

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER  
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2023

THESES 2023/TOU3/2030

**THESE**

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

Présentée et soutenue publiquement

Par

JUSTINE GARDES

---

**LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE EN VERRE DES  
MEDICAMENTS INJECTABLES : UNE SOURCE DE  
DANGER POUR LES PATIENTS ?**

---

Date de soutenance

Vendredi 2 Juin 2023

Directeur de thèse : M. BARRE Etienne

Co-Directrice de thèse : Mme. MERCIER Lydie

**JURY**

Présidente : ARELLANO, Cécile

1er assesseur : BARRE, Etienne

2ème assesseur : MERCIER, Lydie

3ème assesseur : El Hage, Salomé

**PERSONNEL ENSEIGNANT**  
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier  
au 1er octobre 2020

**Professeurs Emérites**

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. GAIRIN J.E.	Pharmacologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

**Professeurs des Universités**

**Hospitalo-Universitaires**

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

**Universitaires**

Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

# Maîtres de Conférences des Universités

## Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F.	Pharmacologie

## Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C.	Immunologie
Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
Mme DERA EVE C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S.	Biochimie
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M.	Mathématiques

(\*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

## Enseignants non titulaires

### Assistants Hospitalo-Universitaires

Mme LARGEAUD L.	Immunologie
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
M. MOUMENI A.	Biochimie
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S	Biophysique
Mme TRIBAUDEAU L.	Droit Pharmaceutique

### Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

M. François-Xavier TOUBLET	Chimie Thérapeutique
----------------------------	----------------------

# REMERCIEMENTS

---

## **A mon directeur de thèse Etienne Barré,**

Je te remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter de diriger ce sujet qui nous tient tant à cœur. Tu m'as fait découvrir cette merveilleuse technologie pour contrer un risque réel qui nous met en difficulté. Merci pour ta disponibilité dans le travail de tous les jours mais aussi tous les jeudis après-midi pour m'écouter et m'aider à avancer. Merci d'avoir facilité toutes ces rencontres avec Smart Skin Technologies, le Cerfav et les experts verres de Novo Nordisk®. Merci également pour ta réactivité et tes conseils avisés dans mes moments de réflexion, de rédaction et de relecture de ce long travail. Je suis profondément reconnaissante et je te témoigne mon respect le plus sincère.

## **A ma co-directrice de thèse Lydie Mercier,**

Je te remercie sincèrement d'avoir accepté de me rejoindre dans ce projet. Tu es un véritable soutien au quotidien et je souhaite te dire merci pour tous les mots d'encouragement que tu me donnes. Ce fut un privilège de travailler avec toi sur ce projet et j'espère que ce ne sera pas le seul (à nous la table de déshumidification !). Les moments passés avec toi à refaire le monde adoucissent mon quotidien. Je te remercie d'avoir été autant flexible avec mes rendus au dernier moment. Merci pour tout.

## **A mes jurys,**

Je vous remercie pour l'honneur que vous me faites en acceptant d'évaluer ce travail et en assistant à ma soutenance.

Mme. Cécile Arellano, je souhaite vous remercier d'avoir accepté de présider mon jury malgré votre charge de travail. Je vous prie d'accepter toute ma considération et mon respect le plus profond.

Mme. Salomé El Hage, je voudrai vous adresser toute ma gratitude pour vos conseils et votre accompagnement durant mes études de pharmacie. Je suis très reconnaissante que nos chemins se soient croisés professionnellement. Je tiens à vous remercier d'avoir accepté de participer à mon jury.

### **A Novo Nordisk® et Smart Skin Technologies,**

Je remercie très sincèrement Novo Nordisk® et Smart Skin Technologies de m'avoir permis d'effectuer ce travail en collaboration avec eux. Merci pour votre disponibilité et vos informations essentielles qui ont permis d'enrichir ce travail. Je tiens à remercier toutes les personnes ayant contribuées au bon déroulement et à la réussite de ce travail.

### **A ma famille,**

A mes parents qui ont cru en moi tout au long de ma vie et particulièrement durant mes longues études supérieures. Merci pour votre soutien indéfectible tout au long de ces vingt-six ans dont sept ans de plats délicieux qui réchauffent le cœur, des tisanes chaudes devant mes ronéos, des petits messages d'encouragement avant mes partiels, au dépassement de limitation de vitesse pour être à l'heure au concours de la PACES et des nombreux déménagements aux quatre coins de la France. Grâce à votre amour et votre binôme iconique, vous avez été des compagnons de voyage sans failles. J'espère que la personne que je suis en train de devenir vous rend fier. Mes études se terminent mais je sais que vous serez toujours là ! Alors, Merci !

A ma sœur, je te remercie pour ces moments d'écoute, d'évasion, de rire et de bonheur. Même à 600 km, tes conseils avisés, ton esprit critique et ta bienveillance en FaceTime m'ont permis à prendre les bonnes décisions et à reprendre confiance en moi. Ta petite sœur n'a officiellement plus douze ans, elle va devenir doublement diplômée !

A mon neveu et ma nièce, merci d'être mes trésors qui me remplit de bonheur en apprenant très rapidement les bases de la chimie (le roi du transvasement).

A ma mamie, je sais que tu me regardes de là-haut que tu es très fière de moi. Ta lumière m'a toujours poussé à aller plus loin et sans fautes d'orthographe !

A mon papy, je n'aurais jamais réussi à arriver là où j'en suis aujourd'hui sans ton soutien et tes cours de maths. Ton docteur va vraiment le devenir !

### **A mes amis,**

A Camille et Marion, merci de m'avoir toujours accepté tel que je suis. Votre joie de vivre et votre enthousiasme égayent ma vie depuis quelques années déjà ! J'espère que nos week-ends filles se prolongeront pendant de nombreuses années.

A Margaux, Mathilde, Elisa et Guillaume, merci d'être toujours présents et d'avoir rendu les moments difficiles plus facile grâce à votre bonne humeur et votre sens de l'humour. Presque douze ans que l'on se connaît, je compte bien continuer nos voyages et nos soirées !

A Aude, Tanguy, Mélanie, Mélinda, Marine et Carine, merci pour ces beaux souvenirs pendant nos années d'études de pharmacie. A Loïc, merci pour tous ces TP. Nous étions un duo de choc ! A Julie, Léa, Elisa, Pauline, alias les maléfiques, merci pour votre créativité qui a émerveillé mes années d'option industrie.

A Chloé, Maité et Elisa, merci pour vos intelligences et nos discussions enflammées pour refaire le monde. J'ai hâte de vous retrouver autour d'un verre de vin.

A Yann, Camille et Alexandre, merci pour votre patience durant nos projets d'ingénierie. J'ai hâte de vous retrouver même si nous sommes éparpillés en France.

A Valentine, Lola et Chloé, mes fillotes. Merci de m'avoir fait grandir. J'espère que nous nous recroiserons bientôt.

### **A mes collègues,**

A Richard, Mélanie et Stéphane, mes anciens maitres de stage et Salomé, Lara, Loïc, Franck et Driss, mes professeurs, je vous remercie d'avoir cru en moi et de m'avoir donné une chance pour développer mes compétences pour en arriver à cette thèse.

A Ricardo, Ramata, Antony, Emre, Isabelle, Marine, Marion, Morgane, Katia, Birgul, Christine, Antoine, Jérôme, Sébastien, Mickaël, Luis, Arthur, et tous mes collègues de Novo Nordisk®, merci pour votre joie de vivre et vos conseils au quotidien. Grâce à votre confiance, j'ai pu m'investir totalement dans mes missions et dans ma thèse. Vous êtes d'une aide précieuse dans les moments les plus délicats. On va enfin pouvoir clôturer ce KPI de ma thèse à notre board !

Enfin je remercie toutes les personnes qui m'ont encouragées durant la rédaction de cette thèse pour vos conseils et votre gentillesse.

# TABLE DES MATIERES

---

ABBREVIATIONS ET ACRONYMES.....	9
LISTE DES FIGURES.....	10
LISTE DES TABLEAUX.....	12
INTRODUCTION .....	13
<b>Partie 1</b> .....	<b>15</b>
<b>Le conditionnement primaire pharmaceutique des préparations injectables stériles ..</b>	<b>15</b>
1    Le conditionnement pharmaceutique.....	16
1.1    Quelques définitions .....	16
1.2    Exigences associées au conditionnement pharmaceutique.....	17
1.3    Objectifs recherchés dans le conditionnement .....	18
1.4    Types et rôles des conditionnements pharmaceutiques .....	19
2    Le conditionnement primaire.....	22
2.1    Les critères demandés au conditionnement primaire .....	22
2.2    Les différents matériaux utilisables pour les conditionnements primaires pharmaceutiques.....	23
3    Choix du conditionnement primaire des préparations injectables.....	30
3.1    Les préparations parentérales.....	30
3.2    Conditionnement primaire des préparations injectables .....	33
4    Conclusion de la partie 1 .....	36
<b>Partie 2</b> .....	<b>37</b>
<b>Structure du verre</b> .....	<b>37</b>
1    Le verre, cet inconnu .....	38
1.1    Histoire du verre.....	38
1.2    Définition du verre .....	41
1.3    Une structure microscopique particulière .....	42
1.4    La fabrication du verre : à la recherche de la surfusion.....	43
2    La composition du verre.....	45
2.1    Origine, structure et rôle des composants généraux des verres .....	46
2.2    Classification des oxydes .....	51
3    Le verre pharmaceutique de type I .....	55
3.1    Origine, structure et rôle du Bore .....	56
3.2    Caractéristiques des verres borosilicatés.....	60
4    Conclusion de la partie 2 .....	61

<b>Partie 3</b> .....	63
<b>Risques du conditionnement primaire en verre des préparations injectables stériles</b> .....	63
1    La contamination.....	64
2    Des risques pour le patient .....	66
2.1    Risque d’injection des particules de verre .....	66
2.2    Risque de contamination microbiologique .....	75
2.3    Risque de dosage incorrect .....	80
3    Des risques pour les entreprises pharmaceutiques .....	82
4    Conclusion de la partie 3 .....	84
<b>Partie 4</b> .....	85
<b>Application industrielle : Comment les industries pharmaceutiques peuvent réduire les risques du conditionnement primaire en verre ?</b> .....	85
1    Introduction.....	86
2    Le conditionnement flacon chez Novo Nordisk® .....	89
2.1    Le groupe pharmaceutique Novo Nordisk® .....	89
2.2    Présentation du site de Chartres.....	91
2.3    Présentation du conditionnement d’un flacon .....	93
3    Projet d’amélioration continue « Défauts de verre » chez Novo Nordisk® .....	96
3.1    Généralités .....	96
3.2    Phase « <i>Define</i> » .....	97
3.3    Phase « <i>Measure</i> » .....	108
3.4    Phase « <i>Analyze</i> » .....	121
3.5    Phase « <i>Improve</i> » .....	134
3.6    Phase « <i>Control</i> ».....	138
4    Conclusion de la partie 4 .....	139
<b>CONCLUSION</b> .....	140
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b> .....	142



## ABBREVIATIONS ET ACRONYMES

---

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché

**AP** : Aseptic Production

**AQ** : Assurance Qualité

**BPF** : Bonnes Pratiques de Fabrication

**C&C** : Chips and Cracks – Défauts “Fissures et écailles” sur le verre

**CSP** : Code de la sécurité sociale

**DAPI** : Diabete Active Pharmaceutical Ingredients

**DMAIC** : Define, Measure, Analyze, Improve, Control

**FDA** : Food and Drug Administration

**FP** : Finished Product

**IDF** : Fédération Internationale du Diabète

**IFP** : Injectable Finished Product

**IM** : Intra-musculaire

**IO** : International Operation

**IPC** : In process control

**ISO** : Organisation Internationale de Normalisation

**IV** : Intravasculaire

**M.F.T** : Media Fill Test

**M.I.T** : Microbial Ingress Testing

**PET** : Polytéraphthalate d'éthylène

**PF** : Produit finis

**PS** : Product supply

**PTFE** : Polytétrafluoréthylène

**PVC** : Polychlorure de vinyle

**R&D** : Recherche et Développement

**RCP** : Résumé des Caractéristiques des Produits

**SC** : Sous-cutané

**SF** : Semi-fini

**UE** : Union européenne

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Le conditionnement primaire <sup>15</sup> .....	19
Figure 2 : Exemples de conditionnement primaire <sup>16-18</sup> .....	19
Figure 3 : Le conditionnement secondaire <sup>19</sup> .....	20
Figure 4 : Exemples de conditionnement secondaire <sup>20</sup> .....	20
Figure 5 : Le conditionnement tertiaire <sup>19</sup> .....	21
Figure 6 : Exemples de conditionnement primaire en verre <sup>24</sup> .....	23
Figure 7 : Exemples de conditionnement primaire en polyéthylène <sup>28</sup> .....	26
Figure 8 : Exemples de bouchon en matière thermodurcissable <sup>24</sup> .....	28
Figure 9 : Exemples de bouchon en élastomère <sup>29</sup> .....	28
Figure 10 : Exemples de conditionnement primaire en aluminium <sup>16</sup> .....	29
Figure 11 : Les contenants des préparations injectables .....	35
Figure 12 : Frise chronologique de l'évolution du verre <sup>12</sup> .....	38
Figure 13 : Exemple de verres .....	40
Figure 14 : Représentation schématique de la structure cristalline du quartz (gauche) et vitreuse du verre (droite) <sup>47</sup> .....	42
Figure 15 : Evolution au cours du temps de la température (en bleu), de la viscosité (en rouge) et de la vitesse de cristallisation (en vert) <sup>48</sup> .....	43
Figure 16 : Structure du dioxyde de silicium <sup>46</sup> .....	47
Figure 17 : Influence de la quantité de Na <sub>2</sub> O en fonction de la température sur la formation du verre de silice <sup>49</sup> .....	48
Figure 18 : Influence du Na <sub>2</sub> O sur la formation du verre de silice <sup>49</sup> .....	49
Figure 19 : Rupture d'un pont Si-O-Si par adjonction d'une molécule de modificateur de réseau Na <sub>2</sub> O dans un verre d'oxydes <sup>46</sup> .....	53
Figure 20 : Représentation structurale d'un verre borosilicaté <sup>24</sup> .....	57
Figure 21 : Représentation structurale d'un anneau boroxol <sup>67</sup> .....	57
Figure 22 : Représentation structurale des groupes de bore dans des compositions de verres différentes <sup>64</sup> .....	58
Figure 23 : Mécanisme de délamination selon le pH de la préparation. Comparaison de la concentration molaire de SiO <sub>2</sub> , B <sub>2</sub> O <sub>3</sub> , Na <sub>2</sub> O et Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> selon la profondeur dans le verre – à gauche préparation contrôle – au milieu pH élevé – à droite pH bas [77] .....	67
Figure 24 : Attaque de molécules d'H <sub>2</sub> O sur un réseau de silice <sup>79</sup> .....	67
Figure 25 : Représentation des failles de Griffith <sup>24</sup> .....	69
Figure 26 : Evolution de la résistance du verre selon les étapes du processus <sup>24</sup> .....	70
Figure 27 : Courbes de traction des contraintes (σ) en fonction des déformations (ε) <sup>86</sup> .....	71
Figure 28 : Modes de rupture des matériaux selon l'évolution des déformations (ε) en fonction de l'augmentation des contraintes (σ) des matériaux ductiles et fragiles <sup>46</sup> .....	72
Figure 29 : Echantillon d'une cartouche insulinique avec une fissure <sup>24</sup> .....	73
Figure 30 : Propagation d'une fissure à la surface d'un verre de silice sous contrainte observée en temps réel, à l'échelle nanométrique <sup>83</sup> .....	73
Figure 31 : Coupe de 5 Å d'épaisseur d'un verre de silice <sup>83</sup> .....	74
Figure 32 : Etapes de la bio-colonisation des surfaces en verre <sup>93</sup> .....	76
Figure 33 : Exemples de défaut de bouillons dans le verre classés par SGD Pharma <sup>24,95</sup> .....	78
Figure 34 : Exemples de défaut de traversants dans le verre classés par SGD Pharma <sup>24,95</sup> .....	79
Figure 35 : Exemples de défaut de moulage de verre classés par SGD Pharma <sup>95</sup> .....	80
Figure 36 : Lame de dépalettisation plastique <sup>102</sup> .....	86
Figure 37 : Smart Skin Technologies : Drones <sup>102</sup> .....	87
Figure 38 : Etapes de production et de gestion d'un défaut de verre au conditionnement flacon <sup>103</sup> .....	88
Figure 39 : Pourcentage de ventes par domaines thérapeutiques de Novo Nordisk en 2019 <sup>101</sup> .....	89

Figure 40 : Sites IFP de Novo Nordisk® dans le monde <sup>101</sup> .....	90
Figure 41 : Produits finis fabriqués chez Novo Nordisk® Chartres <sup>101</sup> .....	92
Figure 42 : Composants du Vial <sup>101</sup> .....	93
Figure 43 : Flacon conditionné <sup>101</sup> .....	94
Figure 44 : Composants du Vial <sup>101</sup> .....	94
Figure 45 : Quantités produites au conditionnement flacon de la semaine 27 à 46 2022 <sup>103</sup> .....	97
Figure 46 : Causes d'arrêt au conditionnement flacon de la semaine 27 à 46 2022 <sup>103</sup> .....	98
Figure 47 : SIPOC Gestion d'un défaut de verre <sup>103</sup> .....	100
Figure 48 : Voice of Customer (VOC) <sup>103</sup> .....	101
Figure 49 : VOC : Question 1 <sup>103</sup> .....	102
Figure 50 : VOC : Question 2 <sup>103</sup> .....	103
Figure 51 : VOC : Question 3 <sup>103</sup> .....	103
Figure 52 : VOC : Question 4 <sup>103</sup> .....	104
Figure 53 : Matrice de Kano : Question classification des défauts <sup>103</sup> .....	105
Figure 54 : Matrice de Kano : Question prise de décision <sup>103</sup> .....	106
Figure 55 : Tree diagram <sup>103</sup> .....	107
Figure 56 : Répartition des défauts en fonction des lignes de conditionnement <sup>103</sup> .....	108
Figure 57 : Variabilité du temps de gestion des défauts C&C <sup>103</sup> .....	109
Figure 58 : Variabilité du temps de gestion des défauts flacons cassés <sup>103</sup> .....	109
Figure 59 : Variabilité du temps de gestion selon les actions à mener <sup>103</sup> .....	110
Figure 60 : Variabilité du temps de gestion par équipe <sup>103</sup> .....	111
Figure 61 : Prise de décision correcte selon les instructions en vigueur <sup>103</sup> .....	112
Figure 62 : Prise de décision correcte par équipe <sup>103</sup> .....	112
Figure 63 : Classification par type de défaut <sup>103</sup> .....	114
Figure 64 : Classification des défauts par équipe et par poste <sup>103</sup> .....	115
Figure 65 : Temps de classification des défauts <sup>103</sup> .....	115
Figure 66 : Déroulement des arbres décisionnels par type de défaut <sup>103</sup> .....	116
Figure 67 : Déroulement des arbres décisionnels par équipe et par poste <sup>103</sup> .....	117
Figure 68 : Temps de déroulement des arbres décisionnels <sup>103</sup> .....	117
Figure 69 : Lieu de découverte et de génération des défauts de verre <sup>103</sup> .....	118
Figure 70 : Spécifications pour défaut C&C <sup>103</sup> .....	119
Figure 71 : Spécifications théoriques vs la réalité pour les défauts de verre <sup>103</sup> .....	120
Figure 72 : Diagramme d'Ishikawa <sup>103</sup> .....	121
Figure 73 : Smart Skin Technologies : Drones <sup>102</sup> .....	125
Figure 74 : Cartographie des pressions au conditionnement flacon <sup>103</sup> .....	127
Figure 75 : Pression au rouleau de massage de l'étiqueteuse <sup>103</sup> .....	127
Figure 76 : Pression au niveau du buffer <sup>103</sup> .....	128
Figure 77 : Pression lors de l'éjection du flacon dans le bac numéro 3 de la ligne de conditionnement B <sup>103</sup> .....	129
Figure 78 : Répartition des fournisseurs de verre <sup>103</sup> .....	130
Figure 79 : Investigation sur le process amont <sup>103</sup> .....	131
Figure 80 : Définition des causes racines <sup>103</sup> .....	132
Figure 81 : Définition des solutions <sup>103</sup> .....	134
Figure 82 : Priorisation des solutions <sup>103</sup> .....	135
Figure 83 : Ordre de priorisation des solutions <sup>103</sup> .....	136
Figure 84 : Master plan prévisionnel <sup>103</sup> .....	137

## LISTE DES TABLEAUX

---

Tableau 1 : Les différentes matières thermoplastiques <sup>23,27</sup> .....	27
Tableau 2 : Avantages et inconvénients des matériaux utilisés pour les préparations injectables <sup>30,31</sup> .....	34
Tableau 3 : Compositions chimiques moyennes de verres silicatés <sup>53</sup> .....	46
Tableau 4 : Classification des oxydes d'après Zachariassen <sup>46</sup> .....	51
Tableau 5 : Composition des verres borosilicatés <sup>53</sup> .....	56
Tableau 6 : Gamme d'insulines produites sur le site de Chartres <sup>101</sup> .....	91
Tableau 7 : Test des causes directes potentielles <sup>103</sup> .....	123
Tableau 8 : Mesures de contrôle et critères d'acceptation <sup>103</sup> .....	138

# INTRODUCTION

---

L'industrie pharmaceutique est une industrie très réglementée dont le niveau d'exigence qualité attendu est parmi l'un des plus élevés. En effet, tout est mis en œuvre afin de garantir que la sécurité du patient n'est pas compromise lorsque celui-ci prend son traitement.

Afin de satisfaire ce haut niveau d'exigence qualité, Novo Nordisk® a sélectionné le verre de type I pour conditionner ses préparations injectables stériles. Il est de loin le principal matériau utilisé pour conditionner ce type de médicament. Actuellement, la part de marché du verre est de 98% sur le marché du conditionnement primaire pour les préparations injectables<sup>1</sup>. Ce matériau offre plusieurs avantages, dont notamment une imperméabilité, une inertie chimique pour assurer la stabilité des produits pharmaceutiques, une transparence pour faciliter l'inspection, une stabilité thermique pour permettre la stérilisation des contenants et un coût relativement faible.

