

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS
UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2025-2026

N 58

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIP ME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par Chloé FAVRE

Présentée et soutenue publiquement le 06 juillet 2026

ÉTUDE SYSTEMATIQUE DES CONTAMINANTS PARTICULAIRES
D'UN SITE INDUSTRIEL : VERS UNE BASE DE DONNEES
APPLIQUEE AUX PRODUITS SEMI-SOLIDES

JURY

Président :

Igor CHOURPA, Enseignant-chercheur, HDR, Directeur de l'EA 6295
Nanomédicaments et Nanosondes (NMNS), Directeur du Laboratoire de Chimie
Analytique, Faculté de Pharmacie de Tours

Membres :

Pierre-Olivier DELAYE, Enseignant-chercheur, membre de l'UR 7502 Synthèse et
Isolement de Molécules BioActives (SIMBA), Faculté de Pharmacie de Tours
Juliette LORE, Pharmacien industriel, Laboratoire Galderma, Alby-sur-Chéran
Camille MONCHALIN, Pharmacien d'officine, Pharmacie Lyon Presqu' le

ANNEE : 2025 - 2026

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Amélie FOUCAULT, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAUDAU, Mme Claire POUPLARD, Mme Audrey OUDIN, Mme GERMON Stéphanie

ENSEIGNANTS

18 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DIMIER-POISSON	Isabelle	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAUDAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	IMMUNOLOGIE

31 MAITRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER (disponibilité)	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE & TOXICOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE

GERMON	Stéphanie	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE
JUSTE	Matthieu	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
LAJOIE	Laurie	IMMUNOLOGIE
LANNOY	Damien	GALENIQUE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LOUDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SAHLI	Ramla	PHARMACOGNOSIE
SIEROCKI	Pierre	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

1 MAST

CAMUS GABRIEL	Mathilde	<i>Filière Officine</i>
---------------	----------	-------------------------

1 EAST

CHOTTIN	Emilie	<i>Pharmacologie</i>
SENECHAL	Olivier	<i>Pharmacologie</i>

5 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE
POUPIN	Pierre	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
VEYRAT DUREBEX	Charlotte	BIOCHIMIE CLINIQUE

3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

BOULARD	Pierre	IMMUNOLOGIE
DOUEZ	Emmanuel	PHARMACIE GALENIQUE
TULOUP	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

2 ATER

DUSSART	Romain	CHIMIE ANALYTIQUE
PIATELLI	Emma	MICROBIOLOGIE - BACTERIOLOGIE

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT

THIERNEY	Mégane	ANGLAIS
----------	--------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

***D'**honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;*

***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 Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;*

***De** ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;*

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

***De** ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;*

***De** faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;*

***De** coopérer avec les autres professionnels de santé ;*

***Que** les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.*

Date : 06 juillet 2026

Chloé FAVRE

Le Doyen de la Faculté

Professeur Denys BRAND

REMERCIEMENTS

Au président du jury,

À Monsieur Igor CHOURPA, je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de présider le jury de cette thèse. Je vous en suis très reconnaissante.

Aux membres du jury,

À Monsieur Pierre-Olivier DELAYE, mon directeur de thèse. Merci d'avoir accepté d'encadrer ce travail et de m'avoir accompagnée depuis le stage d'initiation à la recherche jusqu'à la soutenance de thèse. La rigueur et l'attention que vous avez portées à la relecture de ce manuscrit ont contribué à en faire un travail dont je suis fière. Votre gentillesse et votre pédagogie ont rendu chacun de nos échanges à la fois agréable et enrichissant – merci pour tout cela.

À Madame Juliette LORE, ma co-directrice de thèse. Merci d'avoir co-dirigé cette thèse avec autant d'implication et d'enthousiasme. Le temps que tu y as consacré et la confiance que tu m'as accordée, alors même que nous ne travaillons pas ensemble au quotidien, m'ont beaucoup touché. Travailler à tes côtés est un réel plaisir et j'ai hâte de continuer à apprendre de toi.

À Madame Camille MONCHALIN, merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury et de m'avoir accompagnée dans ce travail. Je suis heureuse que nos chemins se soient croisés et j'espère que cette rencontre n'en est qu'à ses débuts.

À ma famille,

À ma mère, merci d'avoir toujours cru en moi, de m'avoir soutenue et encouragée à chaque étape de ce long parcours. L'énergie et les sacrifices que tu y as investis sont immenses – ce travail est aussi le tien.

À mon père et mon frère, merci pour votre soutien sans faille et vos encouragements qui m'ont porté jusqu'ici.

À mes grands-parents, qui ont suivi mon parcours avec une tendresse et une fierté que je n'oublierai jamais. Je sais que vous auriez été fiers de voir ce travail aboutir.

À Mael, merci d'être là chaque jour. Tes précieux conseils, ta patience et ta bienveillance m'ont été indispensables pour mener ce travail à son terme. Ta présence à mes côtés est une chance que je n'oublie pas.

À mes amis,

À ceux rencontrés à l'école, pendant mes études supérieures ou dans ma vie professionnelle – merci d'être toujours là. Ces années n'auraient pas eu la même saveur sans vous, sans nos échanges, nos fous rires et tous ces moments partagés. J'espère que les prochains seront encore plus beaux.

À mes collègues,

Merci de m'avoir accueillie, accompagnée et de continuer à le faire. Vous m'avez appris énormément, aussi bien sur le plan professionnel qu'humain et cette thèse porte en partie votre empreinte.

LISTE DES ABREVIATIONS	
GLOSSAIRE	
LISTE DES FIGURES.....	
LISTE DES TABLEAUX	
LISTE DES ANNEXES	
INTRODUCTION GENERALE.....	1
1. Partie 1 : Contamination particulière en industrie pharmaceutique	3
1.1. Les formes semi-solides pour application cutanée	3
1.2. Législation et réglementation des crèmes	5
1.2.1. Parties législatives du code de la santé publique	6
1.2.2. Parties règlementaires du Code de la Santé Publique	7
1.2.3. Directives Européennes des produits cosmétiques	9
1.3. Définitions et typologie des contaminants	9
1.3.1. Différents types de contaminants	12
1.3.1.1. Contaminants extrinsèques	13
1.3.1.2. Contaminants intrinsèques.....	14
1.3.2. Conséquences de la contamination particulière	16
1.4. Présentation de Galderma	19
1.4.1. Organisation générale du service de fabrication	23
1.4.2. Environnement de travail en production.....	23
1.4.3. Les opérations de fabrication	26
1.4.4. Les crèmes pharmaceutiques et cosmétiques	29
1.4.4.1. Procédé de fabrication des formes semi-solides	29
1.4.4.2. Méthodes de contrôles de procédé des formes semi-solides.....	33
1.4.4.3. Mesures préventives à la contamination particulière	35
1.4.4.3.1. Maîtrise des fournisseurs	35
1.4.4.3.2. Contrôle à réception des matières premières	36
1.4.4.3.3. Maîtrise des risques environnementaux en pesée	38
1.4.4.4. Méthode de contrôle particulière du vrac.....	45

2.	Partie 2 : Étude des contaminants particuliers du site industriel Galderma.....	49
2.1.	Objectif	49
2.1.1.	Introduction et contexte.....	49
2.1.2.	Situation actuelle, mission	53
2.2.	Construction d'une base de données des contaminants	55
2.2.1.	L'enregistrement des déviations	55
2.2.2.	Méthodes d'alimentation du tableau CONTAthèque	60
2.2.3.	Création d'un tableau de suivi des prélèvements.....	62
2.2.3.1.	Les contaminants particuliers retrouvés en 2024	67
2.2.3.2.	Les contaminants particuliers retrouvés de janvier à mai 2025.....	70
2.2.3.3.	Alimentation du tableau avec une méthode rétrospective	72
2.2.3.4.	Analyse et classification des contaminants prélevés au cours du projet	73
2.3.	Méthodes d'analyse des échantillons prélevés.....	75
2.3.1.	Méthode de préparation de chaque échantillon avant analyse infrarouge	75
2.3.2.	Utilisation du spectromètre FT-IR : explications	79
2.4.	Cas appliqué d'une analyse en spectrométrie infrarouge	90
2.4.1.	Structure, propriétés et analyse des matériaux plastiques	90
2.4.2.	Méthode rétrospective d'alimentation : analyses d'un joint en Viton® et en EPDM	92
2.4.3.	Méthode active d'alimentation : CONTAthèque appliquée à une investigation ...	99
2.5.	Discussion.....	111
	CONCLUSION.....	113
	BIBLIOGRAPHIE.....	116
	ANNEXES.....	120

LISTE DES ABREVIATIONS

ALCOA : Attribuable, Lisible, Contemporaine, Originale, Fiable (*Attributable, Legible, Contemporaneous, Original, Accurate*)

AMDEC : Analyse des Modes de Défaillances, de leurs Effets et de leur Criticité

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de la Sécurité du Médicament

AQP : Assurance Qualité Produit

ATR : Réflexion Totale Atténuée (*Attenuated Total Reflection*)

BIB : Sac dans la boîte (*Bag In Box*)

BOA : Bras Orientable d'Aspiration

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

BPD : Bonnes Pratiques de Distribution

CAPA : Action Corrective et Action Préventive (*Corrective Action and Preventive Action*)

CIP : Nettoyage En Place (*Cleaning In Place*)

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

CLHP : Chromatographie en phase Liquide à Haute Performance (*High Performance Liquid Chromatography*)

CMR : Cancérigènes Mutagènes, toxiques pour la Reproduction

COA : Certificat d'Analyse (*Certificate Of Analysis*)

CSP : Code de la Santé Publique

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

DIP : Dossier d'Information sur le Produit

EMA : Agence Européenne du Médicament

EPDM : Caoutchouc composé de monomères d'éthylène-propylène-diène (élastomère)

EPI : Équipements de Protection Individuels

FIR : Infrarouge lointain (*Far InfraRed*)

FKM : Matériau en Caoutchouc Fluoré (*Fluorine Kautschuk Material*)

FT-IR : Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (*Fourier-Transform Infrared Spectroscopy*)

GMP : Bonnes Pratiques de Fabrication (*Good Manufacturing Practices*)

GRV : Grand Réservoir pour Vrac

HEPA : Filtre à Air de très Haute Efficacité (*High Efficiency Particulate Air*)

HLB : Équilibre hydrophile – lipophile (*Hydrophilic-Lipophilic-Balance*)

ICH : Conseil International d'Harmonisation (*International Council for Harmonisation*)

IPC : contrôles de procédé (*In Process Control*)

IR : Infrarouge

ITM : Intérêt Thérapeutique Majeur

ISO : Organisation Internationale de la Standardisation (*International Organization for Standardization*)

JPE : Pharmacopée Japonaise (*Japanese Pharmacopeia*)

MALDI-TOF : Désorption et Ionisation Laser Assistée par Matrice et mesure du temps de vol (*Time Of Flight*)

MEB-EDX : Le Microscope Électronique à Balayage couplé à l'analyse par Energie Dispersive de rayons X

MIR : Infrarouge moyen (*Mid InfraRed*)

MO : Microscopie Optique

MOF : Mode Opératoire de Fabrication

MP : Matière(s) Première(s)

NEP : Nettoyage En Place (*Cleaning In Place*)

NIR : Infrarouge proche (*Near InfraRed*)

OF : Ordre de Fabrication

OOS : Résultat en dehors des spécifications (*Out Of Specification*)

OOT : Résultat en dehors des tendances (*Out Of Tendency*)

PA : Principe Actif

PE : Polyéthylène

PF : Produit Fini

Ph. Eur. : Pharmacopée Européenne

PP : Polypropylène

PTFE : Polytétrafluoroéthylène (Téflon)

SCR : Substances Chimiques de Référence

TH : Trou(s) d'Homme(s)

TQA : Quality Technical Agreement

UE : L'Union Européenne

US : États-Unis (*United States*)

UFC : Unité Formant Colonie

USP : Pharmacopée Américaine (*United States Pharmacopeia*)

WIP : Work In Process, état informatique des containers pesés en centrale destinés à la fabrication

ZAC : Zone à Atmosphère Contrôlée

GLOSSAIRE

ALCOA : principes auxquels doit répondre chaque donnée générée.

BIB : Bag In Box, sac à usage unique contenu dans un support rigide dans lequel un vrac peut être stocké.

BOA : Bras Orientable d'Aspiration. Bras articulé d'aspiration permettant l'incorporation des poudres sur les PF au-dessus des trous d'hommes.

Carter filtre : enveloppe hermétique circulaire à l'intérieur de laquelle on place un filtre.

Challenge test : *« évaluation des performances du ou des agents conservateurs contenus dans le soin. Une certaine concentration de germes est injectée dans la formule. L'estimation porte sur leur vitesse de décroissance sur une période définie, afin d'évaluer l'efficacité du système conservateur présent dans la formule cosmétique. »* (1)

CONTAthèque : nom donné au projet faisant l'objet de cette thèse concernant la création d'une bibliothèque de contaminants.

Fabricant : opérateur de fabrication chez Galderma. Dans cette thèse « opérateur » et « fabricant » désignent le personnel de fabrication.

ICH Q9 : ligne directrice internationale qui harmonise les réglementations entre les États-Unis, l'Europe et le Japon afin de garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des produits. La partie Q9 est le guide décrivant la gestion des risques qualité dans l'industrie pharmaceutique.

Nettoyage En Place : méthode de nettoyage qui utilise un équipement conçu de telle sorte qu'il puisse être lavé sans être déplacé.

Peseur : opérateur de pesée chez Galderma.

Pompe fût : canne associée à un moteur que l'on plonge dans un fût, qui va permettre l'extraction du liquide de celui-ci par un phénomène de turbulence.

Préfiltre : filtre monté en amont d'un autre filtre afin de réduire la charge sur celui-ci.

Résistivité électrique : *« La capacité d'un matériau à s'opposer au passage d'un courant continu. Elle s'exprime en ohm-mètre ($\Omega.m$) et varie en fonction de la température et de l'humidité relative »* (2)

Rhéologie : étude de l'écoulement des liquides ou produits semi-solides.

Test de stabilité : vieillissement accéléré de la crème dans le temps, par une exposition prolongée à une température élevée.

Test d'innocuité : combinaison de tests permettant de s'assurer que le produit cosmétique ne présente aucun danger lors de l'utilisation. Les tests d'innocuité comportent le test d'irritation cutanée, le test de tolérance, le test de sensibilisation et le test de phototoxicité. Ils se combinent au test de stabilité et au challenge test.

Test d'irritation cutanée : aussi nommé « Patch Test », ce test contrôle l'absence d'effet irritant d'un produit cosmétique sur la peau après 48 heures d'exposition à l'aide d'un patch.

Test d'usage consommateur :

Trou d'homme : petit passage qu'il est possible de verrouiller, permettant l'accès à une zone technique ou l'intérieur d'un équipement. Dans cette thèse il s'agit du trou permettant l'accès à l'intérieur de la cuve.

Viton® : marque de gomme fluorocarbonée communément utilisée pour faire des joints utilisés en industrie. Leur résistance est plus importante aux produits chimiques et aux températures élevées.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Schéma représentatif des globules d'émulsion stabilisés par des tensioactifs	4
Figure 2 : Portefeuille produit de Galderma.....	20
Figure 3 : Répartition géographique de Galderma dans le monde.....	21
Figure 4 : Proportions individuelles des différents formats proposés par Galderma ..	22
Figure 5 : Logigramme présentant la méthode de fabrication d'une crème	29
Figure 6 : Dispersion de deux liquides l'un dans l'autre.....	32
Figure 7 : Schéma représentatif des différents phénomènes d'instabilité	33
Figure 8 : Aspect homogène (en haut) ou hétérogène (en bas) en fonction de la forme de la matière première	37
Figure 9 : Mécanisme des explosions de poussières	41
Figure 10 : Logigramme décisionnel non-conformité en fin de lavage – Contamination particulière	47
Figure 11 : Traitement d'une déviation	56
Figure 12 : Proportions de contaminants retrouvés en fabrication sur 2024	67
Figure 13 : Proportions de contaminants retrouvés en fabrication de janvier à mai 2025	70
Figure 14 : État des lieux des prélèvements réalisés au 09/2025 sur 2024.....	74
Figure 15 : État des lieux des prélèvements réalisés au 09/2025 sur 2025.....	74
Figure 16 : Formules des triglycérides, du cholestérol et des acides gras	78
Figure 17 : Différents types de vibrations des liaisons moléculaires	80
Figure 18 : Table de fréquence de vibration caractéristiques en IR.....	82
Figure 19 : Spectre infrarouge de l'acide heptanoïque (référence)	83
Figure 20 : Principe de fonctionnement d'un spectromètre FT-IR	85
Figure 21 : Spectre IR de l'air avant de faire le blanc	87
Figure 22 : Pochette permettant l'archivage des échantillons prélevés au cours du temps	89
Figure 23 : Caisse de tri des échantillons par "famille"	89
Figure 24 : Spectre de référence d'un joint en Viton® intégré dans la CONTAthèque	95
Figure 25 : Spectre de FKM issu de la littérature scientifique	96

Figure 26 : Spectre de référence d'un joint en EPDM intégré dans la CONTAthèque .	97
Figure 27 : Spectre retraité CO_CC20126_SachePompeFlux lavée à l'eau et l'éthanol	102
Figure 28 : Spectre retraité CO_CC20101_SacheTransfertFûtsMetalliques lavée à l'eau et l'éthanol	103
Figure 29 : Spectre retraité AU_NA_PochettePlastique lavée à l'eau et l'éthanol	104
Figure 30 : Spectre retraité AU_NA_ LiseréPochettePlastique lavée à l'eau et l'éthanol	105
Figure 31 : Molécule de Polyéthylène à gauche et de Polypropylène à droite.....	106
Figure 32 : Spectre brut particule lavée à l'eau et l'éthanol (DI25279)	108
Figure 33 : Spectre retraité particule lavée à l'eau et l'éthanol (DI25279)	109

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Tableau descriptif des valeurs limites concernant la surveillance environnementale	25
Tableau II : Présentation de différents mélangeurs industriels	31
Tableau III : Différentes exigences qualité entre une crème cosmétique et une crème pharmaceutique.....	50
Tableau IV : Comparaison des tests réalisés à la réception du glycérol en fonction de la qualité attendue (grade cosmétique ou pharmaceutique)	52
Tableau V : Tableau descriptif de l'échelle de criticité	58
Tableau VI : Différentes sources d'alimentation du tableau CONTAthèque.....	61
Tableau VII : Nomenclature des prélèvements.....	63
Tableau VIII : Spectre IR de l'air avant de faire le blanc	87
Tableau IX : Tableau comparatif entre un spectre en polyéthylène et un spectre en polypropylène	107

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Ph. Eur. 2.9.19 et 2.9.20 - Contamination particulière : particules visibles et non visibles	121
Annexe 2 : Logigramme des opérations en fabrication.....	126
Annexe 3 : Fiche d'identification de risque liée au transfert d'un sac contenant une MP avec des fines	127
Annexe 4 : Règlement (CE) n°1223/2009 - Article 11 : Dossier d'information sur le produit.....	128
Annexe 5 : Catalogue de contaminants en fabrication.....	129
Annexe 6 : Modèle de formulaire complété par le laboratoire pour chaque contaminant	136

INTRODUCTION GENERALE

Cette thèse s'inscrit dans le cadre d'une alternance au sein du site industriel Galderma d'Alby-sur-Chéran, spécialisé dans la fabrication de produits dermatologiques semi-solides. L'objectif de ce travail est de mener une étude systématique des contaminants particuliers rencontrés sur le site, afin de mieux comprendre leur nature, leur source et leur mode d'introduction. Tout cela de façon à proposer un outil facilitant leur gestion en routine.

La maîtrise de la contamination particulière est un enjeu majeur en industrie pharmaceutique, que ce soit d'un point de vue qualité produit ou sécurité du patient. Parmi les différentes formes de contamination capables d'altérer un médicament ou un produit cosmétique, la contamination particulière occupe une place importante. Elle est moins documentée que la contamination microbiologique ou chimique, mais elle représente néanmoins un risque réel, notamment pour les formes non stériles destinées à une application cutanée.

Selon la norme ISO 14644 sur les salles propres et environnements maîtrisés apparentés, un contaminant est défini comme « *toute entité particulière, moléculaire, non particulière et biologique susceptible de produire un effet indésirable sur le produit ou procédé* ». (3) Une particule correspond quant à elle à un « *élément minuscule de matière, possédant un périmètre physique défini* ». Elle est généralement définie comme la plus petite unité indissociable. Une particule peut être un solide, un liquide, une gouttelette semi-solide ou un agglomérat. (4)

Dans le cas des formes semi-solides comme les crèmes, la présence de particules étrangères est en partie favorisée par la complexité du procédé de fabrication, la quantité de matières premières et la viscosité du produit qui peut piéger les particules.

Les crèmes pharmaceutiques et cosmétiques sont très utilisées en dermatologie pour leurs effets thérapeutiques, protecteurs ou émollients. Elles sont appliquées directement sur la peau, celle-ci est parfois abîmée ou fragilisée, c'est pourquoi elles ont des critères qualité et un contrôle rigoureux des procédés de fabrication. Bien que la Pharmacopée Européenne ne fixe pas de limites spécifiques concernant la

contamination particulaire des formes semi-solides, la présence de particules visibles ou invisibles constitue une non-conformité potentielle susceptible d'engager la responsabilité du fabricant et d'exposer le patient à des risques.

Les exigences réglementaires imposées aux industriels ont permis de mettre en place dans chaque établissement pharmaceutique une gestion de la contamination particulaire, celle-ci repose sur la prévention, la détection, l'identification et la maîtrise des causes. L'analyse chimique des contaminants détectés en fabrication n'est pas réalisée de manière systématique. Les données collectées au fil du temps sur les types de contaminants et leurs spectres analytiques, ne sont pas toujours centralisées ni recensées sur un même support. Cette absence de structuration peut rendre plus difficile les investigations, ralentir la prise de décision et limiter l'efficacité des actions correctives et préventives mises en place.

Ce travail s'articule en deux parties. La première partie présente les notions générales relatives à la contamination particulaire en industrie pharmaceutique, le cadre réglementaire applicable aux crèmes ainsi que l'organisation et les procédés de fabrication du site étudié. La seconde partie est consacrée à l'étude des contaminants particuliers retrouvés chez Galderma, à la construction d'une base de données dédiée appelée CONTAthèque, et à l'application de techniques analytiques telles que la spectroscopie infrarouge pour l'identification des particules. L'ensemble de cette démarche vise à renforcer la maîtrise du risque particulaire et à contribuer à l'amélioration continue de la qualité des produits fabriqués.

1. Partie 1 : Contamination particulière en industrie pharmaceutique

1.1. Les formes semi-solides pour application cutanée

Les préparations semi-solides pour application cutanée sont définies dans la Pharmacopée Européenne comme étant des préparations destinées à être appliquées sur la peau et certaines muqueuses pour exercer une action locale ou systémique, ou pour exercer une action émolliente ou protectrice. Elles présentent un aspect homogène et peuvent être constituées d'une base simple (un seul excipient) ou composée (plusieurs excipients) dans laquelle une ou plusieurs substances actives sont dissoutes ou dispersées. (5)

Il existe plusieurs catégories de formes semi-solides avec une application cutanée :

- Les pommades
- Les crèmes
- Les gels
- Les pâtes
- Les cataplasmes

L'entreprise avec laquelle ce projet a été développé fabrique plusieurs formulations galéniques, telles que les crèmes, les lotions, les gels, les vernis, etc... La formulation la plus développée est la crème, c'est donc celle-ci qui sera développée ci-dessous. C'est pourquoi seule cette forme pharmaceutique sera développée.

Les crèmes sont des émulsions au même titre que les laits. D'après la définition des crèmes donnée par la Pharmacopée Européenne, ce sont des préparations semi-solides pour application cutanée d'aspect homogène, composées d'une phase hydrophile et d'une phase lipophile, dont l'une est divisée en fines gouttelettes dans l'autre. Elles peuvent être conditionnées dans des récipients unidoses ou multidoses. Elles peuvent être décrites d'un point de vue physicochimique ou galénique. (5)

D'un point de vue physico-chimique les crèmes sont des systèmes dispersés, constitués d'une phase lipophile et d'une phase hydrophile qui sont non miscibles entre elles et stabilisées par des émulsifiants (tensioactifs). Ce sont ces émulsifiants qui vont déterminer le sens de l'émulsion. (6)

D'un point de vue galénique : (6)

- Les crèmes lipophiles sont des émulsions H/L. La phase interne aussi nommée phase discontinue ou dispersée correspond à la phase aqueuse (hydrophile H). La phase externe aussi nommée phase continue ou dispersante est huileuse (lipophile L). Les émulsifiants utilisés sont de type eau dans huile.
- Les crèmes hydrophiles sont des émulsions L/H, la phase interne est huileuse et la phase externe est aqueuse. Les émulsifiants utilisés sont de type huile dans eau.

L'agent émulsifiant diminue artificiellement la tension interfaciale et modifie l'environnement des gouttelettes en augmentant les forces de répulsion électrostatiques et stériques. Cela va faciliter la formation des émulsions et leur stabilisation. Ces tensioactifs sont généralement non ioniques dans le cadre de la fabrication des crèmes. Ce sont des composés amphiphiles avec une partie polaire (hydrophile) et une partie apolaire (lipophile), la Figure 1 présente sous forme d'un schéma leur rôle stabilisateur dans une crème. (7)

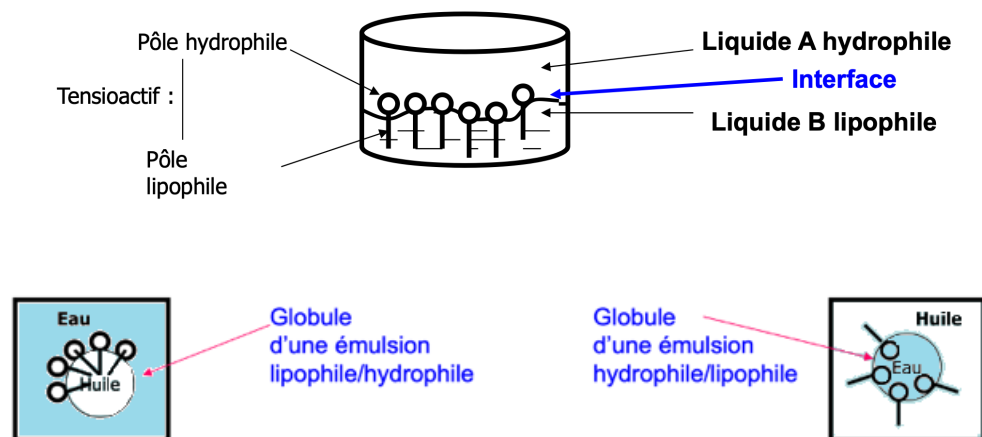


Figure 1 : Schéma représentatif des globules d'émulsion stabilisés par des tensioactifs

Les méthodes de fabrication des crèmes sont décrites dans la partie 1.4.4.1. Procédé de fabrication des formes semi-solides.

1.2. Législation et réglementation des crèmes

Les crèmes sont inscrites sur trois documents officiels :

- Le Règlement Européen de la Commission Européenne n° 1223/ 2009 relatif aux produits cosmétiques.
- Le Règlement Européen de la Commission Européenne n° 726/2004 relatif à l'autorisation, la surveillance et la pharmacovigilance en ce qui concerne les médicaments à usage humain, à usage vétérinaire et l'institution d'une Agence Européenne des Médicaments (EMA). (8)
- Le Code de la Santé Publique (CSP) article L5131 pour les produits cosmétiques et article L5111-1 pour les produits pharmaceutiques du ministère de la santé. Son contenu est directement voté par les Institutions législatives françaises.

Le Règlement n° 1223/2009 ne concerne que les produits cosmétiques contrairement au CSP article L5131 qui définit plusieurs catégories du secteur des produits de santé comme les médicaments, les produits cosmétiques, les produits biocides et les dispositifs médicaux.

Un règlement Européen doit être appliqué directement par tous les États membres, c'est un droit direct qui fixe des règles techniques (substances interdites ou restreintes, etc...), les règles d'étiquetage et les exigences de sécurité, ainsi que l'obligation d'appliquer les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF). (9)

Le CSP quant à lui définit comment la France organise l'application du droit Européen en matière de contrôles effectués sur les sites industriels, de sanctions nationales, de mesures de retraits de produits. Il coexiste avec le Règlement Européen, il s'agit donc d'un droit national. C'est l'Agence Nationale de la Sécurité du Médicament (ANSM) qui se charge d'appliquer en France le Code de la Santé Publique. (10)

1.2.1. Parties législatives du code de la santé publique

La définition d'un produit cosmétique est la même pour tous les pays de l'Union Européenne. Celle-ci a été inscrite dans le code de la santé publique à partir de la définition générale donnée dans le Règlement Européen (Directive 76/768/CEE du Conseil).

D'après la partie législative du Code de la Santé Publique, Articles L.5131-1 à L.513-11-5 : *« On entend par produit cosmétique toute substance ou mélange destiné à être mis en contact avec les parties superficielles du corps humain (l'épiderme, les systèmes pileux et capillaire, les ongles, les lèvres et les organes génitaux externes) ou avec les dents et les muqueuses buccales, en vue, exclusivement ou principalement, de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect, de les protéger, de les maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelles. »* (11)

Il est important de différencier un produit cosmétique d'un produit pharmaceutique qui lui a un objectif curatif ou préventif à l'égard des maladies humaines. Si la crème relève alors d'un de ces deux objectifs alors il s'agit d'un médicament et non plus d'un produit cosmétique. Ils relèvent alors de l'article L.5111-1 du Code de la Santé Publique.

Extraits de l'article : *« On entend par médicament à usage humain toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou pouvant lui être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier ses fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. »* (12)

« Lorsque, eu égard à l'ensemble de ses caractéristiques, un produit est susceptible de répondre à la fois à la définition du médicament prévue au premier alinéa du I et au II et à celle d'autres catégories de produits régies par le droit Européen ou national, il est, en cas de doute, considéré comme un médicament. » (12)

D'après le CSP, si une crème présente des propriétés en commun avec la définition d'un médicament et la définition d'un produit cosmétique alors, elle est considérée et doit être déclarée comme un médicament. De plus si le produit est destiné à être ingéré, inhalé, injecté, ou implanté dans l'organisme alors il est considéré comme un médicament.

1.2.2. Parties règlementaires du Code de la Santé Publique

L'article R.5263 fixant la liste des catégories de produits cosmétiques est la suivante :

- *« Crèmes, émulsions, lotions, gels et huiles pour la peau (mains, visage, pieds, notamment) ;*
- *Masques de beauté, à l'exclusion des produits d'abrasion superficielle de la peau par voie chimique ;*
- *Fonds de teint (liquides, pâtes, poudres) ;*
- *Poudres pour maquillage, poudres à appliquer après le bain, poudres pour l'hygiène corporelle et autres poudres ;*
- *Savons de toilette, savons déodorants et autres savons ;*
- *Parfums, eaux de toilette et eaux de Cologne ;*
- *Préparations pour le bain et la douche (sels, mousses, huiles, gel et autres préparations) ;*
- *Dépilatoires ;*
- *Déodorants et antisudoraux ;*
- *Produits de soins capillaires :*
- *Teintures capillaires et décolorants ;*
- *Produits pour l'ondulation, le défrisage et la fixation ;*
- *Produits de mise en plis ;*
- *Produits de nettoyage (lotions, poudres, shampooings) ;*
- *Produits d'entretien pour la chevelure (lotions, crèmes, huiles) ;*
- *Produits de coiffage (lotions, laques, brillantines) ;*
- *Produits pour le rasage (savons, mousses, lotions et autres produits) ;*
- *Produits de maquillage et démaquillage du visage et des yeux ;*

- *Produits destinés à être appliqués sur les lèvres ;*
- *Produits pour soins dentaires et buccaux ;*
- *Produits pour les soins et le maquillage des ongles ;*
- *Produits pour les soins intimes externes ;*
- *Produits solaires ;*
- *Produits de bronzage sans soleil ;*
- *Produits permettant de blanchir la peau ;*
- *Produits antirides. » (13)*

La liste des substances retrouvées dans la composition d'une crème est enregistrée dans un Dossier d'Information Produit (DIP), celui-ci doit être conservé en cas de demande d'une autorité.

L'article R.5263 fixe la liste exhaustive des substances autorisées à entrer dans la composition des produits cosmétiques ainsi que celle des substances qui ne peuvent pas entrer dans la composition des produits ou ne peuvent pas être utilisés hors des conditions fixées ou en dehors de certaines restrictions. De plus la liste des agents conservateurs, des filtres ultraviolets et des colorants qui peuvent être utilisés est précise. (9)

Ce Règlement indique ce qui n'est pas considéré comme un ingrédient, c'est-à-dire les impuretés contenues dans les matières premières utilisées, les substances techniques subsidiaires à la fabrication et les substances utilisées en tant que solvant ou vecteur de parfum.(9)

Cet article évoque la présence de substances techniques subsidiaires utilisées lors de la fabrication mais ne se retrouvant pas dans la composition du produit fini, c'est à dire la présence de particules inhérentes au processus de fabrication comme des contaminants particuliers.

1.2.3. Directives Européennes des produits cosmétiques

Il est important de savoir que les produits cosmétiques « *ne doivent pas être nuisibles dans des conditions normales ou prévisibles d'utilisation et qu'il est en particulier nécessaire de tenir compte de la possibilité d'un danger pour les zones corporelles contiguës à l'endroit de l'application.* » (14)

Dans le cas où une crème serait appliquée sur une peau non saine, il ne faut en aucun cas que celle-ci provoque un effet indésirable grave ou potentiel.

Si un événement indésirable se produit au cours de la production d'un lot, il est nécessaire de prendre en compte la nature du contaminant (plastique, silicone, métal, etc...) et ses caractéristiques (dur, mou, souple, etc...) ainsi que sa toxicité potentielle. Pour chaque ingrédient retrouvé dans la formule on doit prendre en compte le profil toxicologique, la structure chimique et le niveau d'exposition de l'ingrédient en fonction de la catégorie de produits cosmétiques ainsi que de la localisation dans lequel il sera utilisé. (15)

Des méthodes d'analyses de la composition de produits cosmétiques et des critères de pureté microbiologique et chimique ainsi que les méthodes de contrôle de ces critères sont décrits dans les Directives Européennes. Ils doivent être mesurés pour garantir la maîtrise des processus et garantir la sécurité du patient. (14)

1.3. Définitions et typologie des contaminants

En industrie pharmaceutique, les contaminants capables d'altérer la qualité d'un médicament peuvent être classés en trois catégories : les contaminants chimiques, microbiologiques et particuliers. En fonction du danger qui est identifié, on va chercher à mettre en place des stratégies de prévention, de détection et de maîtrise de ces contaminants. La norme ISO 14644, relative à la maîtrise de la contamination en salles propres, établit une distinction entre les particules viables, qui correspondent aux micro-organismes vivants, et les particules non viables, qui comprennent les contaminants chimiques et particuliers.

- Les contaminants chimiques correspondent à la présence involontaire de substances chimiques qui ne font pas partie de la formulation finale du médicament. Il peut s'agir de résidus de solvants, de résidus de matières premières, d'impuretés liées au procédé (telles que des sous-produits de réaction) ou de résidus de produits de nettoyage. Le concept de contamination croisée fait partie entre autres de cette catégorie de contaminants. La contamination croisée dans les Bonnes Pratiques de Fabrication est définie comme la contamination « *d'une matière ou d'un produit par une autre matière ou par un autre produit* ». (16) Elle constitue un défi majeur en industrie pharmaceutique notamment pour les installations multiproduits.
- Les contaminants microbiologiques regroupent l'ensemble des micro-organismes susceptibles de contaminer un produit pharmaceutique. Ils comportent les bactéries, les champignons (levures et moisissures), les virus, les prions et les protozoaires (organismes unicellulaires). La présence de ces contaminants est critique en raison de leur capacité à se multiplier et du risque envers le patient. Leur maîtrise repose sur des mesures d'hygiène rigoureuses, un contrôle environnemental et la validation des procédés de nettoyage et de désinfection.
- Les contaminants particuliers constituent l'objet de cette thèse. Leurs définitions varient en fonction du référentiel, qu'il soit réglementaire ou normatif. Celles-ci vont être présentées dans le paragraphe suivant.

D'après le Code de la Santé Publique (CSP), un contaminant particulier peut être comparé aux « *substances techniques subsidiaires utilisées lors de la fabrication mais ne se retrouvant pas dans la composition du produit fini* ». (9) Le CSP n'évoque pas explicitement la contamination particulière. Il s'agit d'un texte législatif et réglementaire Français dont l'objectif est de fixer un cadre juridique sur les méthodes de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), de pharmacovigilance et d'inspections. Son niveau de détail n'est pas suffisant pour aborder des aspects techniques liés à la contamination particulière en industrie pharmaceutique.

Les Bonnes Pratiques de Fabrication définissent la contamination comme « *l'introduction non intentionnelle d'impuretés de nature chimique ou microbiologique, ou de matière étrangère, à l'intérieur ou à la surface d'une matière première, d'un intermédiaire, ou d'une substance active, pendant la production, l'échantillonnage, le conditionnement ou le reconditionnement, le stockage ou le transport.* » (16) Cette définition aborde explicitement la présence de « matière étrangère » dans les médicaments et la reconnaît comme étant une source potentielle de contamination. Les BPF définissent des principes à respecter pour fabriquer des médicaments conformément aux exigences Européenne. Il s'agit d'un référentiel technique Européen. Son niveau de détail et d'exhaustivité est plus poussé que d'autres textes comme le CSP. Il vise à garantir la fabrication de médicaments conformes aux exigences qualité. Dans le cadre de cette thèse, son application contribue à la prévention de l'introduction de particules étrangères dans le produit.

Selon la Pharmacopée Européenne « *la contamination particulaire est la présence non intentionnelle de substances non dissoutes et mobiles, autres que des bulles de gaz* » (17). La Pharmacopée Européenne est un texte composé de normes qualités utilisées à travers l'Europe et dans le monde. Elle définit dans des monographies spécifiques ou générales comment contrôler la qualité d'un Principe Actif (PA) ou d'excipients, afin de connaître leur composition quantitative et qualitative. Elle fait partie des exigences qualité permettant d'obtenir une Autorisation de Mise sur le Marché.

La Pharmacopée Européenne distingue deux catégories de particules : les particules visibles et les particules non visibles (ou subvisibles).

La section « 2.9.19. *Contamination particulaire : particules non visibles* » (confer Annexe 1) concerne des particules généralement de taille $\geq 10 \mu\text{m}$ et $\geq 25 \mu\text{m}$, non détectables à l'œil nu. Elle décrit deux méthodes de contrôle : une méthode de comptage par lumière obscurcie applicable aux solutions limpides et une méthode de microscopie basée sur la filtration de l'échantillon, celle-ci est adaptée aux suspensions, émulsions ou solutions non limpides. Chez Galderma les formulations de type crème ne permettent pas l'application de méthodes optiques directes, une

filtration est donc réalisée afin de récupérer et d'analyser les particules potentiellement présentes dans le produit.

La section « 2.9.20. *Contamination particulaire : particules visibles* » (confer Annexe 1) fait mention des particules visibles que l'on retrouve dans des préparations liquides. Cet essai fournit une méthode d'analyse visuelle de la qualité des préparations liquides en se plaçant sous une rampe d'éclairage avec une source de lumière blanche puis en inspectant visuellement le liquide analysé sans grossissement. Celle-ci vise à détecter des particules généralement supérieures à environ 100–200 µm, visibles à l'œil nu.

Aucune monographie de la Pharmacopée Européenne n'exige de contrôle particulaire spécifique pour les formes semi-solides telles que les crèmes. Cependant, l'absence de particules visibles fait partie des exigences qualité attendues des produits, au travers des BPF et des spécifications du produit (aspect, homogénéité, pas de particules étrangères, etc...) de façon à prévenir tout risque pour le patient.

1.3.1. Différents types de contaminants

En industrie pharmaceutique, lors de la découverte d'un contaminant particulaire, une recherche systématique de sa nature, son origine et son mode d'introduction dans le produit est effectuée. Les contaminants particuliers sont des matières étrangères solides, visibles ou non et ne faisant pas partie de la formulation du produit.

On peut classer les contaminants selon leur origine en deux catégories :

- Les contaminants intrinsèques
- Les contaminants extrinsèques

Le fait d'identifier leur origine est essentiel, car cela permet ensuite d'orienter efficacement les investigations, d'identifier les causes racines et de mettre en place des actions correctives et préventives adaptées. La maîtrise d'un contaminant va dépendre directement de sa provenance : un contaminant issu du procédé n'implique

pas les mêmes moyens de maîtrise qu'un contaminant provenant de l'environnement de travail ou d'un fournisseur.

Dans le cas des formes semi-solides et plus particulièrement des crèmes, la contamination particulaire peut être fréquente au vu du grand nombre d'étapes de fabrication, de la variété des matières premières utilisées et de la sensibilité du produit aux particules solides qui peuvent rester piégées par sa viscosité.

1.3.1.1. Contaminants extrinsèques

Un contaminant extrinsèque est une particule introduite dans le produit depuis une source externe au procédé de fabrication. Ces particules ne sont pas générées par le fonctionnement normal des équipements, elles proviennent de l'environnement de production, du personnel, des matières premières fournisseurs, des articles de conditionnement et consommables.

Parmi les principales sources de contaminants extrinsèques, on retrouve :

- L'environnement de production : poussières, particules issues de la ventilation, particules issues d'une zone de fabrication de classe supérieure ou générées par un nettoyage insuffisant des locaux. Malgré le travail en Zone à Atmosphère Contrôlée (ZAC), un comportement non adapté, un filtre à Air de très Haute Efficacité (HEPA) dégradé, un problème dans la cascade de pression, une mauvaise maîtrise des flux et bien d'autres situations peuvent être à l'origine de contaminations particulières.
- Le personnel : fibres textiles, cheveux, poils, fragments de gants, particules issues d'un équipement de protection individuelle utilisé. L'homme reste une source majeure de contamination particulaire, notamment lors des manipulations en phase ouverte du produit. Un défaut dans l'habillement ou un non-respect d'une procédure comme une combinaison non fermée correctement, un cache barbe mal placé, un gant percé conservé pendant une manipulation, tous ces éléments peuvent être à l'origine d'une contamination par l'homme.

- Les matières premières : présence de corps étranger dans les poudres ou les liquides (fragment de sachet, joint, morceau de plastique, fibre, agrégat de Matières Premières (MP), etc...), pouvant être introduits dès la réception par le fournisseur.
- Les articles de conditionnement ou les consommables : particules issues de sachets abîmés, seaux avec des particules, joints et plus particulièrement si l'utilisation est à usage unique.

Les contaminants extrinsèques sont généralement plus faciles à identifier et à maîtriser, car leur origine est souvent indépendante du procédé de fabrication. Leur détection entraîne une ouverture de déviation, la mise en place d'actions correctives immédiates (filtration, tamisage, élimination des particules si cela est possible), ainsi que des actions préventives telles que le renforcement des contrôles à réception, la modification d'un mode opératoire ou une réclamation auprès du fournisseur.

