Il y aura 10 fois plus d'unités contrôlées pour du conditionnement multiple (x10 ou x20) que pour du conditionnement unitaire. **La représentativité ne serait pas la même pour des lots dont le format de conditionnement serait différent.**

La quantité contrôlée sera également dépendante de la cadence des lignes. En effet, plus la cadence de la ligne sera élevée, plus le temps de production sera réduit pour une même taille de lot. Ainsi, plus la cadence est élevée, moins la quantité prélevée sera importante.

| <i>Ligne</i> | <i>Format</i> | <i>Cadence</i> | <i>Temps entre 2 prélèvements</i> | <i>Nb unités entre 2 prélèvements</i> |
|-------------------------|------------------------------|-----------------|-----------------------------------|---------------------------------------|
| Famar 3 | 1 Seringue standard | 113 unités / mn | 60 mn | 6 750 |
| | Seringues Vrac | 113 unités / mn | 60 mn | 6 750 |
| | 1 Seringue Europe | 113 unités / mn | 60 mn | 6 750 |
| Famar 4 | 10 Seringues standard | 94 unités / mn | 60 mn | 5 640 |
| | 10 Seringues Europe | 94 unités / mn | 60 mn | 5 640 |
| | 20 Seringues | 94 unités / mn | 60 mn | 5 640 |
| Libra Marchesini | Flacons 3ml | 158 unités / mn | 60 mn | 9 450 |
| | Flacons 7ml | 158 unités / mn | 60 mn | 9 450 |

L'ensemble des lignes est représenté en annexe 11.

La quantité produite entre deux contrôles ne sera dépendante que de la cadence de la ligne. Le format de palette n'a aucune incidence sur les prélèvements. Plus la cadence de la ligne sera élevée, plus la production sera importante entre deux contrôles. Les lignes flacons / ampoules ont, globalement, une cadence plus élevée que les lignes seringues. Un tri remontant concernera donc plus d'éléments sur une ligne flacons ou ampoules que sur une ligne seringues.

Les durées entre deux prélèvements sont fixes. Elles permettent de ne jamais dépasser une heure de production avant un nouveau contrôle. **Ce mode de prélèvement est favorable au pilotage en ligne de la production** car les produits conditionnés sont vérifiés régulièrement.

5) Mode de prélèvement dérivé du modèle actuel

Prélèvement de :

10 étuis par palette pour du conditionnement unitaire (ou 10 unités pour de l'étiquetage)

2 blisters par palette pour de la mise sous blister (x5)

1 étui par palette pour du conditionnement multiple

| <i>Ligne</i> | <i>Format</i> | <i>Taille de lot</i> | <i>Nb d'étuis prélevés / palette</i> | <i>Nb unités contrôlées</i> | <i>Proportion de contrôle</i> |
|-------------------------|------------------------------|----------------------|--------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| Famar 3 | 1 Seringue standard | 100 000 | 10 | 110 | 0,11% |
| | Seringues Vrac | 100 000 | 10 | 130 | 0,13% |
| | 1 Seringue Europe | 100 000 | 10 | 150 | 0,15% |
| Famar 4 | 10 Seringues standard | 100 000 | 1 | 100 | 0,10% |
| | 10 Seringues Europe | 100 000 | 1 | 160 | 0,16% |
| | 20 Seringues | 100 000 | 1 | 100 | 0,10% |
| Libra Marchesini | Flacons 3ml | 100 000 | 1 | 20 | 0,02% |
| | Flacons 7ml | 100 000 | 1 | 40 | 0,04% |

La quantité produite entre deux contrôles sera fonction du nombre d'unités contenues sur une palette. **La quantité produite entre deux contrôles est dépendante du format de palette.** Le mode de prélèvement diminue les variations entre conditionnement multiple et conditionnement unitaire.

Cependant, des différences importantes sont observées entre le conditionnement de seringues et le conditionnement de flacons et/ou d'ampoules. En effet, le format de palette n'est pas le même entre flacons / ampoules et seringues. On observe beaucoup plus de flacons ou d'ampoules sur une palette que de seringues.

Il est alors envisageable de séparer les lignes seringues d'un côté et les lignes flacons et ampoules de l'autre. En effet, le personnel est polyvalent sur des lignes spécifiques. Ainsi, le personnel évoluant sur les lignes seringues est relativement différents de celui des lignes flacons / ampoules.

Lignes seringues :

10 étuis par palette (conditionnement unitaire ou étiquetage)

2 blisters par palette (Mise sous blister)

1 étui par palette (conditionnement multiple)

Lignes flacons et ampoules :

5 flacons / ampoules par hauteur (étiquetage)

5 étuis par palette (conditionnement multiple)

| <i>Ligne</i> | <i>Format</i> | <i>Taille de lot</i> | <i>Nombre d'étuis prélevés par palette</i> | <i>Nb unités contrôlées</i> | <i>Proportion de contrôle</i> |
|-------------------------|--------------------|----------------------|--|-----------------------------|-------------------------------|
| Libra Marchesini | Flacons 3ml | 100 000 | 5 | 100 | 0,10% |
| | Flacons 7ml | 100 000 | 5 | 200 | 0,20% |

L'ensemble des lignes est représenté en annexe 12.

Le mode de prélèvement tient compte du format de conditionnement et du format de palette. Les quantités contrôlées sont relativement lissées entre le conditionnement unitaire et multiple et entre les lignes seringues et flacons / ampoules.

La représentativité du lot est meilleure que pour le mode de prélèvement actuel et celle-ci serait semblable sur toutes les lignes.

| <i>Ligne</i> | <i>Format</i> | <i>Temps entre 2 prélèvements (Différents prélèvements sur la palette)</i> | <i>Nb unités entre 2 prélèvements</i> | <i>Temps entre 2 prélèvements (un seul prélèvement par palette)</i> | <i>Nb unités entre 2 prélèvements</i> |
|-------------------------|------------------------------|--|---------------------------------------|---|---------------------------------------|
| Famar 3 | 1 Seringue standard | 8 mn | 909 | 81 mn | 9 091 |
| | Seringues Vrac | 7 mn | 769 | 68 mn | 7 692 |
| | 1 Seringue Europe | 6 mn | 667 | 59 mn | 6 667 |
| Famar 4 | 10 Seringues standard | 106 mn | 10 000 | 106 mn | 10 000 |
| | 10 Seringues Europe | 66 mn | 6 250 | 66 mn | 6 250 |
| | 20 Seringues | 106 mn | 10 000 | 106 mn | 10 000 |
| Libra Marchesini | Flacons 3ml | 63 mn | 10 000 | 317 mn | 50 000 |
| | Flacons 7ml | 32 mn | 5 000 | 159 mn | 25 000 |

L'ensemble des lignes est représenté en annexe 12.

Deux modes de prélèvements sont examinés :

- Lorsque plusieurs unités sont prélevées sur une même palette, ces prélèvements sont faits à des endroits différents au cours de la production de la palette.

La quantité produite entre deux prélèvements est très fluctuante. **Elle dépend du format de palette et du format de conditionnement.** Cette quantité sera beaucoup plus faible pour le format unitaire que pour un format multiple.

La variation entre lignes seringues et lignes flacons / ampoules est lissée par un mode de prélèvement différent entre ces types de lignes.

De plus, les durées entre deux contrôles sont également très fluctuantes. **Elles ne permettent pas un pilotage en ligne de la production sur toutes les lignes.** Les durées entre deux prélèvements sont parfois trop courtes. L'opérateur chargé des contrôles n'aurait alors pas le temps d'effectuer son contrôle avant de devoir prélever un nouvel étui.

- Un seul prélèvement est fait par palette qu'il s'agisse du prélèvement d'un étui multiple ou de plusieurs étuis unitaires (ou blisters ou PRE)

Ce mode de prélèvement n'a aucune incidence sur la quantité produite entre deux contrôles par rapport au modèle actuel.

Puisqu'un ou plusieurs étuis sont prélevés en fin de palette, **la quantité contrôlée dépend du format de palette**. Les quantités conditionnées sur une palette de flacons ou d'ampoules seront plus importantes que sur une palette de seringues. Il y aura donc moins de palettes pour un lot de flacons ou d'ampoules et ainsi, moins de contrôles sur ces lignes.

Les durées entre deux prélèvements sont parfois très longues (exemple : 5h17 en moyenne). **Ce mode de prélèvement ne permet pas un pilotage en ligne grâce aux contrôles en cours**. Il n'y a parfois que deux contrôles effectués par une même équipe (7h15 de production).

Des temps longs entre deux prélèvements impliquent une production plus importante. Exemple : 2h entre 2 contrôles et seuil d'alerte placé à 2 défauts → 2h de production entre 2 défauts successifs soit 2h minimum de production défectueuse et potentiellement 4h de production défectueuse depuis le dernier contrôle conforme.

6) Mode de prélèvement basé sur le modèle de 2011

Format unitaire : 1 prélèvement par hauteur (seringue)

5 unités par hauteur (flacons / ampoules)

Mise sous blister (x5) : 1 prélèvement toutes les 3 hauteurs

Format multiple (x10 ou x20) : 1 prélèvement par palette (seringue)

1 prélèvement par hauteur (flacons / ampoules)

| <i>Ligne</i> | <i>Format</i> | <i>Taille de lot</i> | <i>Nb unités contrôlées</i> | <i>Proportion de contrôle</i> |
|-------------------------|------------------------------|----------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| Famar 3 | 1 Seringue standard | 100 000 | 77 | 0,08% |
| | Seringues Vrac | 100 000 | 65 | 0,07% |
| | 1 Seringue Europe | 100 000 | 105 | 0,11% |
| Famar 4 | 10 Seringues standard | 100 000 | 100 | 0,10% |
| | 10 Seringues Europe | 100 000 | 160 | 0,16% |
| | 20 Seringues | 100 000 | 100 | 0,10% |
| Libra Marchesini | Flacons 3ml | 100 000 | 70 | 0,07% |
| | Flacons 7ml | 100 000 | 140 | 0,14% |

L'ensemble des lignes est représenté en annexe 13.

Le mode de prélèvement tient compte du format de conditionnement. La quantité contrôlée est relativement homogène entre les différents formats de conditionnement.

Puisque le mode de prélèvement se fait à raison de X unité(s) par hauteur, **le format de palette est un facteur influençant la quantité prélevée.** Ainsi, un même produit, selon une même taille de lot n'aura pas le même nombre de prélèvements si le format de palette est différent.

La représentativité du lot est meilleure que lors du contrôle actuel et est moins fluctuante entre les différentes lignes de conditionnement.

| <i>Ligne</i> | <i>Format</i> | <i>Nb unité / étui</i> | <i>Nb unités / hauteur</i> | <i>Nb unités / palette</i> | <i>Nb unités entre 2 prélèvements</i> |
|-----------------------------|----------------------------------|----------------------------|--------------------------------|--------------------------------|---|
| Famar 3 | 1 Seringue standard | 1 | 1 400 | 9 800 | 1 400 |
| | Seringues Vrac | 1 | 1 584 | 7 920 | 1 584 |
| | 1 Seringue Europe | 1 | 1 000 | 7 000 | 1 000 |
| Famar 4 | 10 Seringues standard | 10 | 1 500 | 10 500 | 10 500 |
| | 10 Seringues Europe | 10 | 910 | 6 370 | 6 370 |
| | 20 Seringues | 20 | 2 200 | 11 000 | 11 000 |
| Libra Marchesini | Flacons 3ml | 10 | 7 200 | 50 400 | 7 200 |
| | Flacons 7ml | 10 | 4 000 | 28 000 | 4 000 |

L'ensemble des lignes est représenté en annexe 13.

La quantité produite entre deux contrôles sera fonction du nombre d'unités contenues sur une (ou plusieurs) hauteur(s). **La quantité produite entre deux contrôles est dépendante du format de palette.**

Il y aura plus de prélèvements par palette pour du format unitaire et ainsi moins de quantité produite entre deux contrôles. Le format de conditionnement influe sur la quantité produite entre deux prélèvements. Moins le format contient d'unités, moins cette quantité sera importante.

Les durées entre deux prélèvements sont fluctuantes. Néanmoins, **elles sont plus favorables à un pilotage en ligne de la production** grâce à des contrôles plus rapprochés.

7) Mode de prélèvement à temps fixe

Prélèvement toutes les 60 minutes :

De 10 étuis ou éléments (format unitaire ou étiquetage)

De 2 blisters (mise sous blister x5)

D'un étui (format multiple x10 ou x20)

| <i>Ligne</i> | <i>Format</i> | <i>Taille de lot</i> | <i>Nb étuis / prélèvement</i> | <i>Nb unités contrôlées</i> | <i>Proportion de contrôle</i> | <i>Temps entre 2 prélèvements</i> |
|-------------------------|------------------------------|----------------------|-------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| Famar 3 | 1 Seringue standard | 100 000 | 10 | 148 | 0,15% | 60 mn |
| | Seringues Vrac | 100 000 | 10 | 148 | 0,15% | 60 mn |
| | 1 Seringue Europe | 100 000 | 10 | 148 | 0,15% | 60 mn |
| Famar 4 | 10 Seringues standard | 100 000 | 1 | 177 | 0,18% | 60 mn |
| | 10 Seringues Europe | 100 000 | 1 | 177 | 0,18% | 60 mn |
| | 20 Seringues | 100 000 | 1 | 177 | 0,18% | 60 mn |
| Libra Marchesini | Flacons 3ml | 100 000 | 1 | 106 | 0,11% | 60 mn |
| | Flacons 7ml | 100 000 | 1 | 106 | 0,11% | 60 mn |

L'ensemble des lignes est représenté en annexe 14.

Les quantités contrôlées sont lissées. En effet, **les variations dues au format de conditionnement sont annulées**. Dans tous les cas, 10 éléments sont vérifiés :

- Format unitaire : 10 étuis prélevés soit 10 unités contrôlées
- Etiquetage : 10 unités prélevées et contrôlées
- Mise sous blister : 2 blisters de 5 unités prélevés, soit 10 éléments contrôlés
- Format multiple x10 : 1 étui prélevé, soit 10 unités contrôlées
- Format multiple x20 : 1 étui prélevé, mais 10 unités seulement contrôlées (2 blisters sont recyclés)

Les quantités contrôlées ne différeront que selon la cadence des lignes de conditionnement.

La représentativité du lot est semblable sur toutes les lignes.

| <i>Ligne</i> | <i>Format</i> | <i>Cadence</i> | <i>Temps entre 2 prélèvements</i> | <i>Nb unités entre 2 prélèvements</i> |
|-------------------------|------------------------------|-----------------|-----------------------------------|---------------------------------------|
| Famar 3 | 1 Seringue standard | 113 unités / mn | 60 mn | 6 750 |
| | Seringues Vrac | 113 unités / mn | 60 mn | 6 750 |
| | 1 Seringue Europe | 113 unités / mn | 60 mn | 6 750 |
| Famar 4 | 10 Seringues standard | 94 unités / mn | 60 mn | 5 640 |
| | 10 Seringues Europe | 94 unités / mn | 60 mn | 5 640 |
| | 20 Seringues | 94 unités / mn | 60 mn | 5 640 |
| Libra Marchesini | Flacons 3ml | 158 unités / mn | 60 mn | 9 450 |
| | Flacons 7ml | 158 unités / mn | 60 mn | 9 450 |

L'ensemble des lignes est représenté en annexe 14.

La quantité produite entre deux contrôles ne sera dépendante que de la cadence de la ligne. Le format de palette n'a aucune incidence sur les prélèvements. Plus la cadence de la ligne sera élevée, plus la production sera importante entre deux contrôles. Les lignes flacons / ampoules ont, globalement, une cadence plus élevée que les lignes seringues. Un tri remontant concernera donc plus d'éléments sur une ligne flacons ou ampoules que sur une ligne seringues.

Les durées entre deux prélèvements sont fixes. Elles permettent de ne jamais dépasser une heure de production avant un nouveau contrôle. **Ce mode de prélèvement est favorable au pilotage en ligne de la production** car les produits conditionnés sont vérifiés régulièrement.

C. Temps de contrôle

Les contrôles en cours sont des opérations vérifiant la qualité du produit. Elle n'apporte pas de valeur ajoutée au produit. Le temps de contrôle doit donc être le plus réduit possible sans nuire à la qualité du produit.

Lors de la simulation de production, le ratio temps de contrôle / temps de conditionnement rend compte du taux d'occupation nécessaire pour effectuer les contrôles.

1) Mode de prélèvement dérivé du modèle actuel

| <i>Ligne</i> | <i>Format</i> | <i>Temps de conditionnement</i> | <i>Temps entre prélèvement</i> | <i>Temps contrôle</i> | <i>Proportion tps contrôle / tps conditionnement</i> |
|-------------------------|------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|-----------------------|--|
| Famar 3 | 1 Seringue standard | 15 h | 1h14 | 15 mn | 1,71% |
| | Seringues Vrac | 15 h | 1h03 | 17 mn | 1,95% |
| | 1 Seringue Europe | 15 h | 56 mn | 20 mn | 2,19% |
| Famar 4 | 10 Seringues standard | 18 h | 1h37 | 51 mn | 4,79% |
| | 10 Seringues Europe | 18 h | 1h03 | 74 mn | 7,00% |
| | 20 Seringues | 18 h | 1h37 | 51 mn | 4,79% |
| Libra Marchesini | Flacons 3ml | 11 h | 5h17 | 18 mn | 2,84% |
| | Flacons 7ml | 11 h | 2h39 | 27 mn | 4,25% |

L'ensemble des lignes est représenté en annexe 15.

Le **ratio temps de contrôle / temps de conditionnement** est variable d'une ligne à l'autre.

Il **dépend du format de conditionnement**. En effet, plus d'unités vont être contrôlées lors d'un conditionnement multiple tandis qu'une seule le sera pour un conditionnement unitaire. Les opérateurs passeront plus de temps à contrôler 10 unités qu'une seule.

Il **dépend du format de palette**. En effet, plus il y aura d'unités sur une palette, plus les contrôles seront espacés. Les opérateurs feront ainsi moins de contrôle et y passeront moins de temps.

Il **dépend surtout de la cadence de la ligne**. En effet, plus la cadence de la ligne sera rapide, plus la production d'une palette le sera. Ainsi, pour une cadence élevée, les contrôles seront plus rapprochés. Il n'y aura pas plus de contrôle sur un même lot, mais le temps utilisé pour les contrôles dans une journée entière sera plus long.

2) Mode de prélèvement dérivé du modèle actuel

Lignes seringues :

10 étuis par palette (conditionnement unitaire ou étiquetage)

2 blisters par palette (Mise sous blister)

1 étui par palette (conditionnement multiple)

Lignes flacons et ampoules :

5 flacons / ampoules par hauteur (étiquetage)

5 étuis par palette (conditionnement multiple)

| <i>Ligne</i> | <i>Format</i> | <i>Temps de conditionnement</i> | <i>Temps entre 2 prélèvements</i> | <i>Temps de contrôle</i> | <i>proportion de contrôle / conditionnement</i> |
|-------------------------|------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|--------------------------|---|
| Famar 3 | 1 Seringue standard | 15 h | 1h14 | 119 mn | 13,4% |
| | Seringues Vrac | 15 h | 1h03 | 141 mn | 15,8% |
| | 1 Seringue Europe | 15 h | 56 mn | 163 mn | 18,3% |
| Famar 4 | 10 Seringues standard | 18 h | 1h37 | 39 mn | 3,7% |
| | 10 Seringues Europe | 18 h | 1h03 | 63 mn | 5,9% |
| | 20 Seringues | 18 h | 1h37 | 39 mn | 3,7% |
| Libra Marchesini | Flacons 3ml | 11 h | 5h17 | 45 mn | 7,1% |
| | Flacons 7ml | 11 h | 2h39 | 90 mn | 14,2% |

L'ensemble des lignes est représenté en annexe 16.

