

Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2016

Thèse n°

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

(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement
le 8, septembre, 2016 à POITIERS
par Mademoiselle PREVOST Sarah
27/07/1991

L'Assurance Qualité en support de la production et mise en application lors de
la mise en place d'une nouvelle ligne de production d'ampoules buvables

Composition du jury :

Président : Monsieur FAUCONNEAU Bernard, Professeur de Toxicologie

Membres : Madame SPINASSOU Anne-Line, Pharmacien Assurance Qualité

Directeur de thèse : Madame RABOUAN Sylvie, Professeur de Chimie
Physique et Analytique

Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2016

Thèse n°

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

(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement
le 8, septembre, 2016 à POITIERS
par Mademoiselle PREVOST Sarah
27/07/1991

L'Assurance Qualité en support de la production et mise en application lors de
la mise en place d'une nouvelle ligne de production d'ampoules buvables

Composition du jury :

Président : Monsieur FAUCONNEAU Bernard, Professeur de Toxicologie

Membres : Madame SPINASSOU Anne-Line, Pharmacien Assurance Qualité

Directeur de thèse : Madame RABOUAN Sylvie, Professeur de Chimie
Physique et Analytique



Faculté de Médecine et de Pharmacie

Année universitaire 2015-2016

PHARMACIE

Professeurs

- CARATO Pascal, Chimie Thérapeutique
- COUET William, Pharmacie Clinique
- FAUCONNEAU Bernard, Toxicologie
- GUILLARD Jérôme, Pharmaco chimie
- IMBERT Christine, Parasitologie
- MARCHAND Sandrine, Pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, Galénique
- PAGE Guylène, Biologie Cellulaire
- RABOUAN Sylvie, Chimie Physique, Chimie Analytique
- SARROUILHE Denis, Physiologie
- SEGUIN François, Biophysique, Biomathématiques

Maîtres de Conférences

- BARRA Anne, Immunologie-Hématologie
- BARRIER Laurence, Biochimie
- BODET Charles, Bactériologie
- BON Delphine, Biophysique
- BRILLAULT Julien, Pharmacologie
- CHARVET Caroline, Physiologie
- DEBORDE Marie, Sciences Physico-Chimiques
- DEJEAN Catherine, Pharmacologie
- DELAGE Jacques, Biomathématiques, Biophysique
- DUPUIS Antoine, Pharmacie Clinique
- FAVOT Laure, Biologie Cellulaire et Moléculaire
- GIRARDOT Marion, pharmacognosie, botanique, biodiversité végétale
- GREGOIRE Nicolas, Pharmacologie
- GRIGNON Claire, PH
- HUSSAIN Didja, Pharmacie Galénique
- INGRAND Sabrina, Toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, Pharmaco chimie

- PAIN Stéphanie, Toxicologie
- RAGOT Stéphanie, Santé Publique
- RIOUX BILAN Agnès, Biochimie
- TEWES Frédéric, Chimie et Pharmaco chimie
- THEVENOT Sarah, Hygiène et Santé publique
- THOREAU Vincent, Biologie Cellulaire
- WAHL Anne, Pharmaco chimie, Produits naturels

PAST - Maître de Conférences Associé

- DELOFFRE Clément, Pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, Pharmacien

Professeur 2nd degré

- DEBAIL Didier

Maître de Langue - Anglais

- JORDAN Steven

Poste d'ATER

- COSTA Damien

Poste de Moniteur

- VERITE Julie

REMERCIEMENTS

Tout d'abord, je tiens à remercier **Madame Sylvie RABOUAN**, Professeur de Chimie Physique et Analytique, d'avoir accepté de participer à l'élaboration de ce travail. La réalisation de cette thèse s'est révélée être un véritable travail d'équipe. Je vous remercie pour votre aide, ainsi que pour votre grande disponibilité.

De plus, je remercie **Monsieur Bernard FAUCONNEAU**, Professeur de Toxicologie, d'avoir accepté de juger ce travail.

Je souhaite également adresser mes remerciements à **Madame Anne-Line SPINASSOU**, Chef de Projet en Assurance Qualité, Docteur en Pharmacie, pour ses précieux conseils, ainsi que pour son soutien au cours de cette dernière ligne droite.

Je remercie **mes maîtres de stage**, et également **l'ensemble des enseignants**, croisés tout au long de ma vie universitaire. Grâce à eux, j'ai pu acquérir un certain nombre de connaissances et de compétences relatives au milieu de l'industrie pharmaceutique, me permettant d'accomplir ce travail.

Finalement, je tiens à remercier très chaleureusement **ma famille**, ainsi que **mes amis**, de m'avoir épaulée, pendant ces six années d'études.

PLAN DE THESE

| | |
|--|-----------|
| LISTE DES ABREVIATIONS | 9 |
| LISTE DES FIGURES | 10 |
| LISTE DES TABLEAUX | 11 |
| INTRODUCTION | 12 |
| PARTIE I : APPROCHE THEORIQUE | 13 |
| A. Notions, méthodes et outils utilisés en Assurance Qualité | 13 |
| I. Introduction | 13 |
| II. Concept de la Qualité | 13 |
| III. Le management de la qualité | 15 |
| III.1. Introduction | 15 |
| III.2. Planification de la qualité | 16 |
| III.3. Maitrise de la qualité | 16 |
| III.4. Assurance et amélioration continue de la qualité | 17 |
| IV. La documentation du système de management de la qualité | 19 |
| V. Quelques outils Qualité | 19 |
| V.1. Outils de résolution des problèmes | 19 |
| V.2. Outils d'anticipation et d'évaluation des problèmes : l'A.M.D.E.C | 20 |
| V.3. Les Indicateurs Qualité | 21 |
| a. Les anomalies | 21 |
| b. Les réclamations-clients | 22 |
| c. L'audit Qualité | 22 |
| V.4. La qualification des équipements | 23 |
| a. Qualification de Conception | 24 |
| b. Qualification d'Installation | 24 |
| c. Qualification Opérationnelle | 25 |
| d. Qualification de Performance | 25 |
| e. Qualification des équipements en service | 25 |
| V.5. La formation | 25 |
| VI. Environnement réglementaire et normatif | 26 |
| VI.1. Les Bonnes Pratiques de Fabrication (B.P.F) | 27 |
| VI.2. La norme ISO 22 000 | 27 |

| | |
|---|-----------|
| B. Généralités sur les ampoules buvables | 29 |
| I. Historique | 29 |
| II. Définitions | 29 |
| III. Procédé de fabrication des ampoules en verre à 2 pointes | 31 |
| III.1. Elaboration du verre (1 et 2) | 33 |
| III.2. Fabrication des gouttes de verre, appelées paraisons (3, 4, 5) | 33 |
| III.3. Fabrication des tubes par étirage (6) | 33 |
| III.4. Traitement des tubes étirés (7) | 33 |
| III.5. Fabrication des ampoules en verre à 2 pointes (8) | 33 |
| III.6. Conditionnement en cristallisoirs (9) | 34 |
| IV. Méthode générale de remplissage et de scellage des ampoules buvables | 34 |
| V. La stérilisation | 36 |
| V.1. Les différents procédés de stérilisation | 36 |
| V.2. Choix d'un procédé de stérilisation adapté aux ampoules buvables | 39 |
| V.3. La stérilisation par la vapeur d'eau | 39 |
| VI. L'emballage | 47 |
| C. Conclusion | 48 |
| | |
| PARTIE II : APPROCHE PRATIQUE : L'ASSURANCE QUALITE, ACTEUR MAJEUR LORS DE LA MISE EN PLACE D'UNE NOUVELLE LIGNE D'AMPOULES BUVABLES ET DEMARCHE D'AMELIORATION CONTINUE | 49 |
| A. Introduction | 49 |
| B. Etude de faisabilité industrielle | 50 |
| I. Elaboration d'un groupe de travail | 50 |
| II. Recueil des données de bases | 51 |
| III. Organisation du flux de production | 51 |
| IV. Agencement et plan d'implantation | 52 |
| V. Définition des besoins | 52 |
| VI. Validation du projet par la direction | 54 |
| VII. Conclusion | 54 |
| C. Description de la ligne de production des ampoules buvables | 54 |

| | | |
|-----------|--|-----------|
| I. | Acquisition des équipements | 54 |
| II. | Plan d'implantation des équipements | 55 |
| III. | Description des équipements de la ligne de production d'ampoules buvables | 57 |
| III.1. | Mélangeur | 57 |
| III.2. | Ligne de remplissage et de scellage des ampoules à 2 pointes | 57 |
| a. | Description | 57 |
| b. | Fonctionnement attendu en routine | 59 |
| III.3. | Ligne de stérilisation | 60 |
| a. | Description | 60 |
| b. | Fonctionnement attendu en routine | 61 |
| III.4. | Ligne de conditionnement secondaire | 62 |
| a. | Description | 62 |
| b. | Fonctionnement attendu en routine | 63 |
| IV. | Conclusion | 63 |
| D. | Démarche de l'Assurance Qualité | 63 |
| I. | Analyse de risques des modes de défaillances, de leurs effets et de leur criticité (A.M.D.E.C) | 63 |
| I.1. | La remplisseuse/scelleuse | 64 |
| I.2. | L'autoclave | 65 |
| II. | Création du système documentaire | 65 |
| II.1. | Le dossier de lot | 66 |
| II.2. | Les procédures opérationnelles de conduite de ligne | 66 |
| II.3. | La fiche de nettoyage | 67 |
| II.4. | La fiche de sécurité | 67 |
| II.5. | Les plans de maintenance | 67 |
| II.6. | Conclusion | 67 |
| III. | Qualification des équipements | 68 |
| III.1. | Méthodologie | 68 |
| a. | Rédaction du protocole de qualification | 68 |
| b. | Réalisation des tests de qualification | 69 |
| c. | Rédaction du rapport de qualification | 69 |
| III.2. | Qualification d'Installation | 70 |
| III.3. | Qualification Opérationnelle | 72 |
| III.4. | Qualification de Performance | 73 |
| III.5. | Conclusion | 76 |
| IV. | Suivi des indicateurs qualité et actions menées | 76 |
| IV.1. | Traitement des réclamations clients | 77 |
| a. | Collecte des informations | 78 |

| | | |
|-----------|---|------------|
| b. | Evaluation de la criticité | 78 |
| c. | Investigation Qualité | 78 |
| d. | Réévaluation de la criticité et analyse de risques | 79 |
| e. | Processus d'actions correctives ou CAPA | 79 |
| f. | Clôture de la réclamation | 80 |
| IV.2. | Gestion et bilan des anomalies de production | 80 |
| IV.3. | Conclusion | 82 |
| V. | Sensibilisation du personnel | 83 |
| V.1. | Action ciblée | 83 |
| V.2. | Action globale | 83 |
| V.3. | Conclusion | 85 |
| VI. | L'audit interne | 85 |
| E. | Conclusion | 86 |
| | CONCLUSION | 87 |
| | ANNEXE 1 : PARAGRAPHE « DESCRIPTION DE L'EQUIPEMENT », TIRE DE LA PROCEDURE DE CONDUITE DE LIGNE DE L'AUTOCLAVE. | 88 |
| | ANNEXE 2 : FICHE DE NETTOYAGE DE LA REMPLISSEUSE D'AMPOULES BUVABLES. | 89 |
| | ANNEXE 3 : FICHE DE SECURITE. | 90 |
| | ANNEXE 4 : PLAN DE MAINTENANCE DES EQUIPEMENTS CHARGES DU CONDITIONNEMENT SECONDAIRE DES AMPOULES BUVABLES. | 91 |
| | ANNEXE 5 : COTATION DU RISQUE QUALITE | 92 |
| | ANNEXE 6 : BILAN DES ANOMALIES POUR LA LIGNE « AMPOULES BUVABLES » (PERIODE JANVIER-AVRIL 2015). | 93 |
| | ANNEXE 7 : FORMATION A L'HYGIENE, A L'ATTENTION DES OPERATEURS DE PRODUCTION/MAINTENANCE. | 94 |
| | REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES | 105 |

LISTE DES ABREVIATIONS

| | |
|------------------|---|
| A.M.D.E.C | Analyse des Modes de Défaillances, de leurs Effets et de leur Criticité |
| A.N.S.M | Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé |
| A.P.A.V.E | Association des Propriétaires d'Appareils à Vapeur et Electriques |
| A.Q | Assurance Qualité |
| B.P.F | Bonnes Pratiques de Fabrication |
| B.P.H | Bonnes Pratiques D'Hygiène |
| C | Conforme |
| C.A.P.A | Actions Correctives et Préventives |
| D.L.C | Date Limite de Consommation |
| H.A.C.C.P | Hazard Analysis Critical Control Point (= Analyse des dangers et des points critiques) |
| H.E.P.A | High Efficiency Particulate Air Signifiant (= Filtre à particules aériennes à haute efficacité) |
| I.C.H | International Conference on Harmonisation |
| I.S.O | International Organization for Standardization |
| LD | Ligne Directrice |
| N.A.S | Niveau d'Assurance de Stérilité |
| NC | Non Conforme |
| O.M.S | Organisation Mondiale de la Santé |
| P.D.C.A | Plan - Do - Check - Act |
| QC | Qualification de Conception |
| QI | Qualification d'Installation |
| QO | Qualification Opérationnelle |
| QP | Qualification de Performance |
| QR | Qualification Rétrospective |
| S.M.Q | Système de Management de la Qualité |

LISTE DES FIGURES

- Figure 1** La roue de la qualité selon Deming : PDCA
- Figure 2** Le management de la qualité
- Figure 3** L'approche processus
- Figure 4** La boucle d'amélioration continue de la qualité
- Figure 5** Organisation de la documentation qualité
- Figure 6** Représentation d'un diagramme d'Ishikawa, selon la méthode des 5M
- Figure 7** Déroulement des audits qualité, selon la boucle d'amélioration continue
- Figure 8** Chronologie de la qualification des équipements
- Figure 9** Procédé de fabrication des ampoules en verre à 2 pointes
- Figure 10** Chronologie de la fabrication des ampoules buvables
- Figure 11** Remplissage des ampoules
- Figure 12** Représentation exponentielle de la cinétique de destruction microbienne
- Figure 13** Représentation logarithmique de la cinétique de destruction microbienne
- Figure 14** Courbe de résistance thermique
- Figure 15** Diagramme de phase de l'eau
- Figure 16** Les différents équipements utilisés pour la stérilisation par la chaleur humide
- Figure 17** Constitution d'un autoclave
- Figure 18** Diagramme d'un cycle de stérilisation par la vapeur saturée sous-pression
- Figure 19** Constitution du groupe de travail
- Figure 20** Chronologie de la production des ampoules buvables
- Figure 21** Diagramme d'Ishikawa dont l'effet recherché est « Ligne de production des ampoules buvables opérationnelle »
- Figure 22** Acquisition d'un nouvel équipement de production
- Figure 23** Organisation de la ligne de production des ampoules buvables, au sein du pôle liquide-pâteux
- Figure 24** Schéma de la ligne de remplissage/scellage des ampoules buvables
- Figure 25** Schéma de l'autoclave
- Figure 26** Schéma de l'équipement de mise sur chevalets
- Figure 27** Liste des défauts potentiels liés à un dysfonctionnement des modules (2), (3), (4) et (6) de la remplisseuse/scelleuse
- Figure 28** Place des différents documents qualité dans la pyramide documentaire
- Figure 29** Plan de répartition des indicateurs biologiques dans l'autoclave
- Figure 30** Logigramme représentant le traitement des réclamations clients
- Figure 31** Système de surveillance du procédé
- Figure 32** Diagramme d'Ishikawa dont l'effet recherché est « la diminution des risques de contaminations microbiologiques ».
- Figure 33** Logigramme représentant le déroulement de ce projet d'internalisation

LISTE DES TABLEAUX

- Tableau 1** Récapitulatif de la démarche A.M.D.E.C
Tableau 2 Représentation des 2 formes d'ampoules
Tableau 3 Extrait de la table de Regnault
Tableau 4 Rapport de la qualification d'installation de l'autoclave
Tableau 5 Rapport de la qualification opérationnelle de l'autoclave
Tableau 6 Résultats de la qualification de performance de l'autoclave
Tableau 7 Barème de notation des bilans d'anomalies

INTRODUCTION

L'Assurance Qualité est un concept relativement récent. Celui-ci est apparu pendant la seconde guerre mondiale, lorsque les industries spatiales et nucléaires étaient en pleine croissance. Son rôle était d'anticiper et de minimiser l'apparition de non-conformités, afin de créer un produit satisfaisant aux exigences du client.

Aujourd'hui, la gestion de la qualité intervient tout au long de la chaîne du produit, de sa conception jusqu'à sa commercialisation. Dans l'univers de la production industrielle, l'assurance qualité est omniprésente, afin de maintenir un niveau de qualité acceptable des produits, et également pour assurer une bonne productivité.

Dans le cadre de la mondialisation croissante des médicaments, le système de management de la qualité a une place de plus en plus importante, au sein des établissements pharmaceutiques. Ce système qualité est d'ailleurs largement décrit dans les référentiels européens et internationaux, relatifs à la fabrication des produits de santé (B.P.F, Guideline I.C.H Q10, etc.).

Le travail présenté dans cette thèse a été effectué dans une industrie pharmaceutique dont l'identité n'est pas donnée par souci de confidentialité. La fabrication concerne les cosmétiques, les dispositifs médicaux, les médicaments, et les compléments alimentaires. Ces derniers sont - en partie - conditionnés sous la forme d'ampoules buvables. Initialement, leur fabrication était sous-traitée. Néanmoins, quelques années plus tard, l'entreprise a décidé de modifier sa stratégie en enclenchant une politique d'internalisation.

L'internalisation de la fabrication des ampoules buvables débute en 2013, d'où la nécessité d'implanter une nouvelle ligne de production. Pour atteindre cet objectif, l'entreprise doit amorcer un projet d'industrialisation, dont la réussite dépend des ressources humaines, économiques, et matérielles mises à disposition par l'entreprise. Cela nécessite notamment l'implication du service Assurance Qualité.

Ce travail décrit donc le rôle pilote de l'Assurance Qualité, lors de la mise en place de cette nouvelle ligne (gestion de projet, qualification des équipements, etc), et également la démarche d'amélioration continue effectuée autour de celle-ci (création du système documentaire qualité, suivi des indicateurs qualité, sensibilisation du personnel, etc).

Une **première partie** bibliographique définira les principes, les méthodes et les outils généralement utilisés par l'assurance qualité. Elle fera également l'objet d'un rappel sur la forme « ampoules buvables » et sur son principe de fabrication. La **seconde partie** exposera l'ensemble des activités réalisées par l'assureur qualité, en amont et en aval, de l'implantation de cette nouvelle ligne d'ampoules buvables.

PARTIE I : APPROCHE THEORIQUE

A. Notions, méthodes et outils utilisés en Assurance Qualité

I. Introduction

L'Assurance Qualité fait partie intégrante du management de la qualité. Son rôle est de s'assurer que les produits de santé fabriqués sont conformes aux Bonnes Pratiques de Fabrication (B.P.F). Pour cela, il participe à la mise en place d'un système qualité efficace. Celui-ci intègre les exigences réglementaires et normatives, et notamment celles décrites dans la guideline I.C.H Q10, intitulée « Système qualité pharmaceutique » (4).

Selon les B.P.F (2), l'**Assurance Qualité** est défini comme étant :

« Un large concept qui couvre tout ce qui peut individuellement ou collectivement influencer la qualité d'un produit », dans le but de respecter les 3 engagements figurant dans l'autorisation de mise sur le marché : efficacité, qualité et sécurité.

La gestion de la qualité (ou management de la qualité) n'est pas aisée car il s'agit d'un concept très global, prenant en compte tous les aspects permettant le fonctionnement d'une entreprise. C'est pourquoi, un responsable qualité doit être en mesure de prendre du recul sur l'ensemble des activités qui y sont réalisées. Son intervention est donc essentielle lors d'un projet d'internalisation, ici, la fabrication des ampoules buvables.

Afin de mieux cerner les enjeux de l'Assurance Qualité et son rôle majeur lors de ce projet, il est essentiel de connaître ses origines, ses principes, ses méthodes et ses outils. Son travail repose sur une démarche d'amélioration continue, décrite dans divers référentiels. Nous décrirons donc ceux spécifiquement utilisés, pour la fabrication des ampoules buvables.

II. Concept de la Qualité

L'existence d'une entreprise dépend essentiellement de sa capacité à concevoir des produits répondant aux besoins du consommateur. Elle doit générer un produit conforme aux spécifications, ayant un bon rapport qualité prix et devant être disponible, en fonction de la demande du client. Si le produit fabriqué répond à toutes ces attentes, il y a de grande chance pour que le client soit satisfait et qu'il devienne fidèle. Un important volume des ventes conduit à une croissance du chiffre d'affaire, d'où la pérennité de l'entreprise. En résumé, une société doit proposer des services ou des produits de bonne qualité, pour continuer à exister. Mais d'où provient le terme « qualité » et que signifie-t-il ?

Selon la norme ISO 9000 (5), la **qualité** peut être définie de la manière suivante :

« Aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques à satisfaire les exigences implicites ou explicites du client »

Ce **concept de Qualité** existe depuis l'Antiquité et s'est fortement développé, suite au déploiement de la production en série. A l'époque du taylorisme (au début du XX^e siècle), la qualité consistait essentiellement à contrôler le produit fini. L'ensemble de la production était vérifié par un opérateur chargé d'éliminer les produits défectueux et de conserver les produits conformes, en fonction des spécifications établies (6).

Au fil des années, la production industrielle a évolué et les volumes produits par les entreprises sont de plus en plus importants. Le contrôle de la totalité de la production ne peut donc plus être réalisé et laisse place au concept de **management de la qualité** (7), à partir de 1942.

Aujourd'hui, la qualité est l'affaire de tous et dépend de tous les acteurs de l'entreprise. Dans un premier temps, la direction définit une **stratégie qualité**, qui se concrétise par la mise en œuvre d'une structure bien définie, appelée le **système qualité**. L'**Assurance Qualité** est chargée de sa mise en place et vérifie régulièrement son efficacité, grâce au suivi des indicateurs qualité ou via la réalisation d'audits. Cette démarche est souvent représentée par la roue de Deming (Plan, Do, Check, Act), comme le montre la **Figure 1**.

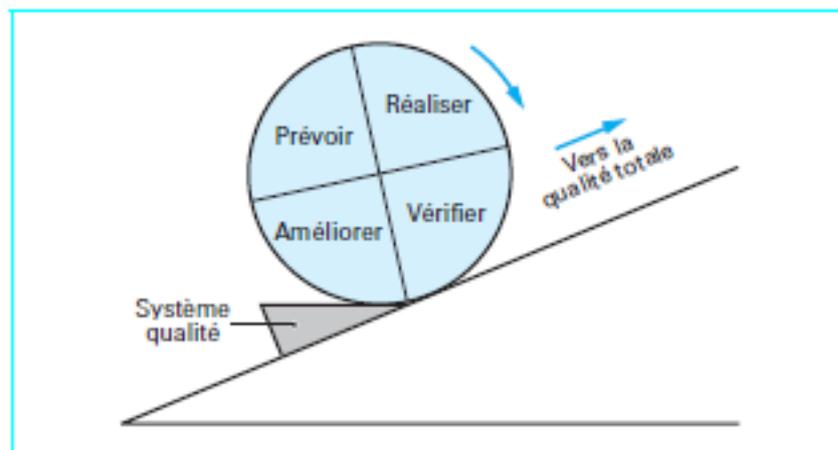


Figure 1 – La roue de la qualité selon Deming : PDCA (8)

Cette **démarche d'amélioration continue** est indispensable, omniprésente et indépendante des activités de la production. Si elle est correctement réalisée, la qualité des produits sera parfaitement maîtrisée et la productivité sera assurée. Par conséquent, l'entreprise intégrant un bon système de management de la qualité, ainsi qu'une démarche d'amélioration continue à long terme, a toutes les chances de perdurer.

Dans les paragraphes suivants, nous reviendrons de façon plus précise sur les différentes composantes du système qualité, puis plus spécifiquement sur les principes et les outils de l'Assurance Qualité.

III. Le management de la qualité

III.1. Introduction

Pour qu'une entreprise gère les 3 aspects « conformité, délai et coût », elle doit utiliser une démarche de management de la qualité. Selon la norme ISO 9000 (5), il s'agit

« Des activités coordonnées permettant d'orienter et de contrôler un organisme en matière de qualité »

Autrement dit, le management de la qualité consiste à concrétiser la volonté de la direction, en objectifs et en moyens réalisables. Pour cela, il est possible d'agir au niveau des 5 grands axes sur lesquels repose la qualité d'un produit : les moyens, la main d'œuvre, la matière, le milieu et la méthode ou 5M.

Le management de la qualité (7) peut être illustré par la **Figure 2** :

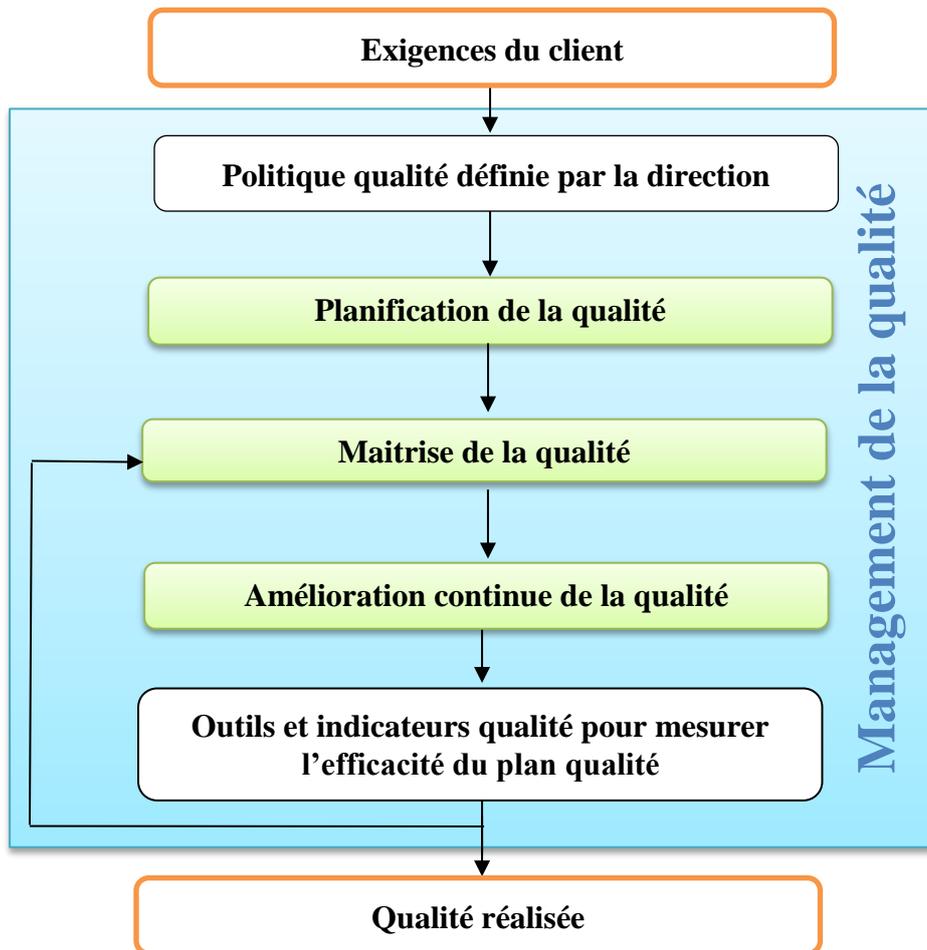


Figure 2 – Le management de la qualité

III.2. Planification de la qualité

En premier lieu, la direction élabore la politique et la stratégie qualité de l'entreprise. Celles-ci sont ensuite matérialisées sous la forme d'objectifs réalisables. Pour ce faire, il faut prendre en considération les ressources économiques, humaines et matérielles, pouvant être mises à disposition par l'entreprise. Seule la direction est en mesure de décider de la mise à disposition ou non de ces ressources, c'est pourquoi elle se charge de cette composante du management de la qualité.

Au cours de cette étape, le **système qualité est mis à jour** en conséquence. Les objectifs doivent être tracés et y apparaître clairement. Par exemple, la mise en place de la ligne de production d'ampoules buvables est formalisée via la rédaction d'une nouvelle procédure.

Un **plan qualité est également élaboré** par la direction. Son but est d'améliorer la qualité des produits ou les performances des processus de fabrication existants. Il s'agit de la mise en place d'actions correctives et/ou préventives. Par exemple, le déploiement d'un plan de formation permet de sensibiliser les opérateurs de production, aux objectifs fixés par la direction et également de les responsabiliser à la démarche qualité de l'entreprise.

Ce **plan qualité devra finalement être communiqué et appliqué** par toute l'entreprise. En effet, l'obtention et la maîtrise de la qualité est un travail d'équipe, faisant intervenir des acteurs de différents secteurs, et de différents niveaux hiérarchiques.

III.3. Maîtrise de la qualité

L'objectif est d'obtenir, du premier coup, un produit conforme aux caractéristiques voulues et satisfaisant aux exigences du client. Pour cela, l'entreprise élabore un processus de fabrication fiable et parfaitement maîtrisé, toujours en adéquation avec les moyens mis à disposition par la direction.

La maîtrise de la qualité (7) implique une **connaissance parfaite des processus de fabrication**, par les opérateurs de production. En effet, l'émergence de non-conformités est souvent due à une mauvaise compréhension du procédé. La main d'œuvre bénéficie donc d'une sensibilisation régulière et des procédures opérationnelles sont rédigées à leur attention.

L'**approche processus** (9) peut également être abordée. D'après ISO 9000 (5), un processus est :

« Un ensemble d'activités corrélées et interactives qui transforment des données d'entrée en données de sorties, avec création d'une valeur ajoutée. Cette valeur ajoutée est appréciée par un ou plusieurs indicateurs ».

La cartographie de l'intégralité des processus d'un organisme prouve que tous éléments impliqués dans la fabrication du produit ont été pris en compte et intégrés au sein du fonctionnement global de l'entreprise. Chaque étape de la production est identifiée et le rôle de chaque opérateur est décrit de façon précise. L'efficacité et le bon fonctionnement d'un processus dépend des éléments présentés en **Figure 3**.

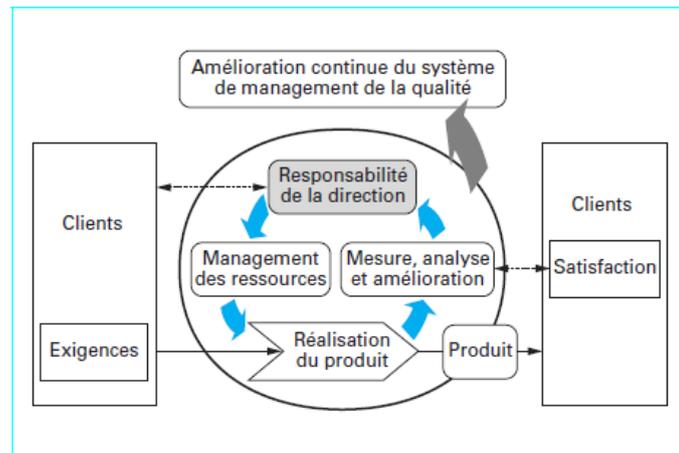


Figure 3 – L'approche processus (9)

Il est ensuite possible d'appliquer une démarche d'amélioration continue pour chaque processus élaboré. Cette démarche peut être représentée par la roue de Deming et sera expliquée de façon plus précise dans le paragraphe suivant « *III.4. Assurance et amélioration continue de la qualité* ».

Des **preuves de maîtrise** du processus de fabrication doivent également être fournies par le service de la production. Par exemple, les données qualitatives et quantitatives issues des contrôles en cours de fabrication sont tracées dans le dossier de lot. Cette traçabilité permet de conserver tout l'historique relatif à la fabrication des produits. En cas de non-conformités, nous pouvons nous appuyer sur ces données, afin de déterminer les causes de non-conformités et mettre en place des plans d'actions efficaces.