1.3.1.2. Contaminants intrinsèques

Un contaminant intrinsèque est une particule générée directement par le procédé de fabrication et ses équipements utilisés lors des différentes étapes de production. Contrairement aux contaminants extrinsèques, ces particules sont liées au fonctionnement normal du procédé et elles peuvent parfois être considérées comme techniquement inévitables, à condition qu'elles soient maîtrisées. Leur apparition est liée aux opérations de manutention, à l'usure du matériel suite à des frottements mécaniques répétés et aux conditions de nettoyage.

Parmi les principales sources de contaminants intrinsèques, on retrouve :

- Les pratiques opératoires : certaines étapes nécessitent de la manutention mais sont à risque car le produit est en phase ouverte. Par exemple la pesée des MP ou leur incorporation par le trou d'homme, ce qui augmente le risque de générer ou d'introduire des particules intrinsèques (déchirure de la sachet,

- chute d'un morceau de la sache dans la cuve, incorporation d'un morceau de rilsan tombé dans la sache lors de sa découpe, collier de serrage qui tombe).
- Les équipements de fabrication : usure progressive des joints, dégradation des flexibles, détachement de fragments métalliques ou plastiques suites aux contraintes mécaniques, chimiques ou thermiques à répétition. Ces conditions peuvent être accentuées par la durée d'utilisation des équipements ou par des conditions de procédé sévère (acidité, température, etc...).
 - Les opérations de nettoyage : un nettoyage insuffisant peut laisser des résidus solides susceptibles de former des particules de nature chimique. Les opérations de nettoyage manuel présentent une variabilité plus importante que les systèmes de Nettoyage En Place (NEP). Le choix du détergent, la température de l'eau, le temps de contact et l'action mécanique exercée influencent directement l'efficacité du nettoyage.
 - Le procédé : l'agitation, le transfert de produit d'une cuve à une autre, le broyage, la filtration, avec le temps les équipements peuvent se détériorer ce qui peut provoquer de la fragmentation sur les matériaux utilisés ou cela peut révéler des défauts préexistants sur les équipements qui s'abiment plus vite et résistent moins aux contraintes du temps.

Les sources de contaminants intrinsèques sont plus difficiles à identifier lors des investigations, car ils se produisent généralement de manière occasionnelle et sont liés à des erreurs de manipulations ou de l'usure progressive. Leur maîtrise repose sur des méthodes de gestion des risques tel que l'Analyse des Modes de Défaillances, de leurs Effets et de leur Criticité (AMDEC) d'un procédé, de l'analyse des déviations, de la qualification des équipements, des maintenances préventives, de la formation continue des opérateurs et de la surveillance accrue des étapes critiques de fabrication.

Pour définir l'impact d'un contaminant retrouvé en fabrication cela va dépendre de plusieurs choses : la nature de la particule, sa taille, sa quantité, sa localisation dans le produit, la possibilité d'élimination, sa solubilité dans le produit et le risque potentiel pour le patient. L'analyse combinée de ces éléments permet de statuer sur l'acceptabilité du lot concerné et de définir les actions à mettre en œuvre, conformément à une approche fondée sur la gestion des risques telle que décrite dans le guide du Conseil International d'Harmonisation partie Q9 (*guideline ICH Q9*).

1.3.2. Conséquences de la contamination particulière

La contamination particulière est un véritable enjeu en industrie pharmaceutique, en raison de ses nombreux impacts potentiels sur la qualité du produit, la sécurité du patient, l'économie de l'entreprise et son image auprès des autorités de santé et du grand public.

Impact sur la qualité et la sécurité du produit :

Il s'agit de la principale conséquence d'un contaminant particulière. En présence d'un contaminant particulière le produit ne peut pas être conforme aux spécifications définies et déposées dans le dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). En fonction de la nature, la taille et la quantité de contaminant, l'impact peut aller d'une simple non-conformité visuelle (agrégat de MP) à un risque avéré pour la santé du patient. Certaines particules peuvent provoquer une diminution de l'efficacité du produit jusqu'à engendrer un risque pour le patient. Par exemple si la particule est abrasive ou coupante comme le verre, le métal ou le bois, elle est susceptible de provoquer des microlésions cutanées. Un contaminant peut également être porteur de germes en fonction de sa provenance (comme le bois). La présence d'un corps étranger dans le produit peut provoquer des réactions inflammatoires, des irritations ou une infection et plus particulièrement quand le produit est appliqué sur une peau lésée ou fragilisée. Lorsqu'un défaut qualité est constaté par un patient ou un professionnel de santé, alors il peut effectuer une réclamation et le signaler directement aux autorités de santé comme l'Agence Nationale de la Sécurité du Médicament (ANSM). Ce type de signalement peut conduire à des inspections ciblées

par les autorités de santé pour vérifier le niveau de maîtrise du procédé et de la qualité des produits mis sur le marché par le site de fabrication. Si l'ANSM estime que l'entreprise met en danger la santé des patients elle peut émettre une injonction qui empêche l'entreprise d'exercer, jusqu'à ce qu'elle ait mis en place toutes les actions correctives exigées pour répondre aux non-conformités relevées par l'autorité de santé.

Pertes financières engendrées :

La gestion d'une contamination particulière génère des frais pour l'entreprise. Le traitement d'une déviation va impliquer des ressources humaines et matérielles importantes : l'analyse du contaminant, la mobilisation des équipes de production, de contrôle qualité et d'assurance qualité pour mener l'investigation, ainsi qu'une évaluation de l'impact sur les lots potentiellement impactés et la mise en place d'actions correctives et préventives.

Il faut ajouter à cela les frais liés au stockage des lots mis en quarantaine dans l'attente d'une décision de libération, de retraitement ou de destruction. La destruction d'un lot représente une nouvelle perte financière. Il existe des contraintes réglementaires qui sont associées à l'élimination de produits pharmaceutiques ou chimiques. Un produit peut être retraité si cela est possible au niveau technique et réglementaire, mais cela va provoquer des coûts supplémentaires et un retard sur le planning de production.

Le moment où l'on va découvrir le contaminant aura un impact direct sur les pertes financières engendrées. Si l'on découvre au moment de la réception ou de la pesée de la MP, un problème qualité, cela aura un impact économique plus faible que s'il est découvert à la fin de la production où toutes les MP ont déjà été mélangées et que la crème est sur le point d'être conditionnée. C'est pour cela que de nombreux contrôles sont intégrés au cours du procédé de fabrication, pour détecter le plus en amont possible une anomalie. (18)

Impact sur l'image de l'entreprise :

Il faut savoir que quelle que soit la gravité de la contamination, toute contamination particulière peut nuire à l'image d'une entreprise. Même si un contaminant est considéré comme inoffensif pour le patient, comme un cheveu ou une fibre textile, sa présence dans un produit pharmaceutique ou cosmétique sera perçue négativement par les consommateurs et utilisateurs. La confiance des patients, des professionnels de santé et des autorités de santé repose sur la capacité du fabricant à garantir un haut niveau de qualité et de maîtrise de ses procédés. Des contaminations répétées peuvent donc compromettre la réputation d'une entreprise et sa crédibilité.

Rappel de lot :

Dans les situations les plus critiques, lorsqu'un événement indésirable non détecté au cours de la fabrication est identifié après commercialisation du lot et qu'il représente un risque pour la santé publique, l'entreprise peut décider de procéder à un rappel de lot auprès des autorités de santé. En France, l'ANSM publie directement sur son site la raison du rappel et se charge de relayer l'information aux professionnels de santé concernés (médecins, officines, centres de soins, circuits de distribution pharmaceutiques, etc...). Un rappel de lot a des conséquences financières importantes et impacte directement l'image de l'entreprise, car cela signifie que l'entreprise a eu un problème de maîtrise de son procédé industriel et a potentiellement exposé le patient à un risque. Cela peut également conduire à un renforcement des inspections réglementaires sur le site concerné.

Rupture de marché :

En cas de destruction de lot ou de rappel de produit, il peut y avoir non seulement un impact financier immédiat ou une atteinte à l'image de l'entreprise, mais aussi une quantité insuffisante pour approvisionner le marché de manière temporaire ou prolongée face à la demande du patient ou du client. Cela est d'autant plus important lorsqu'il s'agit d'un produit d'intérêt thérapeutique majeur, car cela peut entraîner un retard de prise, une substitution pour un produit moins adapté, ou une perte de chance pour un patient (crème anticancéreuse entre autres).

La contamination particulière, du fait de la diversité de ses origines, intrinsèques ou extrinsèques et de la difficulté parfois rencontrée pour en identifier la cause, représente un risque constant tout au long du processus de fabrication. Ses conséquences peuvent être nombreuses, allant de la simple non-conformité en termes de qualité, à des risques pour la sécurité des patients, avec des répercussions économiques et réglementaires importantes pour le fabricant. C'est dans ce contexte de maîtrise de la contamination particulière que s'inscrit le travail présenté dans cette thèse. La section suivante est donc consacrée à la présentation du groupe Galderma et plus précisément du site industriel d'Alby-sur-Chéran où cette étude a été réalisée.

1.4. Présentation de Galderma

Galderma est une entreprise pharmaceutique Suisse, spécialisée dans les produits dermatologiques et cosmétiques depuis quarante ans. Son objectif principal est de faire avancer la dermatologie dans le monde, grâce au développement et à la commercialisation de produits dédiés aux problématiques de la peau, des ongles et des cheveux. En allant des produits d'accompagnement cosmétiques – tel que les hydratants, les nettoyants, les produits pour peaux sensibles – aux produits dermatologiques à statut pharmaceutique destinés au traitement de pathologies comme l'acné, l'eczéma, la rosacée, l'onychomycose, les troubles pigmentaires ou encore le cancer de la peau. Tous ces produits sont développés en partenariat avec les professionnels de santé pour adapter les produits aux besoins spécifiques des patients.

3 domaines d'activités spécifiques sont exploités :

- L'esthétique injectable : produits de médecine esthétique.
- La dermatologie dédiée aux soins de la peau : produits destinés au grand public.
- La dermatologie thérapeutique : produits sur ordonnance permettant de traiter les problèmes de peau.

La Figure 2 présente les produits fabriqués en fonction des domaines ciblés. (Présentation interne à l'entreprise).

Esthétique - Injectables

Alluzience®
Botulinum toxin type A

Azzalure®
Botulinum toxin type A

relfydess®

Dysport
aesthetic™

SCULPTRA®

Restylane

Soins de la peau

Cetaphil®

ALASTIN®
SKINCARE

Dermatologie thérapeutique

nemluvio®
(nemolizumab-illo) for injection
30 mg

BENZAC®

LOCERYL®

ORACEA®

metvix®
5-FLUOROURACIL

EPSOLAY®
(benzoyl peroxide) cream, 5%

DIFFERIN®

EPIDUO® FORTE
(adapalene and benzoyl peroxide) GEL 0.1%/2.5%

AKLIEF®

ONCE-DAILY
soolanttra®
(IVERMECTIN) 10 mg/g CREAM

Tetralysal®

TWYNEO®
(tretinoin and
benzoyl peroxide)
cream, 0.1%/3%

Figure 2 : Portefeuille produit de Galderma

Galderma est issu de la fusion des entreprises Nestlé et l'Oréal en 1981. Ces deux entités ont collaboré en recherche et développement, Nestlé est alors devenu Nestlé Skin Health lorsqu'il a acquis 50% des parts de Galderma en 2014. L'entreprise acquière son indépendance en 2019 lorsqu'elle se fait racheter par plusieurs entreprises. (19)

A ce jour l'entreprise est dirigée par Flemming Ørnskov et compte quarante filiales dans quatre-vingt-dix pays dont quatre sites de production, à Alby-sur-Chéran en France, à Uppsala en Suède, à la Baie-d'Urfé au Canada et à Hortolândia au Brésil. La Figure 3 présente leur répartition dans le monde. (20)



Figure 3 : Répartition géographique de Galderma dans le monde

- Baie d'Urfé, Canada : fabrication principalement de la marque Cetaphil® qui est très vendu aux Etats-Unis, ainsi que de produits thérapeutiques pour le marché des Etats-Unis.
- Hortolândia, Brésil : production de Cetaphil® principalement destiné au marché d'Amérique Latine.
- Uppsala, Suède : il s'agit du site spécialisé dans l'esthétique injectable.
- Alby sur Chéran, France : production de nombreux produits thérapeutiques et dermatologiques, pour tous les marchés excepté les Etats-Unis.
 - Il y a deux sites en France, un à La Défense (92) qui correspond au siège de la filiale française et un à Alby-sur-Chéran (74) qui est l'usine de production.

Le site d'Alby-sur-Chéran en Haute-Savoie a été inauguré en 1994 et comporte 427 collaborateurs en 2024. Il est chargé de la production et de la distribution des produits, son implantation s'étend sur dix-sept hectares et comprend : une zone de fabrication, une zone de conditionnement, un magasin, un laboratoire de contrôle qualité et les bureaux administratifs. Son portefeuille produit est composé à 90% de produits pharmaceutiques et 10% de produits cosmétiques.

Le site est spécialisé dans la production de produits pâteux : des crèmes, des pommades, des gels, des lotions (shampooing) et des vernis à ongles. Trois formats de conditionnement sont vendus (Figure 4) : les tubes qui représentent 72% des produits finis (avec bouchon standard ou avec bouchon sécurité enfant), les flacons en verre qui représentent 8% (avec bouchon applicateur) et les flacons plastiques qui constituent 20% des produits finis (avec bouchon standard ou spécifique, spray ou pompe airless).



Figure 4 : Proportions individuelles des différents formats proposés par Galderma

Les principaux marchés exploités par l'entreprise sont la Chine avec 5,1 millions d'unités vendues, le Japon avec 4,8 millions d'unités et la France avec 3,8 millions d'unités.

Entre 2013 et 2016 le site a investi pour étendre la zone de conditionnement et de fabrication et a installé deux nouvelles plateformes de fabrication et quatre nouvelles lignes de conditionnement pour continuer d'étendre ses parts de marché.

Galderma se concentre sur huit aires d'innovations autour de la dermatologie et possède soixante formules différentes dont l'acné (Différine®, Benzac®, Akliel®, Epiduo®), la rosacée (Rozex®), le psoriasis du cuir chevelu (Clobex®), l'onychomycose (Locéryl®), les cancers de la peau non-mélanocytaires (Metvix®) ainsi que la dermatite atopique (Cetaphil®).

Ce projet a été réalisé en collaboration avec le site d'Alby-sur-Chéran.

1.4.1. Organisation générale du service de fabrication

Le service de fabrication comporte environ trente opérateurs et six plateformes fixes allant de quatre cent cinquante litres à six mille litres qui permettent de produire environ cent cinquante lots par mois. Les fabrications prévues sont définies en fonction de la disponibilité des plateformes, du stock et du statut des Matières Premières (MP) – libérées ou en cours de libération par l'Assurance Qualité Produit (AQP) en fonction des résultats du contrôle des MP à réception – et des besoins du conditionnement. Chaque fabrication est tracée dans un Mode Opératoire de Fabrication (MOF) qui définit toutes les étapes à respecter pour arriver au vrac et il permet de tracer en temps réel ce qui a été effectué pour pouvoir ensuite libérer le lot et garantir la qualité du Produit Fini (PF) mis sur le marché. Pour chaque lot tracé dans le MOF un Ordre de Fabrication (OF) est émis. L'OF est spécifique à un seul lot avec un code d'identification qui est un numéro unique garantissant la traçabilité.

1.4.2. Environnement de travail en production

Le travail se fait en Zone en Atmosphère Contrôlée de classe D. Le code vestimentaire en vigueur exige une combinaison, une charlotte, un cache barbe, le retrait des bijoux et le port de chaussures antistatiques dédiées à la zone. Le respect de cet habillage permet de garantir la maîtrise de la contamination particulière amenée par les opérateurs (cheveux, poils, fibres textiles, etc...).

Des nettoyages poussés sont organisés de manière mensuelle pour contrôler et prévenir les contaminations microbiologiques. Elles permettent d'atteindre la classe

particulière et microbiologique souhaitée. Elles sont entièrement procédurées pour définir ce qui doit être nettoyé de manière systématique, cette étape du nettoyage est réalisée par une entreprise extérieure.

Le système de ventilation de l'entreprise est conçu selon les normes d'une classe D en se basant sur la référence USP (*Pharmacopeia USP, section 1116 Microbiological Control and Monitoring of aseptic Processing Environments*). (21)

L'application de cette exigence équivaut à la classe ISO 8 (Organisation Internationale de Normalisation) en se basant sur les références ISO International Standard (Norme Internationale ISO 14644-1, Salles propres et environnements maîtrisés apparentés - Classification de la propreté de l'air).(4)

Trois types d'échantillons de prélèvements environnementaux (air et surface) sont réalisés :

- Le décompte microbien sur les surfaces.
- Le décompte microbien dans l'air.
- L'échantillonnage des particules non viables.

L'échantillonnage des particules non viables (particules non vivantes comme du pollen, de la poussière, ou encore une particule textile), ainsi que le dénombrement des particules viables sur les surfaces et dans l'air se fait deux fois par an, sur des points définis en interne. Les surfaces considérées comme critiques sont prélevées en systématique. On considère une zone comme critique lorsqu'elle est susceptible de rentrer en contact avec du produit ou avec la matière première. Cet échantillonnage se fait avec des géloses contact ou par écouvillonnage.

L'incubation se fait ensuite à $31^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ pendant deux à quatre jours puis à $22,5^{\circ}\text{C} \pm 2,5^{\circ}\text{C}$ pendant sept jours.

Le seuil d'alerte, a été établi à la suite d'une évaluation annuelle de surveillance environnementale des aires de production. Le seuil d'action correspond aux limites données dans les ISO. Si l'un de ces deux seuils est dépassé, un échantillonnage sera fait sur trois jours consécutifs.

Si les résultats sont toujours positifs, alors un gestionnaire contrôle qualité décidera des mesures correctives appropriées à la suite d'une investigation menée dans une déviation.

Aucune limite ne doit être atteinte ou dépassée. Dans le cas contraire, une investigation sera démarrée par le gestionnaire contrôle qualité, et une déviation sera ouverte.

Les surfaces considérées comme non critiques n'ont pas de seuil d'alerte, mais elles font aussi parties des surfaces échantillonnées. Si la limite est dépassée, un nettoyage de la surface concernée est effectué mais il n'y aura pas d'investigation menée pour comprendre ce résultat contrairement aux surfaces critiques.

Tableau I : Tableau descriptif des valeurs limites concernant la surveillance environnementale

DESCRIPTION	SEUIL ALERTE	ACTION/LIMITE
Contamination particulaire Supérieur 0,5 µm	1 760 000 particules / m ³	3 520 000 particules / m ³
Contamination particulaire Supérieur 5 µm	14 650 particules / m ³	29 300 particules / m ³
Aérobiocontamination	100 UFC / m ³	200 UFC / m ³
Biocontamination des surfaces critiques	25 UFC / Gélose contact	50 UFC / Gélose contact
Biocontamination des surfaces non critiques	NA	50 UFC / Gélose contact

1.4.3. Les opérations de fabrication

L'organisation de la fabrication suit le flux des matières de leur entrée à leur sortie de la zone, l'Annexe 2 présente ce flux complet sous forme de logigramme. Les MP arrivent du magasin et passent par un convoyeur qui connecte le magasin à la fabrication où l'on stock les Matières Premières (MP) prévues pour les prochains Ordres de Fabrication (OF) directement en zone de production.

Les peseurs commandent au magasin les MP nécessaires en fonction du planning de fabrication et du besoin en temps réel. La pesée des matières se fait avec un seul OF à la fois sauf en cas d'exception en suivant les procédures (pesées de la même formule jusqu'à trois fois à la suite).

Une fois pesées les matières sont considérées comme des Work In Process (WIP), elles sont stockées dans une zone définie avec une cage palette correctement identifiée pour un OF défini. Un Work In Process est un état informatique que l'on donne à un contenant avec de la MP pesée qui est destiné à une fabrication donnée.

Les informations obligatoires qui doivent apparaître sur la cage palette comportent : le nom du produit vrac, le numéro de lot, la taille du lot, le numéro de la palette sur le nombre total de palettes pour un OF et le VISA du peseur. Ces informations garantissent la traçabilité en temps réel conformément aux requis des BPF (*Data integrity*).

En fonction du planning de fabrication, les fabricants prennent les palettes associées à leur WIP pour fabriquer un OF donné. Des contrôles préliminaires sont effectués avant chaque fabrication d'un lot sur la plateforme, ceux-là comprennent le contrôle du nettoyage (dont le vide d'atelier), le contrôle de la conformité de la pression, le contrôle de la disponibilité des équipements, du matériel et le contrôle de la métrologie et de la sécurité des équipements.

Le fabricant effectue ensuite sa fabrication en suivant son MOF. Au fur et à mesure des étapes de fabrication ils les tracent en temps réel dans celui-ci. Les cahiers de route sont également complétés en temps réel conformément aux BPF.

« Les équipements principaux ou critiques en fabrication comme en contrôle de la qualité et les locaux de production doivent être accompagnés d'un cahier de route

mentionnant, par ordre chronologique, et selon les cas, l'utilisation qui en est faite, les opérations d'étalonnage, d'entretien, de nettoyage ou de réparation avec les dates et le nom des personnes ayant effectué ces opérations. » (16)

Les WIP ont la possibilité d'être stockés dans des contenants différents. Il peut s'agir de congés réutilisables, de seaux à usage unique ou de saches propres. Les seaux à usage uniques doivent être soufflés avant chaque utilisation pour éliminer un potentiel risque de contamination particulière.

Pour introduire les poudres ou les liquides les fabricants ont deux façons de procéder : avec des cannes d'aspiration spécifiques aux poudres ou aux liquides, ou bien directement par le trou d'homme des cuves.

L'incorporation des MP par le trou d'homme est une étape critique en termes de risque de contamination particulière. Cette étape demande de la rigueur, il faut veiller à bien positionner le Bras Orientable d'Aspiration (BOA) au-dessus du trou d'homme pour protéger le fabricant. Il faut verser la poudre au plus proche de la turbine en évitant de verser de la MP sur les parois, la boule d'incorporation ou les axes d'agitation de la cuve. Parmi les moyens actuellement mis en place pour prévenir les contaminations particulières au cours de cette étape il faut :

- S'assurer que le rilsan fermant la sache soit bien retiré avant l'incorporation.
- Lorsque la sache est à double enveloppe, plier la sache intérieure vers l'extérieur pour éviter un détachement dans la cuve de la double sache.
- A la fin de cette étape d'incorporation vérifier l'aspect des gants et de la maryse (petit matériel aidant à l'incorporation).

Lorsque la fabrication est terminée en ayant suivi le Mode Opératoire de Fabrication (MOF), le vrac est transféré soit dans une cuve mobile, un Grand Réservoir pour Vrac (GRV) ou un Bag In Box (BIB) puis stockée dans une zone dédiée pour respecter le flux des matières. Certaines plateformes sont connectées directement avec des lignes de conditionnement pour les alimenter et faciliter les flux de matière. Pour être certain de l'absence de particules dans le Produit Fini (PF), certaines des formules sont filtrées au moment du transfert du vrac.

Entre chaque fabrication les cuves des plateformes sont nettoyées par des Nettoyages En Places (NEP) avec des formules qualifiées par les équipes de nettoyage. Cette étape est tracée avec des rapports de nettoyage et des étiquettes qui sont intégrées dans le MOF. La conformité du nettoyage est établie visuellement et par la mesure de la conductivité en ligne, elles permettent de garantir l'absence de particules entre deux fabrications et l'élimination complète des résidus de MP entre deux lots. Le petit matériel est nettoyé en machine à laver ou manuellement pour ne pas risquer de contamination croisée entre deux lots.

La contamination croisée résulte de l'introduction d'une matière première, d'un produit fini, d'un article de conditionnement, dans un autre produit ou une autre zone (de stockage, de fabrication, de conditionnement) que celle initialement prévue au niveau des flux.

1.4.4. Les crèmes pharmaceutiques et cosmétiques

1.4.4.1. Procédé de fabrication des formes semi-solides

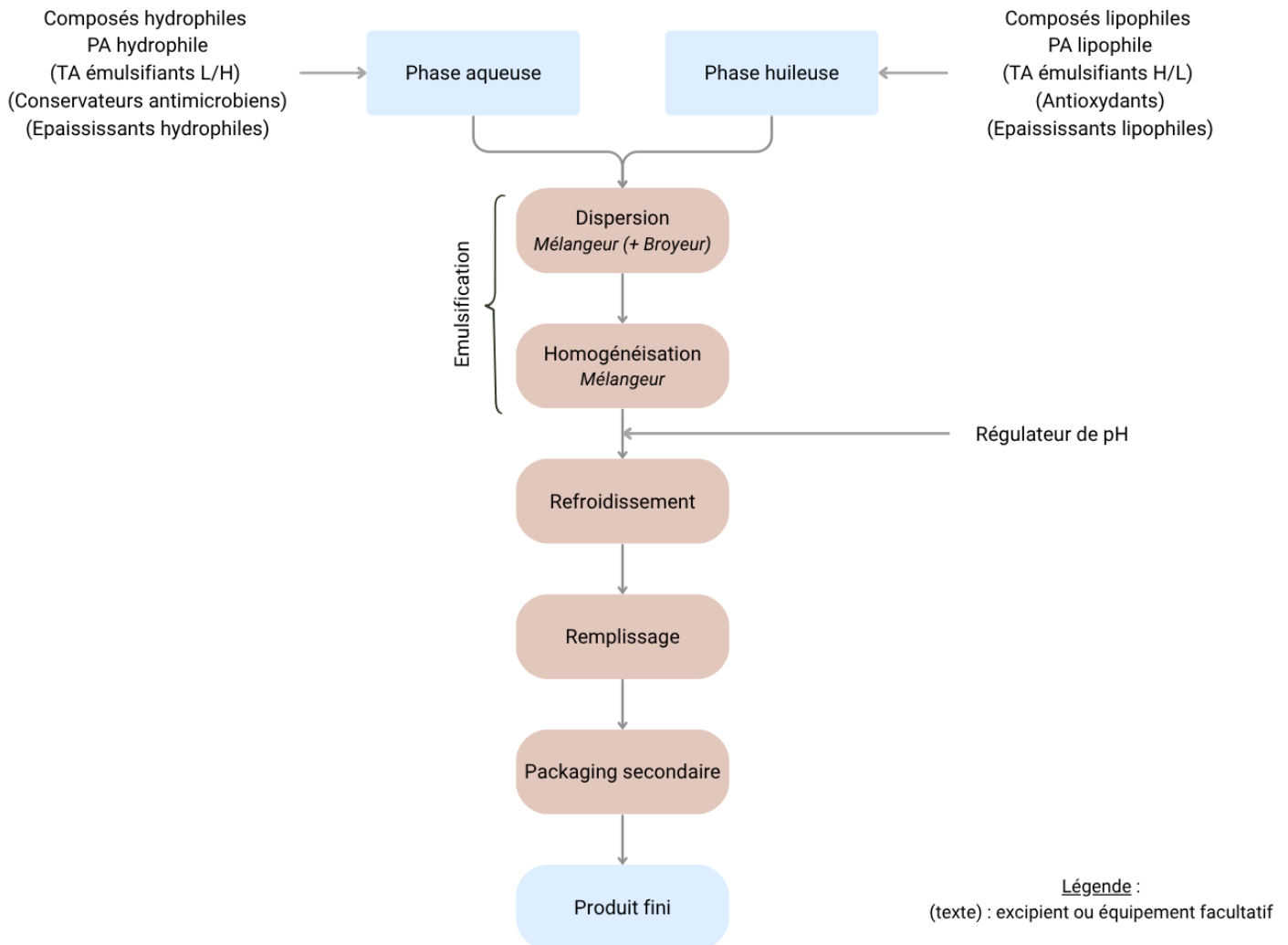


Figure 5 : Logigramme présentant la méthode de fabrication d'une crème

La fabrication des crèmes consiste en la préparation d'une phase aqueuse et d'une phase huileuse de manière séparée. On y ajoute les excipients de base, le PA, le tensioactif, le conservateur, l'antioxydant et l'épaississant. Ces phases vont être mélangées et chauffées pendant une durée déterminée, jusqu'à homogénéisation dans un mélangeur.

- Phase aqueuse : tous les excipients hydrophiles sont incorporés (eau purifiée, glycérol, propylène glycol, etc...).

- Phase huileuse : tous les excipients lipophiles sont incorporés dans une phase grasse (paraffine liquide, vaseline, etc...).

L'ajout du tensioactif qui permet de stabiliser l'émulsion est à incorporer dans la phase continue. Si l'on incorpore une phase lipophile dans une phase continue aqueuse alors il s'agit d'une émulsion directe L/H qui utilise un tensioactif hydrophile avec un *Hydrophilic-Lipophilic-Balance* (HLB) élevé. En revanche si on incorpore une phase aqueuse dans une phase continue huileuse il s'agit d'une émulsion inverse H/L qui utilise un tensioactif lipophile avec un HLB faible. Il peut arriver de mettre des émulsifiants mixtes, c'est-à-dire que l'on va mettre un couple d'émulsifiant dans leur phase respective et qui auront une activité complémentaire. Dans la majorité des cas ce sont les émulsions directes qui sont fabriquées car elles sont moins grasses et ont une meilleure stabilité.

Les deux phases et leurs excipients respectifs sont mélangés dans deux cuves séparées grâce à un mélangeur. Elles doivent être préalablement chauffées de façon séparées avant d'être mélangées. La phase huileuse est généralement chauffée dans un fondoir, c'est une cuve conçue avec une double enveloppe qui permet de chauffer ou de refroidir son contenu. La phase aqueuse est chauffée dans la cuve de fabrication qui elle aussi est à double enveloppe pour pouvoir chauffer son contenu. Ces cuves (le fondoir et la cuve de fabrication) sont aussi équipées de racleurs qui permettent de décoller les agrégats susceptibles d'être restés sur les parois, d'éviter les zones mortes et de favoriser les échanges thermiques entre la paroi et le produit en cours de mélange.

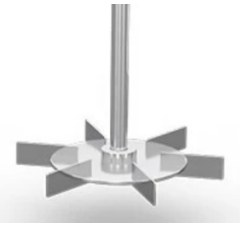
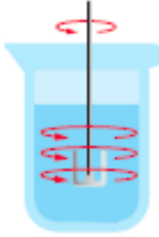
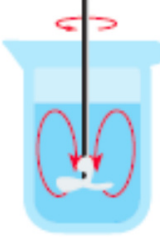
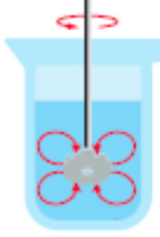
Le type de mélangeur utilisé dépend du type de phase, de la viscosité et de l'objectif du mélange (dissolution, dispersion ou maintien d'une phase), il peut s'agir d'un agitateur à ancre, d'un agitateur à hélice ou d'une turbine dispersante. Le Tableau II présente ces différents mélangeurs. (27, 28)

- La phase aqueuse peut être mélangée avec un agitateur à hélice ou avec une turbine dispersante si la vitesse nécessaire est élevée. Si la viscosité augmente on peut utiliser un agitateur à ancre mais la phase aqueuse est rarement visqueuse.

- La phase huileuse peut être mélangée avec un agitateur à hélice ou à ancre car ces deux types de mélangeurs sont recommandés en cas de forte viscosité.

Les turbines dispersantes et les agitateurs à hélice génèrent un fort cisaillement, tandis que les agitateurs à ancre permettent principalement le mélange global et le maintien de l'homogénéité sans changer la viscosité du produit. (24)

Tableau II : Présentation de différents mélangeurs industriels

Modèle			
Écoulement	 Radial	 Axial	 Tangentiel
Type d'agitateur	Ancre	Hélice	Turbine de Rushton

Une fois les deux phases mélangées séparément, on peut ensuite les incorporer l'une dans l'autre en respectant le sens de l'émulsion souhaité (L/H ou H/L).

Le mélange des deux phases correspond à la phase d'émulsification, celle-ci comporte une étape de dispersion puis d'homogénéisation. Le premier mélange d'une phase non miscible dans l'autre correspond à l'étape dite de « dispersion » celle-ci permet d'obtenir des gouttelettes de gros diamètre qui formeront la phase dispersée (discontinue) dans une phase dite dispersante (continue). (24)

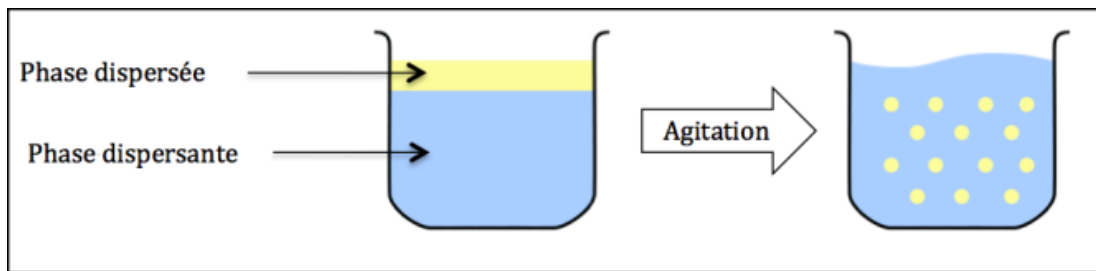


Figure 6 : Dispersion de deux liquides l'un dans l'autre

Si la dispersion n'est pas suffisante avec le mélangeur seul, il est possible de relier un broyeur à la cuve, ce qui permet de désintégrer les agrégats de MP et d'augmenter la dissolution d'une phase.

Après quoi l'agitation est augmentée, ce qui permet de provoquer une rupture des gouttelettes et de réduire leur diamètre, on peut alors parler « d'homogénéisation ». Une agitation plus intense produit des gouttelettes plus fines, ce qui améliore la stabilité de l'émulsion et réduit la quantité de tensioactif nécessaire car l'énergie mécanique appliquée, contribue à limiter la floculation et la coalescence.

La floculation est un processus physico-chimique au cours duquel les gouttelettes s'agglomèrent pour former des « floccs » et peuvent aller jusqu'à la coalescence.

La coalescence est un phénomène d'instabilité irréversible caractérisé par la fusion progressive des gouttelettes entre elles dans la phase dispersée, conduisant à une séparation de phases visible. L'émulsion peut alors se déstabiliser et former deux phases distinctes : une phase aqueuse et une phase huileuse.

Parmi les phénomènes d'instabilité des émulsions, on distingue les phénomènes réversibles, tels que l'inversion de phase, le crémage, la sédimentation et la floculation, et les phénomènes irréversibles, tels que la coalescence et la rupture de phase. (24)

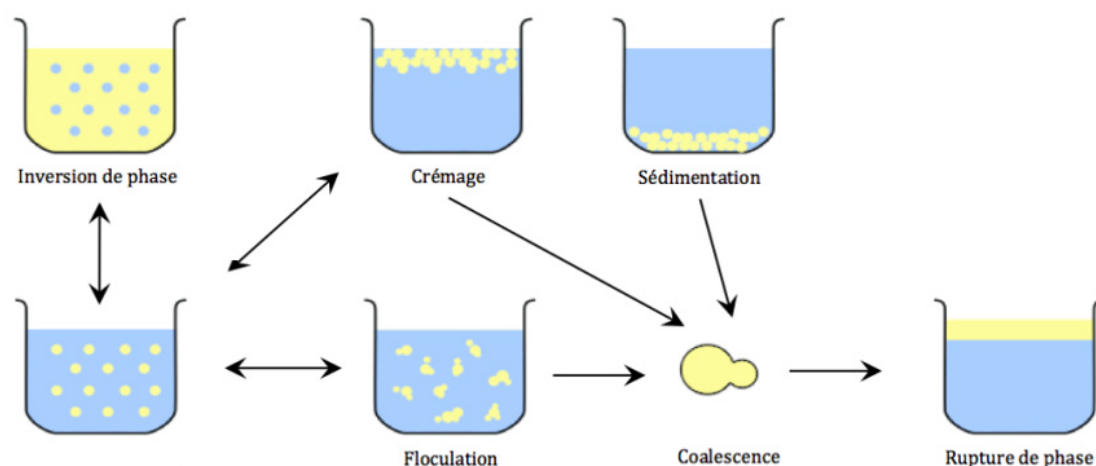


Figure 7 : Schéma représentatif des différents phénomènes d'instabilité

Une fois les deux phases mélangées, l'émulsion est refroidie progressivement jusqu'à atteindre la texture finale souhaitée. Cette étape permet la stabilisation de la structure interne et de la viscosité de la crème dans le temps.

Le pH est mesuré après l'étape d'homogénéisation et peut être ajusté si nécessaire par l'ajout de régulateurs de pH.

Le produit est ensuite transféré dans une cuve de stockage, mobile ou fixe, avant l'étape de remplissage dans le conditionnement primaire (généralement en tubes, pots ou flacons). S'ensuit le conditionnement secondaire avec l'emballage dans des étuis ou présentoirs avec ou sans notices et l'impression des mentions variables.

1.4.4.2. Méthodes de contrôles de procédé des formes semi-solides

Les contrôles de procédé (*In Process Control* – IPC) sont des contrôles réalisés tout au long de la fabrication, ils vont de la pesée jusqu'à l'étape de conditionnement. Ils permettent de garantir la qualité et la reproductibilité des produits fabriqués ainsi que leur conformité au dossier d'AMM. Ils contribuent à la libération d'un produit fini sur le marché.

En complément des IPC, certains contrôles sont réalisés en fin de fabrication. La Pharmacopée Européenne impose une partie de ces contrôles, notamment ceux définis dans la monographie générale « Préparations semi-solides pour application cutanée ».

L'essai d'uniformité de teneur est obligatoire sauf en cas d'exception accompagnée d'une justification. Le contrôle visuel de l'homogénéité de la préparation est également obligatoire. Les autres essais décrits dans la pharmacopée ne s'appliquent pas aux formes pharmaceutiques produites par l'entreprise. En effet les autres essais concernent des produits avec une action systémique, des produits stériles ou des produits conditionnés dans des récipients doseurs multidoses. (5)

Les essais listés ci-dessous sont non obligatoires dans la Pharmacopée, mais sont fortement recommandés pour garantir la reproductibilité des propriétés rhéologiques de la crème :

- Mesure de la consistance par pénétrométrie.
- Mesure de la viscosité.

Lorsque la crème comprend des particules dispersées, la taille des particules doit être mesurée afin de s'assurer de l'homogénéité de la préparation et de la cohérence de leur taille avec l'usage prévu de la préparation. (5)

Parmi les IPC réalisés sur les crèmes en fabrication nous retrouvons les contrôles suivants en fonction des étapes du procédé :

- Pesée : le contrôle qualitatif et quantitatif des MP pesées.
- En cours de fabrication : le contrôle de la dissolution ou dispersion des MP afin d'obtenir un produit homogène. La surveillance des paramètres du procédé de fabrication tels que la vitesse de mélange, le temps de mélange, la température de la cuve et le niveau de vide. Le contrôle du pH en cours de fabrication avec ajustement éventuel par ajout de NaOH (soude) ou d'acide citrique si celui-ci n'est pas conforme aux spécifications.
- En fin de fabrication : le contrôle de l'aspect macroscopique, de l'odeur, du pH, de la densité, de la viscosité et de la taille des particules dans la crème.
- Remplissage et packaging : le contrôle de l'uniformité de masse après remplissage, la vérification de l'étanchéité du conditionnement primaire (soudure du tube ou du bouchonnage du flacon), le contrôle de la conformité des mentions légales.

Ces IPC relèvent des exigences réglementaires relatives à la qualité du produit. Il s'agit principalement de contrôles visuels qui visent à détecter la présence d'événements indésirables au cours de la fabrication telle que la présence de particules étrangères. Ces contrôles peuvent être effectués dès la réception des MP sur le site, lors de l'entrée des MP en zone de fabrication, au cours de l'étape de pesée et enfin pendant la fabrication du vrac.

1.4.4.3. Mesures préventives à la contamination particulaire

1.4.4.3.1. Maîtrise des fournisseurs

Il peut arriver en industrie pharmaceutique, que la source de contamination particulaire provienne directement de la MP du fournisseur et que la particule ne soit pas incorporée au cours du procédé de fabrication. La maîtrise des fournisseurs fait donc partie des moyens de prévention de ce risque.

Cette maîtrise va s'appuyer entre autres sur l'agrément des fournisseurs. Celui-ci est basé sur une évaluation de leur capacité à appliquer les exigences qualité et réglementaires. Si le fournisseur obtient l'agrément il est considéré comme qualifié par le site et il est alors possible de se fournir auprès de lui.

Une fois le fournisseur qualifié, un contrat qualité est rédigé, le *Technical Quality Agreement* (TQA). À travers ce contrat, le fournisseur s'engage à maintenir un niveau de qualité équivalent à celui du client et à respecter les exigences définies par les deux parties.

Le contrat définit :

- Les spécifications des MP.
- Les méthodes de contrôle et de libération des lots de MP.
- La gestion des déviations, des non-conformités et des changements sur le site du fabricant.
- La gestion de la traçabilité des lots et des MP.
- Les exigences documentaires.

Le TQA définit les responsabilités respectives entre le fournisseur et le client, y compris concernant la notification en cas d'événement qualité (déviation, OOS,

réclamation), et les délais à respecter pour en informer le client. Il peut aussi rajouter des contrôles supplémentaires et des critères plus stricts concernant la maîtrise de la contamination particulière sur le produit.

De plus les fournisseurs sont audités par le client à une fréquence définie. Ces audits vont permettre de vérifier la conformité aux BPF, la bonne application du système de management de la qualité, ainsi que la maîtrise des procédés de fabrication et des contrôles associés.

Le tout permet une évaluation en continue des fournisseurs et de leurs résultats (quantité de déviations, non conformités, lots rejets, etc...), ce qui permet de mettre en œuvre des actions correctives si besoin, voir même de réévaluer leur agrément.

1.4.4.3.2. Contrôle à réception des matières premières

Lors de la réception des MP sur le site, celles-ci doivent être systématiquement prélevées puis analysées pour effectuer un contrôle analytique sur la MP par le service contrôle qualité. Ce prélèvement se fait dans un environnement maîtrisé. La classe environnementale de la zone est la même qu'en fabrication, avec les mêmes contrôles et les mêmes exigences.

Pour effectuer un prélèvement analytique sur des matières premières, il faut connaître leurs caractéristiques pour prendre les mesures appropriées. Dans la situation où la matière première est sensible à l'air il faut inerte le conteneur après prélèvement. Certaines matières premières sont aussi sensibles à la chaleur et vont devoir subir une fonte à l'étuve au préalable.

Les différents outils permettant les mesures doivent être adaptés en fonction du type de matières premières pour ne pas risquer de contamination et pour que l'échantillonnage soit représentatif. S'il s'agit d'une poudre, la sache est entaillée au préalable pour ne pas risquer d'emporter du papier ou du plastique avec la matière au moment où l'on perce le sac. Le prélèvement est ensuite effectué avec un poignard, avant de refermer l'entaille avec un scotch. Pour les matières premières liquides, on

effectue un prélèvement avec une canne. Pour des matières premières pâteuses, le prélèvement est fait par carottage.