Cependant, le verre n'est pas considéré comme le contenant parfait en raison de sa faible résistance à la rupture comparé à d'autres matériaux tels que les élastomères et les métaux. Nous savons tous, par notre vie personnelle, que le verre se brise plus facilement que les fibres des élastomères ou les métaux. Cependant, il est très difficile de quantifier ces propriétés, ce qui nous donne un sentiment de fragilité lorsque nous manipulons des produits en verre.

Bien que des bris de verre se produisent dans toutes les entreprises pharmaceutiques utilisant du verre comme conditionnement, la cause racine de chaque défaut doit être identifiée pour apporter les changements nécessaires et réduire les occurrences futures.

Les défauts de verre sur les flacons utilisés pour conditionner les préparations injectables représentent un réel danger de contamination microbiologique du médicament. Par exemple, 304 lots ont été rappelés pour « potentielle contamination microbiologique » sur les 366 rappels de lot effectués par la « Food Drug Administration (FDA) » depuis 2018<sup>2</sup>. Tout est donc mis en œuvre par les entreprises pharmaceutiques utilisant du verre pour éviter de rejeter des lots liés aux fissures dans le verre et éviter d'entacher l'image de l'entreprise suite à un rappel de lot.

La problématique du verre est depuis longtemps un défi pour assurer la sécurité du patient. Pour améliorer et comprendre le verre sur les lignes de production, Novo Nordisk® a lancé un projet d'amélioration continue DMAIC visant à réduire les temps de tri et fait appel à la société Smart Skin Technologie pour réduire ce risque en mettant en place une technologie innovante appelée « Quantifeel ».

Cette thèse définira dans un premier temps le conditionnement pharmaceutique en détaillant ses différents types et ses objectifs ainsi que les exigences demandées par les préparations parentérales pour les conditionnements primaires. Dans un second temps, ce travail recensera la si particulière structure du verre et les spécificités du verre borosilicaté utilisé pour conditionner les préparations injectables. Dans un troisième temps, les risques liés au conditionnement primaire en verre en se focalisant sur les risques de fissures et de brisures. Et enfin dans un dernier temps, une application industrielle dans l'entreprise Novo Nordisk® en collaboration avec la start-up Smart Skin pour réduire et maîtriser ce risque.

## **Partie 1**

# **Le conditionnement primaire pharmaceutique des préparations injectables stériles**

# 1 Le conditionnement pharmaceutique

## 1.1 Quelques définitions

En France, l'article L 5111-1 du code de la santé publique (CSP) définit un médicament comme « [...] toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. »<sup>3</sup>. Cette définition concerne la présentation du médicament et les allégations qui le concerne mais aussi sa fonction et son usage. Elle est commune aux pays de l'Union Européenne (UE)<sup>4</sup>.

Avant d'être délivré au patient, le médicament va prendre la forme d'une spécialité pharmaceutique mettant en avant la notion de conditionnement. L'article L 5111-2 du Code de la Santé Publique (CSP) décrit cette notion : « On entend par spécialité pharmaceutique, tout médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination spéciale »<sup>5</sup>. Le terme spécialité pharmaceutique représente donc le médicament et son conditionnement.

Le conditionnement d'une spécialité pharmaceutique représente :

- L'ensemble des opérations qu'un médicament subit avant de devenir un produit fini<sup>6</sup> ;
- Et aussi tous les articles entourant le médicament de sa fabrication jusqu'à son utilisation<sup>7, 8</sup>.

Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) désignent les articles de conditionnement comme « Tout matériel destiné à protéger l'intermédiaire ou la substance active pendant le stockage ou le transport »<sup>9</sup>.

Le premier rôle du conditionnement consiste à enfermer le médicament dans une enveloppe pour lui donner son aspect définitif. Le terme de conditionnement est préféré à celui d'emballage pharmaceutique<sup>4</sup>.



## 1.2 Exigences associées au conditionnement pharmaceutique

Le milieu pharmaceutique représente plus de 150 agences réglementaires visant à garantir la protection de la santé publique et la libre circulation des médicaments en définissant des normes et des recommandations sur la qualité et la sécurité.

Loin d'être un simple emballage, le conditionnement garantit la qualité et la sécurité d'emploi du médicament. Un conditionnement bien conçu constitue un support indispensable à son bon usage grâce à son identification permettant d'éviter des confusions au moment de la prise du médicament.

En revanche, un conditionnement mal conçu peut avoir de conséquences graves pour les patients. Le conditionnement primaire ne formant qu'un avec la préparation pharmaceutique, ils ne peuvent être distingués pour l'enregistrement d'un médicament. C'est pour cela que pour commercialiser un nouveau médicament, le fabricant doit déposer un dossier de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) accompagnée d'un Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) pour commercialiser sa spécialité pharmaceutique. Le conditionnement fait partie du dossier de demande d'AMM au même titre que l'ensemble des résultats des études cliniques, des études de toxicologie et de pharmacologie ainsi que des processus de fabrication et de contrôle. Les industries pharmaceutiques doivent démontrer la qualité, la sécurité et l'intégrité de la spécialité pharmaceutique. L'AMM est accordé uniquement après examen du médicament et de son conditionnement. Cette autorisation peut être supprimée avec l'évolution des paramètres de son conditionnement <sup>10</sup>.

Les matériaux des conditionnements primaires font l'objet d'une attention accrue de la part des autorités. Le nombre de rappels a considérablement augmenté et des lettres d'avertissement ont été émises ces dernières années en raison de problèmes qualité des matériaux des conditionnements primaires et notamment des interactions contenant/contenu <sup>11</sup>.

### 1.3 Objectifs recherchés dans le conditionnement

Le conditionnement est un élément central de la qualité du médicament. Les objectifs recherchés par celui-ci sont les suivants :

- Rôle de protection

Autrefois appelés « *ampullae* » ou « *unguentaria* », le conditionnement était déjà utilisé pour protéger les onguents, poudres et pommades<sup>12</sup>. Le conditionnement doit contenir et protéger la forme pharmaceutique contre les chocs, les déformations mais également contre les altérations des facteurs extérieurs dès sa mise à disposition dans le circuit pharmaceutique pour préserver sa qualité jusqu'à son utilisation. Il assure donc la sécurité du patient<sup>13</sup>.

- Rôle de présentation

Le conditionnement participe à l'administration du médicament ; par exemple les seringues graduées en unité de masse corporelle, les stylos injecteurs d'insuline, les bombes à aérosols ou les flacons de collyres. Il donne un aspect fonctionnel du médicament consistant à faciliter l'emploi. Il assure l'efficacité et augmente la sécurité du médicament (conditionnement à sécurité enfant)<sup>13</sup>.

- Rôle d'identification et d'information

Dès l'apparition des premières spécialités industrielles, le conditionnement a été développé par les industries pharmaceutiques pour être utilisé comme support d'information pour le patient et les professionnels (composition, indications, mode d'emploi, numéro de lot, date limite d'utilisation et les coordonnées du fabricant)<sup>13</sup>. Les informations inscrites étaient auparavant à connotation publicitaire<sup>14</sup>. L'identification du médicament permet d'améliorer l'observance en évitant la confusion et l'omission des prises.

## 1.4 Types et rôles des conditionnements pharmaceutiques

Le conditionnement d'un médicament est divisé en plusieurs éléments constitutifs, divers et dépendent de la présentation, de la forme galénique et des propriétés physiques et chimiques du médicament. Il est notamment composé d'un étui et d'une notice où des éléments spécifiques y sont ajoutés comme les dispositifs d'administration.

Plusieurs types de conditionnement coexistent en fonction de sa proximité avec le médicament.

### 1.4.1 Conditionnement primaire

Le conditionnement primaire représente une enveloppe en contact direct avec la forme pharmaceutique tel que les flacons, les ampoules, les blisters, etc.



*Figure 1 : Le conditionnement primaire*<sup>15</sup>

Il vise à protéger la forme pharmaceutique, des chocs, de la lumière ou des écarts de température. C'est la plus petite unité d'utilisation du produit<sup>4</sup>.



*Figure 2 : Exemples de conditionnement primaire*<sup>16-18</sup>

## 1.4.2 Conditionnement secondaire

Le conditionnement secondaire représente une deuxième enveloppe entourant le conditionnement primaire pour le présenter en unité de vente, c'est-à-dire le plus souvent dans un étui en carton.



Figure 3 : Le conditionnement secondaire <sup>19</sup>

Le conditionnement secondaire peut être défini comme tout ce qui n'est pas en contact direct avec la forme pharmaceutique et qui contribue à son identification. Il comprend à la fois le médicament et la notice. Il peut contenir des dispositifs de préparation ou d'administration comme des cuillères, des compte-gouttes, etc [15].

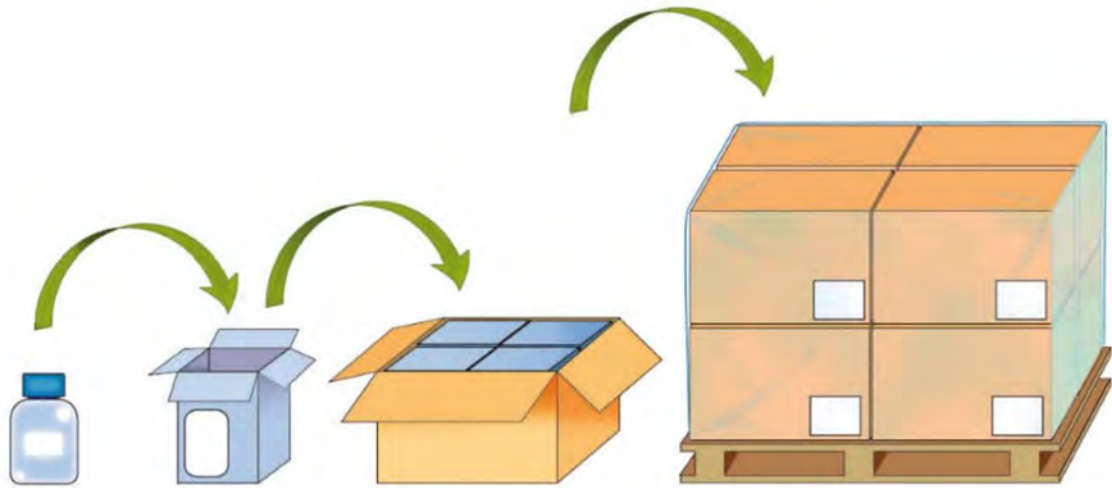
Les matériaux principalement utilisés sont à base de papiers et de dérivés. Par exemple, les étiquettes peuvent être en papiers ou en thermoplastiques, les notices en papier et les étuis en carton plat. L'étui est le premier support d'information visible par le patient. La présence de la notice est obligatoire. Elle comporte des informations sur le médicament à destination de l'utilisateur <sup>4</sup>.



Figure 4 : Exemples de conditionnement secondaire <sup>20</sup>

### 1.4.3 Conditionnement tertiaire

Le conditionnement tertiaire ou d'expédition représente une troisième, voir quatrième ou cinquième enveloppe constituant l'emballage de plusieurs unités de vente.



*Figure 5 : Le conditionnement tertiaire* <sup>19</sup>

Le plus souvent des films thermoplastiques sont utilisés pour le fardelage de plusieurs unités de vente. Puis des caisses cartonnées sont utilisées pour conditionner plusieurs conditionnements secondaires. Elles seront ensuite palettisées pour être expédiées. Ce conditionnement permet de transporter les unités de vente en grande quantités <sup>4</sup>. Le conditionnement tertiaire présente également un rôle de protection contre les chocs physiques et thermiques lors des différents transports (aérien, maritime, routier).

## 2 Le conditionnement primaire

Comme décrit dans « I. Le conditionnement pharmaceutique », le conditionnement primaire est en contact direct avec la forme pharmaceutique. Les articles de conditionnement primaires sont à la fois le contenant et les éléments de bouchage associés. Leur description est indispensable à l'obtention de l'AMM et à l'industrialisation de la forme pharmaceutique. Son choix résulte d'essais de stabilité dans différentes conditions de température et d'humidité. Ils doivent répondre à la Pharmacopée Européenne. D'autres critères comme l'épaisseur du verre, ou sa couleur ne sont pas exigés. Le but de ces études est de vérifier que la qualité du produit est préservée que le produit n'est pas altéré, qu'il n'y a pas d'interaction entre le contenu et le contenant <sup>21</sup>.

### 2.1 Les critères demandés au conditionnement primaire

Comme pour les autres conditionnements, le conditionnement primaire doit répondre aux critères généraux de protection, de présentation, d'identification et d'information. D'autres critères plus précis sont demandés au conditionnement primaire :

- Résistance physique aux chocs et à la chaleur suffisante ;
- Imperméabilité et étanchéité aux constituants du médicament et aux altérations extérieures (air, lumière, humidité, microorganismes) qui pourrait remettre en cause sa conservation ;
- Inertie pour minimiser les interactions contenant/contenu autant que possible ;
- Innocuité ;
- Être aussi léger que possible et peu encombrant ;
- Être adapté à la distribution et à l'administration du médicament <sup>13</sup> ;
- Inscription des mentions d'étiquetages obligatoire (nom du produit, nom du titulaire de l'AMM, date de péremption et numéro de lot) <sup>4</sup>.

Pour atteindre ces différents objectifs, un des éléments à prendre en considération est la nature du matériau du conditionnement.

## 2.2 Les différents matériaux utilisables pour les conditionnements primaires pharmaceutiques

Pour atteindre ces critères, il faut prendre en compte la nature du matériau de conditionnement. Il existe 5 groupes de matériaux essentiels utilisés pour le conditionnement primaire pharmaceutique :

- Le verre ;
- Les matières plastiques ;
- Les élastomères ;
- Les métaux ;
- Et les revêtements et complexes.

### 2.2.1 Le verre

Le matériau le plus utilisé dans l'industrie pharmaceutique est le verre pour les formes liquides grâce à ses propriétés particulières de dureté, de transparence, de stabilité, d'inertie chimique et d'imperméabilité aux agents extérieurs. Ils présentent également un très bon rapport qualité/prix <sup>22</sup>. Cependant, c'est un matériau fragile, sensible aux variations de température, encombrant et lourd. C'est un matériau utilisé depuis de nombreuses années qui garde une production mondiale très importante malgré la concurrence des matériaux plastiques <sup>23</sup>.

La formule de base du verre est composée de silice, d'oxyde de sodium et d'oxyde de calcium. De nombreuses modifications peuvent être y être apportées pour améliorer les qualités du verre <sup>22</sup>. Dans le monde pharmaceutique, la pharmacopée décrit 3 types de verres différant par leur résistance hydrolytique.



*Figure 6 : Exemples de conditionnement primaire en verre <sup>24</sup>*

### 2.2.1.1 Verre de type III

Les verres de types III sont des verres sodo-calciques. Ils contiennent environ 70% de silice, 15 % molaire d'oxydes alcalins et 15 % d'oxydes alcalino-terreux. Ce sont les verres de composition standard puisqu'ils ne sont pas traités<sup>22</sup>. Aucun traitement de surface et aucun prérinçage ne sont utilisés. Il s'agit du verre le moins cher.

Ils présentent une faible résistance hydrolytique<sup>25</sup>. Ils sont conformes à la classe de résistance hydrolytique de récipient HC3 décrit dans l'ISO 4802<sup>26</sup>. Ils sont donc utilisés pour les liquides anhydres et les produits secs tel que les comprimés, gélules, sirops ou suspensions biologiques buvables.

### 2.2.1.2 Verre de type II

Les verres de types II sont des verres sodo-calciques traités. La composition est identique à un verre de type III où un traitement de surface est ajouté pour obtenir une meilleure résistance hydrolytique<sup>22</sup>.

Le traitement de surface interne des récipients des verres de type III est effectué avec des réactifs acides qui est généralement de l'anhydride sulfureux (SO<sub>2</sub>). Le but étant d'obtenir une surface exempte d'alcalins pour abaisser significativement la libération d'ions. Le SO<sub>2</sub> transforme les ions sodium en sulfates sur la couche de silice qui n'a plus d'ions à échanger avec la solution.

Ces verres sont non réutilisables puisqu'ils ne sont traités qu'en surface. Cette couche peut être altérée après une première utilisation. Ce verre est limité à un cycle de stérilisation et ne peut pas être nettoyé et autoclavé pour être réutilisé. Des cycles thermiques répétés provoquent la diffusion des ions solubles vers la surface du verre, annulant ainsi le traitement de surface.

Ils présentent une résistance hydrolytique élevée<sup>25</sup>. Ils sont conformes à la classe de résistance hydrolytique de récipient HC2 décrit dans l'ISO 4802<sup>26</sup>.

Ils sont essentiellement utilisés pour les lyophilisats et les préparations aqueuses acides et neutres<sup>23</sup>. Les solutions basiques (pH > 7) ont la même action que les cycles thermiques répétés. Ils lessivent les ions solubles pour les diffuser jusqu'à la surface du verre et ainsi les libérer dans la solution.



Le verre de type II est une alternative moins coûteuse que le verre de type I. En effet dans le verre de type I, d'autres matières premières sont incorporées et il nécessite une montée en température des fours pour leur fabrication.

### 2.2.1.3 Verre de type I

Les verres de types I sont des verres silicatés contenant de l'oxyde de bore ( $B_2O_3$ ). Ils sont composés majoritairement de silice (80%) et d'oxyde de bore (10%). Il contient encore de l'alumine ( $Al_2O_3$ ) et des oxydes alcalins et alcalino-terreux en plus petites quantités <sup>22</sup>.

Ce verre a le niveau de qualité le plus élevé dans le conditionnement des produits pharmaceutiques. La combinaison de propriétés chimiques inertes et d'imperméabilité sont les deux principales raisons d'utiliser ce matériau <sup>22</sup>.

Ces verres présentent une résistance aux chocs thermiques élevé grâce au faible coefficient de dilatation thermique. De ce fait, lors d'un changement de température, il est moins susceptible de se fissurer et de se briser. Cela lui confère une bonne durabilité et une grande résistance à la rupture pendant les cycles de stérilisation. Ces verres sont donc réutilisables.

Ils présentent une résistance hydrolytique élevée <sup>25</sup>. Ils sont conformes à la classe de résistance hydrolytique de récipient HC1 décrit dans l'ISO 4802 <sup>26</sup>. Cette résistance est due à sa composition chimique. En effet, ils ne présentent pas d'oxydes alcalins mobiles.

Ils sont essentiellement utilisés pour les préparations injectables liquides <sup>23</sup>. Cependant, les solutions trop acides dissolvent les différents oxydes du verre entraînant l'augmentation du pH de la solution. La modification du pH peut altérer l'efficacité du médicament et réduire sa durée de conservation ou sa stabilité <sup>22</sup>.

## 2.2.2 Les matières plastiques

Les matières plastiques sont de nature organique et non minérale. Ce sont des hauts polymères macromoléculaires formés de longues chaînes de monomères. Ces chaînes peuvent être soit linéaires, soit ramifiées par des liaisons transversales plus ou moins abondantes. Plusieurs types de liaisons entrent en jeu. Elles peuvent être covalentes signifiant qu'elles sont très difficiles à rompre donnant ainsi une bonne plasticité au plastique. Les liaisons peuvent aussi être secondaires. Celles-ci sont faciles à rompre (liaisons hydrogènes, liaisons polaires, force de Van Der Waals) conférant une bonne élasticité au plastique <sup>27</sup>.

La plasticité est définie comme l'aptitude d'une masse solide à résister aux déformations permanentes grâce aux possibilités de glissement des macromolécules. La plasticité augmente avec la température, ce qui permet alors le moulage à chaud. Alors que l'élasticité représente l'aptitude d'une masse solide à résister aux déformations réversibles et à revenir à son état initial <sup>27</sup>.

Il existe deux grands types de matière plastique utilisés pour le conditionnement :

- **Les matières thermoplastiques**

Les matières thermoplastiques sont composées de chaînes linéaires et indépendantes. Ils peuvent être mis en forme après avoir été ramollis par chauffage.



*Figure 7 : Exemples de conditionnement primaire en polyéthylène <sup>28</sup>*

Tableau 1 : Les différentes matières thermoplastiques <sup>23,27</sup>

<p><b>Polyéthylènes de basse et haute densité</b></p>	<p>Matière plastique la plus utilisée dans le conditionnement.</p> <p>Obtenu par polymérisation de l'éthylène.</p> <p>Utilisation possible dans les conditionnements rigides et souples mais aussi dans les tubes pour pommades, comprimés et poudres, dans les moules pour suppositoires, dans les seringues et ampoules auto-injectables et dans les sacs.</p>
<p><b>Polypropylène</b></p>	<p>Résiste mieux aux huiles, aux graisses et à la chaleur.</p> <p>Utilisation dans les confections des seringues.</p>
<p><b>Polychlorure de vinyle ou PVC</b></p>	<p>Matière plastique la plus importante industriellement mais 2<sup>ème</sup> pour le conditionnement.</p> <p>Obtenu par polymérisation du chlorure de vinyle. Le monomère étant cancérigène, mais le polymère (PVC) est sans danger.</p> <p>Utilisation possible dans les conditionnements rigides et souples.</p>
<p><b>Polystyrène</b></p>	<p>Matière plastique peu cher et résistant à la chaleur. Cependant, elle est fragile.</p> <p>Obtenu par polymérisation du styrène.</p> <p>Utilisation dans les conditionnements sous forme de boîte, flacons et tubes rigides.</p>
<p><b>Polyamides</b></p>	<p>Utilisation dans les conditionnements sous vide.</p>
<p><b>Polytéréphtalate d'éthylène (PET)</b></p>	<p>Utilisation dans les films d'emballage.</p>
<p><b>Polytétrafluoréthylène (PTFE)</b></p>	<p>Utilisation dans les conditionnements du sang.</p>
<p><b>Polycarbonate</b></p>	<p>Utilisation dans les confections des seringues.</p>
<p><b>Silicones</b></p>	<p>Utilisation dans le bouchage de flacons.</p>

### - Les matières thermodurcissables

Les matières thermodurcissables sont des résines dures infusibles et insolubles. Elles sont composées de chaînes structurées et interpénétrées. Elles peuvent être mis en forme grâce à l'action combinée de la chaleur et de la pression. Ces matières servent principalement d'accessoires d'emballage pour le bouchage ou comme revêtement protecteur <sup>23,27</sup>.