III.4. Assurance et amélioration continue de la qualité

La satisfaction des consommateurs est le principal objectif de l'**Assurance Qualité**. Ce dernier donne confiance au client, en mettant en avant la maîtrise de la qualité, pour prouver que leurs exigences sont satisfaites.

Son rôle est d'agir en support de la production et de s'assurer que le produit fabriqué aura un niveau de Qualité suffisant. Pour cela, il met en œuvre une **démarche d'amélioration continue**, selon les principes de la norme ISO 9000 (5). L'**ISO 9000** est un référentiel relatif à la gestion de la qualité, exposant – notamment - les lignes directrices pour l'amélioration de la performance. L'application de cette norme constitue un facteur de progrès pour l'entreprise et a pour objectif premier de satisfaire les exigences du client. Les clients peuvent être externes (Patients, Autorités de Santé, etc) ou internes (Marketing, Service Consommateur, etc.) à l'entreprise.

La boucle d'amélioration permanente est souvent schématisée par la roue de Deming (cf. **Figure 1**), ou représentée de manière plus précise dans la **Figure 4** :



Figure 4 – La boucle d'amélioration continue de la Qualité

En plus de cette démarche d'amélioration continue, l'Assurance Qualité est également responsable de la **mise à jour du système qualité** et de la **vérification de ses performances**. Pour cela, il analyse un panel d'indicateurs qualité (anomalies, réclamations clients, etc), et organise régulièrement des audits qualité. En fonction des résultats obtenus, le service peut mettre en place des actions correctives ou/et préventives ponctuelles, ou des actions à plus long terme, appelées CAPA (Corrective Action Preventive Action). Le résultat de ces actions est présenté à la direction, lors de **revues de direction**. Au cours de ces réunions, l'Assurance Qualité fournit les preuves que la politique qualité est correctement mise en œuvre par tous les acteurs de l'entreprise. Ces réunions permettent également de faire le bilan sur le positionnement qualité de l'entreprise, et en fonction, de définir une nouvelle stratégie (cf. « III.2. Planification de la qualité »).

IV. La documentation du système de management de la qualité

L'entreprise gère un important flux d'informations. La documentation est un outil facilitant leur gestion, permettant leur traçabilité et définissant clairement les actes et les responsabilités de chacun. Le système documentaire Qualité est très souvent représenté par une pyramide (cf. **Figure 5**). Plus on descend dans la pyramide, plus le nombre et le niveau de détails du document est important.

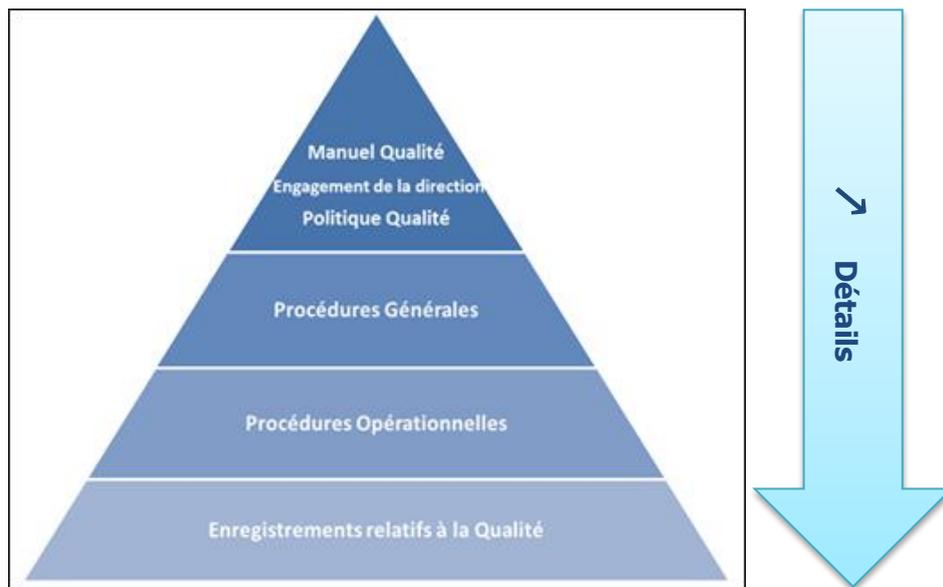


Figure 5 – Organisation de la documentation qualité

V. Quelques outils Qualité

Il existe une centaine d'outils qualité qui permettent d'alimenter et de faire vivre un système Qualité. Par conséquent, nous ne présenterons ici qu'une liste non-exhaustive de ces outils, et plus précisément ceux utilisés au cours de la réalisation pratique du projet (Cf. « Partie II »). (10) (11) (12)

V.1. Outils de résolution des problèmes

- **QQOQCC** : en cas de non-conformités, les informations recueillies par le qualicien sont souvent floues et/ou insuffisantes. Dans ce cas, il est judicieux d'utiliser l'outil qualité QQOQCC. Pour un problème donné, il s'agit de répondre aux interrogations suivantes : Qui ? Quoi ? Où ? Quand ? Comment ? Combien ? Cette liste exhaustive permet de mieux cerner le problème rencontré, de n'omettre aucun élément pouvant expliquer sa survenue et d'aider à la mise en place d'un plan d'action cohérent et efficace.
- **Brainstorming** : cet outil consiste à résoudre un problème en groupe. Pour générer un maximum d'idées, le groupe est constitué d'experts de différentes disciplines. Le brainstorming se déroule en 4 étapes :
 - 1- Le problème rencontré est minutieusement analysé,

- 2- Tous les participants expriment leurs idées et celles-ci sont inscrites sur un tableau. Il s'agit de la phase de recherche. A ce stade, toutes les idées mentionnées sont prises en considération, sans être critiquées afin de ne pas freiner la créativité des participants.
- 3- Chaque idée est analysée et les plus pertinentes sont conservées,
- 4- Les causes et les solutions dégagées lors de la phase 3 sont classées en fonction de leur faisabilité, et la meilleure solution sera finalement réalisée au sein de l'entreprise. Il s'agit de la phase de conclusion.

- **Diagramme d'Ishikawa** : cet outil permet d'identifier les causes multiples d'un problème, et de les classer par catégorie. Chaque hypothèse est affectée dans une des familles appartenant au 5M : matières, main d'œuvre, méthodes, milieu, et machine/matériel. Cette arborescence est finalement illustrée sous la forme d'un diagramme en arêtes de poisson, comme le montre **Figure 6** ci-dessous. Suivant le niveau de détails recherché, il est possible d'étendre la classification jusqu'au 7M (management, moyens financiers).

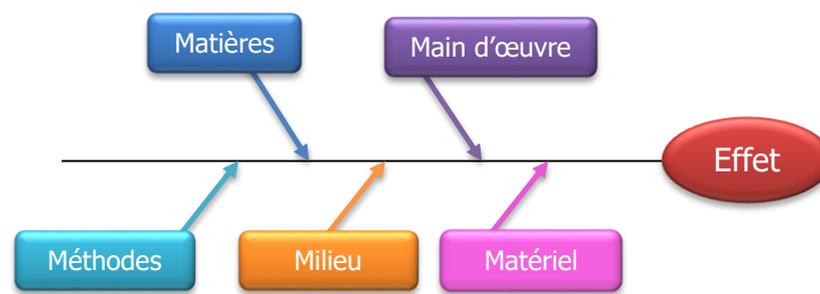


Figure 6 - Représentation d'un diagramme d'Ishikawa, selon la méthode des 5M

- **5 Pourquoi** : cet outil permet de retrouver la cause première d'un problème. Il est ensuite possible d'y remédier efficacement en agissant directement à sa source. Il s'agit de répondre à la question « Pourquoi ? ». La réponse devient alors le nouveau problème à résoudre. Nous réaliserons cette démarche jusqu'à retrouver la cause initiale, soit au minimum 5 fois.
- **Check-List** : la réalisation d'une check-list est un outil simple, mais efficace. Véritable pense-bête, ces check-lists doivent néanmoins être positionnées de manière à être aisément consultées par ses utilisateurs.

V.2. Outils d'anticipation et d'évaluation des problèmes : l'A.M.D.E.C

Il s'agit de l'**Analyse des Modes de Défaillances, de leurs Effets et de leur Criticité** (7) (13) (14). Le principal objectif de cet outil est de privilégier la mise en place d'actions préventives, plutôt que curatives. C'est pourquoi cette étude doit être réalisée le plus tôt possible, afin d'anticiper, au mieux, l'apparition de non-conformités.

Elle se déroule de la manière suivante :

- 1 - Pour chaque fonction du produit ou du processus, on énumère les **défauts potentiels** et ce, de manière exhaustive.
- 2 - Pour chaque défaut, on lui attribue un **effet**, ainsi qu'un **mode de détection**. A ce stade, il s'agit d'une analyse de risques A.M.D.E.
- 3 - Chaque mode de défaillance peut éventuellement être évalué en lui attribuant une **note de criticité**, calculée en fonction de son occurrence, sa gravité et de son niveau de détection.
- 4 - Cette notation a pour objectif de prioriser le traitement de défaillances très critiques et/ou récurrentes et de fixer un seuil de déclenchement, pour la mise en place d'actions correctives/curatives. Ce principe de notation est systématiquement utilisé pour le traitement des anomalies et des réclamations-clients.
- 5 - L'AMDEC est finalement formalisée sous la forme d'un tableau récapitulatif (cf. **Tableau 1**).

Tableau 1 – Récapitulatif de la démarche AMDEC

| Fonction | Défaut potentiel | Effet | Mode de détection | Gravité (G) | Occurrence (O) | Détection (D) | Indice de Criticité |
|----------|------------------|-------|-------------------|-------------|----------------|---------------|---------------------|
| | | | | | | | IC = G x O x D |

Cette technique a l'avantage d'avoir un champ d'application très large (AMDEC produit, AMDEC processus, AMDEC machine, AMDEC service, etc.). Toutefois, cette méthode a des limites, puisque la survenue d'anomalies ne peut pas systématiquement être anticipée.

V.3. *Les Indicateurs Qualité*

Les indicateurs sont des outils de mesure de la qualité des produits fabriqués par un laboratoire. Ils visent à évaluer les performances de l'entreprise sur une période donnée, et à vérifier si les objectifs fixés, en matière de qualité, ont été atteints. De nombreux indicateurs qualité peuvent être utilisés : les coûts liés à la qualité, les anomalies, les réclamations-clients, les résultats d'audits, etc. Néanmoins, il est conseillé d'en exploiter une quantité limitée, pour ne pas se noyer dans un surplus d'informations qui, au final, reflètera le même constat.

Ces indicateurs Qualité sont à différencier des indicateurs de production parfois abusivement appelés indicateurs qualité (sous-entendu qualité de production). Ces derniers s'appuient sur la productivité et sont, par exemple, le rendement de production, les temps d'arrêts machine, etc.

a. Les anomalies

Les **anomalies** sont des déviations, par rapport aux spécifications établies, détectées au sein de l'entreprise et dont les causes peuvent être :

- Externes : anomalies générées par le fournisseur ou le transporteur. Par exemple, une palette contenant des récipients cassés à réception, une matière ou un article de conditionnement inutilisable sur ligne.
- Internes : anomalies générées par l'entreprise elle-même, suite à un dysfonctionnement ou à une erreur survenue en cours de production. Par exemple : un remplissage insuffisant des ampoules buvables dû à un mauvais réglage de l'équipement (= erreur humaine).

Ces déviations peuvent être relatives à un produit, un processus ou une méthode. Quel que soit le cas rencontré, chaque non-conformité doit immédiatement être isolée, traitée et enregistrée, pour empêcher la commercialisation de produits défectueux et donc la survenue de réclamations clients.

b. Les réclamations-clients

Il s'agit de déviations remontées par le client. Celui-ci peut être d'origine interne (Service marketing, Service vente par correspondance, etc.) ou externe (Patients, Autorités de santé, les pharmacies, etc.). Chaque réclamation doit être soigneusement étudiée, et ce, quel que soit le type de problématique remontée.

Lorsqu'un nouveau cas est transmis au service Assurance Qualité, sa criticité doit immédiatement être évaluée. En effet, une réclamation critique peut aller jusqu'au rappel de lot, si la traçabilité ou la santé du consommateur n'est pas assurée.

A long terme, le traitement des réclamations-clients permet d'aboutir à la mise en place d'actions correctives et/ou préventives, lorsque des cas récurrents et/ou critiques sont mis en évidence.

c. L'audit Qualité

L'audit est un procédé permettant d'évaluer le système qualité d'une entreprise, ainsi que sa conformité vis-à-vis de la réglementation en vigueur (B.P.F par exemple). Il en existe 2 types :

- Les **audits internes**, réalisés par un ou plusieurs membres faisant partie de l'entreprise auditée ;
- Les **audits externes**, effectués par des intervenants extérieurs. Ces derniers sont généralement mis en œuvre dans le cadre d'accréditation.

Dans les 2 cas, ils sont mis en œuvre par un auditeur qualifié et indépendant du service inspecté, et il se déroule dans l'ordre suivant (cf. Figure 7):

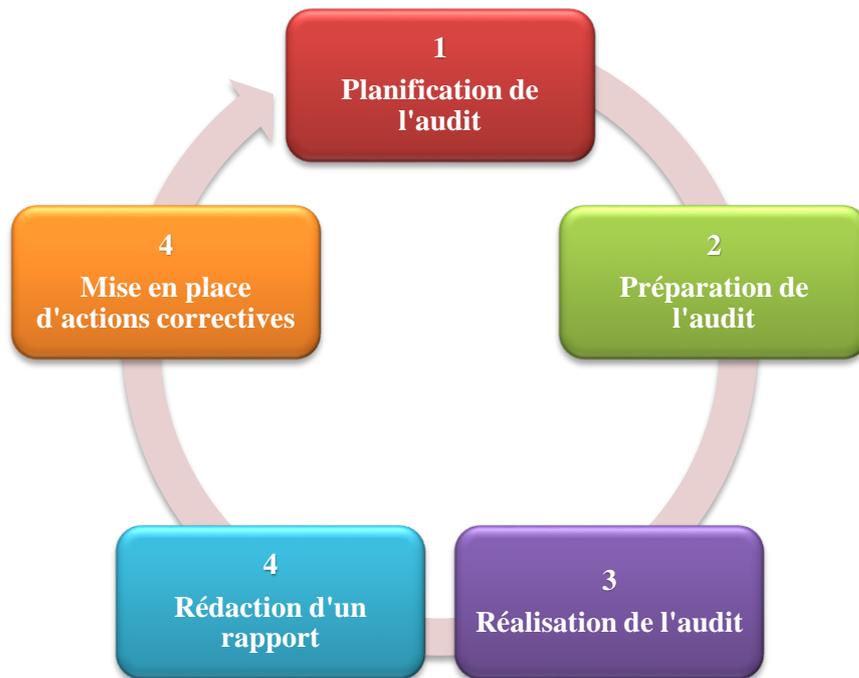


Figure 7 – Déroulement des audits qualité, selon la boucle d’amélioration continue

A l’issu d’un audit, l’inspecteur dégage les points forts ainsi que les voies d’amélioration possibles. Des actions correctives seront proposées en conséquence, et la réalisation d’un audit ultérieur permettra de vérifier la concrétisation de ce plan d’actions.

V.4. La qualification des équipements

La qualification des équipements est un **processus obligatoire**, selon les Bonnes Pratiques de Fabrication (2). En plus d’être une exigence réglementaire, il s’agit d’un **outil du système Qualité**. En effet, la qualification permet la détection des points critiques de l’équipement et la mise en place d’actions correctives, si nécessaire. Cette démarche est essentielle car elle prouve que le processus de fabrication est parfaitement maîtrisé. Ainsi, le risque de fabriquer des produits défectueux diminue et la productivité est assurée.

Il existe 5 types de Qualification présentés dans la **Figure 8**.

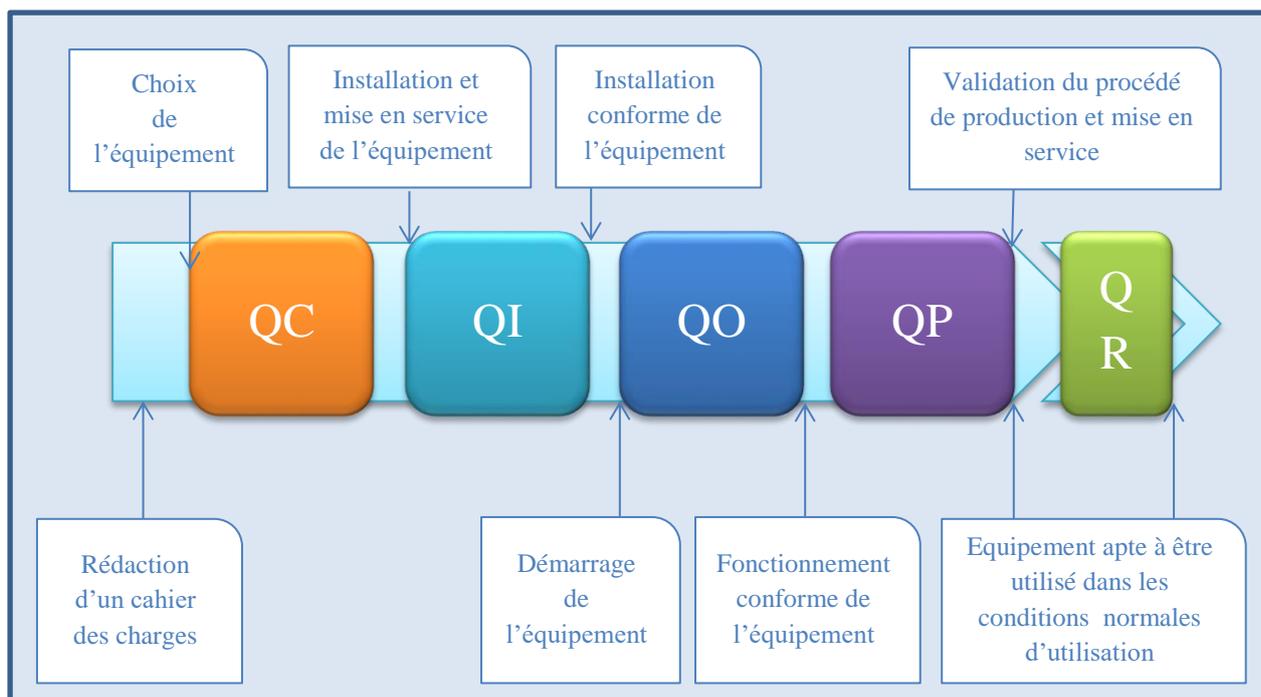


Figure 8 – Chronologie de la qualification des équipements : QC = Qualification de conception ; QO = Qualification Opérationnelle ; QP = Qualification de performance ; QR = Qualification rétrospective.

a. Qualification de Conception

Cette qualification consiste à vérifier que l'équipement choisi correspond aux besoins de l'entreprise, et que sa conception est conforme aux exigences B.P.F. Il s'agit de comparer les informations fournies par le fabricant avec le cahier des charges élaboré par l'entreprise.

b. Qualification d'Installation

Elle fournit la preuve que l'équipement est installé conformément aux spécifications du fournisseur. Elle est directement réalisée après l'installation de l'équipement. Il convient de vérifier les points suivants :

- L'ensemble de la documentation technique a été fourni par le fabricant et est disponible (Manuel d'instructions, Plan d'installation, Plans électriques, etc) ;
- Toutes les pièces de l'équipement sont présentes, conformes et correctement montées ;
- La connexion des fluides (eau, air, gaz) et les branchements électriques sont conformes aux recommandations du fournisseur ;
- Le fonctionnement de tous les dispositifs de sécurité est évalué. Cette vérification est essentielle, car elle permet de s'assurer que le fonctionnement de l'appareil n'aura pas d'impact sur la sécurité des opérateurs.

Il est impératif que ces tests se révèlent conformes, avant de procéder à la Qualification Opérationnelle.

c. Qualification Opérationnelle

L'objectif est de vérifier le fonctionnement correct de l'équipement. Chaque fonction est contrôlée individuellement. Au cours de cette étape, tous les documents relatifs à l'entretien (Nettoyage et Maintenance) ainsi qu'à l'utilisation de l'appareil (Procédures de conduite de ligne) doivent être mis à disposition sur la ligne de production. Si la QO se révèle conforme, cela signifie que l'équipement est prêt à être utilisé par les opérateurs.

d. Qualification de Performance

Cette qualification évalue la capacité de l'appareil à fabriquer des produits conformes aux exigences de l'entreprise, et ce de manière reproductible. Des tests sont réalisés sur 3 lots différents de produits, dont au moins un, est considéré comme étant un produit sensible. Il s'agit du « worst case ».

e. Qualification des équipements en service

La Qualification des équipements en service est aussi appelée **Qualification Rétrospective**. L'objectif est de rassembler des éléments de preuve pour démontrer que l'équipement fonctionne correctement, dans les conditions d'utilisation habituelles et ce de manière reproductible. Comme pour la Qualification de Performance, il est nécessaire de tester le fonctionnement de l'appareil pour, a minima, un produit jugé sensible.

V.5. *La formation*

A son arrivée, tout le personnel doit obligatoirement suivre une **formation initiale** relative aux Bonnes Pratiques de Fabrication et au système qualité mis en œuvre par l'entreprise. Cette formation de base est primordiale afin que chaque membre du personnel se sente impliquée dans la démarche qualité du groupe. Elle doit ensuite être renouvelée de façon régulière.

Une **formation complémentaire** doit également être suivie, en fonction des activités réalisées par l'employé.

Chaque formation se termine systématiquement par une évaluation notée, pour vérifier que les notions abordées ont été comprises. Si le test est réussi, le stagiaire est habilité à pénétrer en zone de production et à exercer les tâches qui lui sont demandées.

Exemple

Un opérateur de production chargé de la stérilisation des ampoules buvables doit suivre :

- Une formation initiale théorique relative aux B.P.F et aux notions d'assurance qualité ;
- Une formation complémentaire relative au fonctionnement d'un stérilisateur à la vapeur d'eau et aux risques liés à son utilisation.

Concernant l'organisateur de ces formations, son programme doit être validé, en amont, par le responsable de production ou du contrôle qualité. Il comprend le planning des séances, ainsi que le support de formation et d'évaluation.

VI. Environnement réglementaire et normatif

Pour s'assurer de la qualité des produits, l'Assurance Qualité se base sur des référentiels réglementaires et normatifs. Ces textes décrivent l'ensemble des principes et des lignes directrices, permettant la gestion et la mise en place d'un système qualité efficace. Ils sont donc qualifiés de « référentiels qualité ». Il en existe 2 types :

- Les **référentiels réglementaires** dont l'application est obligatoire, c'est la loi. Par exemple, le suivi des Bonnes Pratiques de Fabrication est obligatoire dans tous les établissements pharmaceutiques.
- Des **référentiels normatifs** dont l'adoption est volontaire. Il s'agit de normes :
 - o Externes, élaborées par un organisme d'accréditation et reconnus à l'international, tel que la norme ISO 9000;
 - o Internes, créés par l'entreprise elle-même et souvent plus exigeantes que les référentiels externes.

Les ampoules buvables conçues, correspondent en tout point, à la définition des compléments alimentaires et sont donc qualifiées en tant que tel. Selon l'article 2 de la directive 2002/46/CE (15), transposée par le décret 2006-352, les **compléments alimentaires** sont des :

« Dénrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments (vitamines, minéraux) ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seules ou combinées, commercialisées sous forme de doses, à savoir les formes de présentation telles que les gélules, les pastilles, les comprimés, les pilules, et autres formes similaires, ainsi que les sachets de poudre, les ampoules de liquide, les flacons munis d'un compte-gouttes et les autres formes analogues de préparations liquides ou en poudre destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité ».

La **norme ISO 22 000** (16), relative au système de management de la sécurité des denrées alimentaires, peut donc être appliquée pour la conception des ampoules buvables.

Néanmoins, dans certains pays, les ampoules buvables ne sont pas considérées comme des compléments alimentaires, mais comme des « semi-drugs ». Pour pouvoir être exportées, c'est la réglementation la plus stricte qui doit donc être suivie, c'est-à-dire la réglementation pharmaceutique. Les Bonnes Pratiques de Fabrication (2) sont donc appliquées à l'ensemble des produits fabriqués par le laboratoire XX.

VI.1. Les Bonnes Pratiques de Fabrication (B.P.F)

Les B.P.F définissent les **principes et les lignes directrices en matière de gestion de la qualité**, de la conception, jusqu'à la commercialisation du médicament. Au sein des établissements pharmaceutiques, il s'agit du référentiel incontournable sur lequel s'appuie l'assureur qualité.

A la fin du XX^{ème} siècle, l'O.M.S souhaite harmoniser, au niveau mondial, les pratiques de fabrication des médicaments. Pour cela, elle demande la création d'un texte regroupant l'ensemble des directives relatives à la production des produits de santé, les « **Pratiques de Bonnes Fabrication** ». Ce document, créé le 3 octobre 1978, est le premier texte officiel français, regroupant l'ensemble des exigences réglementaires devant obligatoirement être appliquées par les établissements pharmaceutiques. Néanmoins, sa mise en application a rapidement mis en évidence quelques imprécisions, d'où des risques de déviations. Ce premier document a donc été remplacé par « **Les Bonnes Pratiques de Fabrication et de Production Pharmaceutique** », publiées le 1er octobre 1985. Au fil des années, ce texte fait l'objet de nombreuses modifications, conduisant aux B.P.F actuellement en vigueur en France. (6)

Aujourd'hui, tous les établissements localisés en France appliquent « **Les Bonnes Pratiques de Fabrication Européennes** ». Ce document regroupe les directives internationales, issues des textes de l'O.M.S, ainsi que les exigences réglementaires nationales, issues du Code de la Santé Publique. Ces directives s'articulent autour des 5 éléments influençant la qualité du produit-médicament : Matériel, Méthodes, Main d'œuvre, Milieu, Matière.

Le **guide des B.P.F** est composé :

- D'une première partie constituée de **9 chapitres** (1/ Gestion de la qualité, 2/ Personnel, 3/ Locaux et équipements, 4/ Documents, 5/ Production, 6/ Contrôle de la qualité, 7/ Fabrication et analyse en sous-traitance, 8/ Réclamations et rappels de médicaments, 9/ Auto-inspection) ;
- D'une seconde partie regroupant des **lignes directrices particulières**, couvrant des domaines d'activités très spécifiques, ne concernant que certains fabricants de médicaments (Exemple : LD1/ Fabrication des médicaments stériles).

La **certification B.P.F** se déroule de la même manière dans tous les pays membres de l'Union Européenne. Elle s'obtient à l'issue d'une inspection réalisée par les autorités de santé compétentes (A.N.S.M) et son acquisition signifie que le fonctionnement de l'établissement pharmaceutique est conforme aux B.P.F en vigueur. Il est possible que cette conformité soit à nouveau contrôlée au cours d'audits ultérieurs.

VI.2. La norme ISO 22 000

Dans les années 2000, la réglementation de la filière alimentaire a fortement évolué et est davantage restrictive. Parallèlement, la grande distribution est de plus en plus vigilante sur la qualité de ses produits et les contrôles effectués avant leur commercialisation sont renforcés.

On assiste à une multiplication des référentiels, source de malentendus pour les organismes alimentaires.

Dans un souci d'uniformisation des textes, la norme ISO 22 000 est élaborée par un groupe d'experts et publiée en septembre 2005. Cette norme internationale repose sur :

- les principes généraux des Bonnes Pratiques d'Hygiène, les **B.P.H** ;
- la démarche **H.A.C.C.P**, c'est-à-dire l'analyse des dangers potentiels et des points critiques menaçant la sécurité alimentaire ;
- et sur les principes de management de la qualité et d'amélioration continue décrits dans la norme **ISO 9001**.

Son objectif principal est de maîtriser tous les risques associés à l'ensemble de la chaîne alimentaire (fournisseur de matières premières, production, distribution, etc), dans le but de garantir la sécurité du consommateur. (17)

B. Généralités sur les ampoules buvables

I. Historique

L'apparition des ampoules date du XIX^{ème} siècle, suite au développement de la forme parentérale (18). A cette époque, l'ampoule est une innovation dans le milieu pharmaceutique car elle permet de respecter l'une des exigences majeures des préparations injectables : la stérilité.

Chevretin est le précurseur des ampoules. Pour améliorer la conservation des liquides, il a l'idée de les introduire dans des pipettes, dont les fines extrémités sont scellées, à l'aide d'un chalumeau.

La forme ampoule, proprement dite, voit le jour en 1886, grâce aux travaux de **Stanislas Limousin**, Pharmacien français et pionnier dans le développement des appareils à oxygénothérapie, ou dans le procédé de fabrication des cachets, ancêtres des gélules. Dans des ballons sphériques d'un cm³, il répartit des préparations injectables, grâce au vide ou à l'aide d'un injecteur, si l'extrémité du ballon était suffisamment large. Le ballon est ensuite fermé, par un scellage au chalumeau.

Durant la première moitié du XX^{ème} siècle, les perfusions sont réalisées grâce à cette forme galénique. L'une des extrémités de l'ampoule est destinée à administrer la préparation, tandis que l'autre est incurvée, pour être suspendue au support à perfusion.

A cette époque, il existe 3 grands types d'ampoules :

- Les ampoules à 1 ou 2 pointes,
- Les ampoules bouteilles à col large,
- Et les ampoules à sérum.

Aujourd'hui, les ampoules à sérum ont été remplacées par les poches à perfusion en matière plastique, néanmoins les ampoules à 2 pointes et les ampoules bouteilles sont des formes encore employées, mais leur utilisation a évolué.

II. Définitions

Une **ampoule** est :

« Un récipient cylindrique en verre à paroi mince, de capacité de un à vingt millilitres dont la fermeture, après remplissage, est obtenue par fusion du verre (scellage à la flamme) »
(19)

Ce type de récipient peut contenir des liquides, des suspensions ou des poudres destinées à être diluées ultérieurement.

Il existe 2 formes d'ampoules :

Tableau 2 – Représentation des 2 formes d'ampoules

| <i>Ampoules à 1 ou 2 pointes</i> | <i>Ampoules bouteilles à col large</i> |
|---|--|
|  |  |

Elles ont toutes les deux une capacité de 1 à 20 mL et sont fabriquées à partir de verre, dont la qualité doit être conforme aux exigences de la Pharmacopée européenne « Récipients de verre pour usage pharmaceutique ».

A l'origine, ces deux formes étaient prévues pour la répartition de préparations injectables. Dorénavant, les ampoules bouteilles à col large sont préférées pour le conditionnement des solutions injectables, alors que les **ampoules à 2 pointes** sont majoritairement utilisées pour l'administration de solutions buvables. Ces dernières ne permettent pas un remplissage suffisamment « propres », pour des solutions destinées à être totalement exempt de microorganismes viables.

Le terme « ampoule » s'applique, par extension, à l'ampoule remplie de son contenu. Ainsi, une ampoule remplie d'une solution buvable sera qualifiée d' « **ampoule buvable** ».

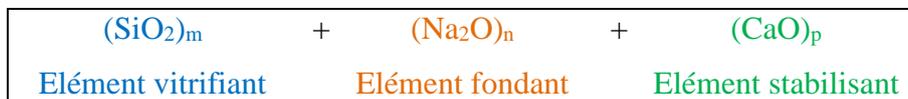
Les **ampoules buvables** sont des doses unitaires liquides, contenant des solutions destinées à être administrées par voie orale. Cette forme galénique offre une meilleure conservation, pour des solutions sensibles aux conditions environnantes. Généralement, ces solutions sont réparties par une méthode de remplissage à vide. Néanmoins, pour les substances particulièrement sensibles à l'oxydation, comme les vitamines, il est possible de procéder à un remplissage sous gaz inerte, tel que l'azote. En l'absence d'oxygène, aucun phénomène d'oxydation ne peut se produire, ce qui évite l'émergence d'un développement microbien. Une fois remplies, les ampoules buvables subissent une stérilisation, pour limiter tout risque de contamination microbiologique et également, pour vérifier leur étanchéité.