Le **ratio temps de contrôle / temps de conditionnement** est variable d'une ligne à l'autre.

Il **dépend du format de palette**. En effet, plus il y aura d'unités sur une palette, plus les contrôles seront espacés. Les opérateurs feront ainsi moins de contrôle. Ainsi, le temps de contrôle sur les lignes flacons ou ampoules sera moins long que sur les lignes seringues.

Il **dépend surtout de la cadence de la ligne**. En effet, plus la cadence de la ligne sera rapide, plus la production d'une palette le sera. Ainsi, pour une cadence élevée, les contrôles seront plus rapprochés. Il n'y aura pas plus de contrôles sur un même lot, mais le temps utilisé pour les contrôles dans une journée entière sera plus long.

Il **dépend du format de conditionnement**. En effet, une palette de conditionnement unitaire comporte moins d'unités qu'une palette de conditionnement multiple. Il y a donc plus de contrôle sur du conditionnement unitaire. De plus, il est plus long de contrôler 10 étuis unitaires qu'un étui de 10 unités. Le temps de contrôle sur une ligne de conditionnement unitaire est donc plus long que sur une ligne de conditionnement multiple.

3) Mode de prélèvement basé sur le modèle de 2011

Format unitaire : 1 prélèvement par hauteur (seringue)

5 unités par hauteur (flacons / ampoules)

Mise sous blister (x5) : 1 prélèvement toutes les 3 hauteurs

Format multiple (x10 ou x20) : 1 prélèvement par palette (seringue)

1 prélèvement par hauteur (flacons / ampoules)

| <i>Ligne</i> | <i>Format</i> | <i>Cadence</i> | <i>Temps de conditionnement</i> | <i>Temps de contrôle</i> | <i>proportion de contrôle / conditionnement</i> |
|-------------------------|------------------------------|-----------------|---------------------------------|--------------------------|---|
| Famar 3 | 1 Seringue standard | 113 unités / mn | 15 h | 83 mn | 9,4% |
| | Seringues Vrac | 113 unités / mn | 15 h | 70 mn | 7,9% |
| | 1 Seringue Europe | 113 unités / mn | 15 h | 114 mn | 12,8% |
| Famar 4 | 10 Seringues standard | 94 unités / mn | 18 h | 39 mn | 3,7% |
| | 10 Seringues Europe | 94 unités / mn | 18 h | 63 mn | 5,9% |
| | 20 Seringues | 94 unités / mn | 18 h | 39 mn | 3,7% |
| Libra Marchesini | Flacons 3ml | 158 unités / mn | 11 h | 32 mn | 5,0% |
| | Flacons 7ml | 158 unités / mn | 11 h | 63 mn | 9,9% |

L'ensemble des lignes est représenté en annexe 17.

Le **ratio temps de contrôle / temps de conditionnement** est variable d'une ligne à l'autre.

Il **dépend du format de palette**. En effet, plus il y aura d'unités sur une hauteur, plus les contrôles seront espacés. Les opérateurs feront ainsi moins de contrôles. Ainsi, le temps de contrôle sur les lignes flacons ou ampoules sera moins long que sur les lignes seringues.

Il **dépend surtout de la cadence de la ligne**. En effet, plus la cadence de la ligne sera rapide, plus la production d'une palette le sera. Ainsi, pour une cadence élevée, les contrôles seront plus rapprochés. Il n'y aura pas plus de contrôles sur un même lot, mais le temps utilisé pour les contrôles dans une journée entière sera plus long.

Il **dépend du format de conditionnement**. Les contrôles effectués sur du conditionnement unitaire sont moins longs mais plus rapprochés que sur du

conditionnement multiple. Il est plus contraignant et plus long d'effectuer plusieurs contrôles sur une unité qu'un seul contrôle sur plusieurs unités (prélèvement de l'élément, préparation des documents, installation au poste de contrôle).

4) Mode de prélèvement à temps fixe

Prélèvement toutes les 60 minutes :

De 10 étuis ou éléments (format unitaire ou étiquetage)

De 2 blisters (mise sous blister x5)

D'un étui (format multiple x10 ou x20)

| <i>Ligne</i> | <i>Format</i> | <i>Cadence</i> | <i>Temps de conditionnement</i> | <i>Temps de contrôle</i> | <i>proportion de contrôle / conditionnement</i> |
|-------------------------|------------------------------|-----------------|---------------------------------|--------------------------|---|
| Famar 3 | 1 Seringue standard | 113 unités / mn | 15 h | 160 mn | 18,1% |
| | Seringues Vrac | 113 unités / mn | 15 h | 160 mn | 18,1% |
| | 1 Seringue Europe | 113 unités / mn | 15 h | 160 mn | 18,1% |
| Famar 4 | 10 Seringues standard | 94 unités / mn | 18 h | 69 mn | 6,5% |
| | 10 Seringues Europe | 94 unités / mn | 18 h | 69 mn | 6,5% |
| | 20 Seringues | 94 unités / mn | 18 h | 69 mn | 6,5% |
| Libra Marchesini | Flacons 3ml | 158 unités / mn | 11 h | 48 mn | 7,5% |
| | Flacons 7ml | 158 unités / mn | 11 h | 48 mn | 7,5% |

L'ensemble des lignes est représenté en annexe 18.

Le **ratio temps de contrôle / temps de conditionnement** est variable d'une ligne à l'autre.

Il **ne dépend pas du format de palette**. En effet, le format de palette n'intervient pas dans le prélèvement.

Il **dépend surtout de la cadence de la ligne**. En effet, le prélèvement se faisant à heure fixe, plus la cadence de la ligne sera rapide, plus la production sera courte. Ainsi, il y aura moins de prélèvements sur une ligne à forte cadence et donc moins de temps utilisé pour les contrôles.

Il **dépend du format de conditionnement**. En effet, il est plus long de contrôler plusieurs étuis unitaires qu'un seul étui multiple.

D. Choix de l'opérateur chargé des contrôles

1) Modèle envisagée en juin 2011

Se basant sur le mode de fonctionnement de Marcy l'Etoile, il avait été décidé d'allouer une équipe d'opérateurs uniquement chargée des contrôles. Un opérateur avait en charge un nombre défini de lignes et devait effectuer les contrôles de celles-ci après que le prélèvement ait été effectué par les opérateurs de la ligne.

Néanmoins, ce système n'est pas compatible avec un suivi en temps réel de la production. En effet, si le contrôle n'est pas effectué à la suite du prélèvement, la ligne continuera à produire de potentiels défauts jusqu'à l'arrivée de l'opérateur en charge des contrôles.

2) Modèle futur

Actuellement, sur le site de Val de Reuil, ce sont les opérateurs chargés du bout de ligne (mise en boîte groupe et palettisation) qui effectuent le prélèvement et le contrôle.

Afin de mettre en place un suivi en temps réel de la production et de permettre un pilotage en ligne, les contrôles doivent être effectués immédiatement à la suite du prélèvement. Ainsi, ce sont les **opérateurs du bout de ligne** qui sont les plus indiqués pour se charger des contrôles.

De plus, sur la plupart des lignes, un changement de poste régulier est organisé. Chaque opérateur changera de poste (étiqueteuse, (poste d'inspection visuelle), chargement des étuis, notices, mise en boîte groupe et palettisation) toutes les 1/2h (si poste d'inspection visuelle) ou toutes les heures. Ainsi, **un même opérateur ne devrait faire que peu de contrôles à la suite**.

En effet, si un même opérateur effectue tous les contrôles d'une journée, la vigilance de ce dernier lors de cette opération critique du conditionnement risque de diminuer et des défauts pourraient ne pas être repérés.

E. Déroulement du contrôle

1) Les différents points du contrôle visuel

Le déroulement actuel d'un contrôle est détaillé dans le *chapitre I.C*. Si le contrôle d'aspect est primordial pour vérifier le bon fonctionnement de la ligne, certains points de contrôle réalisés font l'objet de vérifications lors de leur arrivée sur ligne et/ou par des systèmes de contrôle sur ligne.

Ainsi, sur les mentions repiquées, il existe un système de contrôle sur ligne qui vérifie la présence (date de manufacture) et la conformité (numéro de lot et date d'expiration) des mentions repiquées sur l'étiquette PR. Cependant, les mentions repiquées sur l'étui ne sont pas contrôlées en ligne. De plus, la conformité de la date de manufacture n'est jamais contrôlée. **Les mentions repiquées seront donc toujours vérifiées lors des IPC.**

En revanche, lors de l'arrivée d'OIC (Objet Imprimé de Conditionnement), le carton contenant ces articles est identifié par une étiquette comportant un code barre (CAB). Le système CAB-OIC permet, lors de l'entrée sur ligne d'enregistrer les articles selon l'OF du lot conditionné. Ainsi, l'utilisation des bons articles de conditionnement est vérifiée dès leur entrée sur ligne. De plus, lors du conditionnement, des systèmes de contrôle vérifient en ligne la conformité du code article des étiquettes PR, des notices et des étuis.

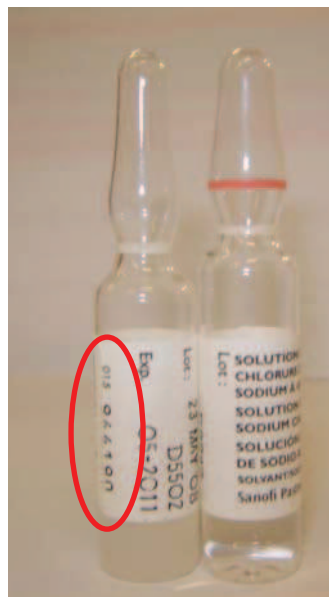
La vérification des codes articles est indispensable lors du premier contrôle du lot. En effet, ceci permet de vérifier que les données entrées dans les systèmes de contrôle sont correctes par rapport à l'OF. Cependant, **le code article ne sera plus vérifié lors des contrôles suivants**, car des systèmes de contrôle, qualifiés lors de leur installation sont présents sur ligne.

► *Avantage de la suppression du contrôle du code article :*

Lors du contrôle sur les lignes flacons, le code article de l'étiquette PR est visible sur le bord de l'étiquette. En effet, le diamètre des flacons est plus important que celui des ampoules et des seringues.

Lors du contrôle sur les lignes ampoules et seringues, le code article de l'étiquette PRE est recouvert par le bord opposé de l'étiquette. On ne peut ainsi lire le code article. L'opérateur faisant son contrôle est donc obligé de retirer en partie l'étiquette PR pour lire

le code article. Les seringues et ampoules ainsi traitées sont mises en déchet car le désétiquetage est interdit sur le site (les étiquettes papier laissent un résidu sur le PR).



Ainsi, la suppression du contrôle du code article en cours de production permettra de recycler les seringues et les ampoules actuellement mises en déchet. Ce recyclage est d'autant plus utile que le nombre d'unités contrôlées va augmenter sur les lignes unitaires.

Le contrôle actuel comporte également le contrôle de l'étiquette boîte groupe. Cependant, l'arrivée des encaisseurs-palettiseurs rend l'accès aux boîtes groupe sur la palette difficile. En effet, il faudrait, pour cela, arrêter le palettiseur afin de prélever la boîte groupe. Le prélèvement devra donc se faire avant la mise en boîte groupe, dans le convoyeur acheminant les étuis vers l'encaisseur. Un prélèvement initial sera effectué sur les étiquettes boîte groupe afin de garantir leur conformité.

2) La feuille de contrôle (Dossier de lot)

La feuille de contrôle actuelle est composée d'une liste de défauts à rechercher sur le PFC. Cette liste peut être incomplète. En effet, sur une des lignes flacons, un problème récurrent de manque flacons dans l'étui est apparu, sans que ce point de contrôle ne soit dans le

dossier de lot. Ainsi, les points de contrôle inscrits dans le dossier de lot sont tous conformes tandis que la conformité globale est non conforme.

Cette liste pourrait être retirée du dossier de lot et placée dans les instructions de la ligne concernée (*cf annexe 19*). Cette liste serait alors spécifique de la ligne de conditionnement et lorsqu'une modification aura lieu sur la ligne (ajout ou retrait d'un élément de conditionnement : livret, P/5 de front...), seule l'instruction de la ligne devra changer dans le cadre des In Process Control.

La nouvelle feuille de contrôle devra comporter :

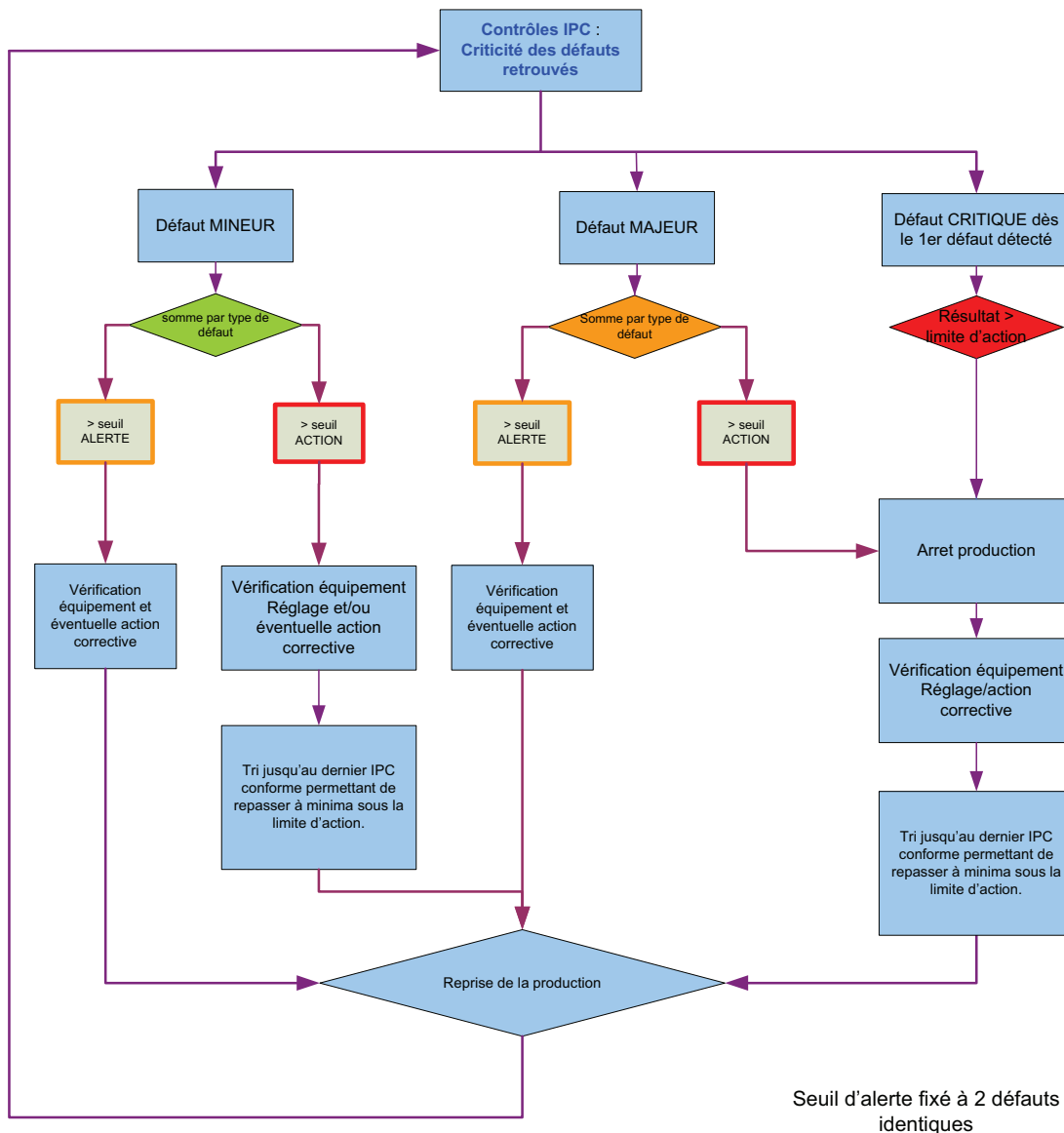
- L'heure du prélèvement afin de s'assurer de la régularité des contrôles (selon le mode de prélèvement choisi) ; Un éventuel retard sera noté dans la fiche d'annotation du dossier de lot
- Le numéro de la palette ainsi que la hauteur sur laquelle s'effectue le prélèvement afin de situer le dernier contrôle pour un éventuel tri remontant
- La conformité ou non du contrôle ; Le type d'anomalie retrouvée sera indiqué si nécessaire dans la fiche d'annotation du dossier de lot
- Le visa de l'opérateur chargé du contrôle

La suppression de la liste des défauts dans le dossier de lot empêche la vérification du suivi de tous les points de contrôle. En effet, la conformité de chaque point n'est plus vérifiée. L'opérateur devra donc inscrire également le nombre de points vérifiés sur la feuille de contrôle du dossier de lot afin d'attester de l'intégralité du contrôle.

La feuille de contrôle devra être complétée lors de chaque contrôle (*cf Annexe 20*)

3) Logigramme d'action

En accord avec le site de Marcy l'Etoile, le logigramme d'action précédemment approuvé sera modifié afin d'être applicable en production.



En pratique, sommer tous les types de défauts majeurs se révèle complexe. Ces défauts peuvent avoir de multiples origines (pli sur une étiquette au niveau de l'étiqueteuse, mentions repiquées illisibles sur l'étui au niveau de l'encartonneuse...). Il est alors difficile d'agir sur la cause des défauts. De plus, un tri remontant pourrait être mis en place alors que seuls des défauts ponctuels sont apparus. Ce tri porterait donc sur une production théoriquement sans défaut.

De même, en pratique, l'apparition d'une récurrence doit engendrer une action sur l'équipement en cause. Or, une récurrence est définie lorsque deux défauts identiques sont

retrouvés. Ainsi, le seuil d'alerte, qui, une fois atteint, implique une vérification et une correction de l'équipement, devra être égal à 2.

MISE EN PRATIQUE DES IN PROCESS
CONTROL

I. Test de la nouvelle méthodologie sur ligne

Les lignes pilotes permettent de représenter l'ensemble des lignes. La ligne de conditionnement « ESA 1025 » représente l'ensemble des lignes flacons et ampoules. La ligne de conditionnement « FAMAR 3 » représente l'ensemble des lignes seringues.

Ces tests dureront 2 semaines chacun, en 2x8 (équipe du matin et équipe d'après-midi). Ils s'effectueront en parallèle avec la méthodologie de contrôle actuelle. En plus d'un contrôle à temps fixe, en s'appuyant sur la nouvelle documentation, les opérateurs continueront de prélever un étui en fin de palette et effectueront ce contrôle selon la documentation encore en vigueur.

A. Test des nouveaux IPC sur ESA 1025

1) Présentation de la ligne ESA 1025

La ligne de conditionnement ESA 1025 est une ligne flacons. Elle conditionne de l'OPV (Oral Polio Vaccine), qui est un vaccin à administrer par voie orale.