*Figure 8 : Exemples de bouchon en matière thermodurcissable <sup>24</sup>*

### 2.2.3 Les élastomères

Les élastomères représentent la famille des caoutchoucs (naturel, synthétiques, et siliconés). Leur principale fabrication est celle des bouchons de flacons. Ils sont à la fois des accessoires d'emballages mais aussi des objets divers : joints de fermeture, tétines, tubes et raccords des appareillages de transfusion sanguine, sondes, préservatifs, ... <sup>23,27</sup>.



*Figure 9 : Exemples de bouchon en élastomère <sup>29</sup>*

## 2.2.4 Les métaux

Le métal le plus utilisé dans le conditionnement est l'aluminium <sup>27</sup>. Il supplante les autres métaux grâce à ses nombreuses qualités :

- Sa légèreté ;
- Sa malléabilité pour adapter la forme du conditionnement ;
- Sa grande inertie chimique par sa couche protectrice d'alumine ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ) lui permettant d'être au contact des spécialités pharmaceutiques.

Il est utilisé en feuilles fines pour la fabrication de tube de pommade ou sous forme de tube rigides pour le conditionnement des formes sèches et des aérosols <sup>23</sup>.



*Figure 10 : Exemples de conditionnement primaire en aluminium <sup>16</sup>*

## 2.2.5 Les revêtements et complexes

Les différents matériaux de conditionnement peuvent être associés à des revêtements ou complexes. Ceux-ci permettent d'augmenter considérablement les possibilités des matériaux. Les revêtements sont des vernis pour éviter les contacts entre le matériau support et le contenu. Les vernis peuvent aussi être hydrofuge pour rendre le conditionnement imperméable à l'humidité. Les complexes sont une association de films ou pellicules de natures différents. Chaque film compense les propriétés des autres films <sup>23</sup>.

## 3 Choix du conditionnement primaire des préparations injectables

### 3.1 Les préparations parentérales

#### 3.1.1 Généralités sur les préparations injectables

Selon la pharmacopée européenne, les préparations parentérales sont « *des préparations stériles destinées à être injectées, perfusées ou implantées dans le corps humain ou animal* »<sup>30</sup>. De ce fait, elles sont destinées à franchir les barrières de notre corps (peau et muqueuses).

La pharmacopée européenne distingue les différentes préparations parentérales :

- Les préparations injectables peuvent être des solutions, des émulsions ou des dispersions de principes actifs dans de l'eau ou un liquide non aqueux, ou un mélange des deux. Elles sont unidoses ou multidoses ;
- Les préparations pour perfusion sont des solutions aqueuses ou des émulsions en phase aqueuse externe stériles. Majoritairement, elles sont destinées à être administrées en grand volume ;
- Les poudres pour injection ou pour perfusion sont des substances solides stériles, réparties dans leurs récipients définitifs. Après agitation dans un liquide stérile, elles donnent une solution limpide ou une suspension uniforme.
- Les préparations à diluer pour injection ou pour perfusion sont des solutions stériles destinées à être injectées ou administrées par perfusion après dilution dans un liquide stérile.
- Les implants sont des préparations solides stériles. Ils assurent la libération des principes actifs sur une période étendue. Ils sont conditionnés en récipients stériles individuels.
- Les gels injectables : leur viscosité permet de garantir une libération modifiée des substances actives au lieu de l'injection.

Il existe 3 principales voies d'introduction des préparations injectables : voie sous-cutanée (SC), voie intraveineuse (IV) et voie intramusculaire (IM). D'autres voies sont moins fréquemment utilisées : voie intradermique, voie intracardiaque, voie intraoculaire, voie intrarachidienne, etc.

### 3.1.2 Caractéristiques des préparations injectables

Les préparations injectables doivent répondre à plusieurs critères comme ils sont destinés à passer les barrières protectrices du corps :

- Limpidité

L'aspect, la coloration et la limpidité doit être vérifié par un contrôle optique <sup>30</sup>. La présence de particules peut être le signe d'une altération de la préparation. Ces substances étrangères proviennent des récipients, du remplissage, de la conservation ou au moment de l'injection. Le contrôle optique, appelé mirage, doit être effectué par un personnel qualifié sur tous les récipients. Divers appareils peuvent être utilisés comme le microscope et le compteur électronique à particules.

- Neutralité

Le pH de la préparation injectable doit se trouver au plus proche de la neutralité. Le pH conditionne sa tolérance et sa stabilité et donc sa conservation et parfois son activité. Le sang possède un pouvoir tampon important qu'il tolère l'injection de préparation avec un pH entre de 4 à 10 <sup>31</sup>.

- Isotonie

La pression osmotique de la préparation injectable doit être équivalente à celle des liquides tissulaires <sup>30</sup>.

- Apyrogènes

Les préparations injectables ne doivent pas renfermer de substances susceptibles de provoquer une brusque élévation de température. La contamination se produit par des molécules provoquant de la fièvre provenant de toxines pouvant être libérées suite à la destruction de bactéries. L'annexe 1 des BPF décrit ces exigences particulières. Leur objectif est de donner les requis afin de réduire au maximum les risques de contamination microbiologique, particulaire et pyrogène <sup>32</sup>.

- Stérilité

Les préparations injectables sont conçues selon des processus qui assurent la stérilité à tout moment. La stérilité doit éviter la présence de contaminant, de pyrogènes et de croissance des microorganismes. Tous les processus ne doivent pas compromettre le produit stérile fini en termes d'intégrité du conditionnement primaire ou présenter un quelconque risque de contamination <sup>33</sup>. Le produit est considéré stérile si aucun milieu ne montre de contamination.



## 3.2 Conditionnement primaire des préparations injectables

Malgré la multiplicité des matériaux utilisables pour conditionner des spécialités pharmaceutiques, tous ne répondent pas aux exigences des préparations injectables. Ils doivent être en capacité de conserver longuement les caractéristiques imposées par cette forme galénique en vue d'isoler, de protéger et de conserver le médicament.

La Pharmacopée Européenne décrit les différents essais des matériaux de conditionnement permettant au galéniste de choisir le matériau de conditionnement adapté. On retrouve notamment les essais mécaniques, de transparence, de perméabilité, de résistance chimique, d'innocuité ou encore de conservation <sup>27</sup>. Les récipients doivent être suffisamment transparents pour permettre la vérification visuelle de l'aspect du contenu <sup>31</sup>.

Le verre et les matières plastiques sont les deux matériaux utilisés en tant que contenant présentant chacun des avantages et des inconvénients. Pour le bouchage, des élastomères et de l'aluminium peuvent être utilisés.

Tous les types de verres ne sont pas égaux. La pharmacopée européenne décrit ses utilisations en fonction des préparations pharmaceutiques : « *Les indications [ci-dessous] sont des recommandations générales relatives au type de récipient de verre pouvant être utilisé pour différents types de préparations pharmaceutiques. Le fabricant d'un produit pharmaceutique s'engage à garantir la compatibilité entre le récipient de verre et la substance qu'il contient. Les récipients de verre de type I conviennent pour la plupart des préparations, qu'elles soient pour usage parentéral ou non. Les récipients de verre de type II conviennent pour la plupart des préparations aqueuses acides et neutres, qu'elles soient pour usage parentéral ou non. Les récipients de verre de type III conviennent en général pour les préparations en véhicule non-aqueux pour usage parentéral, pour les poudres pour usage parentéral (à l'exclusion des préparations lyophilisées) et pour des préparations pour usage non parentéral. Il est toujours possible d'utiliser des récipients d'une résistance hydrolytique supérieure à celle recommandée pour une préparation donnée.* » <sup>34</sup>.

Tableau 2 : Avantages et inconvénients des matériaux utilisés pour les préparations injectables <sup>30,31</sup>.

	Utilisation	Avantages	Inconvénients	Contrôle
<b>Verre de type I</b>	<p>Le plus utilisé pour les préparations injectables.</p> <p>Verres à haute résistance hydrolytique uniquement qui ne cède aucun élément à la préparation.</p>	<p>Dureté ;</p> <p>Transparence ;</p> <p>Stabilité ;</p> <p>Inertie chimique ;</p> <p>Imperméabilité en empêchant les ingrédients volatils de s'échapper ou de pénétrer ;</p> <p>Résistance aux produits chimiques caustiques forts (sauf l'acide fluorhydrique) ;</p> <p>Nettoyage et propreté facile à contrôler.</p>	<p>Fragilité (bris de verre pouvant être ingéré) augmentant l'épaisseur du verre et donc son coût de transport ;</p> <p>Densité élevée ;</p> <p>Encombrement.</p>	<p>Résistance hydrolytique par titrage de l'alcalinité pour évaluer la quantité de substances minérales cédées par le verre dans la solution.</p>
<b>Matières plastiques</b>	<p>Conditionnement de solutés parentéraux.</p> <p>Le chlorure de polyvinyle (PVC) est la matière plastique la plus utilisée.</p>	<p>Transparence ;</p> <p>Soudabilité facile ;</p> <p>Souplesse permettant l'écrasement au cours de la perfusion ;</p> <p>Etanchéité aux microorganismes ;</p> <p>Stérilisation par la vapeur d'eau, l'oxyde d'éthylène ou rayonnement.</p>	<p>Interaction contenu-contenant (phénomènes de désorption et d'adsorption).</p>	<p>Transparence pour vérifier l'aspect et la limpidité ;</p> <p>Neutralité par dosage des substances acides ou alcalines cédées à la solution ;</p> <p>Recherche de substances pyrogènes ;</p> <p>Essai de toxicité.</p>

Le contenant des préparations injectables peut être sous forme :

- D'ampoule à deux pointes et d'ampoules à col large fermées par scellage sans autre matériau que du verre ;
- De flacon de 5mL à 1L obturés par un bouchon en caoutchouc et une bague en aluminium recouvert d'une capsule de protection ;
- De flacons et poches en matière plastique utilisés pour les solutions pour perfusion ;
- Et des seringues préremplies et cartouches pour faciliter les manipulations d'injection <sup>31</sup>.



(1)



(2)



(3)



(4)



(5)

*Figure 11 : Les contenants des préparations injectables*

*(1) Ampoule à deux pointes <sup>17</sup> (2) Ampoules à fond plat <sup>35</sup> (3) Flacon en verre <sup>24</sup> (4) Poche de perfusion en plastique <sup>36</sup> (5) Stylos insuliniques avec cartouche en verre <sup>24</sup>*

## 4 Conclusion de la partie 1

Le conditionnement pharmaceutique représente donc tous les articles destinés à protéger le médicament à partir de sa fabrication jusqu'à son utilisation. Le conditionnement garantit la qualité et la sécurité d'emploi du médicament grâce à son rôle de protection, de présentation, d'identification et d'information. Il fait l'objet d'une attention accrue de la part des autorités.

Il existe plusieurs types de conditionnement :

- Le conditionnement primaire : enveloppe en contact direct avec la forme pharmaceutique ;
- Le conditionnement secondaire : enveloppe entourant le conditionnement primaire pour le présenter en unité de vente ;
- Le conditionnement tertiaire : enveloppe constituant l'emballage de plusieurs unités de vente.

Pour atteindre les différents objectifs du conditionnement, le conditionnement primaire doit prendre en considération la nature du matériau du conditionnement. Le verre de type I est un matériau de premier choix pour les préparations injectables stériles car il respecte les exigences dictées par la pharmacopée européenne.

Le verre est le matériau le plus utilisé dans l'industrie pharmaceutique grâce à ses propriétés particulières de dureté, de transparence, de stabilité, d'inertie chimique et d'imperméabilité aux agents extérieurs. Également, le verre est un matériau relativement facile à fabriquer et ses matières premières sont abondantes et bon marché. Le verre peut être recyclé et réutilisé indéfiniment. Il peut avoir toutes les formes et couleurs imaginables.

Cependant, c'est un matériau fragile, sensible aux grandes variations de température, encombrant et lourd.

Pour mieux comprendre ce matériau, qu'est-ce que la matière verre ?

**Partie 2**  
**Structure du verre**

# 1 Le verre, cet inconnu

## 1.1 Histoire du verre

Le verre est l'une des matières les plus anciennes que l'on connaisse. Il existe naturellement depuis plusieurs centaines de milliers d'années. Il y a 100 000 ans, l'Homme l'utilisa pour la première fois sous forme d'obsidienne pour fabriquer des outils, des armes coupantes et des bijoux. L'obsidienne est un verre naturel d'origine éruptive, c'est-à-dire du sable fondu à très hautes températures dans des volcans <sup>37</sup>.

Les premiers verres fabriqués par l'Homme datent de - 2 500 ans en Mésopotamie. Ce sont des perles de verres opaques et de couleur verte ou bleue qui ont été d'abord confectionnées. Selon Pline, la fabrication de ces perles serait apparue lors de la cuisson des aliments dans des marmites supportées par des blocs de natron (carbonate de sodium naturel). Une substance inconnue aurait alors coulé sous les marmites <sup>38</sup>. Cependant, les écrits de Pline ne sont qu'une légende puisque l'élaboration du verre nécessite une température d'au moins 1300°C pour fondre.

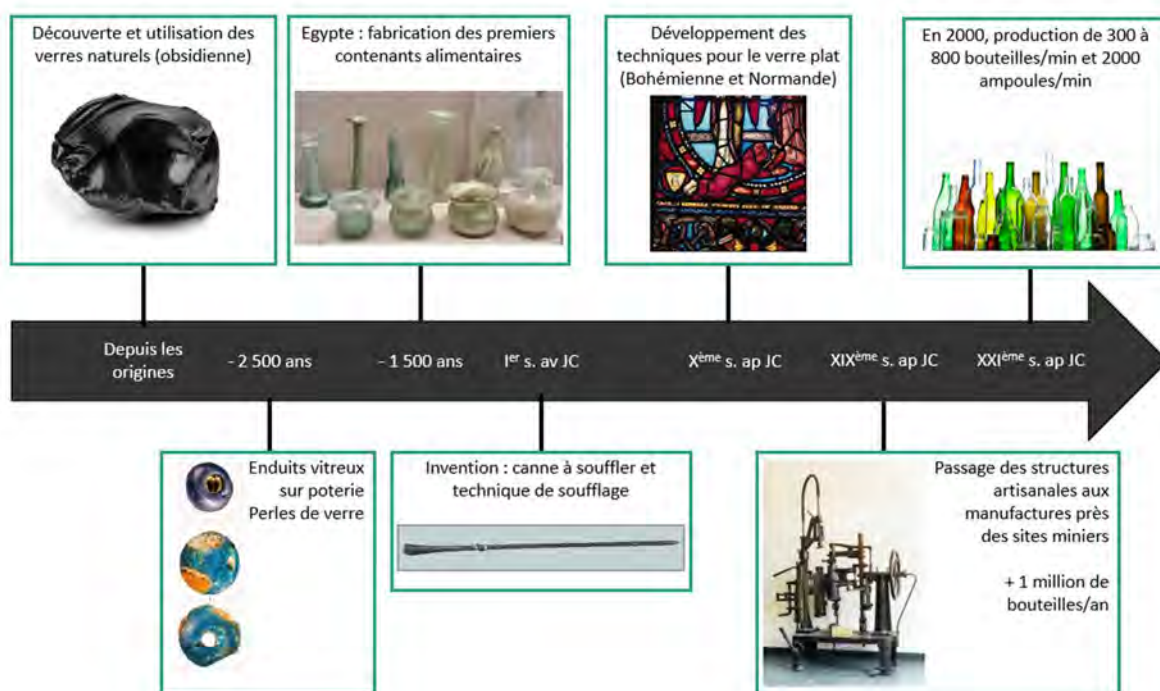


Figure 12 : Frise chronologique de l'évolution du verre<sup>12</sup>

Durant l'époque égyptienne (– 1 500 ans av. JC.), les fours permettent d'obtenir de plus hautes températures permettant de mieux travailler le verre et le rendre translucide. Les premières pièces en verre creux tel que des vases et coupes se développent au même moment<sup>37</sup>. Ils étaient considérés comme des objets de luxe puisqu'ils n'ont été retrouvés que dans des tombes de prêtres et de membres de la famille royale. Hérodote, Strabon et Diodore de Sicile affirment que des cercueils en verre ont été fabriqués durant cette période<sup>12</sup>.

L'invention de la canne à souffler est attribuée à la Syrie au I<sup>er</sup> siècle av. JC. Elle permet de fabriquer un verre soufflé. Les verriers ont pu créer des récipients plus grands et en moins de temps. L'art du soufflage s'est répandu dans toute l'Europe grâce à l'expansion de l'empire romain donnant naissance à une forte industrie du verre creux. La canne à souffler donne une bonne distance à l'artisan entre lui et la source de chaleur. Cela lui permet également de former des pièces de plusieurs dizaines de centimètres<sup>38</sup>.

De multiples techniques pour façonner du verre plat soufflé apparaissent au V<sup>ème</sup> et X<sup>ème</sup> siècle en Europe. Une technique bohémienne qui consiste au soufflage au manchon d'un cylindre par un mouvement de balancier. Celui-ci sera ensuite fendu, aplati et poli. Ce soufflage permet d'obtenir une plaque de verre composée de plusieurs feuilles de couleur différentes. Cette technique est encore utilisée de nos jours pour le vitrail. La technique Normande souffle une bulle percée qui sera tournée sur elle-même pour être aplatie. Ce soufflage permet d'avoir un verre de coloration irrégulière. Elle était utilisée jusqu'au XIX<sup>ème</sup> siècle pour fabriquer des plateaux circulaires<sup>39</sup>.

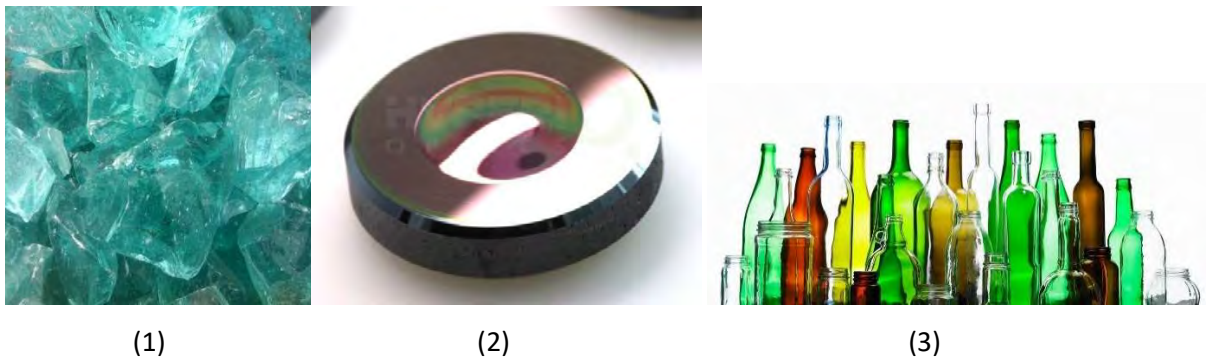
Le verre à vitre était connu des romains mais jusqu'au XV<sup>ème</sup> siècle cette technique fut peu répandue dans l'architecture civile. Les romains se prémunissaient du vent et des intempéries par des moyens rudimentaires comme des volets de bois, des toiles cirées, des peaux ou encore des papiers huilés<sup>38</sup>. Selon Pline, les verreries gallo-romaines étaient très nombreuses de la côte Atlantique jusqu'aux Rhône. Ces objets avaient une prédominance totale sur la poterie et sur l'orfèvrerie<sup>12</sup>.

Au début du XIV<sup>ème</sup> siècle, la première verrerie à vitre et à feuilles planes s'est implantée en Normandie. Ces verres servaient notamment à marquer le pouvoir du seigneur en apparaissant avant tout dans les églises ou dans des lieux officiels<sup>40</sup>. En 1900, 185 verreries étaient comptées. Elles se séparaient entre des verreries de grands verres et des verreries de

menu verre. Ces dernières fabriquaient des flacons, des orcelles pour l'eau bénite, des bouteilles de vin et encore des cruches <sup>12</sup>.

Le verre a subi une gigantesque évolution depuis son état naturel jusqu'aux dernières innovations pensées par l'Homme. Autrefois signe de richesse, aujourd'hui les méthodes de fabrication se démocratisent faisant diminuer son coût. Il est l'un des matériaux de premier choix actuellement dans des domaines très variés (pharmaceutique, bâtiment, automobile, art de la table, etc.) de par ses nombreux avantages (pur, imperméable, facile à nettoyer, stérilisable, inertie chimique, résistance mécanique, recyclable à 100%, etc.).

Il existe de nombreuses familles de verres ; comme par exemple les verres naturels, les verres de chalcogénures ou encore les verres silicatés.



(1) Verre naturel <sup>41</sup>      *Figure 13 : Exemple de verres*  
(2) Verre de chalcogénure <sup>42</sup>      (3) Verre silicaté <sup>43</sup>

Parmi les verres silicatés, il existe des sous-groupes tels que les borosilicates qui est un verre augmenté de trioxyde de bore. Ce composé permet de faire subir au verre de grosses poussées en température ; les aluminosilicates utilisés pour leur propriétés électriques pour des appareils à haute puissance ; et les silico-sodo-calciques fabriqué à partir de sable pur. Ils sont utilisés dans de nombreux domaines (luminaires, décoration, architecture, etc). Ils représentent à eux-seuls 90% des ventes de verre <sup>44</sup>. Il existe, par conséquent, une multitude de compositions verrières.

Mais finalement qu'est-ce que le verre et quel est le verre utilisé dans l'industrie pharmaceutique pour les préparations injectables ?



## 1.2 Définition du verre

Le verre est défini par comme un matériau transparent, cassant, dur et à base de silice. En effet, le terme verre sert à désigner un matériau transparent qualifié de fragile. Cette définition est celle du sens commun aujourd'hui mais elle a aussi été celle des scientifiques jusqu'au XIX<sup>ème</sup> siècle. Avant le XX<sup>ème</sup> siècle, les seuls matériaux transparents qu'il était possible de fabriquer industriellement étaient les verres silico-sodo-calciques (composé de dioxyde de silicium  $\text{SiO}_2$ ). Encore aujourd'hui, ce sont la majorité des verres produits (verrerie de laboratoire, vitrage, vaisselle, ...). Les analyses chimiques du verre antique démontrent que les substances utilisées sont identiques à celles employées maintenant <sup>12</sup>.