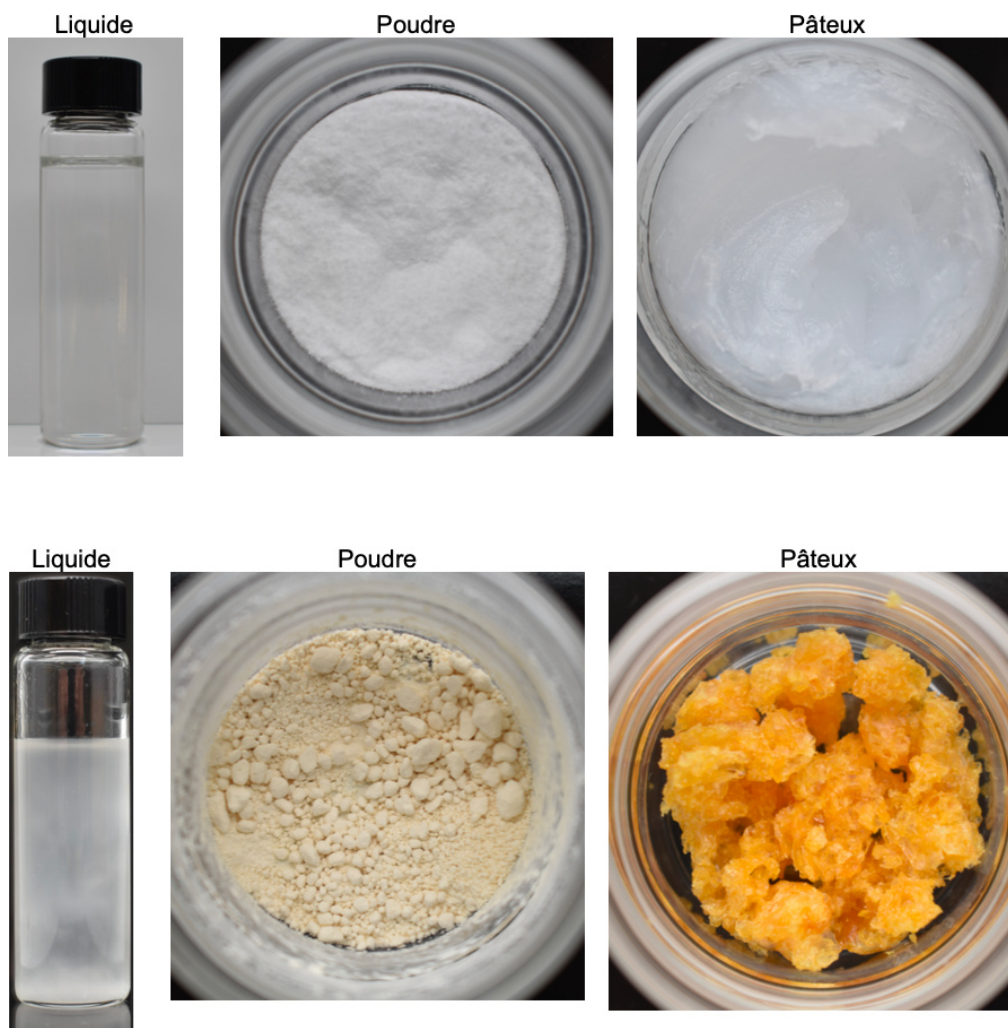


Figure 8 : Aspect homogène (en haut) ou hétérogène (en bas) en fonction de la forme de la matière première

Le contrôle des matières premières à réception est une étape critique du procédé, car l'ouverture des conditionnements pour réaliser un prélèvement peut être source de contamination. Ce prélèvement permet l'identification analytique de la MP par le laboratoire, il est associé à un contrôle visuel si la sachet contenant la MP est transparente. En revanche les méthodes de contrôle ne doivent pas être source de contamination. Les MP étant très peu manipulées lors du contrôle à réception, l'ouverture partielle du conditionnement (entaille dans une sachet ou ouverture d'un

conteneur pour un prélèvement sans manipulation directe de la MP) constitue le seul moment où l'on peut générer des particules.

En cas de découverte d'un événement indésirable comme la présence d'une particule ou d'un agrégat inconnu, il est nécessaire d'ouvrir une déviation pour définir l'impact qualité sur le lot. Cela participe à la maîtrise du risque de la contamination particulière d'origine fournisseur. Celui-ci sera placé en quarantaine en attendant de statuer. La partie 2.2.1. L'enregistrement des déviations présente les modalités de traitements d'un écart qualité comprenant la découverte d'une particule lors du contrôle à réception.

1.4.4.3.3. Maîtrise des risques environnementaux en pesée

De nombreux risques de contamination et sécurité sont présents en pesée, cette étape est critique et peut générer des expositions non intentionnelles. Cela entraîne des conséquences pratiques sur les étapes de fabrication pour protéger les opérateurs et prévenir les contaminations croisées.

La pesée est à fort risque de contamination car la MP est exposée à l'air libre pendant cette étape. Il faut aussi considérer que plusieurs MP sont pesées dans le même environnement ce qui pourrait constituer un risque de contamination croisée.

Cette étape de pesée se fait en respectant trois types d'exigences qui sont : environnementales, liées au type de MP et celles qui sont liées au besoin d'adapter le matériel en fonction du produit ou du contenant.

Les exigences environnementales :

La manipulation des poudres (transport, transfert d'un contenant à un autre, emballage, stockage, etc...) entraîne souvent l'émission de poussière. C'est-à-dire la mise en suspension des particules les plus fines dans l'air ambiant. Ce phénomène peut causer plusieurs problèmes majeurs :

- Hygiène : dépôts de poussière sur les surfaces et contamination de l'environnement de travail.

- Sécurité : risque d'explosion ou de combustion en présence de poudres organiques ou réactives.
- Santé : exposition des opérateurs par inhalation ou ingestion, ce qui peut entraîner des pathologies respiratoires chroniques (asthme, bronchite, emphysème, pleurésie).
- Environnement : pollution des zones liées à la production, à la manipulation et à l'utilisation de ces produits. (2)

L'air en zone de travail est contrôlé, cela contribue fortement à réduire ces 4 risques. Le sas est maintenu clos lors des opérations de pesée. Le système de ventilation est contrôlé avec des pré-filtres antistatiques pour aspirer les poudres de grosse granulométrie lors des opérations de pesée et des filtres HEPA antistatiques pour les poudres plus fines. Ce sas comporte un flux laminaire et une centrale de traitement d'air ce qui va protéger l'opérateur et le produit des contaminations croisées.

Pour prévenir le risque lié à l'hygiène et à l'environnement, un nettoyage de la zone de travail est réalisé de manière systématique. Un nettoyage de la zone de pesée est réalisé permettant d'éliminer les dépôts de particules sur les surfaces et de prévenir les contaminations croisées.

L'opérateur porte des Équipements de Protection Individuelle (EPI) qui permettent de le protéger des produits manipulés. Cela permet de limiter l'exposition de l'opérateur aux particules.

Exigences liées au type de matières premières manipulées :

- a) Poudres à risque électrostatique : Il s'agit de poudres non conductrices voir isolantes, ayant une résistivité supérieure à $10^{10} \Omega.m$, elles se chargent spontanément en électricité statique lors du transport et des manipulations, par frottement entre les particules elles-mêmes ou avec les parois des contenants et équipements (seau plastique, cuve ou cône en inox, etc...). Elles accumulent ces charges et ne les éliminent que très lentement même lorsqu'elles sont en contact avec des installations conductrices reliées à la terre. (2) Les manipulations nécessitent de se faire de manière précautionneuse pour limiter ces frottements et le conteneur doit être adapté

à la matière pesée. L'utilisation de sachets antistatiques, d'EPI antistatiques, de matériel de pesée antistatique (pelle, maryse, etc...), y compris l'utilisation de contenants fournisseurs antistatiques permettent de lutter contre ce phénomène d'énergie statique qui peut conduire à des explosions. (Figure 9)

- b) Poudres avec une forte proportion de fines : les fines correspondent à des particules de très petite taille souvent inférieure à 10 μm . Elles sont très volatiles du fait de leur faible masse. Elles ont une tendance à se charger en énergie électrostatique car plus la particule est fine, plus la surface disponible est grande en comparaison à sa masse, ce qui lui permet d'accumuler des charges proportionnellement au nombre de contact avec les autres fines. Elles génèrent donc des forces électrostatiques importantes en comparaison de leur poids. De plus les fines restent longtemps en suspension dans l'air et forment un nuage qui a un potentiel explosif élevé, plus le nombre de particules en suspension dans l'air est important, plus il y a de contact entre les fines et plus le potentiel explosif augmente. Pour qu'une explosion puisse avoir lieu, il faut retrouver les six conditions de la Figure 9. (25) Des fiches d'identification du risque émise par le service Environnement Hygiène et Sécurité permettent de démontrer les moyens de maîtrise de ces risques mis en œuvre pour protéger les opérateurs. L'Annexe 3 présente la fiche d'identification du risque liée à la présence de fines.



Figure 9 : Mécanisme des explosions de poussières

- c) Matières composées d'alcool : Il y a un risque de création d'une étincelle d'origine électrostatique entre le contenant source et le conteneur final par accumulation de charge électrostatique sur le fût, dû au frottement entre le liquide et le contact des parois. Ce qui provoquerait une inflammation voire une explosion en présence d'un mélange d'air et de vapeurs inflammables. Pour limiter ce risque il est nécessaire de choisir du matériel adapté à la pesée et au transfert de matières alcooliques. Par exemple l'utilisation d'un flexible d'aspiration de type antistatique ou conducteur permettant d'assurer l'équipotentialité entre la canne métallique et la cuve de fabrication. Il faut également limiter la pression d'aspiration de manière à éviter que la vitesse de circulation dans la canalisation ne dépasse 10 m/s.

Adaptation du matériel en fonction du produit ou contenant :

Tout le matériel est adapté en fonction du besoin en pesée pour ne pas contaminer le produit, créer de contamination croisée ou mettre en danger l'opérateur.

La plupart des outils de travail sont en inox ou en plastique antistatique ce qui va éviter le risque de création d'étincelle lors de la pesée d'une poudre et optimiser le nettoyage pour ne pas provoquer de contamination croisée.

De plus les équipements sont mis à la terre (cannes d'aspiration, chariot élévateur...) pour éviter tout risque pour l'opérateur.

En industrie l'acier inoxydable (inox) est un matériau communément utilisé du fait de sa résistance aux variations de température et à la chaleur, de sa surface inerte, de sa facilité de nettoyage et de sa résistance à la corrosion provoquée par les produits chimiques et l'eau. En effet il ne se dégrade pas et ne va pas provoquer de détachement de particules, qui risquerait de contaminer le produit.

Plus il y a une grande variété de MP, et plus il va y avoir de contraintes qui en découlent. Celles-ci doivent être prises en compte lors de l'étape de pesée. C'est pour cela qu'il est nécessaire de trouver des solutions, en adaptant les différents outils de travail et les moyens de maîtrise mis en œuvre.

1.4.4.3.3.1. Mesures préventives en pesée

L'étape de pesée est une opération critique dans la fabrication des formes semi-solides car elle est une source potentielle de contamination particulaire du produit. En effet les matières premières sont manipulées dans un environnement ouvert, ce qui augmente le risque d'avoir des particules d'origine environnementale, matérielle ou humaine. Pour limiter ce risque, des mesures préventives sont mises en place conformément aux BPF.

Les matériaux qui génèrent des particules, telles que le bois ou le carton, sont interdits en zone de production. Leur utilisation est limitée à des zones annexes à la fabrication pour un usage logistique. Tous les équipements et ustensiles utilisés en pesée doivent être adaptés à un usage pharmaceutique, c'est-à-dire qu'ils sont constitués de matériaux non relarguants, résistants et facilement nettoyables tel que l'inox. Tous les outils de travail en contact avec les matières premières ont des certificats de contact alimentaire pour garantir l'absence de contamination du produit, par interaction ou détachement particulaire.

Le personnel étant aussi une source de contamination, celui-ci porte des tenues non relarguantes et antistatiques pour limiter l'émission et l'accumulation de particules. Il

se doit aussi de respecter les procédures d'habillage et les bonnes pratiques pour maîtriser ce risque.

Avant d'entrer en zone de fabrication, les contenants des MP sont nettoyés préalablement généralement par aspiration au niveau du magasin. Ce qui permet d'éliminer les particules présentes sur les surfaces. Si des résidus sont constatés malgré tout, une fois en zone de fabrication, un nettoyage complémentaire avec un tissu non relarguant est réalisé avant de placer le contenant dans la salle de pesée. L'organisation globale de la salle de pesée concernant le flux du personnel, le flux des MP, les nettoyages réguliers, la limitation des ouvertures des contenants, la gestion des déchets, etc... tout cela va contribuer à réduire le risque de contamination particulière et permet de garantir une propreté du local équivalente aux exigences du produit.

1.4.4.3.3.2. Mesures correctives en cas de contamination avérée en pesée

Malgré la mise en place de mesures préventives, l'étape de pesée reste une opération à risque de contamination. En cas de contamination avérée, des mesures correctives doivent être mises en place pour maîtriser le risque et garantir la qualité du produit. Les sources de contamination des matières premières lors de la pesée sont nombreuses. Elles peuvent inclure : le contenant du fournisseur (par exemple le détachement du vernis interne d'un fût), l'environnement extérieur du contenant (peinture qui s'écaille) ou les manipulations lors de la pesée. Pour diminuer ces risques, certaines mesures correctives peuvent être faites. Par exemple l'ensachage du contenant du fournisseur, ce qui permet d'isoler les surfaces extérieures à risque de contamination et ne laisse accessible que le point de prélèvement de la MP, c'est-à-dire le robinet en bas du fût. Il est aussi possible d'utiliser des pompes flux (pompes vides-fûts) qui permettent un prélèvement direct de la MP sans ouvrir complètement le contenant, ce qui permet de réduire la manipulation par l'opérateur et ainsi le risque d'introduction de particules dans la matière.

Au niveau de la fabrication, dès que des particules sont découvertes dans une matière première, des mesures correctives sont mises en œuvre immédiatement pour que ces particules ne se retrouvent pas dans les vracs, à la condition que les particules identifiées soient caractérisées comme sans risque pour le patient et le produit. En parallèle une investigation est systématiquement ouverte, afin d'identifier la cause racine de la contamination en lien avec ce fournisseur, ainsi que le risque potentiel sur les autres lots de MP du même fournisseur.

Les actions correctives mises en place dépendent de la matière première :

- Pour les formes liquides ou pâteuses : un système de filtration en ligne (robinet avec filtre) est mis en place sur le contenant source, pour empêcher le transfert d'une particule vers le contenant de destination. Le filtre est ensuite vérifié de manière systématique par l'opérateur, pour contrôler sur chacun des lots filtrés qu'il n'y a pas de présence éventuelle d'une particule. En cas de détection, une déviation est ouverte et l'investigation en cours est alimentée. Si la mise en place du filtre est pérennisée, alors elle est intégrée directement dans le MOF, ce qui permet de ne pas l'oublier au niveau opérationnel.
- Pour les formes sèches (poudres, cires) : un tamis est généralement mis en place, celui-ci permet de retenir les particules. Les mailles du tamis sont choisies en fonction de la granulométrie de la poudre. Cette méthode a une limite si la particule contaminante a un diamètre inférieur au grain, alors elle ne pourra pas être retenue grâce au tamisage. Il faudra attendre de passer sur une forme pâteuse caractéristique des crèmes, pour pouvoir filtrer une particule de très faible diamètre.

Certaines MP présentent des contraintes spécifiques qui vont limiter la mise en place de ces mesures correctives. Il peut arriver qu'une MP soit à risque élevé d'explosion, comme le peroxyde de benzoyle (BPO). Dans ce type de situation, il n'est pas possible de la filtrer, car cela augmente de risque de formation d'électricité statique et donc d'explosion. De même certaines matières sont très visqueuses, ce qui empêche l'utilisation d'un filtre car la pesée serait extrêmement longue, voire impossible à réaliser faute d'écoulement.

Les mesures correctives mises en place doivent être adaptées aux caractéristiques physico-chimiques des MP, aux contraintes du procédé et aux exigences en termes de sécurité. Elles témoignent d'une démarche de maîtrise du risque, qui vise à maîtriser le procédé de fabrication et à prévenir toute contamination potentielle du vrac.

1.4.4.4. Méthode de contrôle particulière du vrac

Une fois pesées, les MP sont mises en œuvre pour la fabrication du produit semi-fini (ou vrac) conformément à la partie explicative 1.4.4.1. Procédé de fabrication des formes semi-solides. A la fin de la fabrication le produit est sous forme de vrac. Cette étude sur la maîtrise des contaminants s'arrête à cette étape du procédé de fabrication et ne prend pas en compte l'étape de conditionnement.

Pour maîtriser la contamination particulière lors du transfert du vrac de la cuve de fabrication vers la cuve de stockage, le produit passe par une grille qui constitue une étape de filtration préventive. La taille de cette grille dépend de la granulométrie de la formule, afin de ne pas casser l'émulsion. En fonction de sa taille, on parle soit de filtre soit de grille. Cette étape fait partie intégrante de la fabrication.

Les filtres sont considérés comme des grilles, lorsque la largeur des trous est de 4 ou 4,5 millimètres. Une grille est placée systématiquement en sortie de cuve pour vérifier le bon nettoyage de l'intérieur de la cuve. Cette grille est capable de récupérer des particules de diamètre supérieur à 4 ou 4,5 millimètres en fonction de la grille choisie. Les opérateurs en fin de Nettoyage En Place (NEP) vérifient la conformité du nettoyage de la cuve elle-même, visuellement ou avec l'aide de caméras, ainsi que la présence de particules sur la grille.

Les filtres de faible diamètre ne sont pas lavés avec la cuve en NEP, car le nettoyage de la cuve ne serait pas assez efficace pour éluer les résidus de crème vers l'évacuation d'eau sale si le filtre restait en place. C'est pourquoi à la fin du transfert du

produit, les filtres de faible diamètre sont donc retirés du carter avant d'être nettoyés en machine à laver automatique.

En cas de découverte d'une particule en fin de nettoyage les opérateurs suivent le logigramme présenté en Figure 10.

La particule est récupérée pour être identifiée par le laboratoire. Celle-ci est plus ou moins identifiable visuellement, en effet on reconnaît assez facilement un rilsan ou un joint.

Si la particule est non délitable, alors il n'y a pas de risque qu'elle contamine la cuve, de plus il ne faut pas qu'elle présente de risque pour le patient. Dans ce cas de figure, on peut suivre le logigramme du côté gauche.

En revanche si la particule est difficilement identifiable, délitable, potentiellement en plusieurs morceaux ou à risque pour le patient, dans ce cas de figure le lot est immédiatement bloqué sans étape de conditionnement jusqu'à ce que l'Assurance Qualité Produit (AQP) définisse l'impact et le risque qualité sur le produit et pour le patient.

En fonction du type de contaminant particulaire, le risque sera différent pour le patient. A chaque particule, une déviation est ouverte et gérée au cas par cas. Une analyse de risque est réalisée pour prendre la décision concernant :

- La contamination possible de la cuve de fabrication, et donc les mesures à prendre avant de reprendre la production.
- La contamination du lot en cours et les mesures à prendre pour son utilisation.
- La contamination éventuelle des lots précédents.

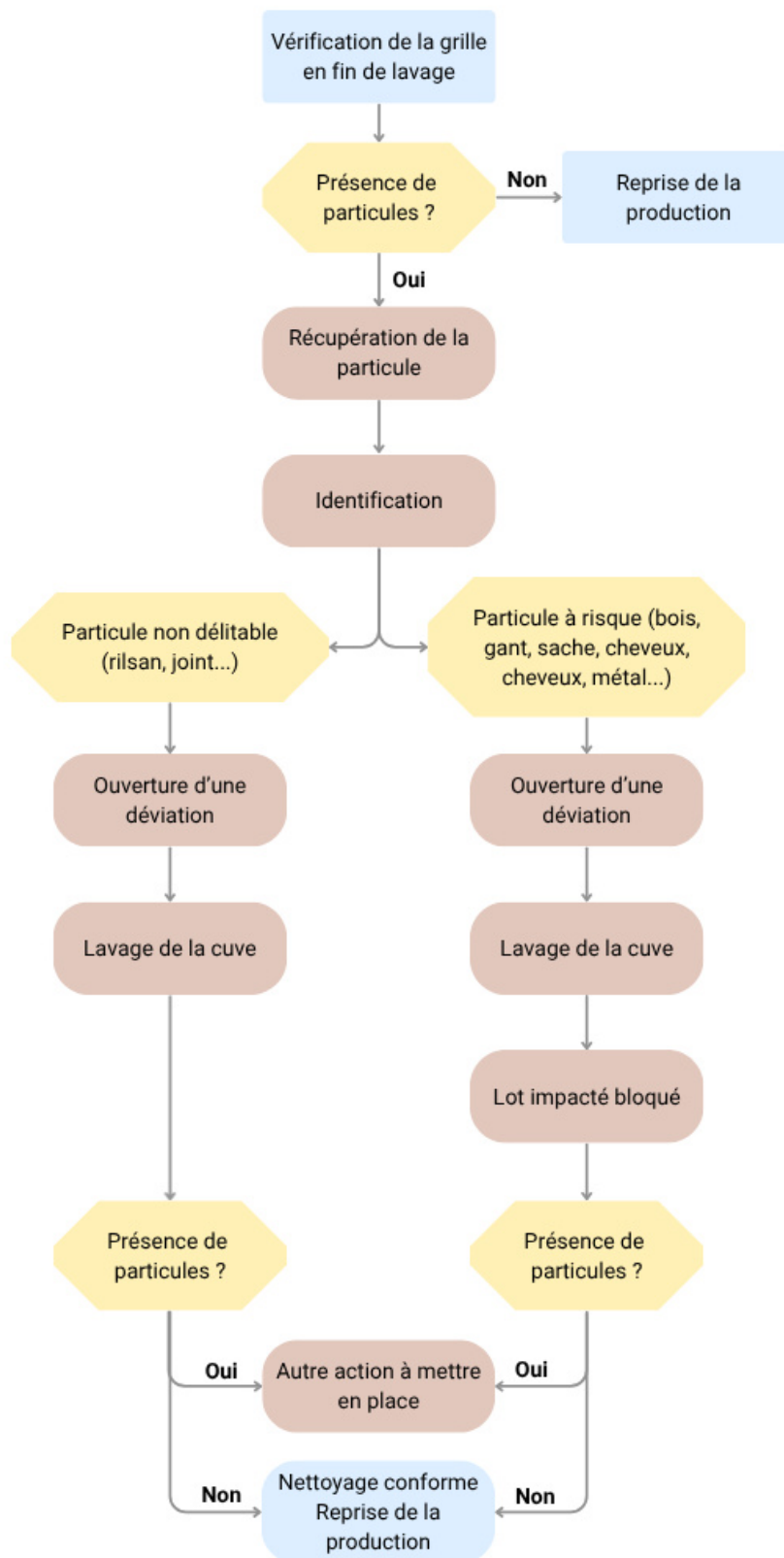


Figure 10 : Logigramme décisionnel non-conformité en fin de lavage – Contamination particulaire

L'ensemble des éléments présentés dans la première partie ont pour objectif de mettre en avant la maîtrise du risque de la contamination particulaire dans une industrie pharmaceutique. Celle-ci s'appuie sur un ensemble de mesures correctives et préventives tout au long du procédé de fabrication : contrôle des MP, entretien et maintenance préventive des équipements, vérification du nettoyage, maîtrise de l'environnement et pour finir la filtration du vrac en fin de fabrication.

Malgré la mise en place de ces moyens de maîtrise, des particules peuvent encore être détectées au cours du processus de fabrication et plus particulièrement lors de la vérification des filtres et des grilles après transfert ou nettoyage. Ces événements soulèvent des questions sur l'origine de ces contaminants, leur typologie, leur fréquence et leur impact qualité.

Pour améliorer la robustesse du procédé et mettre en place des Actions Correctives et Préventives (CAPA) efficaces, il est indispensable de comprendre les contaminants qui sont réellement rencontrés sur le site de fabrication. A ce jour les données existent dans le logiciel de suivi des déviations et dans les analyses faites par le laboratoire, mais elles ne sont pas compilées sur un même support ce qui limite leur exploitation.

Dans la seconde partie de ce travail nous présenterons un projet qui permet de compiler les résultats opérationnels menant à des déviations et les analyses déjà réalisées par le laboratoire, afin de pouvoir exploiter ces données de manière plus rapide par l'AQP et le laboratoire d'analyse.

2. Partie 2 : Étude des contaminants particuliers du site industriel Galderma

2.1. Objectif

2.1.1. Introduction et contexte

Les crèmes fabriquées sur le site peuvent relever du domaine pharmaceutique ou du domaine cosmétique. Les exigences réglementaires diffèrent notamment au niveau des critères d'acceptation d'un lot ou du niveau de qualité requis des matières premières, sans que cela n'ait d'impact sur les procédés de fabrication ou la gestion de la contamination particulière.

Exigences de la norme :

L'ISO 22716 définit les BPF applicables aux produits cosmétiques. Son contenu s'est progressivement aligné avec le niveau d'exigence des produits pharmaceutiques. Cette norme impose une traçabilité du processus de fabrication dans des dossiers de lot, des contrôles en cours de fabrication (*In Process Control* – IPC), un suivi des déviations et des contrôles du changement. La libération des produits est réalisée par une personne habilitée chargée de la vérification du bon déroulement des étapes de fabrications, comme décrites dans le Dossier d'Information Produit (DIP). Ce dernier comporte la description du produit, les preuves de la sécurité et la méthode de fabrication, l'Annexe 4 présente le contenu du DIP.

Le Tableau III présente plus en détail la comparaison entre les produits cosmétiques et pharmaceutiques.

Tableau III : Différentes exigences qualité entre une crème cosmétique et une crème pharmaceutique

Différences	Grade Cosmétique	Grade Pharmaceutique
Matières premières	- Ingrédients retrouvés dans les produits cosmétiques avec des méthodes d'analyses validées respectant les spécifications définies dans le DIP - Pas de certificat Pharmacopée obligatoire	- Excipients de qualités pharmaceutiques avec des certificats de conformité aux Pharmacopées (Ph. Eur., USP, JPE)
Référentiels	- Dossier d'Information Produit (DIP) - Règlement CE 1223/2009 - ISO 22716 (BPF cosmétique)	- Dossier d'AMM - Fabrication selon les BPF, monographies de la Ph. Eur, USP, etc...
Essais cliniques	- Tests d'innocuité requis (test d'irritation cutanée, test de tolérance, test de sensibilisation, test de phototoxicité) (1) - Test de stabilité et challenge test (1) - Pas d'essais cliniques équivalents à un produit pharmaceutique	- Essais cliniques obligatoires (efficacité et sureté)
Pureté des ingrédients	- MP utilisées démontrant la sécurité <i>via</i> un rapport. (27) - Règlement (CE) n°1223/2009	- Seuil spécifique à chaque substance, défini dans les monographies de la Ph. Eur.
Contrôles des pratiques	- ISO 22716 (BPF cosmétique) - Audits obligatoires - Inspections par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) et l'ANSM	- BPF - Audits obligatoires - Inspections a des fréquences définies par de multiples autorités de santé

Pratiques chez Galderma :

Chez Galderma les mêmes procédés de fabrication sont appliqués qu'il s'agisse d'un produit cosmétique ou pharmaceutique : les étapes de fabrication, les IPC, ainsi que la gestion des déviations et des changements. La principale différence concerne la libération des produits finis et des matières premières : les produits pharmaceutiques sont libérés exclusivement par un pharmacien libérateur, tandis que les produits cosmétiques peuvent l'être par un coordinateur habilité. Par ailleurs les matières premières pharmaceutiques sont soumises à des contrôles de pureté plus stricts conformément aux monographies des Pharmacopées, contrairement aux matières premières cosmétiques dont la sécurité est démontrée en amont dans le Dossier d'Information Produit (DIP), le Tableau IV présente ces différences.

Tableau IV : Comparaison des tests réalisés à la réception du glycérol en fonction de la qualité attendue (grade cosmétique ou pharmaceutique)

Test cosmétiques	Tests pharmaceutiques conformément à l'Eur. Ph. 07/2022 : 0496
Identification	Identification et dosage
- Aspect macroscopique : apparence, couleur, viscosité - Spectroscopie proche infrarouge - Spectre infrarouge (IR) - Indice de réfraction : pour détecter la pureté ou la concentration	- Aspect macroscopique : apparence, couleur, viscosité - Solubilité : dans l'eau, l'éthanol à 96%, l'acétone, les huiles grasses, les huiles essentielles - Spectroscopie proche infrarouge - Indice de réfraction - Spectre infrarouge (IR) - Titrage : pourcentage de substance active
Essais de pureté	Essais de pureté
Aucun test obligatoire car la sécurité a préalablement été démontrée dans le DIP avant mise sur le marché.	- Aspect de la solution - Acidité ou alcalinité - Teneur en eau - Cendres sulfatées : pour détecter les résidus inorganiques - Aldéhydes - Esters - Substances apparentées : - o Impureté A - o Autres impuretés (temps de rétention < glycérol) - o Impuretés totales (temps de rétention > glycérol) - Composés halogénés - Sucres (vérification de l'absence de précipité à chaud) - Chlorures

2.1.2. Situation actuelle, mission

Il arrive que des particules soient découvertes au cours d'une des étapes de fabrication d'un lot. Ces particules conduisent à l'ouverture d'une déviation et doivent faire l'objet d'une investigation.

En cas de découverte d'une particule, celle-ci est prélevée par le service impacté et envoyée en analyse au laboratoire. Ce dernier effectue de manière systématique une analyse visuelle macroscopique, microscopique et analyse cet échantillon dans un spectromètre infrarouge (IR) de façon à caractériser la nature de ce prélèvement. Le résultat est ensuite envoyé à l'équipe Assurance Qualité Produit (AQP) qui va pouvoir investiguer sur le problème rencontré et déterminer l'origine de cette particule. En fonction de l'origine, de la nature de la particule et du risque identifié pour le patient, une décision sera prise concernant l'application de mesures correctives sur le lot et sur son devenir. Des CAPA peuvent être ouvertes et permettent de mettre en place des actions pour qu'un événement indésirable ne se reproduise plus. La découverte d'un contaminant fait partie de ces événements indésirables qui doivent être maîtrisés en mettant en place des actions correctives et des actions préventives, qui dépendront de la criticité du problème.

En janvier 2025, le laboratoire d'analyse de l'entreprise ne possède pas de bibliothèque de spectres infrarouges (IR) de références de tous les types de matériaux présents en fabrication, mais seulement de certaines sources suspectées ou avérées, d'avoir fait l'objet d'une contamination particulière par le passé. L'entreprise présente aujourd'hui un besoin de recenser de manière systématique des sources à risque, en association à un spectre d'identification, dans le but de s'assurer de l'origine exacte d'une particule de manière plus rapide et plus spécifique. Le tout en évitant les redondances dans les analyses dues au manque d'enregistrement systématique d'une source par le laboratoire sous une seule nomenclature et avec les mêmes informations descriptives de l'échantillon.

Ce projet nommé « CONTAthèque » correspond à la création d'une bibliothèque de contaminants. Il va permettre au laboratoire d'analyse de gagner en productivité sur ces temps de traitement d'une demande d'investigation. En effet, lors de chaque

analyse, le laboratoire se basait sur son historique de spectres déjà recensés, de manière à essayer de retrouver l'origine du contaminant. Les nomenclatures d'enregistrement de tous les prélèvements analysés par le laboratoire au fil du temps, dépendent de chaque utilisateur. Une première nomenclature a commencé à être instaurée au laboratoire en novembre 2024, pour permettre de simplifier la nomenclature et d'effectuer des recherches dans leur base de données. Celle-ci a permis d'aider à la création de la nomenclature du projet CONTAthèque, en ajoutant un recensement systématique avec une image et la composition du prélèvement investigué.

Grace à la création de ce projet de nouvelle bibliothèque, les sources de contaminations de référence seront enregistrées dans les spectromètres infrarouges (IR) selon une nomenclature spécifique et reproductible entre chaque utilisateur. Ils permettront aussi aux collaborateurs ne faisant pas partie du laboratoire de savoir quelles sources ont déjà été recensées et sous quelle nomenclature ils ont été enregistrés au laboratoire. En cas d'investigation, la bibliothèque peut être utilisée pour avoir une idée de la source possible du contaminant inconnu en se basant sur les images de référence.

A terme dès lors que la bibliothèque sera aboutie et qu'un opérateur sera amené à trouver une particule en contact avec une matière ou un vrac en fabrication, le prélèvement sera envoyé au laboratoire d'analyse dans le cadre d'une investigation de l'assurance qualité. Le laboratoire aura alors la capacité d'analyser ce contaminant de manière plus rapide en se basant sur les spectres déjà enregistrés dans le spectromètre sans avoir à attendre la réception d'échantillons comparatifs. Après avoir qualifié avec exactitude l'origine du contaminant et mesuré l'impact potentiel sur le lot, une décision pharmaceutique pourra être prise plus rapidement si les délais de traitement du laboratoire sont réduits grâce à la bibliothèque. De plus des CAPA pourront être mises en place suite à la découverte d'un type de contaminant de manière à prévenir sa réapparition en traitant directement la cause.

2.2. Construction d'une base de données des contaminants

2.2.1. L'enregistrement des déviations

Une déviation est un écart à une procédure, instruction, processus, spécification ou requis réglementaire nécessitant d'être documenté et investigué.

Le processus de traitement des déviations fournit une méthodologie pour effectuer une revue systématique des différents éléments du système qualité, afin d'identifier la ou les causes à l'origine de l'écart. Il permet également de définir les actions correctives nécessaires et de mettre en place un mécanisme visant à réduire ou à éliminer les causes réelles ou potentielles de non-conformité, tout en garantissant la conformité des opérations aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF).

Les déviations, les contrôles du changement et les Actions Préventives et Actions Correctives du laboratoire sont recensés dans un logiciel qui permet de les traiter et de suivre toutes les informations associées. Il permet leur suivi dans le temps, même après clôture. À chaque déviation ouverte est associée un numéro unique. Les déviations ne sont jamais supprimées du logiciel et font parties des données constamment auditable du fait de leur criticité. Les points suivants présentent plus en détail le traitement d'une déviation de sa découverte à sa clôture. (Figure 11)

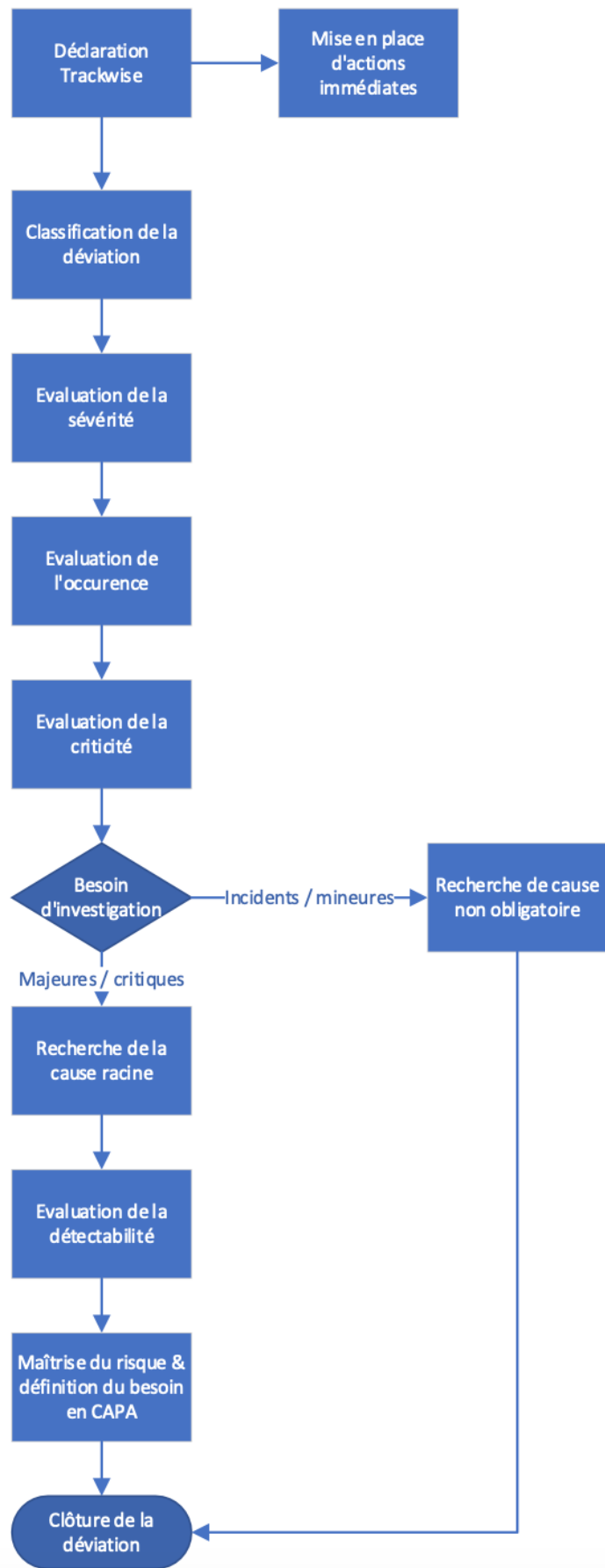


Figure 11 : Traitement d'une déviation

a) Création de la déviation

Tout ce qui est lié à l'incident doit être indiqué pour aider ensuite à l'investigation. Cela comprend des informations comme la date, l'heure, les observations, le personnel impliqué, les équipements impliqués, etc... Les actions mises en place immédiatement doivent être précisées, par exemple l'arrêt de production de l'étape en cours, le retrait de la particule recherchée, le lancement d'une nouvelle recette de nettoyage de la cuve, etc... Le lot impacté directement et ceux impactés indirectement doivent être listés pour pouvoir définir tous les impacts potentiels sur les produits qui doivent être mis sur le marché.

b) Revue et pré investigation de la déviation

Un membre de l'équipe assurance qualité se charge de faire la revue et la pré investigation de la déviation. Cette personne va vérifier toutes les informations mentionnées dans l'ouverture de la déviation pour déterminer l'impact potentiel sur le produit fabriqué et les causes de l'événement. Elle va classifier la déviation dans une catégorie qui permet de décrire en quelques mots de quel type de déviation il s'agit. Cela peut être par exemple une contamination, un défaut équipement, un défaut environnement, transport, etc... Dans notre étude CONTAthèque la classification concernée est « contaminant particulaire ». La personne en charge de la revue assurance qualité définit une sévérité, une criticité et une occurrence à l'incident.

Cette sévérité dépend du niveau d'impact sur la santé du patient, sur la qualité du produit et sur la conformité réglementaire. En utilisant une échelle de quatre niveaux propres à l'entreprise, la sévérité peut être : négligeable, légère, grave ou extrême, avec quatre scores associés.

L'occurrence sert à rechercher si l'apparition de l'écart est déjà survenue sur le même produit / matière / équipement sur une période définie (12 mois glissants par défaut). L'échelle propre à l'entreprise nous permet de la classer en quatre niveaux : rare, occasionnel, fréquente, très fréquente, avec également quatre scores associés.

La criticité de la déviation est obtenue en multipliant le score de sévérité par le score d'occurrence. Celle-ci permet de mesurer quel est le niveau d'écart à un standard en se basant sur des faits. Elle comporte quatre niveaux : mineur, modéré, majeur, critique.

Tableau V : Tableau descriptif de l'échelle de criticité

		Sévérité				Criticité de la déviation
		Négligeable	Légère	Grave	Extrême	Déviati on critique
Occurrence (probabilité)	Rare	1	5	10	100	Déviati on majeure
	Occasionnel	3	15	30	300	Déviati on mineure
	Fréquente	5	25	50	500	
	Très fréquente	10	50	100	1000	Incident

c) Investigation de la déviation

Pour les incidents et les déviations mineures la recherche de la cause apparente est suffisante. Pour les déviations majeures et critiques une investigation approfondie est obligatoire pour élucider la cause racine. Celle-ci est réalisée par une personne de chaque service dont l'expertise est requise. Il faut rechercher la cause du problème en retraçant tous les événements. Il est important d'utiliser une de ces trois techniques :

- La méthode des cinq pourquoi (5P) : permet de déterminer une cause racine en répétant la question pourquoi. Chaque question sert de point de départ à la question suivante.
- Le diagramme de cause à effet (diagramme d'Ishikawa) : son but est de déterminer toutes les causes racines potentielles et d'en éliminer certaines en se basant sur la méthode 5M (matières, matériel, méthodes, milieu, main d'œuvre).
- Méthode QQQQCCP (qui, quoi, où, quand, comment, combien, pourquoi) : cette technique permet de cerner un problème sur la base de questions.

d) Création d'un plan d'action (CAPA plan)

Une fois les investigations réalisées par les différents services, le pôle qualité en fait l'analyse et détermine la cause racine de l'événement. La cause racine doit être classée dans un des 5M. Une analyse d'impact est ensuite effectuée pour créer un plan d'action adéquat. Si des CAPA sont requises elles vont être allouées au service concerné. Les actions correctives ou préventives ne sont pas obligatoires si la situation ne le nécessite pas ou si des correctifs suffisants ont déjà été mis en place et tracés dans la déviation.

C'est le calcul de la maîtrise du risque qui permet de savoir s'il y a nécessité de mettre en place une CAPA. C'est-à-dire une action corrective et préventive pour diminuer la récurrence de l'origine de notre déviation.

Pour calculer la maîtrise du risque il faut multiplier la criticité (la sévérité par l'occurrence) par la détectabilité. La détectabilité est la capacité d'un système de contrôle à identifier ou détecter un défaut avant qu'il ne produise un effet indésirable. Elle permet de mesurer l'efficacité d'un système de surveillance mise en place, par exemple il peut s'agir de la mise en place d'un équipement qualifié, d'une procédure, d'IPC, d'une recherche volontaire d'un écart, etc... Elle est évaluée en interne par une échelle confidentielle propre à l'entreprise avec les quatre niveaux suivants : faible, modérée, majeure, critique. Avec « faible » un contrôle qui se base sur un système robuste avec une forte capacité de détection et « critique » une faible capacité de détection d'un écart.

e) Clôture de la déviation

Si le pôle qualité est en accord avec le contenu des investigations et les conclusions énoncées ainsi que les CAPA proposés si besoin, il est alors possible de clôturer la déviation. Une CAPA peut être soumise à une vérification de son efficacité, après son application sur une période définie.

Les déviations font partie d'un objectif général d'amélioration continue de la qualité. À chaque écart, il faut chercher à comprendre quelle est l'origine de la déviation et quelles actions peuvent être mises en place pour empêcher les récurrences, ce qui contribue fortement à améliorer le niveau de qualité global du site. Si l'on souhaite connaître toutes les déviations ouvertes d'une classe spécifique, il faut faire une extraction du logiciel de suivi des déviations sur une période donnée. Dans le cadre du projet toutes les déviations qui ont été ouvertes sur l'année 2024 et celles jusqu'à mai 2025 avec pour classification « contamination particulière » ont été utilisées pour créer la bibliothèque en se basant sur les données des investigations et les causes racines identifiées provenant de sources réelles et récentes de contamination chez Galderma.

2.2.2. Méthodes d'alimentation du tableau CONTAthèque

Ce projet nécessite une collaboration et une coordination des différentes tâches entre le laboratoire d'analyse et la fabrication. Les rôles et missions de chacun sont définis au préalable pour s'assurer de la mise en place du projet en routine. Le laboratoire effectue les analyses tandis que la fabrication prélève toutes les sources potentielles de contaminants retrouvés en fabrication.