Cette ligne de conditionnement comporte 3 postes :

- Chargement de l'étiqueteuse : un opérateur est nécessaire pour approvisionner l'étiqueteuse en flacons et en rouleaux d'étiquettes PR. L'opérateur se charge également de l'approvisionnement en notices et en étuis.
- Poste d'inspection visuelle : un opérateur est chargé sur contrôler 100% de la production de flacons avant sa mise en étui. Ce contrôle s'effectue selon la cadence de la ligne. L'opérateur effectuera également la réintégration des flacons étiquetés sur la ligne.
- Poste en bout de ligne : un opérateur est nécessaire pour prendre en charge la mise en boîte groupe (étiquetage de la boîte groupe et mise en boîte groupe des étuis) et palettisation.
- Un CE hors ligne est également attribué à la ligne.

Une rotation de poste est effectuée toutes les 30 minutes afin que le poste d'inspection visuelle ne soit pas occupé par le même opérateur plus de 30 minutes d'affilée. En effet, ce

poste requiert une attention particulière de la part de l'opérateur, incompatible avec une occupation prolongée de ce poste.

La présentation de l'OPV est un étui de 10 flacons.

2) Représentativité des autres lignes flacons et ampoules

Deux lignes flacons ont une conformation proche de la ligne ESA 1025 : les lignes de conditionnement Néri et Libra Marchesini. Ces deux lignes comportent 5 opérateurs + 1 CE hors ligne dont 2 opérateurs en bout de ligne.

La ligne d'étiquetage ESA 1018 ne comporte qu'un opérateur chargé de l'approvisionnement de l'étiqueteuse et de la palettisation des flacons ou ampoules étiquetées. La ligne ESA 1025 peut également servir à étiqueter uniquement les flacons

La ligne Farmorès 1 est une ligne de conditionnement d'ampoules et de flacons (5 ampoules + 5 flacons) comportant 4 opérateurs + 1 CE hors ligne dont 1 opérateur en bout de ligne (tel qu'ESA 1025).

Les cadences de ces lignes sont proches les unes des autres (environ 150 unités / mn en comptant les arrêts techniques et les arrêts planifiés).

3) Pratique des tests sur ligne

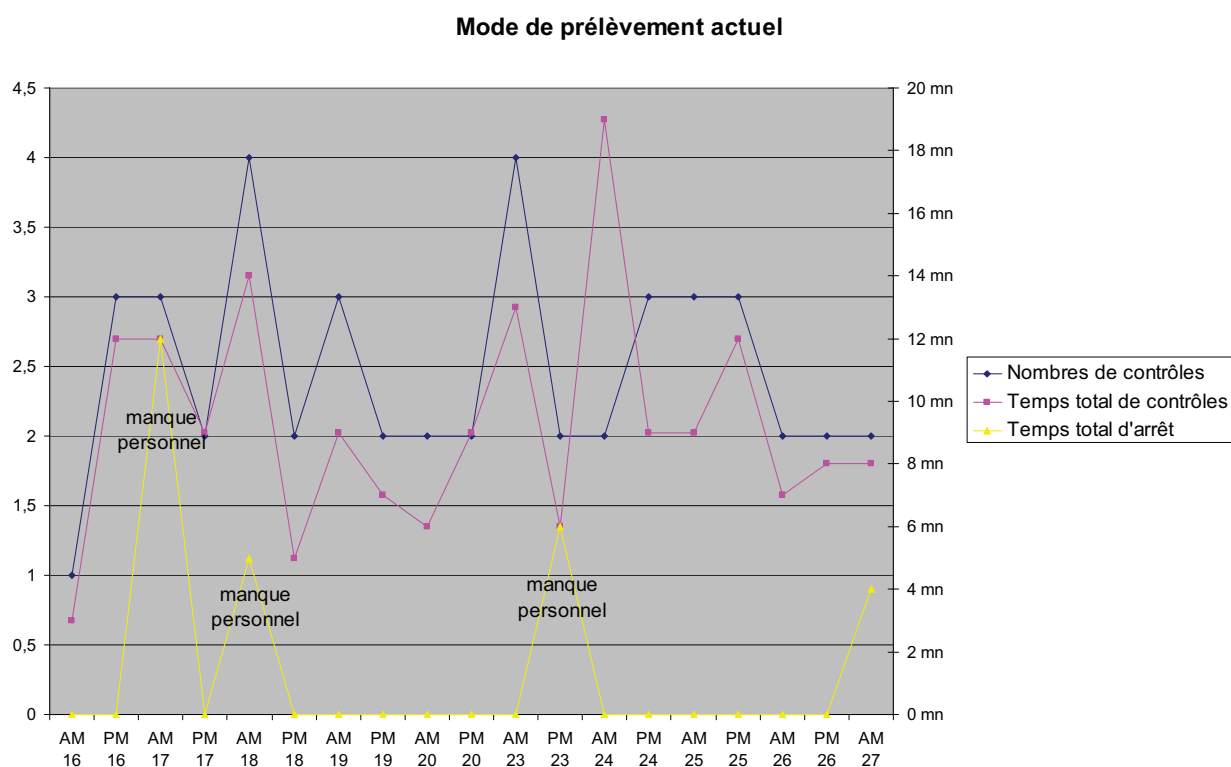
Ces tests vont permettre d'appréhender la faisabilité sur ligne, ainsi que de corroborer ou non les résultats théoriques obtenus par les tableaux de simulation de production. Ces tests autoriseront finalement une comparaison entre deux modes de prélèvement.

Les deux méthodologies testées se baseront sur le mode prélèvement à temps fixe. Elles intégreront la suppression du contrôle du code article ainsi que la nouvelle documentation. La première méthodologie consiste en un prélèvement d'un étui toutes les 30 minutes. Le contrôle se portera sur 5 unités au lieu des 10 contenues dans l'étui. Ce test se déroulera lors de la 1^{ère} semaine. La deuxième méthodologie consiste en un prélèvement d'un étui toutes les 60 minutes. Le contrôle se portera sur les 10 unités de l'étui. Ce test se déroulera lors de la 2^{ème} semaine.

4) Résultats obtenus

► Mode de contrôle actuel

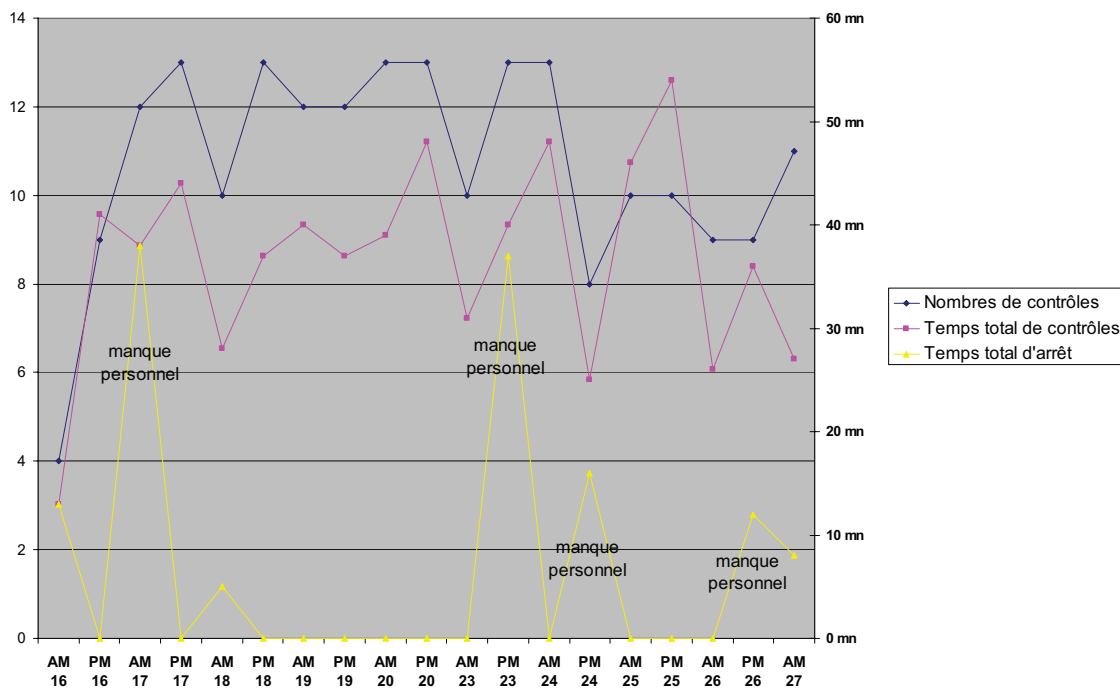
Pour un contrôle effectué à chaque fin de palette, il y a environ 2 à 3 contrôles par équipe (soit 7h15 de production) en incluant les temps changements de lot. Ces contrôles durent environ 9 minutes et n'engendrent que rarement d'arrêt (en cas de manque personnel). Néanmoins, la cumulation du contrôle ainsi que des opérations de fin de palette (enregistrement de la palette, comptage du nombre d'unités produites) augmente ce temps d'arrêt potentiel.



► Prélèvement toutes les 30 minutes

Il y aura environ 10 contrôles par équipe (soit 7h15 de production) en incluant les temps changements de lot. Ces contrôles durent environ 35 minutes et n'engendrent que rarement d'arrêt. Cependant, en cas de manque personnel, ces temps d'arrêt sont importants et peuvent suspendre l'activité de la ligne pendant 40 minutes (sur 7h15).

1 prélèvement toutes les 30 mn



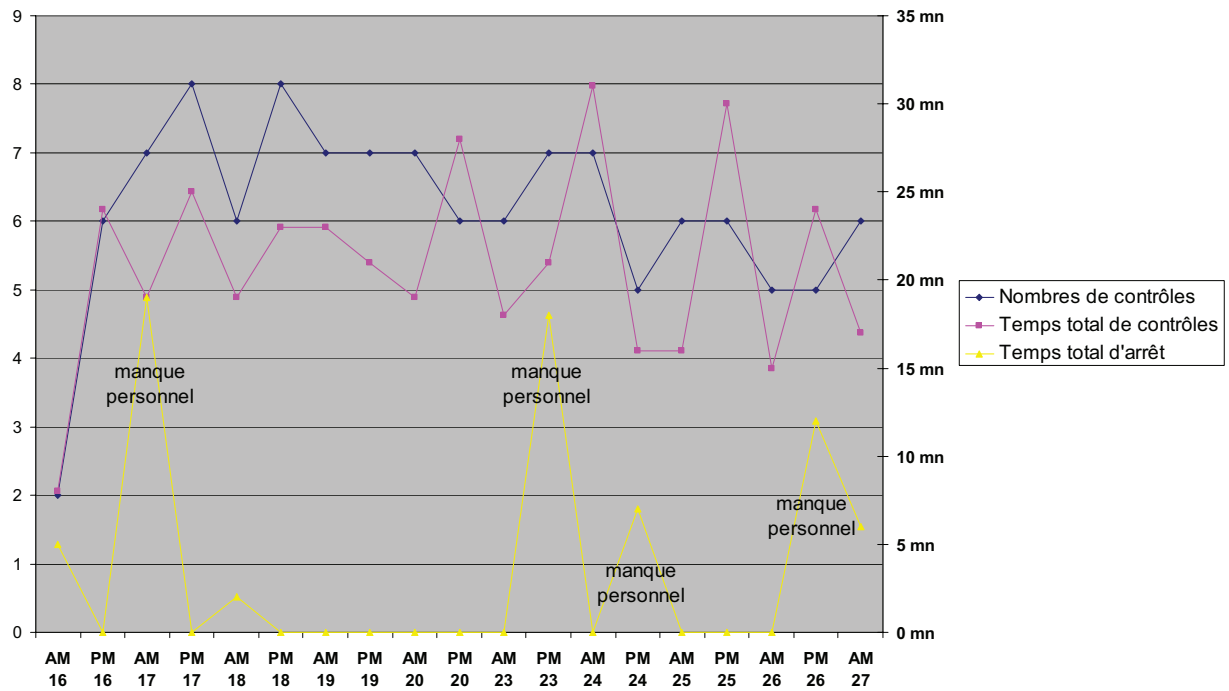
Le changement de poste toutes les 30 minutes permet le **rappel aisé du contrôle** à l'opérateur. De plus, la régularité du contrôle permet de **mieux repérer les défauts ponctuels**. Lors de la semaine de test, les contrôles ont, effectivement permis d'observer des défauts, non perçus au poste d'inspection visuelle, qui se seraient retrouvés dans la production sans les IPC. Finalement, la régularité des contrôles **diminue l'impact d'un éventuel tri remontant**.

Cependant, le **contrôle de 5 flacons sur les 10 unités de l'étui perturbe les opérateurs** (potentiels défauts sur les flacons non contrôlés...). De plus, aucun opérateur ne peut arrêter sa tâche sans stopper la ligne. Ainsi, le **CE doit se libérer à chaque contrôle** afin de l'effectuer ou de remplacer l'opérateur. Lors de petits lots, le CE doit préparer rapidement le lot suivant et n'est pas disponible pour les contrôles.

► Prélèvements toutes les 60 minutes

Il y aura environ 6 contrôles par équipe (soit 7h15 de production) en incluant les temps changements de lot. Ces contrôles durent environ 20 minutes et n'engendrent que rarement d'arrêt. Cependant, en cas de manque personnel, ces temps d'arrêt peuvent suspendre l'activité de la ligne pendant 20 minutes (sur 7h15).

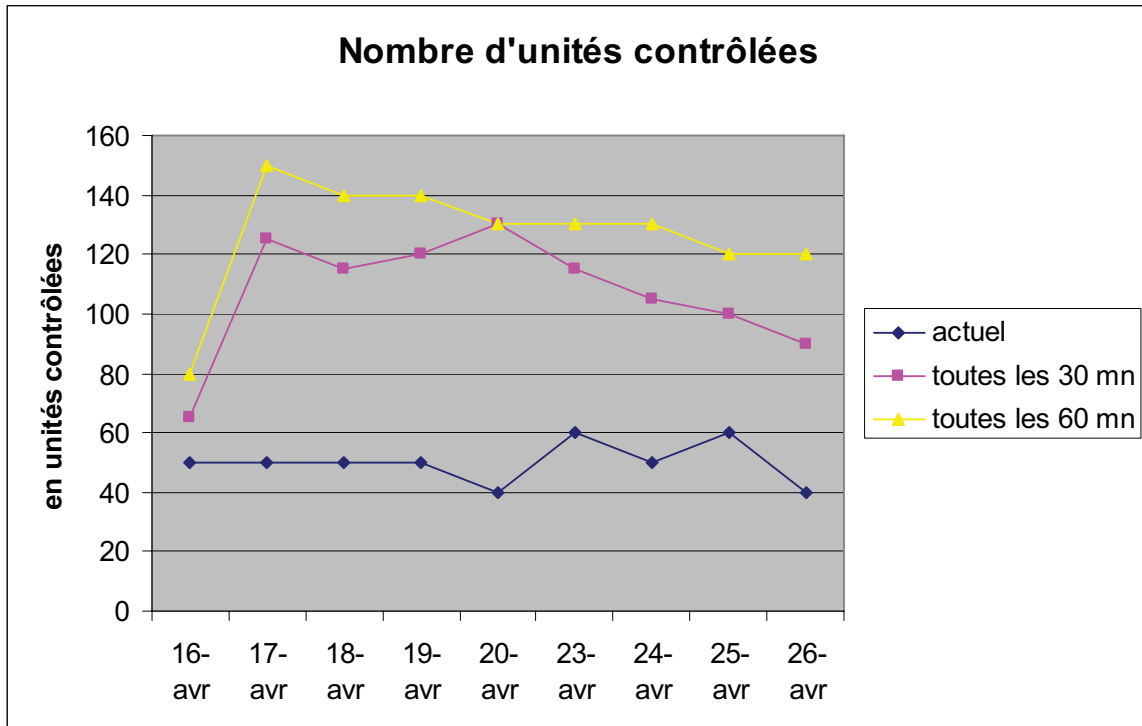
1 prélèvement toutes les 60 mn



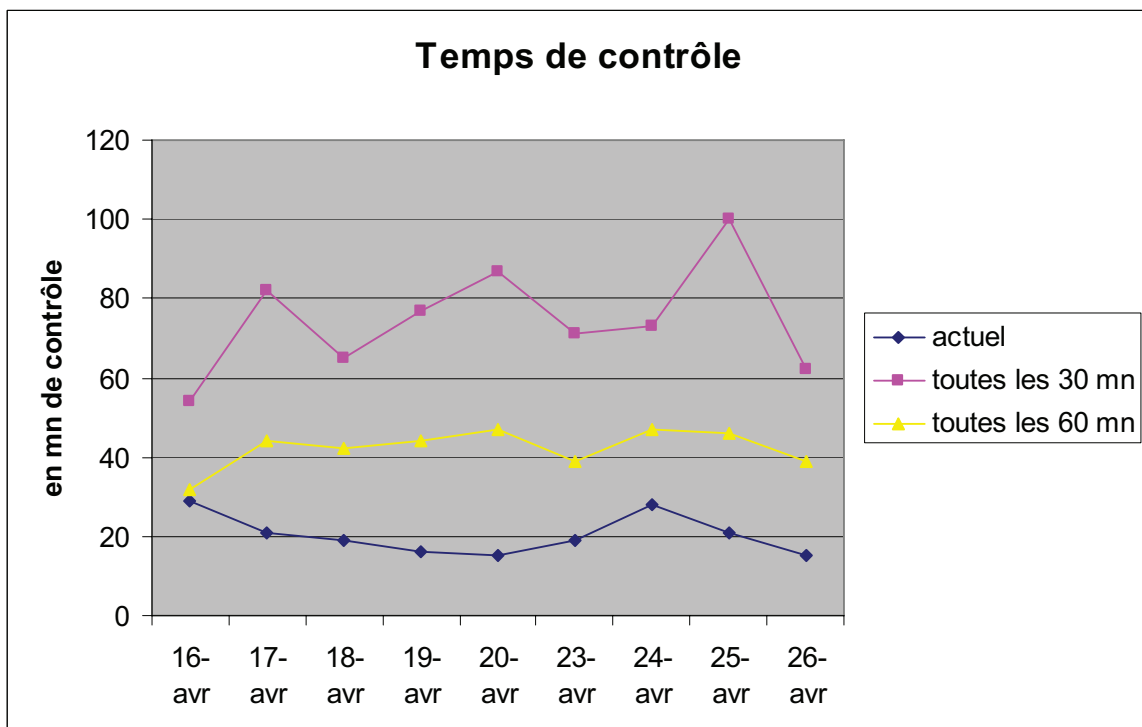
Les prélèvements toutes les 60 minutes permettent au **CE d'être plus disponible** pour ses autres tâches. De plus, le **contrôle s'effectue sur les 10 flacons de l'étui**, ce qui permet de ne pas séparer arbitrairement les flacons pour n'en contrôler qu'une partie.

Néanmoins, un **tri remontant sera plus long** (2 à 3 hauteurs) que pour un prélèvement toutes les 30 minutes. Les **défauts ponctuels seraient moins bien détectés**. En revanche, les défauts récurrents auraient plus de chance d'apparaître lors du contrôle (plus d'unités vérifiées en une seule fois). Ce mode de prélèvement est également **incompatible avec la plupart des lignes seringues** (plus d'une palette produite en une heure).

► **Comparaison des modes de prélèvement sur les lignes flacons et ampoules**



Le nombre d'unités contrôlées est semblable voire légèrement supérieur lors d'un prélèvement toutes les 60 minutes que toutes les 30 minutes. En effet, le nombre d'unités prélevées pour un contrôle est doublé tandis que la durée entre deux prélèvements est divisée par deux, ainsi le nombre d'unités contrôlées change peu.