Cette forme galénique a l'avantage de mieux maîtriser les interactions contenant/contenu avec les inconvénients suivants :

- Son coût plus élevé par rapport à des conditionnements plus classiques, type flacons ou sachets.
- Lors de son ouverture, un risque de blessure pour l'utilisateur et un risque de dépôts de particules de verre dans la solution buvable. Néanmoins, la fabrication d'**ampoules autocassables** limite ce type d'incidents.
- Son poids et sa fragilité.

III. Procédé de fabrication des ampoules en verre à 2 pointes

Le verre (6) est le premier matériau de conditionnement, du fait de ses propriétés physico-chimiques avantageuses : sa dureté, sa transparence, sa stabilité, son inertie chimique et sa facilité de nettoyage. Il s'agit d'un matériau cristallin, dont la formule générale est :



En fonction de leur degré de résistance hydrolytique, il existe différentes catégories de verre, numérotées de I à IV. Plus cette numérotation est faible, plus le verre est neutre, moins il cède de composés basiques dans la solution avec laquelle il est en contact direct. Autrement dit, le verre de type I est un verre d'excellente qualité et le plus inerte vis-à-vis des solutions en contact avec lui. Afin de modifier certaines propriétés physico-chimiques du verre, il est possible de remplacer ou d'ajouter certains éléments à cette formule générale.

Exemple

Une fois remplies, les ampoules buvables sont destinées à être stérilisées. Les ampoules à 2 pointes utilisées doivent donc être suffisamment résistantes aux variations importantes de température. Par conséquent, leur conception est réalisée à partir de verres borosilicatés (verre neutre de type I), dans le but de renforcer leur inertie chimique et leur résistance.

Le verre de type I est le matériau de base pour la conception des ampoules à 2 pointes, car il résiste aux conditions de température et de pression appliquées au cours de la stérilisation.

La fabrication des ampoules en verre à 2 pointes se déroule en 5 étapes (20) (21) :

- 1- Fabrication du verre
- 2- Formation des gouttes de verre, appelées « paraisons »
- 3- Fabrication des tubes par étirage, ou cannes de verre
- 4- Traitement des tubes
- 5- Fabrication des ampoules à 2 pointes
- 6- Conditionnement des ampoules en cristallisoirs

Chacune de ces étapes est représentée dans la **Figure 9**.

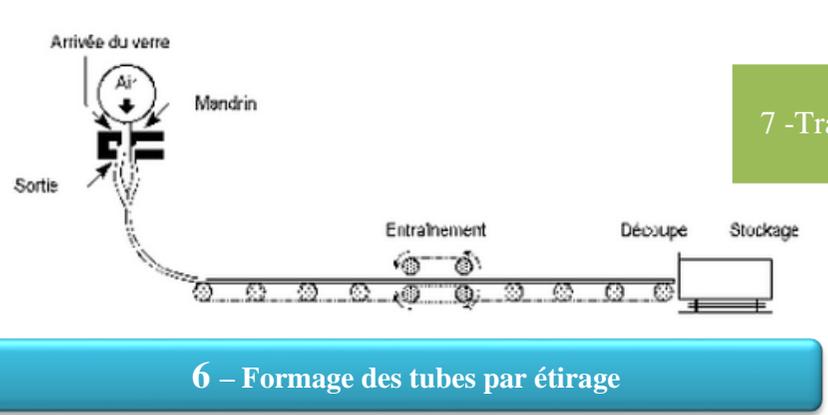
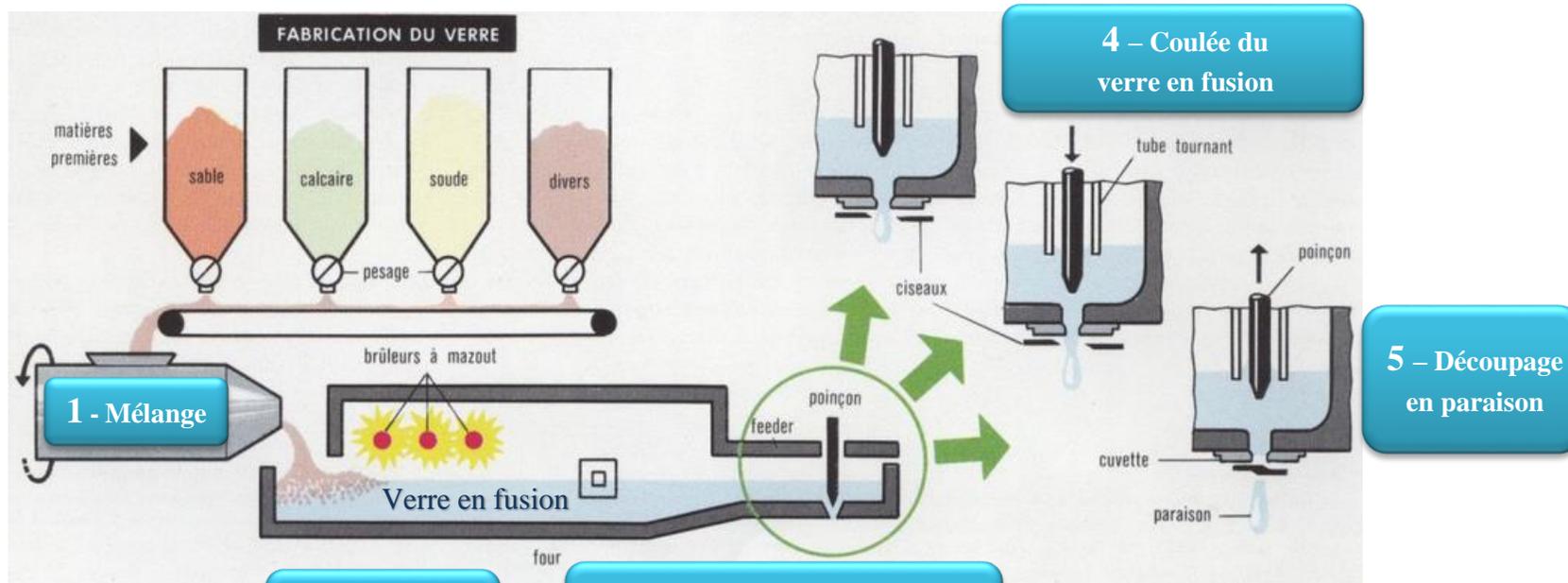


Figure 9 – Procédé de fabrication des ampoules en verre à 2 points

III.1. Elaboration du verre (1 et 2)

Dans un premier temps, le mélange vitrifiable est homogénéisé à l'aide d'un mélangeur. Cette préparation est ensuite acheminée dans une trémie, destinée à alimenter un four verrier. Le four porte le mélange poudreux à une température de 1 500°C, d'où sa transformation en une masse liquide homogène, appelé **verre en fusion**. Lorsque le verre en fusion est parfaitement homogène et suffisamment dégazé, il est acheminé dans un autre compartiment du four, nommé « **bassin de travail** ». Cette enceinte permet le refroidissement du verre en fusion, pour faciliter sa mise en forme.

III.2. Fabrication des gouttes de verre, appelées paraisons (3, 4, 5)

Une fois refroidi, le verre, encore très chaud, traverse le **feeder**. Il s'agit d'un tuyau de distribution, permettant de diminuer - à nouveau - la température du mélange. Au bout de cette canalisation, une structure mécanique permet la formation de gouttes de verre, appelées **paraisons**. Le verre possède dorénavant une dimension et une viscosité optimales, pour l'opération de formage.

III.3. Fabrication des tubes par étirage (6)

Les paraisons parviennent jusqu'à l'équipement chargé de donner au verre sa forme définitive. Ici, il s'agit de produire des **tubes étirés ou cannes de verres**. Le procédé de fabrication consiste à étirer la matière à la verticale, et est représentée sur la **Figure 9 (cf. Etape N°6)**.

III.4. Traitement des tubes étirés (7)

Une fois formés, les tubes étirés subissent des **traitements thermiques** (refroidissement brutal du verre) **ou chimiques** (traitement au sulfate d'ammonium par exemple) pour augmenter sa résistance chimique et mécanique.

III.5. Fabrication des ampoules en verre à 2 pointes (8)

Etant donné que le verre est plus résistant aux chocs, les tubes étirés peuvent être placés dans une **machine à carrousel**, sans risque de casse. L'équipement est alimenté en tubes par le haut et les ampoules à 2 pointes sont éjectées par le bas.

Le verre est chauffé à l'aide d'un chalumeau, puis étiré et enfin coupé en ampoules à l'aide d'un couteau.

Pour faciliter l'ouverture des ampoules et garantir la sécurité de l'utilisateur, les industriels ont optés pour les « **ampoules autocassables** ». Elles peuvent être conçues à l'aide des procédés de fabrication suivants : usure du verre grâce à une meule, entaille réalisée via un diamant, dépôt d'un anneau émaillé créant des tensions localisées dans le verre, etc.

III.6. Conditionnement en cristallisoirs (9)

Les ampoules sont conditionnées et rangées à la verticale dans des coffrets rectangulaires ou cristallisoirs. La capacité d'un cristallisoir dépend du volume de l'ampoule. En moyenne, il peut contenir une centaine d'ampoules.

IV. Méthode générale de remplissage et de scellage des ampoules buvables

Les méthodes de remplissage sont identiques à celles employées pour les solutions injectables, c'est-à-dire :

- le remplissage collectif sous vide ;
- et le remplissage unitaire.

Chacune de ces techniques est adaptée à une seule forme d'ampoule :

- le **remplissage collectif sous vide**, pour les **ampoules à pointes fines** ;
- et le **remplissage unitaire**, pour les **ampoules à col large**.

Comme évoqué précédemment, les solutions buvables sont généralement conditionnées sous la forme d'ampoules autocassables à 2 pointes fines. La technique sous vide est donc le seul procédé utilisable, pour la conception des ampoules buvables. Elle permet un remplissage précis des ampoules, avec un excellent rendement de production.

Le **procédé de remplissage et de scellage** des ampoules buvables se décompose en 3 temps (6) :



Figure 10 – Chronologie de la fabrication des ampoules buvables

Les ampoules vides sont placées dans des caissettes carrés, en plastique ou en acier inoxydable, appelées « cristallisoirs ». Les pointes ouvertes des ampoules sont orientées vers le haut, et les pointes fermées, vers le bas. Ces cristallisoirs sont conçus pour contenir un grand nombre d'ampoules, afin de procéder à un remplissage collectif.

1 - Remplissage des ampoules (cf. **Figure 11**) : Dans un premier temps, les cristallisoirs d'ampoules vides sont placés dans une cuve de remplissage. Ils sont ensuite retournés, dans le but de noyer toutes les pointes ouvertes dans la solution de remplissage. La cuve est mise sous-vide, suivi d'un retour à la pression atmosphérique*. Les ampoules remplies sont finalement réorientées, avec leurs pointes ouvertes vers le haut. L'enceinte peut éventuellement être mise sous vide, une nouvelle fois, dans le but d'évacuer les gouttes résiduelles situées dans les pointes ouvertes. Pour que le remplissage soit parfaitement homogène, il est impératif que le diamètre du corps des ampoules soit identique d'une ampoule à l'autre.

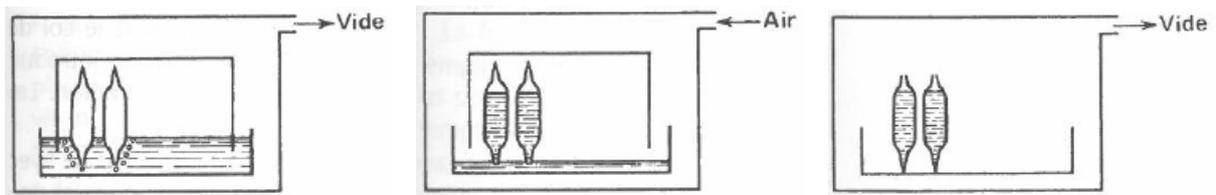


Figure 11 – Remplissage des ampoules (6)

*Remarque : dans le cas de solutions buvables facilement oxydables, il est possible de casser le vide à l'aide d'un gaz neutre, tel que l'azote ou le gaz carbonique.

3 - Lavage des pointes : à la suite du remplissage, les pointes sont recouvertes de gouttes de solutions résiduelles. Si elles ne sont pas suffisamment propres lors du scellage, les gouttelettes brûleraient et risqueraient d'altérer l'aspect de l'ampoule. Pour éviter cela, les pointes ouvertes sont lavées soit par un système de pulvérisation d'eau, soit par un jet de vapeur.

4 – Scellage des pointes : la fermeture des ampoules est réalisée par un scellage à la flamme. Il peut être réalisé à la main, en utilisant un chalumeau ou automatiquement, en traversant une rampe de chalumeaux, préalablement réglée par un opérateur (longueur et finesse de la flamme). Seules les pointes de faible diamètre peuvent être scellées de cette manière. C'est pourquoi, ce procédé est uniquement réservé aux ampoules à pointes fines.

L'appareillage utilisé pour cette méthode de remplissage a l'avantage d'être très robuste, et possède une cadence de production élevée, puisque des dizaines de milliers d'ampoules peuvent être générées en une heure.

Néanmoins, il faudra être particulièrement vigilant au **lavage externe** des ampoules, et mettre en place un système de nettoyage efficace, en bout de ligne. Etant données que les ampoules baignent dans la solution de remplissage, il est possible qu'elles soient collantes. Ce point doit donc faire l'objet de contrôles réguliers, en cours de production.

Au niveau des cuves de remplissage, le réglage du vide doit être effectué avec précision, pour que la contenance des ampoules soit uniforme. Le volume extractible doit également être fréquemment mesuré, en cours de production.

Une fois remplies, les ampoules sont acheminées jusqu'à l'autoclave. L'objectif est de procéder à une stérilisation, et également de vérifier l'étanchéité des ampoules. Si elles ne sont pas correctement scellées, elles se vident de leur contenu lors du cycle de stérilisation.

V. La stérilisation

La **stérilisation** est un processus permettant la destruction de micro-organismes viables.

Il existe de nombreux procédés de stérilisation, pouvant être classés :

- Soit dans les **méthodes appliquées au produit dans son conditionnement définitif**
Exemple : la stérilisation des ampoules remplies.
- Soit dans les **méthodes de préparations aseptiques**. Ces dernières sont envisagées lorsque l'application des méthodes précédentes est impossible.
Exemple : filtration stérilisante puis procédé de fabrication aseptique.

Quel que soit la méthode choisie, elle doit être validée, afin de prouver son efficacité. Si le procédé choisi est suffisamment performant alors il permet d'obtenir un produit stérile et conforme aux **essais de stérilité** de la Pharmacopée Européenne. Ces essais sont uniquement réalisés sur quelques échantillons et les résultats obtenus permettront de conclure sur la conformité du lot. Néanmoins, ces essais ne sont pas obligatoires pour la libération du lot. Il est possible de procéder à une libération dite « paramétrique », c'est-à-dire basée sur l'analyse des données issues de la stérilisation.

Exemple

Les valeurs de température et de pression enregistrées au cours du cycle de stérilisation

C'est pourquoi, les B.P.F insistent sur le fait que la validation des procédés de stérilisation est impérative. Généralement, elle est réalisée annuellement, ou lors de modifications majeures risquant d'influencer la qualité de la stérilisation.

Exemple

Modification de la température ou de la durée du cycle
Changement d'équipement

V.1. Les différents procédés de stérilisation

1 - Stérilisation par la chaleur (2) (6) (22):

- ➔ La stérilisation par la chaleur humide est choisie en première intention grâce à :
- Son fort pouvoir destructeur sur des microorganismes très résistants, tels que les prions,
 - Sa faible toxicité.

Ce procédé est mis en œuvre au sein d'un autoclave. Cet appareillage est équipé de capteurs, chargés d'enregistrer les paramètres de température et de pression tout au long du cycle de stérilisation. Ce cycle se déroule en 3 étapes, que nous détaillerons dans le paragraphe « V.3. La stérilisation par la vapeur d'eau ». La chambre de stérilisation est d'abord mise sous-vide, puis chauffée par injection de vapeur d'eau sous-pression, jusqu'à atteindre une température de 121°C. Le cycle de stérilisation se déroule ensuite pendant 15 minutes. Il s'agit des paramètres standards, généralement utilisés pour la stérilisation par la chaleur humide. Néanmoins, il est possible de les modifier, à

condition d'avoir démontré leur efficacité. La vapeur d'eau saturante a l'avantage de pénétrer facilement à travers les récipients étanches, et il s'agit de la méthode de référence pour les solutions aqueuses.

→ **Stérilisation par la chaleur sèche** : cette méthode est réalisée au sein de stérilisateurs de type Poupinel, dont le fonctionnement est comparable à celui des fours à chaleur tournante. De l'air est propulsé sur des résistances, puis l'air chaud est dispersé par l'intermédiaire de ventilateurs placés dans la chambre de stérilisation. Selon les B.P.F, ces équipements doivent être équipés d'un filtre HEPA, pour maintenir une surpression et empêcher l'entrée d'air non stérile. Contrairement à la vapeur d'eau, l'air est un très mauvais conducteur thermique. La chaleur se diffuse difficilement au sein du récipient final, d'où un temps de chauffage important. Les produits risquent d'être altérés, ce qui provoque des modifications de leurs caractéristiques organoleptiques (changement de couleur, d'odeur ou de goût). Par conséquent, la stérilisation par la chaleur sèche est contre-indiquée pour les liquides. En revanche, elle est recommandée pour la stérilisation (+180°C) ou la dépyrogénéisation (+250°C à 350°C) d'objets thermorésistants, tels que les matériels métalliques ou les récipients en verre.

2 - Stérilisation par les rayonnements (2) (6) (22)

La radio-stérilisation est effectuée à partir de rayonnements β ou γ . Les rayons β proviennent d'un accélérateur d'électrons, tandis que les rayons γ sont issus d'un radioélément, émettant des radiations γ , comme le cobalt 60. Ces derniers ont la particularité d'être très bactéricides et extrêmement pénétrants. Si ces propriétés ne sont pas maîtrisées, cela peut être particulièrement dangereux. De plus, ce procédé est capable d'altérer les propriétés physico-chimiques de matériaux, tels que le verre, certains plastiques ou polymères, et elle est contre-indiquée pour la stérilisation des solutions aqueuses, dont l'exposition entraîne la formation de radicaux libres. Cette méthode de stérilisation n'est donc envisagée qu'en 2^{ème} intention, pour les matériaux thermosensibles, et compatibles aux radiations ionisantes.

Elle se déroule de la manière suivante : les unités à stériliser sont placées dans des cartons, équipés de capteurs ou de films dosimétriques. Ces films sont destinés à évaluer la quantité d'énergie réellement reçue par la substance à stériliser. Généralement, la dose recommandée est de 25 kGray. Des indicateurs biologiques sont également répartis au sein de l'enceinte d'irradiation, pour vérifier l'efficacité du cycle.

3 – Stérilisation par gaz (2) (6) (22)

La stérilisation par gaz est effectuée en dernier recours, lorsqu'aucun autre procédé n'est utilisable. Cela s'explique par des risques liés à leur utilisation difficilement maîtrisables, et par une toxicité plus ou moins importante chez l'homme.

Son efficacité dépend :

- De la concentration et de la quantité de gaz utilisée ;
- Du nombre et du type de germes à éliminer ;
- De la nature et de la quantité des récipients ;
- Du temps de contact avec les micro-organismes à détruire ;
- Des conditions d'hygrométrie, de température et de pression au sein de la chambre de stérilisation.

Le gaz le plus fréquemment utilisé est l'oxyde d'éthylène. Celui-ci doit être manipulé avec précautions car il forme un mélange explosif avec l'air ambiant et est responsable d'effets indésirables graves, chez l'homme. Chaque cycle de stérilisation est réalisé dans une enceinte close et étanche, conduite aux conditions de température, d'humidité et de pression requises. Ces paramètres sont enregistrés et tracés dans le dossier de lot. Il est ensuite impératif de procéder à l'élimination du gaz stérilisant dans une enceinte ventilée. C'est l'étape critique du procédé, dont le but est d'aboutir à un taux de gaz résiduel n'excédant pas la limite de 2 ppm. Au vue des risques d'explosions et de toxicité, l'étape de désorption doit être validée. Ce procédé est essentiellement réservé à la stérilisation des dispositifs médicaux thermosensibles. Néanmoins, son usage tend à être remplacé par le peroxyde d'hydrogène.

La stérilisation au peroxyde d'hydrogène se déroule au sein d'une enceinte close mise sous-pression, à basse température (50°C). Le gaz est vaporisé, puis excité en milieu humide par un champ électrique, d'où la génération d'un gaz sous forme plasma. Celui-ci est constitué de molécules de gaz chargées, dont des radicaux libres provoquant l'élimination des micro-organismes. Contrairement à l'oxyde d'éthylène, aucun résidu toxique n'est produit et l'étape d'élimination du gaz n'est pas nécessaire, d'où une durée du processus relativement courte (1 à 2H contre plusieurs jours pour l'oxyde d'éthylène). Cette méthode a aussi l'avantage de détruire efficacement les micro-organismes très résistants, tels que les spores.

4 – Filtration stérilisante (2) (6) (22)

Cette technique est uniquement réservée à la stérilisation des fluides thermosensibles. Contrairement aux procédés de stérilisation dans un conditionnement définitif, la filtration est une opération risquée car il est difficile d'obtenir un produit parfaitement stérile. Pour améliorer ses performances, il est conseillé d'effectuer une préparation aseptique du produit, en amont de la filtration. Cela consiste à filtrer chacun des constituants, avant de procéder à leur mélange. La filtration stérilisante se déroule ensuite de la manière suivante :

- 1- La préparation passe à travers un **préfiltre**, ce qui permet d'éviter une obturation prématurée du filtre stérilisant.
- 2- La **filtration stérilisante** est exécutée à l'aide de « filtres en profondeur », ou de « filtres membranes », dont les pores ont un diamètre inférieur ou égal à 0,22 µm. Les bactéries sont arrêtées puisque leur diamètre varie de 1 à 10 µm. Néanmoins, cette technique est incapable d'éliminer les virus et les mycoplasmes, dont les diamètres sont de l'ordre du nanomètre.
- 3- Une **seconde filtration** est réalisée, à proximité du point de répartition.

- 4- Pour les filtres en profondeur, il est recommandé de placer un **filtre anti-voltigeur**, pour éliminer les éventuels résidus de fibres. Pour empêcher ces relargages, il est obligatoire de vérifier l'intégrité des filtres, à intervalles de temps réguliers.
- 5- Si possible, la filtration stérilisante est complétée par une stérilisation par la chaleur humide. Néanmoins, il faudra être vigilant dans le choix des paramètres de stérilisation, pour ne pas altérer les constituants du mélange.
- 6- Le filtrat est finalement recueilli dans des récipients stériles.

La porosité des filtres peut évoluer avec le temps, d'où des conséquences sur le débit de filtration. Ce point doit donc être régulièrement contrôlé, pour conserver un débit constant. De plus, la filtration stérilisante requiert l'enregistrement de la durée de filtration, et de la différence de pression en amont et en aval du filtre. Ces paramètres doivent obligatoirement figurer dans le dossier de lot.

V.2. *Choix d'un procédé de stérilisation adapté aux ampoules buvables*

Le choix du procédé de stérilisation dépend :

- Du **produit** : contamination initiale au cours de manipulations antérieures à la stérilisation, caractéristiques du produit (pH, teneur en eau, viscosité, etc), stabilité des éléments constituant le produit vis-à-vis de la technique choisie (chaleur, gaz ou radiations), température initiale du produit.
- Du **conditionnement définitif** : nature de l'emballage, capacité de pénétration de la chaleur à travers l'emballage.
- Du **procédé** : température initiale des ampoules introduites dans l'autoclave, disposition de la charge, durée et température du cycle.

Dans le cas des ampoules buvables, les récipients utilisés (en verre de type I) sont suffisamment résistants pour être exposés à de fortes températures. Si aucun des constituants du mélange n'est thermosensible, alors la stérilisation par la chaleur doit être envisagée en première intention. Néanmoins, la stérilisation en atmosphère sèche nécessite un temps d'exposition plus important, pour obtenir la même efficacité qu'en atmosphère humide. Plus le temps d'exposition est élevé, plus le risque de détériorer les substances en solution est grand. Pour éviter la modification des caractéristiques organoleptiques, le traitement par la chaleur sèche est déconseillé pour le traitement des liquides. Pour les ampoules buvables, le procédé de stérilisation le plus adapté est donc la stérilisation par la chaleur humide.

V.3. *La stérilisation par la vapeur d'eau*

A la fin du XIX^e siècle, l'émergence de la microbiologie contribue à l'essor de la stérilisation. Les travaux de Louis Pasteur consistent à limiter l'apparition d'infections post-opératoires, grâce à l'utilisation d'un matériel parfaitement propre et stérile. Pour cela, il développe les premiers équipements de stérilisation, en collaboration avec son élève Charles

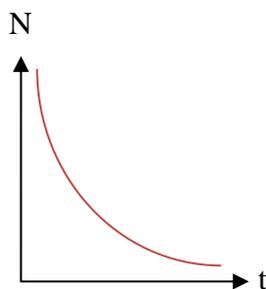
Chamberland, et le premier appareil à pression de vapeur d'eau, appelé autoclave, voit le jour en 1879. Très tôt, ce procédé est reconnu comme étant la méthode de choix, et Underwood perfectionne le principe de fonctionnement des autoclaves, dont la configuration est très proche de ceux actuellement utilisés par les industriels. (23)

1 – Facteurs influençant l'efficacité de la destruction thermique

L'efficacité du procédé de stérilisation dépend (22) :

- De la **population microbienne** : du type de micro-organismes à détruire et de sa forme (végétative ou sporulée). Tous les germes ne possèdent pas la même sensibilité à la chaleur. Les formes sporulées sont plus résistantes que les formes végétatives, car leurs caractéristiques morphologiques les protègent davantage des agressions extérieures. Des disparités sont également observées entre les espèces. Par exemple, *Mycobacterium tuberculosis* est un germe très résistant à la chaleur contrairement à la majorité des bactéries. Certaines espèces très résistantes ont d'ailleurs été sélectionnées pour évaluer les performances des procédés, comme *Bacillus Stearothermophilus* pour la stérilisation par la chaleur humide et *Bacillus Tuberculosis*, pour la chaleur sèche.

- Du **degré de contamination initiale** : selon la cinétique de destruction microbienne (cf. **Figure 12**), l'élimination d'une population de micro-organismes suit une loi exponentielle décroissante, en fonction du temps, dont l'équation est :



$$N = N_0 \times e^{-kt}$$

Tel que : N, le nombre de germes survivant au temps t ;
N₀, le nombre de micro-organismes initialement présents ;
k, la constante de vitesse ;
t, le temps d'exposition exprimé en minutes.

Figure 12 - Représentation exponentielle de la cinétique de destruction microbienne

Cette courbe exponentielle met en évidence 2 informations :

- 1- Plus la population initialement présente est faible, plus le temps nécessaire à son élimination est faible, et plus la stérilisation sera efficace.
- 2- L'élimination de 100% des germes présents en suspension est impossible, puisque la courbe tend vers zéro, sans jamais l'atteindre. Ainsi, nous ne parlerons pas d'une quantité restante mais d'une probabilité de survie. Il s'agit du Niveau d'Assurance de Stérilité, c'est-à-dire le degré d'assurance avec lequel un lot entier est rendu stérile par un procédé donné. Actuellement, le Niveau d'Assurance de Stérilité est de 10⁻⁶, selon les B.P.F. Autrement dit, il y a une chance de retrouver une unité non-stérile parmi le million d'unités stérilisés.

- Des paramètres choisis pour la stérilisation : **temps d'exposition**, conditions de **température** et de **pression**

La cinétique de destruction microbienne peut également être représentée par une courbe logarithmique (cf. **Figure 13**) dont la formule est :

$$\log \frac{N}{N_0} = kt$$

Sur ce graphique, il est possible de déterminer le temps de réduction décimale, D_t , exprimé en minutes. Il s'agit de la durée nécessaire pour détruire 90% des germes initialement présents en solution, à une température T donnée. Cette valeur est propre à un organisme et correspond au temps nécessaire pour diminuer la population d'1 facteur de 10.

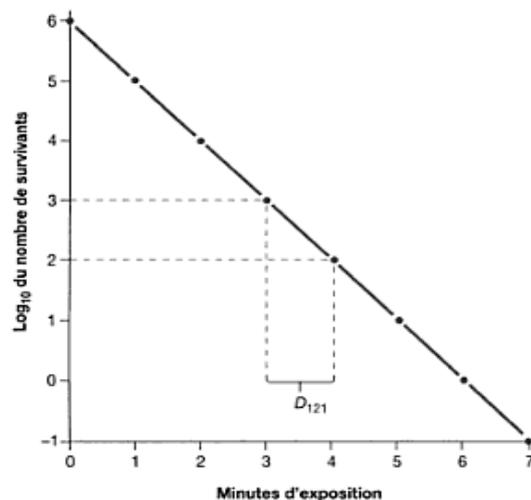


Figure 13 – Représentation logarithmique de la cinétique de destruction microbienne (20)

A partir du temps de réduction décimale D_t , il est possible de déterminer la thermo-résistance d'un micro-organisme, c'est-à-dire la valeur z. Il s'agit de l'augmentation de température requise pour abaisser la valeur de destruction décimale (D_t) de $1/10^{\text{ème}}$ (cf. **Figure 14**).

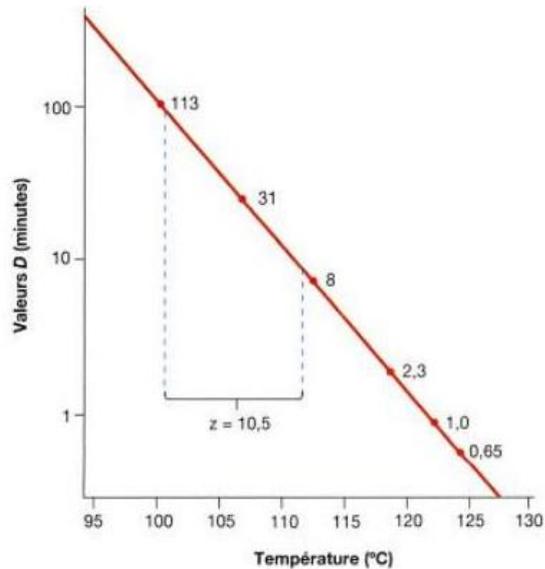


Figure 14 – Courbe de résistance thermique (20)

Finalement, pour évaluer l'efficacité thermique d'un procédé de stérilisation, on détermine la valeur stérilisatrice F_t , à une température spécifique, à partir du graphique représentant le cycle de stérilisation (cf. **Figure 18**). Il s'agit du temps nécessaire pour détruire une population microbienne donnée.

- De l'**environnement** dans lequel les germes sont présents : un milieu acide ou alcalin accélère la destruction des micro-organismes. En revanche, la matière organique en solution protège les germes à éliminer (par exemple, les biofilms) ;
- Du **procédé de stérilisation choisi** : la chaleur humide est plus efficace que la chaleur sèche.

2 – La stérilisation par la vapeur d'eau saturée

Au-delà de son point d'ébullition, l'eau se transforme en vapeur. En fonction des conditions de température et de pression, nous distinguons 3 formes de vapeur (cf. **figure 15**) :

- La **vapeur humide**, c'est-à-dire de la forme contenant des fines gouttelettes d'eau à l'état liquide.
- La **vapeur saturée** (ou vapeur « sèche ») : cet état est obtenu lorsque l'état liquide et gazeux sont en parfait équilibre. Il est représenté par la courbe de vapeur d'eau saturée, en rouge, sur le graphique de la **Figure 15**. Lorsque ce type de vapeur est en contact avec une surface plus froide, elle se condense instantanément.
- La **vapeur surchauffée** : celle-ci est générée lorsque les conditions de température et de pression de la droite de saturation sont dépassées.