La fabrication sur un site industriel implique d'avoir des contaminants particuliers de natures très diverses, celles-ci peuvent aller de particules organiques (par exemple bois, etc...), aux inorganiques (par exemple charbon, etc...), aux plastiques rigides ou souples jusqu'aux pièces métalliques provenant d'outillages utilisés en fabrication.

Nous pouvons distinguer trois sources différentes servant à l'alimentation du tableau de recensement des contaminants :

Premier cas - méthode rétrospective : cette approche est utilisée à la suite de déviations déjà enregistrées pour un contaminant identifié antérieurement. Il s'agit de la principale source d'alimentation du tableau utilisée lors de la phase de création du projet.

Deuxième cas - méthode proactive : cette méthode intervient lorsqu'une source potentielle de contamination est suspectée. Dans ce cas, il est possible d'effectuer un prélèvement de manière spontanée, sans qu'une déviation préalable ne soit nécessaire pour ce contaminant.

Troisième cas - méthode active : elle s'applique dans le cadre d'investigations menées par l'assurance qualité produit suite à une contamination avérée. Si un contaminant particulaire détecté ne dispose pas encore d'un spectre de comparaison dans le tableau, tous les prélèvements effectués sur le terrain, afin d'obtenir ces spectres comparatifs, sont intégrés directement. Cette approche permet d'éviter la répétition des analyses et représente la source principale d'alimentation utilisée en routine par l'assurance qualité produit à la fin du projet. Cette méthode est l'objectif d'utilisation en routine à atteindre par l'assurance qualité produit pour ce tableau, à l'issue du projet.

Tableau VI : Différentes sources d'alimentation du tableau CONTAthèque

Méthode	Contexte d'utilisation	Objectif principal	Base de déclenchement	Utilisation prévue
Rétrospective	Déviations déjà ouvertes pour un contaminant connu	Alimenter le tableau à partir d'historique de contamination	Contaminant déjà identifié	Création du projet
Proactive	Suspicion d'une source de contamination potentielle	Identifier et caractériser de nouveaux contaminants	Observation ou hypothèse sans déviation préalable	Détection préventive
Active	Investigation de l'assurance qualité produit	Compléter le tableau avec de nouveaux spectres en comparaison	Contaminant sans spectre existant dans le projet	Utilisation en routine (phase post projet)

Ce projet ne peut pas porter sur toutes les sources de contaminations ou les sources potentielles de contaminations d'un site. Il a été décidé de prioriser les prélèvements à réaliser, en se basant sur les contaminants déjà retrouvés sur l'année 2024 et leurs proportions individuelles, puis sur ceux retrouvés en 2025.

2.2.3. Création d'un tableau de suivi des prélèvements

Pour coordonner les différentes activités entre le service du laboratoire qui effectue les analyses et le service de fabrication qui prélève les sources de contaminants, la création d'un tableau de suivi est nécessaire. La méthode de remplissage du tableau Excel utilisé pour le projet (*confer* Annexe 5) est la suivante.

Le tableau comporte des entêtes en bleu et en vert. Les entêtes bleus correspondent à toutes les informations complétées par la fabrication et en vert toutes les informations complétées par le laboratoire. Lorsque des cases sont grisées, l'information n'est pas forcément connue de l'entreprise ou n'est pas forcément nécessaire pour caractériser le prélèvement.

Ce tableau regroupe toutes les informations identifiées comme étant nécessaires au bon fonctionnement du projet. Il permet de pérenniser toutes les informations identifiées sur chaque prélèvement effectué (photo du prélèvement, matière constituant l'échantillon, code fournisseur de la MP, etc...). Il s'agit donc d'un catalogue relevant toutes les informations associées à une nomenclature unique enregistrée dans les appareils électroniques et les équipements infrarouges (IR) du laboratoire, afin de trouver facilement la correspondance entre un échantillon et son spectre. Ce numéro d'enregistrement est commun au laboratoire et à la fabrication, ce qui permet son suivi dans le temps entre les services.

Tableau VII : Nomenclature des prélèvements

<u>Nomenclature : Famille d'article_Code d'article_Nom d'article-partie d'article</u>		
<u>Familles</u>	<u>Abréviation</u>	<u>Exemples</u>
Ustensile	US	Pelles, rilsans, bouchons, gants, etc...
Contenant	CO	Contenants des Matières Premières et Détergents
Équipement	EQ	Joints, pâles de racleur, etc...
Étiquette	ET	Papiers et étiquettes etc...
Autre	AU	Bois, stylo, etc...

La nomenclature est définie de la façon suivante :

Il faut noter les deux premières lettres de la famille de l'article parmi les cinq familles définies. Lorsque l'on souhaite classer un prélèvement, il a été défini ces cinq familles qui permettent d'inclure tout type de potentiel contaminant prélevé.

- Les « ustensiles » vont caractériser tout le petit matériel retrouvé en fabrication. Il peut s'agir d'ustensiles de fabrication (une rame pour mélanger), d'ustensiles de prélèvement (pot de prélèvement des échantillons) ou bien de petits matériaux utilisés dans l'environnement de la plateforme comme un bouchon d'un bidon de détergent ou un gant de protection.
- Le « contenant » correspond à ce qui contient la MP avant incorporation ou bien un autre type de contenant comme un bidon du détergent utilisé pour nettoyer la cuve d'une plateforme ou le petit matériel en machine à laver.
- Les « équipements » sont des éléments susceptibles de rentrer en contact avec le vrac ou sont utiles à la fabrication, il peut s'agir d'un joint de filtre, d'un clamp, d'un joint de vanne papillon ou bien d'une pôle directement dans la cuve, etc... En fonction du matériau de l'équipement certains ne sont pas prélevables comme l'inox par exemple.
- Les « étiquettes » correspondent aux moyens d'identifications de tout ce qui est utilisé en fabrication.

- La famille « autre » permet d'avoir une classification de tout ce qui ne rentrait pas dans les quatre autres catégories. Par exemple des particules de bois, de gommes, de stylos, etc...

Il faut ensuite noter le code article de l'entreprise. Ce code article est un code unique propre à l'entreprise. Lorsqu'une référence est qualifiée dans l'entreprise on lui donne un code article créé spécifiquement pour cette nouvelle référence fournisseur. Les entreprises qualifient généralement plusieurs références fournisseurs pour avoir des solutions en cas d'arrêt de contrat ou de rupture. Plusieurs références qualifiées par l'entreprise pour un même article auront donc le même code article mais des références fournisseurs différentes.

La dernière partie de la nomenclature est constituée du nom de l'article et de la partie de l'article associée s'il y en a une. Par exemple pour un pot de prélèvement cela va donner « pot de prélèvement-couvercle ».

Voici quelques exemples de nomenclatures :

- US_CC20151_PotPrelevement-Corps
- EQ_CC20146_Filtre150MicronsMetvix-joint
- CO_C21580_C21582_SacKraft-CoucheInterne
- CO_CC20140_PetiteSacheTransparente

La case « dénomination de la MP si contenant » permet de connaître dans le cadre d'un prélèvement de sachet, quel type de MP elle contenait avant d'avoir été prélevée.

La matière déclarée par le fournisseur est une des données les plus importantes du projet, car pour caractériser un prélèvement avec un spectre il est nécessaire de connaître de quel type de matériaux il s'agit. En effet pour pouvoir caractériser le spectre IR d'une matière et ses pics il est important de connaître de quelle matière il s'agit. Chaque consommable qualifié de l'entreprise a nécessité un certificat d'analyse attestant de l'autorisation du consommable d'entrer en contact alimentaire sans avoir d'interactions entre le matériau et son contenant (*confer* Règlement CE 1935/2004).

La description visuelle du prélèvement est une aide *a posteriori* pour de futurs contaminants inconnus retrouvés en fabrication. En effet une fois cette bibliothèque créée il sera possible de comparer l'aspect et la couleur d'un prélèvement inconnu puis de le comparer à cette nouvelle base de données. En cas de réclamation, si une description est faite du problème il sera de nouveau possible de se référer à ce tableau.

Le statut d'analyse du contaminant définit à quelle étape se trouve l'analyse de celui-ci. Trois statuts ont été définis : « reçu par le laboratoire », « en cours d'analyse » et « analyse terminée ». À chaque étape réalisée par le laboratoire, une modification de la date de suivi est effectuée dans le tableau, ce qui permet de connaître depuis quand un prélèvement est en analyse, si tous les prélèvements envoyés sont bien en cours d'analyse ou terminés d'être analysés. *A posteriori*, si la référence change, il sera possible de déterminer si le prélèvement d'un échantillon a été effectué avant la modification.

L'organisation entre les services prévoit des prélèvements réalisés manuellement par la fabrication directement sur site. La fabrication se charge de compléter le tableau et de transmettre les échantillons correctement identifiés au laboratoire. Le laboratoire d'analyse va réceptionner ses échantillons et les prépare selon un protocole établi.

Les premiers prélèvements pour alimenter le tableau se font en utilisant la méthode rétrospective. (*confer* Tableau VI). Parmi ces contaminants retrouvés dans d'anciennes déviations, la priorisation se fait en fonction de la récurrence avec laquelle ils ont été retrouvés sur 2024.

Le prélèvement est ensuite placé dans un flacon de prélèvement que l'on retrouve communément en fabrication lors des prélèvements de routines. Ce flacon est identifié de telle façon à ce que sur son « corps » une étiquette est collée où il est écrit au feutre indélébile :

- La nomenclature complète du prélèvement (*confer* Tableau VII).
- La date de prélèvement.
- La nature du matériau composant le prélèvement.

Les prélèvements sont faits en fonction de la disponibilité de la fabrication et de la capacité d'analyse du laboratoire. Ils sont rassemblés dans une caisse identifiée et sont ensuite envoyés au laboratoire de manière hebdomadaire *via* une navette.

Une fois au laboratoire, le technicien réalise les spectres infrarouges en priorisant les analyses par ordre de réception, puis il complète le tableau (*confer* Annexe 5) en indiquant le « statut du contaminant » et la « date de suivi ».

Le protocole de création d'une référence de contaminant passe par la réalisation de spectres de prélèvements grâce à une technique de spectroscopie par Réflexion Totale Atténuée (ATR) dans l'IR. Il suffit de l'enregistrement d'une seule mesure par échantillon pour créer une nouvelle référence. Cela nécessite un échantillon avec un matériau de surface suffisante pour recouvrir le cristal ATR d'au moins 2 mm de long par 2 mm de large et une épaisseur de 0,5 mm pour que l'appareil puisse exercer une pression dessus et acquérir un spectre. Les méthodes d'analyses sont présentées plus en détail dans les prochaines parties.

2.2.3.1. Les contaminants particuliers retrouvés en 2024

Au cours de l'année 2024, plusieurs déviations ont été ouvertes concernant des contaminants particuliers retrouvés dans du vrac. (Figure 12)

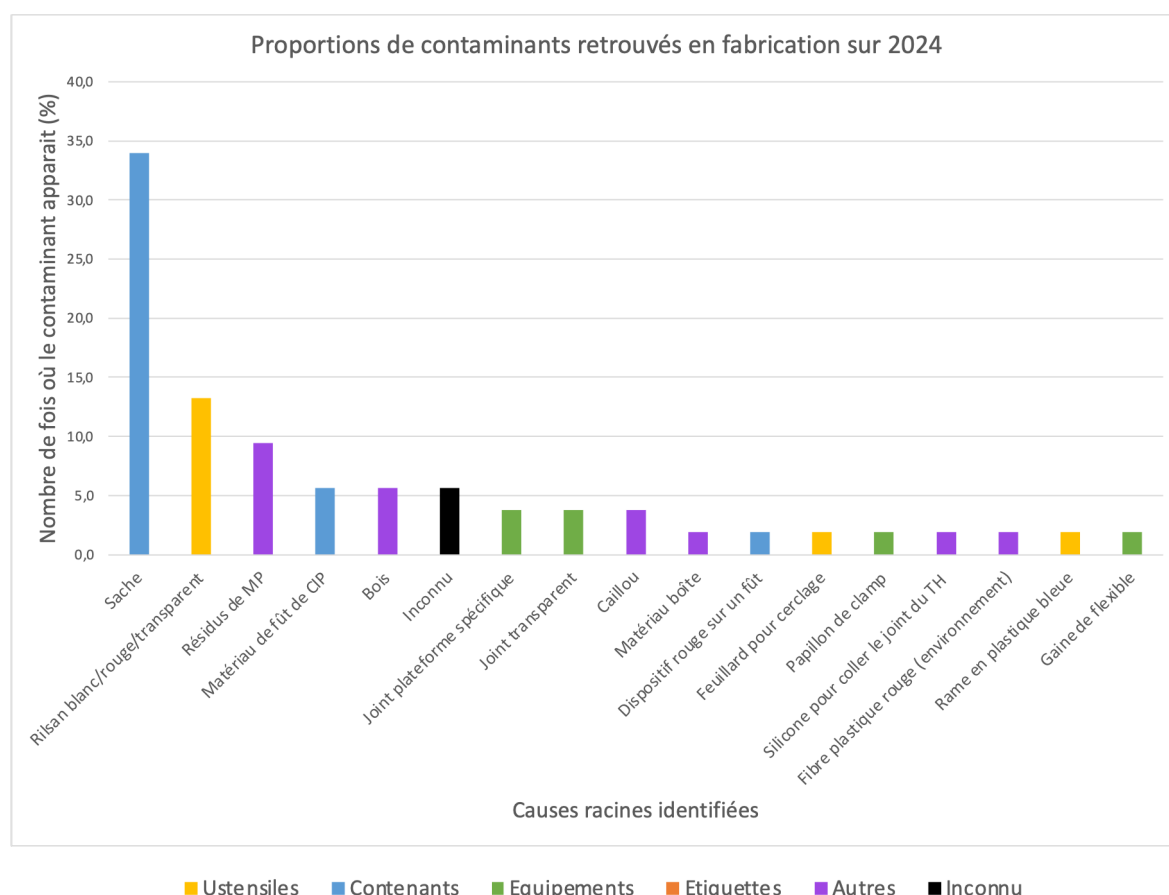


Figure 12 : Proportions de contaminants retrouvés en fabrication sur 2024

Il a été décidé de prioriser les prélèvements à effectuer dans le cadre du projet, en fonction de la fréquence. L'histogramme ci-dessus représente la fréquence d'apparition des différentes causes racines de contamination particulière identifiées en fabrication sur 2024. Elles sont classées par famille de source (ustensiles, contenants, équipements, étiquettes, autres, inconnu). On peut noter que certains types de contaminants présentent une forte récurrence.

La source de contamination particulière la plus importante retrouvée en fabrication correspond à des saches (famille des contenants, en bleu), avec une proportion individuelle de 34 % parmi les contaminants retrouvés en 2024. Une sache permet de transférer certains WIP sous forme de poudre au lieu d'être transférés dans des congés en inox ou dans des seaux en plastique au moment de la pesée des MP. Les saches peuvent être sous forme cartonnée, plastifiée ou double couche avec une couche cartonnée à l'extérieur et une couche plastique à l'intérieur.

La deuxième source majeure de contamination sur le site en 2024 correspond aux rilsans, ils représentent 13,2 % des contaminants (famille des ustensiles, en jaune). Les saches sont fermées pour la plupart par des rilsans. À la suite de déviations récurrentes relevant des rilsans au moment du contrôle du produit semi fini, le site a mis en place des CAPA pour diminuer la proportion de particules de rilsans retrouvés dans du vrac. Il a été décidé de ne plus laver les rilsans en machine à laver car ils ne sont pas conçus pour un passage sous haute température ce qui augmente leur fragilité. De plus, les nouveaux rilsans sélectionnés sont de couleur rouge, ce qui permet de voir puis d'identifier plus rapidement les particules étrangères.

Certains contaminants ont été sortis du scope des particules à prélever dans le cadre du projet.

- Certains des contaminants provenant des MP du fournisseur sont des sources de contamination assez ponctuelles ou ne font pas parties des éléments retrouvés en fabrication. Elles sont à l'origine de plusieurs déviations ouvertes en 2024. Parmi les contaminants ayant donné lieu à l'ouverture d'une déviation en 2024, mais dont la cause racine est une particule provenant du fournisseur, nous retrouvons :
 - Un caillou avec un pelliculage vert : source ponctuelle et provenant d'un milieu extérieur à une zone à atmosphère contrôlée
 - Du papier bulle : l'entreprise n'en possède pas
 - Des sources diverses de contenant comme : des particules de carton, des morceaux de sache, des particules de plastiques dur (bidon)

Ces contaminants font l'objet de méthodes de prévention pour maîtriser les erreurs liées aux MP fournisseur et ne pas être retrouvés ensuite dans les MP.

- Des contaminants avec des sources inconnues, en noir sur le graphique. En de rares cas, la source exacte d'une particule n'est pas retrouvée, par exemple pour la déviation ouverte à la suite de la découverte « d'une fibre plastique provenant de l'environnement ». Il n'est pas possible de prélever une source que l'on n'a pas identifiée en fabrication.
- Certaines matières sont trop petites pour en connaître l'origine de manière visuelle ou pour être analysées aux IR. Elles sont donc classées comme « inconnue ».
- Les matériaux en inox comme les papillons de clamp sont des matériaux difficilement analysables par IR. Ils réfléchissent fortement l'IR ce qui rend le spectre difficilement exploitable. Ils sont composés d'un alliage métallique (carbone, fer, chrome, nickel et parfois molybdène ou titane) où les liaisons sont métalliques et donc non actives aux IR, car l'équipement ne détecte presque que des liaisons chimiques de molécules organiques. De plus le prélèvement d'une particule d'inox avec une taille d'un millimètre par un millimètre est difficile à obtenir.

Les résidus de MP qui représentent un peu moins de 10% des contaminants les plus fréquents retrouvés dans les déviations, ne font en réalité pas partie des sources de contamination particulière. Ils rentrent dans la classe des déviations liées au nettoyage d'un équipement. Les résidus de matières premières sont constatés au moment du dosage de l'eau pour vérifier la propreté, il s'agit donc en réalité d'un problème de contamination croisée plus que d'un problème de contamination particulière. Le laboratoire d'analyse possède déjà les spectres IR des MP pour lesquelles le test d'identification IR est demandé dans la monographie de la Pharmacopée Européenne. Ils ont donc été sortis de la liste des déviations recensées en 2024 pour contamination particulière car il s'agit d'une erreur de classement dans le logiciel de suivi des déviations.

Cet histogramme met donc en évidence deux sources principales de contamination en 2024, les saches et les rilsans. Ils représentent à eux deux une part majeure des contaminants identifiés, soit presque 50% des contaminants de 2024. 5,7% des contaminants ont une source inconnue, ce qui souligne l'importance de la mise en place de la CONTAthèque, qui répondra directement à ce besoin d'identification spectrale de particules inconnues.

2.2.3.2. Les contaminants particuliers retrouvés de janvier à mai 2025

Entre janvier et mai 2025, le nombre de déviations ouvertes concernant des contaminants particuliers retrouvés dans du vrac est plus faible qu'en 2024 car la période de recensement est plus faible contrairement à 2024 où l'année complète avait été prise en compte. Les causes racines identifiées sont également plus condensées avec moins de sources différentes. (Figure 13)

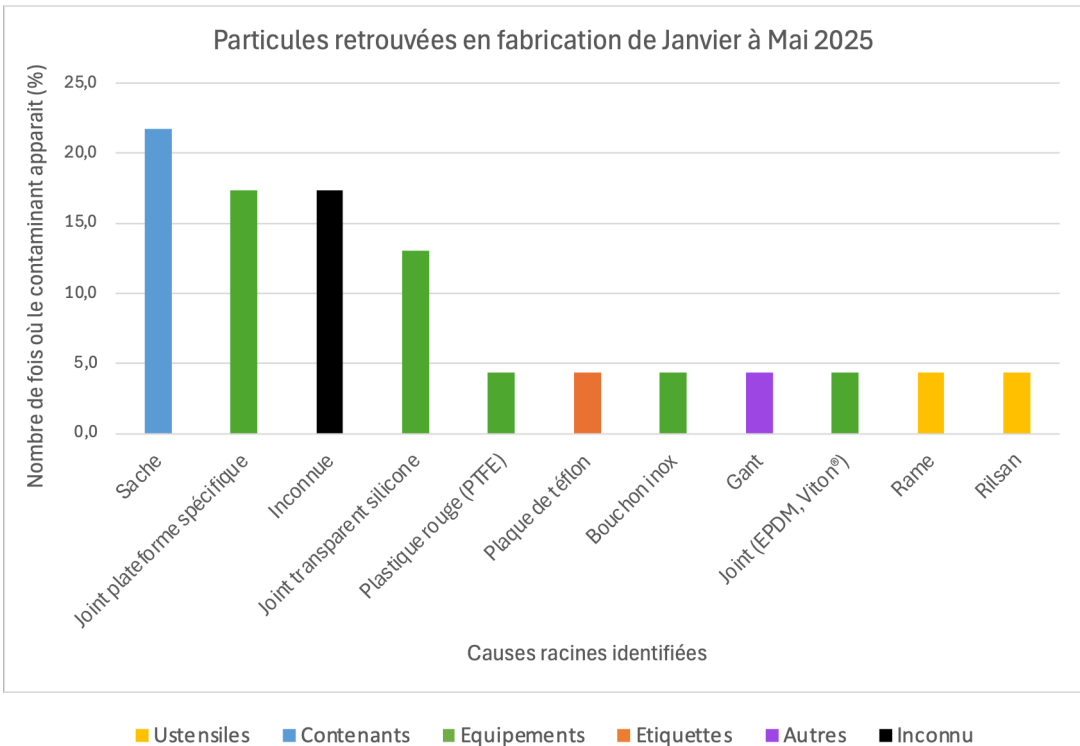


Figure 13 : Proportions de contaminants retrouvés en fabrication de janvier à mai 2025

Les morceaux de saches plastiques (famille des contenants, en bleu) restent comme en 2024, la source principale de contamination particulière en fabrication, avec une proportion de 21,7% sur la totalité des contaminants particuliers retrouvés. Cette proportion est suivie par les morceaux de joints d'une plateforme spécifique (famille des équipements, en vert) qui représentent 17,4% des contaminants, contrairement à 2024 où ils étaient en proportion mineure. Ce qui peut s'expliquer par une meilleure capacité d'identification suite à l'utilisation de la CONTAthèque.

La proportion des inconnus reste significative avec 17,4% des contaminants particuliers qui n'ont pas pu être caractérisés de par leur taille ou l'absence de reconnaissance dans le spectromètre. Il s'agit donc toujours d'un axe d'amélioration important.

On peut noter en revanche que l'importance de la contamination par les rilsans a grandement diminué pour passer de 13,2% en 2024 à 4,3% en 2025 grâce aux CAPA mises en place l'année précédente, ce qui témoigne de leur efficacité. Les joints sont également mieux identifiés sur 2025, ce qui semble être cohérent avec l'alimentation de la CONTAthèque sur ce type de matériau. Certaines sources identifiées en 2025 étaient potentiellement parmi la liste des inconnus retrouvés en 2024.

De nouveaux contaminants ont été sortis du scope des particules à prélever dans le cadre du projet.

- La particule en plastique rouge identifiée comme étant du PTFE. Celle-ci a été sortie du scope car elle a été reconnue par correspondance au laboratoire avec une vanne du même composant retrouvé sur une plateforme. L'analyse n'a donc pas à être refaite.
- Le bouchon en inox : comme cité précédemment les matériaux type inox sont difficiles à analyser et encore plus à prélever.
- La particule de rame : celle-ci n'a pas été analysée car elle a été immédiatement sortie de la fabrication et remplacée par des pilons en inox qui ne peuvent pas se décomposer contrairement à la rame en plastique de 2024 qui avait été remplacée par une autre rame en plastique à la fin de l'année. Cependant celle-ci avait de nouveau émis des particules sur 2025.

La comparaison des deux histogrammes montre une évolution de la capacité d'identification des contaminants sur le site, avec une diversification des causes racines sur 2025. La CONTAthèque montre des effets concrets, par exemple sur l'identification plus précise des joints. Ces contaminants servent de base de données d'alimentation de la bibliothèque en utilisant la méthode rétrospective. Une fois que les différentes sources de contaminations sont identifiées, il faut créer le tableau de suivi, celui-ci sert de base de travail et de coordination entre les services.

2.2.3.3. Alimentation du tableau avec une méthode rétrospective

Tous les prélèvements réalisés avec la méthode rétrospective exploitaient les données issues des déviations de 2024 et 2025. D'après les déviations de 2024, la plus forte proportion de contaminants particuliers impliquait des morceaux de saches avec 34% de déviations ouvertes. Au début du projet, il a été décidé de commencer les prélèvements par celles-ci de par leur forte proportion. Le contenu des saches est incorporé manuellement dans le trou d'homme de la cuve par les opérateurs. Cette étape est critique car le contenu des saches est très lourd et cette étape est faite manuellement. Il y a un fort risque de déchirement de la sache au moment où l'opérateur verse son contenu dans le trou d'homme, ce qui fait de cette étape une étape critique en termes de contamination particulière.

Les saches proviennent soit de Galderma soit du fournisseur si on ne change pas le contenant du fournisseur lors de l'étape de pesée.

Les prélèvements se font directement sur des saches avec des matières impliquées dans des ordres de fabrication, une fois que le fabricant a incorporé sa matière par le trou d'homme, on procède à une découpe de la sache d'environ 5 cm par 5 cm. Cette sache est ensuite placée dans un flacon de prélèvement avant d'être envoyé au laboratoire.

Le service du procédé usine recense toutes les données concernant les matières premières retrouvées dans les crèmes dans un tableau. Celui-ci a permis d'identifier

toutes les références de saches fournisseurs incorporées par le trou d'homme. Ces informations permettent de compléter toutes les cases du tableau CONTAthèque en fonction de la sache prélevée.

Après discussion avec le laboratoire, il n'est pas possible de différencier des saches de polyéthylène entre elles ou des saches de polypropylène entre elles, comme nous le verrons dans les prochaines parties. Cette étape de comparaison de toutes les saches entre elles étant chronophage et fastidieuse, elle a été arrêtée par manque de réelle plus-value liée à l'absence d'identification avec exactitude des saches de MP entre elles. Dans un même ordre de fabrication impliqué dans une contamination, plusieurs saches peuvent être du même matériau plastique et il n'est alors pas possible d'identifier avec exactitude la MP impliquée dans la contamination du vrac. Le plus important étant d'avoir une référence en polyéthylène et une référence en polypropylène dans le tableau. Cet arrêt a permis de prioriser dans le temps d'autres types de contaminants et de libérer plus de temps pour des prélèvements pro-actifs en fabrication.

2.2.3.4. Analyse et classification des contaminants prélevés au cours du projet

Les Figures 14 et 15 présentent respectivement les contaminants de 2024 et 2025, qui ont été prélevés en orange et ceux qui ne l'ont pas été pour différentes raisons en bleu. Les contaminants inconnus et par conséquent impossibles à prélever ont été mis en rouge. Pour rappel, parmi les raisons pour lesquelles un prélèvement n'est pas effectué dans le cadre de la CONTAthèque, il peut y avoir une source de contamination trop ponctuelle pour l'inclure dans la bibliothèque, un échantillon trop difficile à prélever comme de l'inox, ou un échantillon avec un risque de dégagement de particules après le prélèvement car l'on abîme la source (un flexible par exemple). En tout 53 prélèvements ont été enregistrés dans le tableau CONTAthèque, dont 41 effectués par mes soins.

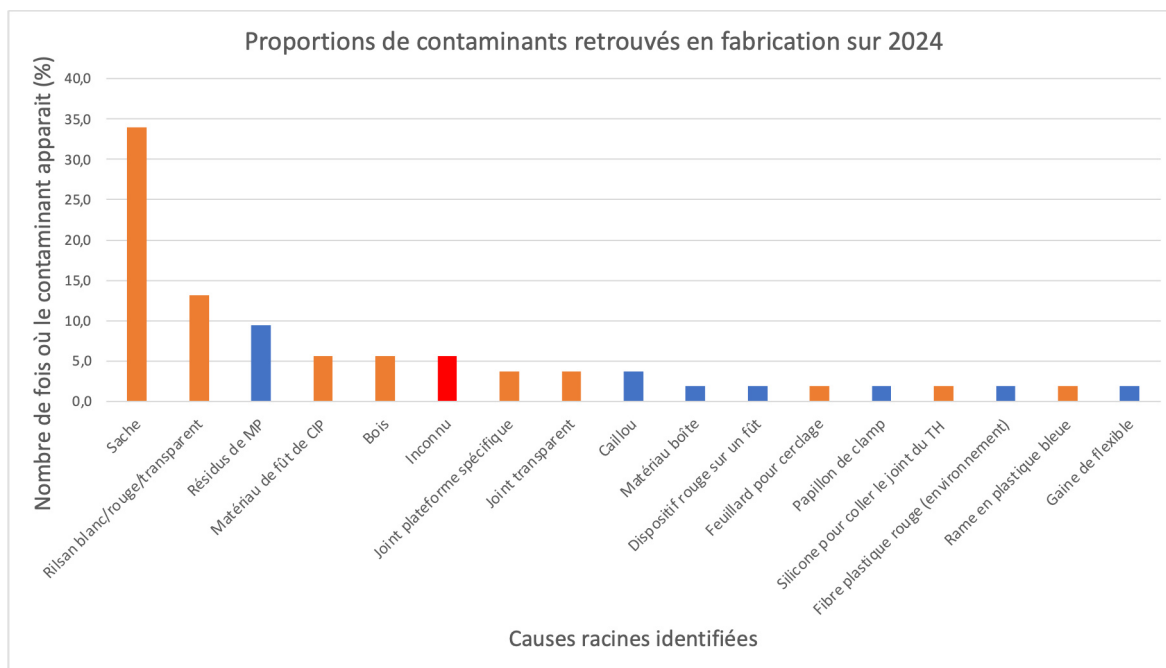


Figure 14 : État des lieux des prélèvements réalisés au 09/2025 sur 2024

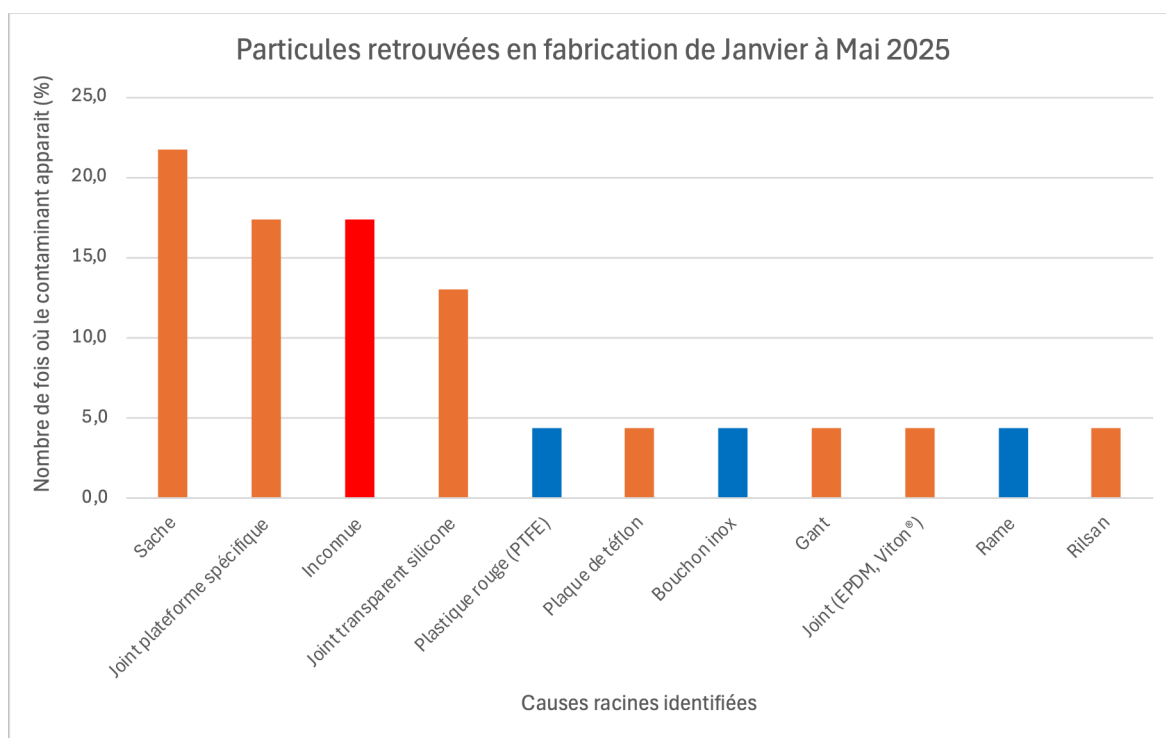


Figure 15 : État des lieux des prélèvements réalisés au 09/2025 sur 2025

L'analyse des contaminants par le laboratoire prend en compte l'aspect macroscopique, microscopique et spectroscopique de chaque échantillon envoyé.

Celui-ci commence par être observé visuellement pour évaluer son aspect général (forme, couleur, taille, texture) car ces éléments contribuent à la caractérisation de la source et permettent une première hypothèse sur la nature du contaminant qu'il soit plastique, métallique ou fibreux par exemple.

L'échantillon est ensuite observé à la loupe ou au microscope optique de manière à caractériser l'aspect morphologique du contaminant. Cela va aider à choisir les traitements que l'on va faire au contaminant pour ne pas risquer de le désagréger.

Pour terminer les échantillons sont analysés au spectromètre infrarouge ce qui va donner sa composition chimique *via* un spectre auquel il sera associé dans la bibliothèque de référence. Il s'agit de l'étape la plus importante d'identification.

2.3. Méthodes d'analyse des échantillons prélevés

2.3.1. Méthode de préparation de chaque échantillon avant analyse infrarouge

Les échantillons peuvent avoir été en contact avec des poudres, des crèmes ou avoir été manipulés à mains nues ce qui peut introduire des contaminants dont les pics seraient visibles dans le spectre infrarouge. Un lavage systématique est donc nécessaire afin d'éviter l'apparition de bandes ne correspondant pas au prélèvement lui-même.

a) Méthodologie de nettoyage

Le protocole de nettoyage repose sur une séquence de lavages adaptée à la nature chimique des contaminants potentiels.

1) Lavage à l'eau distillée.

Ce premier lavage vise à éliminer les composés ioniques solubles, notamment les sels minéraux. L'eau est un solvant protique polaire, il possède une forte capacité à dissoudre les espèces ioniques.

2) Lavage à l'éthanol (C_2H_5OH).

L'éthanol est utilisé en second lieu pour sa capacité à solubiliser les résidus organiques modérément polaires, tels que les corps gras ou les composants cosmétiques. Sa miscibilité à l'eau facilite également le séchage des échantillons.

3) Lavage complémentaire à l'acétone (CH_3COCH_3).

Dans certains cas, un troisième lavage à l'acétone est effectué. Ce solvant aprotique polaire (doté d'un groupe cétone $C=O$), présente une polarité légèrement inférieure à celle de l'éthanol, mais son caractère aprotique lui donne une meilleure capacité de dissolution des substances organiques hydrophobes. Son utilisation est réservée aux échantillons dont la stabilité chimique est connue, afin d'éviter toute altération.

Le nettoyage s'accompagne lorsque cela est possible, d'un frottement mécanique à l'aide de papier absorbant, notamment pour les échantillons solides de taille suffisante. Par exemple dans le cadre de notre investigation la taille des sachets plastiques est suffisante car ils ont été prélevés en quantité nécessaire pour les analyser.

Les échantillons liquides ou pulvérulents, par exemple les détergents *Cleaning In Place* (CIP) ou les poudres, ne sont pas soumis à ce protocole de lavage afin de préserver leur intégrité.

- Pour les liquides, produits visqueux, formes pâteuses : l'échantillon est déposé directement sur l'élément de réflexion sans appliquer de pression.
- Pour les solides : ils peuvent être laissés en l'état ou réduit en poudre et doivent être placés en contact étroit avec l'élément de réflexion interne en appliquant une pression.
- Pour les solides à préparer sous forme de pâte : la substance à examiner est mélangée avec un minimum de paraffine liquide ou avec un autre liquide approprié.
- Pour les matières cireuses : celles-ci sont frottées sur l'élément de réflexion interne sans appliquer de pression.

Lorsqu'il s'agit d'une particule inconnue, seule la séquence eau et éthanol est appliquée, l'utilisation d'acétone est exclue par précaution.

b) Cas particulier de la contamination par les mains

Le contact manuel peut entraîner le dépôt de substances grasses (sébum : triglycérides, cholestérol, acides gras) sur l'échantillon, ce qui sous IR, produira des pics parasites. Un solvant polaire comme l'éthanol peut éliminer une partie de ces substances, mais un solvant apolaire (par exemple, l'hexane) serait plus efficace pour les lipides purs. Cependant l'utilisation de solvants apolaires doit être évaluée au cas par cas afin d'éviter toute altération de l'échantillon analysé.

Les pics parasites dû à la présence de sébum seraient principalement des bandes C-H aliphatiques entre 2800 et 3000 cm^{-1} et une bande ester C=O autour de 1740 cm^{-1} . La présence simultanée de ces deux pics est typique d'un contaminant lipidique. Lorsqu'un film ou une particule plastique est contaminé par du sébum, le spectre infrarouge obtenu peut être dominé par les bandes d'absorption intenses du sébum. Ces interférences peuvent masquer les signaux caractéristiques du polymère

et ainsi fausser la comparaison avec un spectre de référence, en particulier si le polymère présente des unités structurales répétées similaires.

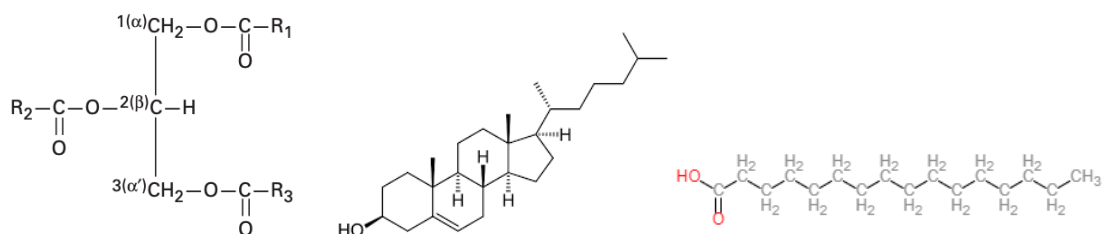


Figure 16 : Formules des triglycérides, du cholestérol et des acides gras

Dans ce type de cas, d'autres solvants peuvent être utilisés tels que les solvants organiques, liquides carbonés présentant une affinité particulière pour les composés organiques. Ils se distinguent par leur polarité et leur capacité à dissoudre différentes classes de substances :

- Solvants polaires protiques (peut donner un proton et former une liaison hydrogène contrairement à l'aprotique) : eau, éthanol, méthanol, ammoniac
- Solvants polaires aprotiques : acétone, acétonitrile, diméthylsulfoxyde (DMSO), pyridine
- Solvants apolaires : hexane, cyclohexane, toluène

Les espèces ioniques (par exemple les sels) se dissolvent préférentiellement dans les solvants polaires, tandis que les substances apolaires (par exemple les hydrocarbures et les graisses) nécessitent des solvants apolaires pour une dissolution efficace.

2.3.2. Utilisation du spectromètre FT-IR : explications

La spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FT-IR) est une technique d'analyse qui permet d'identifier des groupes fonctionnels présents dans une molécule par absorption du rayonnement infrarouge dans le matériau analysé. (28)

La transformée de Fourier va permettre d'obtenir un spectre en traitant le signal sous forme mathématique *via* un interféromètre.

L'équipement est présenté en Figure 20.

La lumière IR peut être divisée en trois régions : le proche infrarouge (NIR) de 13 000 à 4 000 cm^{-1} , le moyen infrarouge (MIR) de 4 000 à 400 cm^{-1} et l'infrarouge lointain (FIR) de 400 à 5 cm^{-1} . (28) Ces nombres d'ondes permettent de caractériser les vibrations moléculaires. Lorsque des radiations lumineuses traversent un échantillon de matière, certaines liaisons moléculaires peuvent absorber une partie de cette énergie sous forme d'énergie vibratoire. Par conséquent, après la traversée de l'échantillon, on observe dans le domaine des infrarouges des radiations qui ont été partiellement absorbées.

Cette absorption est sélective, elle ne se produit qu'à deux conditions, lorsque la fréquence du rayonnement IR correspond à la fréquence de vibration de la liaison concernée, et lorsque cette vibration entraîne une variation du moment dipolaire de la molécule.