En revanche, la durée de contrôle lors des prélèvements toutes les 60 minutes est presque divisée par deux par rapport à toutes les 30 minutes. Le contrôle de 5 unités

supplémentaires, lorsque le contrôle porte sur 10 unités au lieu de 5, influe peu la durée d'un contrôle alors que le nombre de contrôle est divisé par deux.

B. Test des nouveaux IPC sur FAMAR 3

1) Présentation de la ligne FAMAR 3

La ligne FAMAR 3 est une ligne seringue. Elle conditionne uniquement du format unitaire.

Cette ligne comporte 5 postes :

- Chargement de l'étiqueteuse : un opérateur est nécessaire pour approvisionner l'étiqueteuse en seringues nues, en pistons et en rouleaux d'étiquette PR.
- Poste d'inspection visuelle : un opérateur est chargé de contrôler 100% de la production de seringues avant l'operculation du blister. L'opérateur effectuera également la réintégration des seringues étiquetées sur la ligne.
- Chargement des notices : un opérateur est nécessaire pour approvisionner l'encartonneuse en notices. Il effectue également le recyclage des blisters éjectés par la thermoformeuse.
- Chargement des étuis : un opérateur est nécessaire pour approvisionner l'encartonneuse en étuis. Il approvisionne également la vignetteuse en rouleaux de vignettes.
- Bout de ligne : deux opérateurs sont nécessaires pour la mise en boîte groupe semi-automatisée ainsi que l'étiquetage et la palettisation des boîtes groupe.
- Un CE hors ligne est également attribué à la ligne.

Une rotation de poste est effectuée toutes les 30 minutes afin que le poste d'inspection visuelle ne soit pas occupé par le même opérateur plus de 30 minutes d'affilée. En effet, ce poste requiert une attention particulière de la part de l'opérateur, incompatible avec une occupation prolongée de ce poste.

La présentation est un étui unitaire avec blister et notice. Une vignette peut être apposée sur l'étui.

2) Représentativité des autres lignes seringues

Deux lignes seringues ont une conformation proche de la FAMAR 3 : les lignes de conditionnement FAMAR 4 et FAMAR 5. Elles sont composées de 5 opérateurs + 1 CE hors ligne.

Les lignes FAMAR 6 et SSA sont deux lignes sans poste d'inspection visuelle. Elles peuvent conditionner des seringues, accompagnées de flacons et d'aiguilles, en blister. Elles sont composées de 4 opérateurs (ou 5 si étiquetage de flacons sur SSA) + 1 CE hors ligne.

Les cadences des lignes (en intégrant les arrêts planifiés ainsi que les pauses planifiées) sont proches de 100 unités / minute, à l'exception de la ligne de conditionnement FAMAR 6 qui est beaucoup moins rapide que les autres lignes (environ 30 unités / minutes).

3) Pratique des tests sur ligne

Ces tests vont permettre d'appréhender la faisabilité sur ligne, ainsi que de corroborer ou non les résultats théoriques obtenus par les tableaux de simulation de production.

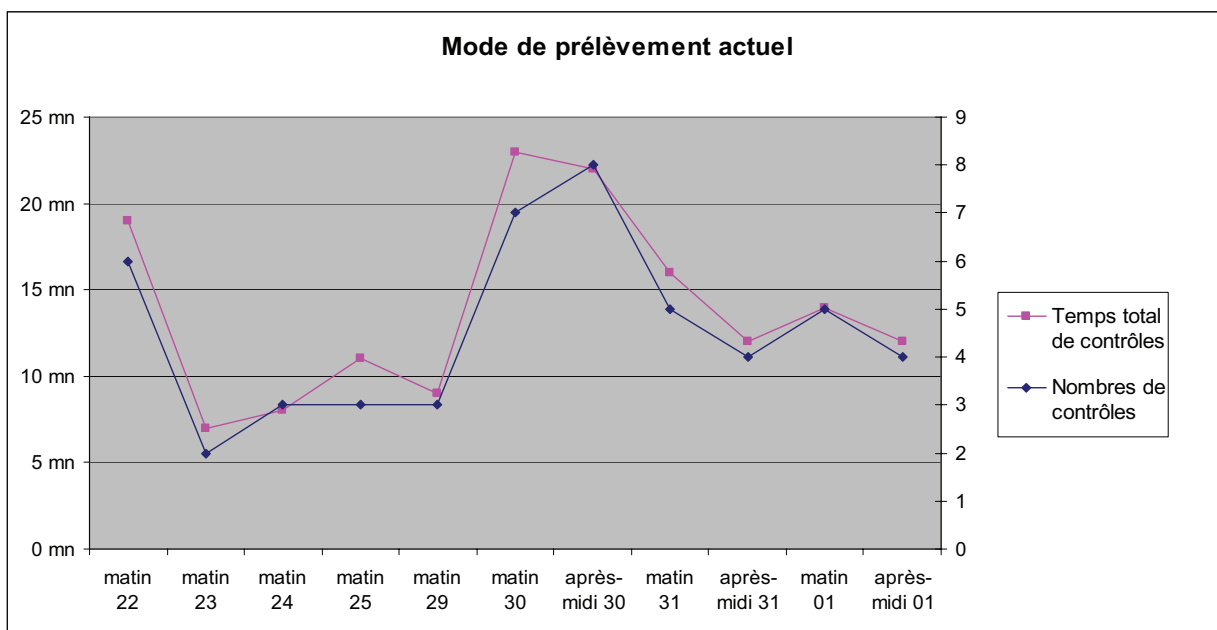
La ligne FAMAR 3 tourne en 3x8. Le test des IPC ne se fera qu'en 2x8, mais les trois équipes auront l'occasion de pratiquer cette nouvelle méthodologie, au cours des 2 semaines de test.

La méthodologie testée sera basée sur un prélèvement toutes les 30 minutes. Puisque la ligne ne fait que du prélèvement unitaire, le contrôle s'effectuera sur un prélèvement de 4 étuis.

4) Résultats obtenus

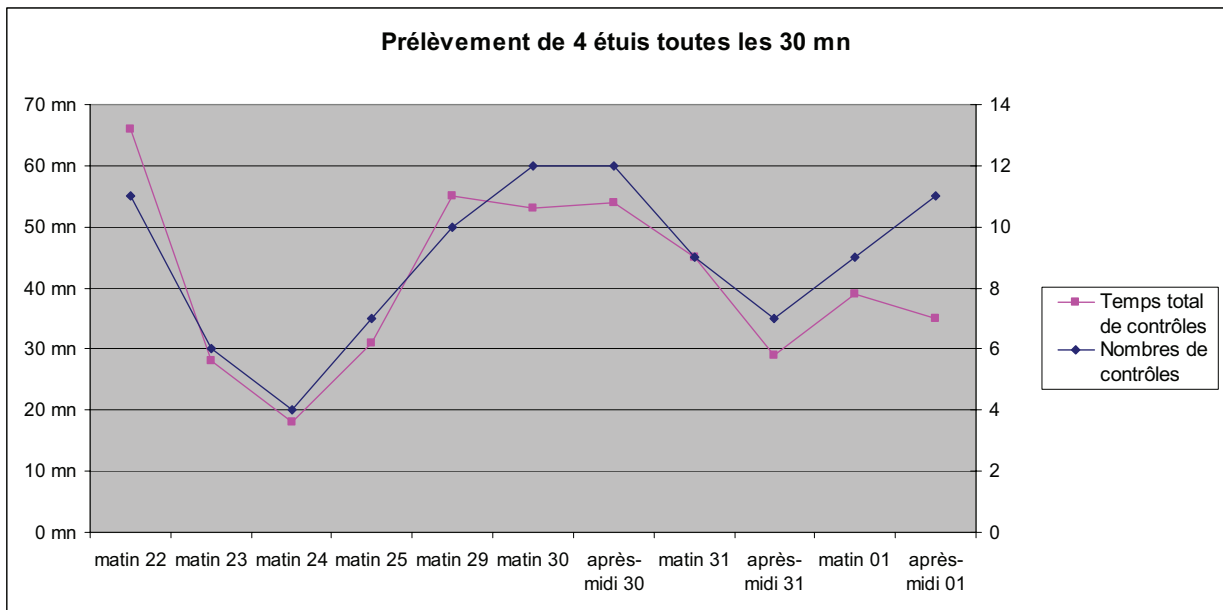
► Mode de contrôle actuel

Pour un contrôle effectué à chaque fin de palette, il y a environ 4 à 5 contrôles par équipe (soit 7h15 de production) en incluant les temps changements de lot. Ces contrôles durent environ 13 minutes et n'engendrent que très rarement d'arrêt (parfois en cas de manque personnel). Néanmoins, la cumulation du contrôle ainsi que des opérations de fin de palette (enregistrement de la palette, comptage du nombre d'unités produites) augmente ce temps d'arrêt potentiel.



► Prélèvement toutes les 30 minutes

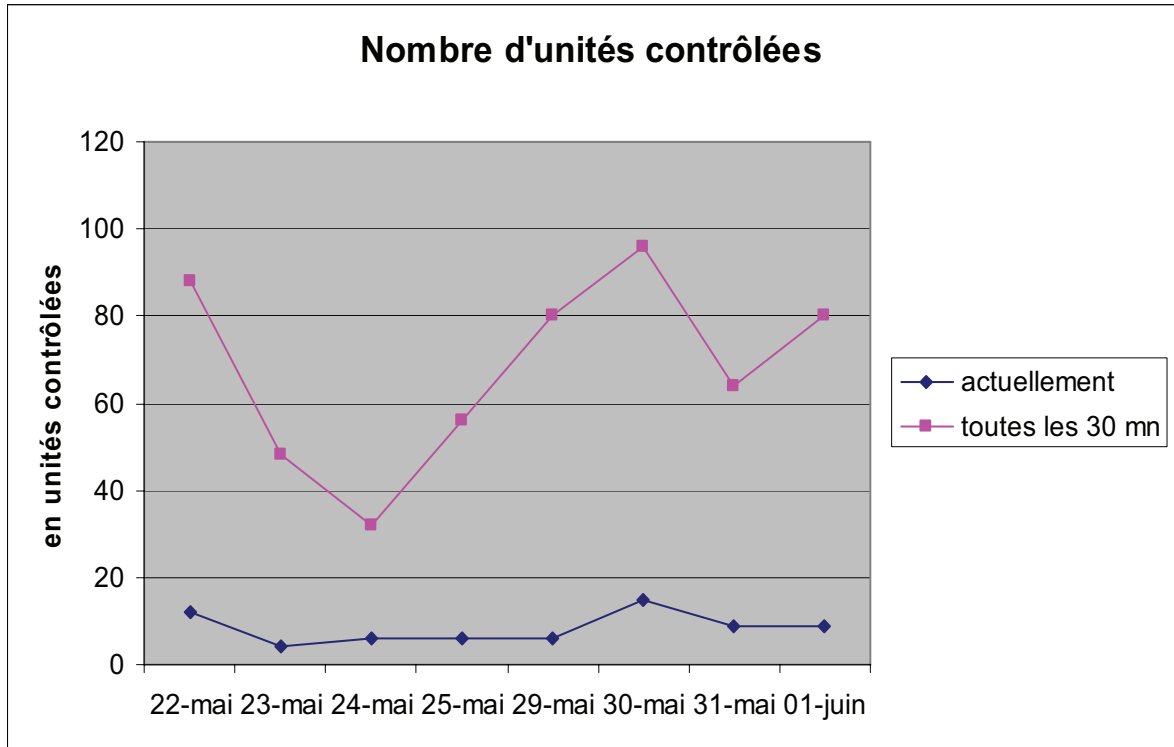
Il y aura environ 9 contrôles par équipe (soit 7h15 de production) en incluant les temps changements de lot. Ces contrôles ont duré environ 40 minutes mais la durée d'un contrôle était plus longue les premiers jours. Aucun arrêt n'a dû être effectué mais, le CE a été plus sollicité que lors du modèle actuel.



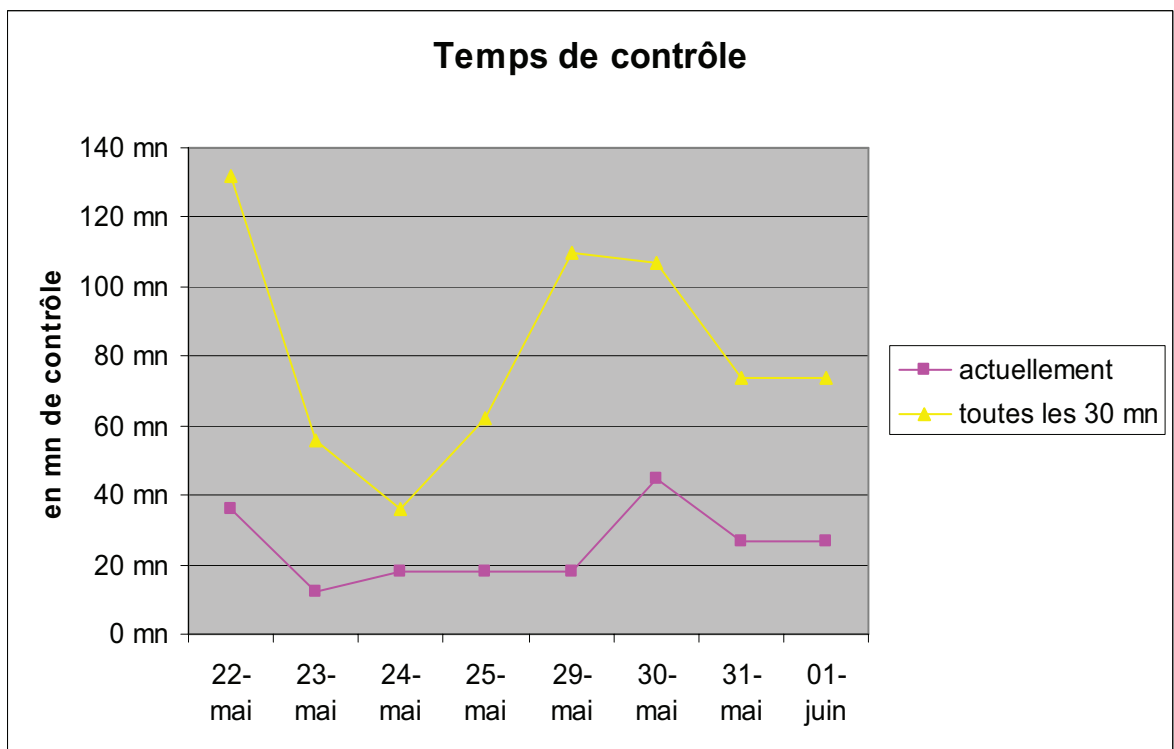
Le changement de poste toutes les 30 minutes permet le **rappel aisé du contrôle** à l'opérateur. De plus, la régularité du contrôle permet de **mieux repérer les défauts ponctuels** et la régularité des contrôles **diminue l'impact d'un éventuel tri remontant**. Le prélèvement de 4 étuis par contrôle permet une meilleure **représentativité du lot**.

Cependant, bien qu'il soit possible qu'un des deux opérateurs du bout de ligne se libère le temps d'un contrôle, lorsque la ligne n'a aucun arrêt technique, le **CE doit remplacer l'opérateur** effectuant le contrôle. Lors de petits lots, le CE doit préparer rapidement le lot suivant et n'est pas disponible pour les contrôles. De plus, le **contrôle de 4 étuis en une fois est perturbant** pour les opérateurs habitués aux contrôles actuels.

► **Comparaison des modes de prélèvement sur les lignes seringues**



Le nombre d'unités contrôlées est largement supérieur (x5 ou 6) tandis que le nombre de contrôle n'est que presque doublé. En effet, il y a presque 2 fois plus de contrôles mais un contrôle se fait sur 4 fois plus d'étuis. Ainsi, la quantité contrôlée sera proche de celles des lignes de formats multiples.



Le temps de contrôle est également largement supérieur à la durée de contrôle actuelle. Cependant, en début de semaine, la durée d'un contrôle est beaucoup plus élevée (10 minutes environ) qu'en fin de semaine (5 minutes environ). Il faut, effectivement, un temps d'adaptation aux opérateurs pour être efficaces lors du contrôle de 4 étuis simultanés.

C. Tests sur les autres lignes de conditionnement

Bien que représentées par les lignes de conditionnement ESA 1025 et FAMAR 3, chacune des autres lignes a ses particularités. Les cadences diffèrent ainsi que le nombre d'opérateurs, notamment en bout de ligne.

Ainsi, sur la ligne de conditionnement de seringues +/- flacons, SSA, il n'y a pas de rotation aux différents postes. Ainsi, pour que le contrôle ne soit pas effectué constamment par le même opérateur, il devra remplacer un autre opérateur pour que celui-ci effectue le contrôle.

De même, sur la ligne de conditionnement de seringues +/- flacons, FAMAR 6, la cadence est plus faible que sur les autres lignes. Ainsi, tandis que le format produit est de l'unitaire, un seul étui sera prélevé toutes les 30 minutes.

La ligne ESA 1018 ne compte qu'un opérateur. Afin que le contrôle ne soit pas effectué constamment par le même opérateur, un CE devra effectuer a minima le premier contrôle de la journée ainsi que le premier contrôle du lot.

Des tests plus légers ont donc été menés sur les différentes lignes afin de parfaire la faisabilité sur la totalité des lignes. Cependant, afin de préserver la mobilité du personnel entre les lignes, le mode de prélèvement ne devra pas différer totalement d'une ligne à une autre.

II. Méthodologie approuvée des In Process Control

A. Méthodologie sur ligne

Les modalités de prélèvement seront différentes entre les lignes flacons / ampoules et les lignes seringues.

Ligne seringues : prélèvement toutes les 30 minutes de :

4 étuis pour du format unitaire

1 blister lors de la mise sous blister

1 étui (1 blister contrôlé uniquement) pour du format multiple

Ligne flacons / ampoules : prélèvement toutes les 60 minutes de :

1 étui complet pour du format multiple

10 éléments (flacons ou ampoules) pour de l'étiquetage

La première unité produite ainsi que la dernière seront prélevées afin de valider le démarrage et la fin du lot.

► Modification de la collecte des étiquettes boîte groupe

Lors du contrôle, l'étiquette boîte groupe n'est plus vérifiée puisque l'étui est prélevé avant sa mise en boîte groupe. Ainsi, dans le dossier de lot sera rajouté une collecte de la première et de la dernière étiquette boîte groupe du lot ou, si la présentation se fait en rouleaux, la première étiquette de chaque rouleau.

B. Documentation associée

La feuille de contrôle se situe dans le dossier de lot, tandis que la liste des défauts sera positionnée en fiche reflexe sur ligne, au poste de contrôle.

► Modification de la préparation du dossier de lot

Lors de la préparation du dossier de lot, les seuils d'actions des défauts majeurs et mineurs devront être notés sur la feuille de contrôle avant son utilisation sur ligne. Cette opération se fera lors de l'édition du dossier de lot selon les données statistiques (basées sur les tailles de prélèvement et les limites d'acceptabilité).

C. Actions mises en places en cas d'anomalies

Lors de l'apparition d'un défaut critique ou d'une récurrence, une action est directement mise en œuvre sur l'équipement à l'origine du défaut. Cela permet de réduire l'apparition de défauts supplémentaires et donc le dépassement du seuil d'action.

Le nouveau logigramme d'action permet la suppression des prélèvements aléatoires suivant un NQA. Ils seront remplacés par des tris remontants, ciblant mieux la portion de la production impactée par le dysfonctionnement de la ligne. Ces tris remontants sont mis en place après avoir atteints le seuil d'action quel que soit la criticité du défaut et remontent jusqu'au dernier IPC conforme (situé selon la palette et la hauteur sur laquelle il a été effectué).