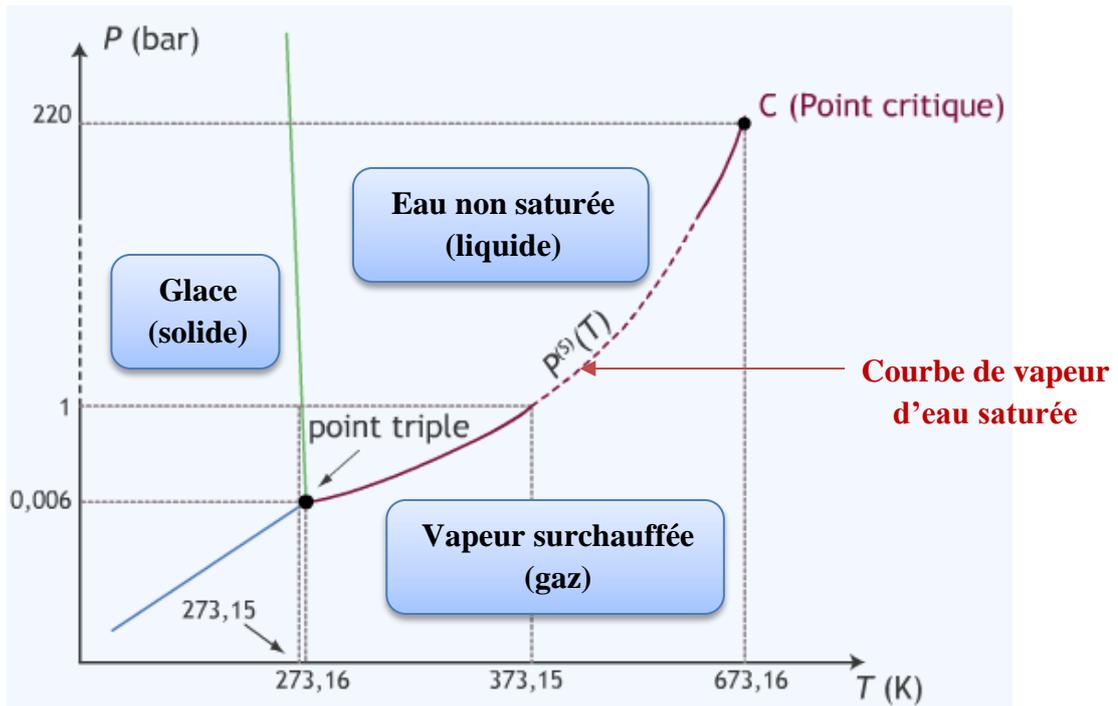


Figure 15 - Diagramme de phase de l'eau (graphique non à l'échelle) (24)

La vapeur d'eau saturée est idéale pour la stérilisation par la chaleur humide. En tant que gaz stérilisant, elle entraîne la coagulation, puis l'hydrolyse des protéines bactériennes. Le métabolisme des bactéries ne s'effectue plus correctement, ce qui provoque leur destruction.

Ce procédé a l'avantage d'être fiable, non-toxique, rapide, peu onéreux et d'être efficace sur les spores. Par conséquent, il doit être envisagé en première intention, si le produit ou le matériau à stériliser n'est pas thermosensible.

La stérilisation peut être réalisée au sein des équipements suivants (23) :

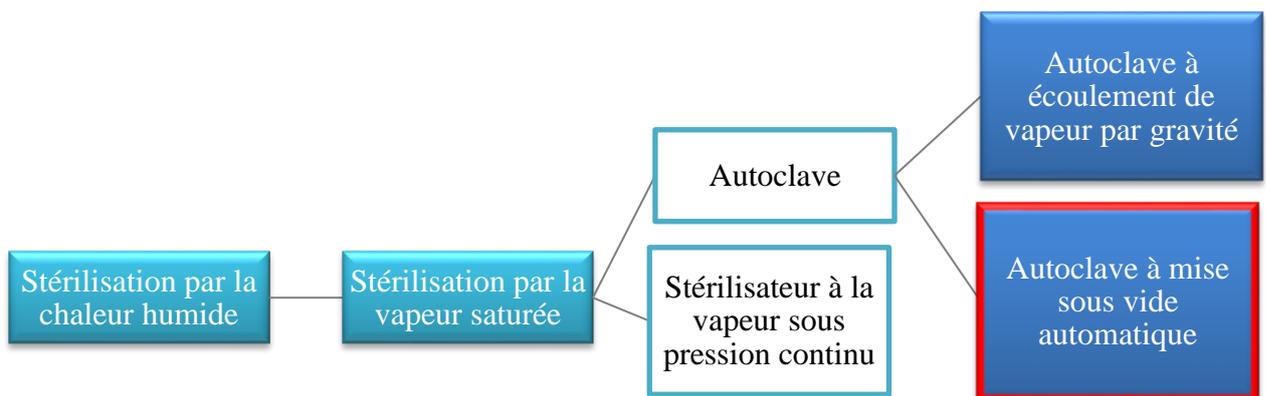


Figure 16 – Les différents équipements utilisés pour la stérilisation par la chaleur humide

Ici, nous nous intéressons à l'autoclave et plus spécifiquement, à l'**autoclave à mise sous-vide automatique**. Nous n'exposerons pas le principe de fonctionnement de l'autoclave à écoulement de vapeur par gravité, car l'évacuation de l'air – effectuée pendant la phase de

prétraitement – est incomplète. Ce type d'autoclaves n'est actuellement plus utilisé, au vue des exigences de stérilité actuelles, mentionnées dans les B.P.F.

3 – Description d'un autoclave à vapeur saturée

Un autoclave est constitué des éléments suivants (25) :

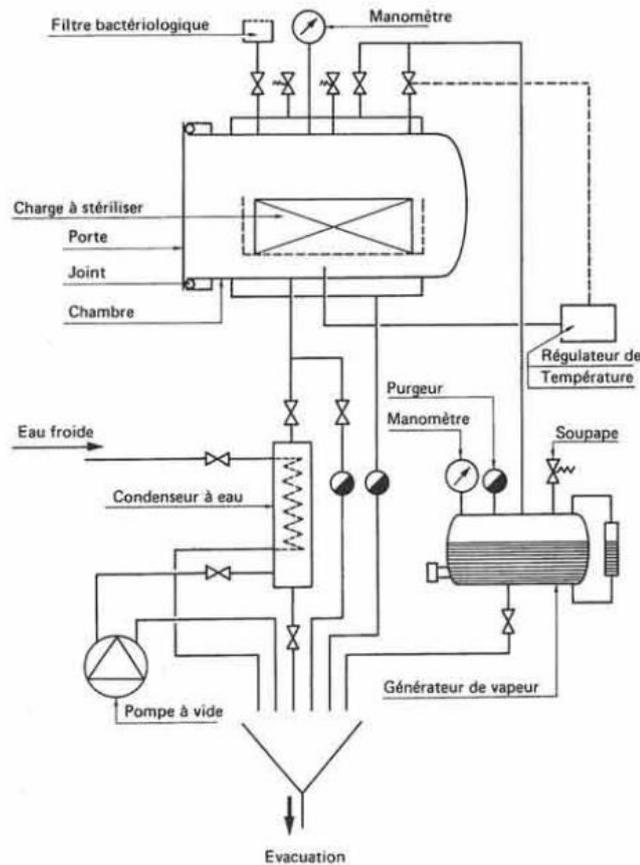


Figure 17 – Constitution d'un autoclave (25)

- Une **chambre de stérilisation** cylindrique ou rectangulaire en acier inoxydable, équipée de **rails** au sol, pour recevoir les chariots contenant les ampoules remplies. Les parois de cette chambre peuvent être simple ou double et doivent être capable de résister aux pressions mises en œuvre ;
- Une **porte sécurisée** simple ou double, munie d'un **joint d'étanchéité** ;
- Une **pompe-à-vide** permettant la mise sous vide de l'enceinte, afin d'optimiser le processus de stérilisation ;
- Un **système de purge** pour l'évacuation d'air, d'eau ou de vapeur ;
- Une **admission de vapeur**, provenant d'un système générateur de vapeur ;
- Une **entrée d'air** munie d'un **filtre bactériologique** pour éviter la pénétration d'air contaminé dans l'autoclave ;
- Des **souppes de sécurité** pour éviter les surpressions (risque d'explosion) ;

- Un **système de chauffage** électrique ou via l'injection de vapeur d'eau dans l'enveloppe de la chambre de stérilisation, si sa paroi est double ;
- Un **système de ventilation**, permettant une dispersion homogène de la vapeur, au sein de l'enceinte de stérilisation ;
- Des **instruments de mesure**, pour visualiser et enregistrer les conditions de température et de pression tout au long du cycle de stérilisation. Généralement, ils sont placés dans les zones critiques de la chambre de stérilisation. Par exemple, le thermomètre est placé à proximité du système d'évacuation de la vapeur, dans la « zone froide », où la stérilisation risque d'être la moins efficace.
- Un **système informatisé** relié au tableau de commande, pour la programmation et l'enregistrement des cycles.

4 – Déroulement d'un cycle

Une fois remplis, les cristallisoirs d'ampoules sont disposés sur des chariots en acier inoxydable, puis transportés jusqu'à l'autoclave, avant d'être chargés dans la chambre de stérilisation. Le plan de chargement doit être suffisamment espacé, pour homogénéiser la dispersion de la vapeur d'eau. Chaque unité subira donc un traitement thermique identique, quel que soit sa disposition dans l'autoclave.

Les opérateurs (habilités et formés à l'autoclavage) ferment les portes de l'enceinte, et activent le démarrage d'un nouveau cycle de stérilisation. Le cycle d'un autoclave à vapeur saturante se déroule systématiquement en 3 phases (26) (27) :

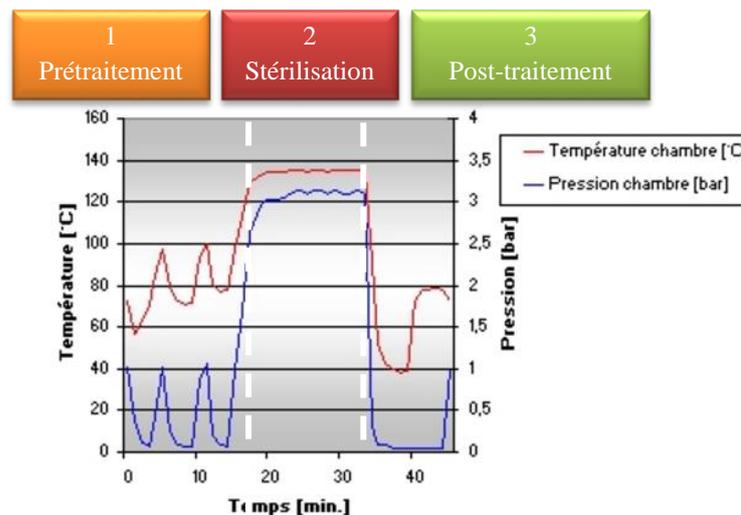


Figure 18 - Diagramme d'un cycle de stérilisation à la vapeur saturée sous-pression

La **phase de pré-traitement** consiste à évacuer tout l'air présent dans la chambre de stérilisation et à chauffer progressivement la charge à stériliser.

La mise sous-vide est réalisée à l'aide de la pompe à vide, reliée à l'équipement. Pour améliorer la répartition homogène de la vapeur et ainsi, optimiser l'efficacité du procédé, l'étape de mise sous-vide est primordiale. Elle évite la formation de bulles d'air, empêchant la dispersion de la vapeur d'eau, et permet d'obtenir une corrélation entre les valeurs de température et de pression, comme le montre la **Table de Regnault** ci-dessous (cf. **Tableau 3**).

Tableau 3 – Extrait de la table de Regnault

| Température (°C) | Pression (bars abs.) |
|------------------|----------------------|
| 100 | 1,013 |
| 101 | 1,050 |
| 102 | 1,088 |
| 103 | 1,127 |

Le chauffage est réalisé de façon progressive, par l'injection de vapeur d'eau dans l'enveloppe entourant l'enceinte ou par un système de chauffage électrique. En parallèle, de la vapeur d'eau stérile est introduite, puis ventilée dans la chambre de stérilisation. Au contact d'une surface plus froide - comme celle des ampoules - elle finit par se condenser.

Pour améliorer la pénétration de la vapeur, il est possible de renouveler ces étapes de manière alternée

Lorsque les barèmes de température et de pression sont stables, la **stérilisation** peut démarrer, pendant une durée spécifique. Le temps d'exposition doit être suffisamment long, pour que la vapeur d'eau réalise son effet microbicide, et pour atteindre un Niveau d'Assurance de Stérilité (N.A.S) suffisant, c'est-à-dire de 10^{-6} . Pour accélérer la destruction des micro-organismes, cette étape se déroule sous-pression. Les barèmes de stérilisation généralement utilisés sont les suivants :

Conditions de référence pour la préparation de médicaments stériles : 121°C – 15 min.

Conditions de référence pour le matériel non thermosensible : 134°C – 10 min.

La difficulté est de trouver un temps d'exposition adapté pour respecter un N.A.S conforme, mais ne risquant pas d'altérer la charge à stériliser.

La **phase de post-traitement** ne doit pas être trop brutale pour ne pas abimer les ampoules (risque de casse si le verre est soumis à de brusques variations de température). Le refroidissement et le retour à la pression atmosphérique sont effectués progressivement. Dans un premier temps, le vide au sein de la chambre est encore plus important. Cela facilite l'évacuation de la vapeur d'eau, ainsi que le séchage des ampoules. Plus la quantité de vapeur diminue, plus la température au sein de l'enceinte décroît. Pour finir, de l'air filtré pénètre dans la chambre de stérilisation, d'où un rétablissement de la pression atmosphérique.

Tout au long du cycle, les barèmes sont enregistrés par l'intermédiaire de sondes de température et de pression. Leurs mesures doivent être fiables et précises. Pour s'en assurer, celles-ci sont étalonnées tous les ans.

5 – Contrôle de la stérilisation

Afin de pouvoir procéder à la libération des produits stérilisés, il est impératif d'avoir réalisé les contrôles suivants (6) (22) :

- **Contrôle physique** : la durée du cycle de stérilisation, ainsi que ses conditions de température et de pression sont vérifiées sur un graphique, automatiquement imprimé par l'autoclave, à la fin du processus. Il s'agit d'un contrôle de routine réalisé pour tous les lots stérilisés.
- **Contrôle chimique** : des indicateurs physico-chimiques sont disposés dans la chambre de l'autoclave. Il s'agit de rubans adhésifs dont la couleur varie lorsqu'ils sont exposés à la vapeur d'eau. Ce type d'indicateurs ne fournit aucune information sur le pouvoir pénétrant de la chaleur, et par conséquent sur son efficacité. Néanmoins, il prouve que la vapeur d'eau est correctement générée par l'autoclave et qu'elle est de bonne qualité.
- **Contrôle biologique** : des indicateurs contenant des germes de *Geobacillus Stearothermophilus* (forme sporulée) ou de *Bacillus Stearothermophilus* (forme végétative) sont répartis dans l'autoclave afin d'évaluer la pénétration et l'efficacité de la vapeur d'eau saturée. Ils sont uniquement utilisés lors de la validation du procédé et lors de la qualification de l'autoclave.

6 – Contrôles supplémentaires

A la suite du cycle de stérilisation, il est possible de contrôler, à nouveau, l'étanchéité des ampoules. Les méthodes employées sont les suivantes :

- **Ampoules placées dans un bain froid coloré** : si les ampoules changent de couleur, alors elles ne sont pas correctement scellées.
- **Mesure de la conductivité** au sommet de l'ampoule.
- **Observation microscopique automatique** des pointes.

Si les ampoules produites sont parfaitement conformes, alors elles sont mises sur chevalets et emballées, avant d'être encartonnées puis mises sur palettes.

VI. L'emballage

La ligne de conditionnement secondaire est constituée d' :

- Un équipement de mise sur chevalet ;
- Une étuyeuse pour la mise en étui ;
- Et d'une encartonneuse

C. Conclusion

La production des ampoules buvables est un processus particulièrement complexe, dont la mise en place nécessite la participation de l'Assurance Qualité. Il est l'œil du consommateur au sein d'une entreprise. Son expertise apporte un regard critique, ainsi qu'une vision systémique au projet, afin de n'omettre aucun élément susceptible d'être indispensable à cette nouvelle ligne. Pour cela, il met en application l'ensemble des méthodes et des outils, exposés dans cette partie théorique.

PARTIE II : APPROCHE PRATIQUE : L'ASSURANCE QUALITE, ACTEUR MAJEUR LORS DE LA MISE EN PLACE D'UNE NOUVELLE LIGNE D'AMPOULES BUVABLES ET DEMARCHE D'AMELIORATION CONTINUE

A. Introduction

En 2013, le groupe a décidé de ne plus sous-traiter la fabrication des ampoules buvables, et d'intégrer ce processus au sein de son unité de production, et plus spécifiquement au sein du pôle liquide/pâteux.

Cela nécessite un réaménagement des locaux existants et l'arrivée de nouveaux équipements. Pour y parvenir, le projet démarre par l'élaboration d'un groupe de travail, dans lequel l'Assureur Qualité possède un rôle majeur. Avec ses collaborateurs (Production, Maintenance, R&D, etc), il organise l'implantation de ce nouveau processus, en fonction des exigences règlementaires, et des risques potentiels liés au procédé, jusqu'à ce que la ligne soit opérationnelle.

L'aboutissement de ce projet provoque une augmentation du nombre et de la complexité des processus utilisés. Par conséquent, la démarche d'amélioration continue est de plus en plus présente et les activités de l'Assurance Qualité s'intensifient. Dans un souci d'harmonisation des pratiques et dans une démarche d'amélioration continue plus que nécessaire, il agit, en soutien de la production, afin d'obtenir des ampoules d'une qualité satisfaisante ainsi qu'un procédé de fabrication performant.

Dans cette seconde partie, nous exposerons la démarche à suivre pour l'installation de cette future ligne de production. Nous insisterons sur le fait que l'Assurance Qualité est omniprésent tout au long de ce projet et que l'ensemble de ses missions sont indispensables pour que cette réorganisation soit une réussite dans l'immédiat, et également à plus long terme, grâce à sa démarche d'amélioration continue.

B. Etude de faisabilité industrielle

Les matières premières et les articles de conditionnement nécessaires à la fabrication des ampoules buvables ont auparavant été validés par le service R&D et le choix du processus de production a déjà été défini. Le projet démarre donc par une étude de faisabilité industrielle (26) (28).

Cette étude est une démarche structurée dont le principal objectif est de déterminer une implantation optimale de la future ligne de production des ampoules buvables. Il s'agit d'un compromis entre :

- les revendications du groupe de travail ;
- les ressources préexistantes ;
- les besoins humains, matériels, et organisationnels à prendre en compte pour que l'objectif soit réalisable ;
- et le budget réservé à sa réalisation.

Les résultats de cette étude sont ensuite transmis à la direction, qui décidera de la faisabilité ou non du projet.

I. Elaboration d'un groupe de travail

Pour tout projet, il convient de créer un groupe de travail, regroupant tous les services concernés par sa mise en œuvre. Son organisation est indépendante de la hiérarchie de l'entreprise et existe dès le lancement du projet, jusqu'à sa réalisation complète.

Ici, l'objectif est d'implanter un procédé de fabrication fiable et capable de produire des ampoules buvables conformes aux spécifications internes et aux attentes du consommateur. Par conséquent, la composition du groupe de travail est la suivante (cf. **Figure 19**) :

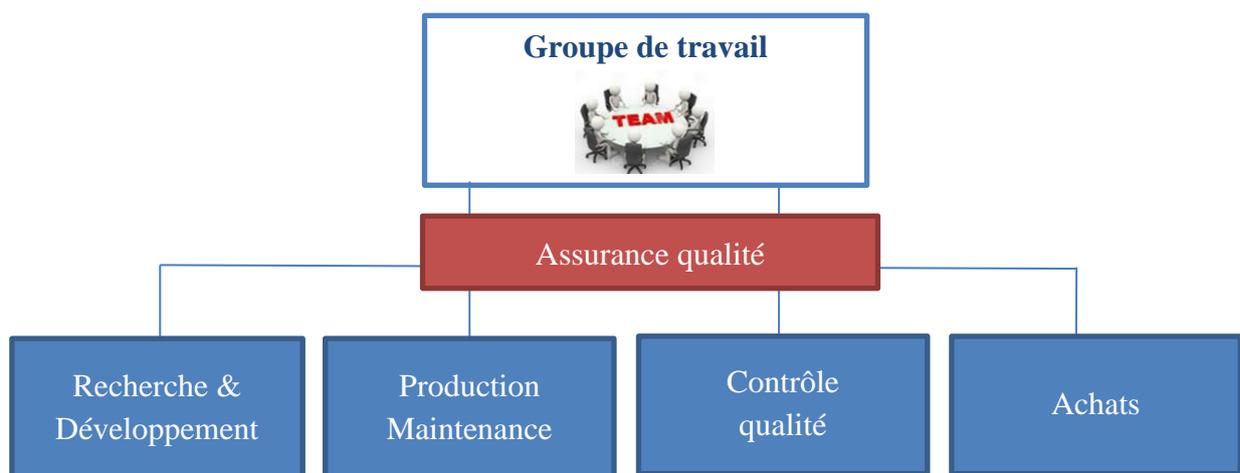


Figure 19 – Constitution du groupe de travail

Ce groupe pluridisciplinaire doit appréhender tous les changements entraînés par l'implantation de ce nouveau processus. Chaque service possède un rôle spécifique, dépendant de son niveau de connaissances et de compétences dans un domaine précis.

Exemple

La production est chargée de choisir les futurs équipements chargés de la fabrication des ampoules buvables, en collaboration avec le service des Achats.

L'**Assurance Qualité** est le pivot entre les différents services faisant partis du groupe de travail (Production, Maintenance, etc.). Son rôle est :

- de **piloter** l'implantation de la ligne « ampoules buvables », en fonction des moyens mis à disposition par la direction et des revendications de chaque service.
- d'**apporter une dimension systémique** au projet, c'est-à-dire de prendre en compte tous les éléments impactant sur son avancement.
- d'**anticiper** l'apparition de non-conformités et de les éviter via la mise en place d'actions préventives.

Il doit faire preuve de flexibilité pour satisfaire les besoins de tous les partis concernés par cette nouvelle organisation, tout en étant intransigeant sur les éléments pouvant impacter sur la qualité du produit.

II. Recueil des données de bases

Cette étape est primordiale car elle met en évidence les éléments existants pouvant être exploités pour la future implantation (par exemple, des boxes de fabrication non utilisés), mais également les modifications à apporter pour que le projet soit réalisable (par exemple, l'absence d'arrivée d'eau dans la zone de production correspondant à l'emplacement de l'autoclave).

En fonction de ces données, il est ensuite possible de réfléchir à la future organisation du flux de production.

III. Organisation du flux de production

Selon les B.P.F, les équipements doivent être disposés suivant l'ordre logique des opérations de production effectuées, c'est-à-dire (cf. **Figure 20**) :

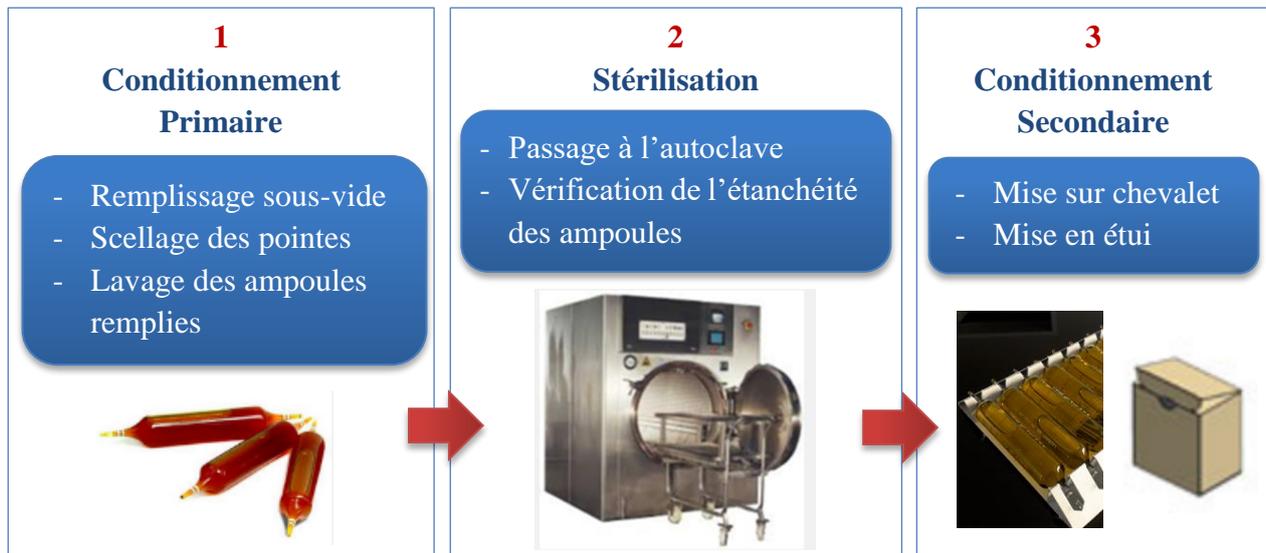


Figure 20 – Chronologie de la production des ampoules buvables

La difficulté est d'obtenir un flux de matière « linéaire », sans retour en arrière, en fonction des contraintes occasionnées par les locaux préexistants.

IV. Agencement et plan d'implantation

Un plan d'implantation est finalement élaboré, en fonction du flux de production imaginé par le groupe de travail. Il comprend :

- la **disposition des différents postes de travail** (une zone de conditionnement primaire, de stérilisation et de conditionnement secondaire) ;
- le **réseau des différentes utilités** nécessaires à la fabrication (eau, air, électricité) ;
- et l'**emplacement des futurs équipements** de production (un mélangeur, une remplisseuse sous-vide, un autoclave, une ligne de mise sur chevalets et en étuis).

Ce plan est en quelque sorte la schématisation des besoins techniques pour la mise en œuvre de ce projet. Néanmoins, d'autres aspects des 5 M sont à prendre en compte et le chapitre suivant « V. Définition des besoins » consiste à les formaliser par écrit.

V. Définition des besoins

Il est essentiel de définir clairement les **besoins techniques, organisationnels et humains nécessaires** pour la réalisation de ce projet.

La partie théorique a montré que la construction d'un **diagramme d'Ishikawa** est l'outil qualité idéal pour répertorier et illustrer l'ensemble de ces besoins. Dans un premier temps, le groupe de travail énumère tous les éléments manquants pour pouvoir concrétiser le projet, via un brainstorming. Chaque idée est ensuite classée selon les 5 M et illustrée sous la forme d'un diagramme en arête de poisson comme le montre la **Figure 21**.

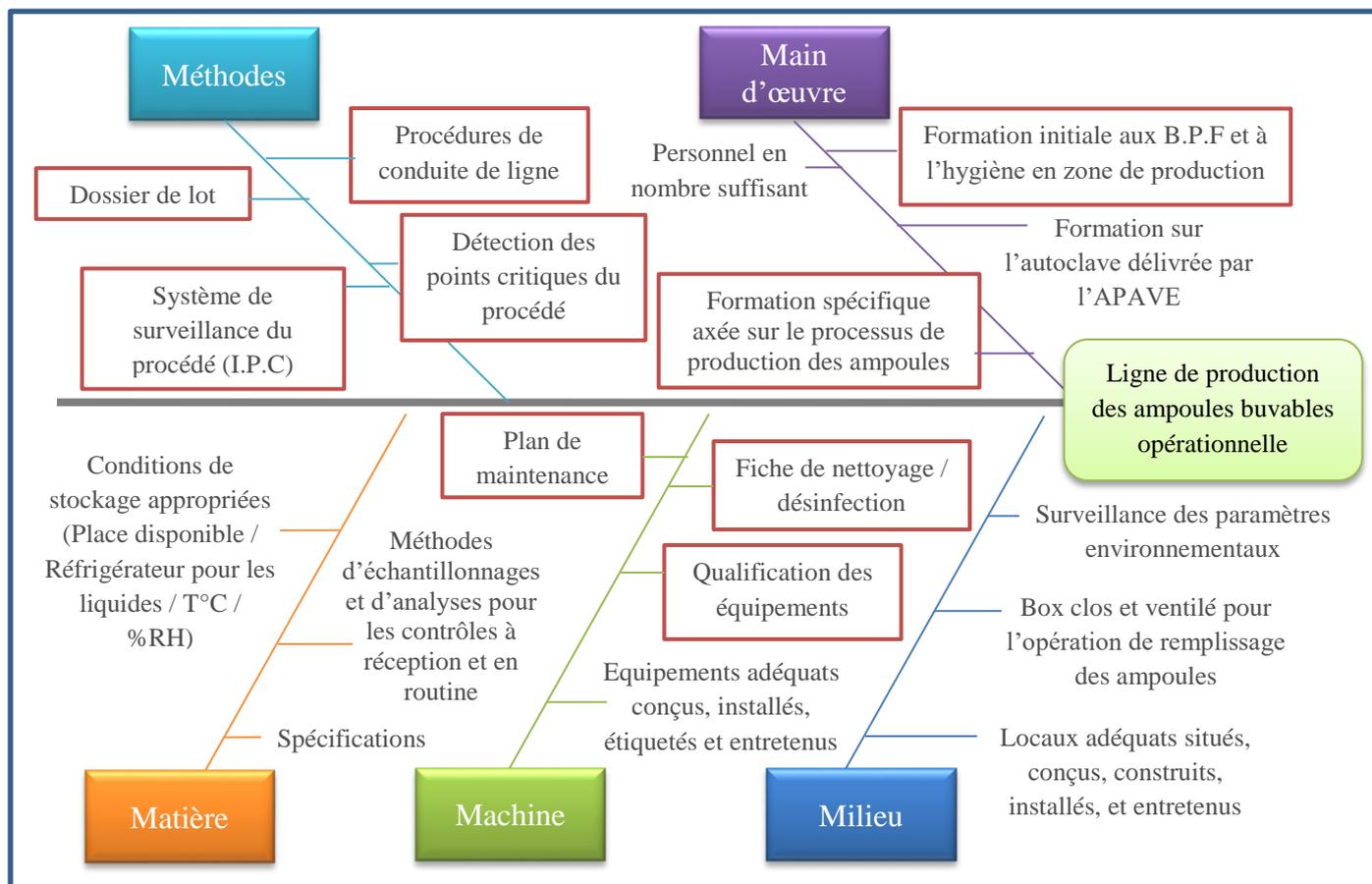


Figure 21 – Diagramme d'Ishikawa dont l'effet recherché est : « Ligne de production des ampoules buvables opérationnelle »

Pour atteindre l'effet recherché, nous observons que le champ d'action est très vaste. Les missions sont donc distribuées à l'ensemble du groupe et chaque membre réalisera celles correspondantes à son domaine d'activités.

Exemple

- Les spécifications du produit sont élaborées par le service **R&D** et validées par le **Contrôle Qualité** chargé de les contrôler, en collaboration avec le service des Achats.
- L'élaboration des nouvelles méthodes d'analyses est confiée au **Contrôle Qualité**.
- Le choix des équipements de production est réalisé par la **production**, en collaboration avec le service des Achats.

Ainsi, les principales missions confiées au service Assurance Qualité sont les suivantes (sur la **Figure 21**, ses missions sont encadrées en rouge) :

- **Création du système documentaire** relatif à la production des ampoules buvables (Procédures de conduite de ligne, Plan de maintenance, Dossier de lot, etc.);
- **Qualification des équipements** de production ;
- **Détecter les points critiques** pour chacun de ces équipements.
- **Formations** des nouveaux arrivants aux principes B.P.F.

VI. Validation du projet par la direction

Toutes ces informations sont ensuite présentées à la direction, au cours d'une réunion animée par le pilote du groupe de travail : l'Assurance Qualité. Ce dernier est chargé d'exposer les différentes propositions élaborées par le groupe. La direction donne ou non son accord. Si elle l'accepte, elle opte pour la proposition la plus adaptée tant techniquement que financièrement.