La vibration s'accompagne d'une modification de la géométrie de la molécule, c'est-à-dire de modification des distances interatomiques ou des angles de liaisons. Il existe deux catégories de vibrations. La première correspond aux vibrations d'élongation ou *stretching*, il s'agit d'une variation de la longueur de la liaison de manière symétrique, lorsque les atomes s'éloignent ou se rapprochent en simultané, ou asymétrique lorsque les mouvements sont opposés. La deuxième catégorie correspond aux vibrations de déformation ou *bending*, elles impliquent une modification de l'angle de liaison sans changement de sa longueur. Elles comprennent le cisaillement (*scissoring*), le balancement (*rocking*), le battement (*wagging*) et la torsion (*twisting*). (Figure 17) (28)

La fréquence à laquelle une liaison absorbe le rayonnement IR est régie par la loi de Hooke, qui assimile la liaison chimique à un ressort : plus une liaison est rigide (comme une triple liaison par rapport à une simple liaison) plus sa fréquence de vibration est élevée, à l'inverse plus les atomes liés sont lourds, plus cette fréquence est basse. (29)

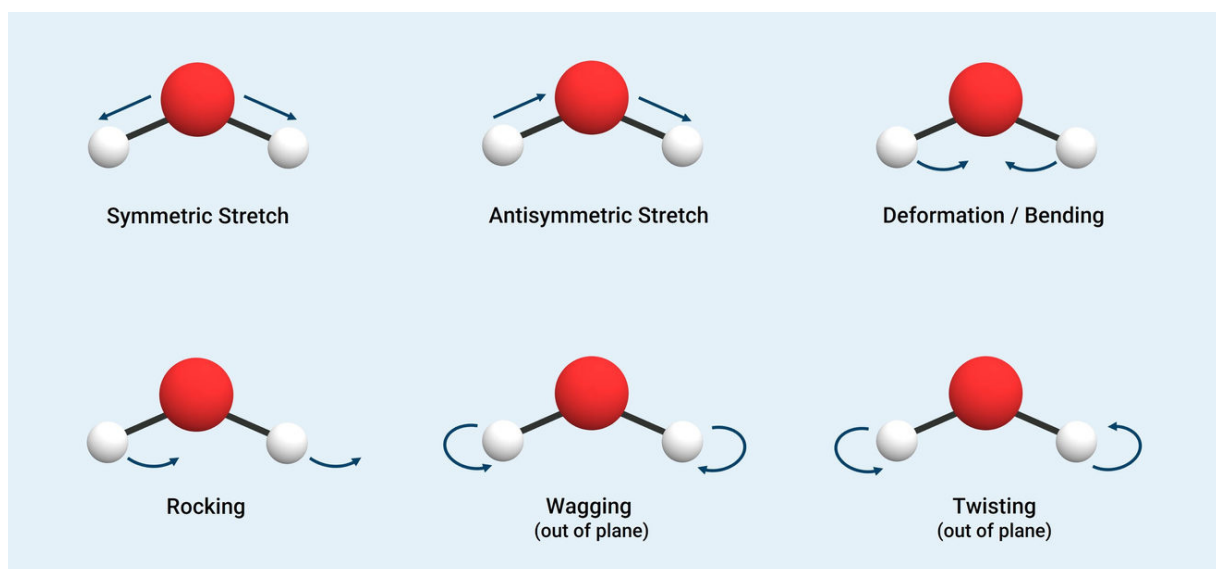


Figure 17 : Différents types de vibrations des liaisons moléculaires

En pratique, un spectre infrarouge (IR) représente la transmittance T , c'est-à-dire le pourcentage d'intensité lumineuse transmise par rapport à l'intensité initiale, en fonction du nombre d'onde σ qui est exprimé en cm^{-1} , et défini par $\sigma = 1 / \lambda$, l'inverse de la longueur d'onde. Un creux de transmittance correspond alors à un pic d'absorbance, indiquant qu'une partie de la lumière a été absorbée par une liaison chimique spécifique. Plus le pic est important et plus le rayonnement absorbé est important. L'analyse du spectre consiste à repérer la position et l'intensité de ces bandes d'absorption, qui sont caractéristiques de certaines liaisons, elles fournissent des informations précises sur les fonctions organiques présentes dans l'échantillon. La région comprise entre 3800 et 2700 cm^{-1} correspond aux élongations O-H, N-H et C-H, la zone de 1900 à 1500 cm^{-1} est associée aux liaisons C=O et C=C. La zone en dessous de 1500 cm^{-1} se nomme « empreinte digitale », elle est difficile à analyser mais est propre à chaque molécule donc très utilisée dans les comparaisons spectrales. Pour exploiter les données spectrales, on compare les positions des bandes observées avec des tables de référence répertoriant les plages d'absorption typiques des principales liaisons chimiques. (29,30) (Figure 18)

basic organic functional group reference chart

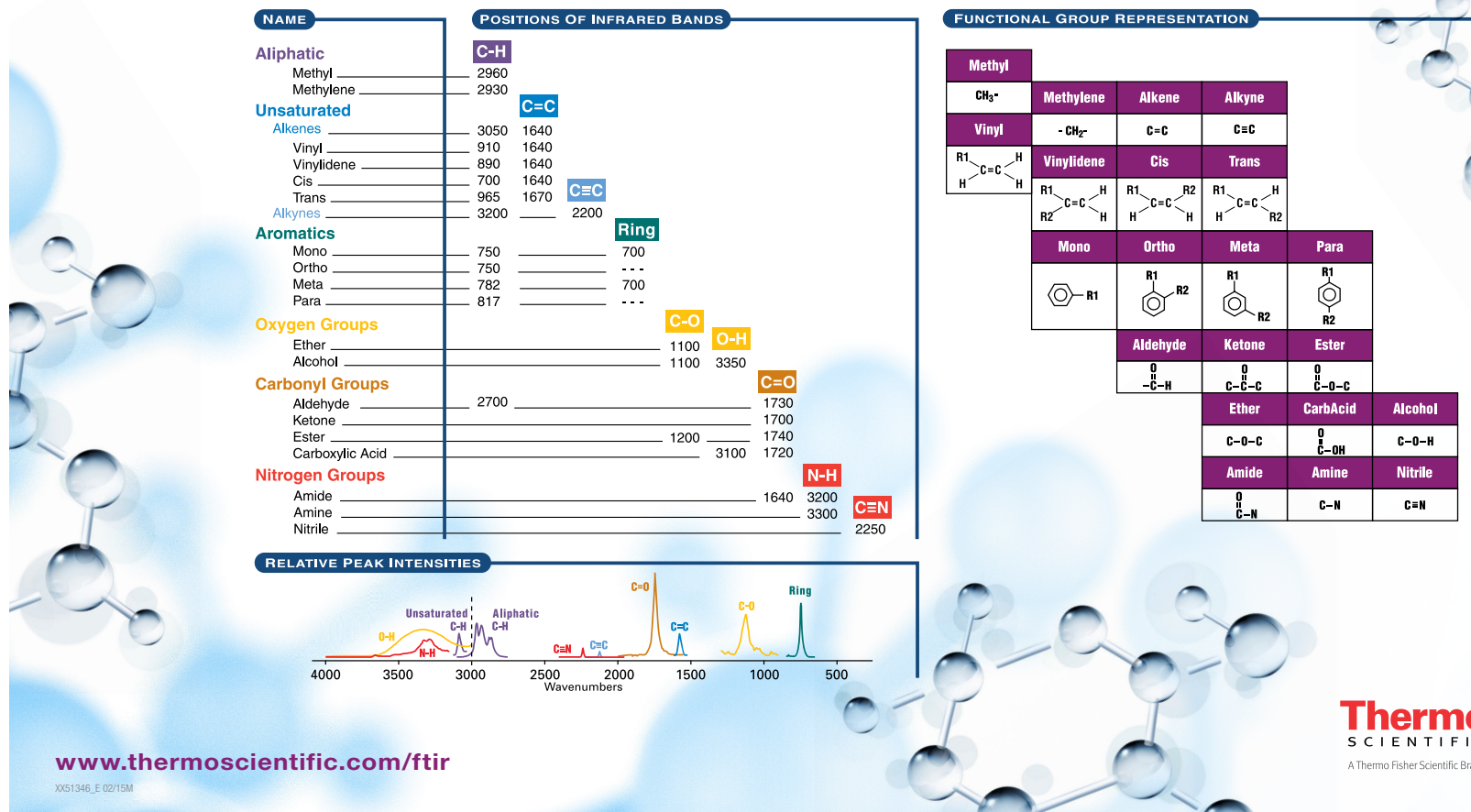


Figure 18 : Table de fréquence de vibration caractéristiques en IR

Exemple d'application : le spectre infrarouge de l'acide heptanoïque

Le spectre infrarouge de l'acide heptanoïque $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{COOH}$ (Figure 19) acide gras à chaîne linéaire saturée, présente ce principe d'interprétation et sa complexité. Le groupement carboxylique donne lieu à plusieurs bandes d'absorption. On observe tout d'abord une large bande entre 3300 et 2500 cm^{-1} , elle est caractéristique de l'élongation de la liaison O-H du groupement carboxylique (A) dont l'élargissement est lié à la liaison hydrogène intermoléculaire. Les bandes d'élongation C-H des groupements méthyle et méthylène de la chaîne aliphatique sont visibles vers 2950, 2932 et 2855 cm^{-1} (B). Une bande intense et étroite est présente vers 1711 cm^{-1} , elle correspond à l'élongation de la liaison C=O de l'acide carboxylique (C), ce pic est caractéristique de ce groupement. Dans la zone d'empreinte digitale en dessous de 1500 cm^{-1} , on distingue plusieurs bandes de déformation des liaisons C-H appartenant également au groupement carboxylique : la déformation dans le plan de la liaison O-H forme un pic vers 1430 cm^{-1} (D), l'élongation C-O donne un pic vers 1285 cm^{-1} (E) et pour terminer la déformation hors du plan O-H donne un pic en forme de cloche à 939 cm^{-1} (F).

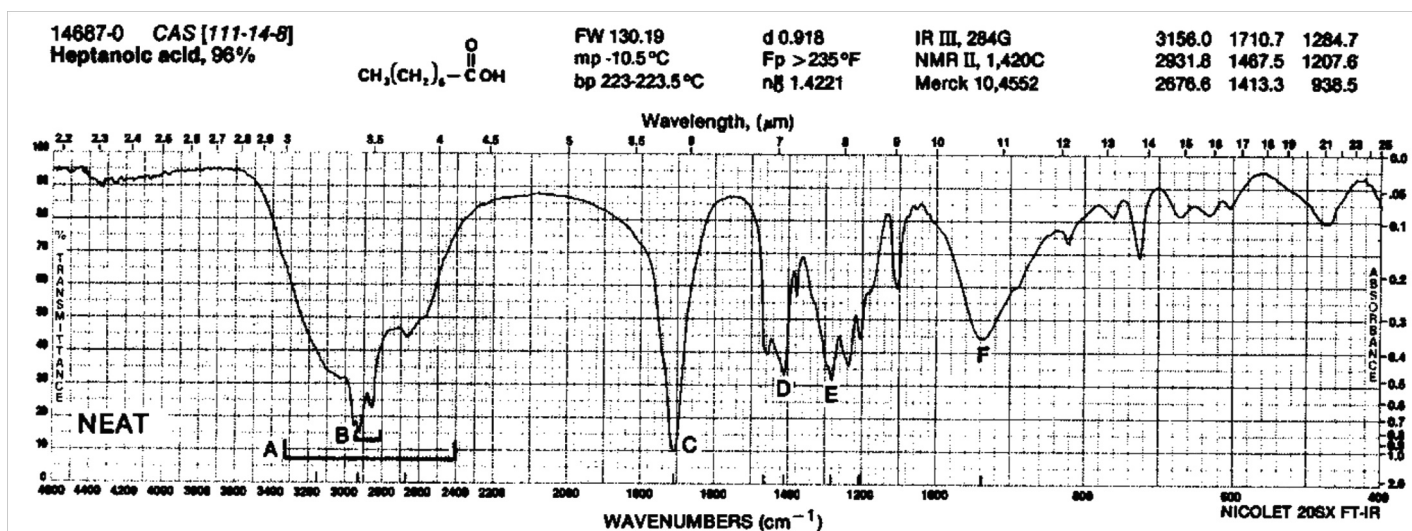


Figure 19 : Spectre infrarouge de l'acide heptanoïque (référence)

Il faut choisir parmi une de ces trois méthodes en FT-IR pour caractériser des molécules : la transmission, la réflexion ou la Réflexion Totale Atténuée (ATR) selon la nature de l'échantillon.

La méthode utilisée chez Galderma est la technique ATR. Elle permet l'analyse de solides, de liquides ou de pâtes sans préparation complexe ce qui va simplifier les analyses de manière considérable. La lumière infrarouge ne traverse pas entièrement l'échantillon comme en transmission mais seulement sa surface sur quelques microns, c'est donc pour ça qu'il n'y a pas besoin de beaucoup de préparation pour l'échantillon.

Pour les solides, une pression peut être appliquée pour assurer un bon contact entre le cristal et l'échantillon. L'application d'une pression n'est pas nécessaire pour les liquides. Il s'agit d'une méthode qui ne détruit pas l'échantillon qui est analysé.

Principe :

- Un faisceau infrarouge traverse un cristal à haut indice de réfraction : du diamant, sélénium de zinc ou germanium. Lorsqu'il atteint la surface entre le cristal et l'échantillon, il subit une réflexion totale interne.
- Une onde dite évanescente pénètre légèrement dans l'échantillon et interagit avec ses liaisons chimiques. (31) Le faisceau infrarouge incident traverse le cristal avec un certain angle de façon que le rayon réfléchi soit renvoyé à l'intérieur du cristal. L'onde évanescente ne va pénétrer l'échantillon que de quelques microns, c'est pourquoi un mauvais contact avec le cristal peut sensiblement affaiblir l'intensité de certaines bandes. La Figure 20 (d) montre cette onde évanescente.
- Les absorptions sont ensuite détectées et converties directement sous forme de spectre par l'équipement.

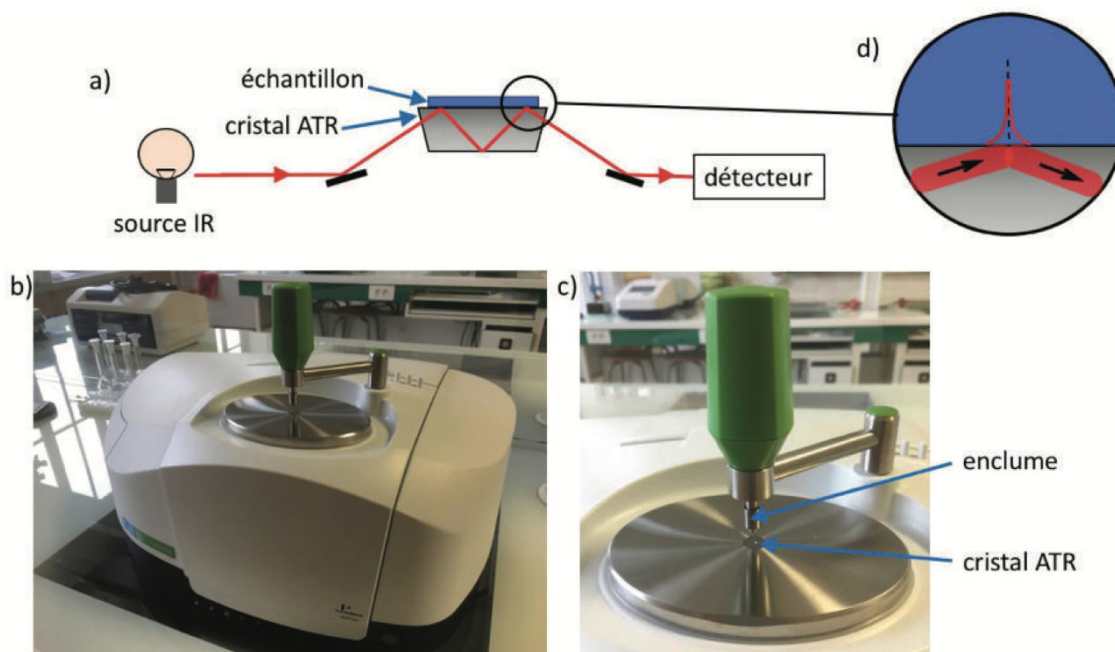


Figure 20 : Principe de fonctionnement d'un spectromètre FT-IR

Le déroulement d'une analyse au laboratoire suit la succession d'étapes suivantes.

Les analyses débutent par les trois prélèvements suspectés puis par le contaminant inconnu pour pouvoir comparer directement les différents spectres.

A chaque réception de contaminant, le technicien de laboratoire en charge des analyses complète une « Annexe » propre au laboratoire avec les informations descriptives du contaminant selon leur propre nomenclature et leur propre interprétation de l'aspect. Cette annexe papier est conservée puis archivée par le laboratoire. Se référer à l'annexe 6 présentant les différents prélèvements réalisés dans le cadre de cette investigation.

Comme en fabrication le technicien de laboratoire complète ensuite un cahier de suivi des échantillons analysés conformément à la traçabilité exigée par les BPF.

Il faut ensuite enregistrer dans l'appareil un prélèvement avec la nomenclature du projet, celle-ci sera pérenne dans l'appareil pour retrouver le spectre associé à la CONTAthèque *a posteriori*.

Le support est nettoyé à l'acétone avant toute analyse puis à l'éthanol entre chaque échantillon. Avant chaque manipulation il est nécessaire de faire un blanc de l'air environnant car l'eau et le dioxyde de carbone émettent des pics sur les spectres IR. Les pics liés aux composants dans l'air varient en hauteur et en proportion. (Figure 21) Effectuer un blanc permet de lisser le spectre et d'intensifier les pics attendus. Lorsque l'on fait un blanc on obtient 100 % de transmittance sur l'axe de gauche, la transmittance est proportionnelle à la quantité de lumière qui passe.

« De plus l'équipement est muni d'un convertisseur Sigma-Delta ce qui améliore la plage dynamique, réduit les artefacts spectraux et augmente la linéarité en ordonnée pour fournir des résultats précis et reproductibles ». (32) Si l'échantillon à analyser est une crème il faut la faire sécher à l'étuve pour pouvoir retirer les artefacts associés à l'eau contenue dans la crème et ainsi voir le spectre correctement correspondant aux composants retrouvés dans la crème.

Présentation du spectre IR de l'air :

L'axe des abscisses définit le nombre d'ondes en cm^{-1} , celles-ci vont de 4000 à 600 cm^{-1} . Cela correspond à l'énergie des vibrations moléculaires.

L'axe des ordonnées définit la transmittance en %. Celle-ci donne la quantité de lumière infrarouge qui traverse l'échantillon sans être absorbé par celui-ci. Et si la transmittance diminue cela signifie que l'échantillon a absorbé le rayonnement infrarouge, l'absorption est donc plus élevée et la transmittance plus faible. Plus la transmittance est faible et plus le pic est important.

Le tableau descriptif suivant présente les différents pics que nous pouvons retrouver sur le spectre infrarouge de l'air avant l'étape de blanc (Figure 21). Cette étape a pour objectif d'éliminer les artefacts du spectre de l'échantillon que l'on va mesurer. Nous retrouvons sur notre spectre de l'air des pics liés au CO_2 , H_2O et des traces de solvants résiduels possiblement dû au nettoyage de l'équipement.

Tableau VIII : Spectre IR de l'air avant de faire le blanc

Bande IR du spectre en cm^{-1}	Transmittance	Interprétation (33)
3675	99,6 %	O-H non lié à un carbone, vapeur d'eau dans l'atmosphère
2988 - 2901	98,3 % - 98,6 %	C-H alkyles, composés organiques volatiles (traces de solvants)
1738	99,8 %	C=O du dioxyde de carbone
1056 - 1066	97,8 % - 97,9 %	C-O (alcool, solvants résiduels)

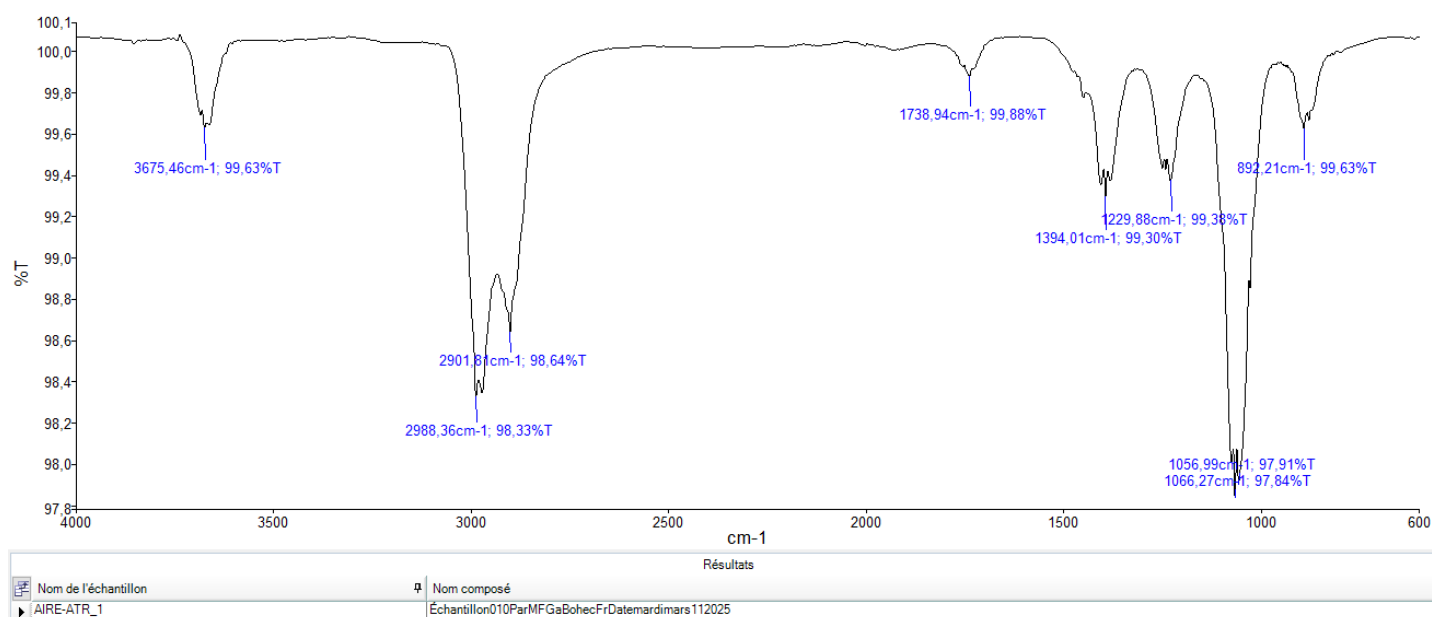


Figure 21 : Spectre IR de l'air avant de faire le blanc

Une fois le spectre de l'air effectué, le morceau de sachet inconnu est ensuite analysé. Nous commençons par faire un blanc, puis nous effectuons un lavage à l'eau puis à l'éthanol sur l'échantillon pour ne pas prendre le risque de l'abîmer. L'échantillon mesure environ 1 cm, il n'y a pas de possibilité d'effectuer un frottement avec du papier absorbant, un bain est donc effectué.

L'échantillon est ensuite posé sur le cristal ATR, celui-ci doit recouvrir entièrement la surface du diamant. Il faut ensuite exercer une force sur l'échantillon pour maximiser le passage du rayon IR. L'appareil va mesurer la réflectance et donne alors un spectre qui est associé.

$$R = \frac{I_R}{I_0}$$

La réflectance se calcule de la manière suivante :

I_R : Intensité de la lumière réfléchie (mesurée par un détecteur de réflexion)

I_0 : Intensité réfléchie par un matériau non absorbant

Ce spectre subit une action de retraitement, elle permet d'isoler certains pics qui pourraient être cachés dû à une superposition ou bien de les accentuer car ils étaient très faibles, en ajustant les seuils du spectre de transmittance. Cette étape est importante car certains matériaux comme le Viton® émet très peu aux infrarouges, le retraitement permet d'accentuer les pics et de lire le spectre. *In fine* cela va améliorer la précision de l'analyse qualitative en identifiant les groupes fonctionnels.

L'échantillon est analysé au spectromètre et le rapport d'investigation est complété au fur et à mesure avec une photo de l'échantillon analysé, son aspect, etc... Le spectre obtenu est enregistré dans l'équipement et imprimé pour avoir une traçabilité papier des analyses effectuées et des résultats. Ce dossier avec le rapport du spectromètre fait l'objet d'une double vérification de son contenu par un deuxième technicien, qu'il va ensuite archiver après validation.

Le technicien range ensuite l'échantillon dans une pochette identifiée et l'archive dans une caisse propre à la CONTAthèque en triant les échantillons par famille (Figures 22 et 23), à droite dans la caisse les échantillons à analyser et à gauche dans la caisse les échantillons déjà analysés. En cas de besoin un échantillon peut donc être ressorti pour analyse. Le tableau de suivi de la CONTAthèque est ensuite complété par le technicien pour permettre d'avoir un suivi des analyses en définissant le statut comme « en cours » pour celles pas encore réalisées et « terminées » pour celles qui viennent d'être faites, ainsi que les dates auxquelles il a reçu les échantillons.

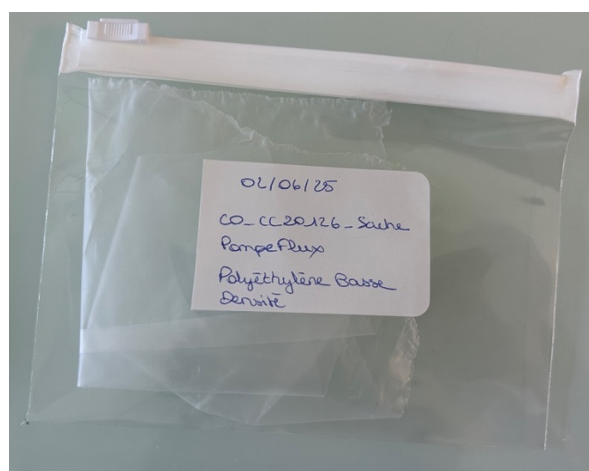


Figure 22 : Pochette permettant l'archivage des échantillons prélevés au cours du temps

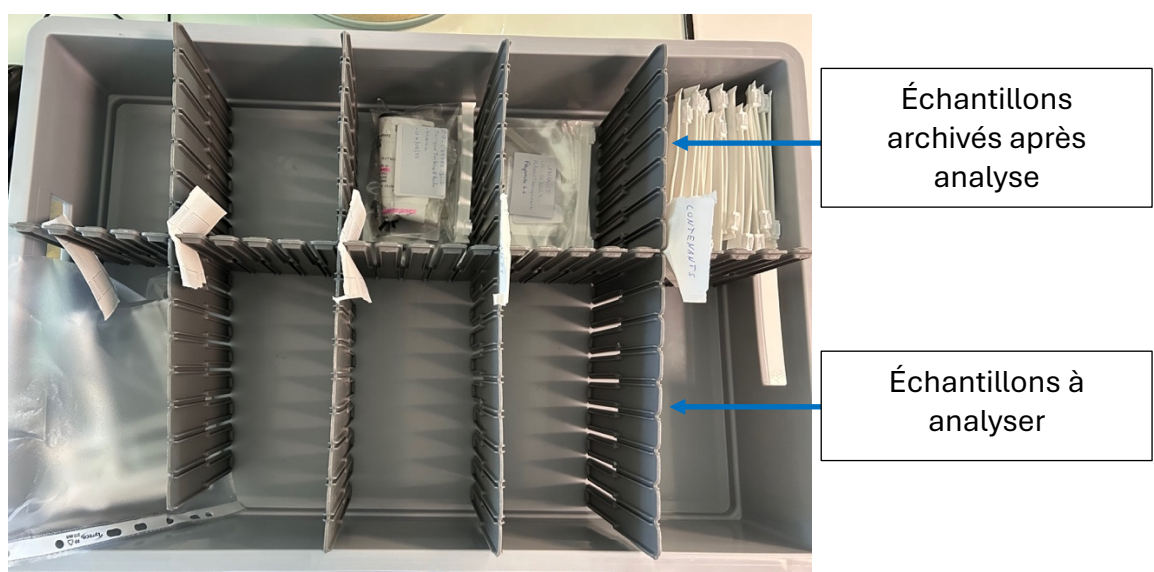


Figure 23 : Caisse de tri des échantillons par "famille"

A la fin de l'analyse avec le spectromètre, le spectre est enregistré dans le dossier informatique de l'appareil nommé CONTAthèque. Seul le laboratoire a accès à ce dossier informatique. Ce dossier recense tous les spectres déjà enregistrés. Le spectre est alors comparé à la base de données par superposition des spectres (sur l'ensemble du domaine spectral ou sur un intervalle spécifié dans la monographie) ou par un logiciel de calcul. D'après la Pharmacopée Européenne pour comparer deux spectres IR « les résultats doivent être identiques en position et en intensité relative ». (34) L'analyse est concluante si le score de la recherche est $\geq 0,95000$. L'équipement est capable de différencier un PE d'un PP. En revanche deux spectres de saches d'un même matériau ne sont pas différenciables aux IR.

2.4. Cas appliqué d'une analyse en spectrométrie infrarouge

Les parties suivantes présentent deux cas appliqués de la bibliothèque dans le cadre d'investigations sur des matériaux en plastique. La première sur un plastique de joint en Viton® utilisé sur une plateforme de fabrication et la deuxième sur un plastique de sache contenant les MP.

2.4.1. Structure, propriétés et analyse des matériaux plastiques

Les plastiques sont des matériaux polymères composés de macromolécules répétitives, souvent modifiés par l'ajout d'additifs, de colorants ou de charges. Même s'ils sont présents en de faibles proportions, ils influencent les propriétés mécaniques, thermiques et esthétiques du matériau. Cependant lors de l'analyse par spectroscopie infrarouge, ces additifs sont généralement masqués par les signaux dominants du polymère principal.

Un polymère est une chaîne de molécules de base (monomères) qui se répètent de très nombreuses fois. Ces chaînes peuvent être disposées différemment dans l'espace en fonction des étapes de fabrication : chauffage, refroidissement, compression, étirement, etc. Ces variations de structure influencent fortement les propriétés physiques et spectrales du plastique, en particulier son degré de

cristallinité, l'orientation des chaînes macromoléculaires et les contraintes internes induites par les conditions de transformation.

Les plastiques sont sensibles à la chaleur et aux solvants, il y a donc un risque élevé de déstructuration lors des procédés de fabrication. Par exemple, le contact avec l'acétone lors d'une analyse au laboratoire ou l'exposition à la chaleur dans une cuve de fabrication (comme lors de la phase de fonte d'une crème) peut altérer la structure du polymère, rendant son identification plus complexe. Ces transformations peuvent modifier les bandes spectrales observées, voire les masquer.

La spectroscopie FTIR-ATR permet de détecter les vibrations caractéristiques des groupes fonctionnels présents dans les polymères. Elle est particulièrement efficace pour identifier les molécules d'éthylène et de propylène, couramment utilisées dans les plastiques. En revanche elle ne permet pas de différencier deux éthylènes ou deux propylènes entre eux. De la même manière, cette méthode ne permet pas de détecter les métaux, et les colorants ne peuvent être détectés qu'en de rares cas en fonction de leur nature chimique.

Les plastiques sont classés en trois grandes familles :

- Les thermoplastiques : ils fondent ou ramollissent sous l'effet de la chaleur et peuvent être remodelés plusieurs fois sans altération majeure.
- Les thermodurcissables : ils conservent leur rigidité même sous l'effet de la chaleur, leur structure réticulée empêche toute reformation après durcissement.
- Les élastomères : ils ont une élasticité et une extensibilité élevées, similaires à celles du caoutchouc naturel.

Les propriétés mécaniques des plastiques dépendent de plusieurs facteurs :

- La température
- La cohésion entre les chaînes de polymères
- Les modifications chimiques ou physiques apportées aux polymères
- Les conditions de transformation (extrusion, moulage, etc...)

Les matières plastiques sont donc transformées par la température et les solvants. Les particules de plastique que l'on retrouve lors de la fabrication peuvent être transformées, ce qui va rendre difficile en routine leur identification avec exactitude.

2.4.2. Méthode rétrospective d'alimentation : analyses d'un joint en Viton® et en EPDM

Parmi les contaminants que l'on retrouve en fabrication, il y a des particules dégradées de joint qui sont utilisés sur les plateformes de fabrication. Étant donné que cette source de contamination est connue car issue des déviations, il s'agit d'une méthode d'alimentation de la CONTAthèque de manière rétrospective. C'est-à-dire en se basant sur un historique connu de contaminants, de façon à avoir des spectres de références lors du prochain évènement avec le même type de matériau. Ici il s'agit de l'analyse spectrale d'un joint en Viton® et d'un joint en EPDM. Qui représentent la majeure partie des joints communément utilisés sur le site. Ces deux types de contaminants une fois recensés dans la CONTAthèque permettront de gagner sur les temps d'analyses car ils seront déjà intégrés dans la base de données spectrales. Cette méthode d'alimentation est à la base du projet, elle utilise des contaminants connus issus de déviations déjà ouvertes dans le passé pour étayer la bibliothèque.

Pour connaître la composition réelle d'un joint il faut analyser sa face interne pour s'affranchir des traitements qui ont été effectués sur celui-ci. D'autre part pour pouvoir analyser un échantillon en spectroscopie infrarouge, il faut un prélèvement relativement fin et plat pour laisser passer le rayon infrarouge, et il doit couvrir entièrement le cristal du spectromètre. Le spectre qui sera ensuite obtenu représentera la face inférieure de l'échantillon, c'est-à-dire la face collée au cristal. Pour cela, lors de l'analyse, le joint doit être coupé en deux pour faire apparaître sa face intérieure, car sa face externe ne le caractérise pas, du fait des traitements et du vieillissement. Par exemple certains matériaux comme les métaux ou les joints réagissent avec l'extérieur et s'oxydent, de plus le joint a probablement subi un

traitement de surface lors de sa fabrication pour améliorer son adhérence ou son nettoyage ce qui modifie sa composition originale.

La surface d'un joint n'étant pas plate, son nettoyage doit être prolongé, c'est pourquoi il faut effectuer un bain d'eau. Dans le cadre d'échantillons de contaminants particuliers inconnus retrouvés en fabrication il faut aussi procéder à un bain d'eau prolongé, car ceux-là sont généralement de petite taille et ne peuvent pas être nettoyés avec un simple frotage. Le bain suivant se fait avec de l'éthanol. Il faut veiller à ne pas mettre d'acétone sur les joints composés de caoutchouc en nitrile comme du Viton® car ils y sont sensibles ce qui entraîne leur dégradation. Les joints en EPDM quant à eux n'y sont en revanche pas sensibles.

Les joints ont des spectres IR très faibles, on effectue donc un blanc au début de l'analyse pour retirer les pics des composants de l'air et identifier les pics propres au joint. On augmente la pression appliquée par l'enclume sur l'échantillon pour que celui-ci soit aplati au maximum et laisse passer les IR.

Le Viton® est une marque de FKM (gomme fluorocarbonée), il s'agit en réalité d'un caoutchouc fluoré qui appartient à la famille des fluoroélastomères. Leur résistance est plus importante aux produits chimiques et aux températures élevées d'où leur utilisation en industrie pharmaceutique et plus particulièrement dans notre situation, car la fabrication de crème comporte certaines étapes comportant une chauffe ce qui pourrait entraîner une dégradation de l'échantillon. Un joint en Viton® émet très peu au niveau d'un spectre.

Trouver un contaminant en routine en fabrication peut s'avérer difficile pour l'identification car il y a souvent beaucoup d'impureté sur l'échantillon inconnu. Surtout s'il s'agit d'un joint car celui-ci émet très peu aux infrarouges et aura vite tendance à être couvert par les autres impuretés. De plus s'il s'agit d'un échantillon de petite taille il sera encore plus difficile à analyser et l'on risque de voir apparaître des impuretés au niveau du spectre, qui vont alors masquer les pics du Viton®.

Le Spectre infrarouge (ATR-FTIR) du joint en Viton® :

Spectre enregistré entre 4000 et 600 cm^{-1} (Figure 24). Présentant une transmittance maximale d'environ quarante-neuf pourcents de transmittance. D'après la littérature le pic à 1128 cm^{-1} correspond à une élongation de la liaison Carbone - Fluor du FKM (Figure 25) (35), ce qui correspond au pic à 1122 cm^{-1} dans le cas du joint Viton® sur la Figure 24, ce pic caractérise la forte teneur en fluor dans la molécule. (35)

Entre 1452 et 1426 cm^{-1} il y a des déformations des liaisons C-H résiduelles. On retrouve également des pics entre 900 et 700 cm^{-1} qui sont des liaisons CF_2 et CF_3 retrouvées chez les fluorocarbonés. (33)

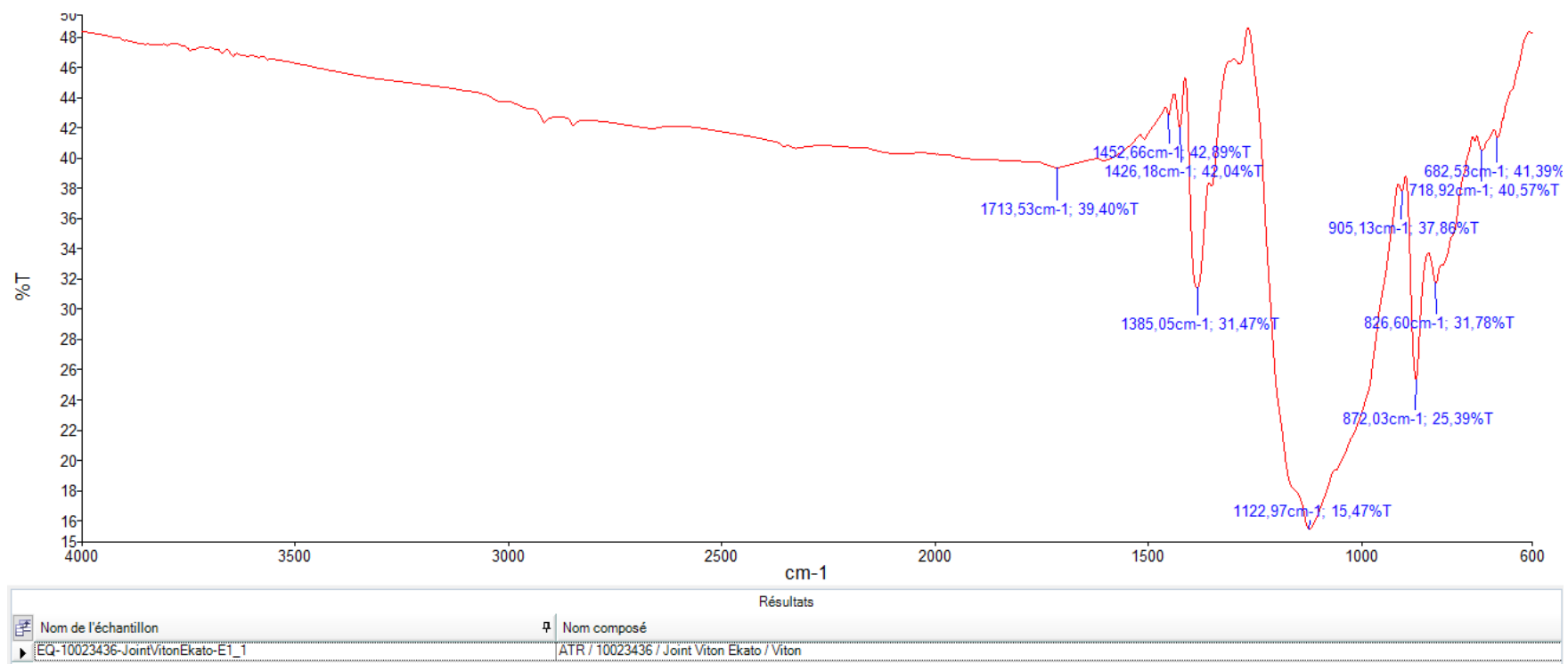


Figure 24 : Spectre de référence d'un joint en Viton® intégré dans la CONTAthèque

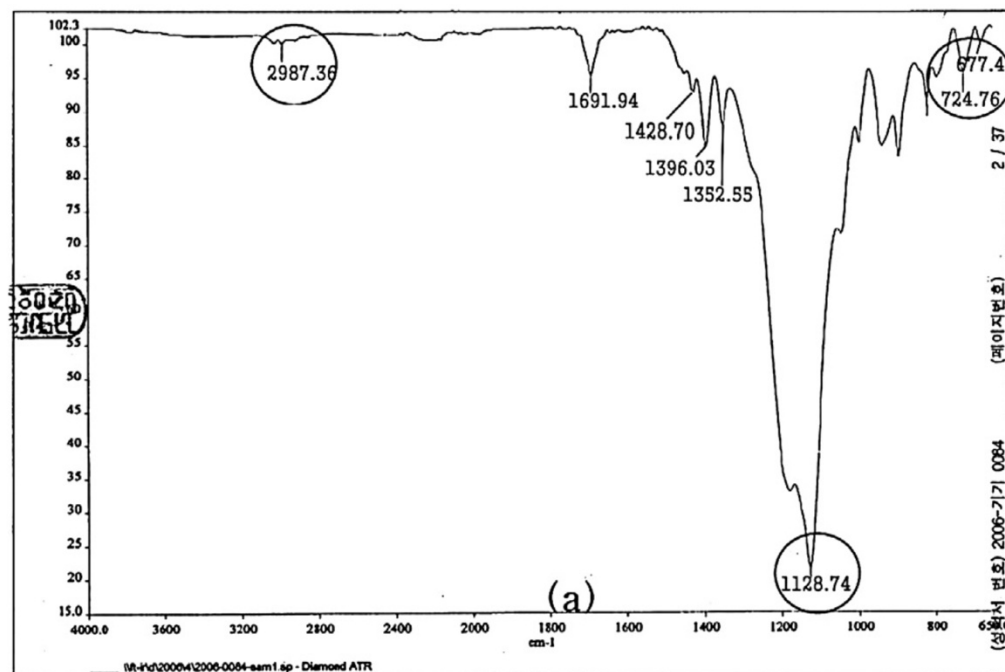


Figure 25 : Spectre de FKM issu de la littérature scientifique

Le Spectre infrarouge (ATR-FTIR) du joint en EPDM :

Le joint en EPDM (Éthylène Propylène Diène Monomère) est un caoutchouc hydrocarboné, contrairement au Viton® qui est fluoré, il est moins résistant aux produits chimiques et aux températures élevées que le Viton®. Son spectre IR (Figure 26) est très différent, ce qui permet de les distinguer facilement aux IR. On observe tout d'abord des bandes d'élongation C-H intenses à 2909 et 2843 cm^{-1} , caractéristiques des groupements méthyle et méthylène de la chaîne hydrocarbonée saturée. Une bande de déformation des groupements CH_2 est visible à 1426 cm^{-1} , ainsi qu'une bande de déformation asymétrique des groupements CH_3 vers 1371 cm^{-1} .

L'absence totale de bandes C-F notamment autour de 1200 à 1100 cm^{-1} confirme que ce matériau n'est pas fluoré et permet de le différencier avec facilité du Viton®. Par ailleurs, contrairement au Viton®, l'EPDM n'est pas sensible à l'acétone, ce qui augmente les possibilités de nettoyage lors de la préparation des échantillons. (36)

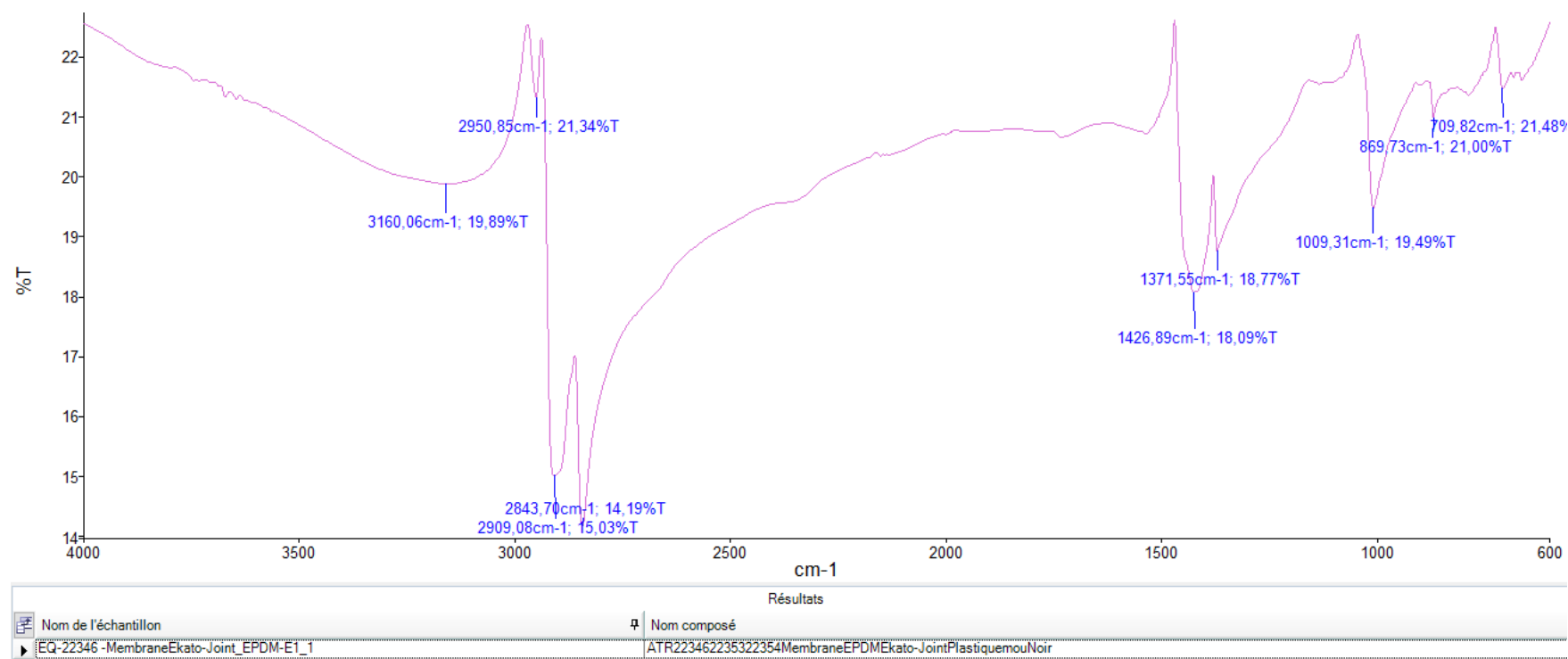


Figure 26 : Spectre de référence d'un joint en EPDM intégré dans la CONTAthèque

Une fois ces deux spectres de référence intégrés dans la CONTAthèque, la découverte d'un contaminant inconnu pourra être traitée par comparaison avec la base de données créée. Si celui-ci s'avère être un fragment de joint, et étant donné que les deux références enregistrées couvrent la majorité des joints utilisés en fabrication, alors son identification et la détermination de sa source seront facilitées

2.4.3. Méthode active d'alimentation : CONTAthèque appliquée à une investigation

La méthode active d'alimentation de la CONTAthèque consiste à utiliser des investigations en cours. Contrairement à la méthode rétrospective, elle s'appuie sur la découverte d'un contaminant inconnu pour enrichir en parallèle la base de données de référence. Lorsqu'une particule inconnue est identifiée en fabrication, une investigation est ouverte afin d'en déterminer la nature et l'origine. Dans ce cas de figure toutes les sources de contamination supposées sont recensées, qu'il s'agisse de matériaux en contact avec le produit, de consommables ou de tout autre élément présent dans l'environnement de fabrication susceptibles d'être à la source de la contamination. Chacune de ces sources supposées fait l'objet d'un prélèvement et d'une analyse par spectroscopie infrarouge, afin d'obtenir un spectre de référence. Le spectre de la particule inconnue est ensuite comparé à l'ensemble des spectres recensés. Cette démarche permet d'identifier le contaminant en comparant son spectre à celles des sources potentielles et d'alimenter la CONTAthèque avec de nouveaux spectres de référence, qu'une correspondance soit trouvée ou non. Même en l'absence de concordance avec la particule en cours d'investigation, les spectres des sources supposées restent des références importantes à conserver pour de futures investigations qui impliqueraient les mêmes matériaux. Cette méthode présente ainsi un double avantage : elle contribue à la clôture de l'investigation en cours, et elle enrichit progressivement la bibliothèque de contaminants, ce qui rend les investigations futures plus rapides et plus fiables. Avec le temps la CONTAthèque devient un outil de plus en plus exhaustif, qui reflète l'ensemble des matériaux, outils et équipements présents en fabrication.