D. Formation du personnel

Dans les Bonnes Pratiques de Fabrication, le premier chapitre requiert que « tous les moyens nécessaires à la mise en œuvre des BPF sont fournis, y compris un personnel qualifié et formé de façon appropriée ». Le contrôle en cours est une opération critique qui nécessite un personnel qualifié.

Une première formation théorique est effectuée lors de la venue de nouveaux arrivants. Cette formation balaye les fréquences de prélèvement, le déroulement du contrôle et les actions à mettre en œuvre en cas d'anomalie. La formation est regroupée aux autres opérations de contrôles (vérification des systèmes de contrôle et vérification des sécurités machine). Le personnel est ensuite accompagné lors de ses premiers contrôles en cours. Cet accompagnement durera jusqu'à la qualification de l'opérateur.

Le déroulement du contrôle en cours a peu changé. Ces changements ne sont que des suppressions de points de contrôle. Il ne sera donc pas nécessaire de requalifier les opérateurs déjà qualifiés aux contrôles en cours. Il sera cependant indispensable de resensibiliser le personnel aux nouvelles opérations de contrôles en cours, notamment aux fréquences de contrôle.

Les Agents d'Encadrement seront également formés de façon à pouvoir assurer la qualification des nouveaux arrivants et la requalification du personnel déjà formé.

Conclusion


Cette redéfinition des contrôles en cours sur les lignes de conditionnement va permettre un suivi en temps réel de la production. En effet, ces contrôles plus réguliers et plus représentatifs, effectués juste après le prélèvement, assurent une vision globale des dysfonctionnements que peut subir l'équipement.

De plus, les actions à entreprendre en cas d'anomalie sont immédiates et basées sur une norme statistique. Elles permettent un pilotage en ligne des opérations de conditionnement. Les potentiels dysfonctionnement de la ligne sont suivis et réglés dès l'apparition de défauts.

Cette étude aura également permis de limiter les déchets dus aux contrôles en cours. En effet, la suppression du contrôle du code article autorisera un recyclage des unités contrôlées. Ainsi, cette optimisation des contrôles en cours aura induit un gain économique au sein du service Conditionnement.

La suppression des postes d'inspection visuelle nécessite encore une étude de poste afin d'assurer un report des activités annexes à l'inspection visuelle (conduite de l'équipement, réintégration des éléments recyclés) sur le reste du personnel de la ligne. Cependant, lors des tests et depuis la mise en place des In Process Control sur certaines lignes de conditionnement, ces contrôles ont démontré leur efficacité supérieure à l'inspection visuelle.

Annexe 01 Feuille de contrôle actuelle

| Contrôles en cours – Jour 1 | | | | | | | | | |
|---|------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
|  131 160 | | | | | | | | | |
| Numéro du contrôle | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| Heure de prélèvement | | ---h--- | ---h--- | ---h--- | ---h--- | ---h--- | ---h--- | ---h--- | ---h--- |
| N° de palette | | N° --- | N° --- | N° --- | N° --- | N° --- | N° --- | N° --- | N° --- |
| Etiquette | code article | | | | | | | | |
| Boîte | code cliché | | | | | | | | |
| Groupe | mentions | | | | | | | | |
| Vignette / Jet d'encre | code article | | | | | | | | |
| | code cliché | | | | | | | | |
| | Lisibilité CAB | | | | | | | | |
| | aspect/position | | | | | | | | |
| | mentions | | | | | | | | |
| Etui | code article | | | | | | | | |
| | aspect | | | | | | | | |
| Notice livret / | code article | | | | | | | | |
| | aspect | | | | | | | | |
| P5 de front | code cliché | | | | | | | | |
| | mentions | | | | | | | | |
| Blister | Scellage | | | | | | | | |
| | thermoformage | | | | | | | | |
| Etiquette seringue | code article | | | | | | | | |
| | aspect/position | | | | | | | | |
| | mentions | | | | | | | | |
| Seringue | aspect seringue | | | | | | | | |
| | aspect produit | | | | | | | | |
| | trait graduation | | | | | | | | |
| | vissage piston | | | | | | | | |
| | aiguille | | | | | | | | |
| Conformité finale : | | NC <input type="checkbox"/> | NC <input type="checkbox"/> | NC <input type="checkbox"/> | NC <input type="checkbox"/> | NC <input type="checkbox"/> | NC <input type="checkbox"/> | NC <input type="checkbox"/> | NC <input type="checkbox"/> |
| | | C <input type="checkbox"/> | C <input type="checkbox"/> | C <input type="checkbox"/> | C <input type="checkbox"/> | C <input type="checkbox"/> | C <input type="checkbox"/> | C <input type="checkbox"/> | C <input type="checkbox"/> |
| Réalisé par : | | <input type="text"/> | | | | | | | |

Annexe 02 Classification des défauts OIC/OCNI (1/5)

| ETIQUETTE PR | |
|--------------|---|
| m | Mentions variables repiquées différentes de l'OF sur n° lot et/ou date expiration et/ou date manufacture : Non respect de la casse ou des espaces |
| M | Mentions variables repiquées différentes de l'OF sur n° lot et/ou date expiration et/ou date manufacture : inversion repiquage vs mentions préimprimées sur étiquette |
| M | Lecture difficile ou portant à confusion des mentions repiquées (n° lot, date de péremption, date de manufacture.) : chevauchement, drapeau, double étiquette, dégradation de l'impression |
| M | Dégradation n'affectant pas la lisibilité des mentions repiquées (déchirure, tâches, ...) Dégradation n'affectant pas la lisibilité des mentions légales (nombre de doses, nom, code article, ...) (déchirures, tâches, ...) |
| C | Mentions variables repiquées différentes de l'OF sur n° lot et/ou date expiration et/ou date manufacture : Incorrectes vs OF |
| C | Absence partielle ou complète d'une ou de plusieurs mentions repiquées (n° de lot, date de péremption et date de manufacture.) |
| C | Absence étiquette sur le PRE |
| C | Code article différent de l'OF |
| DOT | |
| M | Indicateur de température non-conforme |
| M | Absent |

Annexe 02 Classification des défauts OIC/OCNI (2/5)

| ETIQUETTE P/5 DE FRONT | |
|------------------------|---|
| m | Absence d'une ou des étiquettes p/5 de front |
| m | Dégradation (déchirure, taches, pliure, ...) n'affectant ni la lisibilité des mentions repiquées, ni celle du code cliché |
| m | Absence de code cliché |
| m | Lecture difficile ou portant à confusion des mentions repiquées (code cliché) |
| M | Lecture difficile ou portant à confusion des mentions repiquées (n° de lot) |
| C | Code cliché différent de l'OF |
| C | Mentions repiquées différentes de l'OF (n° de lot) |
| ETIQUETTE BOITE GROUPE | |
| M | Absence Etiquette boite groupe |
| C | Mentions repiquées différentes de l'OF (n° lot, date péremption et date manufacture) |
| M | Absence des mentions repiquées |
| M | Lecture difficile ou portant à confusion des mentions repiquées (n° lot, date de péremption, date de manufacture) |
| C | Code cliché différent de l'OF |
| BOITE GROUPE | |
| M | Boite groupe dégradée (déchirée, tachée...) avec risque de perte de produit |

Annexe 02 Classification des défauts OIC/OCNI (3/5)

| ETIQUETTE D'INVOLABILITE | |
|---|---|
| M | Absence du scotch |
| m | Scotch dégradé (taches, pliure, dégradation, ...) |
| M | Scotch sectionné laissant la possibilité d'ouvrir la boîte |
| M | Trace de scotch bleu retiré |
| M | Absence de collage qui permet l'ouverture de l'étui |
| m | Collage partiel mais ne permettant l'ouverture de l'étui |
| LASER / JET D'ENCRE / VIGNETTE / DATAMATRIX | |
| C | Absence de mentions variables repiquées |
| C | Mentions repiquées différentes de l'OF (n° de lot, date de péremption, date de manufacture et prix) |
| m | Non respect de la casse des mentions variables ainsi que le repiquage des termes « lot : » ; « exp : » ; ou « manif », non respect de la ponctuation/ espace quelque soit la langue |
| M | Lecture difficile ou portant à confusion des mentions repiquées (n° lot, date de péremption, date de manufacture et prix) |
| m | Absence de CAB ou illisible |
| M | CAB différent de l'OF |
| C | Datamatrix différent de l'OF |
| M | Datamatrix illisible |

Annexe 02 classification des défauts OIC/OCNI (4/5)

| ETUI | |
|-----------------------|--|
| M | Code à barres non lisible |
| C | Code article / CAB différent de l'OF |
| m | Code article non lisible mais CAB lisible |
| C | Code article non lisible et CAB non lisible |
| m | Dégradé (déchirure languette, défaut d'aspect, ...) n'affectant pas la lisibilité du code article et/ou consignes de stockage et ne provoquant pas un risque de perte du produit |
| NOTICES | |
| C | Code article/ CAB notice différent de l'OF en cours |
| m | Code article non lisible |
| M | Code à barres non lisible |
| m | Notice tachée/ froissée/ pliée/ déchirée : sans impact sur la lecture du texte |
| M | Notice tachée/ froissée/ pliée/ déchirée : impact sur la lecture du texte |
| M | Absence notice dans l'étui |
| Brevetti / Akilux PRE | |
| m | Absence d'étiquette contenant |
| m | Lecture difficile ou portant à confusion des mentions repiquées (n° de lot) |

Annexe 02 Classification des défauts OIC/OCNI (5/5)

| BARQUETTE | |
|-----------|--|
| m | Dégradée (sale, humide, percée, mal formée, mal découpée, présence de corps étrangers, inclusions) |
| M | Barquette vide ou incomplète |
| BLISTER | |
| C | Mal scellé avec risque de perte de produit |
| M | Mal scellé sans risque de perte de produit |
| m | Dégradé (sale, humide, percé, mal formé, mal découpé, présence de corps étrangers, inclusions) sans risque de perte du produit |
| M | Blister vide ou absence élément |
| AIGUILLES | |
| M | Absence aiguille dans blister |
| m | Défaut coque : impact sur coque |
| M | Défaut coque : détériorée (broyée, abimée, tordue) rendant l'aiguille non utilisable |
| M | Défaut étiquette / coque : pré-découpe abimée, capuchon non dissocié |
| C | Défaut étiquette /coque : pré-découpe abimée, capuchon dissocié |
| C | Date d'expiration aiguille < à la date d'expiration du PRE |
| M | Etiquette : Avec date de péremption non lisible |

Annexe 03 Classification des défauts Produits (1/2)

| Criticité | Description du défaut |
|-----------|--|
| SERINGUES | |
| m | Collerette : ébréchée, malformée, ... |
| M | Collerette cassée ou absente |
| C | Protège aiguille ou Tip Cap absent |
| m | PACR détérioré (manque de matière, cassé...) |
| Annexe 10 | Liquide dans joint de piston |
| M | Tige piston absente ou cassée (utilisation impossible) |
| M | Tige piston mal vissée (1 filet) |
| M | Absence trait de graduation |
| FLACONS | |
| C | Bouchon et/ou capsule absent |
| m | Capsule mal sertie mais maintenant le bouchon |
| C | Capsule non sertie |
| C | Flip- off absent |
| m | Flip- off abîmé ne touchant pas le système d'inviolabilité |
| C | Produit non Lyophilisé |

Annexe 03 Classification des défauts Produits (2/2)

| AMPOULES | |
|---|---|
| m | Ampoule déformée |
| C | Ampoule non scellée |
| C | Trou, micro-trou et fissures |
| C | Scellage défectueux (bulle) : dôme fragilisé, excroissance, filament blessant |
| m | Scellage défectueux (bulle) : dôme non fragilisé, (aspect plat) sans défaut d'étanchéité, excroissance, filament non blessant |
| C | Anneau d'identification : couleur non conforme |
| C | Anneau d'identification absent |
| TOUS PRODUITS | |
| Annexe 11 | Cassure, Fêlure |
| Autres défauts : particules, volumes non conformes, coloration anormale... : cf. procédure/spécification mirage 104 378 | |

Annexe 04 Plan d'échantillonnage lors d'un NQA

| *1 unité = 1 unité de PR | A = 0 Critique (C) | NQA ≤ 0,65% Majeur (M) | NQA ≤ 4,0% Mineur (m) |
|---|-------------------------------------|---|--|
| Taille de lot compris entre 1201 et 3200 unités* | | | |
| Nombre d'unités à prélever | 2000 | 125 | 125 |
| Critères d'acceptabilité | A = 0 R = 1 | A = 1 R = 2 | A = 8 R = 9 |
| Taille de lot compris entre 3201 et 10 000 unités* | | | |
| Nombre d'unités à prélever | 2000 | 200 | 200 |
| Critères d'acceptabilité | A = 0 R = 1 | A = 2 R = 3 | A = 12 R = 13 |
| Taille de lot compris entre 10 001 et 35 000 unités* | | | |
| Nombre d'unités à prélever | 2000 | 315 | 315 |
| Critères d'acceptabilité | A = 0 R = 1 | A = 3 R = 4 | A = 18 R = 19 |
| Taille de lot compris entre 35 001 et 150 000 unités* | | | |
| Nombre d'unités à prélever | 2000 | 500 | 315 |
| Critères d'acceptabilité | A = 0 R = 1 | A = 5 R = 6 | A = 18 R = 19 |
| Taille de lot compris entre 150 001 et 500 000 unités* | | | |
| Nombre d'unités à prélever | 2000 | 800 | 315 |
| Critères d'acceptabilité | A = 0 R = 1 | A = 8 R = 9 | A = 18 R = 19 |

A : Acceptable

R :

Refusable

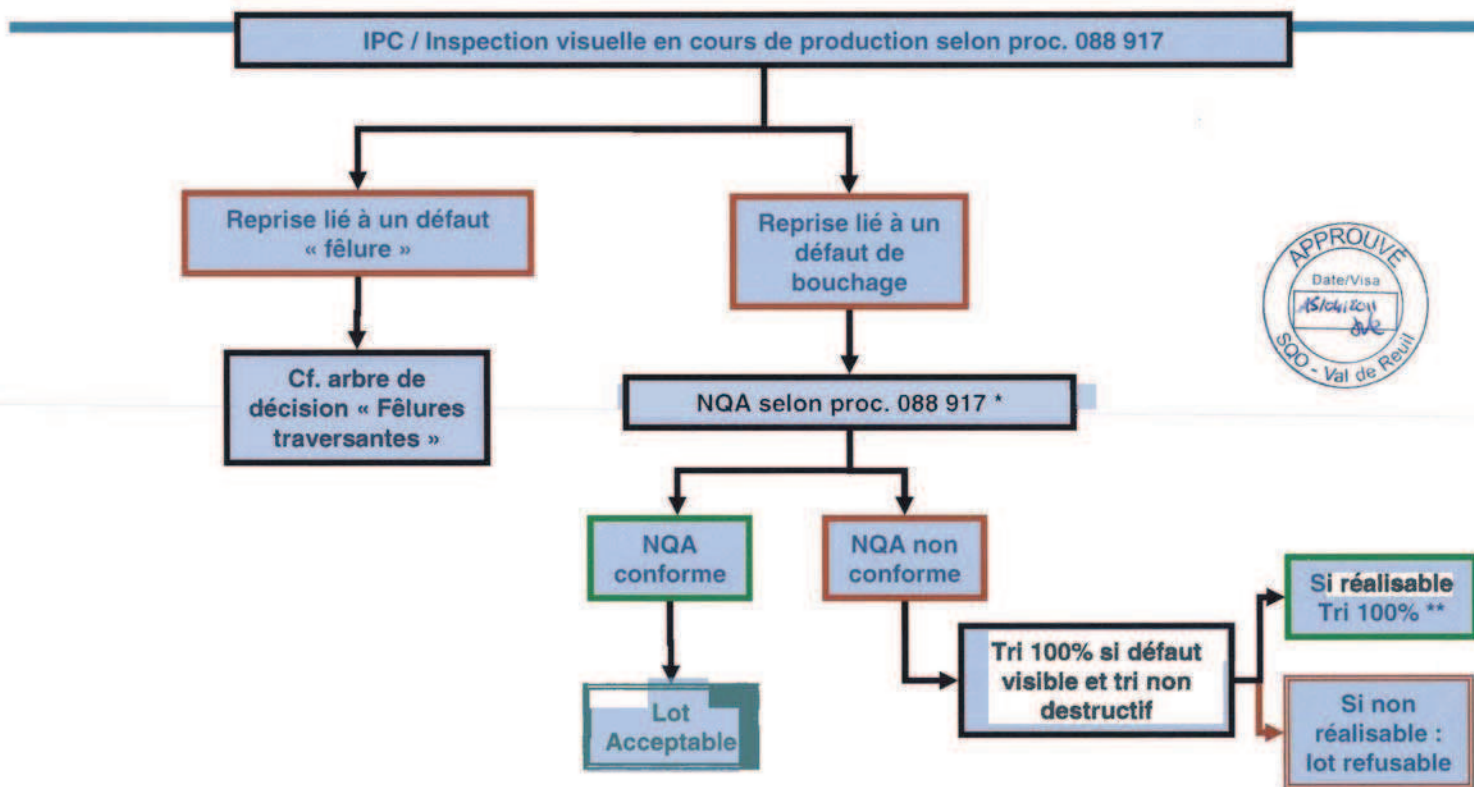
Annexe 05 Arbre décisionnel, défaut de bouchage



Arbre de décision

(*) Niveaux de contrôle généraux II – Plan d'échantillonnage simple en contrôle renforcé (NF ISO 2859-1)