Le verre est un matériau inorganique fabriqué à partir d'un mélange de sable, de soude et de chaux. Pour faire fondre ce mélange, il est chauffé à une température élevée. En refroidissant, il devient un « liquide ultra-refroidi » se comportant un peu comme le caramel. C'est-à-dire qu'il est possible de manipuler le verre lorsqu'il est chaud pour lui donner une forme qu'il conservera en refroidissant <sup>45</sup>.

Le terme verre est a été défini par le professeur Jerzy Zarzycki en 1982 comme « un solide non cristallin passant par un phénomène de transition vitreuse » <sup>46</sup>. Aujourd'hui dans la communauté scientifique, cette définition fait consensus.

### 1.3 Une structure microscopique particulière

Communément, le verre est considéré comme un solide (vitres, bouteilles, ampoules, etc), il est donc possible de penser qu'il possède une structure cristalline comme tous les solides. Cependant, le verre n'est pas du quartz. Le quartz est un minéral formé de silicium et d'oxygène, soit le  $\text{SiO}_2$  comme le verre. Le quartz possède une structure cristalline ordonnée selon un motif périodique. Quant au verre, sa structure est désordonnée comme dans un liquide. Et pourtant comme dans un solide, ces atomes sont bien figés et immobiles.

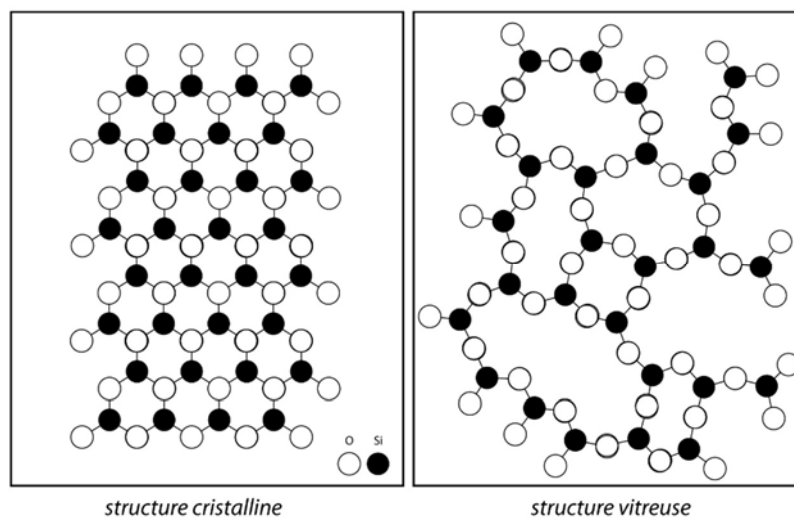


Figure 14 : Représentation schématique de la structure cristalline du quartz (gauche) et vitreuse du verre (droite) <sup>47</sup>

Le verre est alors qualifié de solide amorphe ou de liquide en surfusion. Le terme amorphe signifie « sans forme », c'est-à-dire que le matériau n'a pas de structure régulière qui est non cristallisée.

Lors de l'obtention d'un verre, la silice ne cristallise pas mais se solidifie sous forme d'un réseau amorphe d'unités structurales tétraédriques. La distribution des angles ainsi que la longueur des liaisons ne sont pas conservées, ce qui conduit à une désorganisation dans l'espace <sup>48</sup>.

## 1.4 La fabrication du verre : à la recherche de la surfusion

La fabrication du verre se fait à partir de sable, de soude et de chaux où des composants sont ajoutés pour créer les différents types de verre. Les grains de sable sont en réalité composés essentiellement de quartz, qui lui est un solide cristallin. Il est à noter que le Quartz n'est pas un élément composant les verres silicatés. Ce phénomène de transformation de grains de sables de Quartz en verre silicaté sans structure ordonnée est appelé la surfusion.

La fabrication du verre est réalisée en faisant fondre ce mélange à 1 500°C environ pendant 12 heures. L'absence de cristallisation est favorisée par deux facteurs : une viscosité suffisante et une vitesse de refroidissement importante.

Il existe un phénomène qui distingue les verres des autres solides amorphes (opale, PVC, acrylique, etc) appelé la transition vitreuse <sup>49</sup>. Les verres fondus ont un comportement particulier lorsqu'ils refroidissent. Après avoir chauffé le mélange de sable-soude-chaux, il refroidit à un taux relativement constant.

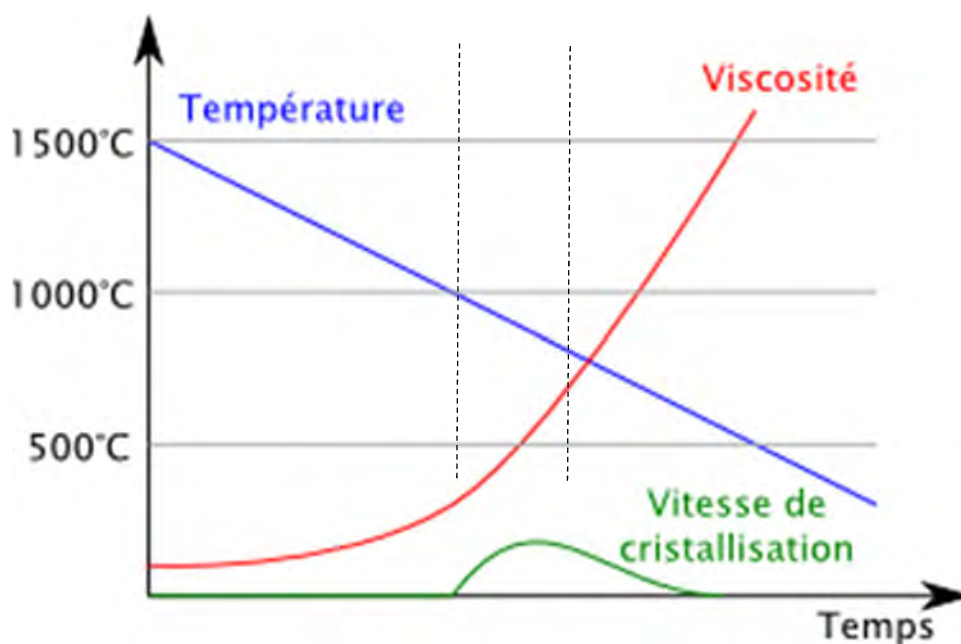


Figure 15 : Evolution au cours du temps de la température (en bleu), de la viscosité (en rouge) et de la vitesse de cristallisation (en vert) <sup>48</sup>

Entre 1 500°C et 1 000°C lorsque le mélange se refroidit, sa viscosité augmente. La vitesse de cristallisation est nulle puisque nous sommes au-dessus de la température de cristallisation. Une composition de verre classique possède une température de cristallisation théorique autour de 1 000°C <sup>48</sup>.

Lorsque la température est à 1 000°C, la température de cristallisation est atteinte. En théorie la cristallisation peut démarrer mais à faible vitesse. Plus le mélange du verre refroidit en-dessous des 1 000°C, plus la vitesse de cristallisation augmente. Cependant, la forte augmentation de la viscosité empêche la cristallisation. La vitesse de cristallisation retombe alors à zéro.

Aux alentours de 550°C, la viscosité est telle que les molécules sont totalement immobiles. Le verre est devenu un solide amorphe où les molécules sont piégées dans un état désordonné. A cette température, la température de transition vitreuse a été dépassée.

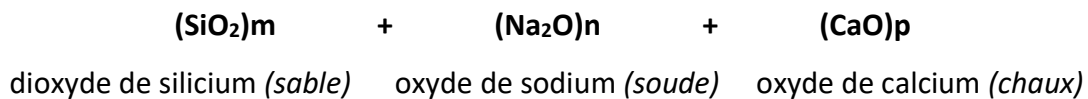
Une grande majorité des liquides cristallisent grâce au refroidissement de celui-ci lors du passage par le point de solidification. Cependant, certaines substances voient leur viscosité augmenter lorsque sa température est abaissée et finissent par se figer sans cristalliser. Dans ce cas, le liquide a formé un « verre ». On peut également dire que ce liquide a vitrifié ou qu'il est passé à l'état vitreux.

Le passage à l'état vitreux est progressif et continu. La structure du verre correspond donc à celle d'un liquide figé où les unités de silice constitutives ne peuvent plus être modifiées dans la configuration où elles ont été figées. Le terme "verre" s'applique à tout solide amorphe présentant le phénomène de transition vitreuse. De nombreux matériaux peuvent entrer dans cette catégorie : certains alliages métalliques, liquides moléculaires, polymères.

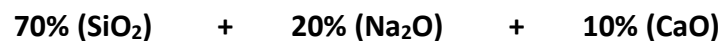
## 2 La composition du verre

Le verre est un matériau inorganique élaboré à partir de trois constituants de base et de nombreux oxydes ; du dioxyde de silicium ( $\text{SiO}_2$ ), de l'oxyde de sodium ( $\text{Na}_2\text{O}$ ) appelé communément « soude » et de l'oxyde de calcium ( $\text{CaO}$ ) appelé communément « chaux »<sup>50</sup>.

La composition générale du verre sodocalcique est donc la suivante :



La quantité de chaque composant est variable selon le type de verre à fabriquer et selon les fabricants. En règle générale, les proportions sont les suivantes :



Pour de nombreux verres industriels pharmaceutiques, ces trois constituants représentent 95% de la composition du verre. Ce pourcentage permet de définir un verre comme un silicate de sodium et de calcium sur le plan chimique. Dans la majorité des cas, l'oxyde de sodium est accompagné d'oxyde de potassium ( $\text{K}_2\text{O}$ ) et l'oxyde de calcium par l'oxyde de magnésium ( $\text{MgO}$ )<sup>51</sup>.

Du fait de sa composition, le verre est un matériau naturel recyclable à l'infini. Grâce à l'utilisation des déchets de verre brisé appelés « calcin », il est possible de remettre en surfusion ce verre et de le réutiliser autant de fois que l'on veut sans perdre ses propriétés. L'utilisation de calcin permet de réduire les émissions de carbone des entreprises productrices et d'éviter de retirer le sable des milieux naturels. Actuellement, les pays développés sont dotés de collecte de verre usagés ; par exemple en Europe 74% du verre est recyclé. La décomposition du verre est très longue (un million d'année) mais se décompose sans libération de produits chimiques dans les sols car ses composants sont inertes.

Parallèlement, les matériaux plastiques sont fabriqués à partir de pétrole et seul 9% d'entre eux sont recyclés. Toutes les étapes de la vie des matières plastiques sont génératrices de nombreuses émissions de carbone. La décomposition des matières plastiques est beaucoup plus rapide (1 000 ans) mais n'est pas inerte pour l'environnement car des produits chimiques sont libérés et qu'elles se transforment en microplastiques.

## 2.1 Origine, structure et rôle des composants généraux des verres

Chaque composant décrit joue un rôle spécifique dans la fabrication des verres.

Il est à noter qu'il est rare que ces oxydes soient directement employés comme matières premières. En effet, leur coût d'utilisation est très cher, et leur approvisionnement est d'origine industrielle. De ce fait, les matières premières employées sont autant que possible d'origine naturelle <sup>52</sup>.

Le

Tableau 3 donne quelques compositions de verres industriels :

*Tableau 3 : Compositions chimiques moyennes de verres silicatés <sup>53</sup>.*

Type Oxydes	Sodocalcique	Borosilicaté	Aluminosilicaté	Au plomb	de silice
SiO <sub>2</sub>	70% - 75%	73% - 81%	57%	53% - 68%	96%
Na <sub>2</sub> O	12%- 18%	3% - 10%	1%	5% - 10%	-
K <sub>2</sub> O	0% - 1%	0,4% - 1%	-	1% - 10%	-
CaO	5% - 14%	0% - 1%	5,5%	0% - 6%	-
PbO	-	0% - 10%	-	15% - 40%	-
B <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	-	5% - 20%	4%	-	4%
Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0,5%- 2,5%	2% - 3%	20,5%	0,2 %	-
MgO	0,4	-	12%	-	-

### 2.1.1 Le dioxyde de silicium (SiO<sub>2</sub>)

Tout d'abord figure le sable, porteur de silice (Si<sup>4+</sup>) qui constitue à elle seule environ 70% des verres silico-sodo-calcique de flaconnage. Le sable issu de carrière représente la source essentielle de la silice utilisée dans la fabrication des verres <sup>51</sup>. C'est l'oxyde de dioxyde de silicium (SiO<sub>2</sub>) qui constitue en réalité la « masse » du verre, et lui transmet sa transparence et sa tenue. Le SiO<sub>2</sub> est l'élément majoritaire et véritable <sup>52</sup>.

Avec une température de fusion de 1722°C, il est inenvisageable d'utiliser la silice seule pour élaborer du verre en grande quantité car les difficultés technologiques s'y opposent (matériaux des fours, chauffage) <sup>52</sup>. Cet oxyde a des propriétés vitrifiantes, cela veut dire qu'elle permet au mélange de fondre sans passer par l'étape de cristallisation <sup>51</sup>.

Au niveau structural, les atomes de silicium ( $\text{Si}^{4+}$ ) se situent au centre d'un tétraèdre reliés par des atomes d'oxygènes ( $\text{O}^{2-}$ ). La base structurale des verres de silice est un tétraèdre formé de quatre anions  $\text{O}^{2-}$  avec un cation  $\text{Si}^{4+}$  en son centre <sup>44</sup>.

Chaque atome d'oxygène est relié à deux atomes de silicium formant un pont entre chaque tétraèdre. Ces atomes d'oxygènes sont appelés oxygènes pontant puisqu'ils permettent de faire la liaison entre deux atomes de silicium. La silice est donc composée d'une succession de tétraèdre de  $\text{SiO}_4$  où les distances entre sommets sont inégales <sup>44</sup>.

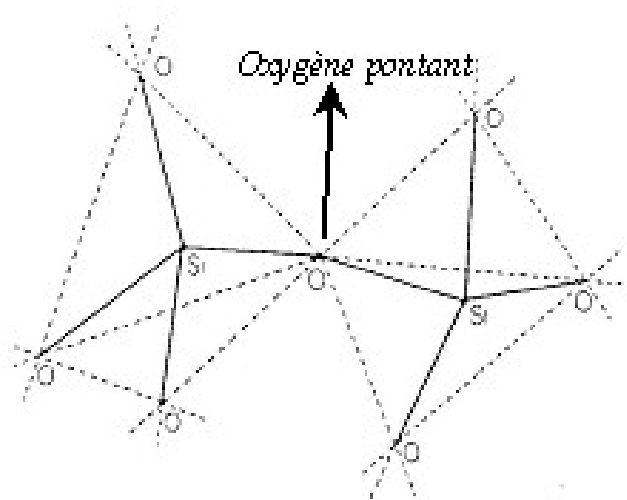


Figure 16 : Structure du dioxyde de silicium <sup>46</sup>

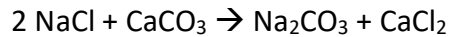
La nature des liaisons dans le verre est analogue à celles des cristaux, assurant la cohésion du solide. Cependant, l'arrangement des unités de base des cristaux est périodique alors que l'arrangement dans les verres est parfaitement aléatoire. Malgré cette absence de périodicité à moyenne et longue distance, la structure est très organisée à courte distance. Ceci est essentiellement due aux contraintes liées aux tétraèdres de silice <sup>50</sup>.

Dans la silice amorphe, les liaisons Si-O sont en partie covalentes et en partie ioniques, on dit qu'elles sont ionocovalentes. La température de fusion de la silice est élevée à cause de la forte présence des liaisons covalentes (environ 50%) <sup>49</sup>.

### 2.1.2 L'oxyde de sodium ( $\text{Na}_2\text{O}$ )

Ensuite figure le carbonate de sodium ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ), porteur de sodium ( $\text{Na}^+$ ) constituant environ 20% des verres silico-sodo-calcique de flaconnage. Il est extrait des carrières du Wyoming et est synthétisé partout ailleurs dans le monde grâce au procédé Solvay, ce qui en fait une matière première prohibitive <sup>52</sup>. Le procédé Solvay est une réaction chimique entre le

chlorure de sodium (NaCl) et un carbonate de calcium (CaCO<sub>3</sub>) permettant d'obtenir du carbonate de sodium (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>)<sup>51</sup>.



Le carbonate de sodium est ensuite décomposé dans un four pour donner de l'oxyde de sodium (Na<sub>2</sub>O) et du dioxyde de carbone<sup>54</sup>.



Malgré son prix, il est meilleur marché que les carbonates de potassium ou de lithium. Le carbonate de sodium est irremplaçable, puisqu'il diminue très efficacement la température du mélange silice-soude-chaux : un ajout de 26% de Na<sub>2</sub>O à la silice pure la ramène la température de fusion à 793°C<sup>55</sup>.

Le Na<sub>2</sub>O est appelé fondant, c'est-à-dire qu'il diminue la température de fusion. Les fours montent moins haut en température pour le même résultat qu'un verre sans ce composé<sup>51</sup>.

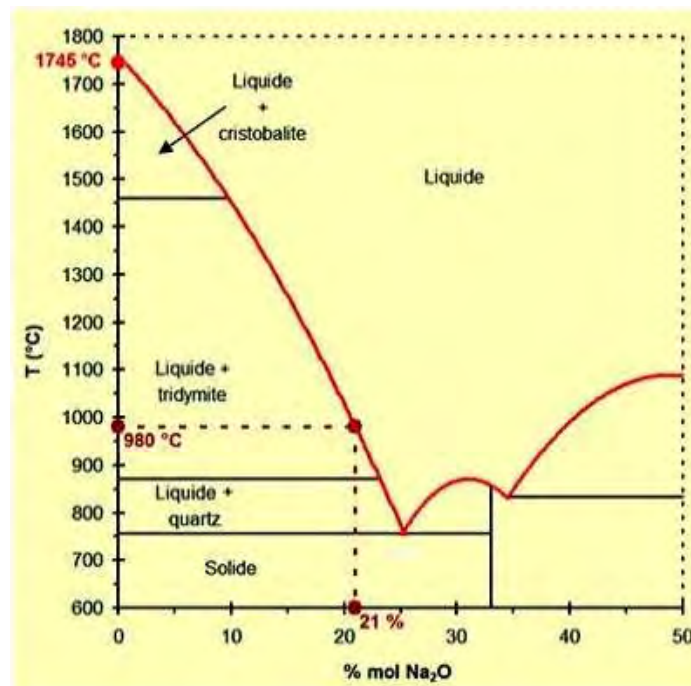


Figure 17 : Influence de la quantité de Na<sub>2</sub>O en fonction de la température sur la formation du verre de silice<sup>49</sup>

Sur la Figure 17 : Influence de la quantité de Na<sub>2</sub>O en fonction de la température sur la formation du verre de silice<sup>49</sup> est représenté l'influence de l'oxyde de sodium sur la température de fusion du mélange du système binaire SiO<sub>2</sub>-Na<sub>2</sub>O. La silice pure à une



température de fusion de 1745°C, alors qu'un mélange de silice-oxyde de sodium à 21% à une température de fusion de 980°C. Soit une baisse de 765°C <sup>49</sup>.

La présence de sodium modifie le réseau de tétraèdre de silice. Le sodium pénètre dans le réseau en cassant les liaisons des oxygènes pontants. Il se lie à ces atomes d'oxygènes disponibles. La liaison Na-O étant plus faible que la liaison Si-O, cela abaisse la température de fusion <sup>49</sup>.

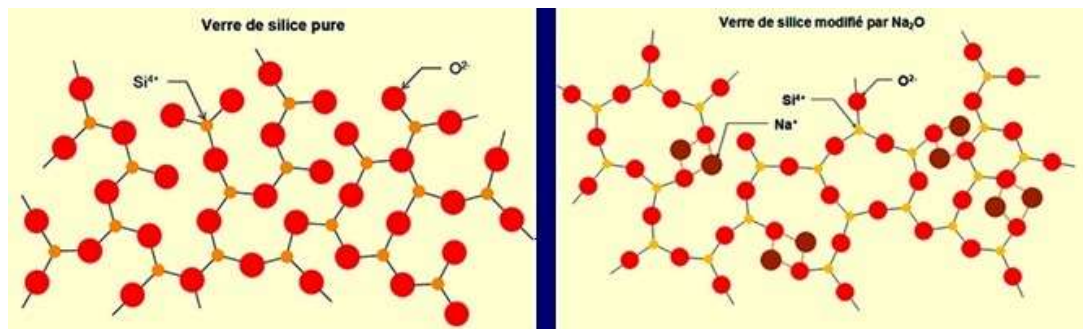


Figure 18 : Influence du Na<sub>2</sub>O sur la formation du verre de silice <sup>49</sup>

Si le rapport molaire O / Si devient un peu trop fort, de nouvelles liaisons apparaissent dans le réseau qui devient alors plus rigide, et la solidification conduit à un produit cristallisé. De ce fait, les verres ne contiennent pas en général plus de 16% de Na<sub>2</sub>O <sup>49</sup>. Une teneur de 20% se heurte en pratique à l'hygroscopicité et au manque de teneur hydrolytique du verre produit. Un verre aussi riche en sodium ne résiste pas à l'eau, ce qui exclut tout débouché en conditionnement <sup>52</sup>.

### 2.1.3 L'oxyde de calcium (CaO)

Enfin figure le carbonate de calcium (CaCO<sub>3</sub>), porteur de calcium (Ca<sup>2+</sup>) constituant environ 10% des verres silico-sodo-calciqque de flaconnage. Il est extrait des carrières de calcaire et est également synthétisé grâce au procédé Solvay. Le carbonate de calcium est décomposé dans un four à chaux pour donner de l'oxyde de sodium (Na<sub>2</sub>O) et du dioxyde de carbone <sup>54</sup>.



Il faut, en moyenne, 3,5 t de calcaire pour produire 1 t d'oxyde de calcium (CaO). Cette calcination est une source importante de CO<sub>2</sub> <sup>56</sup>.

Le CaO possède une action fondante comme le Na<sub>2</sub>O. Cependant, cette action est moindre <sup>52</sup>. Lors de l'ajout de CaO, une partie des atomes de sodium est remplacé par les atomes de calcium dont la tenue est nettement supérieure <sup>51</sup>.