En mai 2025, une investigation a été ouverte pour un morceau de sachet inconnu retrouvé en fabrication identifié sous le numéro suivant DI25279, pour demande d'investigation n°25279.

En effet lors de la conformisation du nettoyage de la plateforme, un opérateur a contrôlé le tableau de pontage de la cuve de fabrication et a retrouvé une particule de sachet derrière la grille de filtration de 4,5 mm ce qui a donné lieu à l'ouverture d'une

déviations pour non-conformité. Une investigation a alors été ouverte pour rechercher la cause racine et déterminer l'impact sur le lot.

Dans l'optique d'identifier cette sache inconnue, trois saches pouvant être à l'origine de la contamination ont été suspectées en zone de fabrication. Celles-ci ont été prélevées pour pouvoir les comparer ensuite *via* une analyse au spectromètre IR.

- Une sache pompe flux (CO_CC20126_SachePompeFlux)
- Une pochette plastifiée permettant d'identifier les cages palettes (AU_NA_PochettePlastique et AU_NA_LiseréPochettePlastique)
- Une sache de transferts de fûts métalliques (CO_CC20101_SacheTransfertFûtsMetalliques)

Chaque prélèvement de ces sources potentielles a été effectué dans le cadre de la CONTAthèque avec la nomenclature en vigueur, pour alimenter la bibliothèque. Ces sources de contamination potentielles ont été prélevées par découpage dans des saches d'origine puis envoyées au laboratoire pour analyse comparative à la particule inconnue.

Au cours de l'investigation concernant un morceau de sache inconnu retrouvé en fabrication, cinq spectres ont été comparés, les quatre premières dénominations sont celles des échantillons connus comparés et le dernier (DI25279) correspond à la dénomination de l'échantillon inconnu.

- CO_CC20126_SachePompeFlux
- CO_CC20101_SacheTransfertFûtsMetalliques
- AU_NA_PochettePlastique
- AU_NA_LiseréPochettePlastique
- DI25279_ParticuleSacheSoupleBlanchatre_ATR

Si un prélèvement est réalisé, il faut le faire sur toutes les parties le constituant pour être certain de sa composition. En l'occurrence pour une pochette plastique, il y a la pochette en elle-même et un liseré perforé, ce qui fait deux prélèvements différents pour caractériser sa composition complète, à savoir AU_NA_PochettePlastique et AU_NA_LiseréPochettePlastique dans notre cas.

Les spectres obtenus pour les échantillons connus sont présentés dans les figures suivantes

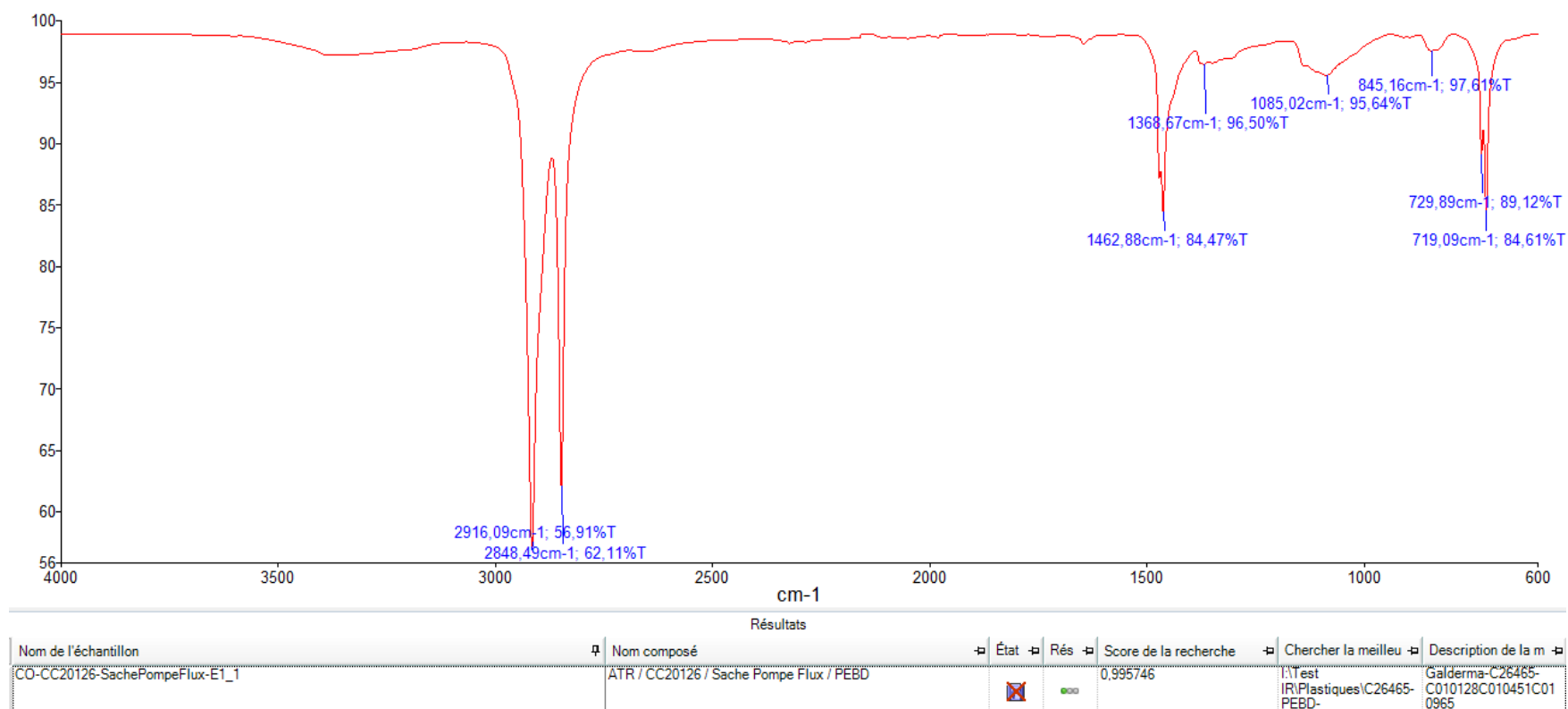


Figure 27 : Spectre retraité CO_CC20126_SachePompeFlux lavée à l'eau et l'éthanol

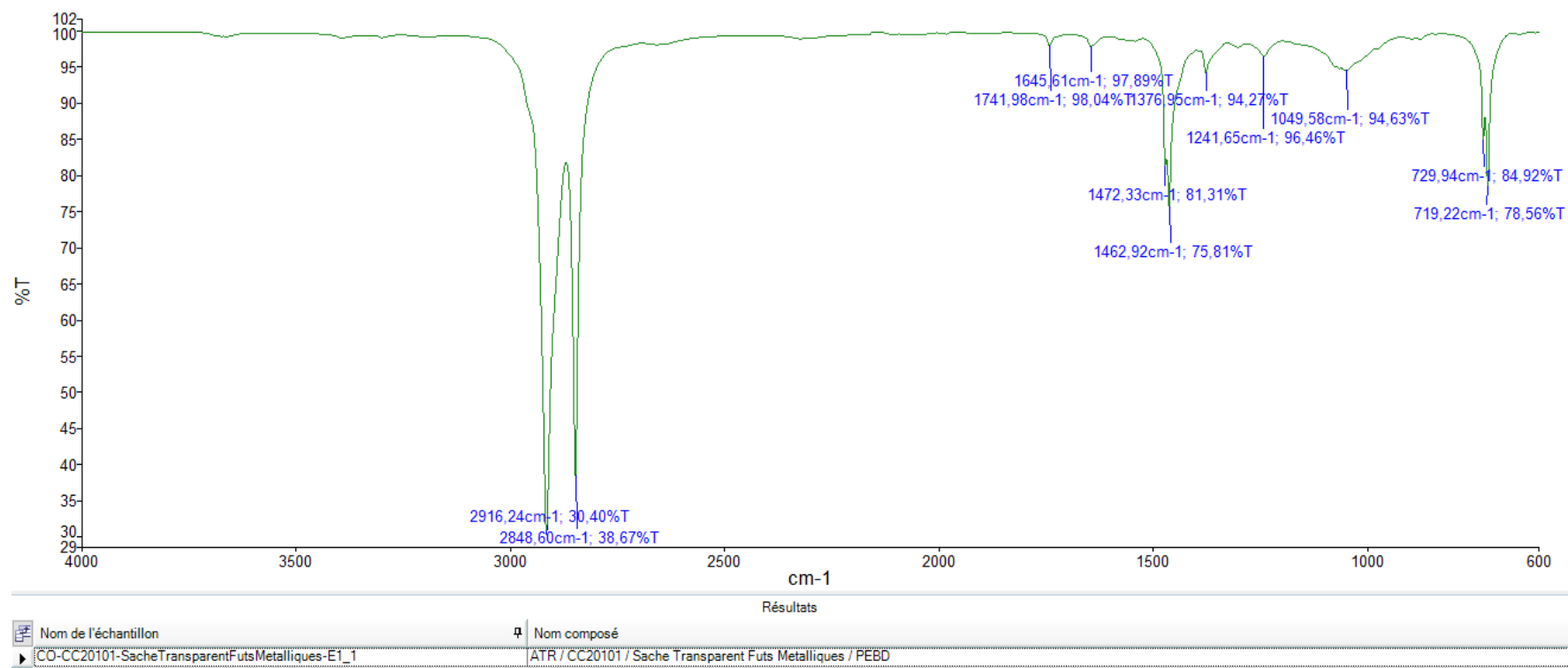


Figure 28 : Spectre retraité CO_CC20101_SacheTransfertFûtsMetalliques lavée à l'eau et l'éthanol

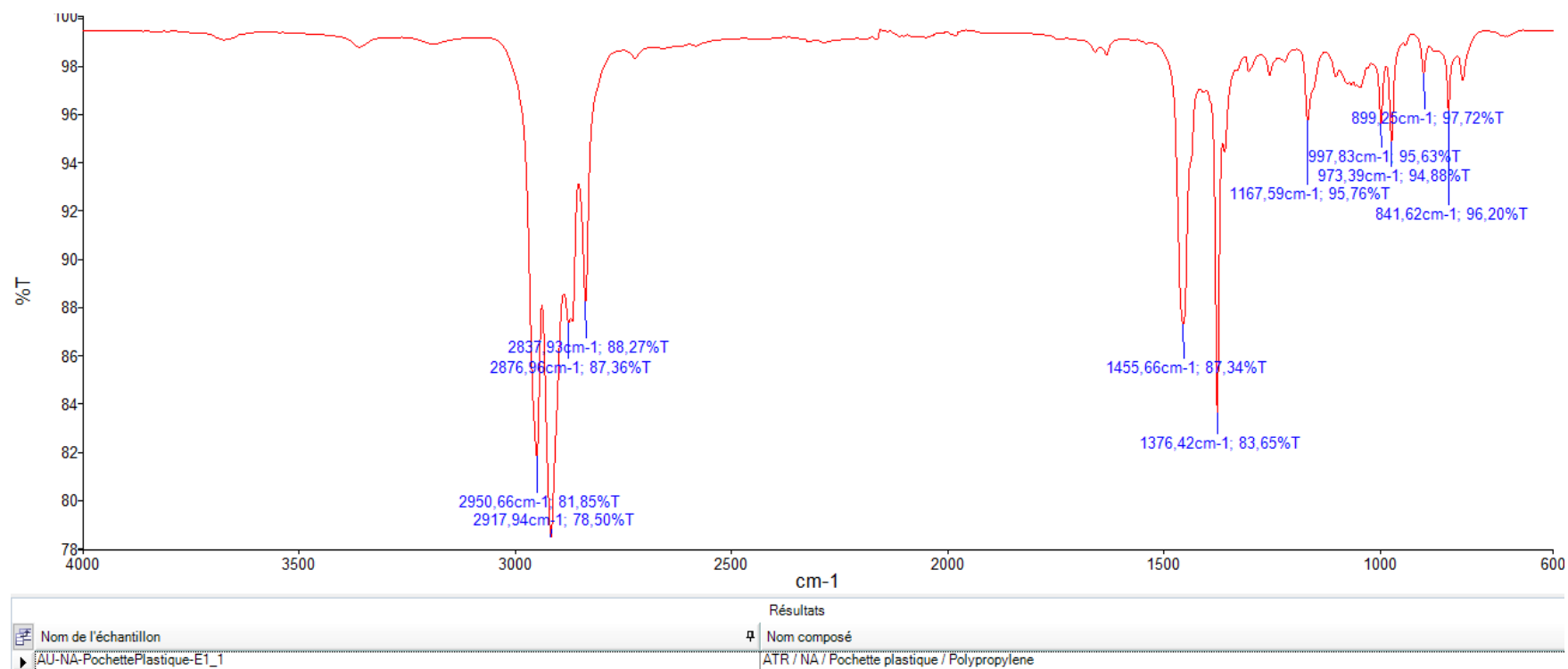


Figure 29 : Spectre retraité AU_NA_PochettePlastique lavée à l'eau et l'éthanol

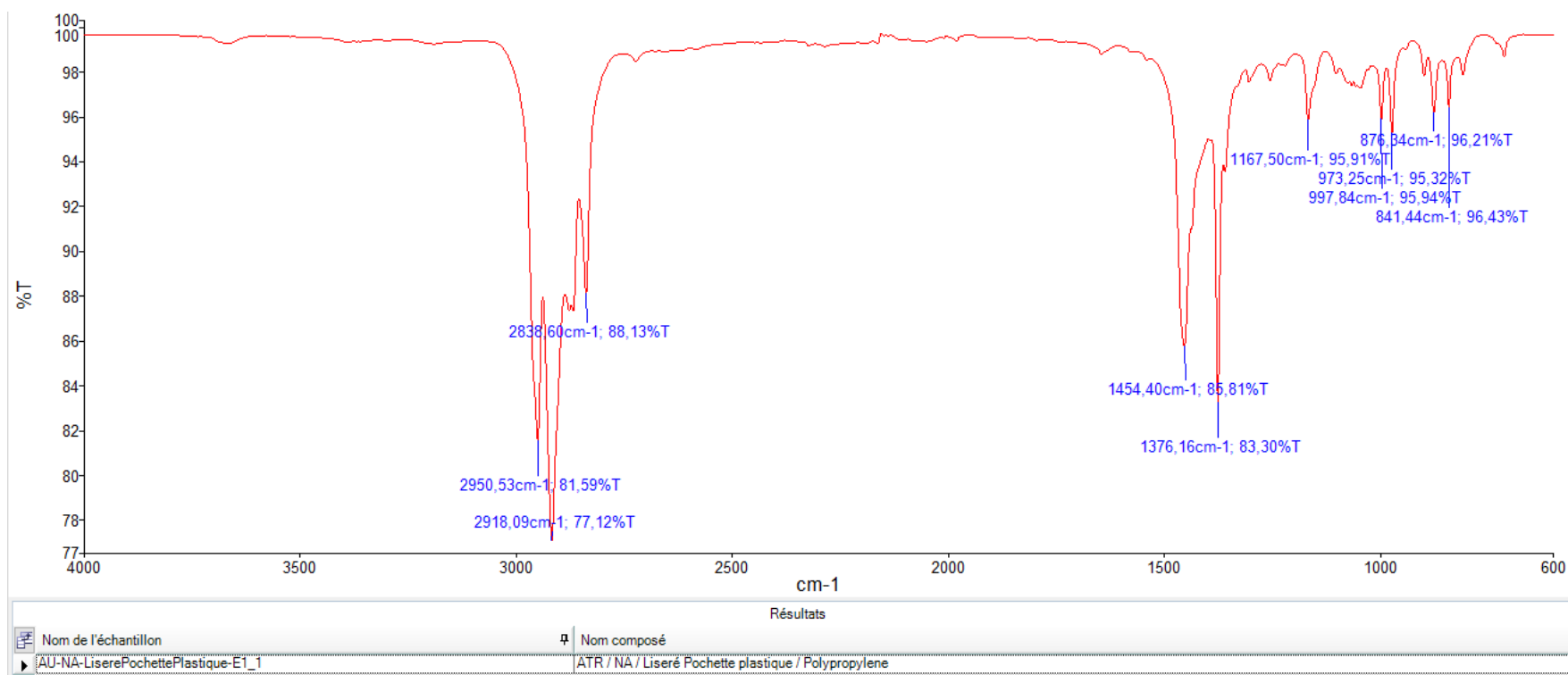


Figure 30 : Spectre retraité AU_NA_ LiseréPochettePlastique lavée à l'eau et l'éthanol

Lorsque l'on compare les spectres des saches obtenus, aux données trouvées sur ces références de produits, il ressort de ces spectres qu'ils sont identiques deux à deux. Deux spectres correspondent au polyéthylène et deux autres au polypropylène. De plus nous savons suite à une recherche sur les matériaux composants les saches connues, que les deux premiers spectres correspondent bien à du polyéthylène et les deux suivants à du polypropylène. Ce qui confirme les ressemblances spectrales obtenues aux IR.

- CO_CC20126_SachePompeFlux : polyéthylène
- CO_CC20101_SacheTransfertFûtsMetalliques : polyéthylène
- AU_NA_PochettePlastique : polypropylène
- AU_NA_LiseréPochettePlastique : polypropylène

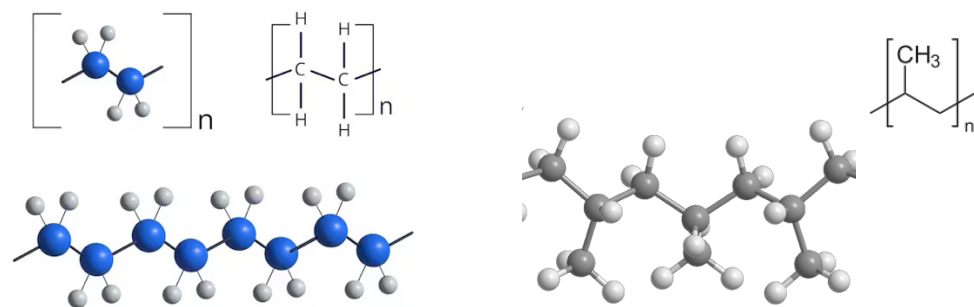


Figure 31 : Molécule de Polyéthylène à gauche et de Polypropylène à droite

Tableau IX : Tableau comparatif entre un spectre en polyéthylène et un spectre en polypropylène

Bandes IR du spectre en cm⁻¹	Figures 27 et 28 : Polyéthylène CO_CC20126_SachePompeFlux CO_CC20101_SacheTransfertFûtsMet	Figures 29 et 30 : Polypropylène AU_NA_PochettePlastique AU_NA_LiseréPochettePlastique	Interprétations (37, 38, 35)
2950		2950	Élongation asymétrique C-H des groupes CH ₃ (typique du PP). Elles sont fortes et multiples.
2916	2916	2917	Élongation C-H des groupes CH ₂ (présent dans les deux). Elles sont fortes et multiples.
2848 - 2837	2848	2837	Élongation symétrique C-H de taille moyenne, mais plus marquée dans le PE
2876		2876	Élongation asymétrique, bande supplémentaire du PP liée au CH ₃
1462 - 1455	1462	1455	Déformation asymétrique du CH ₂ pour PE et CH ₃ pour PP
1376 - 1368	1368	1376	Déformation symétrique du CH ₂ pour PE et CH ₃ pour PP
1167 – 973 – 897 – 841		1167 – 973 – 897 – 841	Bandes typiques du squelette isotactique (substituants du même côté de la chaîne) du PP qui lui confère sa rigidité (pas de balancement)
1085 – 845 – 729 – 719	1085 – 845 – 729 – 719		Bandes de balancement/rocking CH ₂ déformation dans le plan du PE

Nous avons ensuite enregistré le spectre de la particule inconnue (Figure 32 et Figure 33).

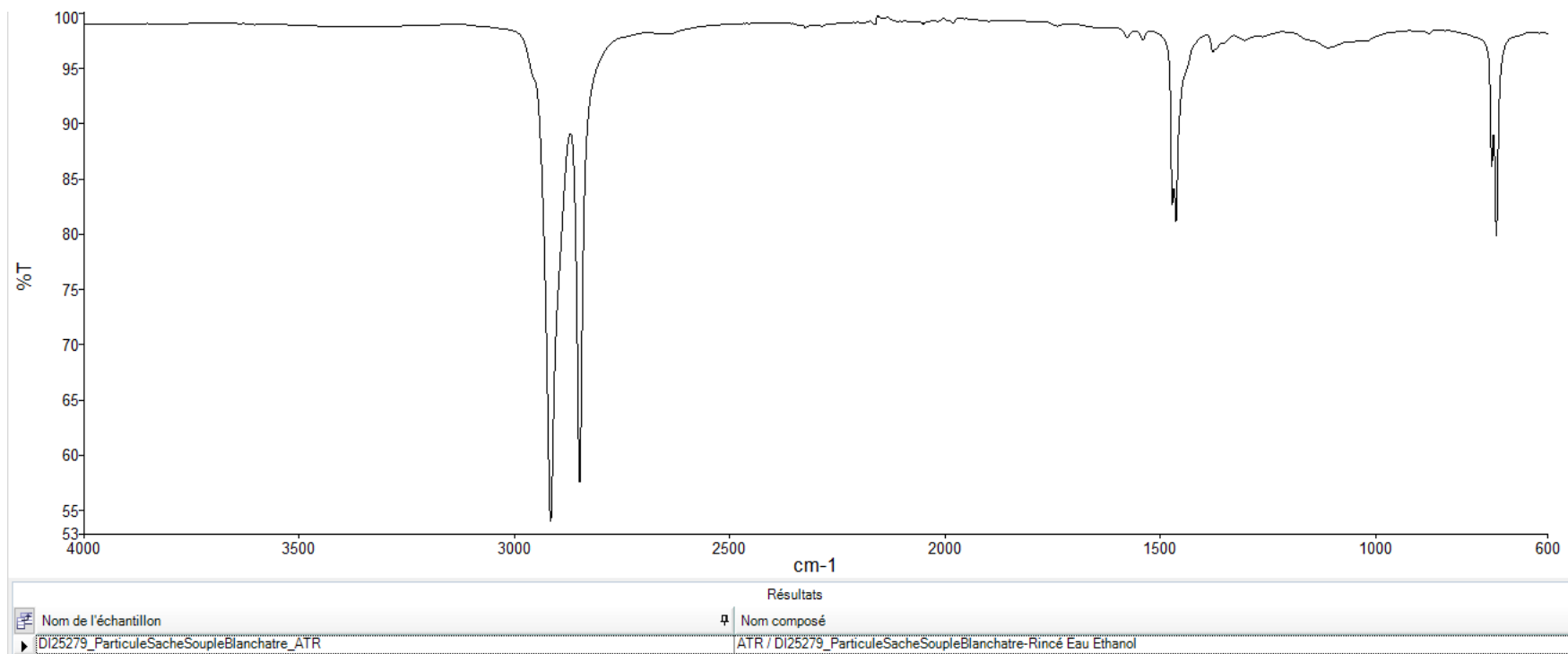


Figure 32 : Spectre brut particule lavée à l'eau et l'éthanol (DI25279)

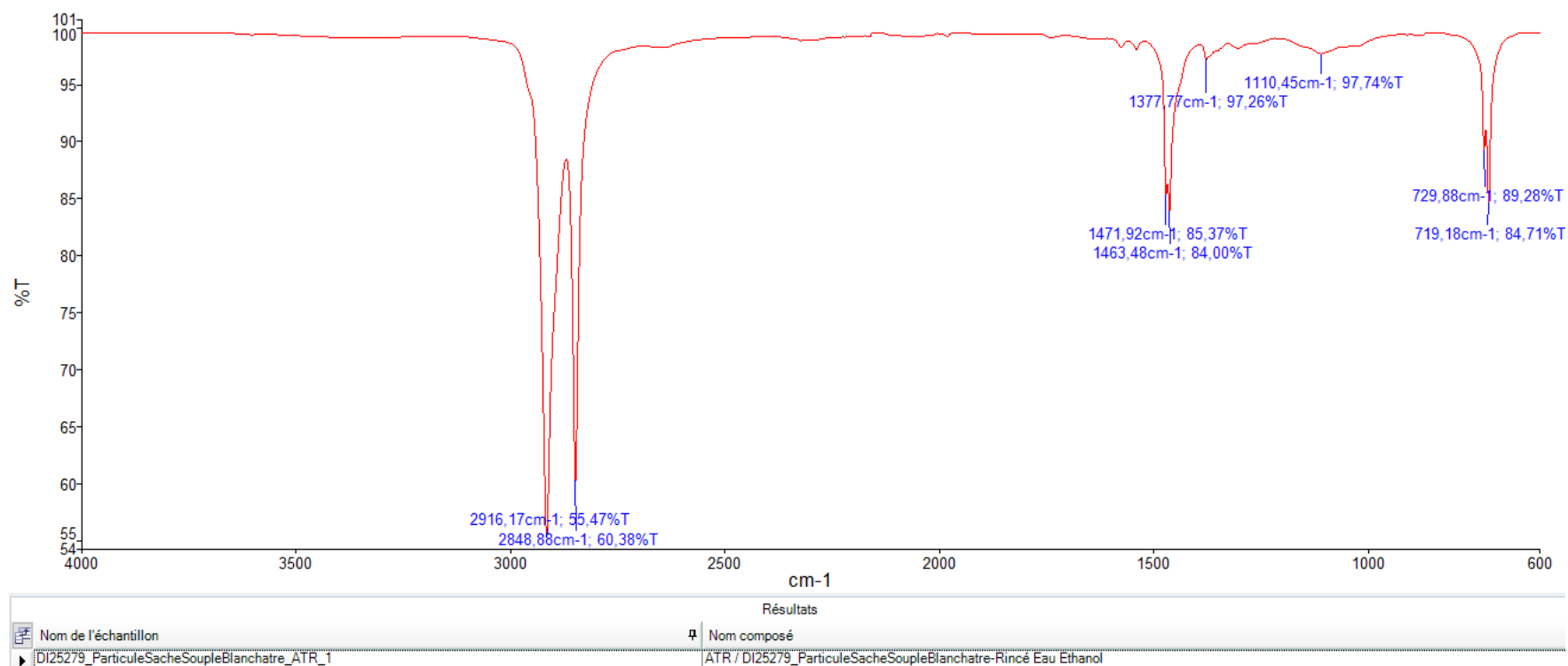


Figure 33 : Spectre retraité particule lavée à l'eau et l'éthanol (DI25279)

Lorsque l'on compare les bandes spectrales du plastique inconnu « DI25279_ParticuleSacheSoupleBlanchatre_ATR » aux différentes bandes spectrales des échantillons plastiques en polyéthylène et polypropylène connus, nous pouvons en déduire que notre morceau de sachet inconnu est en polyéthylène d'après son spectre. En effet nous voyons que celui-ci présente tous les pics caractéristiques attendus retrouvés dans les échantillons comparatifs composés de polyéthylènes. (Tableau IX)

Nous pouvons conclure de cette investigation que la sache retrouvée est bien constituée de polyéthylène et que son impact sur le produit est faible. En effet ce matériau n'interagit pas avec la crème et possède un certificat de contact alimentaire. Ce certificat est la preuve documentée qu'un matériau est conforme aux exigences réglementaires, c'est-à-dire qu'il ne libère pas de substances nocives dans un produit destiné à entrer en contact avec la peau. De plus il garantit l'absence d'interactions avec la crème, c'est à dire qu'il témoigne de l'absence de migration des composants de la sache en polyéthylène, il n'y aura donc pas d'interaction chimique avec la crème ni de modification de son pH, de son odeur, de sa couleur ou de sa stabilité dans le temps. De plus la crème est filtrée au moment du transfert il ne peut donc pas y avoir de morceaux de sache dans le conditionnement final. Ce morceau de sache a pu être introduit au cours d'un transfert entre un fût emballé et un seau de MP, d'une sache de stockage du matériel propre ensuite utilisé en fabrication ou bien d'un morceau de sache permettant de contenir une matière première qui se serait déchirée au cours de l'incorporation.

En revanche par la forte récurrence en déviations ouvertes pour des morceaux de saches retrouvés en fabrication, une CAPA a été mise en place pour changer les rilsans permettant de maintenir en place les pochettes plastifiées d'identification des cages palettes. Les rilsans sont plus souples, ce qui permet d'éviter le déchirement des saches lors de leur retrait des cages palettes au cours de l'étape d'incorporation.

Cette investigation n'est qu'un exemple parmi les nombreuses améliorations mises en place en routine. Les CAPA sont adaptées afin de limiter la réapparition des contaminants en fabrication, ainsi que pour garantir la sécurité des patients et la conformité réglementaire des produit

2.5. Discussion

L'analyse systématique des contaminants retrouvés entre 2024 et 2025 permet de mettre en évidence les récurrences sur certaines étapes de fabrication auxquelles des contaminations ont lieu. Par exemple l'étape d'incorporation des MP, où l'on peut retrouver plus fréquemment des contaminants type rilsans et saches semble être parmi les plus à risque. La plupart des contaminants retrouvés proviennent des matériaux utilisés au cours des procédés de fabrication, tel que les saches en pesée, les joints ou les gants, etc... Ce qui signifie que la plupart des particules observées sont principalement d'origine intrinsèque aux procédés de production. A l'inverse, la faible proportion de contaminants provenant des MP fournisseurs indique que la qualification des fournisseurs est efficace et que les contrôles en place à la réception des MP sont suffisants, ces chiffres témoignent d'une bonne maîtrise de cette source potentielle de risque.

L'intérêt de la CONTAthèque est double. Elle permet d'identifier les sources principales de contamination et d'évaluer dans le temps, l'efficacité des mesures préventives existantes et futures en utilisant les extractions du logiciel de suivi des CAPA. Ces extractions de données permettent de mieux comprendre les tendances observées et améliorent la maîtrise des procédés. Au cours de mon travail chez Galderma, j'ai eu l'occasion d'enregistrer 53 prélèvements dans le tableau CONTAthèque, donnant autant de spectres de références. Parmi ces 53 prélèvements 41 ont été effectués par mes soins. J'ai eu l'occasion d'alimenter la CONTAthèque de manière active lors de trois investigations, une portant sur des saches plastiques, la deuxième sur des produits de *Cleaning In Place* et la troisième sur les joints des plateformes de fabrication. Si la majorité des prélèvements réalisés au cours de cette période étaient rétrospectifs, avec le temps une alimentation de manière pro-active s'est progressivement mise en place, ce qui témoigne de son enrichissement continu et de sa maturité croissante comme outil d'investigation.

Le fait d'alimenter cette base de données à partir d'historiques issues d'extractions des déviations et en utilisant les investigations en cours, permet d'avoir de nombreuses sources potentielles de contaminations déjà recensées dans la

CONTAthèque. Dès que la base de données sera assez enrichie, il n'y aura alors plus besoin de l'alimenter de manière systématique car la plupart des contaminants seront déjà enregistrés dans les équipements. Ce qui facilitera la prise de décisions, dû à un temps d'identification des contaminants et de traitement des déviations associées au lot plus court.

Cette démarche basée sur une approche systématique et structurée de la gestion de la contamination particulière, a pour but l'amélioration continue et la maîtrise des risques industriels, conformément aux exigences des Bonnes Pratiques de Fabrication. À l'issue de ma période d'alternance, la quasi-intégralité des contaminants pouvant être intégrés de manière rétrospective a été enregistrée dans la CONTAthèque, ainsi que de nombreux prélèvements pro-actifs. Ce travail a ensuite été présenté à l'équipe Assurance Qualité Produit, afin qu'elle puisse prendre le relais et continuer à alimenter la bibliothèque de manière active et proactive au fil des investigations futures en s'aidant du prochain alternant pour effectuer les prélèvements et compléter le tableau. La CONTAthèque constitue un outil « vivant » destiné à s'enrichir continuellement avec le temps et l'expérience acquise sur le site. À terme cette base de données spectrale pourrait représenter un levier important non seulement pour accélérer la résolution des investigations liées aux contaminations, mais aussi pour renforcer la culture qualité au sein du site, en offrant une traçabilité et une rigueur analytique accrues dans la gestion des non-conformités.

CONCLUSION

La contamination particulaire représente un enjeu permanent en industrie pharmaceutique, en particulier pour les formes semi-solides destinées à une application cutanée. Bien que ces produits ne soient pas soumis aux mêmes exigences qualité que les formes stériles, la présence de particules étrangères reste difficilement acceptable du point de vue de la qualité pour la sécurité du patient et la conformité réglementaire. La diversité des sources de contamination, qu'elles soient intrinsèques ou extrinsèques ainsi que la difficulté qui peut être rencontrée pour en identifier l'origine, vont rendre leur maîtrise complexe.

Cette thèse a mis en évidence l'intérêt d'une étude systématique des contaminants particuliers au niveau d'un site industriel. Le travail mené sur le site de Galderma à Alby-sur-Chéran a montré que la contamination particulaire peut survenir à différentes étapes du processus de fabrication, depuis la réception des matières premières jusqu'au transfert du vrac, en passant par la pesée, l'incorporation et le nettoyage des équipements. L'analyse des écarts enregistrés a permis d'identifier des familles de contaminants récurrentes, principalement d'origine plastique, élastomère ou textile et de mieux comprendre leurs mécanismes d'apparition.

La création d'une base de données dédiée aux contaminants particuliers, la CONTAthèque, constitue la partie la plus importante de ce travail. Cet outil permet de centraliser les informations sur les contaminants retrouvés, facilite leur identification lors de nouvelles investigations et favorise une approche basée sur le retour d'expérience. Associée à des techniques analytiques telles que la spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FT-IR), cette base de données contribue à augmenter la rapidité et la fiabilité des analyses, tout en améliorant la prise de décision concernant l'acceptabilité des lots impactés.

Au-delà de l'aspect technique, cette étude met en évidence l'importance de la prévention et de la sensibilisation des équipes de production aux risques de contamination particulaire. La formation continue des opérateurs aux bonnes pratiques, la maîtrise des opérations en phase ouverte, la maintenance préventive des équipements et la rigueur des opérations de nettoyage apparaissent comme des moyens essentiels pour réduire l'apparition de ces événements.

En conclusion, ce travail s'inscrit dans une démarche d'amélioration continue de la qualité et de la maîtrise des risques, conformément aux exigences des Bonnes Pratiques de Fabrication et aux principes de gestion des risques décrits dans le guide ICH Q9. La méthodologie développée et les outils proposés pourraient être utilisés dans d'autres sites industriels ou sur d'autres formes pharmaceutiques, contribuant ainsi à une meilleure maîtrise de la contamination particulaire au sein de toutes les industries pharmaceutiques.

A ce jour, de nombreux sites industriels utilisent principalement la Microscopie Optique (MO), la spectrométrie infrarouge (IR) et la chromatographie liquide haute performance (CLHP). Toutes ces techniques permettent d'obtenir des informations spécifiques en fonction de la composition chimique, de la solubilité et de la complexité des échantillons étudiés. Elles permettent une première caractérisation efficace des particules, mais elles présentent tout de même certaines limites, notamment en termes de résolution analytique et de capacité d'identification de celles de très petite taille. A des fins d'amélioration continue, il serait envisageable pour une entreprise d'investir dans de nouveaux équipements analytiques pour leur permettre de réduire les délais d'analyse et de limiter les coûts liés à la sous-traitance de certaines activités d'analyse, nécessitant des technologies non disponibles en interne.

L'acquisition d'un microscope électronique à balayage couplé à un système de microanalyse par dispersion d'énergie des rayons X (MEB-EDX) est une option pertinente pour l'identification fine de certaines particules et plus particulièrement des particules métalliques ou minérales. Cependant, un tel équipement représente un investissement financier important, dont l'utilisation ne serait pas forcément proportionnelle aux besoins analytiques de tous les sites industriels.

En revanche, l'achat d'un microscope infrarouge qui combine les capacités d'un microscope optique couplé à un analyseur IR, est une alternative intéressante. Cet équipement permet l'analyse de particules de taille inférieure à celles accessibles par les méthodes actuellement utilisées, allant jusqu'à cent nanomètres. L'œil est capable de percevoir des particules d'une taille minimale de deux-cents micromètres. Si le prélèvement de particules de plus petite taille est possible grâce aux techniques

de filtration, leur analyse par spectroscopie IR conventionnelle reste limitée dû à la taille de l'échantillon et de l'analyse de l'échantillon dans sa totalité, car un spectromètre IR classique analyse l'échantillon dans son ensemble avec une information issue de la couche superficielle et sans possibilité de cibler une zone précise de l'échantillon. Les microscopes infrarouges ont la capacité d'analyser des régions précises de l'échantillon ou bien les couches qui le compose une à une. L'achat d'un microscope IR permettrait de palier à ces problématiques de taille et d'obtenir une analyse de l'intégrité de l'échantillon et de sa composition chimique dans des zones précises. Un tel investissement rentrerait dans une démarche de renforcement de la maîtrise du risque particulière et d'optimisation des capacités analytiques d'un site industriel.