(**) Modalités selon annexe 10 procédure 088 917

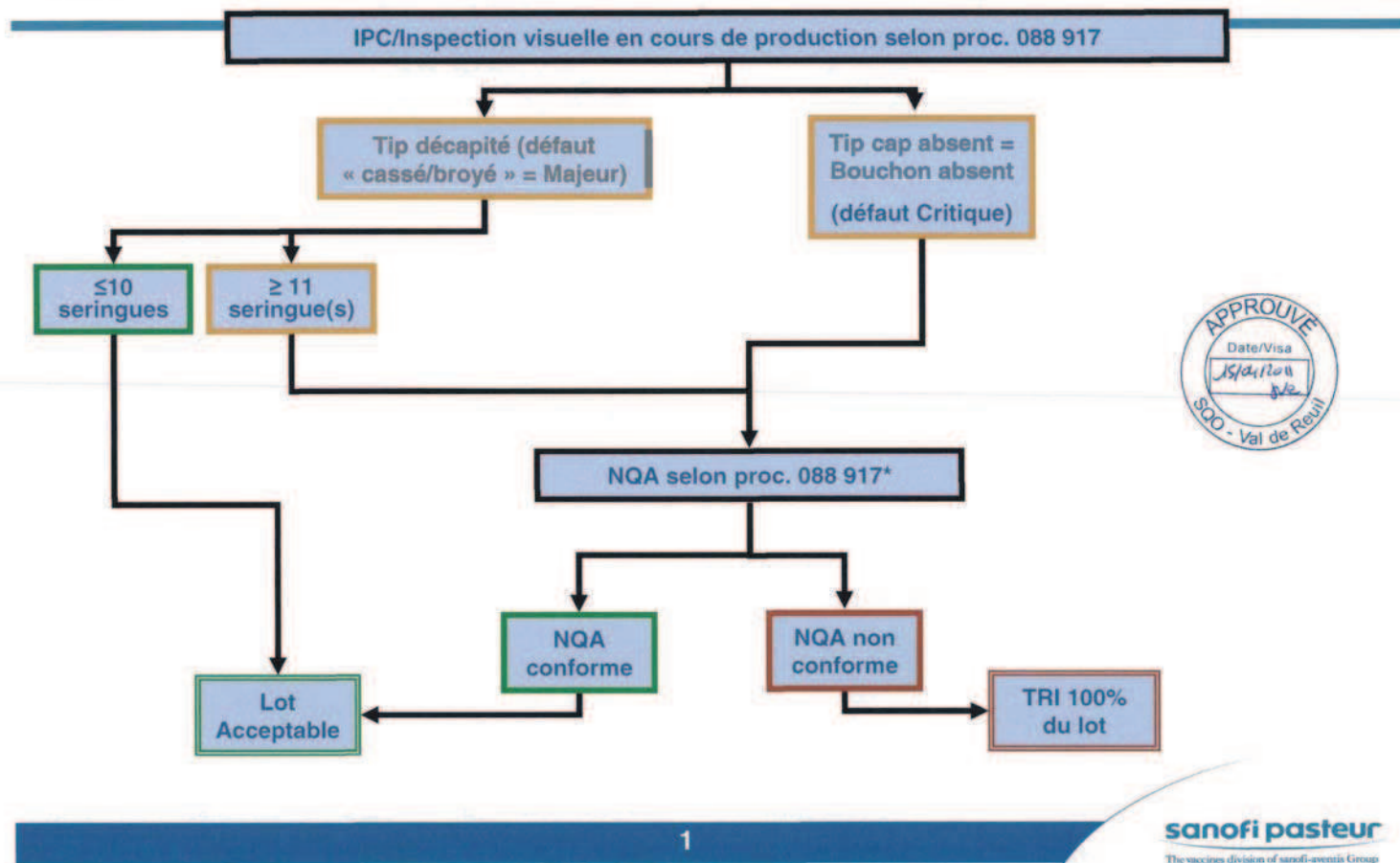


Annexe 06 Arbre décisionnel, défaut de Tip-Cap

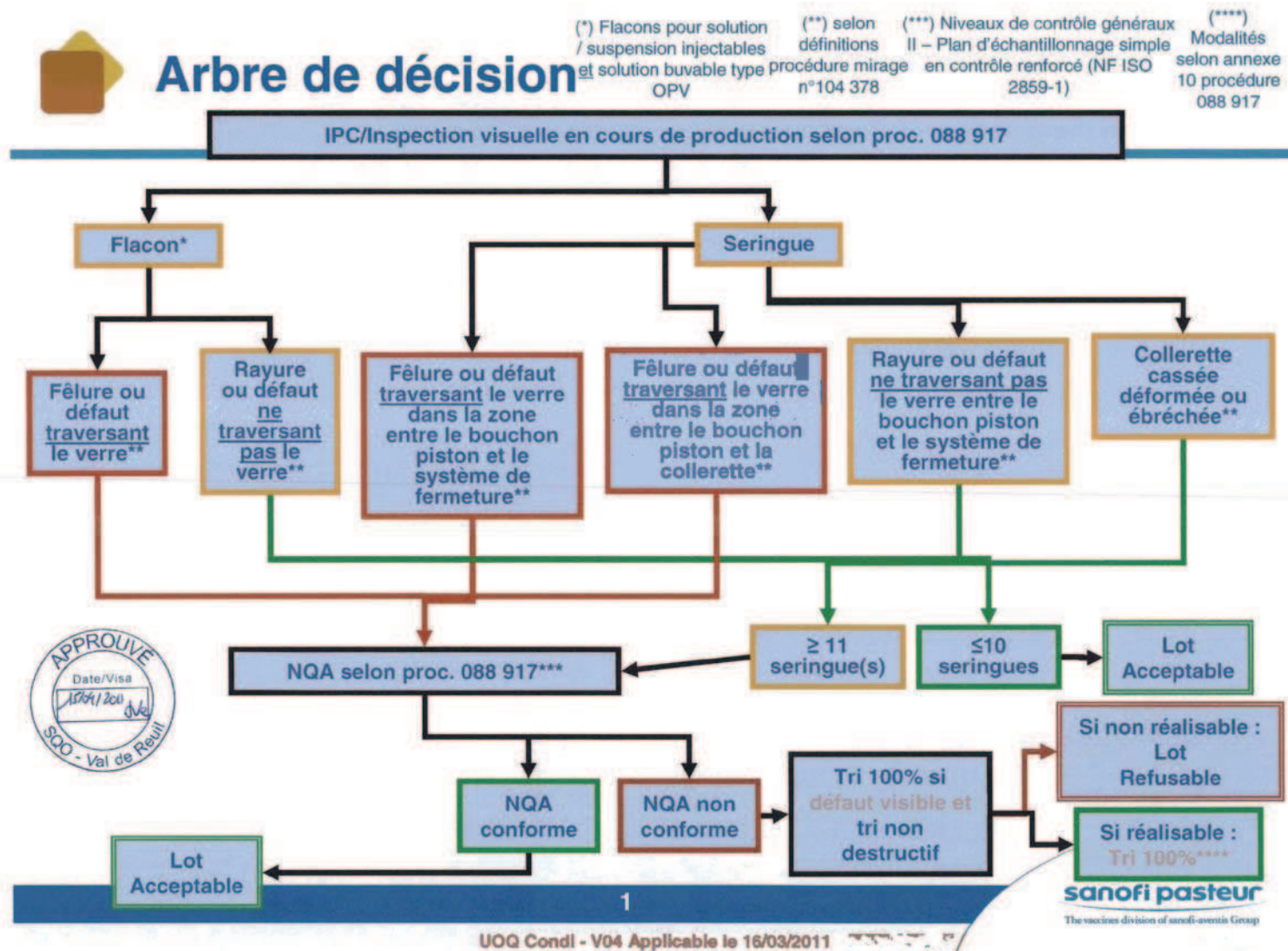


Arbre de décision

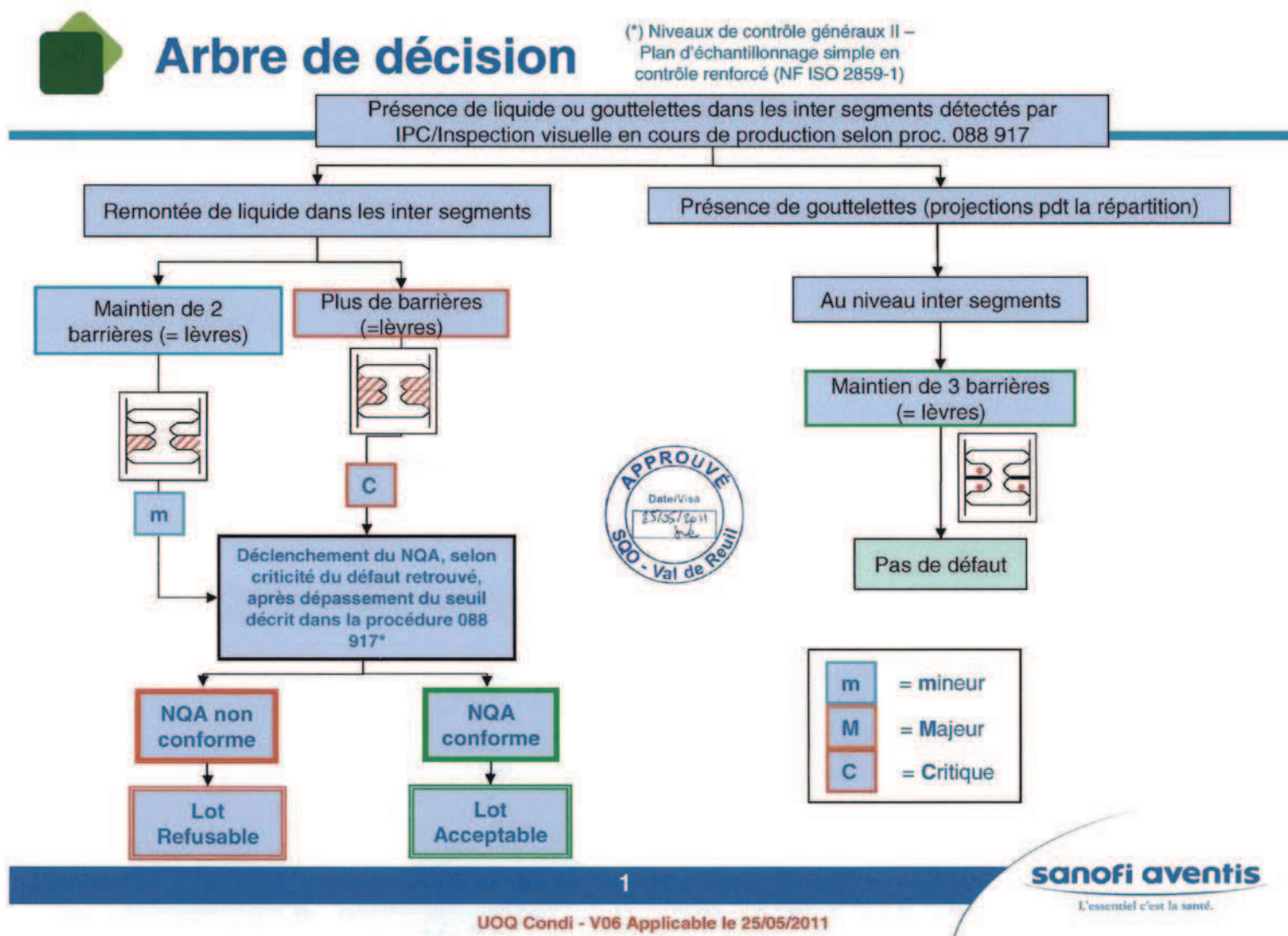
(*) Niveaux de contrôle généraux II – Plan d'échantillonnage simple en contrôle renforcé (NF ISO 2859-1)



Annexe 07 Arbre décisionnel, défaut : Fêlure



Annexe 08 Arbre décisionnel, défaut : Liquide dans le joint de piston



Annexe 09 Simulation de production, contrôle actuel (1/2)

| <i>Ligne</i> | <i>Format</i> | <i>Taille de lot</i> | <i>Nb unités contrôlées</i> | <i>Temps entre prélèvement</i> | <i>Proportion contrôle</i> |
|-------------------------|------------------------------|----------------------|-----------------------------|--------------------------------|----------------------------|
| Famar 3 | 1 Seringue standard | 100 000 | 14 | 1h14 | 0,01% |
| | Seringues Vrac | 100 000 | 16 | 1h03 | 0,02% |
| | 1 Seringue Europe | 100 000 | 18 | 0h56 | 0,02% |
| Famar 4 | 10 Seringues standard | 100 000 | 130 | 1h37 | 0,13% |
| | 10 Seringues Europe | 100 000 | 180 | 1h03 | 0,19% |
| | 20 Seringues | 100 000 | 130 | 1h37 | 0,13% |
| Famar 5 | 1 Seringue standard | 100 000 | 14 | 1h18 | 0,01% |
| | 10 Seringues standard | 100 000 | 160 | 0h55 | 0,19% |
| | 20 Seringues | 100 000 | 130 | 1h25 | 0,13% |
| | Seringues Vrac | 100 000 | 60 | 1h33 | 0,06% |
| Famar 6 | 1 Seringue Havi | 100 000 | 26 | 2h19 | 0,03% |
| | 1 Seringue SSA | 100 000 | 28 | 2h08 | 0,03% |
| SSA | 1 Seringue SSA | 100 000 | 22 | 0h42 | 0,02% |
| | MSB SSA | 100 000 | 80 | 1h00 | 0,08% |
| Libra Marchesini | Flacons 3ml | 100 000 | 40 | 5h17 | 0,04% |
| | Flacons 7ml | 100 000 | 60 | 2h39 | 0,06% |
| Néri | Flacons 7ml | 100 000 | 70 | 2h12 | 0,07% |
| ESA 1025 | Flacons 3ml | 100 000 | 40 | 5h04 | 0,04% |
| | Flacons Vrac | 100 000 | 18 | 0h49 | 0,02% |
| Farmores | 5 Flc + 5 Amp (084) | 100 000 | 60 | 2h13 | 0,06% |
| | 5 Flc + 5 Amp (344) | 100 000 | 80 | 1h29 | 0,08% |
| | 5 Flc + 5 Amp (278) | 100 000 | 80 | 1h29 | 0,08% |
| ESA 1018 | PRE Flacons | 100 000 | 18 | 0h51 | 0,02% |
| | PRE Ampoules | 100 000 | 13 | 1h02 | 0,01% |
| | Vrac Flacons | 100 000 | 18 | 0h51 | 0,02% |
| | Vrac Ampoules 1 | 100 000 | 13 | 1h02 | 0,01% |
| | Vrac Ampoules 2 | 100 000 | 13 | 1h02 | 0,01% |

Annexe 09 Simulation de production, contrôle actuel (2/2)

| <i>Ligne</i> | <i>Format</i> | <i>Nb unité / palette</i> | <i>Nb hauteur / palette</i> | <i>Nb unité / hauteur</i> | <i>Temps entre prélèvement</i> |
|-------------------------|------------------------------|---------------------------|-----------------------------|---------------------------|--------------------------------|
| Famar 3 | 1 Seringue standard | 9 800 | 7 | 1 400 | 1h14 |
| | Seringues Vrac | 7 920 | 5 | 1 584 | 1h03 |
| | 1 Seringue Europe | 7 000 | 7 | 1 000 | 0h56 |
| Famar 4 | 10 Seringues standard | 10 500 | 7 | 1 500 | 1h37 |
| | 10 Seringues Europe | 6 370 | 7 | 910 | 1h03 |
| | 20 Seringues | 11 000 | 5 | 2 200 | 1h37 |
| Famar 5 | 1 Seringue standard | 9 800 | 7 | 1 400 | 1h18 |
| | 10 Seringues standard | 6 370 | 7 | 910 | 0h55 |
| | 20 Seringues | 11 000 | 5 | 2 200 | 1h25 |
| | Seringues Vrac | 12 100 | 5 | 2 420 | 1h33 |
| Famar 6 | 1 Seringue Havi | 6 080 | 8 | 760 | 2h19 |
| | 1 Seringue SSA | 5 400 | 6 | 900 | 2h08 |
| SSA | 1 Seringue SSA | 5 400 | 6 | 900 | 0h42 |
| | MSB SSA | 8 000 | 4 | 2 000 | 1h00 |
| Libra Marchesini | Flacons 3ml | 50 400 | 7 | 7 200 | 5h17 |
| | Flacons 7ml | 28 000 | 7 | 4 000 | 2h39 |
| Néri | Flacons 7ml | 28 000 | 7 | 4 000 | 2h12 |
| ESA 1025 | Flacons 3ml | 50 400 | 6 | 8 400 | 5h04 |
| | Flacons Vrac | 42 000 | 10 | 4 200 | 0h49 |
| Farmores | 5 Flc + 5 Amp (084) | 25 500 | 5 | 5 100 | 2h13 |
| | 5 Flc + 5 Amp (344) | 18 000 | 6 | 3 000 | 1h29 |
| | 5 Flc + 5 Amp (278) | 16 800 | 6 | 2 800 | 1h29 |
| ESA 1018 | PRE Flacons | 40 608 | 9 | 4 512 | 0h51 |
| | PRE Ampoules | 70 560 | 9 | 7 840 | 1h02 |
| | Vrac Flacons | 44 400 | 10 | 4 440 | 0h51 |
| | Vrac Ampoules 1 | 68 400 | 10 | 6 840 | 1h02 |
| | Vrac Ampoules 2 | 72 000 | 10 | 7 200 | 1h02 |

Annexe 10 Simulation de production, Proposition de Juin 2011 (1/2)

| <i>Ligne</i> | <i>Format</i> | <i>Taille de lot</i> | <i>Prélèvement / hauteur</i> | <i>Nb unités contrôlées</i> | <i>Proportion de contrôle</i> |
|------------------------|------------------------------|----------------------|------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| Famar 3 | 1 Seringue standard | 100 000 | 3 | 231 | 0,23% |
| | Seringues Vrac | 100 000 | 3 | 195 | 0,20% |
| | 1 Seringue Europe | 100 000 | 3 | 315 | 0,32% |
| Famar 4 | 10 Seringues standard | 100 000 | 1/2 | 350 | 0,35% |
| | 10 Seringues Europe | 100 000 | 1/2 | 560 | 0,56% |
| | 20 Seringues | 100 000 | 1/3 | 167 | 0,17% |
| Famar 5 | 1 Seringue standard | 100 000 | 3 | 231 | 0,23% |
| | 10 Seringues standard | 100 000 | 1/2 | 560 | 0,56% |
| | 20 Seringues | 100 000 | 1/3 | 167 | 0,17% |
| | Seringues Vrac | 100 000 | 3 | 135 | 0,14% |
| Famar 6 | 1 Seringue Havi | 100 000 | 3 | 408 | 0,41% |
| | 1 Seringue SSA | 100 000 | 3 | 342 | 0,34% |
| SSA | 1 Seringue SSA | 100 000 | 3 | 342 | 0,34% |
| | MSB SSA | 100 000 | 1/2 | 130 | 0,13% |
| Libra Marchsini | Flacons 3ml | 100 000 | 1/2 | 70 | 0,07% |
| | Flacons 7ml | 100 000 | 1/2 | 140 | 0,14% |
| Néri | Flacons 7ml | 100 000 | 1/2 | 140 | 0,14% |
| ESA 1025 | Flacons 3ml | 100 000 | 1/2 | 60 | 0,06% |
| | Flacons Vrac | 100 000 | 3 | 90 | 0,09% |
| Farmores | 5 Flc + 5 Amp (084) | 100 000 | 1/2 | 100 | 0,10% |
| | 5 Flc + 5 Amp (344) | 100 000 | 1/2 | 180 | 0,18% |
| | 5 Flc + 5 Amp (278) | 100 000 | 1/2 | 180 | 0,18% |
| ESA 1018 | PRE Flacons | 100 000 | 3 | 81 | 0,08% |
| | PRE Ampoules | 100 000 | 3 | 54 | 0,05% |
| | Vrac Flacons | 100 000 | 3 | 90 | 0,09% |
| | Vrac Ampoules 1 | 100 000 | 3 | 60 | 0,06% |
| | Vrac Ampoules 2 | 100 000 | 3 | 60 | 0,06% |