VII. Conclusion

Cette étude de faisabilité industrielle confirme le fait que l'Assurance Qualité est un acteur privilégié dans l'implantation de cette nouvelle ligne de production. Plusieurs éléments le prouvent :

- Elle organise la conduite de cette étude, en étant désigné « Pilote du groupe de travail ». Son but est d'obtenir la meilleure combinaison possible entre les diverses revendications du groupe et les contraintes techniques et budgétaires qui s'imposent.
- Les missions qui lui sont confiées - suite à la validation de l'étude, par la direction - et les collaborations qu'elles requièrent confirment sa position transversale.

L'Assurance Qualité est un bon communicant et doit créer une cohésion dans le groupe de travail, pour ce projet stratégique. Le projet a finalement été approuvé et les missions représentées sur la **Figure 21** vont pouvoir se concrétiser.

C. Description de la ligne de production des ampoules buvables

Pour ce projet, l'Assurance Qualité doit compléter ses connaissances relatives à la gestion de la qualité, par des notions sur la production des ampoules buvables. Elles sont décrites dans la première partie de ce document (cf. § « C. Généralités sur les ampoules buvables »). Néanmoins, il s'agit de généralités ne reflétant pas nécessairement le mode de fonctionnement des équipements installés. Une description détaillée de ces appareils, ainsi que leur mode d'utilisation, est donc requise, afin de mieux comprendre les missions réalisées par l'Assurance Qualité.

I. Acquisition des équipements

L'acquisition des nouveaux équipements a été mise en œuvre par le service de la production. Celui-ci possède les compétences techniques nécessaires, pour analyser les prestations de chaque fabricant, et ce de façon pertinente.

La ligne de production des ampoules buvables nécessite l'achat de 5 équipements :

- Un mélangeur ainsi que les cuves de stockage en inox (contenant le liquide à conditionner) ;
- Une remplisseuse sous vide combinée à une scelleuse ;
- Un autoclave à vapeur saturée ;
- Un appareil de mise sur chevalets ;
- Une encartonneuse.

Pour chaque équipement, on procède comme tel :



Figure 22 – Acquisition d'un nouvel équipement de production

1. Au préalable, les exigences techniques et réglementaires sont formalisées via la **rédaction d'un cahier des charges**, par le service de la production.
2. Ce document est ensuite transmis à différents fournisseurs, dont les prestations sont susceptibles de correspondre aux exigences mentionnées dans le cahier des charges. Il s'agit de l'**appel d'offres**. Attention, il ne s'agit en aucun cas d'une promesse d'achat.
3. Les fabricants retournent le cahier des charges complété, au service des achats, qui examine rigoureusement chaque prestation avec la production.
4. Le fournisseur de l'équipement est finalement choisi selon des critères techniques et financiers, et le nouvel appareil est commandé.
5. On procède à la **qualification de conception** de l'équipement. Les informations transmises par le fournisseur sont comparées aux exigences techniques et réglementaires apparaissant dans le cahier des charges. La conception de l'appareil est également évaluée chez le fabricant, avant sa livraison. Cette vérification peut conduire à des modifications de l'équipement, si sa conception ne coïncide pas entièrement aux attentes du service de la production.

Une fois livrés, tous les équipements peuvent être installés dans les zones de production prévues à cet effet.

II. Plan d'implantation des équipements

L'unité de production est divisée en 2 pôles :

- Un **pôle sec**, consacré à l'élaboration des formes sèches (gélules, comprimés, tisanes, etc),
- Un **pôle liquide-pâteux**, dédié à la fabrication des formes liquides-pâteuses (produits d'hygiène, solutions buvables, etc).

Ce dernier accueillera les équipements chargés de la fabrication des ampoules buvables.

La conception actuelle du secteur liquide-pâteux facilite l'implantation de ces nouveaux équipements, car des zones de production sont déjà disponibles et ne nécessitent pas de travaux conséquents. Deux boîtes de conditionnement primaire (**Z.M** et **Z.I**) ainsi que 2 zones de conditionnement secondaire (**Z.S** et **Z.II**) peuvent être utilisées dans ce sens (cf. **Figure 23**). Une fois installée, la ligne de production des ampoules buvables est organisée de la manière suivante :

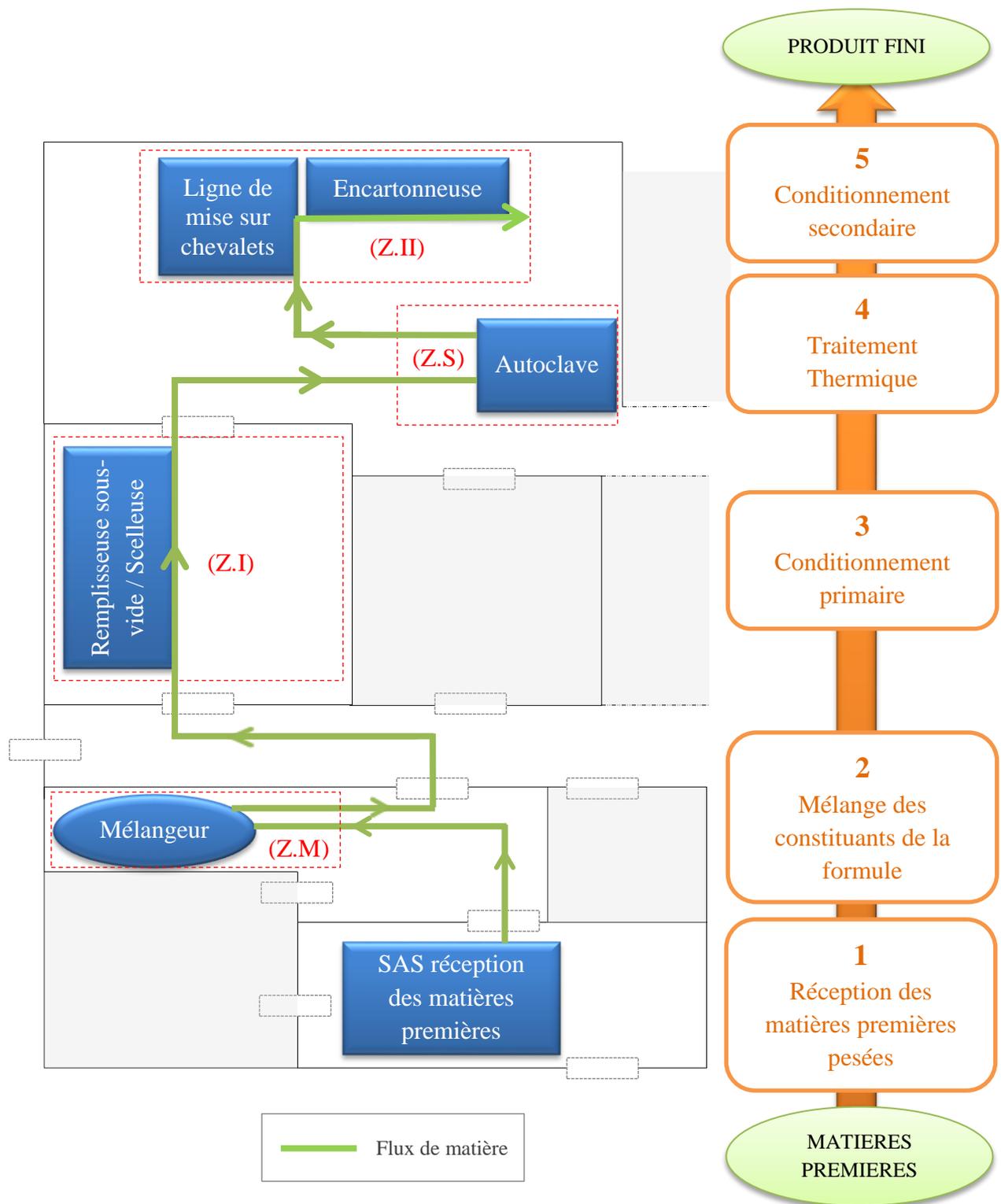


Figure 23 – Organisation de la ligne de production des ampoules buvables, au sein du pôle liquide-pâteux

III. Description des équipements de la ligne de production d'ampoules buvables

La ligne de production des ampoules buvables (cf. **Figure 23**) est constituée d' :

- Un **mélangeur** chargé de la fabrication du jus à conditionner (Z.M) ;
- Une ligne de **remplissage et de scellage** des ampoules à 2 pointes (Z.I) ;
- Une ligne chargée de leur **stérilisation** (Z.S) ;
- Une ligne de **conditionnement secondaire** (Z.II).

III.1. Mélangeur

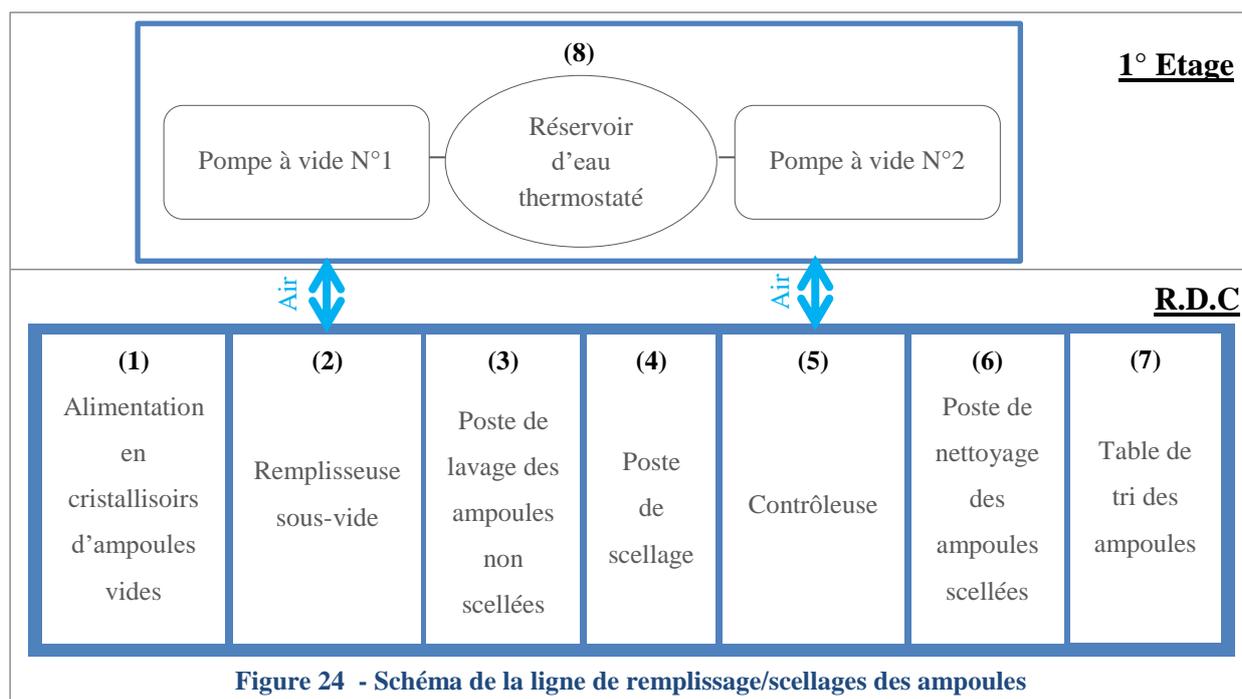
Cet équipement permet le mélange et l'homogénéisation à froid des solutions liquides buvables, destinées à être conditionnées sous la forme d'ampoules. Il est constitué :

- D'une cuve de mélange d'une capacité de 4 tonnes,
- D'un couvercle,
- D'un agitateur pour homogénéiser et cisailier le mélange,
- D'un disperseur pour casser les particules du mélange,
- D'une vanne de vidange pour évacuer le mélange,
- Et d'un tableau de commande permettant l'activation/la désactivation du mélange et le réglage de la vitesse de rotation de l'agitateur et du disperseur.

III.2. Ligne de remplissage et de scellage des ampoules à 2 pointes

a. Description

La ligne de conditionnement primaire est composée d'une machine automatique intégrant le remplissage, le scellage, le contrôle, et le lavage des ampoules buvables. Des ampoules d'une capacité de 5 à 10 mL peuvent être conditionnées sur ce type d'équipement. Elle comprend 8 modules (cf. **Figure 24**) :



(1) Les cristallisoirs d'ampoules vides sont positionnés sur le convoyeur de l'équipement. Lorsqu'un cycle de remplissage s'achève, l'opérateur décharge la remplisseuse et y incorpore les cristallisoirs préparés en amont. Cette organisation permet d'anticiper le chargement de la remplisseuse, d'où une optimisation du temps de production.

(2) Comme son nom l'indique, la **remplisseuse** permet le remplissage des ampoules, par un mécanisme de mise sous-vide. Elle est constituée de 2 cuves destinées à contenir la solution à répartir.

Chaque cuve est équipée :

- d'un écran tactile de commande,
- d'une série de boutons de commande manuels,
- d'un couvercle,
- d'un panier pour y déposer les cristallisoirs,
- et de 2 boutons poussoirs pour la fermeture des cuves.

Remarque : l'activation du remplissage n'est possible que si l'opérateur actionne simultanément les 2 boutons poussoirs. La fermeture des cuves est donc parfaitement sécurisée, car l'opérateur ne risque pas de s'y coincer les doigts.

Pour mettre la cuve sous-vide et ainsi permettre le remplissage des ampoules, ce module est relié à une pompe à vide (**Pompe à vide N°1** – cf. **Figure 24**).

(3) Le **poste de lavage** permet le nettoyage des pointes d'ampoules non-scellées, par alternance d'une « pluie » d'eau chaude et d'eau froide, distribuées à l'aide d'une rangée de douchettes. Le lavage se termine par une « pluie » d'eau chaude pour éliminer les bulles résiduelles, et pour retirer la solution de remplissage dans la tête de l'ampoule. Si la pointe est parfaitement propre, elle ne risque pas de brûler au moment du scellage.

(4) Le **poste de scellage** permet la fermeture des ampoules grâce à un rail de chalumeaux. Le réglage des flammes est effectué par un opérateur qualifié, en modifiant la quantité des gaz acheminés au niveau du chalumeau (Oxygène, Air, Propane). Ce dernier est précédé d'un tunnel de préchauffage, chargé de tempérer les ampoules en verre. Elles ne sont donc pas exposées à un changement brutal de température et le verre ne risque pas de se briser.

(5) La **contrôleuse** évalue le scellage des ampoules, grâce à un système de mise sous-vide. Les cristallisoirs d'ampoules remplies sont introduits, puis retournés dans une cuve de contrôle. Celle-ci est reliée à une pompe à vide, permettant d'atteindre des valeurs de pressions négatives (**Pompe à vide N°2** – cf. **Figure 24**). Les ampoules non ou mal-scellées finissent par se vider de leur contenu, puis elles seront éliminées, manuellement, sur la table de tri en (7).

(6) Au moment du remplissage, l'extérieur des ampoules est directement en contact avec la solution à répartir. Généralement, les solutions buvables conçues sont plus ou moins

sucrées, d'où la production d'ampoules collantes. Par conséquent, des **douchettes**, installées en bout de ligne, lavent les ampoules scellées, pour éviter la survenue de ce type de défaut.

(7) Les ampoules remplies sont récupérées, puis disposées sur la **table de tri** par un opérateur. Ce dernier est chargé de retirer les ampoules défectueuses, des cristallisoirs.

(8) **Deux pompes à vides** sont utilisées pour le fonctionnement de cette ligne (Pompe à vide N°1 et 2 – cf. **Figure 24**). L'une permet le fonctionnement de la remplisseuse, et l'autre celui de la contrôleuse. Pour produire du vide, ces 2 pompes sont alimentées en eau, provenant d'un réservoir thermostaté. Cette installation est située à l'étage, au-dessus de la ligne de remplissage et de scellage des ampoules buvables.

Les cristallisoirs d'ampoules buvables sont finalement placés sur un chariot en acier inoxydable, pour être acheminés jusqu'à l'autoclave.

b. Fonctionnement attendu en routine

Le fonctionnement de la ligne de fabrication des ampoules requiert la présence de 2 opérateurs A et B. L'opérateur A est chargé du remplissage des ampoules buvables, tandis que l'opérateur B est placé au niveau de la table de tri.

Avant le démarrage de la production, la cuve contenant la solution à répartir (= cuve d'alimentation) est reliée à la remplisseuse et les cristallisoirs d'ampoules vides sont disposés à proximité. Puis, chaque module de la ligne est mis sous tension. Un opérateur qualifié doit ensuite procéder à divers réglages au niveau de la remplisseuse, de la scelleuse et de la contrôleuse. Si les premières ampoules produites sont correctement remplies et scellées, alors cela signifie que les réglages ont correctement été effectués et que la fabrication peut être lancée.

En cours de production, les opérateurs doivent procéder à de multiples contrôles, permettant d'apprécier la qualité des ampoules produites. Ces points de vigilance seront déterminés à partir de la détection des points critiques réalisée par l'Assurance Qualité (cf. « I. Analyse de risques »).

Lorsque la production du lot est terminée, tous les modules de la ligne sont mis hors tension, à l'exception de la remplisseuse. La cuve d'alimentation – dorénavant vide - est déconnectée de l'équipement, puis un cycle de nettoyage automatique est lancé au niveau de la remplisseuse. Les autres modules, ainsi que le box de conditionnement primaire, sont nettoyés manuellement par les opérateurs A et B de la ligne.

III.3. Ligne de stérilisation

a. Description

Cette ligne est localisée au sein de la zone de conditionnement secondaire du secteur liquide-pâteux (cf. **Figure 23**). Elle est équipée d'un autoclave à vapeur d'eau saturée. Cet appareil possède une double fonctionnalité : la génération d'ampoules buvables stériles, et la vérification de leur étanchéité. Lorsqu'un cycle de stérilisation s'achève, les ampoules correctement scellées sont intactes, tandis que les ampoules défectueuses ne résistent pas aux conditions de stérilisation.

Remarque : L'implantation d'un tel appareil nécessite l'approbation de l'A.P.A.V.E, l'Association des Propriétaires d'Appareils à Vapeur et Electriques.

Cet autoclave à vapeur saturée est constitué des éléments suivants (cf. **Figure 25**) :

- (1) Des **parois** en acier inoxydable ;
- (2) Une **chambre de stérilisation** rectangulaire d'une capacité de 4329 L, permettant la stérilisation simultanée de 2 chariots. Elle possède des angles arrondis pour empêcher l'accumulation de micro-organismes indésirables et faciliter le nettoyage.
- (3) Le « sol » de la chambre est muni de **rails** pour pouvoir introduire les chariots contenant les ampoules à stériliser.
- (4) Une **double enveloppe** entoure la chambre de stérilisation. Elle assure le chauffage (par circulation de vapeur d'eau dans la paroi), le refroidissement et le séchage (par injection d'eau dans la paroi) de la charge à stériliser.
- (5) Une **porte coulissante** automatique munie d'un joint d'étanchéité ;
- (6) Une **pompe à vide** pour assurer le vide dans la chambre de stérilisation ;
- (7) Un **système d'injection de vapeur**, régulé par un jeu de vannes. La vapeur est générée à partir d'eau provenant du réseau du bâtiment.
- (8) Une **série de soupapes de sécurité**, pour évacuer le surplus de vapeur et ainsi éviter un phénomène de surpression au sein de l'enceinte ;
- (9) Un **système d'injection d'air comprimé**, muni d'un filtre, permet d'introduire de l'air stérile pour refroidir les ampoules buvables, à la fin du cycle de stérilisation ;
- (10) Un **système de drainage**, muni d'un filtre, pour l'évacuation des fluides (eau, air, vapeur) ;
- (11) Un **système informatique** de gestion et de contrôle, équipé d'une **imprimante** (cf. **Figure 25**) pour l'édition des rapports de stérilisation, et d'un **écran tactile** (cf. **Figure 25**), pour la programmation, le lancement et le suivi des cycles de stérilisation ;
- (12) Une **série de boutons manuels** permettant la mise sous tension/l'arrêt de l'équipement, l'arrêt d'urgence de l'autoclave, l'ouverture/la fermeture de la porte coulissante, et l'interruption des alarmes en cas de défaut ;

(13) Des **instruments de mesures** indépendants du système de contrôle :

- **Deux manomètres Bourdon** pour visualiser la pression au sein de la chambre et de l'enveloppe ;
- Un **indicateur digital de température**. Il s'agit d'une sonde de sécurité empêchant l'ouverture des portes lorsque la température interne de l'enceinte est supérieure à 70°C. Elle évite également les phénomènes de surchauffe.

(14) Des **capteurs de température** (●) et de **pression** (●) reliés au système de contrôle et placés au niveau de la chambre de stérilisation et de la double enveloppe.

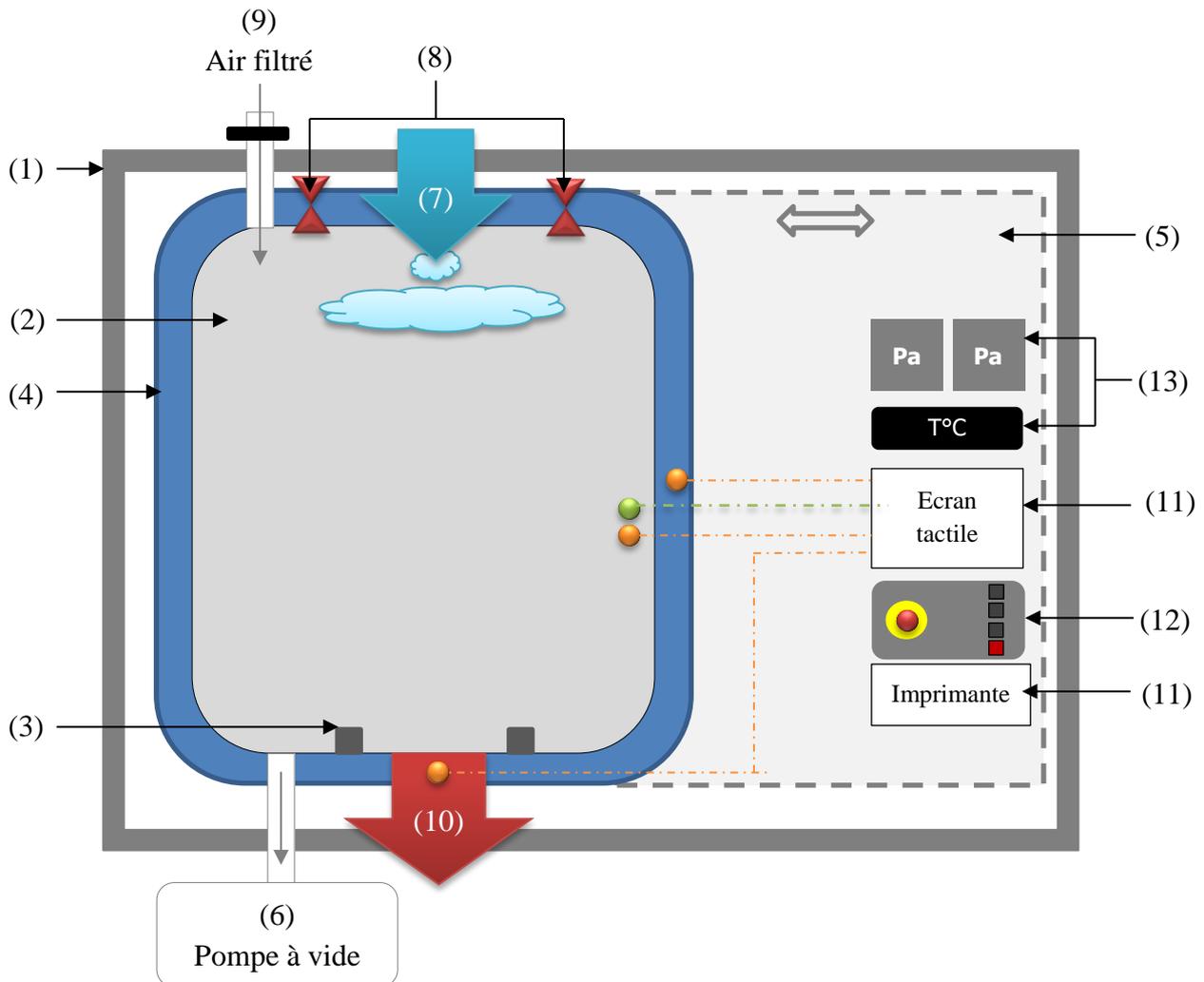


Figure 25 – Schéma de l'autoclave

b. Fonctionnement attendu en routine

Quatre types de cycles seront réalisés en routine sur cet autoclave :

- Un cycle à 105°C pendant 20 minutes ;
- Un cycle à 115°C pendant 20 minutes ;
- Un cycle à 121°C pendant 20 minutes ;
- La tyndallisation pour les formules sensibles aux fortes températures : il s'agit de 3 cycles de chauffages à 60-70°C espacés de refroidissements de 24H.

Deux opérateurs sont nécessaires pour assurer le fonctionnement de cette ligne, dont l'un est habilité à la manipulation de l'autoclave. Cette habilitation est obtenue à la suite d'une formation relative aux principes d'utilisation de l'autoclave, délivrée par l'A.P.A.V.E.

Les chariots contenant les ampoules remplies sont introduits dans l'autoclave par les 2 opérateurs. Un opérateur qualifié est ensuite chargé de fermer la porte coulissante de l'autoclave et de sélectionner le cycle de stérilisation correspondant aux exigences du dossier de lot. A ce stade, le système de sécurité de l'autoclave est actionné, et l'ouverture des portes est automatiquement bloquée.

III.4. Ligne de conditionnement secondaire

La ligne de conditionnement secondaire comprend 2 équipements :

- Un **équipement de mise sur chevalets**
- Et une **encartonneuse**

a. Description

Le premier équipement est constitué de 5 modules (cf. **Figure 26**) :

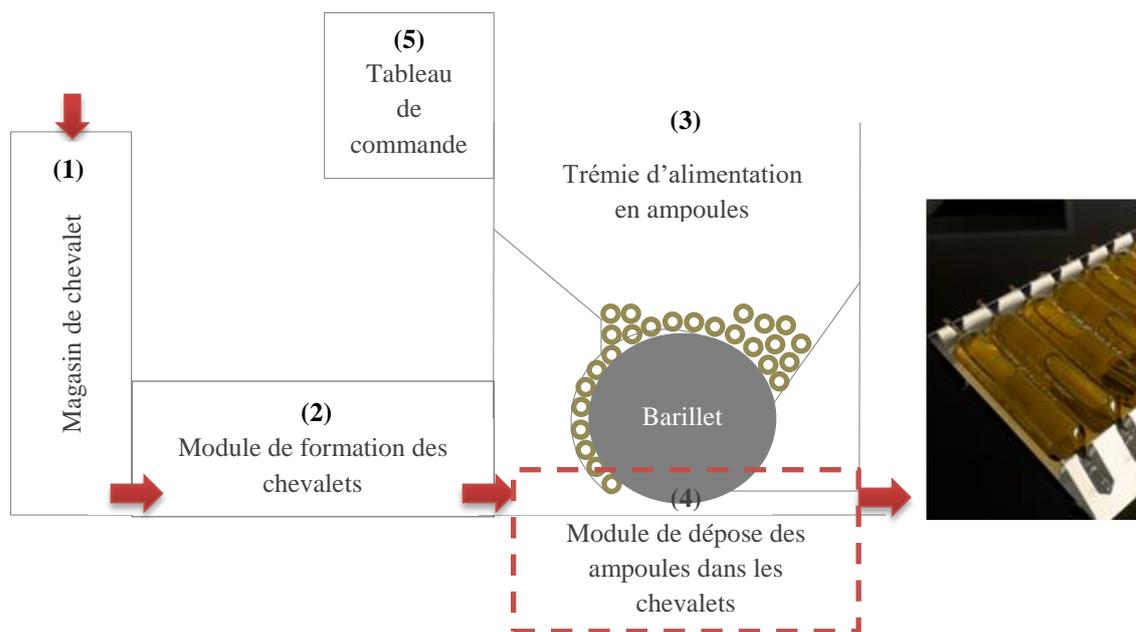


Figure 26 – Schéma de l'équipement de mise sur chevalet

Le second appareil comprend :

- Un bras de dépôt des chevalets ;
- Un magasin d'étuis ;
- Un module d'ouverture, de remplissage et de fermeture des étuis ;
- Un rouleau de codage pour l'impression du numéro de lot et de la date d'expiration ;
- Un tableau de commande.

Un convoyeur disposé entre ces 2 équipements permet d'acheminer les chevalets d'ampoules jusqu'à l'encartonneuse.

b. Fonctionnement attendu en routine

Deux opérateurs sont présents sur cette ligne :

- Un **opérateur A** assure le fonctionnement de l'équipement chargé de la mise sur chevalets, et alimente régulièrement le magasin de chevalets, ainsi que la trémie d'alimentation en ampoules buvables ;
- Un **opérateur B** est situé en bout de ligne. Il remplit le magasin d'étuis et réceptionne les étuis produits, pour les mettre en cartons puis sur palettes.

A intervalles de temps réguliers, les produits conditionnés sont contrôlés et leur conformité est renseignée sur le dossier de lot.

IV. Conclusion

La ligne de production des ampoules buvables est équipée de nombreux équipements, d'où l'intégration de nouveaux processus de fabrication et de conditionnement. Pour que cette nouvelle implantation soit une réussite et qu'elle perdure dans le temps, elle doit être accompagnée d'une démarche d'amélioration continue exercée par l'Assurance Qualité et décrite ci-dessous.

D. Démarche de l'Assurance Qualité

Pour mener à bien sa démarche d'amélioration continue, l'Assurance Qualité réalise différentes missions. Au premier abord, celles-ci semblent être très distinctes, néanmoins elles ont toutes le même objectif, c'est-à-dire la production d'ampoules buvables conformes aux exigences des clients, et l'amélioration des performances des processus internes. Pour cela, elle agit en support de la production et de la maintenance, et se rend régulièrement sur le terrain pour récolter des données, ou pour informer et sensibiliser les opérateurs sur la démarche qualité mise en œuvre.

I. Analyse de risques des modes de défaillances, de leurs effets et de leur criticité (A.M.D.E.C)

Pour chaque équipement, il est recommandé de procéder à une analyse de risque A.M.D.E.C, pour déterminer les points critiques du processus de production. Leur détection conditionne :

- Le système de surveillance à instaurer sur chaque ligne de production ;
- Les points de vigilance à mentionner dans la procédure de conduite de ligne ;
- Et le déroulement de la qualification.

Pour cela, on énumère les défauts potentiels liés à un dysfonctionnement ou à un mauvais réglage de l'équipement. Puis, on sélectionne le défaut le plus critique pouvant être généré par l'appareil.

Le module ayant provoqué ce type défaut est défini comme étant le « **point critique** » de la ligne.