En réalité, le CaO est considéré comme un stabilisant puisqu'il permet d'augmenter la résistance chimique du verre en diminuant la distance moyenne des atomes Na-O. L'environnement électronique du calcium étant plus important que celui du sodium, le calcium repousse le sodium vers les atomes d'oxygène. Le CaO permet donc de renforcer les verres de silice et de sodium <sup>57</sup>.

#### 2.1.4 Autres additifs

A partir de cette structure de base, des modifications peuvent être apportées pour améliorer la qualité du verre. Dans les différents types de verres, ces trois principaux composants peuvent être partiellement remplacés ou d'autres éléments divers peuvent être additionnés leur conférant de nouvelles propriétés. À ces matières premières s'ajoutent notamment :

- Des affinants (sulfate de sodium, nitrate de sodium et nitrate de potassium) : ils facilitent l'élimination des gaz des réactions chimiques entraînant la formation de bulles et favorisant l'homogénéisation du verre ;
- Des colorants (souffre, oxydes de manganèse, fer, nickel, cobalt, chrome, cuivre...) : ils apportent les éléments nécessaires à la coloration du verre. Ces composés doivent être éliminés ou compensés pour obtenir des verres clairs. C'est la teneur en fer, Par exemple, la teneur en fer doit être maîtrisée puisqu'elle apporte une couleur verdâtre aux produits finis ;
- Et des opalisants (fluor et phosphates) : ils sont utilisés pour opacifier le verre <sup>58</sup>.

## 2.2 Classification des oxydes

W. H. Zachariasen publie en 1932 un article établissant une classification des oxydes permettant la création de verres<sup>59</sup>. Les oxydes sont classés selon leurs rôles à l'intérieur du réseau de silice : les formateurs du réseau, les modificateurs et les oxydes intermédiaires. Tous les ions sous forme d'oxyde peuvent interagir avec la succession de tétraèdre de  $\text{SiO}_4$ . Ils s'intercalent entre les sommets du réseau principal créant une structure semi-organisée<sup>47</sup>.

Un oxyde formant un verre devrait satisfaire à l'ensemble des règles suivantes dans un réseaux désordonnés avec des unités  $\text{AO}_n$  où A est le cation central, O l'oxygène et  $n$  le nombre de coordinations, c'est-à-dire le nombre de voisin de A<sup>60</sup> :

1. Le nombre d'atomes d'oxygène entourant l'atome A doit être petit (3 ou 4) ;
2. Aucun oxygène ne doit être lié à plus de deux cations A ;
3. Les polyèdres de coordination peuvent avoir des sommets communs mais pas d'arêtes ni de faces communes ;
4. Et au moins trois sommets de chaque polyèdre doivent être partagés avec d'autres polyèdres voisins<sup>46</sup>.

En examinant la coordinence des cations des différents oxydes, seuls certains oxydes sont capables de former isolément un verre. Ils sont rassemblés dans le Tableau 4 suivant.

Tableau 4 : Classification des oxydes d'après Zachariasen<sup>46</sup>

Formateurs	Modificateurs	Intermédiaires
$\text{SiO}_2$ , $\text{GeO}_2$ , $\text{B}_2\text{O}_3$ , $\text{P}_2\text{O}_5$ , $\text{As}_2\text{O}_3$ , $\text{As}_2\text{O}_5$ , $\text{V}_2\text{O}_5$	$\text{Li}_2\text{O}$ , $\text{Na}_2\text{O}$ , $\text{K}_2\text{O}$ , $\text{MgO}$ , $\text{CaO}$ , $\text{SrO}$ , $\text{BaO}$	$\text{Al}_2\text{O}_3$ , $\text{PbO}$ , $\text{ZnO}$ , $\text{CdO}$ , $\text{TiO}_2$

Lorsque plusieurs oxydes sont fondus ensembles, ils peuvent former un verre sans être tous des formateurs de réseau. Pour cela, le système doit contenir une grande proportion de cations formateurs de réseau<sup>46</sup>.

### 2.2.1 Oxydes formateurs de réseau

Les oxydes formateurs sont des composés capables de former un réseau vitreux. Ils renforcent la polymérisation du réseau et donc augmente la viscosité<sup>61</sup>. Ils sont peu nombreux et peuvent former à eux seuls un verre. Les éléments les plus courants sont les oxydes de

silicium ( $\text{SiO}_2$ ), de bore ( $\text{B}_2\text{O}_3$ ), de phosphore ( $\text{P}_2\text{O}_5$ ), de germanium ( $\text{GeO}_2$ ) et d'arsenic ( $\text{As}_2\text{O}_3$ )<sup>50</sup>.

Les ions de ces éléments chimiques sont de valence élevée ; entre 3 à 5. Dans la configuration électronique, la valence est le nombre maximal de liaisons covalentes ou ioniques que la molécule ou son ion peut former. Par exemple la silice est capable de former 4 liaisons covalentes avec les atomes d'oxygènes alentours. Ces liaisons covalentes forment des polyèdres de différentes coordinences (3 ou 4), liés par leurs sommets, qui forment le réseau vitreux. La coordinence est le nombre de molécules ou ions voisins les plus proches dans les trois directions de l'espace et reliés à un atome central.

Par exemple, l'oxyde de bore ( $\text{B}_2\text{O}_3$ ) apportant une stabilité chimique pour rendre le verre plus neutre et moins sensible aux variations de température<sup>51</sup>.

Dans un verre uniquement formé d'oxydes formateurs de réseau, tous les oxygènes sont pontant.

## 2.2.2 Oxydes modificateurs de réseau

Les modificateurs cassent les liaisons entre les tétraèdres composant le réseau vitreux. Autrement dit, ils dépolymérisent le réseau vitreux. Ils viennent s'insérer au réseau présent pour développer de nouvelles propriétés. Ce sont des oxydes alcalins ( $\text{Li}_2\text{O}$ ,  $\text{Na}_2\text{O}$ ,  $\text{K}_2\text{O}$ ) et alcalino-terreux ( $\text{MgO}$ ,  $\text{CaO}$ ,  $\text{BaO}$ )<sup>50</sup>.

La valence des métaux alcalins ou alcalino-terreux est plus faible que celle du silicium ( $\text{Si}^{4+}$  valence 4 ;  $\text{Na}^+$  valence 1 ;  $\text{Ca}^{2+}$  valence 2). Cela conduit à la formation de liaisons ioniques métal-oxygène qui sont des liaisons moins fortes que les liaisons covalentes silice-oxygène. La diminution des forces des liaisons entre les composés fait nettement baisser la température de fusion. Une liaison ionique Na-O est environ 5 fois plus faible qu'une liaison ionocovalente Si-O<sup>49</sup>.

### 2.2.2.1 Les alcalins

Lorsqu'un oxyde alcalin est introduit dans une matrice de silice, un atome d'oxygène pontant crée une liaison ionique avec l'alcalin. L'oxygène devient alors non pontant. Cet oxygène possède alors une charge électronique excédentaire. Cette diminution de la force des liaisons au sein du verre a pour effet de le rendre moins visqueux.

Pour chaque  $\text{Na}_2\text{O}$  inséré, il y a la formation de deux oxygènes non pontant puisque la charge positive apportée par la paire de cation  $\text{Na}^+$  est compensée par les deux charges négatives des oxygènes non pontant <sup>50</sup>.

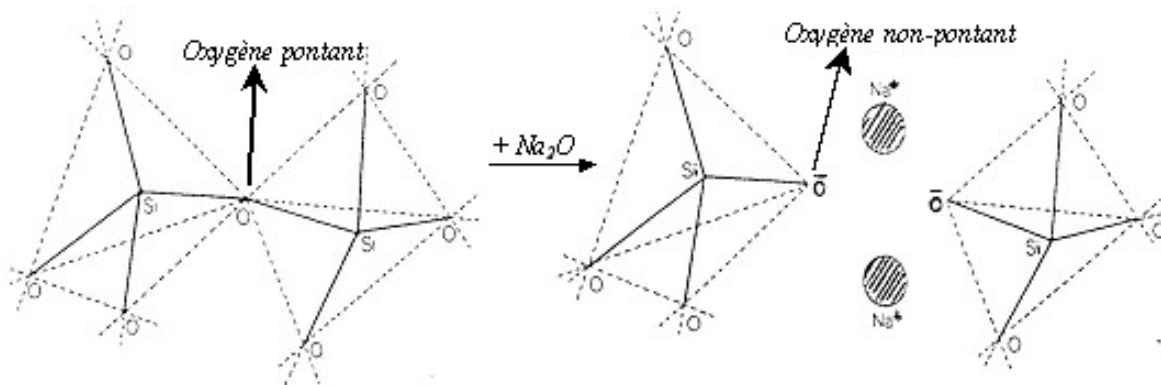


Figure 19 : Rupture d'un pont Si-O-Si par adjonction d'une molécule de modificateur de réseau  $\text{Na}_2\text{O}$  dans un verre d'oxydes <sup>46</sup>

Ainsi, le réseau structural est dépolymérisé. Les propriétés et le comportement du verre sont donc modifiés : diminution de la température de fusion et la durabilité chimique du verre.

Les fabricants de verre rajoutent des alcalins pour diminuer la température de fusion et donc pour faire des économies d'énergies. Cependant, une trop grande quantité d'alcalins entraîne une impossibilité à la vitrification. Par exemple, dans le système  $\text{SiO}_2\text{-Na}_2\text{O}$  la formation du verre n'est possible qu'entre 0 et 20% molaire de  $\text{Na}_2\text{O}$  <sup>52</sup>.

### 2.2.2.2 Les alcalino-terreux

Les oxydes alcalino-terreux préservent d'avantage le réseau que les oxydes alcalins.

Les alcalino-terreux sont des éléments bivalents appartenant à la deuxième colonne du tableau périodique. La compensation des deux charges positives de l'ion alcalino-terreux impose donc la présence de deux tétraèdres. Ces deux tétraèdres ne sont pas reliés entre eux par un atome d'oxygène pontant mais par deux liaisons ioniques entre chacun des atomes d'oxygènes non pontant et un ion alcalino-terreux. Ainsi les propriétés d'un tel verre sont différentes, c'est un verre plus durable qu'un verre d'oxyde alcalin.

Différents cations peuvent coexister dans une même structure. Ils peuvent se déplacer à l'intérieur de la matrice vitreuse puisqu'ils ne sont pas liés par des liaisons covalentes au réseau.

### 2.2.2.3 Oxydes intermédiaires

Les oxydes intermédiaires ont des comportements différents suivant la composition du verre. Ils peuvent s'insérer dans le réseau et agir soit en tant qu'oxydes formateurs soit en se comportant comme des oxydes modificateurs <sup>47</sup>. On peut retrouver par exemple :

- L'oxyde d'aluminium ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ) permet d'accroître la résistance hydrolytique ;
- L'oxyde de plomb ( $\text{Pb}_3\text{O}_4$ ) fait augmenter la densité de l'indice de réfraction (transparence), la dureté et la brillance du verre. L'ajout de 24% de plomb crée du cristal ;
- Les oxydes métalliques des éléments de transition comme l'oxyde de cuivre ( $\text{CuO}$ ) ou encore l'oxyde de fer ( $\text{Fe}_2\text{O}_3$ ) colorent ou décolorent le verre <sup>51</sup>.

Un verre est donc constitué d'oxydes formateurs, auxquels des oxydes modificateurs et potentiellement des intermédiaires sont ajoutés.

### 3 Le verre pharmaceutique de type I

Comme décrit dans la Partie 1, le verre pharmaceutique de type I est le type de verre utilisé pour conditionner les préparations injectables. Il contient une forte proportion de Bore d'où leur appellation « verre borosilicaté ». Ils sont également appelés « verres neutres » à cause de leur neutralité ou encore désigné par l'abréviation « 3.3 » par l'Organisation Internationale de Normalisation (ISO) <sup>62</sup>.

Leur origine revient à un chimiste allemand M. Otto Schott à la fin du 19<sup>ème</sup> siècle. Ses recherches avaient pour but d'étudier les effets des différents minéraux et oxydes des verres silicatés. Il découvre qu'en substituant quelques atomes de sodium et de calcium par du bore, le verre obtient une durabilité et une résistance à la chaleur exceptionnelle <sup>63</sup>. La découverte relève qu'elle est bénéfique à la fois au verre mais aussi au procédé de fabrication <sup>64</sup>. Au tout début du 20<sup>ème</sup> siècle, l'entreprise américaine Corning Corporation élabore pour la première fois six compositions de verres borosilicatés thermorésistants en vue de fabriquer les lanternes à l'échelle industrielle <sup>65</sup>. En 1915, les verres borosilicatés de Schott et de Corning Corporation sont introduits et développés dans le milieu pharmaceutique et le milieu du laboratoire. Depuis 1920, le verre borosilicaté est devenu le conditionnement primaire pour les médicaments parentéraux <sup>63</sup>.

Par rapport au verre sodo-calcique, le verre borosilicaté possède une résistance hydrolytique plus élevée et un coefficient de dilatation thermique plus faible. Ces dernières rendent le verre résistant à de nombreuses transformations <sup>24</sup>.

### 3.1 Origine, structure et rôle du Bore

Le verre borosilicaté contient des quantités importantes de trioxyde de bore ( $B_2O_3$ ) et de dioxyde de silice  $SiO_2$ , tous deux formateurs de réseau. La quantité respective de ces composés varie selon les procédés de fabrication utilisés <sup>66</sup>.

Le pourcentage massique de la première composition brevetée de 1915 est le suivant :  $SiO_2 = 80,6 \%$ ,  $B_2O_3 = 13\%$ ,  $Al_2O_3 = 2\%$ ,  $Na_2O = 4,4 \%$ . Tous les verres 3.3 actuels sont proches par leurs compositions chimiques puisqu'ils tolèrent que de petites variations de composition. Des intervalles de composition ont été définis pour améliorer la stabilité chimique selon les compositions des verres développés <sup>53</sup>.

Tableau 5 : Composition des verres borosilicatés <sup>53</sup>

Composition	Fonction des composants
[79,5% - 80,6%] $SiO_2$	Structure de base
[12% - 13%] $B_2O_3$	Abaissement du coefficient de dilatation
[4,5% - 5,5%] $Na_2O$	Abaissement du point de fusion
[2% - 2,8%] $Al_2O_3$	Amélioration de la stabilité chimique
[0% - 2%] $CaO$	Amélioration de la stabilité physique
[0% - 2%] verre recyclé	Verre recyclé permettant de réduire la consommation d'énergie
[0% - 1,1%] $K_2O$	Abaissement du point de fusion

L'arrangement structurel dans les verres borosilicatés dépend de sa composition, de la température, de la pression et des interactions ces différents paramètres <sup>64</sup>.



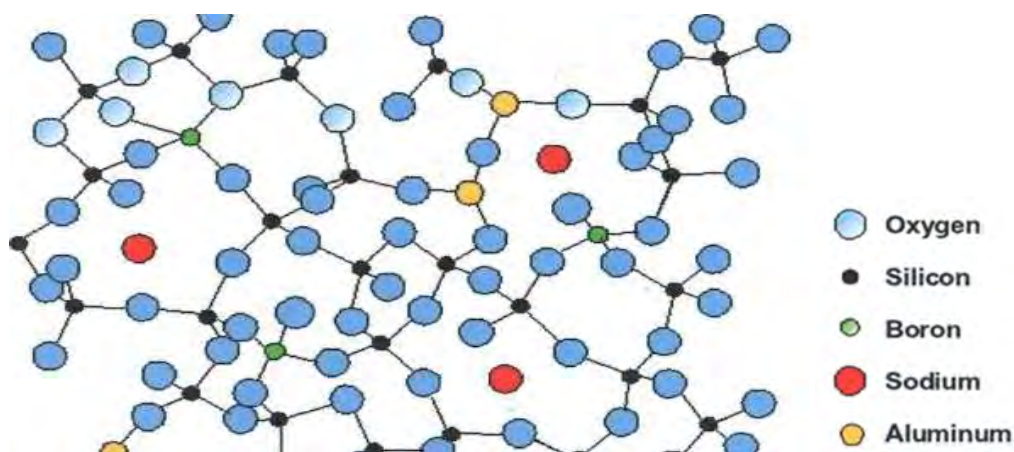


Figure 20 : Représentation structurale d'un verre borosilicaté <sup>24</sup>

Dans un verre composé uniquement de bore et de silice, au réseau combiné ne se forme. Les deux formateurs de réseau créent leur propre réseau sans interaction avec l'autre. Cependant, lorsqu'un alcalin est ajouté, des combinaisons de réseau se produisent. Le Bore peut être retrouvé sous deux unités structurales. Soit de coordinence 3 ou 4 faisant varier le nombre d'oxygène pontant et non pontant. La proportion de chaque unité dépend de la composition du verre.

L'oxyde de bore pure crée un réseau composé d'anneaux boroxol où chaque atome de bore est de coordinence 3 ( $B^{III}$ ). Ce groupe est sous forme d'anneau planaire contenant six composés alternant des atomes de bore et d'oxygène. Ces unités sont liées ensemble dans un réseau tridimensionnel par des liaisons Bore-Oxygène-Bore. Chaque anneau est connectée aux autres anneaux par des oxygènes pontant pour former le réseau <sup>53</sup>.

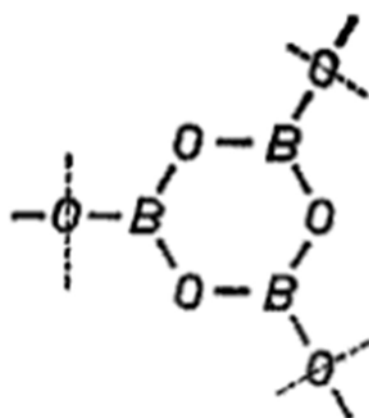


Figure 21 : Représentation structurale d'un anneau boroxol <sup>67</sup>

Lorsque des alcalins sont ajoutés, de nouvelles unités structurales sont observées selon la quantité d'alcalins ou d'autres composés. Le bore est alors soit de coordinence 3 (groupe boroxol, pyroborate, metaborate) soit de coordinence 4 ( $B^{IV}$ ) (groupe diborate, triborate, pentaborate)<sup>64</sup>.

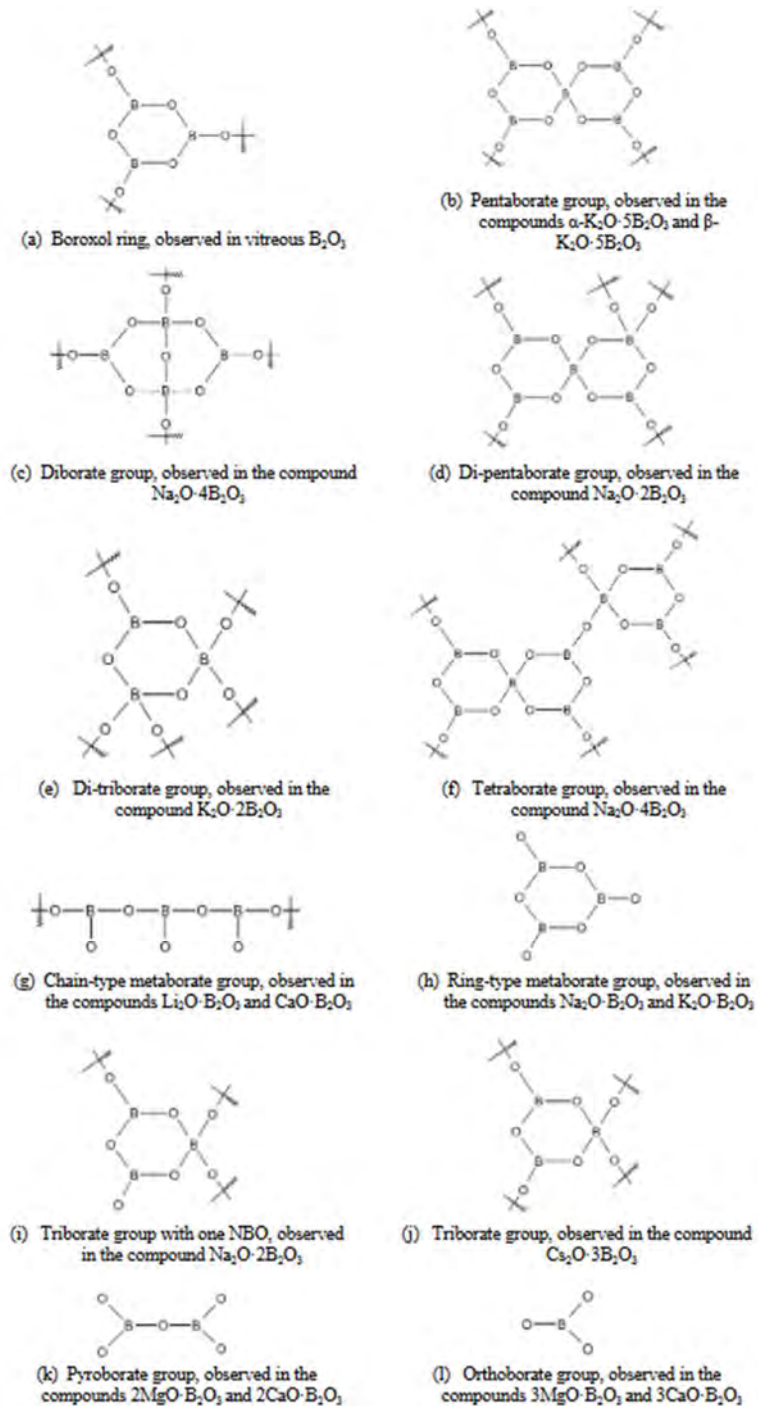


Figure 22 : Représentation structurale des groupes de bore dans des compositions de verres différentes<sup>64</sup>

Pour les verres composés de bore, de silice et de moins de 20% molaire d'alcalin, les groupes boroxol sont observés majoritairement. Chaque ion  $\text{Na}^+$  est alors utilisé pour compenser la charge négative de chaque unité  $\text{BO}^4$ . Deux réseaux se forment ainsi. Un riche en silice avec la création d'oxygènes non-pontant. Et un réseau, en plus faible quantité, riche en bore et sodium. Lorsque le taux d'alcalin augmente, le nombre de  $\text{B}^{\text{IV}}$  augmente significativement. La présence de  $\text{B}^{\text{IV}}$  accroît la polymérisation entre les réseaux de bore et de silice. Cependant, ils augmentent le nombre d'oxygène non pontant qui dépolymérise les réseaux. L'ajout d'alcalino-terreux aide à faire changer la coordinence des atomes de bore passant de  $\text{B}^{\text{III}}$  à  $\text{B}^{\text{IV}}$ . L'addition de  $\text{Al}_2\text{O}_3$  mène à la diminution du nombre d'unités composées de  $\text{B}^{\text{IV}}$ . Il s'associe préférentiellement avec le sodium menant à la formation de tétraèdre  $\text{AlO}_4$  de coordinence 4 menant à la reformation de groupe boroxol. De ce fait les unités de bore sont dispersées dans la matrice de silice liés par des tétraèdres d' $\text{AlO}_4$ . Cela permet de diminuer le nombre d'oxygène non pontant <sup>64</sup>.