Annexe 10 Simulation de production, Proposition de Juin 2011 (2/2)

| <i>Ligne</i> | <i>Format</i> | <i>Nb unités / hauteur</i> | <i>Nb unités entre 2 prélèvements</i> | <i>Temps entre 2 prélèvements</i> |
|-----------------|------------------------------|----------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|
| Famar 3 | 1 Seringue standard | 1 400 | 1400 | 12 mn |
| | Seringues Vrac | 1 584 | 1584 | 14 mn |
| | 1 Seringue Europe | 1 000 | 1000 | 8 mn |
| Famar 4 | 10 Seringues standard | 1 500 | 3000 | 30 mn |
| | 10 Seringues Europe | 910 | 1820 | 19 mn |
| | 20 Seringues | 2 200 | 6600 | 64 mn |
| Famar 5 | 1 Seringue standard | 1 400 | 1400 | 12 mn |
| | 10 Seringues standard | 910 | 1820 | 17 mn |
| | 20 Seringues | 2 200 | 6600 | 56 mn |
| | Seringues Vrac | 2 420 | 2420 | 21 mn |
| Famar 6 | 1 Seringue Havi | 760 | 760 | 25 mn |
| | 1 Seringue SSA | 900 | 900 | 29 mn |
| SSA | 1 Seringue SSA | 900 | 900 | 7 mn |
| | MSB SSA | 2 000 | 4000 | 32 mn |
| Libra M | Flacons 3ml | 7 200 | 14400 | 91 mn |
| | Flacons 7ml | 4 000 | 8000 | 45 mn |
| Néri | Flacons 7ml | 4 000 | 8000 | 47 mn |
| ESA 1025 | Flacons 3ml | 8 400 | 16800 | 101 mn |
| | Flacons Vrac | 4 200 | 4200 | 26 mn |
| Farmores | 5 Flc + 5 Amp (084) | 5 100 | 10200 | 53 mn |
| | 5 Flc + 5 Amp (344) | 3 000 | 6000 | 30 mn |
| | 5 Flc + 5 Amp (278) | 2 800 | 5600 | 30 mn |
| ESA 1018 | PRE Flacons | 4 512 | 4512 | 30 mn |
| | PRE Ampoules | 7 840 | 7840 | 38 mn |
| | Vrac Flacons | 4 440 | 4440 | 27 mn |
| | Vrac Ampoules 1 | 6 840 | 6840 | 34 mn |
| | Vrac Ampoules 2 | 7 200 | 7200 | 34 mn |

Annexe 11 Simulation de production, site du Trait (1/2)

| <i>Ligne</i> | <i>Format</i> | <i>Taille de lot</i> | <i>Nb unités contrôlées</i> | <i>Proportion de contrôle</i> | <i>Temps entre 2 prélèvements</i> |
|-------------------------|------------------------------|----------------------|-----------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| Famar 3 | 1 Seringue standard | 100 000 | 16 | 0,02% | 60 mn |
| | Seringues Vrac | 100 000 | 16 | 0,02% | 60 mn |
| | 1 Seringue Europe | 100 000 | 16 | 0,02% | 60 mn |
| Famar 4 | 10 Seringues standard | 100 000 | 192 | 0,19% | 60 mn |
| | 10 Seringues Europe | 100 000 | 192 | 0,19% | 60 mn |
| | 20 Seringues | 100 000 | 192 | 0,19% | 60 mn |
| Famar 5 | 1 Seringue standard | 100 000 | 17 | 0,02% | 60 mn |
| | 10 Seringues standard | 100 000 | 170 | 0,17% | 60 mn |
| | 20 Seringues | 100 000 | 170 | 0,17% | 60 mn |
| | Seringues Vrac | 100 000 | 17 | 0,02% | 60 mn |
| Famar 6 | 1 Seringue Havi | 100 000 | 58 | 0,06% | 60 mn |
| | 1 Seringue SSA | 100 000 | 58 | 0,06% | 60 mn |
| SSA | 1 Seringue SSA | 100 000 | 15 | 0,01% | 60 mn |
| | MSB SSA | 100 000 | 73 | 0,07% | 60 mn |
| Libra Marchesini | Flacons 3ml | 100 000 | 116 | 0,12% | 60 mn |
| | Flacons 7ml | 100 000 | 116 | 0,12% | 60 mn |
| Néri | Flacons 7ml | 100 000 | 120 | 0,12% | 60 mn |
| ESA 1025 | Flacons 3ml | 100 000 | 111 | 0,11% | 60 mn |
| | Flacons Vrac | 100 000 | 14 | 0,01% | 60 mn |
| Farmores | 5 Flc + 5 Amp (084) | 100 000 | 99 | 0,10% | 60 mn |
| | 5 Flc + 5 Amp (344) | 100 000 | 99 | 0,10% | 60 mn |
| | 5 Flc + 5 Amp (278) | 100 000 | 99 | 0,10% | 60 mn |
| ESA 1018 | PRE Flacons | 100 000 | 15 | 0,01% | 60 mn |
| | PRE Ampoules | 100 000 | 12 | 0,01% | 60 mn |
| | Vrac Flacons | 100 000 | 15 | 0,01% | 60 mn |
| | Vrac Ampoules 1 | 100 000 | 12 | 0,01% | 60 mn |
| | Vrac Ampoules 2 | 100 000 | 12 | 0,01% | 60 mn |

Annexe 11 Simulation de production, site du Trait (2/2)

| <i>Ligne</i> | <i>Format</i> | <i>Cadence</i> | <i>Temps entre 2 prélèvements</i> | <i>Nb unités entre 2 prélèvements</i> |
|-----------------------------|----------------------------------|-----------------|---------------------------------------|---|
| Famar 3 | 1 Seringue standard | 113 unités / mn | 60 mn | 6 750 |
| | Seringues Vrac | 113 unités / mn | 60 mn | 6 750 |
| | 1 Seringue Europe | 113 unités / mn | 60 mn | 6 750 |
| Famar 4 | 10 Seringues standard | 94 unités / mn | 60 mn | 5 640 |
| | 10 Seringues Europe | 94 unités / mn | 60 mn | 5 640 |
| | 20 Seringues | 94 unités / mn | 60 mn | 5 640 |
| Famar 5 | 1 Seringue standard | 108 unités / mn | 60 mn | 6 450 |
| | 10 Seringues standard | 108 unités / mn | 60 mn | 6 450 |
| | 20 Seringues | 108 unités / mn | 60 mn | 6 450 |
| | Seringues Vrac | 108 unités / mn | 60 mn | 6 450 |
| Famar 6 | 1 Seringue Havi | 30 unités / mn | 60 mn | 1 800 |
| | 1 Seringue SSA | 30 unités / mn | 60 mn | 1 800 |
| SSA | 1 Seringue SSA | 120 unités / mn | 60 mn | 7 200 |
| | MSB SSA | 120 unités / mn | 60 mn | 7 200 |
| Libra Marchesini | Flacons 3ml | 158 unités / mn | 60 mn | 9 450 |
| | Flacons 7ml | 158 unités / mn | 60 mn | 9 450 |
| Néri | Flacons 7ml | 151 unités / mn | 60 mn | 9 060 |
| ESA 1025 | Flacons 3ml | 165 unités / mn | 60 mn | 9 870 |
| | Flacons Vrac | 127 unités / mn | 60 mn | 7 614 |
| Farmores | 5 Flc + 5 Amp (084) | 188 unités / mn | 60 mn | 11 280 |
| | 5 Flc + 5 Amp (344) | 188 unités / mn | 60 mn | 11 280 |
| | 5 Flc + 5 Amp (278) | 188 unités / mn | 60 mn | 11 280 |
| ESA 1018 | PRE Flacons | 123 unités / mn | 60 mn | 7 350 |
| | PRE Ampoules | 147 unités / mn | 60 mn | 8 820 |
| | Vrac Flacons | 123 unités / mn | 60 mn | 7 350 |
| | Vrac Ampoules 1 | 147 unités / mn | 60 mn | 8 820 |
| | Vrac Ampoules 2 | 147 unités / mn | 60 mn | 8 820 |

Annexe 12 Simulation de production : dérivé de la méthode actuelle (1/2)

| <i>Ligne</i> | <i>Format</i> | <i>Taille de lot</i> | <i>Nombre d'étuis prélevés par palette</i> | <i>Nb unités contrôlées</i> | <i>Proportion de contrôle</i> |
|-------------------------|------------------------------|----------------------|--|-----------------------------|-------------------------------|
| Famar 3 | 1 Seringue standard | 100 000 | 10 | 110 | 0,11% |
| | Seringues Vrac | 100 000 | 10 | 130 | 0,13% |
| | 1 Seringue Europe | 100 000 | 10 | 150 | 0,15% |
| Famar 4 | 10 Seringues standard | 100 000 | 1 | 100 | 0,10% |
| | 10 Seringues Europe | 100 000 | 1 | 160 | 0,16% |
| | 20 Seringues | 100 000 | 1 | 100 | 0,10% |
| Famar 5 | 1 Seringue standard | 100 000 | 10 | 110 | 0,11% |
| | 10 Seringues standard | 100 000 | 1 | 160 | 0,16% |
| | 20 Seringues | 100 000 | 1 | 100 | 0,10% |
| | Seringues Vrac | 100 000 | 2 | 90 | 0,09% |
| Famar 6 | 1 Seringue Havi | 100 000 | 10 | 170 | 0,17% |
| | 1 Seringue SSA | 100 000 | 10 | 190 | 0,19% |
| SSA | 1 Seringue SSA | 100 000 | 10 | 190 | 0,19% |
| | MSB SSA | 100 000 | 2 | 130 | 0,13% |
| Libra Marchesini | Flacons 3ml | 100 000 | 5 | 100 | 0,10% |
| | Flacons 7ml | 100 000 | 5 | 200 | 0,20% |
| Néri | Flacons 7ml | 100 000 | 5 | 200 | 0,20% |
| ESA 1025 | Flacons 3ml | 100 000 | 5 | 100 | 0,10% |
| | Flacons Vrac | 100 000 | NA | 150 | 0,15% |
| Farmores | 5 Flc + 5 Amp (084) | 100 000 | 5 | 200 | 0,20% |
| | 5 Flc + 5 Amp (344) | 100 000 | 5 | 300 | 0,30% |
| | 5 Flc + 5 Amp (278) | 100 000 | 5 | 300 | 0,30% |
| ESA 1018 | PRE Flacons | 100 000 | NA | 135 | 0,14% |
| | PRE Ampoules | 100 000 | NA | 90 | 0,09% |
| | Vrac Flacons | 100 000 | NA | 150 | 0,15% |
| | Vrac Ampoules 1 | 100 000 | NA | 100 | 0,10% |
| | Vrac Ampoules 2 | 100 000 | NA | 100 | 0,10% |

Annexe 12 Simulation de production : dérivé de la méthode actuelle (2/2)

| <i>Ligne</i> | <i>Format</i> | <i>Temps entre 2 prélèvements (Différents prélèvements sur la palette)</i> | <i>Nb unités entre 2 contrôles</i> | <i>Temps entre 2 prélèvements (un prélèvement de plusieurs étuis sur la palette)</i> | <i>Nb unités entre 2 contrôles</i> |
|-------------------------|------------------------------|--|------------------------------------|--|------------------------------------|
| Famar 3 | 1 Seringue standard | 8 mn | 909 | 81 mn | 9 091 |
| | Seringues Vrac | 7 mn | 769 | 68 mn | 7 692 |
| | 1 Seringue Europe | 6 mn | 667 | 59 mn | 6 667 |
| Famar 4 | 10 Seringues standard | 106 mn | 10 000 | 106 mn | 10 000 |
| | 10 Seringues Europe | 66 mn | 6 250 | 66 mn | 6 250 |
| | 20 Seringues | 106 mn | 10 000 | 106 mn | 10 000 |
| Famar 5 | 1 Seringue standard | 8 mn | 909 | 85 mn | 9 091 |
| | 10 Seringues standard | 58 mn | 6 250 | 58 mn | 6 250 |
| | 20 Seringues | 93 mn | 10 000 | 93 mn | 10 000 |
| | Seringues Vrac | 52 mn | 5 556 | 103 mn | 11 111 |
| Famar 6 | 1 Seringue Havi | 20 mn | 588 | 196 mn | 5 882 |
| | 1 Seringue SSA | 18 mn | 526 | 175 mn | 5 263 |
| SSA | 1 Seringue SSA | 4 mn | 526 | 44 mn | 5 263 |
| | MSB SSA | 32 mn | 3 846 | 64 mn | 7 692 |
| Libra Marchesini | Flacons 3ml | 63 mn | 10 000 | 317 mn | 50 000 |
| | Flacons 7ml | 32 mn | 5 000 | 159 mn | 25 000 |
| Néri | Flacons 7ml | 33 mn | 5 000 | 166 mn | 25 000 |
| ESA 1025 | Flacons 3ml | 61 mn | 10 000 | 304 mn | 50 000 |
| | Flacons Vrac | 5 mn | 667 | 263 mn | 33 333 |
| Farmores | 5 Flc + 5 Amp (084) | 27 mn | 5 000 | 133 mn | 25 000 |
| | 5 Flc + 5 Amp (344) | 18 mn | 3 333 | 89 mn | 16 667 |
| | 5 Flc + 5 Amp (278) | 18 mn | 3 333 | 89 mn | 16 667 |
| ESA 1018 | PRE Flacons | 6 mn | 741 | 272 mn | 33 333 |
| | PRE Ampoules | 8 mn | 1 111 | 340 mn | 50 000 |
| | Vrac Flacons | 5 mn | 667 | 272 mn | 33 333 |
| | Vrac Ampoules 1 | 7 mn | 1 000 | 340 mn | 50 000 |
| | Vrac Ampoules 2 | 7 mn | 1 000 | 340 mn | 50 000 |

Annexe 13 Simulation de production : dérivé de la méthode de juin 2011 (1/2)

| <i>Ligne</i> | <i>Format</i> | <i>Taille de lot</i> | <i>Nb unités contrôlées</i> | <i>Proportion de contrôle</i> |
|-------------------------|------------------------------|----------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| Famar 3 | 1 Seringue standard | 100 000 | 77 | 0,08% |
| | Seringues Vrac | 100 000 | 65 | 0,07% |
| | 1 Seringue Europe | 100 000 | 105 | 0,11% |
| Famar 4 | 10 Seringues standard | 100 000 | 100 | 0,10% |
| | 10 Seringues Europe | 100 000 | 160 | 0,16% |
| | 20 Seringues | 100 000 | 100 | 0,10% |
| Famar 5 | 1 Seringue standard | 100 000 | 77 | 0,08% |
| | 10 Seringues standard | 100 000 | 160 | 0,16% |
| | 20 Seringues | 100 000 | 100 | 0,10% |
| | Seringues Vrac | 100 000 | 75 | 0,08% |
| Famar 6 | 1 Seringue Havi | 100 000 | 136 | 0,14% |
| | 1 Seringue SSA | 100 000 | 114 | 0,11% |
| SSA | 1 Seringue SSA | 100 000 | 114 | 0,11% |
| | MSB SSA | 100 000 | 87 | 0,09% |
| Libra Marchesini | Flacons 3ml | 100 000 | 70 | 0,07% |
| | Flacons 7ml | 100 000 | 140 | 0,14% |
| Néri | Flacons 7ml | 100 000 | 140 | 0,14% |
| ESA 1025 | Flacons 3ml | 100 000 | 60 | 0,06% |
| | Flacons Vrac | 100 000 | 150 | 0,15% |
| Farmores | 5 Flc + 5 Amp (084) | 100 000 | 100 | 0,10% |
| | 5 Flc + 5 Amp (344) | 100 000 | 180 | 0,18% |
| | 5 Flc + 5 Amp (278) | 100 000 | 180 | 0,18% |
| ESA 1018 | PRE Flacons | 100 000 | 135 | 0,14% |
| | PRE Ampoules | 100 000 | 90 | 0,09% |
| | Vrac Flacons | 100 000 | 150 | 0,15% |
| | Vrac Ampoules 1 | 100 000 | 100 | 0,10% |
| | Vrac Ampoules 2 | 100 000 | 100 | 0,10% |

Annexe 13 Simulation de production : dérivé de la méthode de juin 2011 (2/2)

| <i>Ligne</i> | <i>Format</i> | <i>Nb unités / hauteur</i> | <i>Nb unités / palette</i> | <i>Nb unités entre 2 prélèvements</i> |
|-------------------------|------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|---|
| Famar 3 | 1 Seringue standard | 1 400 | 9 800 | 1 400 |
| | Seringues Vrac | 1 584 | 7 920 | 1 584 |
| | 1 Seringue Europe | 1 000 | 7 000 | 1 000 |
| Famar 4 | 10 Seringues standard | 1 500 | 10 500 | 10 500 |
| | 10 Seringues Europe | 910 | 6 370 | 6 370 |
| | 20 Seringues | 2 200 | 11 000 | 11 000 |
| Famar 5 | 1 Seringue standard | 1 400 | 9 800 | 1 400 |
| | 10 Seringues standard | 910 | 6 370 | 6 370 |
| | 20 Seringues | 2 200 | 11 000 | 11 000 |
| | Seringues Vrac | 2 420 | 12 100 | 7 260 |
| Famar 6 | 1 Seringue Havi | 760 | 6 080 | 760 |
| | 1 Seringue SSA | 900 | 5 400 | 900 |
| SSA | 1 Seringue SSA | 900 | 5 400 | 900 |
| | MSB SSA | 2 000 | 8 000 | 6 000 |
| Libra Marchesini | Flacons 3ml | 7 200 | 50 400 | 7 200 |
| | Flacons 7ml | 4 000 | 28 000 | 4 000 |
| Néri | Flacons 7ml | 4 000 | 28 000 | 4 000 |
| ESA 1025 | Flacons 3ml | 8 400 | 50 400 | 8 400 |
| | Flacons Vrac | 4 200 | 42 000 | 4 200 |
| Farmores | 5 Flc + 5 Amp (084) | 5 100 | 25 500 | 5 100 |
| | 5 Flc + 5 Amp (344) | 3 000 | 18 000 | 3 000 |
| | 5 Flc + 5 Amp (278) | 2 800 | 16 800 | 2 800 |
| ESA 1018 | PRE Flacons | 4 512 | 40 608 | 4 512 |
| | PRE Ampoules | 7 840 | 70 560 | 7 840 |
| | Vrac Flacons | 4 440 | 44 400 | 4 440 |
| | Vrac Ampoules 1 | 6 840 | 68 400 | 6 840 |
| | Vrac Ampoules 2 | 7 200 | 72 000 | 7 200 |

Annexe 14 Simulation de production : Prélèvement à temps fixe (1/2)

| <i>Ligne</i> | <i>Format</i> | <i>Taille de lot</i> | <i>Nb étuis / prélèvement</i> | <i>Nb unités contrôlées</i> | <i>Proportion de contrôle</i> |
|-------------------------|------------------------------|----------------------|-------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| Famar 3 | 1 Seringue standard | 100 000 | 10 | 148 | 0,15% |
| | Seringues Vrac | 100 000 | 10 | 148 | 0,15% |
| | 1 Seringue Europe | 100 000 | 10 | 148 | 0,15% |
| Famar 4 | 10 Seringues standard | 100 000 | 1 | 177 | 0,18% |
| | 10 Seringues Europe | 100 000 | 1 | 177 | 0,18% |
| | 20 Seringues | 100 000 | 1 | 177 | 0,18% |
| Famar 5 | 1 Seringue standard | 100 000 | 10 | 155 | 0,16% |
| | 10 Seringues standard | 100 000 | 1 | 155 | 0,16% |
| | 20 Seringues | 100 000 | 1 | 155 | 0,16% |
| | Seringues Vrac | 100 000 | 10 | 155 | 0,16% |
| Famar 6 | 1 Seringue Havi | 100 000 | 10 | 556 | 0,56% |
| | 1 Seringue SSA | 100 000 | 10 | 556 | 0,56% |
| SSA | 1 Seringue SSA | 100 000 | 10 | 139 | 0,14% |
| | MSB SSA | 100 000 | 2 | 139 | 0,14% |
| Libra Marchesini | Flacons 3ml | 100 000 | 1 | 106 | 0,11% |
| | Flacons 7ml | 100 000 | 1 | 106 | 0,11% |
| Néri | Flacons 7ml | 100 000 | 1 | 110 | 0,11% |
| ESA 1025 | Flacons 3ml | 100 000 | 1 | 101 | 0,10% |
| | Flacons Vrac | 100 000 | 10 | 131 | 0,13% |
| Farmores | 5 Flc + 5 Amp (084) | 100 000 | 1 | 89 | 0,09% |
| | 5 Flc + 5 Amp (344) | 100 000 | 1 | 89 | 0,09% |
| | 5 Flc + 5 Amp (278) | 100 000 | 1 | 89 | 0,09% |
| ESA 1018 | PRE Flacons | 100 000 | 10 | 136 | 0,14% |
| | PRE Ampoules | 100 000 | 10 | 113 | 0,11% |
| | Vrac Flacons | 100 000 | 10 | 136 | 0,14% |
| | Vrac Ampoules 1 | 100 000 | 10 | 113 | 0,11% |
| | Vrac Ampoules 2 | 100 000 | 10 | 113 | 0,11% |