1.1. La remplisseuse/scelleuse

La remplisseuse/scelleuse peut générer 4 types de défauts :

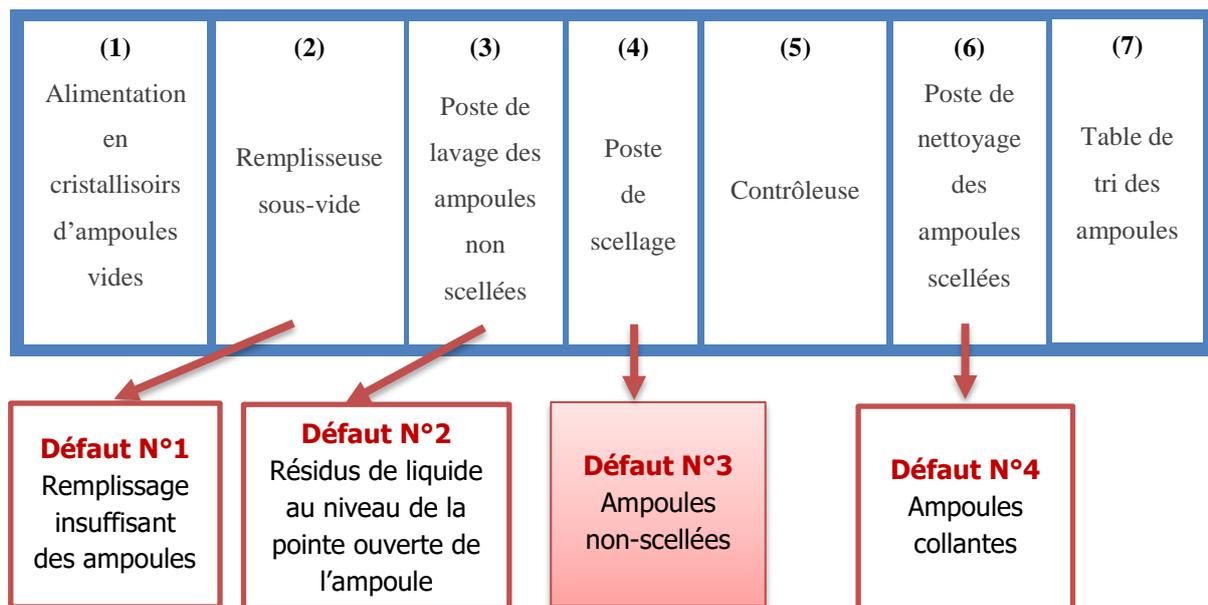


Figure 27 – Liste des défauts potentiels liés à un dysfonctionnement des modules (2), (3), (4) et (6) de la remplisseuse/scelleuse

Le **défaut N°3 « Ampoules non scellées »** est considéré comme étant le plus critique. Cette défaillance peut être évitée grâce à :

- un réglage minutieux des flammes du chalumeau, avant le démarrage de la production. Les opérateurs devront donc être particulièrement vigilants sur ce point et ils effectueront des contrôles réguliers en cours de production : un contrôle visuel de la soudure et un test de rupture des 2 pointes.
- une fermeture correcte des portes du box de conditionnement primaire, afin de ne pas modifier les flux d'air dans la salle et ainsi ne pas dérégler la flamme du chalumeau.

Les défauts N°1, 2 et 4 doivent également être évités, d'où les points de vigilance suivants :

- Le volume de remplissage à l'aide d'éprouvette graduée ;
- La qualité visuelle de la soudure ;
- L'absence de coulures et des ampoules non-collantes ;
- La qualité de sérigraphie de l'ampoule.

1.2. L'autoclave

Si l'un des éléments de l'autoclave ne fonctionne pas correctement, alors les conditions de température et de pression ne sont pas atteintes, d'où :

- un traitement thermique hétérogène et inefficace ;
- et le **risque de produire des ampoules non conformes aux spécifications microbiologiques** fixées.

A la fin de chaque cycle, des ampoules prélevées en haut, milieu et bas de chariots feront l'objet de contrôles microbiologiques et toutes les fonctions de l'autoclave devront être testées individuellement au cours de la qualification des équipements.

II. Création du système documentaire

L'émergence d'un nouveau processus de production doit obligatoirement être formalisée, via la création de documents qualité. Pour la ligne « Ampoules buvables », plusieurs types de documents doivent être créés :

- Un **dossier de lot** associé à ce processus de production,
- Des **procédures de conduite de ligne**,
- Une **fiche de nettoyage**,
- Une **fiche de sécurité**, liée à la manipulation de verre,
- Ainsi qu'un **plan de maintenance** pour chaque équipement.

La place de ces documents dans la pyramide documentaire est présentée sur la **Figure**

28.

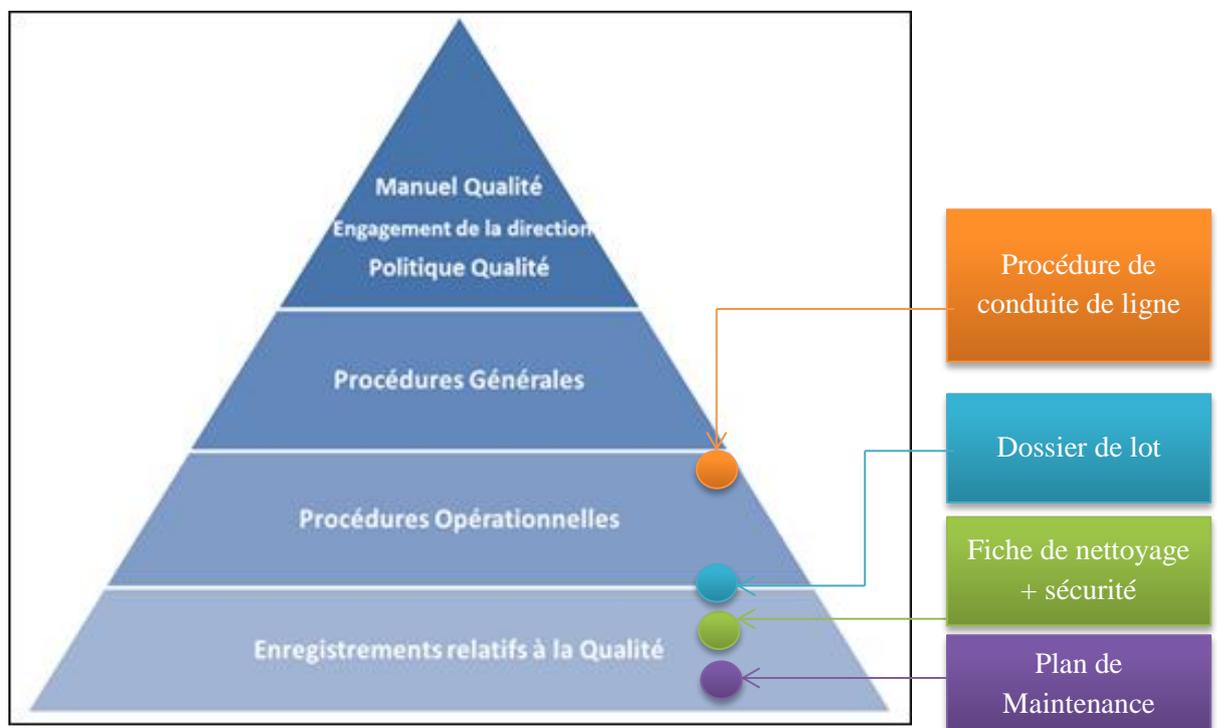


Figure 28 – Place des différents documents qualité dans la pyramide documentaire

La rédaction de ces documents est réalisée en amont de la qualification, car il s'agit d'une des conditions à respecter pour sa validation. De plus, elle permet de mieux comprendre le fonctionnement des équipements chargés de la conception des ampoules buvables, d'où une meilleure appréhension des tests à réaliser lors de la qualification. Chaque document est conçu à partir des manuels d'instructions fournis par le fabricant de l'équipement, et selon l'expertise des services de la production et de la maintenance. Une fois créé, le premier « draft » est ensuite évalué par ses futurs utilisateurs, pour créer des documents en accord avec leurs besoins.

II.1. Le dossier de lot

Le dossier de lot est « établi en vue de retracer l'historique complet d'un lot » (2). Il comporte l'ensemble des instructions relatives à la fabrication et au conditionnement des ampoules buvables, ainsi que des encarts pour retranscrire les résultats obtenus en cours de production. Chaque directive doit être claire et précise, pour que le processus soit parfaitement reproduit par les opérateurs de production et pour que le dossier soit rempli selon les bonnes pratiques documentaires issues des B.P.F. Seules les informations demandées et supposées pertinentes doivent être renseignées dans ce document, et ce de manière lisible. En effet, ces données sont ensuite étudiées par l'Assurance Qualité, chargé de la libération des lots et les dossiers peuvent être inspectés dans le cadre d'une investigation qualité.

Le dossier de lot créé regroupe :

- Un **dossier de fabrication** pour la pesée des matières premières et le mélange.
- Un **dossier de conditionnement** retraçant le remplissage/scellage des ampoules, la stérilisation, la mise sur chevalet et en étuis des ampoules buvables.

II.2. Les procédures opérationnelles de conduite de ligne

L'objectif est de concevoir des documents analogues à un support de formation, afin que tout nouvel arrivant appréhende la conduite à tenir en cours de production. Les procédures doivent donc être les plus claires et les plus concises possibles. On y intègre de nombreux schémas explicatifs, afin d'obtenir un document très visuel, de manière à mieux capter l'attention du lecteur. Un exemple est présenté en **Annexe 1**.

Dans ces procédures, nous retrouvons les informations suivantes :

- La description et le principe de fonctionnement de l'équipement ;
- La méthode de démarrage/d'arrêt de l'équipement ;
- La conduite à tenir et les précautions à prendre en cours de production ;
- Les réglages et les démontages possibles au niveau de l'équipement.

La prise de connaissance des procédures est essentielle car les défaillances rencontrées en cours de production, sont majoritairement dues à une mauvaise utilisation ou à un mauvais réglage de l'appareil. Ainsi, elles facilitent l'apprentissage et la maîtrise des processus de fabrication. Elles sont donc mises à disposition sur la ligne de production et consultables à tout moment, par les opérateurs de production et de maintenance.

II.3. La fiche de nettoyage

Les fiches de Nettoyage ont été créées en 2014, suite à la mise à jour de la procédure de nettoyage. Auparavant, les étapes du nettoyage de l'équipement étaient listées dans le dossier de lot. Il a été constaté que les opérateurs de production cochaient, par automatisme, toutes les étapes. Cet encart dans le dossier de lot joue donc le rôle de « check list » et n'est pas forcément représentatif des tâches réalisées par les opérateurs. Des fiches de nettoyage ont donc été mises en place. Elles décrivent les étapes du nettoyage de l'équipement, sous la forme d'une liste. Véritable pense bête pour les opérateurs de production, elles sont affichées dans les box de production et aisément consultables.

La fiche de nettoyage de la remplisseuse/scelleuse des ampoules est présente en **Annexe 2**.

II.4. La fiche de sécurité

Ce document consiste à sensibiliser les opérateurs aux risques liés à l'utilisation des équipements et des produits nécessaires à la fabrication des ampoules buvables. Celle-ci requiert l'utilisation d'ampoules bi-pointes en verre. En cas de casse, l'opérateur est donc exposé à des risques de coupures. Une fiche de sécurité est donc conçue pour décrire la conduite à tenir dans cette situation. Elle est affichée dans les zones de production où des bris de verre risquent d'être générés, c'est-à-dire dans les zones : Z.I, Z.S et Z.II (cf. **Figure 23**). La fiche de sécurité « Bris de verre » est présente en **Annexe 3**.

II.5. Les plans de maintenance

Le but est de réaliser un inventaire des interventions préventives à réaliser sur l'équipement, avec la périodicité préconisée par le fournisseur. Le plan de maintenance est réalisé en fonction des indications de maintenance, présentes dans le manuel d'instructions de la machine. Ce document est ensuite approuvé par le Responsable de la maintenance.

Le plan de maintenance des équipements chargés du conditionnement secondaire des ampoules buvables est présent en **Annexe 4**.

II.6. Conclusion

La création de documents qualité est essentielle pour maîtriser tous les champs couvrant le fonctionnement de la ligne « ampoules buvables ». Pour cela, la communication avec les futurs utilisateurs de ces documents est primordiale, dans le but de concevoir des documents parfaitement adaptés à leurs besoins. Au total, 8 documents spécifiques au processus de production des ampoules ont été créés par l'Assurance Qualité.

III. Qualification des équipements

Pour être utilisés, tous les équipements chargés de la production des ampoules buvables doivent obligatoirement être qualifiés.

Pour rappel, la qualification est la preuve que les équipements ont correctement été installés et qu'ils sont capables de fabriquer des produits conformes aux spécifications internes, ainsi qu'aux exigences du consommateur. Au cours de celle-ci, tous les points susceptibles d'influencer directement ou indirectement la qualité des ampoules doivent être contrôlés, via la réalisation de vérifications ou de tests.

La qualification peut être confiée :

- Soit **au fournisseur de l'équipement**. Dans ce cas, l'Assurance Qualité ne fait que l'assister et approuve les tests effectués par le fabricant, au fur et à mesure de leur exécution ;
- Soit **entièrement au service Assurance Qualité**.

Ici, tous les équipements installés ont été qualifiés par le fournisseur, car les tests effectués nécessitent l'usage d'appareils de mesure précis et sophistiqués.

Seule la **qualification de l'autoclave à vapeur saturée** est confiée à l'Assurance Qualité.

Chaque qualification (QI, QO, QP) se déroule en **4 temps** :

- Rédaction des protocoles de qualification ;
- Réalisation des tests décrits dans le protocole de qualification ;
- Rédaction du rapport de qualification et mise en place d'actions correctives en collaboration avec la Production et la Maintenance, si nécessaire.
- Validation de la qualification par le Responsable de production et par le Pharmacien Responsable.

III.1. Méthodologie

a. Rédaction du protocole de qualification

Avant toute chose, il est nécessaire de se familiariser avec l'équipement à qualifier. L'ensemble de la documentation technique est rassemblée, puis étudiée (le manuel d'instructions, les plans d'implantation de l'équipement, la liste des pièces détachées, etc). Il est aussi intéressant de s'appuyer sur l'expertise du service de la production, car ce dernier a décidé de l'acquisition de l'autoclave. Il maîtrise donc chacune de ses fonctionnalités, puisqu'elles l'ont justement poussé à choisir cet appareil.

A partir de ces informations, l'Assurance Qualité démarre la rédaction du protocole de qualification. Quel que soit le type de qualification, ce document est divisé en 7 parties :

1. **Définition de l'équipement** : cette première partie consiste à définir brièvement l'équipement à qualifier.
2. **Abréviations** : l'ensemble des abréviations mentionnées dans le protocole sont citées et traduites, pour que le protocole puisse être compris de tous. Au cours d'une inspection, l'auditeur peut demander la consultation de protocoles de qualification.
3. **Références réglementaires et normatives** : l'Assurance Qualité s'appuie essentiellement sur les directives issues des Bonnes Pratiques de Fabrication.
4. **Documents de références** : cet encart énumère l'ensemble de la documentation utilisée. Par exemple, la documentation du fabricant, le cahier des charges élaboré par le service de la production, la procédure de qualification interne au groupe, etc.
5. **Protocole de qualification** : à partir des informations issues du manuel d'utilisation ou du service de la production, tous les points à contrôler sont listés. Chacun d'eux est défini par un objectif, un mode opératoire, ainsi qu'un seuil d'acceptation.
6. **Rapport de qualification** : il s'agit d'un tableau récapitulatif de l'ensemble des contrôles effectués, ainsi que leur conformité. Des observations pertinentes peuvent également être spécifiées.
7. **Conclusion** : ce paragraphe résume son déroulement. Au vu des résultats obtenus, le Pharmacien Responsable et le chef de la production acceptent ou refusent la qualification et formalisent cette décision, par écrit.

Une fois le protocole rédigé, la qualification peut démarrer.

b. Réalisation des tests de qualification

L'autoclave doit uniquement être manipulé par du personnel habilité et qualifié. Par conséquent, les tests à effectuer nécessitent l'intervention du service de la production ou de la maintenance. Ils sont planifiés en fonction de leurs disponibilités, de manière à perturber le moins possible leurs activités.

c. Rédaction du rapport de qualification

Le rapport consiste à décider de la conformité des résultats obtenus. Les tests peuvent être conformes ou non conformes, à partir des spécifications définies dans le protocole de qualification. Si un défaut de fonctionnement est détecté, celui-ci peut être qualifié de mineur, majeur ou critique. Cette criticité dépend de l'impact sur la qualité du produit.

En cas de non-conformité, le rapport doit être transmis à l'équipe de la Production et de la Maintenance, pour la mise en place d'actions correctives. A son niveau, l'Assurance Qualité peut ajouter des points de vigilance supplémentaires, dans les procédures opératoires de l'équipement.

III.2. Qualification d'Installation

La **QI** consiste à vérifier que l'installation de l'équipement est conforme aux recommandations du fournisseur. Son objectif est de s'assurer que l'autoclave, tel qu'il est conçu et installé, correspond aux directives mentionnées dans la documentation technique du fabricant.

Le **protocole de la QI** est rédigé en se basant essentiellement sur les documents transmis par le fournisseur. Plus précisément, l'assureur qualité se réfère aux paragraphes relatifs aux caractéristiques de l'équipement, ainsi qu'aux conditions d'installation à respecter.

Exemple

Les conditions de température et d'humidité ambiantes requises,
Les caractéristiques du réseau électrique permettant l'alimentation de l'équipement, etc.

A partir de ces données, nous obtenons une liste de vérifications et de tests, démontrant la conformité de cette installation. Le **tableau 4** liste l'ensemble de ces contrôles. Certains nécessitent la réalisation de tests en zone de production, alors que d'autres ne sont que de simples vérifications documentaires (documents présents, complets et cohérents vis-à-vis de l'installation et des exigences B.P.F.).

A l'issu de l'exécution de la qualification, nous pouvons statuer sur la conformité des contrôles réalisés. Ces résultats sont récapitulés dans le rapport de qualification ci-dessous (cf. **tableau 4**) :

Tableau 4 – Rapport de la qualification d'installation de l'autoclave

| 1 - Vérifications effectuées lors de QI | C/NC | Observations |
|--|--------------------------------------|--------------|
| Documentation Fournisseur complète : <ul style="list-style-type: none">• Plans d'installation de l'autoclave• Guide d'utilisation de l'autoclave• Liste et description des pièces détachées• Schéma des connexions électriques et des fluides (air, eau)• Calibration des sondes de température et de pression• Validation du système informatisé• Certificat de l'A.P.A.V.E• Certificat de conformité européenne (CE) | C C C C C C C C | - |
| Conception de l'équipement : <ul style="list-style-type: none">• Aspect visuel de l'appareil• Présence de l'ensemble des matériaux livrés• Dimension de l'équipement• Dimension de la chambre de stérilisation• Présence et état des plaques signalétiques | C C C C C | - |

| | | |
|--|-------------|---|
| Identification de l'appareil | C | - |
| Installation selon les recommandations du fournisseur | C | |
| Connexions des fluides de processus (eau, air) | C | |
| Connexions électriques | C | |
| Espacement autour de l'équipement | C | |
| Ergonomie | C | |
| 2 - Tests effectués lors de QI | C/NC | Observations |
| Horizontalité de l'équipement | C | - |
| Tuyaux d'alimentation en eau (étanchéité) | C* | <p>Une fuite importante a été observée dans le local électrique de l'autoclave. La fuite a été réparée temporairement.</p> <p>→ Intervention de la maintenance réalisée suite à ce 1° contrôle.</p> <p>Un 2° contrôle a été réalisé le 29/06/2015 et les tuyaux d'alimentation de l'autoclave sont conformes (aspect + étanchéité).</p> |

| | |
|----|---|
| C | : Conforme |
| C* | : Conforme suite à la réalisation d'actions correctives |
| NC | : Non- conforme |

Au regard des résultats obtenus, nous pouvons conclure de la manière suivante :

« Une non-conformité a été relevée lors de la Qualification d'Installation : une fuite d'eau importante a été observée au niveau du local électrique de l'autoclave. Suite à ce défaut, des actions correctives ont été menées :

- La fuite a été réparée par le service de la maintenance et dorénavant, l'ensemble des tuyauteries est conforme.
- La surveillance de ces canalisations est mentionnée dans le plan de maintenance préventive de l'équipement.

Tous les autres tests et contrôles effectués ont prouvé que la machine répondait toujours aux attentes. L'installation de la machine a été correctement effectuée. »

La QI de l'autoclave a finalement été approuvée par le Pharmacien Responsable et par le Chef de la production. L'Assurance Qualité peut donc procéder à la qualification opérationnelle de l'autoclave.

III.3. Qualification Opérationnelle

L'objectif de la **qualification opérationnelle** est de démontrer que l'autoclave fonctionne conformément aux spécifications techniques. Il s'agit d'un contrôle dynamique à vide, à un moment précis et dans des conditions données.

En plus de la documentation fournie par le fabricant, l'expertise de la production est profitable pour la rédaction du protocole de la QO. Cette dernière consiste à vérifier les éléments suivants :

- Tous les documents qualité sont présents à proximité de l'autoclave, aisément consultables et connus des opérateurs et des techniciens de maintenance pouvant intervenir sur l'équipement (Procédure de conduite de ligne, Plan de maintenance préventive, etc) ;
- Un nombre suffisant d'opérateurs a été formé aux risques liés à l'utilisation de l'autoclave, par l'A.P.A.V.E ;
- L'ensemble des sondes de température et de pression sont correctement étalonnées ;
- Chaque fonction de l'équipement est testée individuellement (les éléments de commande, le système de verrouillage des portes, la pompe-à-vide, la programmation des cycles, etc) ;
- Le fonctionnement de tous les dispositifs de sécurité est évalué. Cette vérification est essentielle, car elle permet de s'assurer que le fonctionnement de l'appareil n'aura pas d'impact sur la sécurité des opérateurs (le régulateur de température, les soupapes de sécurité, etc).

Le rapport de qualification (cf. **Tableau 5**) résume l'ensemble des tests effectués lors de la qualification opérationnelle, ainsi que les résultats obtenus :

Tableau 5 – Rapport de la qualification opérationnelle de l'autoclave

| QO | C/NC | Observations |
|--|-------------|---|
| Contrôles avant la mise en marche : <ul style="list-style-type: none">• Habilitation du personnel• Documents qualité relatifs à l'équipement | C C* | Création d'un classeur Qualité contenant les procédures relatives à l'hygiène et au nettoyage. Plan + cahier de maintenance mis sur ligne le 30/06/2015. Procédure en cours de rédaction. |
| <ul style="list-style-type: none">• Equipements nettoyés selon les instructions• Maintenance des équipements selon les instructions• Modifications et pièces détachées | C C C | |

| | | |
|--|---|--|
| Etalonnage de l'autoclave : | C | Voir Constats de Vérification (température et hygrométrie) établis par le prestataire. |
| Tests à réaliser lors de la QO : <ul style="list-style-type: none"> • Tests des éléments de commande • Vérification du verrouillage des portes • Vérification du sens de rotation des moteurs • Vérification du fonctionnement de la pompe à vide • Etanchéité de la chambre • Vérification du programme de stérilisation • Aspect des tuyauteries suite au fonctionnement de l'équipement • Vérification des alarmes • Vérification de la qualité de la vapeur • Distribution de la vapeur dans la chambre vide et détection des zones froide • Réglages de l'appareil à une valeur fixe : <ul style="list-style-type: none"> - Entrée de la température de consigne et équilibrage - Test de comportement du réglage et de la puissance de la température | C C C C C C C C C C C | |
| Test des éléments de sécurité : <ul style="list-style-type: none"> • Tests des boutons d'arrêt d'urgence • Test du régulateur de sécurité TE1X (sécurité sur-chauffage) • Test du régulateur de sécurité (sécurité surpression) • Vérification de la soupape de sécurité | C C C C | |

Tous les points contrôlés au cours de la qualification opérationnelle se sont révélés conformes, l'Assurance Qualité peut donc débiter la qualification de performance de l'autoclave.

III.4. Qualification de Performance

Depuis de nombreuses années, la stérilisation par la vapeur d'eau est un procédé bien établi et considéré comme fiable. Il s'agit d'ailleurs du procédé de stérilisation le plus efficace.

Ici, l'autoclave est destiné à réaliser **4 catégories de cycles** :

- Un cycle à 105°C pendant 20 minutes ;
- Un cycle à 115°C pendant 20 minutes ;
- Un cycle à 121°C pendant 20 minutes ;
- Une tyndallisation pour les formules sensibles aux fortes températures, c'est-à-dire 3 cycles de chauffages à 60-70°C, espacés de refroidissements de 24H.

Leur efficacité a déjà été prouvée via des tests réalisés au sein des laboratoires R&D du groupe. Il a également été démontré que chaque élément de l'autoclave fonctionne correctement (cf. QO).

La **qualification de performance de l'autoclave** se déroule en 2 temps :

- Un premier test consiste à évaluer la distribution thermique en charge et l'efficacité de la vapeur d'eau. Pour cela, on utilise des indicateurs biologiques Stérikon®.

Cet indicateur à lecture rapide (par changement de couleur) se présente sous la forme d'une ampoule, contenant un bouillon de culture, du sucre et des spores de *Geobacillus Stearothermophilus*. Lorsque ces indicateurs subissent un autoclavage, ils ne sont détruits qu'à une exposition de 15 minutes à 121°C. Ce test est donc uniquement réalisé dans ces conditions de stérilisation.

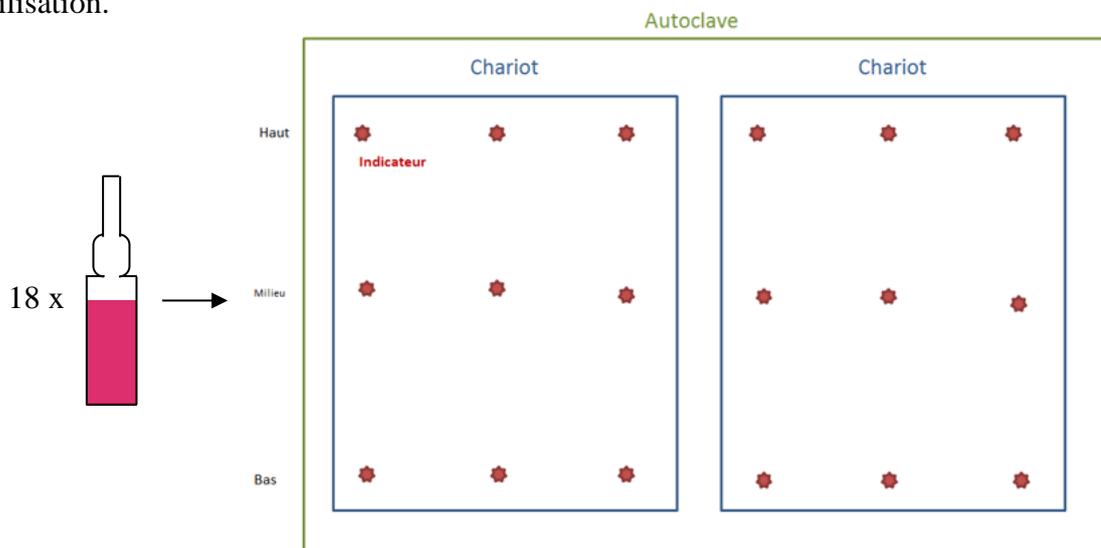


Figure 29 – Plan de répartition des indicateurs biologiques dans l'autoclave

Dix-huit indicateurs biologiques *Geobacillus stearothermophilus* sont utilisés et répartis au sein de la chambre de stérilisation (cf. **Figure 29**). Certains d'entre eux sont placés dans des zones du chariot où les conditions de stérilisation sont les plus défavorables possibles ou zones froides (par exemple, au milieu du chariot).

Une fois stérilisées, les ampoules sont placées dans une étuve à 60°C, pendant 24H.

- ➔ Si toutes les ampoules conservent une couleur rose, au bout de 24H d'incubation, alors cela signifie que la vapeur d'eau est efficace.
- ➔ En revanche, si certaines ampoules présentent un virage de couleur jaune-orangé, cela signifie que la chaleur ne se répartit pas de façon uniforme dans l'autoclave et que la vapeur ne permet pas une stérilisation efficace. Ce virage coloré est dû à la présence d'acide, généré par le métabolisme des bactéries résiduelles.

- Un second test évalue l'aptitude de chaque cycle à produire des ampoules conformes aux spécifications microbiologiques à atteindre. Leur efficacité est évaluée grâce aux résultats

d'analyses microbiologiques issus des premiers lots d'ampoules produits. Pour cela, l'Assurance Qualité collecte les résultats d'analyses microbiologiques dans les dossiers de lot de 4 produits différents.

Chaque produit correspond :

- à l'une des catégories de cycles citées plus haut ;
- à une formule jugée sensible (ou « worst-case »).

Pour prouver la reproductibilité de chaque cycle, les résultats d'analyses de 3 lots consécutifs sont exploités.

Au total, 12 dossiers de lot sont analysés par l'assureur qualité. Si ces résultats sont conformes aux spécifications microbiologiques attendues pour le produit fabriqué, alors tous les cycles effectués par l'autoclave sont performants.

Le **Tableau 6** expose l'ensemble des résultats obtenus lors cette qualification :

Tableau 6 – Résultats de la qualification rétrospective de l'autoclave

| 1 – Efficacité des 4 programmes de stérilisation (QR) | | | | | |
|---|---------|--------|---|------------------------|--------|
| Méthode de stérilisation | Produit | Lot N° | Spécifications (en UFC*/g) | Résultats (en UFC/g) | C / NC |
| Cycle 121°C 20 min | A | 1 | DGAT** < 10 ⁴ DMLT*** < 10 ² | DGAT = 20 DMLT < 10 | C |
| | | 2 | | DGAT < 10 DMLT < 10 | C |
| | | 3 | | DGAT < 10 DMLT < 10 | C |
| Cycle 115°C 20 min | B | 4 | DGAT < 10 ⁴ DMLT < 10 ² | DGAT < 10 DMLT < 10 | C |
| | | 5 | | DGAT < 10 DMLT < 10 | C |
| | | 6 | | DGAT = 10 DMLT < 10 | C |
| Cycle 105°C 30 min | C | 7 | DGAT < 10 ⁴ DMLT < 10 ² | DGAT < 10 DMLT < 10 | C |
| | | 8 | | DGAT < 10 DMLT < 10 | C |
| | | 9 | | DGAT < 10 DMLT < 10 | C |
| 3 Cycles 70°C espacés de 24 H minimum | D | 10 | DGAT < 10 ⁴ DMLT < 10 ² | DGAT < 10 DMLT < 10 | C |
| | | 11 | | DGAT < 10 DMLT < 10 | C |
| | | 12 | | DGAT < 10 DMLT < 10 | C |

| 2 – Distribution thermique en charge et efficacité de la vapeur d'eau (QP) | | | | | |
|--|---------|--------|--|--|------|
| Méthode de stérilisation | Produit | Lot N° | Spécifications | Résultats | C/NC |
| Cycle 121°C 20 min | A | 13 | Les 18 indicateurs répartis, au sein de l'autoclave chargé, restent violet, contrairement au témoin qui vire du violet au jaune-orangé | Les 18 indicateurs répartis, au sein de l'autoclave chargé, restent violet, contrairement au témoin qui vire du violet au jaune-orangé | C |

(*) UFC : Colony Forming Unit = 1 colonie de micro-organisme formée

(**) DGAT : Dénombrement des germes aérobies totaux

(***) DMLT : Dénombrement des moisissures/levures totales

Pour cette qualification, tous les tests réalisés sur l'autoclave se sont révélés conformes. Les cycles effectués sont performants et la vapeur d'eau se distribue de manière uniforme au sein de la chambre de l'autoclave.

III.5. Conclusion

La qualification de l'autoclave s'est déroulée sans difficulté majeure. Dorénavant, cet équipement peut être utilisé en toute sécurité par les opérateurs de production. Néanmoins, l'usure de l'équipement peut provoquer l'apparition de déviations. En cas de non-conformités, il convient de mettre en place des actions correctives, en partenariat avec le service de la production ou de la maintenance. L'Assurance Qualité peut également agir en modifiant certains documents. Par exemple, le dossier de lot ou la procédure de conduite de ligne peuvent être modifiés, afin de rajouter ou de souligner certains points de vigilances. L'autoclave devra donc faire l'objet de qualifications ultérieures, dont la fréquence dépend des résultats obtenus au cours des qualifications précédentes.

Une fois encore, nous constatons que les tâches de l'Assurance Qualité sont au cœur de ce projet d'industrialisation des ampoules buvables. D'une part, cette mission nécessite d'être en contact avec divers services, de différents niveaux hiérarchiques. Cela confirme sa fonction centrale. D'autre part, il s'agit de l'étape charnière attestant un bon fonctionnement de la ligne de production d'ampoules buvables.

IV. Suivi des indicateurs qualité et actions menées

Pour mesurer la performance des processus internes, plusieurs indicateurs peuvent être analysés par l'Assurance Qualité. Ici, les réclamations-clients et les anomalies sont

majoritairement utilisés. Afin que l'analyse de ces indicateurs soit pertinente, il est nécessaire de récolter une quantité suffisante de données. Pour cela, la ligne de production des ampoules buvables doit fonctionner suffisamment longtemps, pour pouvoir apprécier les évolutions (amélioration ou dégradation) du procédé et éventuellement, visualiser les voies d'amélioration possibles.