De ce fait, le verre borosilicaté est composé de deux phases de verre :

- Une phase riche en silice composée d'un faible taux d'alcalin et d'alcalino-terreux ;
- Une deuxième phase riche en bore et alcalin formant des microgouttes au milieu de la matrice de silice.
- Une interphase composée d'alumine permettant de contrôler cette séparation de phase <sup>66</sup>.

## 3.2 Caractéristiques des verres borosilicatés

Les principales caractéristiques de ces verres sont la résistance aux hautes températures et aux produits chimiques <sup>62</sup>.

L'addition de Bore permet d'abaisser le coefficient de dilatation donnant un verre plus résistant aux variations de températures et aux hautes températures. Les verres « 3.3 » sont caractérisés par le faible taux d'oxygène non-pontant expliquant le faible coefficient de dilatation thermique. En diminuant sa dilatation thermique, le verre devient trois fois plus résistant aux chocs thermiques que les verres courants. Ils peuvent supporter une variation de l'ordre de 500°C sur une courte période. <sup>53</sup>.

Les spécialités pharmaceutiques destinées à passer la barrière parentérale présentent un risque élevé pour le patient. Il est donc essentiel que le conditionnement primaire ne doive pas interagir avec sa spécialité pharmaceutique pour ne pas augmenter, diminuer ou modifier ses effets. Dès 1716, les avantages des verres sont abordés dont la notion de neutralité du verre. Nicolas Lémery énumère les différents vaisseaux utilisés pour conditionner les préparations pharmaceutiques « [...] *le verre ne communique aucune impression aux drogues et le cuivre en peut donner.* » <sup>12</sup>. L'ajout de bore offre une bonne résistance hydrolytique et chimique du au grand nombre de liaisons via les oxygènes pontant. Grâce à la haute neutralité chimique et la durabilité aqueuse, ils sont des matériaux de choix pour les composés pharmaceutiques <sup>64</sup>.

L'ajout de bore influence également le processus de fabrication. Il moins consommateur d'énergie que pour des verres sodo-calciques puisque les températures de fusion sont diminuées, que la dissolution des matières premières est plus efficace en agissant comme solvant du mélange, qu'il a une faible tendance à la cristallisation et qu'il inhibe la dévitrification du verre <sup>64</sup>.

Ces avantages font que les verres borosilicatés sont un matériau de choix pour un grand nombre d'applications où des compositions ont été développées spécifiquement <sup>64</sup>. Cependant, ces verres sont plus chers que le verre sodo-calcique en raison des matières premières plus coûteuses <sup>24</sup>.

## 4 Conclusion de la partie 2

Le verre est un matériau ancien puisqu'il existe naturellement depuis plusieurs centaines de milliers d'années.

Selon Jerzy Zarzycki, le verre est « un solide non cristallin passant par un phénomène de transition vitreuse »<sup>46</sup>. Il s'agit d'un matériau inorganique fabriqué à partir d'un mélange de sable, de soude et de chaux qualifié de solide amorphe ou de liquide en surfusion présentant le phénomène de transition vitreuse. En effet, le verre ne cristallise pas mais se solidifie sous forme d'un réseau amorphe d'unités structurales tétraédriques.

Le verre est composé avec trois constituants de base :

- 70% de dioxyde de silicium ( $\text{SiO}_2$ ) : permet au mélange de fondre sans passer par l'étape de cristallisation ;
- 20% d'oxyde de sodium ( $\text{Na}_2\text{O}$ ) : permet de diminuer la température de fusion ;
- 10% d'oxyde de calcium ( $\text{CaO}$ ) : permet d'augmenter la résistance chimique du verre en diminuant la distance moyenne des atomes ;
- Et d'autres additifs sous forme d'oxydes : permet d'améliorer la qualité du verre.

La composition du verre permet d'être recyclé à l'infini et ne libère pas de produits chimiques nocifs dans l'environnement malgré sa lente décomposition. D'un point de vue environnemental, le verre est un choix plus responsable que le plastique.

Les oxydes ajoutés à la matrice de tétraèdre silicatée ont été classés par W. H. Zachariasen publié en selon leurs rôles : les formateurs du réseau, les modificateurs et les oxydes intermédiaires

Le verre utilisé pour les préparations injectables est du verre de type I, aussi appelé verre 3.3 selon l'ISO ou verre borosilicaté à cause de sa structure. L'oxyde de bore est un formateur de réseau venant s'ajouter à la structure de base du verre. Ce type de verre possède :

- Une résistance hydrolytique plus élevée : permet d'obtenir une haute neutralité chimique et la durabilité aqueuse ;
- Et un coefficient de dilatation thermique plus faible : permet d'augmenter la résistance aux hautes températures et aux produits chimiques.

Malgré son coût plus élevé, les avantages des verres borosilicatés sont un matériau de choix pour un grand nombre d'applications notamment les préparations parentérales.

## **Partie 3**

# **Risques du conditionnement primaire en verre des préparations injectables stériles**

# 1 La contamination

Le principe fondamental dirigeant la qualité pharmaceutique des produits parentéraux est d'empêcher l'injection au patient de contaminants d'origine microbologique, chimique ou physique [78]. Un contaminant est défini par l'ISO 14644-4 comme « *toute entité particulière, moléculaire, non particulière ou biologique susceptible de produire un effet indésirable sur le produit ou le procédé* »<sup>68</sup>. Cette définition met en avant le risque pour le patient, d'où l'importance de comprendre la contamination et de maîtriser ce paramètre.

Tout médicament doit répondre aux critères de qualité, de sécurité et d'efficacité. Selon les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), les médicaments doivent être fabriqués afin de réduire au minimum les risques d' « *introduction non intentionnelle d'impuretés de nature chimique ou microbologique, 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.* »<sup>69</sup>. Ces impuretés peuvent être classées en trois groupes :

- La contamination microbienne ou biocontamination est la contamination d'un médicament par des particules vivantes ou viables appelées micro-organismes. La contamination par un virus, une bactérie, une levure, une moisissure ou un parasite peut provenir de l'environnement ou de l'humain. Les particules viables peuvent se développer dans le milieu selon leurs conditions de température, d'humidité ou de pH.
- La contamination particulière est la contamination d'un médicament par des particules non vivantes (maquillage, poussière, verre, débris de carton, etc). Son origine peut se trouver dans l'environnement, les composants du médicament ou provenant du procédé de fabrication.
- La contamination chimique est la contamination par des substances de composition chimique connue pouvant posséder une activité chimique. Son origine réside dans tous les produits susceptibles d'entrer dans le process du produit (matières premières, agents de nettoyage, etc).

La contamination croisée n'est pas définie selon le type d'impureté. De ce fait, elle est classée à part. Il s'agit d'une « *contamination d'une matière ou d'un produit par une autre*



*matière ou par un autre produit* ». Par exemple le conditionnement d'une notice A dans un étui B.

Ces contaminations sont principalement liées à la préparation et à l'administration des médicaments injectables plutôt qu'à la contamination des produits commercialisés par les entreprises pharmaceutiques excepté pour la contamination croisée [78]. Cependant, une rupture de la barrière physique en verre et du système de fermeture du conditionnement par les entreprises pharmaceutiques entraînent de gros risques vis-à-vis des patients et de l'entreprise.

Le risque a de multiples définitions :

- Les dictionnaires le décrivent comme « *Danger, inconvénient plus ou moins probable auquel on est exposé* »<sup>70</sup> insérant la notion de danger pouvant produire des dommages dans le futur<sup>71</sup>.
- L'ISO le décrit comme un « *effet de l'incertitude sur l'atteinte des objectifs* »<sup>72</sup> et L'ICHQ9 le décrit comme « *La combinaison de la probabilité d'occurrence d'un dommage et de sa gravité* »<sup>73</sup> insérant la notion d'incertitude et de probabilité. Un risque n'intervient pas systématiquement.

Un risque est donc un phénomène incertain mais probable auquel une population est exposée et qui peut avoir des effets néfastes et graves. La gestion du risque qualité doit être considérée comme primordiale pour assurer la qualité des produits et la sécurité des patients<sup>74</sup>.

## 2 Des risques pour le patient

### 2.1 Risque d'injection des particules de verre

L'injection des particules de verre au patient est une contamination particulière de la préparation puisque les débris de verre sont des particules non vivantes.

Ces particules de verre peuvent être introduites dans les préparations injectables lors de leur fabrication, de leur préparation et de leur injection.

Elles peuvent être injectées par voie intraveineuse ou intramusculaire provoquant des effets secondaires nocifs. Les particules voyagent par les vaisseaux sanguins et arrivent à divers organes pour y provoquer des réactions inflammatoires aiguës, des phlébites, des embolies pulmonaires, des fibroses hépatiques ou encore la formation de granulomes <sup>75, 76, 77</sup>. Cependant, le diamètre des aiguilles permet de limiter la taille des particules de verre pouvant être injectées.

Les particules de verre peuvent provenir de différentes sources :

- Source à l'intérieur du conditionnement (contrainte chimique) : La délamination
- Source à l'extérieur du conditionnement (contrainte mécanique) : La rupture fragile

#### 2.1.1 La contrainte chimique : La délamination

D'après l'ANSM, la délamination ou délaminage est « *un phénomène physique qui entraîne le décollement de paillettes de verre de la taille du micron de la surface intérieure des flacons. Ce phénomène est provoqué par le contact entre le contenant et le contenu (verre – eau)* » <sup>78</sup>. Malgré la neutralité du verre et la forte résistance hydrolytique du verre de type I, la présence de particule dans le contenu est un phénomène connu et surveillé pour éviter l'injection de particules de verre au patient.

Les mécanismes de délamination sont différents selon le pH de la préparation. En effet, à pH élevé (basique), la structure Si-O-Si se dissout et la couche d'oxyde d'aluminium se retrouve significativement augmenté (> à 10mole%). Alors qu'à pH bas (acide), c'est la couche des oxydes ajoutés qui s'appauvrit (bore et sodium). Ces modifications de composition rendent le verre moins stable et donc plus fragile pouvant générer des paillettes au contact de l'eau.

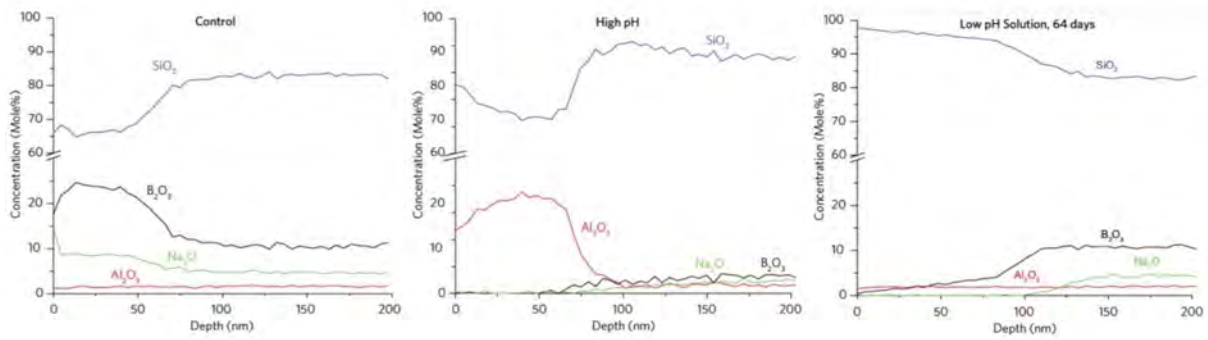


Figure 23 : Mécanisme de délamination selon le pH de la préparation. Comparaison de la concentration molaire de SiO<sub>2</sub>, B<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>O et Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> selon la profondeur dans le verre – à gauche préparation contrôle – au milieu pH élevé – à droite pH bas [77]

La présence de molécules d'eau joue un rôle dans la création de ces paillettes de verre dans le contenu du médicament. En effet, les molécules d'eau (H<sub>2</sub>O) s'adsorbent à la surface du verre et détruisent les liaisons covalentes entre les molécules de silice et d'oxygène. Cette dépolymérisation du réseau du verre crée des paillettes de verre et accentue la fragilité du verre en le rendant plus mince.

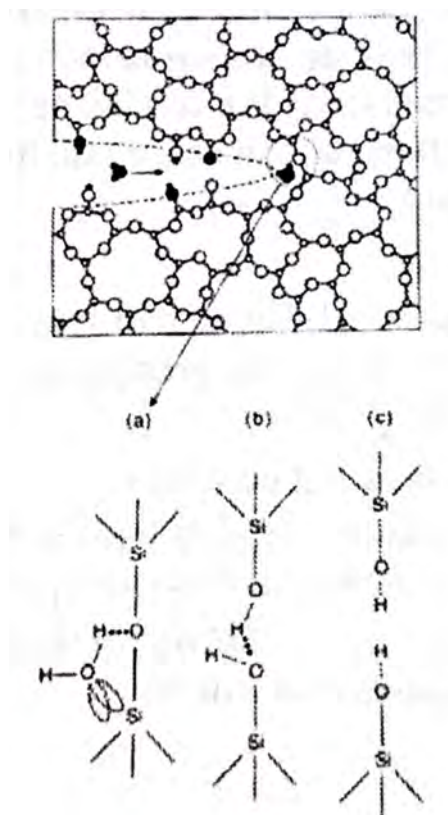


Figure 24 : Attaque de molécules d'H<sub>2</sub>O sur un réseau de silice <sup>79</sup>

La délamination peut mener à l'injection de particules de verre très petite taille pouvant amener à diverses conséquences en fonction de la voie utilisée (intradermique, parentérale, buvable, etc).

### 2.1.2 Les contraintes mécaniques : La rupture fragile

Les bris de verre peuvent apparaître lors de la fabrication et du transport des médicaments, ces processus ont un impact sur le conditionnement primaire pouvant créer des défauts dans le verre. Les défauts ainsi créés peuvent libérer des particules de verre dans la préparation injectable pouvant être administrées au patient. Ces défauts de verre peuvent également mener à la perte de la stérilité du produit.

Cependant, les bris de verre peuvent aussi être générés pendant la préparation du médicament. De nombreuses études ont démontré que l'ouverture des ampoules en verre pouvait engendrer la création de particules de verres dans le contenu injectable. En effet, pour ouvrir une ampoule en verre, le personnel habilité doit casser une extrémité de celle-ci à la main afin d'aspirer son contenu pour l'utiliser. En cassant l'extrémité, des particules de verre peuvent alors tomber dans la préparation injectable et être administré au patient <sup>75, 76, 77</sup>.

Le bris de verre est souvent associé à des mythes non scientifiques et mène à des questions non résolues : Pourquoi le verre casse ? Quelle en est l'origine ? Pourquoi cette partie s'est brisée et pas les autres ?

#### 2.1.2.1 *Théorie de Griffith*

Un verre idéal, vierge de tout défaut, est théoriquement très résistant mécaniquement. Il faut développer 7 GPa pour rompre les liaisons iono-covalentes entre les molécules du verre et former une nouvelle surface <sup>79</sup>. Cependant, c'est une valeur théorique qui ne peut être atteinte dans la pratique. La résistance moyenne est environ 100 à 10 000 fois plus faible. La forte dispersion des données traduit une très grande variabilité de la résistance cohésive du verre. Le verre est un matériau très résistant, cependant il est très vulnérable aux impacts <sup>46</sup>.

Les défauts infligés au verre diminuent sa résistance de manière irréversible. Ce phénomène peut être expliqué par la théorie des microfissures aussi appelée failles de Griffith. Le nombre de failles s'accumulent au cours de la vie des produits diminuant la résistance du verre. Pour une fissure de 2 µm de profondeur et d'un rayon de 0,2 nm, la

contrainte ressentie par le matériau est 200 fois plus importante que la contrainte appliquée initialement. Une fissure agit donc comme un concentrateur de contrainte <sup>79</sup>. La résistance du verre est d'autant plus diminuée par la présence de micro-défauts et qui représentent des sites potentiels d'initiation de fissure <sup>80</sup>.

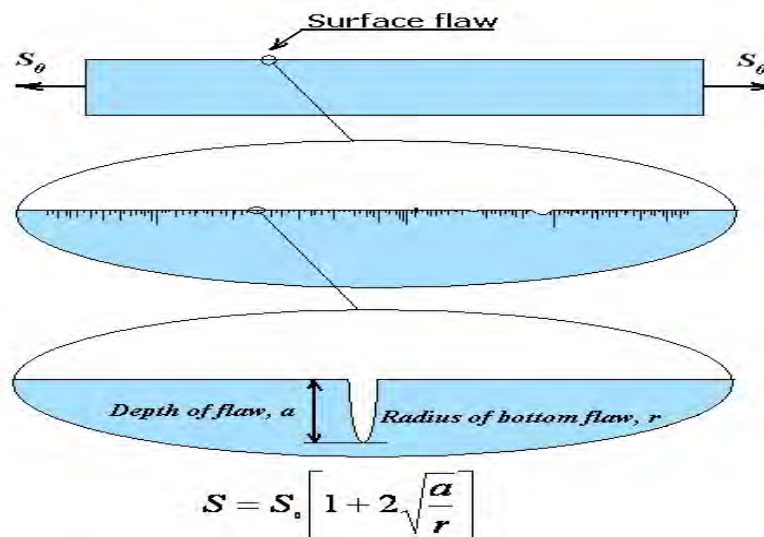


Figure 25 : Représentation des failles de Griffith <sup>24</sup>

Statistiquement, plus un objet possède de grandes surfaces, plus la probabilité d'apparition d'un défaut est grande.

Le verre peut se fracturer de manière différée à l'aide d'une contrainte mécanique de faible intensité appliquée longtemps. Ce phénomène s'appelle la fatigue du verre.

### 2.1.2.2 Les défauts du verre

Les défauts dans le verre sont multiples. Ils peuvent être à la fois intrinsèques et extrinsèques.

Les défauts intrinsèques des conditionnements primaires proviennent des processus de fabrication sous forme d'inclusions d'air, de microfissures, de bouillons ou encore de mauvais recuits. Ils exercent une influence sur la résistance du verre plus ou moins constants.

A contrario, les défauts extrinsèques sont acquis au cours du cycle de vie du verre, principalement en raison du contact verre contre verre. Ils appliquent une influence progressive et irréversible sur la résistance du verre car de nouveaux défauts apparaissent tout au long du cycle de vie du verre <sup>81</sup>.

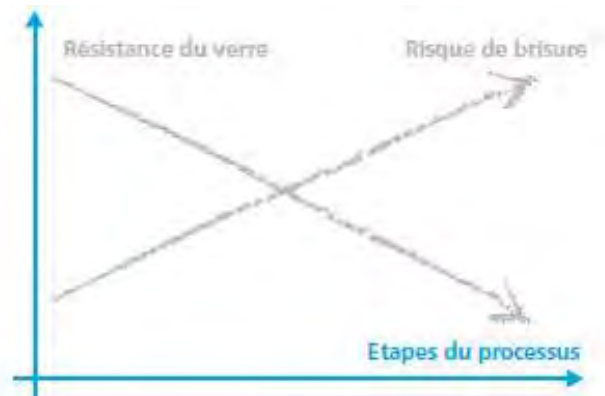


Figure 26 : Evolution de la résistance du verre selon les étapes du processus <sup>24</sup>

Les défauts sont créés pendant tout le cycle de vie des produits principalement en raison des manipulations liées aux processus. Le verre qui « survit » au processus sera endommagé et moins solide avec un risque plus important de se briser au cours des étapes suivantes <sup>24</sup>. Il faut garder à l'esprit que le moment où le bris s'est produit peut se situer plusieurs étapes avant dans le processus de fabrication et pas nécessairement au cours de l'étape à laquelle le bris a été observé.

La rupture ne se produit que lorsqu'il y a simultanément une contrainte et un défaut fragilisant. Par exemple lorsqu'un flacon est autoclavé alors qu'il présente une inclusion. La chaleur représente la contrainte appliquée au défaut déjà présent. Les contraintes sont le plus souvent mécaniques, thermiques, vibratoires et fréquentielles <sup>81</sup>.

### 2.1.2.3 Définition de la fracture du verre

La fracture est considérée comme un processus de séparation d'un solide ou d'un liquide amorphe en deux parties. Chaque partie étant limitée par la nouvelle surface créée, dite surface de fracture <sup>82</sup>. L'apparition d'une fissure dans un conditionnement primaire en verre n'est pas un fait anodin, celle-ci peut rapidement mener à sa destruction et engendrer des conséquences <sup>80</sup>. Lorsqu'une fissure commence à apparaître, c'est sur une très petite zone au voisinage du point d'application de la contrainte que se produisent les processus physicochimiques de rupture et d'endommagement. Ceux-ci dépendent crucialement de la structure du matériau. Les théories distinguent les ruptures « fragiles » et « ductiles » <sup>83</sup>.

### 2.1.2.4 Définition des ruptures « fragile » et « ductile »

Généralement, les chercheurs classent les ruptures en deux catégories. Tout d'abord, la fracture dite ductile se produit principalement dans les métaux. Les matériaux ductiles

peuvent se plier avant de se briser. Au contraire, la fracture dite fragile se produit dans les matériaux fragiles comme le verre. Les matériaux fragiles ne peuvent pas se plier et se brisent donc plus facilement <sup>84</sup>. Un matériau est dit « fragile » lorsque la résistance qu'il oppose à l'initiation et à la propagation d'une fissure est faible <sup>85</sup>.