Annexe 14 Simulation de production : Prélèvement à temps fixe (2/2)

| <i>Ligne</i> | <i>Format</i> | <i>Cadence</i> | <i>Temps entre 2 prélèvements</i> | <i>Nb unités entre 2 prélèvements</i> |
|-------------------------|------------------------------|-----------------|-----------------------------------|---------------------------------------|
| Famar 3 | 1 Seringue standard | 113 unités / mn | 60 mn | 6 750 |
| | Seringues Vrac | 113 unités / mn | 60 mn | 6 750 |
| | 1 Seringue Europe | 113 unités / mn | 60 mn | 6 750 |
| Famar 4 | 10 Seringues standard | 94 unités / mn | 60 mn | 5 640 |
| | 10 Seringues Europe | 94 unités / mn | 60 mn | 5 640 |
| | 20 Seringues | 94 unités / mn | 60 mn | 5 640 |
| Famar 5 | 1 Seringue standard | 108 unités / mn | 60 mn | 6 450 |
| | 10 Seringues standard | 108 unités / mn | 60 mn | 6 450 |
| | 20 Seringues | 108 unités / mn | 60 mn | 6 450 |
| | Seringues Vrac | 108 unités / mn | 60 mn | 6 450 |
| Famar 6 | 1 Seringue Havi | 30 unités / mn | 60 mn | 1 800 |
| | 1 Seringue SSA | 30 unités / mn | 60 mn | 1 800 |
| SSA | 1 Seringue SSA | 120 unités / mn | 60 mn | 7 200 |
| | MSB SSA | 120 unités / mn | 60 mn | 7 200 |
| Libra Marchesini | Flacons 3ml | 158 unités / mn | 60 mn | 9 450 |
| | Flacons 7ml | 158 unités / mn | 60 mn | 9 450 |
| Néri | Flacons 7ml | 151 unités / mn | 60 mn | 9 060 |
| ESA 1025 | Flacons 3ml | 165 unités / mn | 60 mn | 9 870 |
| | Flacons Vrac | 127 unités / mn | 60 mn | 7 614 |
| Farmores | 5 Flc + 5 Amp (084) | 188 unités / mn | 60 mn | 11 280 |
| | 5 Flc + 5 Amp (344) | 188 unités / mn | 60 mn | 11 280 |
| | 5 Flc + 5 Amp (278) | 188 unités / mn | 60 mn | 11 280 |
| ESA 1018 | PRE Flacons | 123 unités / mn | 60 mn | 7 350 |
| | PRE Ampoules | 147 unités / mn | 60 mn | 8 820 |
| | Vrac Flacons | 123 unités / mn | 60 mn | 7 350 |
| | Vrac Ampoules 1 | 147 unités / mn | 60 mn | 8 820 |
| | Vrac Ampoules 2 | 147 unités / mn | 60 mn | 8 820 |

Annexe 15 Simulation de production (temps de contrôle) : Contrôle actuel

| <i>Ligne</i> | <i>Format</i> | <i>Temps de conditionnement</i> | <i>Temps entre prélèvement</i> | <i>Temps contrôle</i> | <i>Proportion tps contrôle / tps conditionnement</i> |
|-------------------------|------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|-----------------------|--|
| Famar 3 | 1 Seringue standard | 15 h | 1h14 | 15 mn | 1,71% |
| | Seringues Vrac | 15 h | 1h03 | 17 mn | 1,95% |
| | 1 Seringue Europe | 15 h | 56 mn | 20 mn | 2,19% |
| Famar 4 | 10 Seringues standard | 18 h | 1h37 | 51 mn | 4,79% |
| | 10 Seringues Europe | 18 h | 1h03 | 74 mn | 7,00% |
| | 20 Seringues | 18 h | 1h37 | 51 mn | 4,79% |
| Famar 5 | 1 Seringue standard | 16 h | 1h18 | 43 mn | 4,64% |
| | 10 Seringues standard | 16 h | 55 mn | 116 mn | 12,43% |
| | 20 Seringues | 16 h | 1h25 | 79 mn | 8,50% |
| | Seringues Vrac | 16 h | 1h33 | 53 mn | 5,70% |
| Famar 6 | 1 Seringue Havi | 56 h | 2h19 | 100 mn | 2,99% |
| | 1 Seringue SSA | 56 h | 2h08 | 107 mn | 3,22% |
| SSA | 1 Seringue SSA | 14 h | 42 mn | 84 mn | 10,12% |
| | MSB SSA | 14 h | 1h00 | 131 mn | 15,68% |
| Libra Marchesini | Flacons 3ml | 11 h | 5h17 | 18 mn | 2,84% |
| | Flacons 7ml | 11 h | 2h39 | 27 mn | 4,25% |
| Néri | Flacons 7ml | 11 h | 2h12 | 37 mn | 5,64% |
| ESA 1025 | Flacons 3ml | 10 h | 5h04 | 18 mn | 2,96% |
| | Flacons Vrac | 13 h | 49 mn | 14 mn | 1,71% |
| Farmores | 5 Flc + 5 Amp (084) | 9 h | 2h13 | 44 mn | 8,18% |
| | 5 Flc + 5 Amp (344) | 9 h | 1h29 | 58 mn | 10,90% |
| | 5 Flc + 5 Amp (278) | 9 h | 1h29 | 58 mn | 10,90% |
| ESA 1018 | PRE Flacons | 14 h | 51 mn | 8 mn | 0,92% |
| | PRE Ampoules | 11 h | 1h02 | 5 mn | 0,80% |
| | Vrac Flacons | 14 h | 51 mn | 8 mn | 0,92% |
| | Vrac Ampoules 1 | 11 h | 1h02 | 5 mn | 0,80% |
| | Vrac Ampoules 2 | 11 h | 1h02 | 5 mn | 0,80% |

Annexe 16 Simulation de production (temps de contrôle) : Modèle dérivé du contrôle actuel

| <i>Ligne</i> | <i>Format</i> | <i>Temps de conditionnement</i> | <i>Temps entre 2 prélèvements</i> | <i>Temps de contrôle</i> | <i>proportion de contrôle / conditionnement</i> |
|-------------------------|------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|--------------------------|---|
| Famar 3 | 1 Seringue standard | 15 h | 1h14 | 119 mn | 13,4% |
| | Seringues Vrac | 15 h | 1h03 | 141 mn | 15,8% |
| | 1 Seringue Europe | 15 h | 56 mn | 163 mn | 18,3% |
| Famar 4 | 10 Seringues standard | 18 h | 1h37 | 39 mn | 3,7% |
| | 10 Seringues Europe | 18 h | 1h03 | 63 mn | 5,9% |
| | 20 Seringues | 18 h | 1h37 | 39 mn | 3,7% |
| Famar 5 | 1 Seringue standard | 16 h | 1h18 | 339 mn | 36,5% |
| | 10 Seringues standard | 16 h | 55 mn | 97 mn | 10,5% |
| | 20 Seringues | 16 h | 1h25 | 61 mn | 6,5% |
| | Seringues Vrac | 16 h | 1h33 | 80 mn | 8,5% |
| Famar 6 | 1 Seringue Havi | 56 h | 2h19 | 652 mn | 19,6% |
| | 1 Seringue SSA | 56 h | 2h08 | 728 mn | 21,9% |
| SSA | 1 Seringue SSA | 14 h | 42 mn | 728 mn | 87,4% |
| | MSB SSA | 14 h | 1h00 | 212 mn | 25,5% |
| Libra Marchesini | Flacons 3ml | 11 h | 5h17 | 45 mn | 7,1% |
| | Flacons 7ml | 11 h | 2h39 | 90 mn | 14,2% |
| Néri | Flacons 7ml | 11 h | 2h12 | 107 mn | 16,1% |
| ESA 1025 | Flacons 3ml | 10 h | 5h04 | 45 mn | 7,4% |
| | Flacons Vrac | 13 h | 49 mn | 113 mn | 14,3% |
| Farmores | 5 Flc + 5 Amp (084) | 9 h | 2h13 | 145 mn | 27,3% |
| | 5 Flc + 5 Amp (344) | 9 h | 1h29 | 218 mn | 40,9% |
| | 5 Flc + 5 Amp (278) | 9 h | 1h29 | 218 mn | 40,9% |
| ESA 1018 | PRE Flacons | 14 h | 51 mn | 56 mn | 6,9% |
| | PRE Ampoules | 11 h | 1h02 | 38 mn | 5,5% |
| | Vrac Flacons | 14 h | 51 mn | 63 mn | 7,7% |
| | Vrac Ampoules 1 | 11 h | 1h02 | 42 mn | 6,1% |
| | Vrac Ampoules 2 | 11 h | 1h02 | 42 mn | 6,1% |

Annexe 17 Simulation de production (temps de contrôle) : Modèle basé sur le modèle de 2011

| <i>Ligne</i> | <i>Format</i> | <i>Cadence</i> | <i>Temps de conditionnement</i> | <i>Temps contrôle</i> | <i>proportion de contrôle / conditionnement</i> |
|-------------------------|------------------------------|-----------------|---------------------------------|-----------------------|---|
| Famar 3 | 1 Seringue standard | 113 unités / mn | 15 h | 83 mn | 9,4% |
| | Seringues Vrac | 113 unités / mn | 15 h | 70 mn | 7,9% |
| | 1 Seringue Europe | 113 unités / mn | 15 h | 114 mn | 12,8% |
| Famar 4 | 10 Seringues standard | 94 unités / mn | 18 h | 39 mn | 3,7% |
| | 10 Seringues Europe | 94 unités / mn | 18 h | 63 mn | 5,9% |
| | 20 Seringues | 94 unités / mn | 18 h | 39 mn | 3,7% |
| Famar 5 | 1 Seringue standard | 108 unités / mn | 16 h | 237 mn | 25,5% |
| | 10 Seringues standard | 108 unités / mn | 16 h | 97 mn | 10,5% |
| | 20 Seringues | 108 unités / mn | 16 h | 61 mn | 6,5% |
| | Seringues Vrac | 108 unités / mn | 16 h | 66 mn | 7,1% |
| Famar 6 | 1 Seringue Havi | 30 unités / mn | 56 h | 521 mn | 15,6% |
| | 1 Seringue SSA | 30 unités / mn | 56 h | 437 mn | 13,1% |
| SSA | 1 Seringue SSA | 120 unités / mn | 14 h | 437 mn | 52,4% |
| | MSB SSA | 120 unités / mn | 14 h | 142 mn | 17,0% |
| Libra Marchesini | Flacons 3ml | 158 unités / mn | 11 h | 32 mn | 5,0% |
| | Flacons 7ml | 158 unités / mn | 11 h | 63 mn | 9,9% |
| Néri | Flacons 7ml | 151 unités / mn | 11 h | 75 mn | 11,3% |
| ESA 1025 | Flacons 3ml | 165 unités / mn | 10 h | 27 mn | 4,4% |
| | Flacons Vrac | 127 unités / mn | 13 h | 113 mn | 14,3% |
| Farmores | 5 Flc + 5 Amp (084) | 188 unités / mn | 9 h | 73 mn | 13,6% |
| | 5 Flc + 5 Amp (344) | 188 unités / mn | 9 h | 131 mn | 24,5% |
| | 5 Flc + 5 Amp (278) | 188 unités / mn | 9 h | 131 mn | 24,5% |
| ESA 1018 | PRE Flacons | 123 unités / mn | 14 h | 56 mn | 6,9% |
| | PRE Ampoules | 147 unités / mn | 11 h | 38 mn | 5,5% |
| | Vrac Flacons | 123 unités / mn | 14 h | 63 mn | 7,7% |
| | Vrac Ampoules 1 | 147 unités / mn | 11 h | 42 mn | 6,1% |
| | Vrac Ampoules 2 | 147 unités / mn | 11 h | 42 mn | 6,1% |












Annexe 18 Simulation de production (temps de contrôle) : Modèle basé sur le modèle de 2011

| <i>Ligne</i> | <i>Format</i> | <i>Cadence</i> | <i>Temps de conditionnement</i> | <i>Temps contrôle</i> | <i>proportion de contrôle / conditionnement</i> |
|-------------------------|------------------------------|-----------------|---------------------------------|-----------------------|---|
| Famar 3 | 1 Seringue standard | 113 unités / mn | 15 h | 160 mn | 18,1% |
| | Seringues Vrac | 113 unités / mn | 15 h | 160 mn | 18,1% |
| | 1 Seringue Europe | 113 unités / mn | 15 h | 160 mn | 18,1% |
| Famar 4 | 10 Seringues standard | 94 unités / mn | 18 h | 69 mn | 6,5% |
| | 10 Seringues Europe | 94 unités / mn | 18 h | 69 mn | 6,5% |
| | 20 Seringues | 94 unités / mn | 18 h | 69 mn | 6,5% |
| Famar 5 | 1 Seringue standard | 108 unités / mn | 16 h | 478 mn | 51,4% |
| | 10 Seringues standard | 108 unités / mn | 16 h | 94 mn | 10,1% |
| | 20 Seringues | 108 unités / mn | 16 h | 94 mn | 10,1% |
| | Seringues Vrac | 108 unités / mn | 16 h | 685 mn | 73,6% |
| Famar 6 | 1 Seringue Havi | 30 unités / mn | 56 h | 2130 mn | 63,9% |
| | 1 Seringue SSA | 30 unités / mn | 56 h | 2130 mn | 63,9% |
| SSA | 1 Seringue SSA | 120 unités / mn | 14 h | 532 mn | 63,9% |
| | MSB SSA | 120 unités / mn | 14 h | 227 mn | 27,2% |
| Libra Marchesini | Flacons 3ml | 158 unités / mn | 11 h | 48 mn | 7,5% |
| | Flacons 7ml | 158 unités / mn | 11 h | 48 mn | 7,5% |
| Néri | Flacons 7ml | 151 unités / mn | 11 h | 59 mn | 8,9% |
| ESA 1025 | Flacons 3ml | 165 unités / mn | 10 h | 46 mn | 7,5% |
| | Flacons Vrac | 127 unités / mn | 13 h | 99 mn | 12,5% |
| Farmores | 5 Flc + 5 Amp (084) | 188 unités / mn | 9 h | 64 mn | 12,1% |
| | 5 Flc + 5 Amp (344) | 188 unités / mn | 9 h | 64 mn | 12,1% |
| | 5 Flc + 5 Amp (278) | 188 unités / mn | 9 h | 64 mn | 12,1% |
| ESA 1018 | PRE Flacons | 123 unités / mn | 14 h | 57 mn | 6,9% |
| | PRE Ampoules | 147 unités / mn | 11 h | 47 mn | 6,9% |
| | Vrac Flacons | 123 unités / mn | 14 h | 57 mn | 6,9% |
| | Vrac Ampoules 1 | 147 unités / mn | 11 h | 47 mn | 6,9% |
| | Vrac Ampoules 2 | 147 unités / mn | 11 h | 47 mn | 6,9% |

Annexe 19 Tableau de contrôle (instruction de ligne)



In Process Control (ESA 1018)

Contrôle visuel d'un prélèvement

| | | |
|---|--|---|
| I. Flacon | 1.Présence étiquette |  |
| | 2.Mentions repiquées (présence, exactitude) |  |
| | 3.Aspect (dégradation, drapeau, double étiquette) |  |
| | 4.Fêlure (avec ou sans perte d'intégrité) 5.Dégradation (tâches...) |  |
| | 6.Flip off (présence, dégradation) |  |
| | 7.Capsule (présence, sertissage) |  |
| | 8.VVM (présence, conformité + étiquette) |  |
| | II. Ampoule | 1.Présence étiquette |
| 2.Mentions repiquées (présence, exactitude) | |  |
| 3.Aspect (dégradation, drapeau, double étiquette) | |  |
| 4.Fêlure (avec ou sans perte d'intégrité) | |  |
| 5.Scellage / Intégrité | |  |

Il est interdit les copies artificielles que lors du contrôle de la première unité.

Annexe 20 Feuille de contrôle en cours (IPC)

| IN PROCESS CONTROL – Jour 1 | | |
|---|--|--|
|  | <ul style="list-style-type: none"> Noter la conformité des contrôles effectués en cours de production | |
| |  131 160 | |
| Renseigner les informations sur le lot | Taille du lot Seuils d'action Anomalie critique R = 1 Anomalie majeure R = Anomalie mineure R = Date/...../..... Réalisé par | |
| Réaliser les In Process Control | HeureH...mn N° Palette N°..... N° Hauteur N°..... | |
| | Nb de contrôles visuels | |
| | Conformité | <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> NC |
| | Réalisé par | |
| Réaliser les In Process Control | HeureH...mn N° Palette N°..... N° Hauteur N°..... | |
| | Nb de contrôles visuels | |
| | Conformité | <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> NC |
| | Réalisé par | |
| Réaliser les In Process Control | HeureH...mn N° Palette N°..... N° Hauteur N°..... | |
| | Nb de contrôles visuels | |
| | Conformité | <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> NC |
| | Réalisé par | |
| Réaliser les In Process Control | HeureH...mn N° Palette N°..... N° Hauteur N°..... | |
| | Nb de contrôles visuels | |
| | Conformité | <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> NC |
| | Réalisé par | |

BIBLIOGRAPHIE

- 1 **Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé**, 2012, *Bonnes Pratiques de Fabrication*, Paris : Bulletin officiel 2011, chapitre 2, Vol 2011/8 bis
- 2 **Commission Européenne**, 2010, *EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use*. Bruxelles : 2010
- 3 **Sanofi Aventis**, 2011, QOQS-003802 : *Packaging operations*, Global Quality Document
- 4 **Sanofi Pasteur**, 2012, GQ_001001 : *Control of packaging operations*, CQRs : Exigences qualité Requirements

OPTIMISATION DES CONTROLES EN COURS DE PRODUCTION SUR LIGNE DE CONDITIONNEMENT (SERINGUES, FLACONS ET AMPOULES)

Résumé

L'étape de conditionnement est essentielle pour la distribution, la dispensation et l'administration du produit au patient. En effet, l'identification du médicament est primordiale pour son administration. Afin d'assurer la sécurité du patient, le médecin doit administrer le bon médicament, au bon dosage. L'apposition des bons articles de conditionnement doit donc être avérée.

Dans ce travail, les opérations de conditionnement ainsi que les étapes critiques assurant la qualité du produit seront brièvement décrites. Les contrôles en cours de production seront plus particulièrement abordés en rappelant le contexte réglementaire ainsi que l'objectif de ces contrôles. Après une étude du modèle existant ainsi que des travaux réalisés, l'optimisation des contrôles sera exposée, tout d'abord de manière théorique, puis les résultats obtenus sur lignes seront analysés.

Mots clés

Contrôles en cours, In-Process Control, optimisation, conditionnement, fréquence de contrôle, anomalies.