BIBLIOGRAPHIE

1. Lavagna M. Quels sont les principaux tests d'évaluation en cosmétique ? Typology Paris [En ligne]. 3 nov 2022 [cité le 24 mai 2026]; Disponible: <https://www.typology.com/carnet/tolerance-d-un-produit-comment-est-il-evalue>
2. Saleh K, Guigon P. Caractérisation et analyse des poudres - Propriétés comportementales des solides divisés. Formulation. Editions Techniques de l'ingenieur; mars 2009;16. 10.51257/a-v1-j2252
3. ISO 14644-4:2022, Salles propres et environnements maîtrisés apparentés. 2^e éd. 2022.
4. ISO 14644-1:2015, Salles propres et environnements maîtrisés apparentés. 2^e éd. 2015.
5. Ph. Eur. 11.3. Préparation des formes semi-solides pour application cutanée (07/2021:0132).
6. Bolzinger MA, Briançon S, Chevalier Y, Million ME. Systèmes pâteux ou préparations semi-solides. Médicam Prod Pharm. Editions Techniques de l'ingenieur; mars 2023; 10.51257/a-v2-pha2016
7. UNESS [En ligne]. Wouessi Djewe D. Formes galéniques administrées par voie cutanée; 2012 2011. Disponible: https://archives.uness.fr/sites/unf3s/media/paces/Grenoble_1112/wouessi_djewe_denis/wouessi_djewe_denis_p07/wouessi_djewe_denis_p07.pdf
8. Règlement établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments [En ligne]. Règlement (CE) 31 mars 2004. Disponible: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX%3A32004R0726&qid=1702991404449>
9. Règlement relatif aux produits cosmétiques [En ligne]. Règlement (CE) 30 nov 2009. Disponible: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/ALL/?uri=celex%3A32009R1223>
10. ANSM [En ligne]. Nos missions - Organiser les vigilances; [cité le 19 juill 2025]. Disponible: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/nos-missions/assurer-la-securite-des-produits-de-sante/p/organiser-les-vigilances>

11. Autres produits et substances pharmaceutiques réglementés [En ligne]. Article 26 févr 2014. Disponible: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGISCTA000006171374>
12. Produits pharmaceutiques [En ligne]. Article 23 mars 2022. Disponible: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000045404922
13. Arrêté du 30 juin 2000 fixant la liste des catégories des produits cosmétiques [En ligne]. Article du code de la santé publique 12 juill 2000. Disponible: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/LEGITEXT000005629650>
14. Journal officiel n° L 262 p. 0169 - 0200 [En ligne]. Directive 76/768/CEE du Conseil; 27 sept 1976 [cité le 19 juill 2025]. Disponible: <https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/1976/768/oj/eng>
15. Arrêté du 27 décembre 2000 fixant le contenu du dossier de demande de dérogation à l'inscription d'un ou de plusieurs ingrédients sur l'étiquetage des produits cosmétiques. Code de la santé publique 9 janv 2001.
16. Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication. ANSM [En ligne]. [cité le 23 mai 2025]. Disponible: <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/20/2019-guide-bpf-mai-2019-3.pdf>
17. Ph. Eur. 2.9.20. Contamination particulière : particules visibles (01/2020:20920).
18. Tréhel C. Thèse sur la gestion du risque de contamination croisée en industrie pharmaceutique. Bordeaux : U.F.R des Sciences Pharmaceutiques; 2015.
19. Création de Nestlé Skin Health après rachat des parts de l'Oréal dans Galderma - Anti Age Magazine. Anti-Age Magazine [En ligne]. 12 févr 2014 [cité le 8 nov 2025]; Disponible: <https://www.anti-age-magazine.com/creation-de-nestle-skin-health-apres-rachat-des-parts-de-loreal-dans-galderma/>
20. Galderma.com [En ligne]. Investors | Galderma; 2026 [cité le 8 nov 2025]. Disponible: <https://investors.galderma.com/investors/>
21. USP 35 General Information 1116 Aseptic processing environments [En ligne]. [cité le 6 juill 2025]. Disponible: https://dcvmn.org/wp-content/uploads/2016/03/usp_1116_em_for_aseptic_processing_3_.pdf

22. Imlab [En ligne]. Aide à la sélection du bon agitateur ou homogénéisateur; 27 juin 2023 [cité le 10 janv 2026]. Disponible: <https://www.imlab.eu/fr/actualites/aide-a-la-selection-du-bon-agitateur-ou-homogeneisateur/>
23. ZONESUN Technology Limited - Packing Machine Manufacturer [En ligne]. Qu'est-ce que le réservoir de mélange et comment choisir un navire de mélange; 30 déc 2023 [cité le 10 janv 2026]. Disponible: <https://www.zonesuntech.com/fr/blogs/news/what-is-mixing-tank-and-how-to-choose-a-mixing-vessel>
24. Ressources Unisciel [En ligne]. Dupasquier ML, Nazari A, Fontaine-Vive F, Fernandez X, Golebiowski J. Formulation cosmétique, les émulsions; [cité le 10 janv 2026]. Disponible: https://ressources.unisciel.fr/formulation_cosmetique/co/1-1.html
25. Ronchail G, Petit JM. Caractéristiques d'explosivité de poussières industrielles. Cah Notes Doc - Hygiène Sécurité Trav. Institut national de l'environnement industriel et des risques; 1998;(170).
26. Lavagna M. Comment définir la sécurité des ingrédients cosmétiques ? Typology Paris [En ligne]. 8 oct 2024 [cité le 25 mai 2026]; Disponible: <https://www.typology.com/carnet/comment-est-evaluee-la-securite-des-ingredients-cosmetiques>
27. FDA [En ligne]. FDA Authority Over Cosmetics: How Cosmetics Are Not FDA-Approved, but Are FDA-Regulated; 18 nov 2025 [cité le 20 juill 2025]. Disponible: <https://www.fda.gov/cosmetics/cosmetics-laws-regulations/fda-authority-over-cosmetics-how-cosmetics-are-not-fda-approved-are-fda-regulated>
28. Bruker [En ligne]. Guide de la spectroscopie IRTF; [cité le 12 oct 2025]. Disponible: <https://www.bruker.com/fr/products-and-solutions/infrared-and-raman/ft-ir-routine-spectrometer/what-is-ft-ir-spectroscopy.html>
29. Silverstein RM, Webster FX, Kiemle DJ, Bryce DL. Spectrometric Identification of Organic Compounds. 8ème. Wiley; 2014. 464 p.
30. Spectroscopie. Dans: Larousse [En ligne]. [cité le 12 oct 2025]. Disponible: <https://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/spectroscopie/93309>
31. Perkin Elmer [En ligne]. FT-IR Spectroscopy - Attenuated Total Reflectance (ATR); 2005 [cité le 12 oct 2025]. Disponible:

<https://diverdi.colostate.edu/C431/experiments/infrared%20spectroscopy%20-%20transmission%20and%20attenuated%20total%20reflectance/references/ATR%20-%20Perkin%20Elmer.pdf>

32. Perkin Elmer [En ligne]. Spectromètre Spectrum Two FT-IR; [cité le 16 juin 2025]. Disponible: <https://shop.perkinelmer.com/fr/product/L160000A>
33. CCDMD, Spirex (Spectre infrarouge expert) [En ligne]. Régions IR; 2010 [cité le 17 oct 2025]. Disponible: <https://spirex.ccdmd.qc.ca/documentation/Regions.pdf>
34. Ph. Eur. 2.2.24. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (01/2021:20224).
35. Yeo YG, Park HH, Lee CS. A study on the characteristics of a rubber blend of fluorocarbon rubber and hydrogenated nitrile rubber. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*. 25 sept 2013;1540-8. 10.1016/j.jiec.2013.01.021
36. Tang G, Hu Y, Song L. Study on the Flammability and Thermal Degradation of a Novel Intumescent Flame Retardant EPDM Composite. *Procedia Engineering*. 31 Déc 2013. 62. 10.1016/j.proeng.2013.08.078
37. Table de fréquences caractéristiques en IR.pdf [En ligne]. [cité le 15 août 2025]. Disponible: <https://lmspn.uqam.ca/fichiers/tablesir.pdf>
38. Documents-formation-spectroscopies.pdf [En ligne]. [cité le 15 août 2025]. Disponible: <https://phychim.ac-versailles.fr/IMG/pdf/Documents-formation-spectroscopies.pdf>

ANNEXES

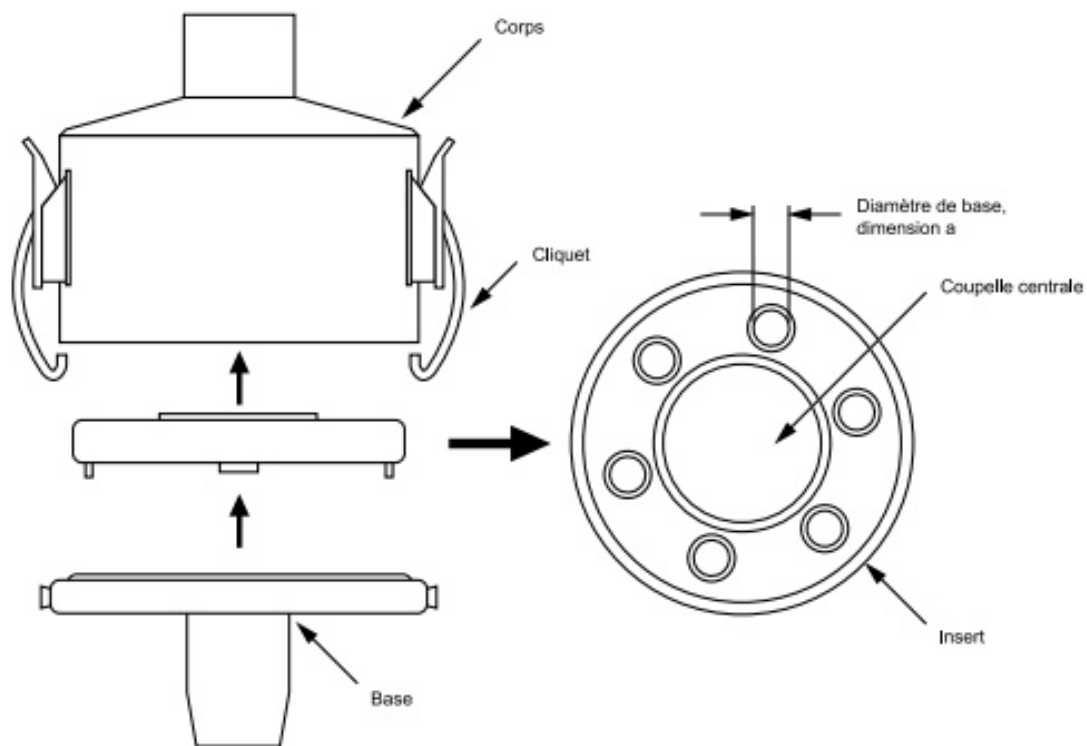


Figure 2.9.18.-15. – Appareil E : configuration du pré-séparateur

Annexe 1 : Ph. Eur. 2.9.19 et 2.9.20 - Contamination particulaire : particules visibles et non visibles (partie 1)

Tableau 2.9.18.-9. – Méthode de calcul pour l'appareil E.
Utilisez $q = (60/Q)^x$ où Q est le débit utilisé, en litres par minute,
et x est donné dans le tableau

01/2021:20919



Diamètre de coupure (µm)	x	Masse de substance active déposée par décharge	Masse cumulée de substance active déposée par décharge	Fraction cumulée de substance active (pour cent)
$d_7 = 0,34 \times q$	0,67	masse recueillie dans le CMO ou le filtre terminal, m_7	$c_7 = m_7$	$F_7 = (c_7/c) \times 100$
$d_6 = 0,55 \times q$	0,60	masse recueillie à l'étage 7, m_7	$c_6 = c_7 + m_7$	$F_6 = (c_6/c) \times 100$
$d_5 = 0,94 \times q$	0,53	masse recueillie à l'étage 6, m_6	$c_5 = c_6 + m_6$	$F_5 = (c_5/c) \times 100$
$d_4 = 1,66 \times q$	0,47	masse recueillie à l'étage 5, m_5	$c_4 = c_5 + m_5$	$F_4 = (c_4/c) \times 100$
$d_3 = 2,82 \times q$	0,50	masse recueillie à l'étage 4, m_4	$c_3 = c_4 + m_4$	$F_3 = (c_3/c) \times 100$
$d_2 = 4,46 \times q$	0,52	masse recueillie à l'étage 3, m_3	$c_2 = c_3 + m_3$	$F_2 = (c_2/c) \times 100$
$d_1 = 8,06 \times q$	0,54	masse recueillie à l'étage 2, m_2	$c_1 = c_2 + m_2$	$F_1 = (c_1/c) \times 100$
		masse recueillie à l'étage 1, m_1	$c = c_1 + m_1$	100

2.9.19. CONTAMINATION PARTICULAIRE : PARTICULES NON VISIBLES⁽⁹⁾

La contamination particulaire des préparations injectables et des préparations pour perfusion est la présence non intentionnelle, dans ces préparations, de substances non dissoutes, mobiles, autres que des bulles de gaz. Cette contamination peut provenir de sources diverses et, quel qu'en soit le type, doit être réduite autant que possible. Le niveau de contamination particulaire des préparations parentérales doit être contrôlé.

Deux méthodes sont spécifiées ci-après pour la détermination de la contamination particulaire : Méthode 1 (comptage des particules par blocage de la lumière) et Méthode 2 (comptage des particules par microscopie). La Méthode 1 est à utiliser de préférence pour la recherche des particules non visibles dans les préparations injectables et les préparations pour perfusion. Il peut cependant être nécessaire, dans certains cas, de procéder successivement au comptage par blocage de la lumière puis par microscopie pour pouvoir déterminer si la préparation est conforme aux exigences.

La recherche des particules non visibles par l'une et/ou l'autre de ces méthodes n'est pas possible pour toutes les préparations parentérales. Lorsque la Méthode 1 n'est pas applicable, par exemple dans le cas des préparations à faible limpidité ou à forte viscosité, l'essai est réalisé selon la Méthode 2 (cas des émulsions, colloïdes et préparations liposomales). De même, dans le cas des préparations susceptibles de former des bulles d'air ou de gaz lors de leur passage dans le détecteur, il peut

(9) Ce chapitre a fait l'objet du processus d'harmonisation des pharmacopées. Voir chapitre 5.8. Harmonisation des pharmacopées.

Annexe 2 : Ph. Eur. 2.9.19 et 2.9.20 - Contamination particulaire : particules visibles et non visibles (partie 2)

être nécessaire d'apporter des précautions particulières à la préparation des échantillons et/ou de procéder au comptage des particules par microscopie. Si la viscosité de la préparation à examiner interdit l'examen par l'une et l'autre méthode, une dilution quantitative avec un diluant approprié, exempt de particules, peut être effectuée afin de réduire la viscosité jusqu'à une valeur compatible avec l'analyse.

Les résultats de contamination particulière obtenus pour une unité ou pour un groupe d'unités ne peuvent être extrapolés avec certitude à d'autres unités qui n'ont pas été testées. Par conséquent, il convient de mettre au point des plans d'échantillonnage statistiquement fondés si l'on veut tirer des conclusions valides des données observées pour déterminer le degré de contamination particulière dans un grand groupe d'unités.

MÉTHODE 1. COMPTAGE DES PARTICULES PAR BLOCAGE DE LA LUMIÈRE

Utilisez un appareil approprié, basé sur le principe de l'interception d'un rayon lumineux, permettant la détermination automatique de la taille des particules et le nombre de celles-ci par classe de taille.

L'appareil est étalonné à l'aide de matériaux de référence certifiés appropriés constitués de dispersions de particules sphériques de tailles connues comprises entre 10 µm et 25 µm. Ces particules de référence sont dispersées dans de l'eau exempte de particules R. Il faut veiller à éviter leur agglomération lors de la dispersion.

Précautions générales

Effectuez l'essai dans des conditions limitant la contamination particulière, de préférence dans une enceinte à flux laminaire.

Lavez très soigneusement la verrerie et le dispositif de filtration utilisés, à l'exception des membranes filtrantes, avec une solution détergente chaude, puis rincez abondamment à l'eau pour éliminer toute trace de solution détergente. Immédiatement avant utilisation, rincez l'équipement de haut en bas, extérieur puis intérieur, avec de l'eau exempte de particules R.

Veillez à ne pas introduire des bulles d'air dans la préparation à examiner, spécialement lors du transfert de fractions de la préparation dans le récipient dans lequel la détermination est réalisée.

Afin de vérifier que l'environnement est approprié à l'essai, que la verrerie est correctement nettoyée et que l'eau utilisée est exempte de particules, effectuez l'essai suivant : déterminez la contamination particulière de 5 échantillons d'eau exempte de particules R, de 5 mL chacun, en suivant le mode opératoire décrit ci-dessous. Si le nombre de particules de 10 µm ou plus est supérieur à 25 pour les 25 mL réunis, les précautions prises pour l'essai ne sont pas suffisantes et les étapes préparatoires doivent être répétées jusqu'à ce que l'environnement, la verrerie et l'eau soient appropriés à l'essai.

Mode opératoire

Mélangez le contenu de l'échantillon en retournant lentement le récipient 20 fois de suite. Ôtez avec précaution, si nécessaire, le dispositif de scellage. Nettoyez la surface externe de l'ouverture du récipient à l'aide d'un jet d'eau exempte de particules R et ouvrez le récipient en évitant toute contamination du contenu. Éliminez les bulles de gaz par un moyen approprié, par exemple en laissant reposer l'échantillon pendant 2 min ou en traitant aux ultrasons.

Dans le cas des préparations parentérales de grand volume, l'essai est effectué sur des unités de prise. Dans le cas des préparations parentérales de petit volume ayant un volume inférieur à 25 mL, le contenu de 10 unités ou plus est collecté dans un récipient nettoyé, de façon à obtenir un volume d'au minimum 25 mL ; dans certains cas justifiés et autorisés, la solution à examiner peut être préparée en mélangeant le

contenu d'un nombre approprié d'unités et en complétant à 25 mL avec de l'eau exempte de particules R, ou avec un solvant approprié exempt de contamination particulière lorsque l'eau exempte de particules R ne convient pas. Les préparations parentérales de petit volume ayant un volume supérieur ou égal à 25 mL peuvent être examinées individuellement.

Dans le cas des poudres pour administration parentérale, reconstituez la préparation avec de l'eau exempte de particules R, ou avec un solvant approprié exempt de contamination particulière lorsque l'eau exempte de particules R ne convient pas.

Le nombre d'échantillons examinés doit être suffisant pour permettre une évaluation statistiquement valide. Dans le cas des préparations parentérales de grand volume ou des préparations parentérales de petit volume ayant un volume supérieur ou égal à 25 mL, il est admis d'examiner moins de 10 unités, en utilisant un plan d'échantillonnage approprié.

Prélevez 4 fractions de volume supérieur ou égal à 5 mL chacune et déterminez le nombre de particules de taille supérieure ou égale à 10 µm et à 25 µm. Calculez le nombre moyen de particules dans la préparation à examiner sans prendre en compte le résultat obtenu avec la 1^{re} fraction.

Méthode alternative

Cette méthode est destinée à améliorer l'applicabilité de l'essai aux préparations biologiques. Elle peut toutefois être utilisée pour tout type de préparation.

Nettoyez la surface externe du ou des récipients à l'aide d'un jet d'eau exempte de particules R, en veillant à éviter toute contamination du contenu. L'examen des échantillons s'effectue dans les conditions d'administration de la préparation indiquées dans la notice d'utilisation (par exemple, dans le cas d'une seringue, après expulsion du contenu).

Pour les préparations parentérales de volume suffisant (permettant d'opérer facilement), la réalisation de l'essai sur des unités individuelles est souvent l'approche privilégiée.

Pour les préparations parentérales de volume insuffisant, prenez un nombre approprié d'unités, homogénéisez-les soigneusement le contenu, puis collectez-le dans un nouveau récipient de façon à obtenir le volume requis pour un essai, compte tenu de la capacité de l'instrument et des propriétés de l'échantillon.

Dans le cas des poudres pour administration parentérale, reconstituez la préparation avec de l'eau exempte de particules R, ou avec un solvant approprié exempt de particules lorsque l'eau exempte de particules R ne convient pas.

Éliminez les bulles de gaz par un moyen approprié, par exemple en laissant reposer l'échantillon, en appliquant un vide modéré ou en traitant aux ultrasons. Il est recommandé de ne pas traiter aux ultrasons les préparations contenant des protéines.

Le nombre d'échantillons examinés doit être suffisant pour permettre une évaluation statistiquement valide. Dans tous les cas, qu'il s'agisse de préparations parentérales de grand ou de petit volume, il faut disposer pour l'analyse d'un volume d'échantillon approprié, mais il est admis d'effectuer l'essai sur des unités individuelles, en utilisant un plan d'échantillonnage statistiquement fondé.

Prélevez 4 fractions de volume sensiblement égal (typiquement 5 mL chacune) et déterminez le nombre de particules de taille supérieure ou égale à 10 µm et à 25 µm dans chaque fraction. Calculez le nombre moyen de particules dans la préparation à examiner sans prendre en compte le résultat obtenu avec la 1^{re} fraction. L'essai peut également porter sur des volumes inférieurs à 5 mL sous réserve d'une justification appropriée. En général, pour les préparations parentérales dont le volume est insuffisant (par exemple inférieur à 25 mL), il peut être acceptable d'effectuer l'essai avec un volume de 1 mL à 5 mL si l'instrument le permet.

Evaluation

Dans le cas des préparations conditionnées en récipients de contenance nominale supérieure à 100 mL, appliquez les critères d'essai 1.A.

Dans le cas des préparations conditionnées en récipients de contenance nominale inférieure à 100 mL, appliquez les critères d'essai 1.B.

◆ Dans le cas des préparations conditionnées en récipients de contenance nominale égale à 100 mL, appliquez les critères d'essai 1.B.◆

Si le nombre moyen de particules dépasse les limites, procédez au comptage des particules par microscopie.

Essai 1.A – Solutions pour perfusion et solutions injectables conditionnées en récipients de contenance nominale supérieure à 100 mL

La préparation satisfait à l'essai si le nombre moyen de particules présentes dans les unités examinées n'est pas supérieur à 25 par millilitre pour les particules de taille supérieure ou égale à 10 µm, et à 3 par millilitre pour les particules de taille supérieure ou égale à 25 µm.

Essai 1.B – Solutions pour perfusion ou solutions injectables conditionnées en récipients de contenance nominale inférieure à 100 mL

La préparation satisfait à l'essai si le nombre moyen de particules présentes dans les unités examinées n'est pas supérieur à 6000 par récipient pour les particules de taille supérieure ou égale à 10 µm, et à 600 par récipient pour les particules de taille supérieure ou égale à 25 µm.

MÉTHODE 2. COMPTAGE DES PARTICULES PAR MICROSCOPIE

Utilisez un microscope binoculaire approprié, un dispositif de filtration pour retenir la contamination particulaire et une membrane filtrante.

Le microscope est équipé d'un micromètre oculaire étalonné à l'aide d'un micromètre objectif, d'une platine à mouvements croisés capable de maintenir et de déplacer la membrane filtrante de façon à permettre l'observation de toute la surface de filtration, de 2 illuminateurs appropriés permettant un éclairage épiscopique et un éclairage oblique, et est ajusté à un grossissement de $100 \times \pm 10$.

Le micromètre oculaire est un réticule circulaire (voir figure 2.9.19.-1.) et comprend un grand cercle divisé en quartiers par des croisées, des cercles de référence noirs et transparents d'un diamètre de 10 µm et de 25 µm à un grossissement de $100 \times$, et une échelle linéaire graduée tous les 10 µm. Il est étalonné à l'aide d'un micromètre objectif certifié par une organisation internationale ou nationale de normalisation. Une erreur relative de ± 2 pour cent sur l'échelle linéaire du réticule est acceptable. Le grand cercle est appelé champ de visée du réticule (GFOV).

2 illuminateurs sont nécessaires, un illuminateur épiscopique pour fond clair, interne au microscope, et un illuminateur auxiliaire externe, avec mise au point réglable, ajustable pour permettre un éclairage oblique réfléchi selon un angle de $10-20^\circ$.

Le dispositif de filtration destiné à retenir la contamination particulaire comprend un support de filtre en verre ou en un autre matériau convenable, une source de veine et une membrane filtrante adéquate.

La membrane filtrante, de dimensions appropriées, est de couleur noire ou gris foncé ; elle est recouverte ou non d'une grille et la taille des pores est inférieure ou égale à 1,0 µm.

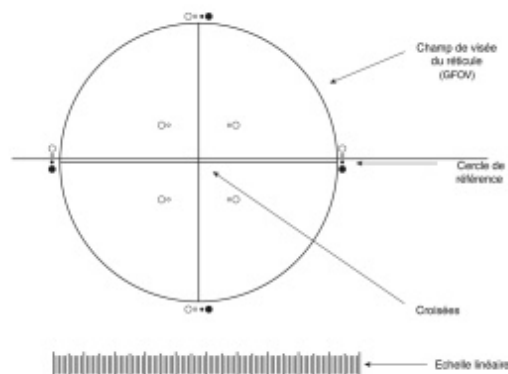


Figure 2.9.19.-1. – Réticule circulaire

Précautions générales

Effectuez l'essai dans des conditions limitant la contamination particulaire, de préférence dans une enceinte à flux laminaire.

Lavez très soigneusement la verrerie et le dispositif de filtration utilisés, à l'exception de la membrane filtrante, avec une solution détergente chaude, puis rincez abondamment à l'eau pour éliminer toute trace de solution détergente. Immédiatement avant utilisation, rincez la membrane filtrante des 2 côtés et l'équipement de haut en bas, extérieur puis intérieur, avec de l'eau exempte de particules R.

Afin de vérifier que l'environnement est approprié à l'essai, que la verrerie et la membrane filtrante sont correctement nettoyées et que l'eau utilisée est exempte de particules, effectuez l'essai suivant : déterminez la contamination particulaire sur un volume de 50 mL d'eau exempte de particules R, en suivant le mode opératoire décrit ci-dessous. Si le nombre de particules décomptées sur la surface de filtration est supérieur à 20 pour les particules de 10 µm ou plus, ou supérieur à 5 pour les particules de 25 µm ou plus, les précautions prises pour l'essai ne sont pas suffisantes et les étapes préparatoires doivent être répétées jusqu'à ce que l'environnement, la verrerie, la membrane filtrante et l'eau soient appropriés à l'essai.

Mode opératoire

Mélangez le contenu de l'échantillon en retournant lentement le récipient 20 fois de suite. Otez avec précaution, si nécessaire, le dispositif de scellage. Nettoyez la surface externe de l'ouverture du récipient à l'aide d'un jet d'eau exempte de particules R et ouvrez le récipient en évitant toute contamination du contenu.

Dans le cas des préparations parentérales de grand volume, l'essai est effectué sur des unités de prise. Dans le cas des préparations parentérales de petit volume ayant un volume inférieur à 25 mL, le contenu de 10 unités ou plus est collecté dans un récipient nettoyé ; dans certains cas justifiés et autorisés, la solution à examiner peut être préparée en mélangeant le contenu d'un nombre approprié d'unités et en complétant à 25 mL avec de l'eau exempte de particules R, ou avec un solvant approprié exempt de contamination particulaire lorsque l'eau exempte de particules R ne convient pas. Les préparations parentérales de petit volume ayant un volume supérieur ou égal à 25 mL peuvent être examinées individuellement.

Dans le cas des poudres pour administration parentérale, reconstituez la préparation avec de l'eau exempte de particules R, ou avec un solvant approprié exempt de contamination particulaire lorsque l'eau exempte de particules R ne convient pas.

Le nombre d'échantillons examinés doit être suffisant pour permettre une évaluation statistiquement valide. Dans le cas des préparations parentérales de grand volume ou des préparations de petit volume ayant un volume supérieur ou égal à 25 mL, il est admis d'examiner moins de 10 unités, en utilisant un plan d'échantillonnage approprié.

Humidifiez l'intérieur du support de filtre muni de la membrane filtrante avec plusieurs millilitres d'eau exempte de particules R. Transvasez dans l'entonnoir de filtration la totalité de l'échantillon à analyser (mélange de prises d'essai ou unité de prise individuelle) et appliquez le vide. Si nécessaire, ajoutez la solution fraction par fraction jusqu'à ce que le volume entier soit filtré. Après la dernière addition, procédez au rinçage des parois intérieures du support de filtre en utilisant un jet d'eau exempte de particules R. Maintenez le vide jusqu'à ce que la surface de la membrane filtrante soit exempte de liquide. Placez le filtre dans une boîte de Pétri et laissez-le sécher à l'air en laissant la boîte légèrement entrouverte. Lorsque le filtre est sec, placez la boîte de Pétri sur la platine du microscope, effectuez un balayage de la membrane filtrante entière sous la lumière réfléchie de l'illuminateur, et comptez le nombre de particules de taille supérieure ou égale à 10 µm et le nombre de particules de taille supérieure ou égale à 25 µm. Il est également possible d'effectuer un comptage partiel et de déterminer par le calcul le nombre total de particules retenues sur l'ensemble du filtre. Calculez le nombre moyen de particules présentes dans la préparation à examiner.

Pour déterminer la taille des particules à l'aide du réticule circulaire, transformez mentalement l'image de chaque particule en un cercle, puis comparez-la aux cercles de référence du réticule de 10 µm et de 25 µm. Ainsi, les particules gardent leur position initiale à l'intérieur du champ de visée du réticule et ne sont pas superposées aux cercles de référence pour les besoins de la comparaison. Le diamètre intérieur des cercles de référence transparents du réticule est utilisé pour déterminer la taille des particules blanches et transparentes, tandis que la taille des particules sombres est déterminée à l'aide du diamètre extérieur des cercles de référence noirs et opaques du réticule.

En réalisant le comptage des particules au microscope, ne cherchez pas à mesurer ou à dénombrer les matières amorphes, semi-liquides, ou encore morphologiquement indistinctes, qui ressemblent à une tache ou à une zone décolorée de la membrane filtrante. Ces matières présentent un relief faible ou nul et ont un aspect gélatineux ou l'apparence d'un film. L'examen d'un échantillon par la méthode de blocage de la lumière permet dans ce cas de faciliter l'interprétation de l'essai.

◊ Méthode alternative

Cette méthode est destinée à améliorer l'applicabilité de l'essai aux préparations biologiques. Elle peut toutefois être utilisée pour tout type de préparation.

Nettoyez la surface externe du ou des récipients à l'aide d'un jet d'eau exempte de particules R, en veillant à éviter toute contamination du contenu. L'examen des échantillons s'effectue dans les conditions d'administration de la préparation indiquées dans la notice d'utilisation (par exemple, dans le cas d'une seringue, après expulsion de son contenu).

Pour les préparations parentérales de volume suffisant (permettant d'opérer facilement), la réalisation de l'essai sur des unités individuelles est souvent l'approche privilégiée.

Pour les préparations parentérales de volume insuffisant, prenez un nombre approprié d'unités, homogénéisez-en soigneusement le contenu, puis collectez-le dans un nouveau récipient de façon à obtenir le volume de préparation requis pour un essai, compte tenu de la capacité de l'instrument et des propriétés de l'échantillon.

Dans le cas des poudres pour administration parentérale, reconstituez la préparation avec de l'eau exempte de particules R ou avec un solvant approprié exempt de particules lorsque l'eau exempte de particules R ne convient pas.

Le nombre d'échantillons examinés doit être suffisant pour permettre une évaluation statistiquement valide. Dans tous les cas, qu'il s'agisse de préparations parentérales de grand ou de petit volume, il faut disposer pour l'analyse d'un volume d'échantillon approprié, mais il est admis d'effectuer l'essai sur des unités individuelles, en utilisant un plan d'échantillonnage statistiquement fondé.

Poursuivez l'essai comme décrit ci-dessus pour la Méthode 2, à partir de « Humidifiez l'intérieur du support de filtre... ».

Evaluation

Dans le cas des préparations conditionnées en récipients de contenance nominale supérieure à 100 mL, appliquez les critères d'essai 2.A.

Dans le cas des préparations conditionnées en récipients de contenance nominale inférieure à 100 mL, appliquez les critères d'essai 2.B.

◆ Dans le cas des préparations conditionnées en récipients de contenance nominale égale à 100 mL, appliquez les critères d'essai 2.B.◆

Essai 2.A – Solutions pour perfusion et solutions injectables conditionnées en récipients de contenance nominale supérieure à 100 mL

La préparation satisfait à l'essai si le nombre moyen de particules présentes dans les unités examinées n'est pas supérieur à 12 par millilitre pour les particules de taille supérieure ou égale à 10 µm et à 2 par millilitre pour les particules de taille supérieure ou égale à 25 µm.

Essai 2.B – Solutions pour perfusion et solutions injectables conditionnées en récipients de contenance nominale inférieure à 100 mL

La préparation satisfait à l'essai si le nombre moyen de particules présentes dans les unités examinées n'est pas supérieur à 3000 par récipient pour les particules de taille supérieure ou égale à 10 µm et à 300 par récipient pour les particules de taille supérieure ou égale à 25 µm.

01/2020:20920



2.9.20. CONTAMINATION PARTICULAIRE : PARTICULES VISIBLES

La contamination particulière est la présence non intentionnelle de substances non dissoutes et mobiles, autres que des bulles de gaz, dans les préparations liquides. L'objectif de l'essai est de fournir une méthode simple d'évaluation visuelle de la qualité des préparations liquides, après reconstitution si nécessaire, sous l'aspect de la contamination par des particules visibles.

ÉQUIPEMENT

L'équipement (voir figure 2.9.20.-1) se compose d'un poste d'observation comprenant :

- un panneau noir mat (A) de dimensions appropriées, placé en position verticale,
- un panneau blanc antiéblouissant (B) de dimensions appropriées, placé en position verticale à côté du panneau noir,
- un panneau blanc antiéblouissant (C) de dimensions appropriées, placé en position horizontale à côté des panneaux (A) et (B),

- une rampe d'éclairage (D) comportant une source de lumière blanche protégée et un diffuseur appropriés (par exemple une rampe comprenant 2 tubes fluorescents de 13 W, d'une longueur de 525 mm chacun, ou une source à diode électroluminescente (LED) appropriée). L'éclairage au point d'observation est maintenu entre 2000 lux et 3750 lux, bien qu'il puisse être nécessaire d'utiliser un éclairage plus élevé pour les récipients en verre coloré ou en plastique et pour les préparations colorées ou troubles.

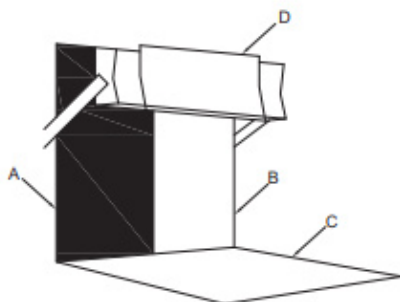


Figure 2.9.20.-1. – Équipement utilisé pour les particules visibles

MODE OPÉRATOIRE

Procédez à une inspection visuelle adéquate du récipient et de son contenu, si nécessaire en décollant les étiquettes : agitez doucement ou renversez avec précaution le récipient, en veillant à éviter la formation de bulles d'air, puis observez-le sans grossissement pendant 5 s environ contre le panneau blanc (B) ; une durée d'observation plus longue peut être nécessaire pour les récipients de verre coloré ou en plastique et pour les préparations colorées ou troubles. Lorsque l'inspection dans le récipient primaire est impossible, la préparation peut être transférée dans un récipient exempt de particules visibles, pour inspection, en prenant les précautions requises pour éviter une contamination pendant le transfert. Répétez l'inspection contre le panneau noir (A). Notez la présence de toute particule visible.



01/2008:20922

2.9.22. TEMPS DE RAMOLLISSEMENT DES SUPPOSITOIRES LIPOPHILES

Cet essai est destiné à déterminer, dans des conditions définies, le temps écoulé jusqu'à ce qu'un suppositoire placé dans l'eau soit suffisamment ramolli pour ne plus offrir de résistance à une charge définie.

APPAREILLAGE A

L'appareil (figure 2.9.22.-1) est constitué par un tube de verre à fond plat d'un diamètre intérieur de 15,5 mm et d'une longueur d'environ 140 mm. Un couvercle amovible de matière plastique, comportant un orifice de 5,2 mm de diamètre, sert de fermeture. L'appareil comprend une tige de 5,0 mm de diamètre, dont l'extrémité inférieure est plus large, avec un diamètre de 12 mm. Sur la face inférieure est fixée une pointe métallique de 2 mm de longueur et de 1 mm de diamètre.

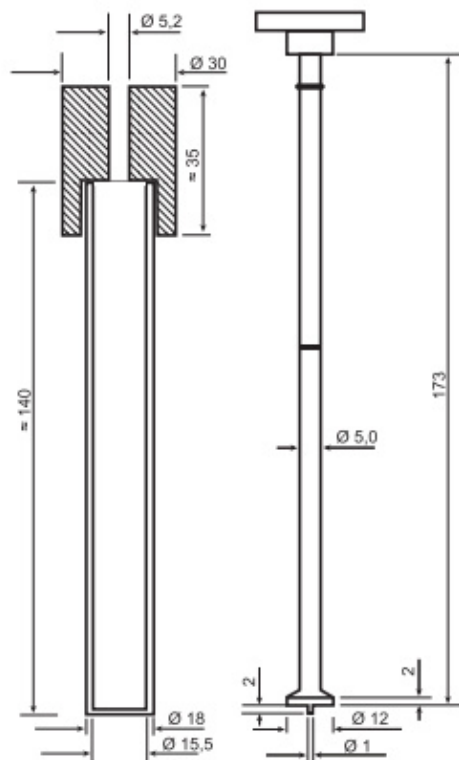


Figure 2.9.22.-1. – Appareillage A de mesure du temps de ramollissement des suppositoires lipophiles

Dimensions en millimètres

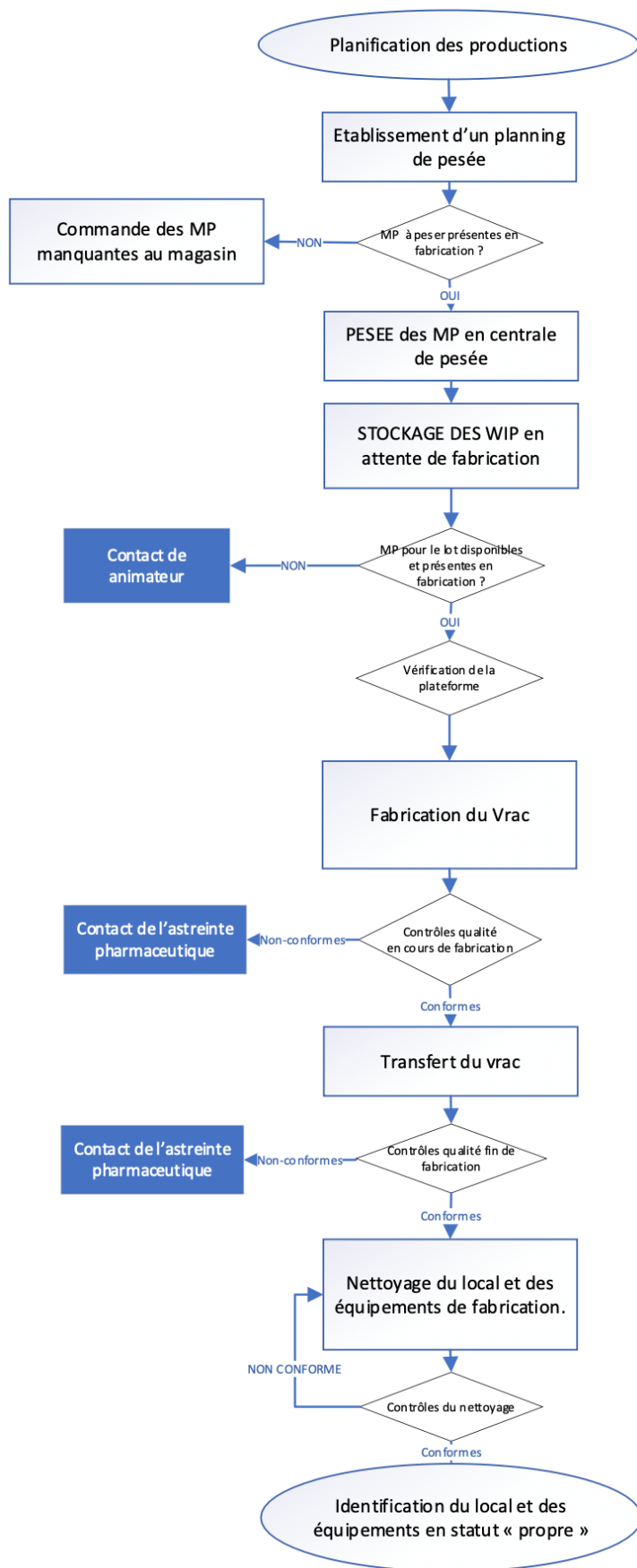
La tige est constituée de 2 parties, une partie inférieure en matière plastique et une partie supérieure en matière plastique ou en métal comportant un disque de charge. Les parties supérieure et inférieure sont, soit solidaires (version manuelle), soit maintenues séparées (version automatisée). Le poids de la tige entière est de $30 \pm 0,4$ g. La partie supérieure de la tige est pourvue d'une bague de repère déplaçable. Lorsque la tige repose sur le fond du tube vide, la bague de repère se trouve à fleur du couvercle en matière plastique.

Mode opératoire. Remplissez le tube de verre de 10 mL d'eau à $36,5 \pm 0,5$ °C. Plongez le tube de verre d'au moins 7 cm dans un bain d'eau thermostaté sans qu'il touche le fond. Disposez un suppositoire, préalablement porté à température ambiante, la pointe en bas dans le tube de verre. Introduisez rapidement la tige dans le tube de verre jusqu'à ce qu'elle touche le suppositoire et ajustez le couvercle (début de la mesure). Mesurez le temps écoulé jusqu'à ce que la tige soit descendue sur le fond du tube et que la bague de repère ait atteint la partie supérieure du couvercle de matière plastique.

APPAREILLAGE B

L'appareil (figure 2.9.22.-2) est constitué par un bain-marie (B) dans lequel est placé un tube intérieur (A), lui-même fermé par un bouchon à son extrémité inférieure. L'appareil comporte un thermomètre et l'un des 2 accessoires suivants :

- une baguette de verre creuse (C1) constituée d'un tube scellé à ses 2 extrémités et comportant un rebord à la base ; la baguette est lestée avec de la grenaille de plomb et sa masse est de $30 \pm 0,4$ g.



Annexe 2 : Logigramme des opérations en fabrication

FICHE D'IDENTIFICATION DE RISQUE		Clef de la fiche : 4
		DOSSIER : P3/11-132
EQUIPEMENT	CLASSEMENT DE LA FICHE	
CABINE DE PESÉE	Catégorie ORI: Organisationnelle	Date d'édition: 17/05/2011
N° de série: N° inconnu	Catégorie risque: Inflammation / Explosion	Date de création: 14/05/2011
Constructeur: AIRFLUX	Règlement: Prévention des explosions sur les lieux de travail: (C. trav; art. R. 232-12-23 à R. 222-12-29, créés par D. no 2002-1553, 24 déc. 2002) (C.	
DESCRIPTION DU RISQUE		Méthode: 5M
Composant: PESÉE DES POUDRES EEX EN CABINE		
Mot Clef:		Référence: TRANSFERT DE SAC
SCENARIO A RISQUE		
Risque de création d'un nuage de fines important lors du transfert de poudres à risque d'explosion (dont certaines d'EMI < 10 mJ) : transfert de sac demandé dans le cadre des aspects qualité pour ne plus avoir de contamination par l'utilisation de sacs fournisseurs .		
CONSEQUENCE(S)		
Risque de création d'une zone 21 sous la forme d'un cylindre descendant jusqu'au sol de rayon R = 1 à 2 m dans la cabine de pesée + augmentation des risques de contamination des opérateurs lors de la manipulation de poudres T ou R40 ou R61 ou R43,R63 ou CMR		
CAUSE(S) POTENTIELLE(S) DU RISQUE		CRITICITE (C0)
- utilisation d'un ustensile (pelle) métallique non relié à la terre		Gravité: Importante Probabilité: Peu probable Occurrence: H
MOYEN(S) DE CONTROLE ACTUEL(S) OU PREVU(S) PAR LE CONSTRUCTEUR		CRITICITE (C1)
Vis-à-vis des risques d'hygiène et de contamination des opérateurs la plus part des poudres seront pesées sous PPS de classe OEB4 (C24100, C24260,C20535,C2050,C20535,C20540,C20530, C22902,C24100)		Gravité: Importante Probabilité: Peu probable Occurrence: H
ORIENTATION(S) VERS SOLUTION(S)		CRITICITE (C2)
Pour éviter un classement de zone 21 et 22 trop important et limiter les risques d'explosion et risques de contamination limiter au maximum les transfert par vidange de sac mais utiliser plutôt des transferts par pelles ou autre dispositif progressif de transfert => dans ce cas, la zone 21 peut être représentée par un cylindre de rayon R = 1m autour de la zone de manipulation (selon EN 60 241-10) .		Gravité: Importante Probabilité: Improbable Occurrence: L
COMMENTAIRE(S)		CRITICITE (C3)
Nota : La manipulation de poudres par déversement de sac risque également de générer également beaucoup de fines et augmentera de manière importante le risque de colmatage des filtres de la cabine de pesée => risque d'augmentation du nombre d'interventions pour le changement des filtres .		Gravité: Probabilité: Occurrence:
Etat de la fiche : Ouvertes	FS :	Rédacteur :

Annexe 3 : Fiche d'identification de risque liée au transfert d'un sac contenant une MP avec des fines

Article 11

Product information file

1. When a cosmetic product is placed on the market, the responsible person shall keep a product information file for it. The product information file shall be kept for a period of ten years following the date on which the last batch of the cosmetic product was placed on the market.
2. The product information file shall contain the following information and data which shall be updated as necessary:
 - (a) a description of the cosmetic product which enables the product information file to be clearly attributed to the cosmetic product;
 - (b) the cosmetic product safety report referred to in Article 10(1);
 - (c) a description of the method of manufacturing and a statement on compliance with good manufacturing practice referred to in Article 8;
 - (d) where justified by the nature or the effect of the cosmetic product, proof of the effect claimed for the cosmetic product;
 - (e) data on any animal testing performed by the manufacturer, his agents or suppliers, relating to the development or safety assessment of the cosmetic product or its ingredients, including any animal testing performed to meet the legislative or regulatory requirements of third countries.
3. The responsible person shall make the product information file readily accessible in electronic or other format at his address indicated on the label to the competent authority of the Member State in which the file is kept.

The information contained in the product information file shall be available in a language which can be easily understood by the competent authorities of the Member State.
4. The requirements provided in paragraphs 1 to 3 of this Article shall also apply to cosmetic products that have been notified under Directive 76/768/EEC.