Il existe trois domaines différents dans la déformation des matériaux :

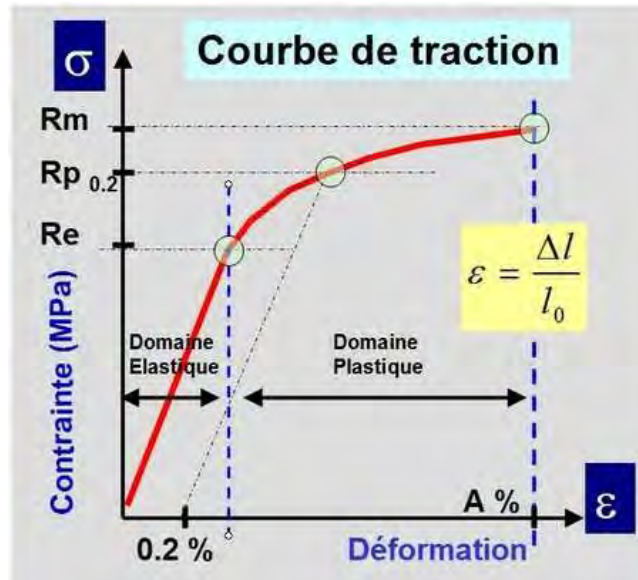


Figure 27 : Courbes de traction des contraintes ( $\sigma$ ) en fonction des déformations ( $\epsilon$ ) <sup>86</sup>

- Une phase élastique : le matériau se déforme légèrement. Si la déformation s'arrête durant cette phase, le matériau retrouve sa forme d'origine ;
- Une phase plastique : le matériau se déforme de manière durable et ne peut plus revenir dans sa position initiale. Le verre ne possède pas de phase plastique. Il passe directement du domaine élastique au point de rupture. C'est le manque d'ordre à l'échelle atomique qui fait que le verre peut se briser sans déformation préalable. En effet, les liaisons atomiques covalentes dans le réseau de tétraèdre de  $\text{SiO}_4$  empêchent le verre d'avoir une phase plastique ;
- Une phase de rupture : Les matériaux se rompent brutalement car ils ont atteint leur déformation maximale <sup>87</sup>.

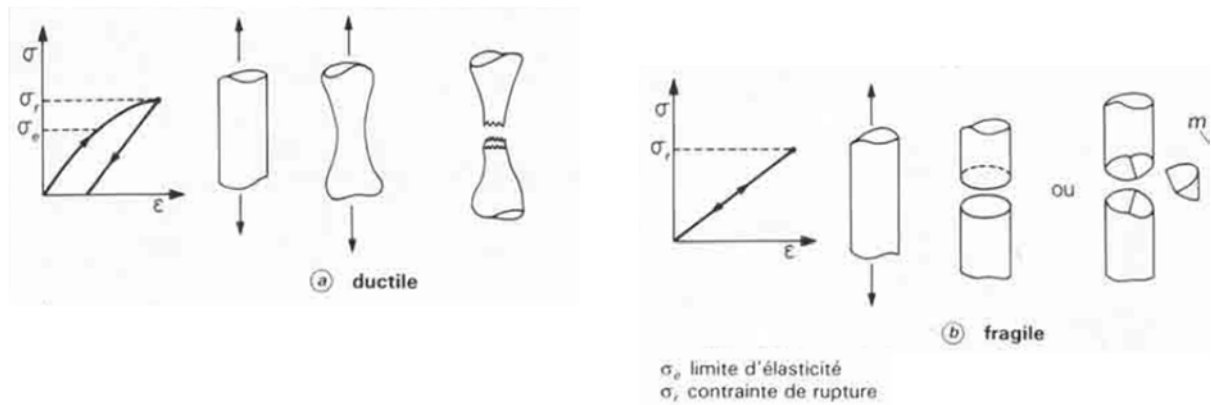


Figure 28 : Modes de rupture des matériaux selon l'évolution des déformations ( $\epsilon$ ) en fonction de l'augmentation des contraintes ( $\sigma$ ) des matériaux ductiles et fragiles <sup>46</sup>

Un matériau ductile se déforme d'abord réversiblement jusqu'à sa limite d'élasticité <sup>46</sup>. Puis, la majeure partie de l'énergie concentrée au niveau de l'origine de la fissure se dissipe en déformation plastique irréversible <sup>24</sup>. Le front de fissure des alliages métalliques ne progresse pas de manière continue et régulière <sup>83</sup>. Là où la contrainte est appliquée, des poches d'espaces vides se créent et sont appelées cavités de dommage. Ces cavités formées grandissent et coalescent pour propager la fissure dans le matériau <sup>84</sup>.

Le verre est un matériau cassant qui se caractérise par une déformation élastique presque linéaire jusqu'à la rupture <sup>24</sup>. Son comportement est lié à sa structure atomique. Les liaisons covalentes ne permettent aucune souplesse. Comme elles ne peuvent pas bouger, elles se brisent <sup>44</sup>. Les chercheurs ont toujours pensé que les fissures dans les matériaux fragiles se développent suite à l'application d'une contrainte provoquant l'étirement et la séparation des liaisons atomiques à l'origine de la fissure <sup>84</sup>. Les liaisons chimiques les plus proches de l'origine de la fissure sembleraient être les plus sollicitées, et par conséquent seraient les premières à se casser. En d'autres termes, la fissure se propagerait par ruptures successives des liaisons atomiques, comme une fermeture éclair, sans cavités d'endommagement. C'est le cas pour les matériaux homogènes tel que le cristal parfait. Cependant, ce n'est pas ce qui est réellement observé pour le verre. <sup>83</sup>.

Une étude publiée dans l'American Physical Society <sup>88</sup> démontre que le verre se fracture d'une manière similaire aux métaux à une échelle mille fois plus petite, à celle nanométrique <sup>84</sup>.



### 2.1.2.5 A l'échelle nanométrique : Présence de cavités d'endommagement dans la structure du verre

A l'œil nu, une fissure bien droite semble se propager lentement et de manière régulière à la surface de la cartouche en verre tel une fermeture éclair <sup>83</sup>.

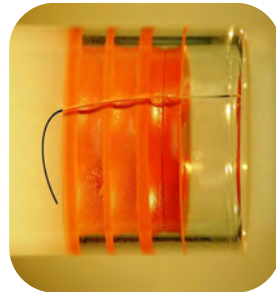


Figure 29 : Echantillon d'une cartouche insulinaire avec une fissure <sup>24</sup>

L'échelle du nanomètre révèle un tout autre mécanisme. Contrairement à ce qui était classiquement admis, le front de fissure ne se propage pas de manière régulière et continue. En fait, des cavités s'ouvrent à une centaine de nanomètres avant le front de fissure. Cette cavité grandit, puis rejoint la fissure principale pour coalescer avec elle.

Sur les images (a) à (b) de la Figure 30, une cavité apparaît en avant du front de fissure (repéré par le point A sur l'image (a)). Puis sur la cavité croît sur les images (c) à (f). Les points B et C correspondent à ses extrémités arrière et avant de la cavité créée. Enfin, les images (g) à (i) montrent la coalescence de la cavité avec la fissure. Celle-ci traverse alors l'ensemble de la zone observée. Ce mode de propagation est en fait très semblable à celui observé lors de la rupture ductile des alliages métalliques mais à des échelles mille fois supérieures <sup>83</sup>.

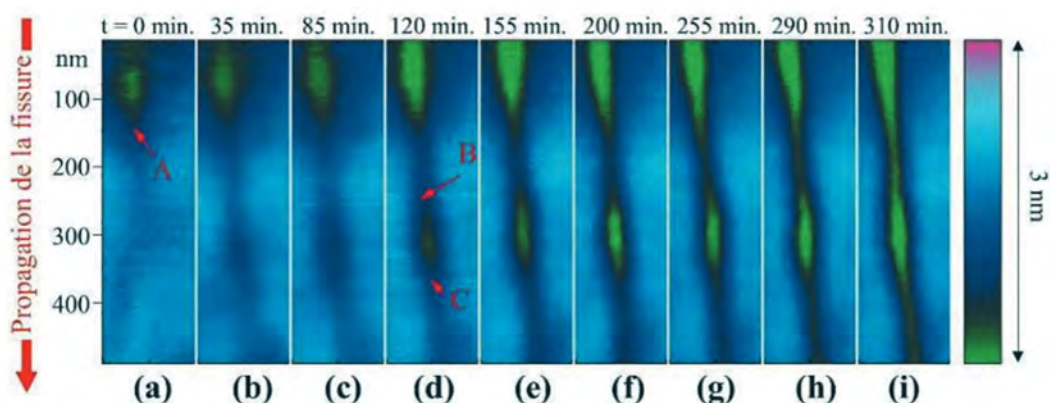
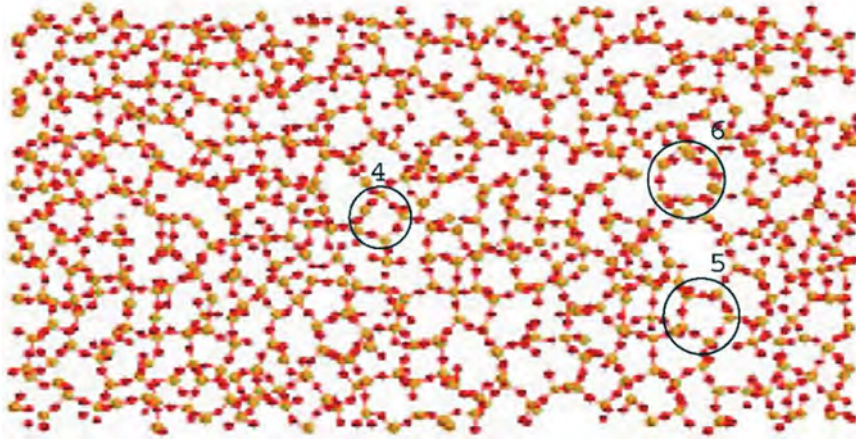


Figure 30 : Propagation d'une fissure à la surface d'un verre de silice sous contrainte observée en temps réel, à l'échelle nanométrique <sup>83</sup>

L'origine de ces cavités se trouve dans la structure amorphe du verre. A l'échelle atomique, ce matériau présente une structure désordonnée. Les tétraèdres de  $\text{SiO}_4$

s'organisent en anneaux de différentes tailles, composés de trois à huit tétraèdres. Cette structure en anneaux traduit des fluctuations de résistance à la fissuration.

Sur la Figure 31, des structures en anneaux de 4, 5 et 6 tétraèdres sont visibles <sup>83</sup>.



*Figure 31 : Coupe de 5 Å d'épaisseur d'un verre de silice <sup>83</sup>*

Il existe des zones contenant une proportion plus importante de liaisons Si-O étirées qui sont moins stables. Elles peuvent donc se rompre plus facilement avant la zone de contrainte. Ces anneaux donnent ainsi naissance aux cavités d'endommagement.

La fissure avance donc de manière intermittente, par sauts successifs. À chaque saut, la fissure s'agrandit d'un coup de toute la longueur de la cavité, c'est-à-dire d'une centaine de nanomètres. La création des fissures se produit comme une fermeture éclair par sauts successifs selon la taille des cavités d'endommagement créée en amont <sup>83</sup>.

## 2.2 Risque de contamination microbiologique

L'injection des micro-organismes au patient est une contamination microbienne potentiellement pyrogène puisque les micro-organismes sont des particules vivantes ou viables pouvant libérer des toxines.

### 2.2.1 La perte de stérilité du médicament injectable stérile

La stérilité est « l'absence de micro-organismes viables, définie par un niveau d'assurance de stérilité de valeur inférieure ou égale à  $10^{-6}$  »<sup>89</sup>. La stérilité est donc l'absence de micro-organismes viables, un endroit où la vie microbienne ne peut pas croître.

L'état stérile est maintenu grâce à des barrières : « Le récipient et le système de fermeture doivent assurer le maintien de la stérilité du produit pendant toute sa durée de conservation »<sup>89</sup> en donnant une protection contre les facteurs externes de l'environnement qui peuvent détériorer la qualité de la préparation pharmaceutique<sup>90</sup>. En effet, la contamination de la préparation pharmaceutique peut modifier le pH mais aussi altérer son principe actif. De plus, certains germes sont pathogènes même en faible quantité (*Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonelles*, *Staphylococcus aureus*, *Aspergillus brasiliensis*, *Listeria*, *Candida albicans*, etc). Ils constituent un danger potentiel pour la sécurité des patients.

La stérilité est le principal critère de qualité pour de la production des préparations injectables. La stérilité passe par :

- Des études de stabilité pour le dossier d'AMM par le contrôle de l'intégrité des unités injectables et de leur système de fermeture via la méthode du Microbial Ingress Testing (M.I.T.) décrite dans le rapport P.D.A. Technical Report n° 27<sup>91</sup>. Elle permet de vérifier que le système de fermeture est suffisant pour stopper toute entrée de micro-organismes.
- La qualification des équipements afin de satisfaire les exigences de l'assurance de stérilité (Media Fill Test (M.F.T.)),
- Mais aussi en cours de production par les In Process Control (IPC) qui contrôlent l'intégrité des unités et leur système de fermeture.

Dans le cas du conditionnement primaire en verre, la perte de stérilité peut se faire via l'apparition d'une brèche traversante dans l'épaisseur du verre. Il se crée donc une ouverture sur l'environnement l'extérieur pouvant contaminer la préparation injectable.

Intuitivement, les fissures sont un environnement idéal pour le développement de micro-organismes. La surface du verre est augmentée et est donc colonisable. Les sites d'adhésion y sont plus nombreux. Les micro-organismes peuvent se loger dans ces défauts, les protégeant plus facilement des agressions extérieures tel que les désinfectants <sup>92</sup>.

## 2.2.2 Interaction microorganisme-verre

La découverte des interactions verre-micro-organisme datent au moins de 1831 lorsque le mycologue Fries publie ses observations sur la croissance du lichen sur les fenêtres d'une église. Ce n'est que 48 ans plus tard que le lichénologue Crombie décrit la présence de lichen uniquement sur des morceaux de bouteilles cassées <sup>93</sup>.

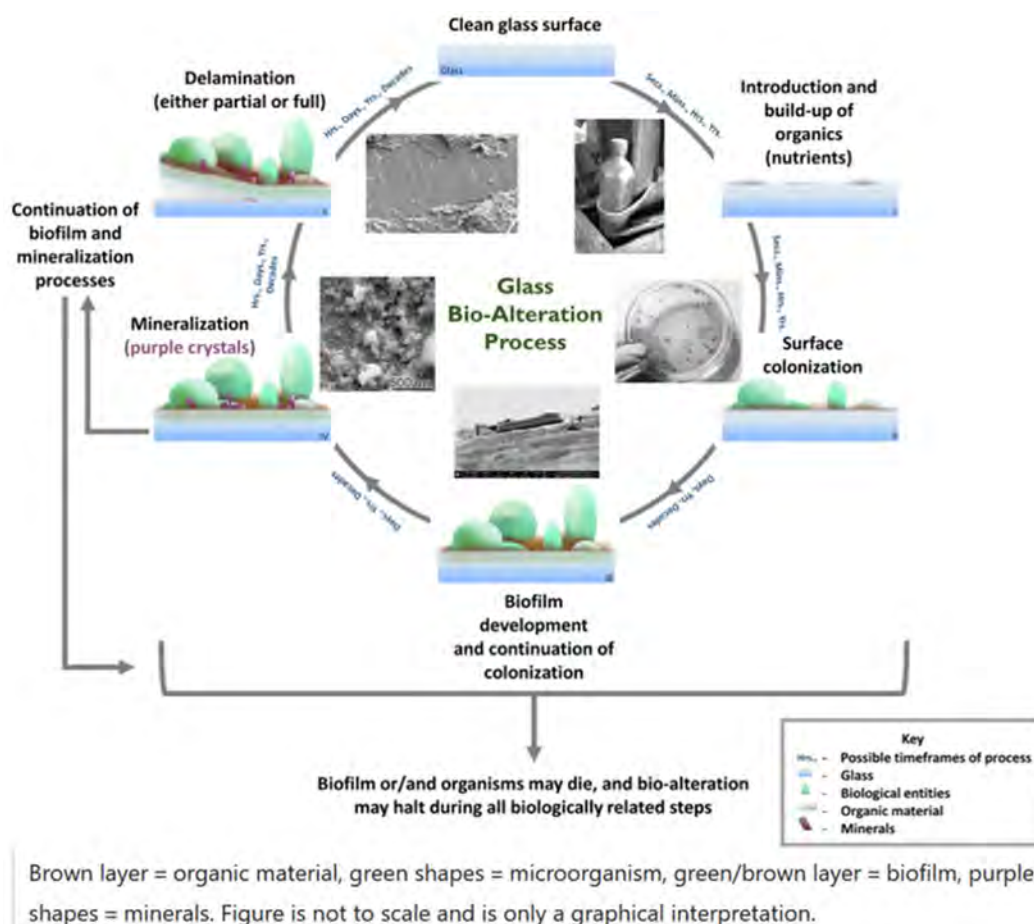


Figure 32 : Etapes de la bio-colonisation des surfaces en verre <sup>93</sup>

Ces interactions peuvent entraîner la colonisation et une co-association avec la surface du verre. Ils sont capables de se fixer sur une grande variété de matériaux autre que le verre :

l'aluminium, les polymères organiques, les matériaux fluorés tel que le Teflon, l'acier inoxydable, etc <sup>94</sup>. Leur association peut durer quelques secondes, minutes, heures, jours, semaines, voire millénaires si les micro-organismes ne sont pas retirés. Certaines de ces associations peuvent être inoffensives voire même protectrices. Cependant, certaines sont plus dommageables diminuant la durée de vie d'un verre <sup>93</sup>.

L'adhésion des microorganismes est favorisée par l'accès à des nutriments organiques à la surface d'un verre qui est un matériau inorganique. Certains microorganismes se maintiennent sans cette source de nutriments. La colonisation des micro-organismes est favorisée sur des surfaces ébréchées en même temps que la libération d'ions hydrolysés.

Une fois qu'une colonie a adhéré à la surface du verre, la croissance et la reproduction des micro-organismes sont dépendant de plusieurs facteurs : l'espèce, la disponibilité en l'eau, la température et les nutriments.

Une colonie peut former un biofilm qui peut se minéraliser lui permettant de se protéger et donc de survivre dans des conditions environnementales hostiles.

L'altération du verre peut être affectée par les interactions biophysiques ou biochimiques locales des micro-organismes. Lorsque la colonie se rétrécit ou meurt, celle-ci cause un stress physique sur la surface du verre pouvant dégrader une partie du volume du verre <sup>93</sup>.

Ce cycle peut se répéter jusqu'à atteindre le médicament logé à l'intérieur du conditionnement primaire en verre. Certaines de ces étapes peuvent se produire très rapidement, d'autres sur des mois, des années, voire des décennies. Il existe un donc un risque pour le patient de perte de stérilité du médicament.

### 2.2.3 Les défauts pénétrants du verre

Les défauts pénétrants l'épaisseur du verre sont à risque de contamination microbiologique.

En effet les bulles dans l'épaisseur du verre appelés « bouillons » créent des conduites d'air pouvant agir comme un by-pass du système de fermeture pouvant provoquer potentiellement une pénétration microbienne et donc une modification de la puissance du principe actif <sup>24</sup>.

Par exemple, la conduite d'air « A » est entièrement encastree dans l'épaisseur du verre. Il s'agit d'une conduite d'air fermée de faible criticité selon SGD Pharma. Au contraire la conduite d'air « C » est ouverte sur la préparation pharmaceutique et donc critique. De même pour la conduite d'air « B », il s'agit d'une ligne aérienne ouverte si la surface de verre peut être brisée par une aiguille lors de la préparation du médicament.



Figure 33 : Exemples de défaut de bouillons dans le verre classés par SGD Pharma<sup>24,95</sup>

Les défauts les plus courants sont des fissures, des écailles ou des chocs à la surface du verre. S'ils sont traversants, il y a une perte d'étanchéité. Ce sont donc des défauts fuyants et critique pour la sécurité du patient. Cependant, les défauts de grande taille avec perte de produit très rapide ne sont pas aussi critiques que les défauts traversants de très petite taille.

En effet, les défauts de grande taille sont visibles et la perte de produit sera telle que les systèmes validés des industries pharmaceutiques (exemple : trieuse pondérale) écartent ce type de produit. La probabilité que les patients aussi écartent ce type de défaut est grande car l'altération du médicament sera très visible.

En revanche, les défauts traversants de très petite taille sont peu visibles et la perte de produit peut être très lente, voir par évaporation depuis la fente créée. Dans ce cas, il existe un risque critique pour le patient.



Figure 34 : Exemples de défaut de traversants dans le verre classés par SGD Pharma <sup>24,95</sup>



## 2.3 Risque de dosage incorrect

Additionné au risque d'injection de particules de verre et à la perte de stérilité de la préparation injectable, les défauts des conditionnement primaires en verre peuvent également engendrer un dosage incorrect.

Même si les défauts de moulage sont rares dans la fabrication des contenants en verre par rapport aux contenants en plastique, ceux-ci peuvent engendrer un dosage incorrect <sup>96</sup>. En effet si le volume du contenant (gradué ou non, avec système doseur ou non) est rétréci ou élargi, la quantité de la préparation médicamenteuse ne sera pas juste. Le patient s'injectera une dose inférieure ou supérieure à celle attendue. Pour les médicaments à marge thérapeutique étroite, la balance bénéfique/risque peut être modifiée et atteindre des concentrations toxiques au lieu de la concentration efficace représentant un risque pour le patient <sup>97</sup>.