IV.1. Traitement des réclamations clients

Le traitement d'une réclamation client se déroule de la manière suivante (cf. **Figure 30**) :

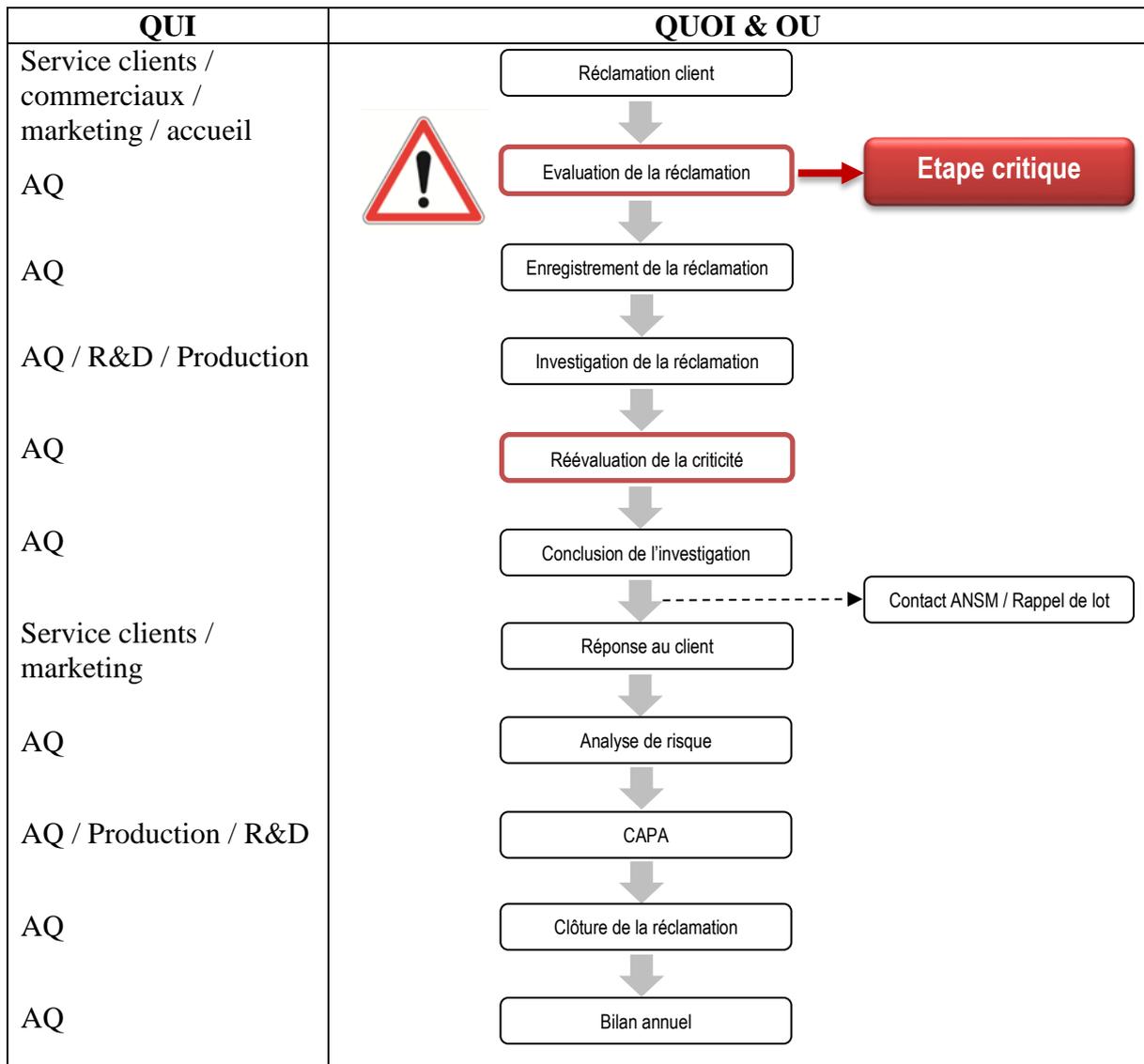


Figure 30 – Logigramme représentant le traitement d'une réclamation client
(Figure interne au groupe XX)

a. Collecte des informations

Les réclamations parviennent au service Qualité, via les services consommateurs. Ces derniers doivent transmettre les informations suivantes :

- La référence de la spécialité concernée ;
- Le n° de lot ;
- La Date Limite de Consommation (D.L.C) ;
- La description du défaut constaté par le consommateur ;
- Une photographie du défaut ;
- Et dans l'idéal, l'échantillon client.

Pour traiter une réclamation, un numéro de lot valide doit, au minimum, être transmis.

b. Evaluation de la criticité

Dans un premier, nous évaluons s'il existe un risque avéré pour le consommateur. C'est l'**étape la plus importante** dans le traitement des réclamations. En effet, une réclamation critique peut aller jusqu'au rappel de lot, si la traçabilité ou la santé du consommateur n'est pas assurée.

c. Investigation Qualité

L'investigation Qualité est une démarche très méthodique. Pour chaque réclamation, les recherches suivantes sont effectuées :

- Etude de la récurrence ;
- Examen des échantillons « échantillothèque » et des échantillons clients, si possible ;
- Examen du dossier de lot et du cahier de suivi de l'équipement concerné ;
- Mise en place d'actions, si nécessaire ;
- Finalisation du rapport d'investigation.

Pour traiter une réclamation, une base de données informatique est mise à disposition par les laboratoires. Elle permet l'enregistrement des réclamations et la création d'une fiche récapitulative d'investigation. Cette dernière contient tous les éléments permettant d'expliquer le défaut concerné.

1 - Etude de la récurrence : c'est une étape très importante, car elle indique s'il s'agit d'un cas isolé ou non. L'Assurance Qualité vérifie si d'autres réclamations du même type sont déjà survenues sur la référence, sur le lot, ou sur la formule. Il est aussi important de vérifier la survenue d'une anomalie en cours de production. En fonction de la récurrence et de la criticité de la réclamation, des actions plus ou moins importantes seront mises en place.

2 - Examen de l'échantillon client et de l'échantillon interne : dans le meilleur des cas, l'échantillon client est mis à disposition par le service consommateur ou marketing. Celui-ci est comparé aux échantillons internes du lot concerné par la réclamation. Ces derniers sont

conservés dans l'échantillothèque. En complément, les échantillons peuvent être soumis à des analyses supplémentaires.

3 - Examen du dossier de lot et du cahier de suivi de l'équipement concerné :

Le **dossier de lot** regroupe l'intégralité des informations sur la fabrication et le conditionnement des produits. Par exemple, il permet de vérifier la continuité des opérations de fabrication et de conditionnement, les articles de conditionnement et les matières premières utilisés, ou la traçabilité du nettoyage effectué sur l'équipement, et notamment sur le précédent produit passé sur la ligne.

Le **cahier de suivi de l'équipement** est une véritable « mine d'or ». Tous les événements survenus en cours de production sont renseignés dans ce document par les opérateurs de production. Ainsi, il est possible de savoir si des défauts d'équipement ont eu lieu ou si des difficultés ont été rencontrées par le personnel, lors de la production du lot incriminé par la réclamation.

4 - Consultation des services Production ou R&D : si la base de données, les documents de traçabilité et les échantillons n'apportent aucun élément de réponse, le service R&D ou les opérateurs de production sont contactés. Le service R&D, de par leur expertise sur la formulation galénique, donne des renseignements sur les formules ou sur les études de compatibilité. Les opérateurs de production fournissent des informations sur des problèmes d'équipements, pouvant provoquer le défaut constaté.

d. Réévaluation de la criticité et analyse de risques

En fonction des résultats de l'investigation, l'Assurance Qualité peut conclure sur la pertinence du cas rencontré et **réévaluer sa criticité**.

Finalement, une **analyse de risque** permet de noter le défaut, selon un barème de points définis. Trois facteurs sont étudiés pour réaliser la cotation du risque : la gravité, l'occurrence et la détectabilité, selon le tableau présent en **Annexe 5**. Le produit de ces 3 facteurs donne un résultat, justifiant ou non la mise en place d'un plan d'action

e. Processus d'actions correctives ou CAPA

Selon la norme ISO 9000 (5), 3 types d'actions peuvent être mises en œuvre, pour rétablir la conformité :

- **Actions curatives** : elles consistent à résoudre immédiatement l'anomalie détectée, sans rechercher les causes de cette non-conformité.
- **Actions correctives** : elles visent « à assurer que les causes de non-conformités enregistrées sont analysées pour en éviter le renouvellement ».
- **Actions préventives** : elles ont pour but « d'assurer que les causes de non-conformités potentielles sont évaluées pour en éviter l'apparition ».

Lorsque qu'un cas est grave et/ou récurrent, il est nécessaire de mettre en place une action à long terme, qui conduit à la mise en place d'actions correctives et/ou préventives. Il s'agit de la **méthodologie CAPA**. Un CAPA peut être issu des investigations sur les réclamations clients, mais également sur les non-conformités, les rappels, les écarts d'audits, les déviations et les tendances observées par le système de surveillance du procédé et de la qualité du produit (cf. **Figure 31**). Par conséquent, il ne peut y avoir qu'un nombre limité de CAPA dans un système qualité, afin de s'assurer du suivi de celles-ci. Par exemple, la sensibilisation du personnel, l'amélioration du processus de fabrication, etc.

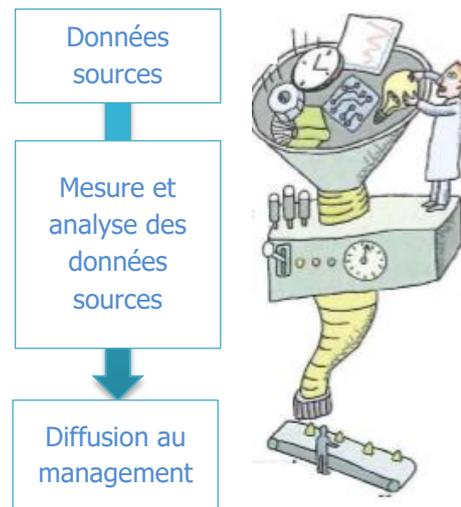


Figure 31 – Système de surveillance du procédé

f. Clôture de la réclamation

Lorsque l'Assurance Qualité possède tous les éléments de réponses lui permettant d'expliquer la survenue de la réclamation, celle-ci est clôturée.

Le traitement des réclamations clients n'est pas une simple démarche d'enregistrement, mais un véritable processus d'amélioration continue. En effet, il s'agit d'une activité essentielle pour pouvoir apprécier et améliorer la Qualité des produits. Cet outil permet également la détection de non conformités graves et récurrentes, pouvant entraîner un rappel de lot.

IV.2. Gestion et bilan des anomalies de production

En cas de défaillances, les opérateurs de production génèrent une fiche d'anomalie. Celle-ci permet de détailler le défaut rencontré et d'en informer le service Qualité. Généralement, la survenue d'anomalies ralentit ou bloque les activités de la production, il est donc important de **traiter cette défaillance dans l'immédiat** et de procéder à une **réclamation fournisseur**, s'il s'agit d'une défaillance externe (par exemple, des récipients d'ampoules en verre cassés, détectés par les opérateurs).

Une fois traitées, ces anomalies sont finement analysées par l'Assurance Qualité, via la réalisation de **bilans d'anomalies**. L'objectif est de :

- sensibiliser les opérateurs aux problématiques rencontrées sur ligne ;
- informer des actions mises en place (en effet, la majorité des anomalies sont émises par les opérateurs de production) ;
- évaluer le fonctionnement de la ligne, à partir des indicateurs Qualité (non-conformités) et non à partir des indicateurs de la production (Cadence de production, temps de production, temps d'arrêt machine, etc.).

Cet exercice est réalisé de façon périodique par l'Assurance Qualité. Ces bilans permettent aux opérateurs de prendre du recul sur leurs activités et de se sentir impliquer dans la démarche d'amélioration continue du Laboratoire XX. Il est nécessaire d'effectuer un bilan par ligne de production car les problématiques rencontrées diffèrent d'une ligne à une autre.

Des **bilans d'anomalies spécifiques à la ligne « Ampoules buvables »** sont réalisés. Un exemple est présent en **Annexe 6**, pour la période Janvier-Avril 2015.

La **réalisation de ces bilans** se déroule toujours de la manière suivante :

- Extraction des anomalies ;
- Analyse des anomalies ;
- Rédaction de la feuille « Bilan des anomalies » ;
- Affichage de la fiche d'anomalie en production et point avec les opérateurs.

1 - Extraction des anomalies : l'ensemble des anomalies survenues en cours de production sont enregistrés par l'Assurance Qualité. Grâce à un fichier Excel, il est ensuite possible de filtrer ces anomalies en fonction de leur date d'apparition ou de l'équipement concerné.

2 - Analyse des anomalies : lorsque l'extract est réalisé pour un équipement, sur une période donnée, chacune de ces anomalies est étudiée. L'objectif n'est pas de lister l'intégralité des anomalies rencontrées. Seules les informations les plus pertinentes sont remontées aux opérateurs. Il s'agit de l'étape la plus longue dans l'élaboration des fiches d'anomalies.

3 - Rédaction de la fiche d'anomalie : Un bilan d'anomalies s'articule en 4 parties :

- 1 partie exposant les données quantitatives de la ligne ;
- 1 partie présentant l'ensemble des actions menées ;
- 1 encart présentant les points à retenir pour le personnel concerné ;
- 1 symbole permettant d'illustrer le bilan.

L'Assurance Qualité relève les éléments suivants :

- le nombre d'unités produites pendant cette période,
- le nombre d'anomalies survenues en fonction de leur criticité (mineures, majeures, critiques),
- ainsi que le taux de non-conformités pour 1 millions d'unités produites.

Parallèlement, l'ensemble de ces données sont rassemblées dans un tableau Excel. Ce tableau ne figure pas dans le bilan. Il est uniquement utilisé comme support pour l'élaboration

du graphique. Ce dernier montre l'évolution du nombre d'anomalies, au cours de la période donnée (cf. **Annexe 6**).

Dans le bilan, les actions menées par les services Qualité, Achats, R&D, Marketing ou Production (cf. **Annexe 6**) sont ensuite exposées. Cet encart indique aux opérateurs que les remontées d'anomalies sont essentielles et participent au processus d'amélioration continue.

L'encart « A retenir » est réservé à l'Assurance Qualité. L'objectif est d'insister sur certains points ou de transmettre des informations complémentaires, en fonction des activités réalisées sur la ligne.

Le fonctionnement de la ligne de production est ensuite évalué par un symbole. Un soleil, un nuage ou un orage est utilisé en fonction du taux d'anomalies calculé sur la période donnée. Le barème utilisé est le suivant :

Tableau 7 – Barème de notation des bilans d'anomalies

| | |
|---------------|--|
| Soleil | Taux < 10 |
| Nuage | Taux > 10 |
| Orage | ≥ 1 anomalie critique liée à la production |

Néanmoins, ce barème n'est pas figé. L'image peut être modifiée en fonction du message à transmettre aux opérateurs.

4 - Affichage de la fiche d'anomalie en production : Il s'agit d'une présentation des bilans d'anomalies, aux opérateurs de production. En effet, la communication est primordiale car elle permet d'expliquer la démarche aux nouveaux arrivants et de sensibiliser les opérateurs en fonction des déviations pouvant avoir lieu sur leur ligne. Ces derniers prennent donc du recul sur leurs activités et réalisent que les remontées d'anomalies ne sont pas anodines, puisqu'elles peuvent déboucher sur des actions améliorant leur quotidien. Il est donc essentiel de rappeler la conduite à tenir, lorsqu'une anomalie est constatée. Généralement, cette démarche suscite un réel intérêt de la part des opérateurs sensibilisés.

L'**enregistrement des défaillances** et la **réalisation de bilans d'anomalies** est une source d'amélioration continue. Le travail d'analyse est particulièrement long car chaque anomalie est analysée en détail. In fine, cet exercice permet d'appréhender le fonctionnement de chaque ligne de production, ainsi que la mise en évidence des voies d'amélioration possibles.

IV.3. Conclusion

L'analyse des indicateurs qualité aide la production à prendre du recul sur ses activités. Ici, ce suivi ne remet pas en cause le fonctionnement de la ligne à proprement parlé, car il prend en compte tous les éléments pouvant influencer, directement ou indirectement, sur la qualité des ampoules produites. Aujourd'hui, il s'agit de la ligne la plus performante, au sein du pôle

liquide-pâteux. Ce projet d'implantation est donc une réussite, puisque les objectifs initialement fixés ont été atteints. Pour que cela perdure, l'Assurance Qualité doit maintenir le suivi des indicateurs qualité, et poursuivre la sensibilisation régulière du personnel.

V. Sensibilisation du personnel

Le but de cette démarche est de **responsabiliser**, et de **motiver** les opérateurs vers un objectif commun : obtenir des ampoules buvables de bonne qualité et améliorer les performances de ce processus.

Pour cela, l'Assurance Qualité mène 2 actions de sensibilisation :

- Une action ciblée, via la présentation des bilans d'anomalies spécifiques à la ligne « Ampoules buvables », auprès des opérateurs chargés de son fonctionnement ;
- Une action globale, via une formation relative à l'Hygiène en zone de production, à l'attention de tout le personnel de la production.

V.1. Action ciblée

Comme évoqué dans la partie théorique, l'obtention de la qualité est une démarche collective. Par conséquent, il est nécessaire de rappeler aux opérateurs qu'ils y participent activement, via la présentation régulière des bilans d'anomalies (cf. « IV.2. Gestion et Bilan des anomalies de production »). Il s'agit d'une action de sensibilisation ciblée et continue. La personnalisation de ce bilan et sa fréquence de réalisation permettent d'entretenir efficacement la motivation du personnel.

V.2. Action globale

Ces derniers mois, les réclamations clients ou les anomalies concernant des problématiques microbiologiques ont sensiblement augmenté au sein du pôle liquide-pâteux.

La **contamination microbiologique** d'un lot a un impact industriel et économique très fort pour l'entreprise. Cela engendre une perte de temps et d'argent importante, ainsi qu'une dégradation de l'image de la marque. En effet :

- Le lot incriminé est destiné à être détruit, ce qui représente une perte d'argent de 10 à 20 000 euros.
- La fabrication d'un lot supplémentaire doit être effectuée. Le planning de la production est donc perturbé, ce qui provoque une perte de temps, ainsi qu'une perte d'argent (coût de main d'œuvre supplémentaire, consommation d'articles de conditionnement et de matières premières supplémentaires).
- Ce type de défaut a un impact direct sur le consommateur : risque avéré pour la santé du consommateur, rappel de lot, image de la marque dégradée, rupture de stock, etc.

Les contaminations microbiologiques peuvent avoir des causes très diverses, parfois difficiles à identifier, comme le montre le diagramme de causes et effets d'Ishikawa, en **Figure 32**.

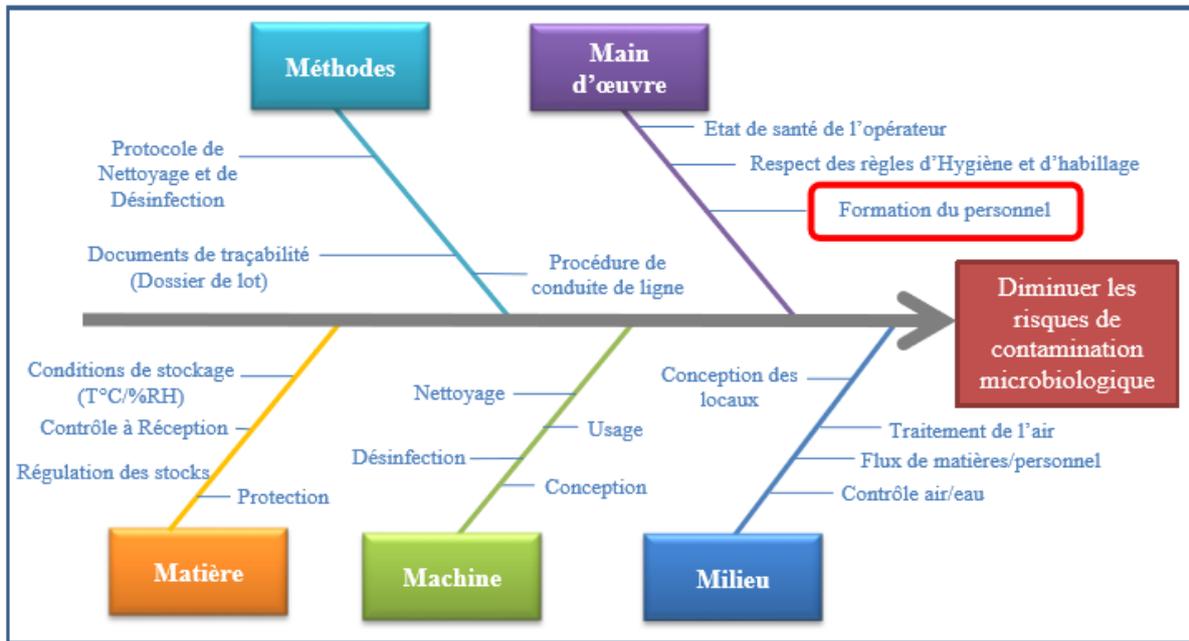


Figure 32 – Diagramme d'Ishikawa dont l'effet recherché est la diminution des risques de contaminations microbiologiques

Une technicienne Qualité est en place et accompagne la production dans le processus d'Amélioration Continue, et notamment s'assure que les règles d'hygiène et vestimentaires sont suivies, conformément aux règles B.P.F. La technicienne Qualité a observé des écarts aux règles B.P.F, liés à des incompréhensions ou à un défaut de formation. Il a donc été décidé d'organiser une formation générale relative à l'Hygiène.

Ici, l'objectif était d'agir au niveau de la main d'œuvre, et plus spécifiquement en réalisant une formation, à l'attention des opérateurs présents en zone de production.

Les ampoules buvables ne sont pas touchées par ces problématiques microbiologiques, car elles subissent un traitement thermique, d'où des produits totalement exempts de micro-organismes. Néanmoins, le respect des règles d'hygiène est une obligation réglementaire et ce, quel que soit le type de poste occupé par l'opérateur. Ainsi, tout le personnel de la production doit obligatoirement être formé à l'hygiène personnelle, ainsi qu'aux règles d'habillement en vigueur.

Un support de formation est donc élaboré, et présenté aux opérateurs.

Cette formation s'articule en 3 temps :

- Préambule afin de replacer la formation dans son contexte.
- Une série de questions sur les principales règles d'Hygiène B.P.F à respecter.
- 2 jeux permettant de mettre en application ces règles.

Le support de formation est présent en Annexe 7.

Le support réalisé est ludique et interactif, car il nécessite la participation des opérateurs. La formation dure 15 minutes et est animée en zone de conditionnement secondaire, pour perturber le moins possible les activités de la production. Pour chaque session, un groupe de 10

opérateurs maximum assiste à la formation. Au cours de celle-ci, l'Assurance Qualité doit faire preuve de pédagogie et de diplomatie, sur un sujet particulièrement sensible. En effet, il faut suffisamment mettre à l'aise les opérateurs pour que la formation soit la plus interactive possible, mais également faire preuve de fermeté. L'hygiène du personnel est un facteur sur lequel nous pouvons facilement agir, néanmoins le respect de règles simples est essentielle pour limiter au maximum tout risque de contamination microbiologique.

V.3. Conclusion

Grâce à ces actions de sensibilisation, l'Assurance Qualité parvient à responsabiliser les opérateurs de production. Ils comprennent qu'ils sont les garants de la qualité des produits fabriqués. En effet, une simple erreur (par exemple, oublier de porter convenablement son masque en zone de conditionnement primaire) peut avoir de graves répercussions (par exemple, une contamination microbiologique conduisant à la destruction de tout le lot produit), d'où l'importance de rappeler régulièrement les règles de bases en matière d'hygiène.

VI. L'audit interne

Suite à l'implantation de la ligne « ampoules buvables », un audit interne est réalisé pour :

- évaluer le fonctionnement de cette nouvelle installation,
- s'assurer de la mise en œuvre des B.P.F sur cette ligne,
- vérifier la conformité des ampoules issues de ce processus,
- s'assurer que les objectifs du projet d'internalisation ont été atteints.

Pour cela, chaque aspect du processus de production est analysé, afin de mettre en évidence ses points positifs et négatifs, et d'en tirer des axes d'amélioration.

Cet audit est effectué par un inspecteur qui est une personne interne à l'entreprise et appartenant au service Assurance Qualité. Cette dernière doit être indépendante et objective. Par conséquent, elle ne doit pas avoir participé au projet d'internalisation de la ligne. Dans un premier temps, l'inspecteur élabore une grille d'audit listant l'ensemble des points à examiner, selon les exigences des B.P.F. Chaque point est ensuite évalué en zone de production, lorsque la ligne est en cours de fonctionnement. L'auditeur vérifie les points suivants :

- la documentation associée à la ligne est aisément consultable et comprise par les opérateurs,
- la qualification des équipements a été correctement réalisée et est conforme,
- l'analyse des indicateurs qualité est régulièrement effectuée et les bilans sont affichés à proximité de la ligne,
- tous les opérateurs ont été formés aux règles d'Hygiène, ainsi qu'aux instructions propres à leur poste de travail.

Ici, tous les points se sont révélés conformes. Néanmoins, un audit ultérieur devra être réalisé, afin de vérifier l'absence de déviations au cours du temps.

E. Conclusion

Le logigramme en **Figure 33** récapitule toutes les étapes clés ayant conduit au fonctionnement de la ligne de production des ampoules buvables. Les étapes encadrées en bleu sont celles exercées par l'Assurance Qualité.

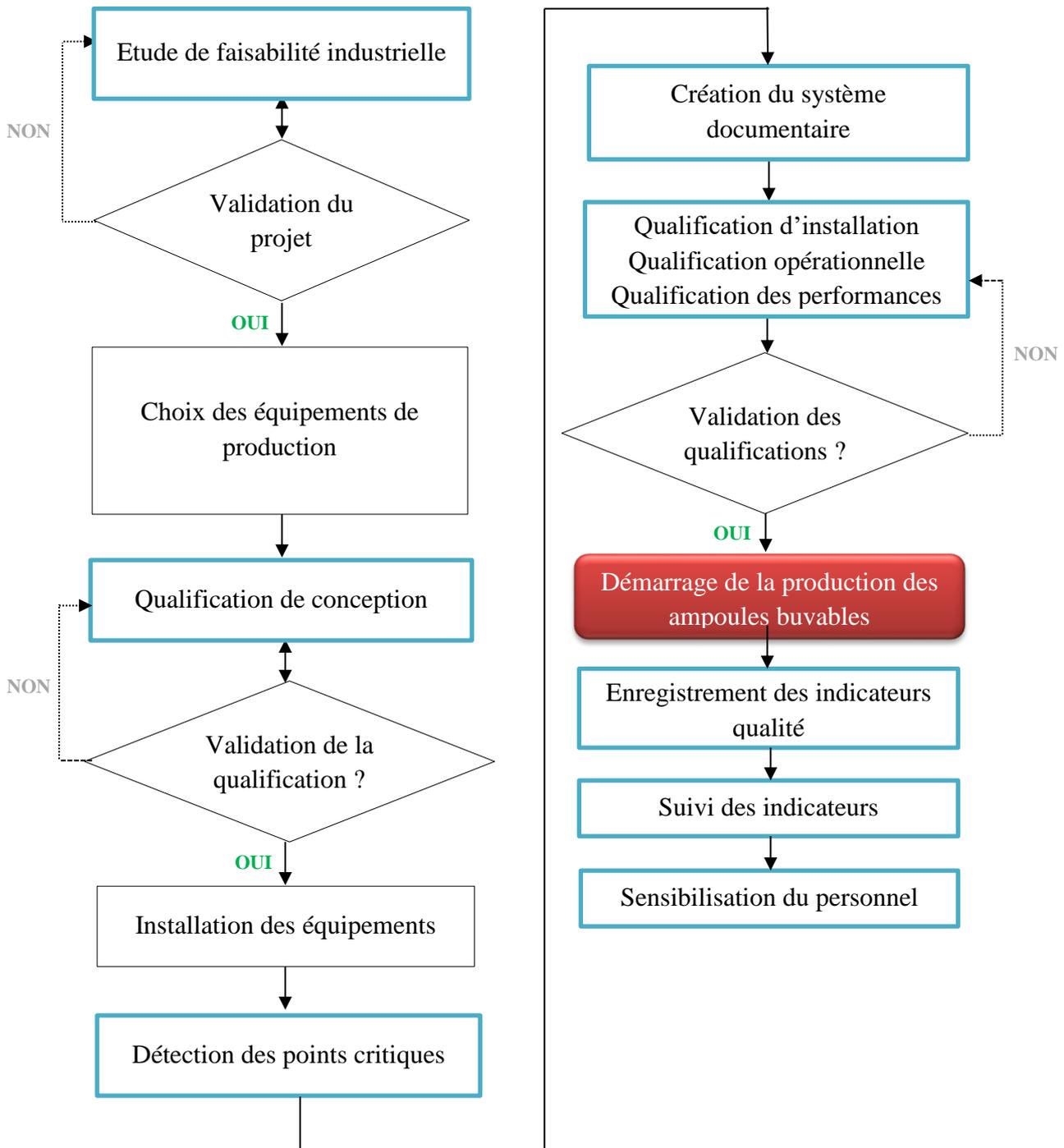


Figure 33 - Logigramme représentant le déroulement du projet d'internalisation

Ce logigramme illustre que l'Assurance Qualité intervient tout au long du processus d'internalisation de la fabrication des ampoules buvables. Ses missions transverses visent à réussir l'intégration de ce nouveau processus, dont la finalité s'inscrit dans une démarche d'amélioration continue.

CONCLUSION

L'objectif de cette thèse était de décrire le rôle majeur de l'Assurance Qualité dans la gestion d'un projet transverse et stratégique pour un laboratoire pharmaceutique. Ce projet consistait à internaliser un processus de production spécifique, au sein d'un pôle liquide-pâteux: la fabrication des ampoules buvables.

Tout au long de ce projet, l'Assurance Qualité a occupé une fonction clé, permettant d'obtenir un processus de production parfaitement fiable et maîtrisé, et la fabrication d'ampoules buvables répondant aux exigences de qualité et de sécurité. Ces diverses missions ont permis l'élaboration d'une base solide (machines opérationnelles et performantes, main d'œuvre qualifiée et motivée, supports documentaires adaptés, etc), sur laquelle la production peut s'appuyer pour exercer au mieux ses activités.

Dorénavant, l'objectif est d'inscrire le bon fonctionnement de cette ligne dans la durée. Par conséquent, l'Assurance Qualité continuera à dynamiser sa démarche d'amélioration continue au quotidien en agissant sur de nombreux facteurs (indicateurs qualité, formation continue, etc). L'utilisation d'outils qualité est donc indispensable pour obtenir une vision panoramique, et ainsi faciliter la mise en évidence des voies d'amélioration possibles.