Annexe 4 : Règlement (CE) n°1223/2009 - Article 11 : Dossier d'information sur le produit

Numéro de nomenclature	Date d'envoi au laboratoire	Famille d'article	Code d'article	Dénomination MP si contenant	Photo du contaminant (intégrer le lien vers le dossier avec les photos)	Code fournisseur de la MP	Nom d'article - Partie de l'article	Matière déclarée par le fournisseur (certificats dans le dossier I)	Description visuelle de l'échantillon	Statut du contaminant	Date de suivi
CO_C21702_SachePEBlanc	15/05/2025	Contenant	C21702	CETYL ALCOHOL EP	Documents associés au tableau\F. Photos des prélèvements\CO_C21702_SachePEBlanc.JPG	BASF PRD 30554718 / ART 50253459	Sache PE blanc	Polyéthylène	Taille : NA Aspect : ☐ texturé ☐ lisse ☐ rugueux ☐ souple ☐ rigide Couleur : ☐ transparente ☐ opaque ☐ couleur (préciser) : blanc	Analyse terminée	19/05/2025
CO_C21900_SachePEBlanc	15/05/2025	Contenant	C21900	CIRE AE	Documents associés au tableau\F. Photos des prélèvements\CO_C21900_SachePEBlanc.JPG	V200024	Sache PE blanc	Polyéthylène	Taille : NA Aspect : ☐ texturé ☐ lisse ☐ rugueux ☐ souple ☐ rigide Couleur : ☐ transparente ☐ opaque ☐ couleur (préciser) : blanc	Analyse terminée	19/05/2025
CO_C23350_SacheContactProduit	15/05/2025	Contenant	C23350	ETHYLHEXYL TRIAZONE	Documents associés au tableau\F. Photos des prélèvements\CO_C23350_SacheContactProduit.JPG	V202896	Sache contact produit	Polyéthylène	Taille : NA Aspect : ☐ texturé ☐ lisse ☐ rugueux ☐ souple ☐ rigide Couleur : ☐ transparente ☐ opaque ☐ couleur (préciser) :	Analyse terminée	19/05/2025
CO_C23350_SacheExterne	15/05/2025	Contenant	C23350	ETHYLHEXYL TRIAZONE	Documents associés au tableau\F. Photos des prélèvements\CO_C23350_SacheExterne.JPG	V202896	Sache externe	Polyéthylène	Taille : NA Aspect : ☐ texturé ☐ lisse ☐ rugueux ☐ souple ☐ rigide Couleur : ☐ transparente ☐ opaque ☐ couleur (préciser) :	Analyse terminée	19/05/2025
CO_C3901221_SacheContactProduit	15/05/2025	Contenant	C3901221	LECITHIN TYPE I	Documents associés au tableau\F. Photos des prélèvements\CO_C3901221_SacheContactProduit.JPG	V202964	Sache contact produit	Polyéthylène basse densité	Taille : NA Aspect : ☐ texturé ☐ lisse ☐ rugueux ☐ souple ☐ rigide Couleur : ☐ transparente ☐ opaque ☐ couleur (préciser) :	Analyse terminée	19/05/2025
CO_C3901221_SacheExterne	15/05/2025	Contenant	C3901221	LECITHIN TYPE I	Documents associés au tableau\F. Photos des prélèvements\CO_C3901221_SacheExterne.JPG	V202964	Sache externe	Polyéthylène basse densité	Taille : NA Aspect : ☐ texturé ☐ lisse ☐ rugueux ☐ souple ☐ rigide Couleur : ☐ transparente ☐ opaque ☐ couleur (préciser) :	Analyse terminée	19/05/2025
CO_CC20112_MoyenneSacheTransparente	29/04/2025	Contenant	CC20112	NA	P:\COMMUN\Production\1. FABRICATION\@Stagiaire_Camille\13 CONTAtèque\travail\chloé\Documents associés au tableau\F. Photos des prélèvements\CO_CC20112_MoyenneSacheTransparente.JPG	HP-11999 – 100602210004	Moyenne sache transparente	Polyéthylène basse densité	Taille : NA Aspect : ☐ texturé ☐ lisse ☐ rugueux ☐ souple ☐ rigide Couleur : ☐ transparente ☐ opaque ☐ couleur (préciser) : Incolore	Analyse terminée	19/05/2025
CO_CC20115_GrandeSacheTransparente	29/04/2025	Contenant	CC20115	NA	P:\COMMUN\Production\1. FABRICATION\@Stagiaire_Camille\13 CONTAtèque\travail\chloé\Documents associés au tableau\F. Photos des prélèvements\CO_CC20115_GrandeSacheTransparente.JPG	HP-11007 – 100602210001	Grande sache transparente	Polyéthylène basse densité	Taille : NA Aspect : ☐ texturé ☐ lisse ☐ rugueux ☐ souple ☐ rigide Couleur : ☐ transparente ☐ opaque ☐ couleur (préciser) : Incolore	Analyse terminée	19/05/2025

Annexe 5 : Catalogue de contaminants en fabrication (partie 1)

Numéro de nomenclature	Date d'envoi au laboratoire	Famille d'article	Code d'article	Dénomination MP si contenant	Photo du contaminant (intégrer le lien vers le dossier avec les photos)	Code fournisseur de la MP	Nom d'article - Partie de l'article	Matière déclarée par le fournisseur (certificats dans le dossier I)	Description visuelle de l'échantillon	Statut du contaminant	Date de suivi
US_CC20123_RilsanTransparent	29/04/2025	Ustensile	CC20123	NA	P:\COMMUN\Production\1. FABRICATION\@Stagiaire Camille\13 CONTAthèque\travail chloé\Documents associés au tableau\F. Photos des prélèvements\US_CC20123_RilsanTransparent.JPG	Inconnu	Rilsan Transparent	Polyamide 6.6	Taille : 250 mm x 65 mm Aspect : ☐ texturé ☐ lisse ☐ rugueux ☐ souple ☐ rigide Couleur : ☐ transparente ☐ opaque ☐ couleur (préciser) : blanchâtre	Analyse terminée	19/05/2025
CO_CC20140_PetiteSacheTransparente	29/04/2025	Contenant	CC20140	NA	P:\COMMUN\Production\1. FABRICATION\@Stagiaire Camille\13 CONTAthèque\travail chloé\Documents associés au tableau\F. Photos des prélèvements\CO_CC20140_PetiteSacheTransparente.JPG	HP-11999 – 100602210002	Petite sachet transparente	Polyéthylène basse densité	Taille : NA Aspect : ☐ texturé ☐ lisse ☐ rugueux ☐ souple ☐ rigide Couleur : ☐ transparente ☐ opaque ☐ couleur (préciser) : incolore à blanchâtre	Analyse terminée	19/05/2025
CO_C21700_SachePEBlanc	15/05/2025	Contenant	C21700	CETLIQUE ALCOOL	Documents associés au tableau\F. Photos des prélèvements\CO_C21700_SachePEBlanc.JPG	V203138	Sache PE blanc	Polyéthylène	Taille : NA Aspect : ☐ texturé ☐ lisse ☐ rugueux ☐ souple ☐ rigide Couleur : ☐ transparente ☐ opaque ☐ couleur (préciser) : sachet blanc avec des pictogrammes noirs	Analyse terminée	20/05/2025
CO_C28300_SacheCouchePapier	15/05/2025	Contenant	C28300	STEARIQUE ACIDE	Documents associés au tableau\F. Photos des prélèvements\CO_C28300_SacheCouchePapier.JPG	V202836	Sache couche papier (externe)	Papier kraft	Taille : NA Aspect : ☐ texturé ☐ lisse ☐ rugueux ☐ souple ☐ rigide Couleur : ☐ transparente ☐ opaque ☐ couleur (préciser) : beige cartonné	Analyse terminée	20/05/2025
CO_C28300_FilSacheDoubleCouche	15/05/2025	Contenant	C28300	STEARIQUE ACIDE	Documents associés au tableau\F. Photos des prélèvements\CO_C28300_FilSacheDoubleCouche.JPG	V202836	Fil Sachet double couche	Inconnu	Taille : NA Aspect : ☐ texturé ☐ lisse ☐ rugueux ☐ souple ☐ rigide Couleur : ☐ transparente ☐ opaque ☐ couleur (préciser) : blanc	Analyse terminée	20/05/2025
CO_C26710_SacheCouchePapier	29/04/2025	Contenant	C26710	PEG 40 STEARATE	P:\COMMUN\Production\1. FABRICATION\@Stagiaire Camille\13 CONTAthèque\travail chloé\Documents associés au tableau\F. Photos des prélèvements\CO_C26710_SacheCouchePapier.JPG	V200025	Sache couche papier (externe)	Papier kraft	Taille : NA Aspect : ☐ texturé ☐ lisse ☐ rugueux ☐ souple ☐ rigide Couleur : ☐ transparente ☐ opaque ☐ couleur (préciser) : beige cartonné	Analyse terminée	20/05/2025
CO_C26710_SacheCoucheTransparente	29/04/2025	Contenant	C26710	PEG 40 STEARATE	Documents associés au tableau\F. Photos des prélèvements\CO_C26710_SacheCoucheTransparente.JPG	V200026	Sache couche transparente (interne)	Polyéthylène	Taille : NA Aspect : ☐ texturé ☐ lisse ☐ rugueux ☐ souple ☐ rigide Couleur : ☐ transparente ☐ opaque ☐ couleur (préciser) : blanc	Analyse terminée	20/05/2025
CO_C28350_SachePEBlanc	29/04/2025	Contenant	C28350	STEARLIQUE ALCOOL	P:\COMMUN\Production\1. FABRICATION\@Stagiaire Camille\13 CONTAthèque\travail chloé\Documents associés au tableau\F. Photos des prélèvements\CO_C28350_SachePEBlanc.JPG	V203138	Sache PE blanc	Polyéthylène	Taille : NA Aspect : ☐ texturé ☐ lisse ☐ rugueux ☐ souple ☐ rigide Couleur : ☐ transparente ☐ opaque ☐ couleur (préciser) : blanc	Analyse terminée	20/05/2025

Annexe 5 : Catalogue de contaminants en fabrication (partie 2)

Numéro de nomenclature	Date d'envoi au laboratoire	Famille d'article	Code d'article	Dénomination MP si contenant	Photo du contaminant (intégrer le lien vers le dossier avec les photos)	Code fournisseur de la MP	Nom d'article - Partie de l'article	Matière déclarée par le fournisseur (certificats dans le dossier I)	Description visuelle de l'échantillon	Statut du contaminant	Date de suivi
AU_C20000_EauPurifiée	23/05/2025	Autre	C20000	NA	NA	NA	Eau Purifiée	NA	Taille : NA Aspect : ☐ texturé ☐ lisse ☐ rugueux ☐ souple ☐ rigide ☐ liquide Couleur : ☐ transparente ☐ opaque ☐ couleur (préciser) : liquide incolore limpide	Analyse terminée	23/05/2025
AU_NA_CIP72_Pure A renommer ds spectro : AU_CC20131_CIP72_LiquidePure	23/05/2025	Autre	CC20131	NA	Documents associés au tableau\F. Photos des prélèvements\AU_CC20131_CIP72_LiquidePure.JPG	NA	CIP72 Liquide Pure	NA	Taille : NA Aspect : ☐ texturé ☐ lisse ☐ rugueux ☐ souple ☐ rigide ☐ liquide Couleur : ☐ transparente ☐ opaque ☐ couleur (préciser) : liquide incolore limpide	En cours d'analyse	23/05/2025
AU_NA_CIP90_Pure A renommer ds spectro : AU_CC20164_CIP90_LiquidePure	23/05/2025	Autre	CC20164	NA	Documents associés au tableau\F. Photos des prélèvements\AU_CC20164_CIP90_LiquidePure.JPG	NA	CIP90 Liquide Pure	NA	Taille : NA Aspect : ☐ texturé ☐ lisse ☐ rugueux ☐ souple ☐ rigide ☐ liquide Couleur : ☐ transparente ☐ opaque ☐ couleur (préciser) : liquide Jaune limpide	En cours d'analyse	23/05/2025
AU_NA_CIP92_Pure A renommer ds spectro : AU_CC20133_CIP92_LiquidePure	23/05/2025	Autre	CC20133	NA	Documents associés au tableau\F. Photos des prélèvements\AU_CC20133_CIP92_LiquidePure.JPG	NA	CIP92 Liquide Pure	NA	Taille : NA Aspect : ☐ texturé ☐ lisse ☐ rugueux ☐ souple ☐ rigide ☐ liquide Couleur : ☐ transparente ☐ opaque ☐ couleur (préciser) : liquide Jaune limpide	En cours d'analyse	23/05/2025
AU_NA_CIP72_Sec_Solide A renommer ds spectro : AU_CC20131_CIP72_LiquideSeche	23/05/2025	Autre	CC20131	NA	Documents associés au tableau\F. Photos des prélèvements\AU_CC20131_CIP72_LiquideSeche.JPG	NA	CIP72 Liquide Séché	NA	Taille : NA Aspect : ☐ texturé ☐ lisse ☐ rugueux ☐ souple ☐ rigide ☐ liquide Couleur : ☐ transparente ☐ opaque ☐ couleur (préciser) : Solide résineux Jaune limpide	En cours d'analyse	23/05/2025
AU_NA_CIP90_Sec_Pateux A renommer ds spectro : AU_CC20164_CIP90_SecAspectPateux	23/05/2025	Autre	CC20164	NA	Documents associés au tableau\F. Photos des prélèvements\AU_CC20164_CIP90_SecAspectPateux.JPG	NA	CIP90 Sec Aspect Pateux	NA	Taille : NA Aspect : ☐ texturé ☐ lisse ☐ rugueux ☐ souple ☐ rigide ☐ liquide Couleur : ☐ transparente ☐ opaque ☐ couleur (préciser) : Solide pateux Jaune limpide	En cours d'analyse	23/05/2025
AU_NA_CIP92_Sec_Pateux A renommer ds spectro : AU_CC20133_CIP92_SecAspectPateux	23/05/2025	Autre	CC20133	NA	Documents associés au tableau\F. Photos des prélèvements\AU_CC20133_CIP92_SecAspectPateux.JPG	NA	CIP92 Sec Aspect Pateux	NA	Taille : NA Aspect : ☐ texturé ☐ lisse ☐ rugueux ☐ souple ☐ rigide ☐ liquide Couleur : ☐ transparente ☐ opaque ☐ couleur (préciser) : Solide pateux Jaune limpide	En cours d'analyse	23/05/2025
CO_C3900219_SacheTransparente	06/06/2025	Contenant	C3900219	CETYL PHOSPHATE	Documents associés au tableau\F. Photos des prélèvements\CO_C3900219_SacheTransparente.JPG	V200228	Sache transparente	Inconnue Retour fait à Sabrina par le fournisseur, celui ci nous a donné tous les certificats de contact matière mais rien permettant de caractériser la matière en question (certificats de contact dans dossier I - certificats) IR -> semblable au PolyEhtylene	Taille : NA Aspect : ☐ texturé ☐ lisse ☐ rugueux ☐ souple ☐ rigide Couleur : ☐ transparente ☐ opaque ☐ couleur (préciser) :	Analyse terminée	10/06/2025

Annexe 5 : Catalogue de contaminants en fabrication (partie 3)

Numéro de nomenclature	Date d'envoi au laboratoire	Famille d'article	Code d'article	Dénomination MP si contenant	Photo du contaminant (intégrer le lien vers le dossier avec les photos)	Code fournisseur de la MP	Nom d'article - Partie de l'article	Matière déclarée par le fournisseur (certificats dans le dossier I)	Description visuelle de l'échantillon	Statut du contaminant	Date de suivi
CO_CC20126_SachePompeFlux	06/06/2025	Contenant	CC20126	NA	Documents associés au tableau\F. Photos des prélèvements\CO_CC20126_SachePompeFlux.JPG	NA	Sache Pompe Flux	Polyéthylène basse densité	Taille : NA Aspect : ☐ texturé ☐ lisse ☐ rugueux ☐ souple ☐ rigide ☐ liquide Couleur : ☐ transparente ☐ opaque ☐ couleur (préciser) : légèrement blanche	Analyse terminée	10/06/2025
CO_CC20101_SacheTransfertFutsMetalliques	06/06/2025	Contenant	CC20101	NA	Documents associés au tableau\F. Photos des prélèvements\CO_CC20101_SacheTransfertFutsMetalliques.JPG	NA	Sache Transfert Futs Metalliques	Polyéthylène basse densité	Taille : NA Aspect : ☐ texturé ☐ lisse ☐ rugueux ☐ souple ☐ rigide ☐ liquide Couleur : ☐ transparente ☐ opaque ☐ couleur (préciser) :	Analyse terminée	10/06/2025
AU_NA_PochettePlastique	06/06/2025	Autre	NA (commande direct par support prod)	NA	Documents associés au tableau\F. Photos des prélèvements\AU_NA_PochettePlastique.JPG	317.868	Pochette Plastique	Polypropylène	Taille : NA Aspect : ☐ texturé ☐ lisse ☐ rugueux ☐ souple ☐ rigide ☐ liquide Couleur : ☐ transparente ☐ opaque ☐ couleur (préciser) :	Analyse terminée	10/06/2025
AU_NA_LiseréPochettePlastique	06/06/2025	Autre	NA (commande direct par support prod)	NA	Documents associés au tableau\F. Photos des prélèvements\AU_NA_LiseréPochettePlastique.JPG	317.868	Liseré Pochette Plastique	Polypropylène	Taille : NA Aspect : ☐ texturé ☐ lisse ☐ rugueux ☐ souple ☐ extensible ☐ rigide ☐ liquide Couleur : ☐ transparente ☐ opaque ☐ couleur (préciser) : blanc	Analyse terminée	10/06/2025
EQ_10023436_JointVitonEKATO	06/06/2025	Equipement	10023436	NA	Documents associés au tableau\F. Photos des prélèvements\EQ_10023436_JointVitonEKATO.JPG	10023436	Joint Viton EKATO	Viton	Taille : NA Aspect : ☐ texturé ☐ lisse ☐ rugueux ☐ souple ☐ extensible ☐ rigide ☐ liquide Couleur : ☐ transparente ☐ opaque ☐ couleur (préciser) : noir	Analyse terminée	10/06/2025
CO_C28300_SacheCoucheTransparente	15/05/2025	Contenant	C28300	STEARIQUE ACIDE	Documents associés au tableau\F. Photos des prélèvements\CO_C28300_SacheCoucheTransparente.JPG	V202836	Sache couche transparente (interne)	Polyéthylène	Taille : NA Aspect : ☐ texturé ☐ lisse ☐ rugueux ☐ souple ☐ rigide Couleur : ☐ transparente ☐ opaque ☐ couleur (préciser) : blanc	Analyse terminée	10/06/2025
US_70125_Rame	Antérieure au début du projet	Ustensile	70125	NA	Documents associés au tableau\F. Photos des prélèvements\US_70125_Rame.JPG	Ancienne référence actuellement non utilisée en fab 04/06/2025	Rame (bleue)	Polypropylène	Taille : NA Aspect : ☐ texturé ☐ lisse ☐ rugueux ☐ souple ☐ rigide Couleur : ☐ transparente ☐ opaque ☐ couleur (préciser) : Bleu / Film souple car coupé au cutter mais rame rigide	Analyse terminée	NA
EQ_22346_22353_22356_MembraneEPDMekato	Antérieure au début du projet	Equipement	22346 22353	NA	Documents associés au tableau\F. Photos des prélèvements\EQ_22346_22353_22354_MembraneEkatoEPDM.JPG	22346/22353 (codes de la maintenance = codes articles)	Membrane EPDM Ekato pour vanne papillon	EPDM	Taille : NA Aspect : ☐ texturé ☐ lisse ☐ rugueux ☐ souple ☐ rigide Couleur : ☐ transparente ☐ opaque ☐ couleur (préciser) :	Analyse terminée	NA
EQ_C39786_JointToriqueTurbineEkato	Antérieure au début du projet	Equipement	C39786 22356	NA	Documents associés au tableau\F. Photos des prélèvements\EQ_C39786_JointToriqueTurbineEkato.JPG	C39786/22356 (codes de la maintenance = codes articles)	Joint Torique Turbine Ekato	EPDM	Taille : NA Aspect : ☐ texturé ☐ lisse ☐ rugueux ☐ souple ☐ rigide Couleur : ☐ transparente ☐ opaque ☐ couleur (préciser) : Noire	Analyse terminée	NA

Annexe 5 : Catalogue de contaminants en fabrication (partie 4)

Numéro de nomenclature	Date d'envoi au laboratoire	Famille d'article	Code d'article	Dénomination MP si contenant	Photo du contaminant (intégrer le lien vers le dossier avec les photos)	Code fournisseur de la MP	Nom d'article - Partie de l'article	Matière déclarée par le fournisseur (certificats dans le dossier I)	Description visuelle de l'échantillon	Statut du contaminant	Date de suivi
US_CC20052_RilsanRouge	Antérieure au début du projet	Ustensile	CC20052	NA	Documents associés au tableau\F. Photos des prélèvements\US_CC20052_RilsanRouge.JPG	219-932	Rilsan rouge (repositionnable)	Polyamide 6.6 (nylon)	Taille : 270mm x 4,6 mm Aspect : ☐ texturé ☐ lisse ☐ rugueux ☐ souple ☐ rigide Couleur : ☐ transparente ☐ opaque ☐ couleur (préciser) : Rouge / 1 coté lisse et 1 coté avec rainures	Analyse terminée	NA
EQ_CC20146_Filtre150MicronsMetvix-joint	Antérieure au début du projet	Equipement	CC20146	NA	Documents associés au tableau\F. Photos des prélèvements\EQ_CC20146_Filtre150MicronsMetvix-joint.JPG		Filtre 150 microns Metvix - Joint	Inconnu	Taille : NA Aspect : ☐ texturé ☐ lisse ☐ rugueux ☐ souple ☐ rigide Couleur : ☐ transparente ☐ opaque ☐ couleur (préciser) : Noire	Analyse terminée	NA
US_CC20151_PotPrelevement-Corps	Antérieure au début du projet	Ustensile	CC20151	NA	Documents associés au tableau\F. Photos des prélèvements\US_CC20151_PotPrelevement-Corps.JPG	216-1825	Pot de prélèvement - Corps du pot	Polypropylène	Taille : NA Aspect : ☐ texturé ☐ lisse ☐ rugueux ☐ souple ☐ rigide Couleur : ☐ transparente ☐ opaque ☐ couleur (préciser) : Incolore	Analyse terminée	NA
US_CC20151_PotPrelevement-Couvercle	Antérieure au début du projet	Ustensile	CC20151	NA	Documents associés au tableau\F. Photos des prélèvements\US_CC20151_PotPrelevement-Couvercle.JPG	216-1825	Pot de prélèvement - Couvercle rouge	Polyéthylène	Taille : NA Aspect : ☐ texturé ☐ lisse ☐ rugueux ☐ souple ☐ rigide Couleur : ☐ transparente ☐ opaque ☐ couleur (préciser) : Rouge	Analyse terminée	NA
AU_CC20113_RubaliseNoire	28/07/2025	Autre	CC20113	NA	Documents associés au tableau\F. Photos des prélèvements\AU_CC20113_RubaliseNoire.JPG	NA	Rubalise Noire	Cire/résine	Taille : NA Aspect : ☐ texturé ☐ lisse ☐ rugueux ☐ souple ☐ extensible ☐ rigide ☐ liquide Couleur : ☐ transparente ☐ opaque ☐ couleur (préciser) : noir	Analyse terminée	29/08/2025
		Ustensile		NA		MG220	Rilsan noir (non repositionnable)	Polyamide 6,6 (nylon)	Taille : 4,8 x 200 mm Aspect : ☐ texturé ☐ lisse ☐ rugueux (1ère face) ☐ souple (2ème face) ☐ extensible ☐ rigide ☐ liquide Couleur : ☐ transparente ☐ opaque ☐ couleur (préciser) : noir		
EQ_CC20107_CC20103_C20187_JointTransparent-DNS1-DN38-Filtre6000L	28/07/2025	Equipement	CC20107 CC20103 C20187	NA	Documents associés au tableau\F. Photos des prélèvements\EQ_CC20107_CC20103_JointTransparent-DNS1-DN38.JPG	NA	Joint transparent DNS1 - DN38 - filtre 6000L	Silicone	Taille : 51 mm Aspect : ☐ texturé ☐ lisse ☐ rugueux ☐ souple ☐ extensible ☐ rigide ☐ liquide Couleur : ☐ transparente ☐ opaque ☐ couleur (préciser) :	Reçu par le laboratoire	
AU_NA_FeuillardCerclage	28/07/2025	Autre	NA (commande direct fournisseur)	NA	Documents associés au tableau\F. Photos des prélèvements\AU_NA_FeuillardCerclage.JPG	NA	Feuillard pour cerclage	Polyester	Taille : NA Aspect : ☐ texturé ☐ lisse ☐ rugueux ☐ souple ☐ extensible ☐ rigide ☐ liquide Couleur : ☐ transparente ☐ opaque ☐ couleur (préciser) : vert clair	Reçu par le laboratoire	
CO_CC20133_BidonCIP92	28/07/2025	Contenant	CC20133	CIP 92	Documents associés au tableau\F. Photos des prélèvements\CO_CC20133_BidonCIP92.JPG	NA	Bidon CIP 92	Polyéthylène Haute Densité	Taille : NA Aspect : ☐ texturé ☐ lisse ☐ rugueux ☐ souple ☐ extensible ☐ rigide ☐ liquide Couleur : ☐ transparente ☐ opaque ☐ couleur (préciser) : bleu	Reçu par le laboratoire	

Annexe 5 : Catalogue de contaminants en fabrication (partie 5)

Numéro de nomenclature	Date d'envoi au laboratoire	Famille d'article	Code d'article	Dénomination MP si contenant	Photo du contaminant (intégrer le lien vers le dossier avec les photos)	Code fournisseur de la MP	Nom d'article - Partie de l'article	Matière déclarée par le fournisseur (certificats dans le dossier I)	Description visuelle de l'échantillon	Statut du contaminant	Date de suivi
US_CC20197_BecVerseurCIP92	28/07/2025	Ustensile	CC20197	NA	Documents associés au tableau\F. Photos des prélèvements\EQ_CC20197_BecVerseurCIP92.JPG	NA	Bec verseur CIP 92	Polyéthylène Haute Densité	Taille : NA Aspect : ☐ texturé ☐ lisse ☐ rugueux ☐ souple ☐ extensible ☐ rigide ☐ liquide Couleur : ☐ transparente ☐ opaque ☐ couleur (préciser) : rouge	Reçu par le laboratoire	
US_CC20197_BouchonBecVerseurCIP92	28/07/2025	Ustensile	CC20197	NA	Documents associés au tableau\F. Photos des prélèvements\EQ_CC20197_BouchonBecVerseurCIP92.JPG	NA	Bouchon bec verseur CIP 92	Polyéthylène Haute Densité	Taille : NA Aspect : ☐ texturé ☐ lisse ☐ rugueux ☐ souple ☐ extensible ☐ rigide ☐ liquide Couleur : ☐ transparente ☐ opaque ☐ couleur (préciser) : blanc	Reçu par le laboratoire	
AU_NA_SiliconeCollageJointTrouHomme	28/07/2025	Autre	NA (commande direct fournisseur)	NA	Documents associés au tableau\F. Photos des prélèvements\AU_NA_SiliconeCollageJointTrouHomme.JPG	SI 5366	Silicone collage joint de trou d'homme	Silicone acétique	Taille : NA Aspect : ☐ texturé ☐ lisse ☐ rugueux ☐ souple ☐ extensible ☐ rigide ☐ liquide Couleur : ☐ transparente ☐ opaque ☐ couleur (préciser) :	Reçu par le laboratoire	
AU_CC20128_CharbonActifCartoucheFiltreDeMasque	18/08/2025	Autre	CC20128	NA	Documents associés au tableau\F. Photos des prélèvements\AU_CC20128_CharbonActifCartoucheFiltreDeMasque.JPG	NA	Charbon actif d'une cartouche d'un filtre de masque	Charbon Actif	Taille : NA Aspect : ☐ texturé ☐ lisse ☐ rugueux ☐ souple ☐ extensible ☐ rigide ☐ liquide Couleur : ☐ transparente ☐ opaque ☐ couleur (préciser) : noir	Analyse terminée	20/08/2025
US_CC20114_CC20100_CC20104_Gant	28/07/2025	Ustensile	CC20114_CC20100_CC20104	NA	Documents associés au tableau\F. Photos des prélèvements\US_CC20114_CC20100_CC20104_Gant.JPG	NA	Gant	Nitrile	Taille : NA Aspect : ☐ texturé ☐ lisse ☐ rugueux ☐ souple ☐ extensible ☐ rigide ☐ liquide Couleur : ☐ transparente ☐ opaque ☐ couleur (préciser) : bleu	Analyse terminée	29/08/2025
ET_NA_FeuilleDeTeflon	28/07/2025	Etiquette	NA	NA	Documents associés au tableau\F. Photos des prélèvements\ET_NA_FeuilleDeTeflon.JPG	NA	Feuille de Téflon	Polytétrafluoroéthylène (PTFE)	Taille : NA Aspect : ☐ texturé ☐ lisse ☐ rugueux ☐ souple ☐ extensible ☐ rigide ☐ liquide Couleur : ☐ transparente ☐ opaque ☐ couleur (préciser) : crème	Reçu par le laboratoire	
AU_NA_RésineEnrobage	18/08/2025	Autre	NA	NA	Documents associés au tableau\F. Photos des prélèvements\AU_NA_RésineEnrobage.JPG	NA	Résine enrobage	Dioxyde de silicium (sable + gravier) Coating des grains : résine epoxy et pigments organiques	Taille : NA Aspect : ☐ texturé ☐ lisse ☐ rugueux ☐ souple ☐ extensible ☐ rigide ☐ liquide Couleur : ☐ transparente ☐ opaque ☐ couleur (préciser) : noir, blanc ou gris	Analyse terminée	20/08/2025
CO_C23550_GRV-CorpsDuRéservoir	28/07/2025	Contenant	C23550	Glycérol	Documents associés au tableau\F. Photos des prélèvements\CO_C23550_GRV-CorpsDuRéservoir.JPG	V201309	GRV - Corps du réservoir	Polyéthylène Haute Densité	Taille : NA Aspect : ☐ texturé ☐ lisse ☐ rugueux ☐ souple ☐ extensible ☐ rigide ☐ liquide Couleur : ☐ transparente ☐ opaque ☐ couleur (préciser) : blanc	Reçu par le laboratoire	

Annexe 5 : Catalogue de contaminants en fabrication (partie 6)

Numéro de nomenclature	Date d'envoi au laboratoire	Famille d'article	Code d'article	Dénomination MP si contenant	Photo du contaminant (intégrer le lien vers le dossier avec les photos)	Code fournisseur de la MP	Nom d'article - Partie de l'article	Matière déclarée par le fournisseur (certificats dans le dossier I)	Description visuelle de l'échantillon	Statut du contaminant	Date de suivi
AU_NA_BoisDePalette	28/07/2025	Autre	NA	NA	Documents associés au tableau\F. Photos des prélèvements\AU_NA_BoisDePalette.JPG	NA	Bois de palette	Cellulose, hémicellulose, lignine	Taille : NA Aspect : ☐ texturé ☐ lisse ☐ rugueux ☐ souple ☐ extensible ☐ rigide ☐ liquide Couleur : ☐ transparente ☐ opaque ☐ couleur (préciser) : beige	Reçu par le laboratoire	
US_CC20141_RobinetPourFiltrationPesée	28/07/2025	Ustensile	CC20141	NA	Documents associés au tableau\F. Photos des prélèvements\US_CC20141_RobinetPourFiltrationPesée.JPG	0534-0020	Robinet pour filtration en pesée	Polyéthylène	Taille : NA Aspect : ☐ texturé ☐ lisse ☐ rugueux ☐ souple ☐ extensible ☐ rigide ☐ liquide Couleur : ☐ transparente ☐ opaque ☐ couleur (préciser) : marron	Reçu par le laboratoire	
CO_CC20102_CC20111_CC20110_CC20044_CC20098_SeauBlancGalderma	28/07/2025	Contenant	CC20102_CC20111_CC20110_CC20044_CC20098	NA	Documents associés au tableau\F. Photos des prélèvements\CO_CC20102_CC20111_CC20110_CC20044_CC20098_SeauBlancGalderma.JPG	NA	Seau blanc Galderma	Polypropylène	Taille : NA Aspect : ☐ texturé ☐ lisse ☐ rugueux ☐ souple ☐ extensible ☐ rigide ☐ liquide Couleur : ☐ transparente ☐ opaque ☐ couleur (préciser) : blanc	Reçu par le laboratoire	

Annexe 5 : Catalogue de contaminants en fabrication (partie 7)

Copie Valide le 10/06/2025

Imprimé par : BOHEC Frédéric
Date impression (GMT) : 10-juin-2025 08:55:38

INSTRUCTION DE TRAVAIL

GALDERMA

EST. 1981

Service :	Laboratoire Analytique	
Document n°:	AL.74.INS.0473.R10.2	Page 40/42
Intitulé :	SPECTRUM 10 : ADMINISTRATION ET MAINTENANCE	

Annexe 5
Formulaire d'enregistrement d'un contaminant de
référence dans le spectromètre FTIR Spectrum 2

Norme : N/A

Rappel Nomenclature :

Rappel : Ne pas mettre de point, d'espace, de slash et d'accents dans le nom (ID) d'échantillon. Remplacer les points, espaces, et slashes par des tirets (_ et -).

ID d'échantillon

Famille d'article_Code d'article_Nom d'article-partie d'article_Incrément

Description

ATR / Codes d'article / Nom d'article – partie d'article / Matière / Information divers

Identification du contaminant :

Mode de préparation : Lavage à l'eau et l'éthanol / *NA*

Mode d'acquisition : ATR

Famille d'article : *Contenant*

Code d'article : *CC20120*

Nom d'article : *Sac de Pompe Flex*

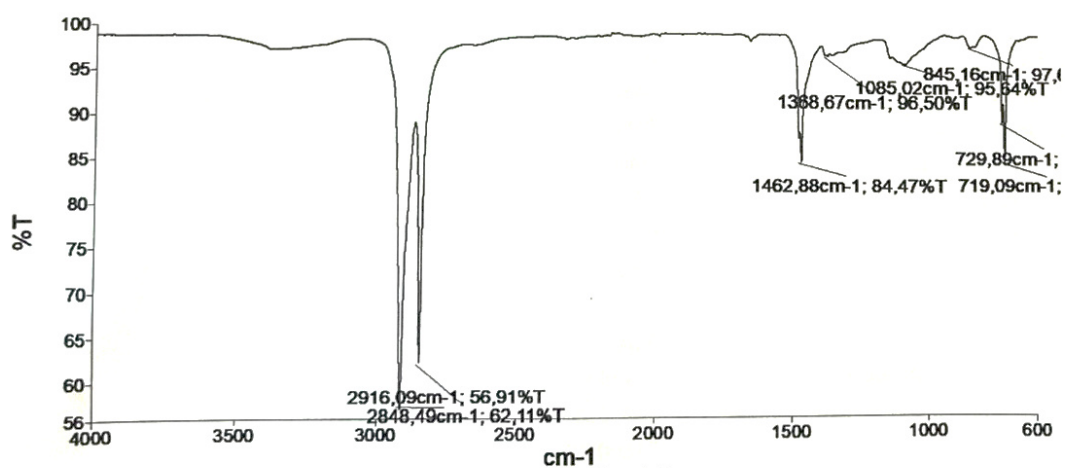
Matière : *PEBO*

Aspect : *Film plastique transparent incolore souple*

Note : *NA*

Annexe 6 : Modèle de formulaire complété par le laboratoire pour chaque contaminant
(partie 1)

Spectre



Nom Description
CO-CC20126-SachePompeFlux-E1_1 ATR / CC20126 / Sache Pompe Flux / PEBD

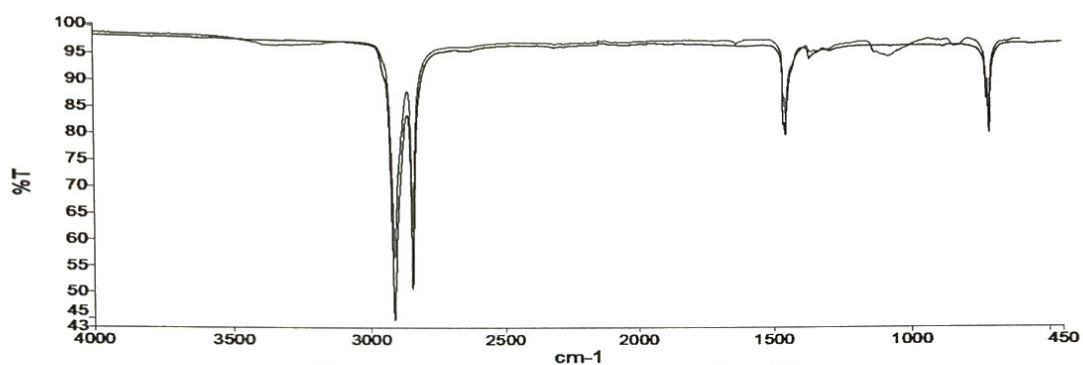
Nom de l'échantillon	Nom composé
CO-CC20126-SachePompeFlux-E1_1	ATR / CC20126 / Sache Pompe Flux / PEBD

Domaine spectral	Score de la recherche
Chevauchement	0,995746

Chercher la meilleure correspondance
I:\Test IR\Plastiques\C26465-PEBD-C010128_C010451_C010965-ATR_1.sp

Résultats de la recherche

Spectre de Résultat



Nom Description
CO-CC20126-SachePompeFlux-E1_1 ATR / CC20126 / Sache Pompe Flux / PEBD
C26465-PEBD-C010128_C010451_C010965-ATR_1 Galderma-C26465-C010128C010451C010965

Annexe 6 : Modèle de formulaire complété par le laboratoire pour chaque contaminant
(partie 2)

Score de la recherche	Référence cible	Description spectre de la référence cible
0,992885	I:\Bibliothèques\QCMPI\Contaminants\CO-CC20140-PetiteSacheTransparente-E1_1.sp	ATRC20140PetiteSacheTransparentePEBD
0,992869	I:\Bibliothèques\QCMPI\Contaminants\CO-C3901221-SacheExterne-E1_1.sp	ATRC3901221SacheExternePEBD
0,992633	I:\Bibliothèques\QCMPI\Contaminants\CO-C21700-SachePE_Blanc-E1_1.sp	ATRC21700SachePE_BlancPolyEthylene
0,99195	I:\Bibliothèques\QCMPI\Contaminants\CO-C28350-SachePE_Blanc-E1_1.sp	ATRC28350SachePEBlancPolyEthylene
0,991735	I:\Bibliothèques\QCMPI\Contaminants\US-CC20151-PotPrélèvement_CouvercleRouge-E1_1.sp	ATRC20151potsdeprélèvement-couverclerougePlastiquesoliderouge
0,991377	I:\Test IR\Plastiques\sache de PEG23 (C26550) lave_1_003.sp	sache de PEG23 (C26550) lave avec MeOH et EtOH
0,991076	I:\Test IR\Plastiques\PEHD 50% (purell ACP 6541 A) PEBD 50% (riblene FL34 D)- Reference tige HEINLEIN lot P060050.sp	PEHD50purellACP6541APEBD50ribleneFL34D-ReferencetigeHEINLEINlotP060050
0,991056	I:\Bibliothèques\QCMPI\Contaminants\CO-C23550-SacheContactProduit-E1_1.sp	ATRC23550SacheContactProduitPolyEthylene
0,990908	I:\Bibliothèques\QCMPI\Contaminants\CO-C23550-SacheExterne-E1_1.sp	ATRC23550SacheExternePolyEthylene
0,990833	I:\Bibliothèques\QCMPI\Contaminants\CO-CC20115-GrandeSacheTransparent-E1_1.sp	ATRC20115GrandeSacheTransparentPEBD

Annexe 6 : Détail du rapport du spectromètre (partie 3)

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée Chloé FAVRE

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :

SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21805352t

N° Thèse : 58

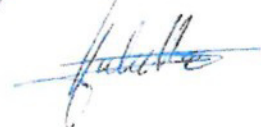
Nom et Prénom : FAVRE Chloé

**Sujet : Étude systématique des contaminants particuliers d'un site industriel :
vers une base de données appliquée aux produits semi-solides**

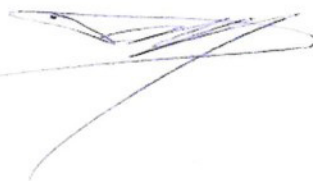
Tours, le : 06 juillet 2026

Le(s) Directeur(s) de Thèse :

Nom(s) et signature(s)

Juliette LORE


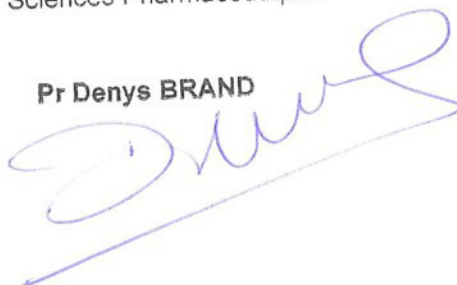
P.-O. DELAYE



**Vu et
Transmis : Le
Doyen**

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



FAVRE Chloé	N°58
<u>TITRE DE LA THÈSE</u> Étude systématique des contaminants particuliers d'un site industriel : vers une base de données appliquée aux produits semi-solides	
<u>RÉSUMÉ DE LA THÈSE</u> Cette thèse porte sur l'étude systématique des contaminants particuliers rencontrés lors de la fabrication des crèmes sur un site industriel. Elle définit le cadre réglementaire et les procédés de fabrication, ainsi que différentes typologies de contaminants retrouvés. Elle présente la création de la CONTAthèque : une bibliothèque référençant les contaminants retrouvés sur le site, couplée à des techniques analytiques telles que la spectroscopie infrarouge pour leur identification. Son objectif est d'identifier plus rapidement et de manière plus fiable les particules étrangères détectées en fabrication, tout en améliorant la prise de décision concernant l'acceptabilité des lots impactés. En tout 53 prélèvements ont déjà été enregistrés, des récurrences ont été mises en évidence sur certains types de contaminants, permettant la mise en place d'actions correctives ciblées. Cet outil s'inscrit dans une démarche d'amélioration continue de la qualité et de maîtrise des risques, conformément aux Bonnes Pratiques de Fabrication et aux principes de gestion des risques décrits dans le guide ICH Q9.	
MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY Contamination particulière – Formes semi-solides – Industrie pharmaceutique – Spectroscopie infrarouge (FT-IR) – Base de données – CAPA – Identification de particules	
<u>JURY</u> PRÉSIDENT : Igor CHOURPA, Enseignant-chercheur, HDR, Directeur de l'EA 6295 Nanomédicaments et Nanosondes (NMNS), Directeur du Laboratoire de Chimie Analytique, Faculté de Pharmacie de Tours MEMBRES : Pierre-Olivier DELAYE, Enseignant-chercheur, membre de l'UR 7502 Synthèse et Isolement de Molécules BioActives (SIMBA), Faculté de Pharmacie de Tours Juliette LORE, Pharmacien industriel, Laboratoire Galderma, Alby-sur-Chéran Camille MONCHALIN, Pharmacien d'officine, Pharmacie Lyon Presqu'île	
06 JUILLET 2026 - Faculté de Pharmacie de Tours	