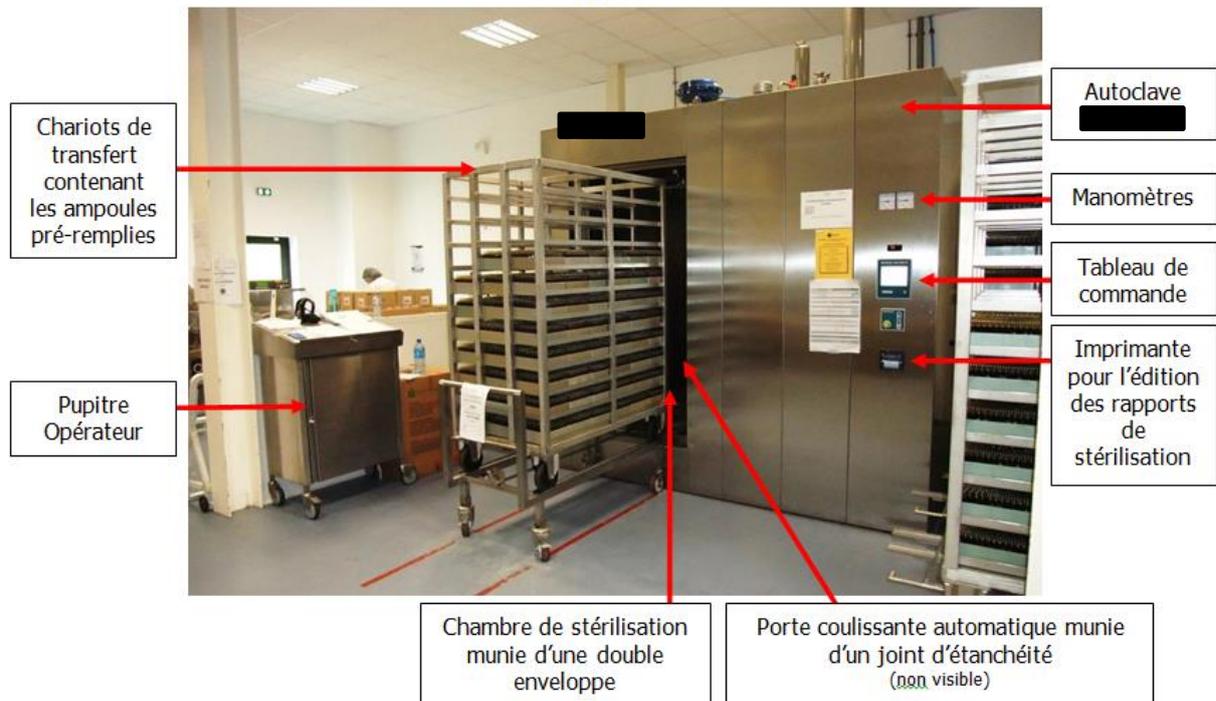
Réel soutien pour la production et vecteur de progrès, l'Assurance Qualité est omniprésente et a une position stratégique incontournable au sein des établissements pharmaceutiques. Son action est permanente et s'inscrit dans le quotidien sur la base de la persévérance, afin de raviver continuellement la motivation du personnel de l'entreprise, et ce, toujours dans le but de satisfaire durablement les intérêts du client. Le principe de la qualité selon Deming montre toute sa pertinence et son efficacité, et s'applique pleinement aux impératifs des établissements pharmaceutiques actuels.

ANNEXE 1 : Paragraphe « Description de l'équipement », tiré de la Procédure de conduite de ligne de l'autoclave.

VIII. DESCRIPTION DE L'AUTOCLAVE

La ligne de stérilisation est composée des éléments suivants :

Figure 1



Remarque : Le chariot de transfert et la chambre de l'autoclave sont en hauteur pour limiter l'introduction de contaminants.

L'autoclave est équipé de **détecteurs** pour suivre l'ensemble des paramètres en cours de stérilisation. Ces sondes sont placées à l'intérieur de la chambre de stérilisation et au niveau de la double enveloppe. Elles permettent l'enregistrement de la température et de la pression, tout au long d'un cycle de stérilisation, ainsi que le déclenchement du système de sécurité si la température ou la pression est trop élevée.

ANNEXE 2 : Fiche de nettoyage de la remplisseuse d'ampoules buvables.

| | | |
|--|---|----------|
| | SYSTEME QUALITE | |
| | Nettoyage Remplisseuse d'Ampoules | Page 1/1 |



A réaliser entre chaque lot de PF si produit précédent non identique.

| | |
|--|----------------------|
| A | VIDE DE LIGNE |
| <p>Vérifier l'absence de :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Ampoules vides/remplies dans l'ensemble de l'appareil ○ PSO dans les cuves de remplissage ○ Débris de verre dans l'ensemble de l'appareil | |

| | |
|---|------------------------------------|
| B | NETTOYAGE DES PARTIES FIXES |
| <p>Pour TOUT l'équipement :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Rincer au jet d'eau pour retirer les résidus de PSO et les débris de verre. 2. Nettoyage des parties fixes avec du détergent.* 3. Pulvérisation finale avec de l'éthanol. | |
| <div style="border: 2px solid black; padding: 5px; display: inline-block;"> <p>Risque de coupures</p> </div> | |
| <p>Pour la REPLISSEUSE :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Démontez les pièces démontables et appliquez l'étape C. 2. Remontez immédiatement ces pièces. 3. Rincer la cuve de transfert au jet d'eau. 4. Remplir la cuve de transfert avec de l'eau brute. 5. Sur l'écran tactile, sélectionner MENU > MODE AUTO > CYCLE NETTOYAGE et appuyer sur les boutons de remplissage pour lancer le cycle nettoyage. 6. Lancer un 2^o cycle de nettoyage. 7. Remplir la cuve de transfert avec de l'eau brute et y ajouter du détergent.* 8. Réaliser 2 cycles de nettoyage. 9. Réaliser l'étape 7 et 8 avec du désinfectant*, puis avec de l'eau osmosée seule pour rincer les 2 cuves. | |
| <p>Pour les TUYAUX D'ALIMENTATION :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Déconnecter les tuyaux d'alimentation de la cuve de transfert et de l'équipement. 2. Rincer les tuyaux et les nettoyer avec du détergent* et du désinfectant*. 3. Rincer les tuyaux à l'eau osmosée et les suspendre pour les sécher. | |

| | |
|--|---|
| C | NETTOYAGE DES PIÈCES DÉMONTABLES |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Placer les pièces démontées dans une caisse. 2. Rincer à l'eau brute. 3. Vérifier l'aspect des filtres. 4. Laver avec du détergent et du désinfectant. 5. Rincer à l'eau osmosée. 6. Sécher les pièces. 7. Remonter directement les pièces. 8. Pulvérisation finale avec éthanol. | <p>Pièces démontables :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Tuyau de vidange des 2 cuves ○ Filtres au niveau du tuyau de vidange |

| | |
|--|-------------------------|
| D | NETTOYAGE DU BOX |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Nettoyage du plan de travail de la balance et du pupitre avec de l'éthanol. 2. Balayage du sol pour retirer les résidus de verre. 3. Nettoyage du sol avec du détergent.* | |

PF : Produit Fini / PSO : Produit Semi-Ouvré / AC : Articles de Conditionnement

(*) Spécialité et concentration non mentionnées dans un souci de confidentialité.

ANNEXE 3 : Fiche de sécurité.

Bris de verre

Zone de production

Risques encourus au poste

- Risque de coupures et entailles
- Contamination des produits en cours de fabrication ou en conditionnement (fragments de verre)

Conduite à tenir en cas de bris de verre

- Eliminer immédiatement tout débris sur la ligne
- Supprimer tous les produits non protégés
- Nettoyer la zone où a eu lieu l'incident
- Noter dans le cahier de route l'incident survenu
- Remplacer le matériel si besoin

Conduite à tenir en cas de blessure



Samu : 15

- Prévenir le secouriste du travail et/ou le responsable production
- Si blessure bénigne, une trousse de secours est à disposition de l'opérateur au niveau du poste d'impression des étiquettes

ANNEXE 4 : Plan de maintenance des équipements chargés du conditionnement secondaire des ampoules buvables.

| SYSTEME QUALITE | | page 1 / 1 | | | | |
|--|---|-----------------------------|---|--------|---|-------|
| Plan de maintenance Mise en chevalets et étuis | | | | | | |
| Eléments | | Travail à effectuer | M | 6 mois | A | 2 ans |
| CONVOYEUR | - Chaînes de transmission | • Vérifier | | | X | |
| | - Motoréducteur | • Graisser | | | X | |
| | - Chaînes de transmission | • Remplacer | | | X | |
| | - Roulements de poulies convoyeur | • Remplacer | | | | X |
| | - Roulements transmission pignon tendeur | • Remplacer | | | | |
| | - Courroies de transport | • Vérifier l'état | X | | | |
| | - Sabots | • Remplacer | | | X | |
| | - Barilletts | • Vérifier | | | X | |
| | - Linguets de détection pointes cassés | • Vérification | | | | |
| | - Joints torique axe de bourrage | • Vérification/Remplacement | | | | |
| FORMAGE ET DEPOSE CHEVALETS | - Joints torique d'entraînement axe débouillage | • Nettoyage | | | | |
| | - Sécurité mécanique | • Lubrification | X | | | |
| | - Ventouses | • Graissage | | | | |
| | - Filtre de l'air | • Vérification/Remplacement | X | | | |
| | - Chaînes de transmission | • Vérification/Remplacement | X | | | |
| | - Guides des glissières d'avancement étui | • Nettoyage | | | | |
| | - Tiges de coulissement du poussoir | • Lubrification | | | | |
| | - Embrayage du limiteur de couple | • Graissage | | | | |
| | - Rainures des câmes | • Vérification des tensions | | | X | |
| | - Engrenages | • Vérification de l'usure | | | X | |
| ETUYEUSE | - Crémaillères | • Vérification/Remplacement | | | X | |
| | - Glissière d'avancement et de rotation des étuis | • Lubrification | | | X | |
| | - Leviers et pièces coulissantes non graissés automatiquement | • Vérification/Remplacement | | | X | |
| | - Chaînes | | | | | |
| | - Courroies | | | | | |
| | - Tapis de transport produits et de sortie des étuis | | | | | |
| | - Glissières du sabre | | | | | |
| | - Filtre de l'air | | | | | |
| | - Guides linéaires | | | | | |
| | - Courroie moteur | | | | X | |

M=Mensuel ; A=Annuel

ANNEXE 5 : Cotation du risque Qualité

| Score | Gravité | Occurrence | DéTECTABILITÉ |
|-------|--|--|--|
| 1 | <p>- pas d'impact sur la Qualité du produit</p> <p>- Ecart par rapport au système Qualité</p> <p>ex :</p> <ul style="list-style-type: none"> - prolongation de DLUO, - quantité de PSO/ADC insuffisante, - rendement faible, - nouvelle mesure de pH conforme. | Quasi inexistant | Détection sûre à 100% |
| 3 | <p>- Ecart à la réglementation (BPF, cosmétique, etc.) <u>sans impact patient</u></p> <p>- Impact visuel mineur / Caractéristiques organoleptiques</p> <p>- Impact industriel <u>faible</u> (baisse de productivité)</p> <p>ex :</p> <ul style="list-style-type: none"> - absence d'un contrôle de poids /d'une signature d'autorisation de démarrage dans le DDL - étiquetter/flacon présentant un défaut visuel acceptable - changement goût, odeur, etc. | 1 fois par semestre | Bonne détection (ex. paramètre contrôlé sur spécifications) |
| 5 | <p>- Impact image produit,</p> <p>- Risque patient mineur</p> <p>- Impact industriel <u>fort</u></p> <p>ex :</p> <ul style="list-style-type: none"> - arrêt machine, impossibilité technique | Plusieurs fois par semestre | Faiblement détectable (ex. paramètre contrôlé par échantillonnage / non systématique) |
| 10 | <p>- Risque patient – effet indésirable majeur/critique</p> <p>- Traçabilité du produit non assurée</p> | >3 fois par trimestre Sur l'ensemble des lots produits au cours d'une année pour une même référence | Evènement indétectable |

**ANNEXE 6 : Bilan des anomalies pour la ligne « Ampoules buvables »
(Période Janvier-Avril 2015).**



JANVIER - AVRIL 2015

Bilan des anomalies



Ampoules

| Nombre d'UVC | Nombre d'anomalies | Taux de non-conformités (NC) (ppm : nb de NC pour 1 million d'UVC fabriquées) | Principales actions menées |
|--------------|----------------------|--|--|
| 341 843 | 7 Anomalies mineures | Période 2014 : 18,33 Période Janv/Avril 2015 : 32,18 | <ul style="list-style-type: none"> • Pour les étuis de la référence A, la faute d'orthographe (traditionnellement au lieu de traditionnellement) sur l'étui a été corrigée. • Pour les étuis de la référence B, l'emplacement, réservé pour l'impression de la DLC et du n° de lot, a été modifié. • La référence des cartons utilisés pour le rangement des étuis a été modifiée. Dorénavant, leur dimension est adaptée pour respecter les indications de rangement du dossier de lot. • La R&D a modifié la procédure de stérilisation. La température et la durée de stérilisation seront indiquées plus précisément dans le dossier de lot. |
| | 4 Anomalies majeures | | |
| | 0 Anomalie critique | | |



A retenir : Les équipes R&D et Marketing sont sensibilisés sur les points qui les concernent. Depuis cette sensibilisation, le taux d'anomalies diminue depuis Janvier 2015. Malgré les fréquents problèmes de remplissage, un bon fonctionnement de la ligne ampoule. Continuez à rester vigilantes sur le respect des consignes dans les dossiers de lot (type de filtre utilisé, indicateurs de stérilisation, etc.). En cas d'explosion d'ampoules dans l'autoclave, procédez à un nettoyage complet de l'équipement.

ANNEXE 7 : Formation à l'Hygiène, à l'attention des opérateurs de production/maintenance.

FORMATION HYGIENE EN PRODUCTION

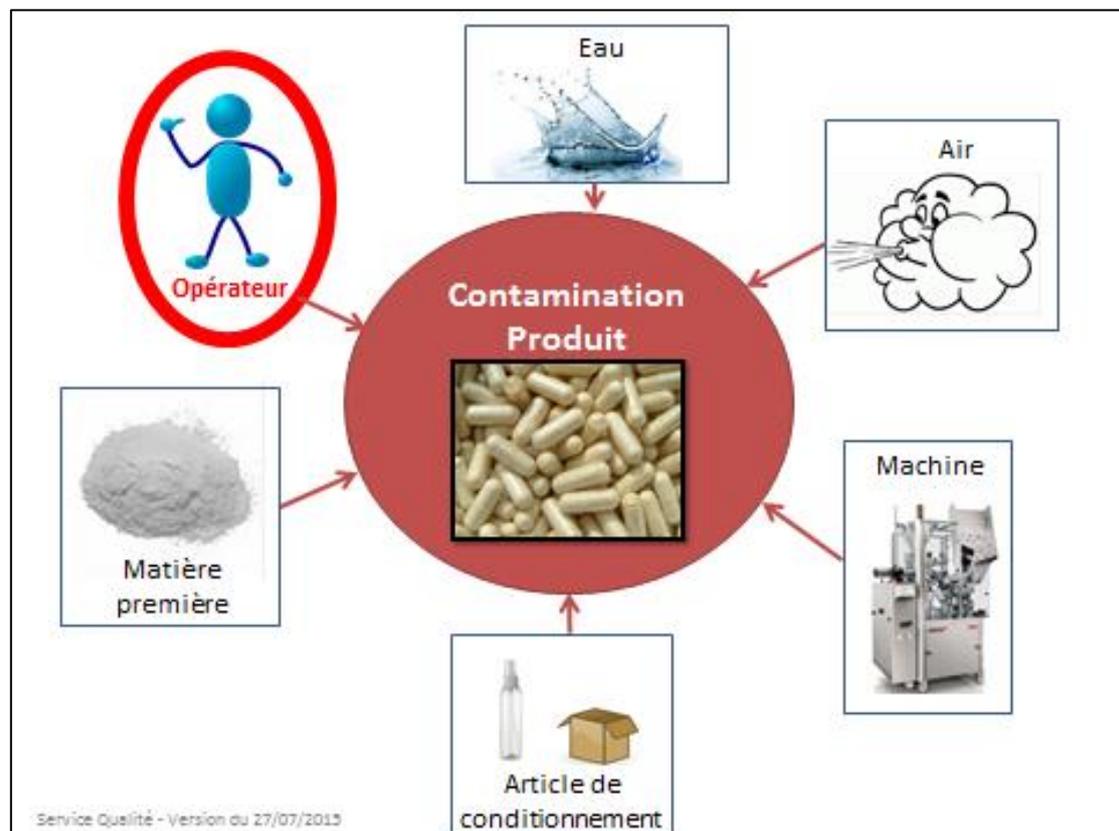
Domaine d'application :

- Cette formation a pour but de sensibiliser les opérateurs de production aux règles d'habillement et d'hygiène.
- Elle ne concerne pas le nettoyage des équipements.

Destinataires :

Opérateurs de Production/Maintenance.

Service Qualité - Version du 27/07/2015



Service Qualité - Version du 27/07/2015



Les Règles d'Hygiène BPF

Selon vous, quelles sont les principales règles d'hygiène à respecter en zone de Production ?

Service Qualité - Version du 27/07/2013

Les principales règles d'Hygiène BPF



- Toute personne souffrant d'une maladie infectieuse doit en avertir son Responsable. Exemples : Rhume, Gastro-entérite, Plaies.



- Avant de pénétrer en zone de production, le lavage et la désinfection des mains sont exigés.



- En zone de production, la tenue vestimentaire comprend une blouse*, une charlotte, un masque, ainsi que des chaussures blanches de sécurité ou de sur-chaussures.



- En zone de conditionnement primaire, le masque est obligatoire.
- En zone de conditionnement secondaire, il est toléré de le porter sous la bouche.



- Le port des gants est obligatoire pour les opérateurs en contact direct avec les produits non protégés, de même qu'avec les éléments du matériel qui entrent en contact avec ces produits.



- Le port de bijoux est interdit. Seule l'alliance lisse est tolérée.



- Dans les zones de Production et de stockage, il est interdit de manger, boire*, de mâcher ou de fumer, ainsi que de garder de la nourriture, des boissons, du tabac, des médicaments personnels ou son téléphone portable.

Service Qualité - Version du 27/07/2013



Lavage des mains

Comment se laver les mains ?

Expliquer le rôle de ces 2 étapes.

Service Qualité - Version du 27/07/2015

| | | |
|--|-----------------|---|
| | SYSTEME QUALITE | ENRE 07 / 17 version n° 02 Dernière modification : 15/05/2007 |
|--|-----------------|---|

Lavage des mains et désinfection obligatoires

- ✓ à chaque entrée en production
- ✓ après un séjour à la salle de pause
- ✓ après un passage aux toilettes
- ✓ après chaque geste sale et avant chaque geste propre

1 Mouiller les mains



2 Utiliser du savon



3 Faire mousser



4 Frotter les ongles et entre les doigts, pendant 20 secondes



5 Rincer



6 Sécher



7 Désinfecter avec le gel alcoolique situé à l'entrée de la production



Lavage au savon détergent : élimine les salissures.

Désinfection : élimine les germes .

L'un ne va pas sans l'autre !

Service Qualité - Version du 27/07/2015

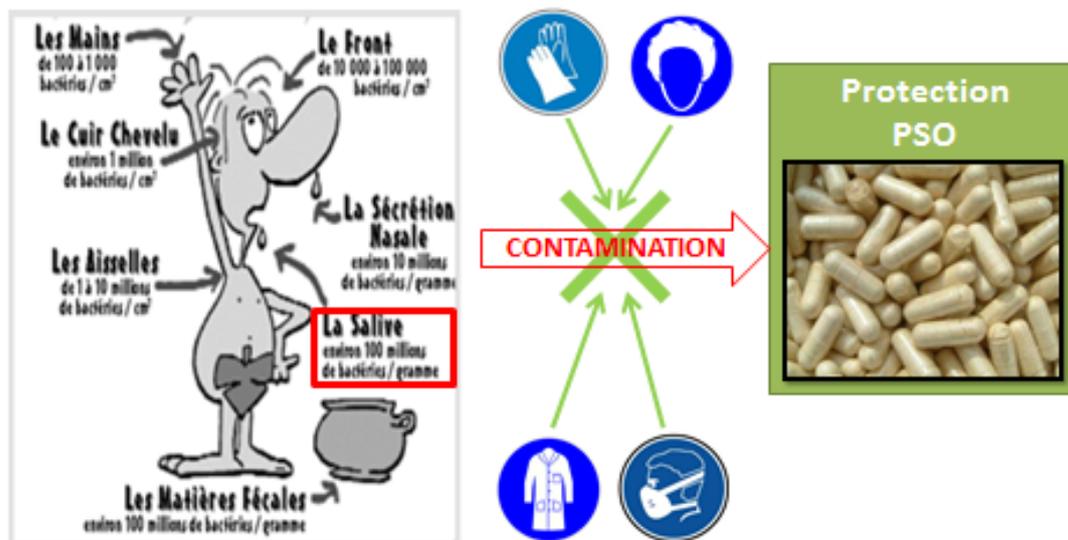


Tenue vestimentaire et barrière contre les contaminations

Quelle partie du corps est la plus susceptible de
provoquer un contamination microbienne ?

Service Qualité - Version du 27/07/2013

Tenue correcte exigée



Service Qualité - Version du 27/07/2013



Impact économique d'une contamination microbologique

D'après vous, à combien s'élèvent les dépenses de l'entreprise dans le cas d'une contamination microbologique ?

Service Qualité - Version du 27/07/2013

De 10 000 à 20 000 Euros



Service Qualité - Version du 27/07/2013



Prise de connaissance des Documents Qualité

Quels documents décrivent les Règles d'Hygiène à respecter ?

Indice : il en existe 3.

Service Qualité - Version du 27/07/2015

1 Hygiène du personnel [redacted] → Sas

SYSTEME QUALITE [redacted] [redacted]

Hygiène du personnel en zone de production

Tenue correcte
L'habillage est à réaliser en zone de production

- Masque
- Gants
- Pantalon
- Chaussures de sécurité ou sur-chaussures
- Charlotte
- Blouse

Il est interdit de :

- Manger
- Boire
- Mâcher
- Fumer
- Porter des bijoux
- Apporter ses médicaments personnels
- Utiliser son téléphone portable

2 Lavage des mains [redacted] → Sas

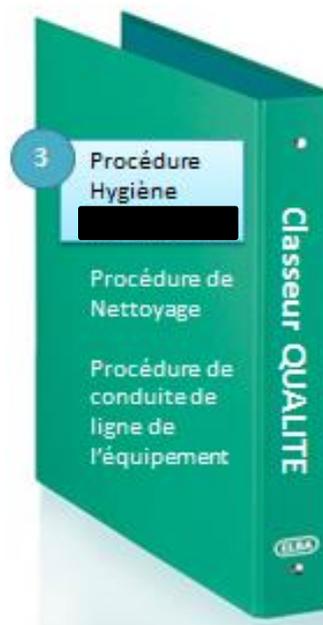
SYSTEME QUALITE [redacted] [redacted]

Lavage des mains et désinfection obligatoires

- à chaque entrée en production
- après un séjour à la salle de pause
- après un passage aux toilettes
- après chaque geste sale et avant chaque geste propre

- Mouiller les mains
- Utiliser du savon
- Faire mousser
- Frotter les ongles et entre les doigts, pendant 20 secondes
- Rincer
- Sécher
- Désinfecter avec le gel alcoolique situé à l'entrée de la production

Service Qualité - Version du 27/07/2015





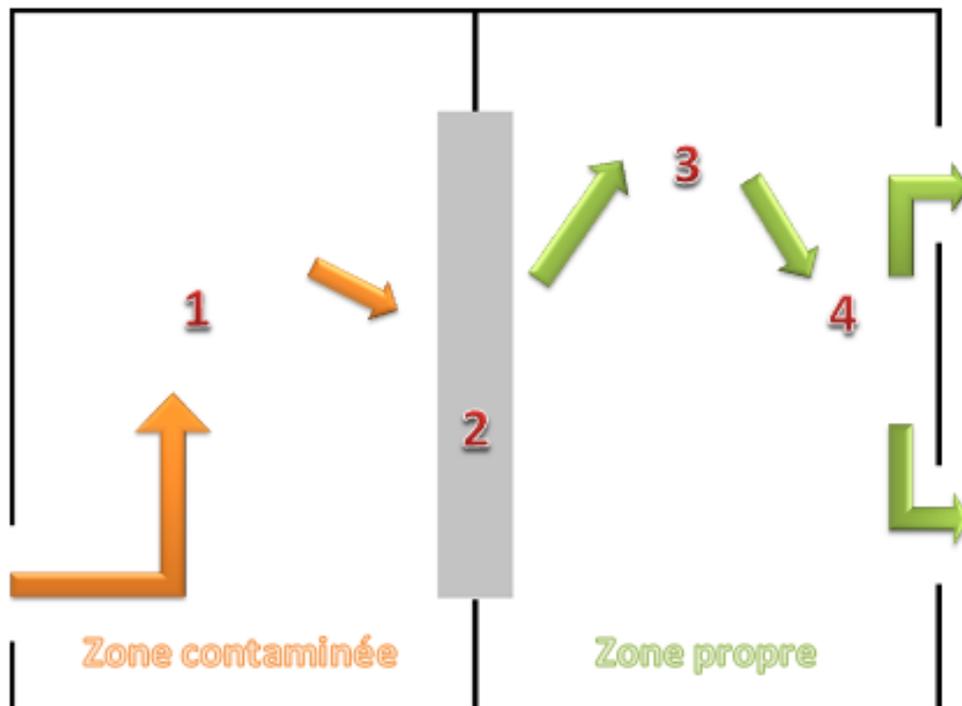
Conduite à tenir dans le sas

Dans le sas, replacer les symboles suivants, dans l'ordre :



Service Qualité - Version du 27/07/2013

Sas entrée/sortie de la zone de production



Service Qualité - Version du 27/07/2013



Trouvez l'erreur

Sur chaque photo, une ou plusieurs infractions aux Règles d'Hygiène se sont glissées.
A vous de les retrouver !



Service Qualité - Version du 27/07/2013

Photo n°1



Photo n°1



Service Qualité - version du 27/07/2023

Photo n°2



Service Qualité - version du 27/07/2023

Photo n°2



Photo n°3



Photo n°3



REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. I.C.H. [En ligne] <http://www.ich.org/>.
2. SANTE, MINISTERE DE LA. *Bonnes pratiques de fabrication*. Paris : Bulletin officiel, 2014.
3. AFNOR. *NF EN ISO 9 001 : 2000*.
4. A. Le Hir, J.-C Chaumeil, D.Brossard. *Pharmacie Galénique - Bonnes pratiques de fabrication des médicaments*. 9e. Issy-les-Moulineaux : ELSEVIER MASSON, 2009. pp. 1-32. 978-2-294-61204.
5. DURET Daniel, PILLET Maurice. *Qualité en production : de l'ISO 9000 à 6 SIGMA*. Paris : Editions d'Organisation, 2005. 2-7081-3388-8.
6. LE COZ, Edmond. Système de management de la qualité (SMQ) : mise en oeuvre. *Techniques de l'ingénieur- Génie Industriel*. Techniques de l'ingénieur, Paris, FRANCE, 2003, Vol. 1, Techniques de l'ingénieur.
7. —. Système de management de la qualité (SMQ) : processus d'amélioration. *Techniques de l'ingénieur - Génie industriel*. Techniques de l'ingénieur, Paris, FRANCE, 2003, Vol. 1, AG1751.
8. —. Méthodes et outils de la qualité - Outils classiques. *Techniques de l'ingénieur - Génie industriel*. Techniques de l'ingénieur, Paris, FRANCE, 2001, Vol. 1, AG1770.
9. Dubois, Luc et Rioux, Bernard. Des outils de résolution de problèmes dans le cadre d'un programme d'amélioration continue de la Qualité. *La Vague*. 2015, 45.
10. Saeger, Ariane De. *Le diagramme d'Ishikawa et les liens de cause à effet: Comment remonter à la source d'un problème ?* s.l. : 50 Minutes, 2015. 2806262453.
11. FAUCHER, Jean. *Pratique de l'AMDEC*. Paris : DUNOD, 2009. 978-2-10053016-8.
12. LE COZ, Edmond. Méthodes et outils de la qualité - Nouveaux outils. *Techniques de l'ingénieur - Génie Industriel*. Techniques de l'ingénieur, Paris, FRANCE, 2001, Vol. 1, AG1771.
13. Européen, Parlement et Européenne, Conseil de l'Union. *Directive CE 2002/46/CE*.
14. AFNOR. *NF EN ISO 22 000 : 2005*.
15. BLANC, Didier. *ISO 22000 - HACCP et sécurité des aliments*. La Plaine Saint Denis : AFNOR, 2006. 2-12-445311-4.
16. (France), Société d'histoire de la pharmacie. *Dictionnaire d'histoire de la pharmacie : des origines à la fin du XIXe siècle*. Paris : Pharmathèmes, 2003. 2-914399-04-9.
17. (France), Académie nationale de pharmacie. *Dictionnaire des sciences pharmaceutiques et biologiques*. Paris : L.Pariente, 1997. Vol. 3. 2-8405-9017-4.
18. MOSSE, Michel. Emballages en verre. *Techniques de l'ingénieur*. Techniques de l'ingénieur, Paris,FRANCE, 1997, Vol. 1, A9785.
19. POTHET, Jean Paul. *Aide-mémoire - Les matériaux d'emballage*. Paris : DUNOD, 2008. 978-2-10-053685-6.
20. Lansing M. Prescott, Linda M. *MICROBIOLOGIE*. Bruxelles : De Boeck, 2010. 978-2-8041-6012-8.
21. *Sterilization*. Jo Ann McMichael, RN. California : AORN Journal, 1972.

22. Albi), Jacques Schwartzenruber (Mines. Thermodynamique : résumé du cours. *Thermodynamique : résumé du cours*. [En ligne] Mines d'Albi, mai 2012. http://nte.mines-albi.fr/ThermoIntro/fr/co/_web.html.
23. F.GALTIER. *La stérilisation*. s.l. : ARNETTE, 1996. 2.7184.0788.3.
24. MORVAN, Gilles. *Production ultra propre*. Paris : DUNOD, 2011. 978-2-10-055032-6.
25. Marimargaret Reichert, Jack H. Young. *Sterilization Technology for the Health Care Facility*. Gaithersburg, Maryland : Jones & Bartlett Learning, 1997. 0834208385, 9780834208384.
26. BOURGEOIS, Jean-Paul. Gestion de projet. *Techniques de l'ingénieur - Méthodes et outils pour la conception*. Techniques de l'ingénieur, Paris, FRANCE, 1997, Vol. 1, T7700.
27. Groupe XX. Documents internes à l'entreprise.
28. INSEE. Insee. [En ligne] <http://www.insee.fr/>.
29. Costaz, Yann. *La sous-traitance accessible à tous*. s.l. : Books on Demand Editions, 2011. 978-2-8106-1399-1.

SERMENT DE GALIEN

~~~~~

Je jure, en présence des maîtres de la faculté et de mes condisciples :

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

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

**De ne jamais oublier** ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

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

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

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

**UNIVERSITE DE POITIERS**  
**Faculté de Médecine et de Pharmacie**  
**Thèse pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**  
**Année de la Soutenance : 2016**

---

**Nom – Prénom(s) :** Sarah PREVOST

**Titre de la Thèse :** L'Assurance Qualité en support de la production et mise en application lors de la mise en place d'une nouvelle ligne de production d'ampoules buvables

---

**Résumé de la Thèse :**

Dans le cadre de la mondialisation croissante des médicaments, les exigences réglementaires évoluent constamment. Afin d'être en accord avec la réglementation en vigueur, les industries pharmaceutiques doivent s'adapter et maintenir un haut niveau de gestion de la qualité. Pour cela, l'Assurance Qualité occupe une place de choix au sein des établissements pharmaceutiques et il est essentiel de l'intégrer à des projets stratégiques, tel que l'internalisation de la fabrication des ampoules buvables au sein d'un site de production liquide-pâteux.

Dans cette thèse, une première partie définit les principes, les méthodes et les outils généralement utilisés par l'assurance qualité. Elle fait également l'objet d'un rappel sur la forme « ampoules buvables » et sur son principe de fabrication. La seconde partie décrit le rôle pilote de l'Assurance Qualité, lors de la mise en place de cette nouvelle ligne d'ampoules buvables (gestion de projet, qualification des équipements, etc), et également la démarche d'amélioration continue effectuée autour de celle-ci (création du système documentaire qualité, suivi des indicateurs qualité, formation et sensibilisation du personnel, etc).

---

**MOTS CLES :** Assurance Qualité – Industrie pharmaceutique – Ampoules buvables – Projet d'internalisation – Démarche d'amélioration continue – Documentation qualité – Qualification - Suivi des indicateurs – Formation du personnel