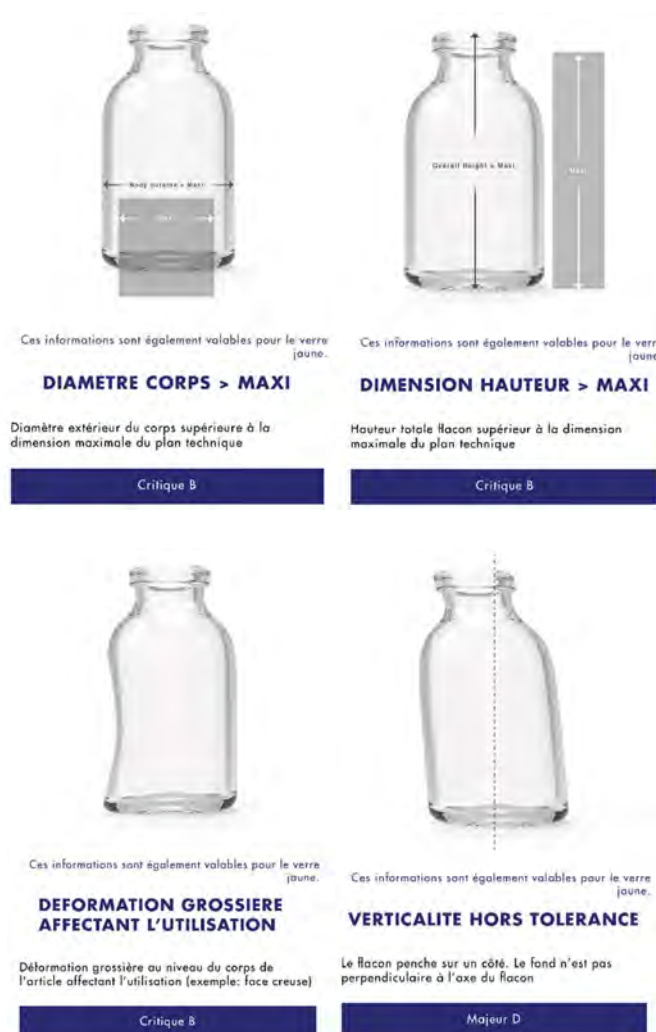


Figure 35 : Exemples de défaut de moulage de verre classés par SGD Pharma <sup>95</sup>



De même pour les défauts pénétrants de faible taille, le dosage peut être erroné en raison de la fuite ou l'évaporation du médicament et/ou des solvants entraînant une erreur médicamenteuse avérée <sup>98</sup>. Dans ce cas, il existe un réel risque pour le patient, il recevra une dose incorrecte et potentiellement contaminée.

### 3 Des risques pour les entreprises pharmaceutiques

La fragilité du conditionnement primaire en verre est aussi un risque pour l'entreprise. Principalement à cause des risques encourus par le patient. La liste des risques et dangers qui menacent l'entreprise se diversifie et s'accroît chaque jour. Plusieurs impacts pour les entreprises pharmaceutiques peuvent être identifiés :

- **Perte de confiance du grand public dans l'entreprise** si les conséquences du défaut sont graves, voir mortelles.
  - Le potentiel rappel de lot : Un rappel de lot se fait suite à l'identification d'un défaut qualité du produit mais aussi suite à un problème de pharmacovigilance, de suspension ou retrait d'AMM et de modification significative d'AMM <sup>69</sup>. La décision de rappeler un lot s'établit selon la gravité du danger identifié et la fréquence du défaut qualité. Si le risque est jugé critique, la décision de rappel de lot est étendue jusqu'au grand public en les incitant à rapporter les médicaments auprès des pharmacies ou groupements agréés. Comme par exemple, le cas médiatique du Tylenol en 1982 fabriqué par le laboratoire Johnson & Johnson. L'analgésique a empoisonné huit personnes au total à deux reprises avec des gélules de Tylenol extra fortes additionnées de cyanure. L'entreprise a été obligée de rappeler 22 millions de boîtes de Tylenol et a connu une chute de ses ventes de 35%. Un changement de process de fabrication passant des gélules aux comprimés leur a également coûté 150 millions de dollars <sup>99</sup>. Ce scandale a rompu la confiance avec les utilisateurs et fragilisé la confiance dans le système de santé. Progressivement les grands médias et l'essor d'internet ont fait écho des opérations de rappel en médiatisant les références des produits, des dangers, du nom de l'entreprise et raisons qui avaient mené au rappel. Un rappel de lot peut donc avoir un fort impact sur l'entreprise.
  - La perception d'une mauvaise qualité du produit pharmaceutique : La qualité des matériaux de conditionnement est très souvent ce sur quoi les patients jugent la qualité du produit pharmaceutique ; un verre rayé ou fissuré, des bouchons cabossés et des boîtes froissées sont perçus comme

des produits de mauvaise qualité par le patient et qui ne réitérerons par le produit.

- La **perte de productivité** : Les défauts sur le conditionnement primaire en verre représentent une perte de produit et donc une perte de productivité puisqu'il va falloir investiguer la cause de ces défauts pour être sûr que les autres produits fabriqués ne présentant pas le même type de défaut. Mais également, il faudra reproduire la quantité écartée pour livrer la commande au patient. Il est également possible de jeter des lots entiers pour ne pas prendre de risque.
- La **protection du personnel** est nécessaire face aux défauts sur le conditionnement primaire en verre. En effet, le verre est un matériau tranchant et lourd. Il y a donc un risque de coupure et de port de charges lourdes pour préserver ses employés.

Pour pallier à ces différents problèmes, les entreprises pharmaceutiques utilisant du verre comme conditionnement primaire pour les préparations injectables ont dû :

- Mettre en œuvre un système de qualité complet afin d'intégrer la qualité dans le processus et le produit ;
- Comprendre les propriétés du verre et des autres composants du conditionnement ;
- S'assurer que les fournisseurs de récipients/fermetures continuent à répondre à toutes les spécifications et transmettre rapidement tout changement dans leurs processus ;
- Enquêter sur les résultats hors spécifications et les réclamations des consommateurs et mettre rapidement en œuvre des actions correctives <sup>11</sup>.

L'intégrité des récipients doit être vérifiée à l'aide de méthodes validées et grâce à un plan d'échantillonnage statistiquement valide. L'inspection visuelle seule n'est pas considérée comme une méthode acceptable de test d'intégrité. Tous les récipients remplis de produits parentéraux doivent être inspectés individuellement afin de détecter toute contamination étrangère ou autres défauts <sup>34</sup>.

## 4 Conclusion de la partie 3

Il existe plusieurs risques liés au conditionnement primaire en verre des préparations injectables stériles. Ce phénomène incertain mais qui peut avoir des effets néfastes et graves est lié aux différents types de contamination décrits par les BPF : microbiologique, particulaire et chimique.

Les principaux risques identifiés sont liés à la sécurité des patients :

- L'injection de particules de verre peut créer des effets nocifs dans divers organes liés à des contraintes chimiques (délamination) et mécaniques (rupture fragile) du conditionnement primaire en verre ;
- La contamination microbiologique peut créer une perte de la stérilité de la préparation injectable stérile lié aux défauts de verre ;
- Une erreur de dosage peut engendrer une balance bénéfice/risque défavorable pour les médicaments à marge thérapeutique étroite à cause des défauts de moulage du conditionnement primaire et aux défauts traversants.

La conséquence pour les entreprises pharmaceutiques délivrant des médicaments présentant un risque pour ses patients sont lourdes. Le rappel de lot a des conséquences sur l'image de l'entreprise et la confiance de l'utilisateur dans les produits commercialisés. L'entreprise doit aussi faire face à une perte de productivité lié au rappel de lot mais aussi au sein de son entreprise avant que les produits soient commercialisés. Pour pallier à ces problématiques, les entreprises pharmaceutiques ont dû mettre en place un système qualité robuste.

Cependant, comment les industries pharmaceutiques peuvent protéger le patient tout en améliorant leur productivité ?

## **Partie 4**

**Application industrielle :  
Comment les industries  
pharmaceutiques peuvent  
réduire les risques du  
conditionnement primaire en  
verre ?**

# 1 Introduction

En 2021, l'IDF (Fédération Internationale du Diabète) annonce à 537 millions le nombre d'adultes atteints de diabète, et estime ce nombre à 643 millions en 2030 et 700 millions d'ici 2045 <sup>100</sup>. Ce constat pousse Novo Nordisk® à atteindre rapidement l'excellence pour augmenter ses capacités de production afin d'assumer la hausse du besoin de traitements insuliniqes aux patients du monde entier.

Les dommages sur les flacons d'insuline sont un fléau pour Novo Nordisk® car elles sont imprévisibles et représentent un risque considérable pour le patient. Aujourd'hui, ils représentent en moyenne une perte de 700 000€/an chez Novo Nordisk® <sup>101</sup>.

La présence d'un défaut sur du verre doit être géré adéquatement selon les procédures en vigueur. Chez Novo Nordisk®, la découverte d'un défaut sur le verre engendre l'arrêt de la production et une délimitation du défaut afin de s'assurer qu'aucun autre défaut n'a été produit. S'agissant d'un défaut aléatoire critique, les temps de tri sont conséquents menant à une perte de productivité.

Plusieurs améliorations techniques se sont cumulées et ont permis de réduire la création de défaut de verre :

- Le changement de la lame de dépalettisation : le système d'alimentation a pour fonction de déplacer les flacons des plateaux jusqu'au tapis d'alimentation. Initialement, la lame était en métal entraînant un choc métal-verre. Maintenant, la partie d'insertion sous les flacons est en plastique permettant d'être moins impactant pour les flacons.

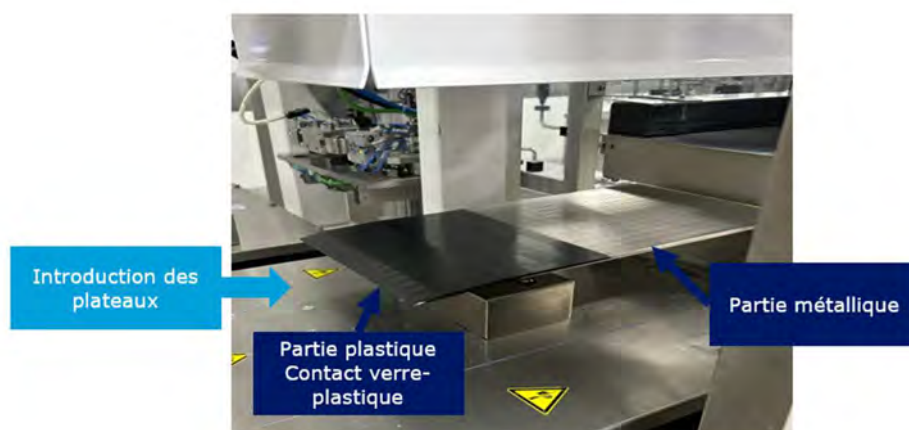


Figure 36 : Lame de dépalettisation plastique <sup>102</sup>

- L'utilisation de capteurs de pression « drones » (flacon dotée de capteurs de contraintes développée par Smart Skin Technologies) pour identifier les impacts des lignes sur les flacons.



*Figure 37 : Smart Skin Technologies : Drones <sup>102</sup>*

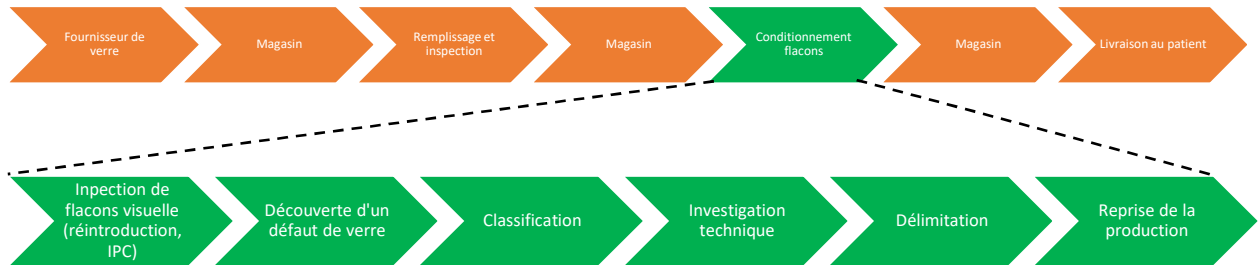
Chez Novo Nordisk®, suite au démarrage d'une nouvelle ligne de conditionnement, une augmentation des tris pour défaut de verre a été constatée. Ces évènements ont un effet négatif sur la productivité et peuvent aussi affecter la qualité du produit. La perte de productivité estimée à 718 000 flacons entre Juillet et Novembre 2022 sur les deux lignes de conditionnement flacons présentes <sup>103</sup>.

C'est pour cela, que l'entreprise Novo Nordisk® a lancé un projet d'amélioration continue sur le sujet de l'augmentation de la productivité en réduisant les temps de tri des défauts de verre et leurs occurrences.

Le conditionnement primaire en verre subit de nombreuses étapes avant d'être livré au patient. Après sa fabrication, la verrerie est transportée jusqu'au site de production et entreposée jusqu'à son utilisation dans le service de remplissage visant à introduire et sertir la spécialité pharmaceutique dans le conditionnement primaire. Puis, chaque flacon est inspecté et renvoyé au magasin avant d'être conditionné. Le service de conditionnement permet de mettre en forme le médicament avec son identification avant d'être envoyé chez le patient.

Le projet vise à augmenter de la productivité des lignes de conditionnement flacons et plus particulièrement à réduire ces pertes lors d'incidents sur flacons. De ce fait, seule l'étape de conditionnement est incluse dans le projet ainsi que les étapes liées aux défauts de verre sont incluses :

- Classification des défauts de verre
- Actions de délimitation
- Investigation technique



*Figure 38 : Etapes de production et de gestion d'un défaut de verre au conditionnement flacon <sup>103</sup>*



## 2 Le conditionnement flacon chez Novo Nordisk®

### 2.1 Le groupe pharmaceutique Novo Nordisk®

Fondé en 1923, Novo Nordisk® est un groupe pharmaceutique danois spécialisé dans la production de produits insuliniques pour le traitement du diabète.

Pourcentage de ventes par domaines thérapeutiques



Figure 39 : Pourcentage de ventes par domaines thérapeutiques de Novo Nordisk en 2019 <sup>101</sup>

Le groupe est leader mondial sur le marché du diabète avec 29,2 millions de diabétiques qui utilisent les produits Novo Nordisk®. L'entreprise est notamment le fournisseur de près de 50% d'insuline dans le monde. De plus, le groupe occupe également une place de premier rang dans les traitements de l'hémophilie, des troubles de croissance et de l'obésité.

Entreprise internationale, Novo Nordisk® est présente dans plus de 80 pays avec près de 43 000 salariés, et distribue ses produits dans 170 pays.

Le groupe dispose de 4 entités : Recherche & Development (R&D), International Operation (IO), Product Supply (PS) et Finance.

L'entité PS regroupe plusieurs branches dont les branches Diabète Active Pharmaceutical Ingredients (DAPI) et Injectable Finished Products (IFP). La branche DAPI comprend les activités de fermentation et de purification, permettant l'obtention de l'insuline. La branche IFP comprend les activités allant de la formulation jusqu'au conditionnement du produit.

Les sites de production IFP sont localisés au Brésil, aux États-Unis, en France, au Danemark, en Chine, en Russie et au Japon.

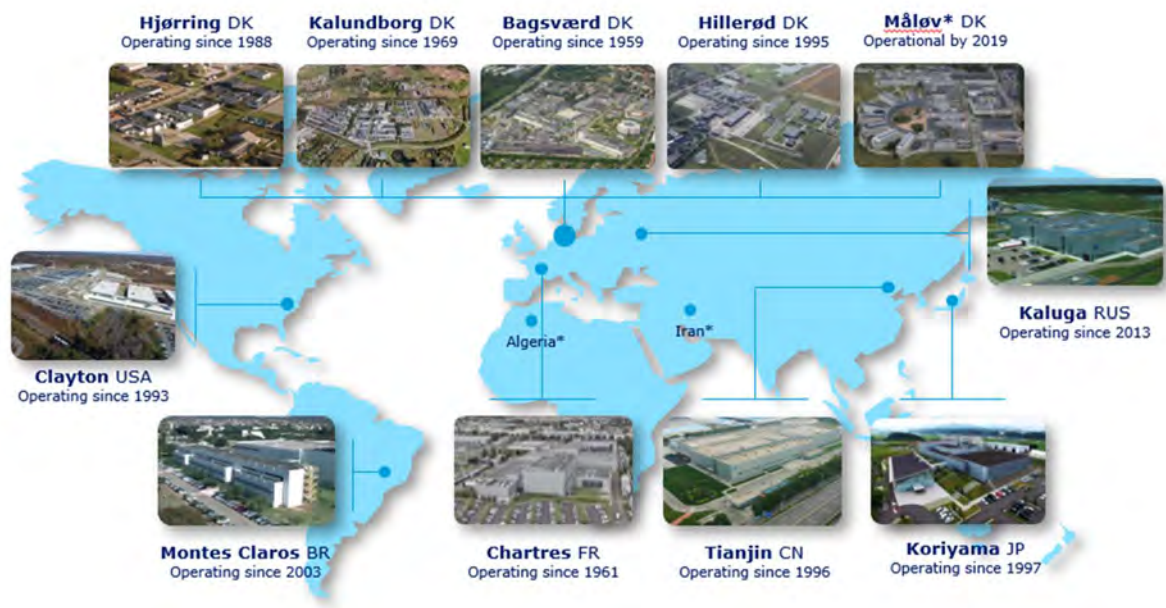


Figure 40 : Sites IFP de Novo Nordisk® dans le monde <sup>101</sup>

## 2.2 Présentation du site de Chartres

Novo Nordisk s'est installé en 1961 à Chartres, département d'Eure et Loir (28). Le site est le premier site industriel de la région avec plus de 1 200 collaborateurs. Le chiffre d'affaires du site représente une enveloppe de 168 millions d'euros en 2019.

Le site de Chartres est un site IFP. Il se divise en deux grandes parties de production qui sont la partie aseptique (AP) et la partie produit fini (FP). Les services de production sont découpés en 3 grands services :

- Le service opérationnel qui permet d'assurer la production
- Le service de maintenance qui permet de gérer les équipements
- Et le service support qui en charge de la gestion documentaire, des qualifications/validations, est relais de la Qualité et supporte les analyses plus complexes sur les problématiques rencontrées par les services opérationnel et de maintenance.

La partie AP regroupe le lavage et stérilisation, la formulation, le remplissage aseptique et l'inspection, l'environnement, la validation et la maintenance réactive. La partie FP comprend l'assemblage, le conditionnement, la validation et la maintenance réactive.

Actuellement, le site produit six produits insuliniques différents qui se distinguent par leur durée d'action principalement.

*Tableau 6 : Gamme d'insulines produites sur le site de Chartres <sup>101</sup>*

<b>Insuline retard</b>	<b>Insuline rapide</b>	<b>Mélange insuline retard et insuline rapide</b>
Levemir® Protaphane®	Novorapid® Actrapid®	Novomix® Penmix®

Deux catégories de produits finis sont fabriquées à partir de ces différentes insulines :

- Le FlexPen® : il s'agit d'un dispositif médical à usage unique permettant l'injection d'insuline. Il est constitué d'une cartouche en verre de 3 mL d'insuline appelée Penfill®.
- Le FlexTouch® : il s'agit également d'un stylo constitué d'une cartouche Penfill® de 3 mL. Cependant, son système de réglage de la dose d'injection est différent de celui du FlexPen®.

- Le Vial : ce sont des flacons en verre contenant 10mL d'insuline. Du fait de son coût inférieur, le Vial est principalement destiné aux centres hospitaliers et aux pays en voie de développement.



Figure 41 : Produits finis fabriqués chez Novo Nordisk® Chartres <sup>101</sup>

## 2.3 Présentation du conditionnement d'un flacon

### 2.3.1 Composition d'un flacon

Le flacon appelé « Vial » est une solution injectable par voie sous cutanée dans la paroi abdominale, la cuisse, le haut du bras, la région deltoïde ou la région fessière ou par voie intraveineuse utilisable dans les pompes insuliniques.

Il s'agit d'un flacon multidose de 10mL pouvant être administré par voie intradermique, par puisage grâce à une seringue pour alimenter pompes à insuline implantées et par injection dans poches parentérales.

Le flacon est composé d'un système de fermeture à son extrémité (snap off) permettant le prélèvement d'insuline grâce à une aiguille.

Le snap off serti est coloré et est spécifique du type d'insuline. La couleur du sertissage du flacon est spécifique du type d'insuline. La couleur du flacon n'est pas utilisée par le patient mais est utile en cours de production car elle permet de reconnaître l'insuline contenue dans le flacon.

De plus, lors du process de conditionnement flacon, une étiquette colorée et nominative est apposée sur chaque flacon.

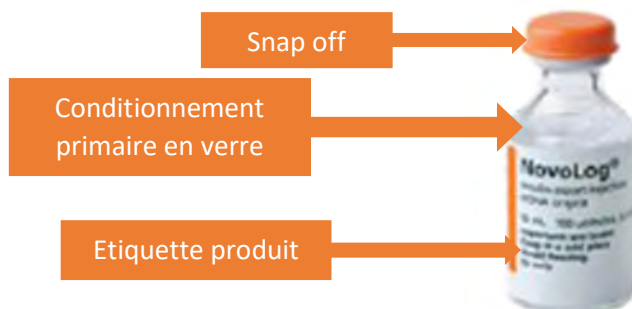


Figure 42 : Composants du Vial<sup>101</sup>

### 2.3.2 Présentation d'une ligne de conditionnement flacons

Le conditionnement se définit comme l'ensemble des opérations assurant la présentation et la protection d'un médicament tout au long de son parcours, avant sa remise au patient. Cette étape consiste à conditionner le médicament injectable stérile, dans un conditionnement secondaire, ici en étuis carton avec une notice, puis dans un

conditionnement tertiaire, ici en plastique pour former des packs de 5 ou 10 flacons et enfin en carton d'expédition de 500 ou 160 flacons selon les formats d'étuis.



Figure 43 : Flacon conditionné <sup>101</sup>

Une ligne de conditionnement flacon au sein de Novo Nordisk est constituée de 6 équipements et 8 étapes principales : dépalettisation, étiquetage, mise en étuis et insertion de la notice, mise en place d'étiquettes d'inviolabilité, contrôle de poids, mise sous forme de pack, mise en carton, palettisation.

La cadence moyenne de production d'une ligne d'assemblage est de 330 flacons conditionnés par minute.

Les étapes de conditionnement sont entièrement automatisées, aucune étape manuelle dans le procédé de conditionnement ne nécessite d'être effectuée par les équipes opérationnelles, excepté l'alimentation des notices dans la plieuse à notices et l'alimentation des étuis dans le magasin à étui.

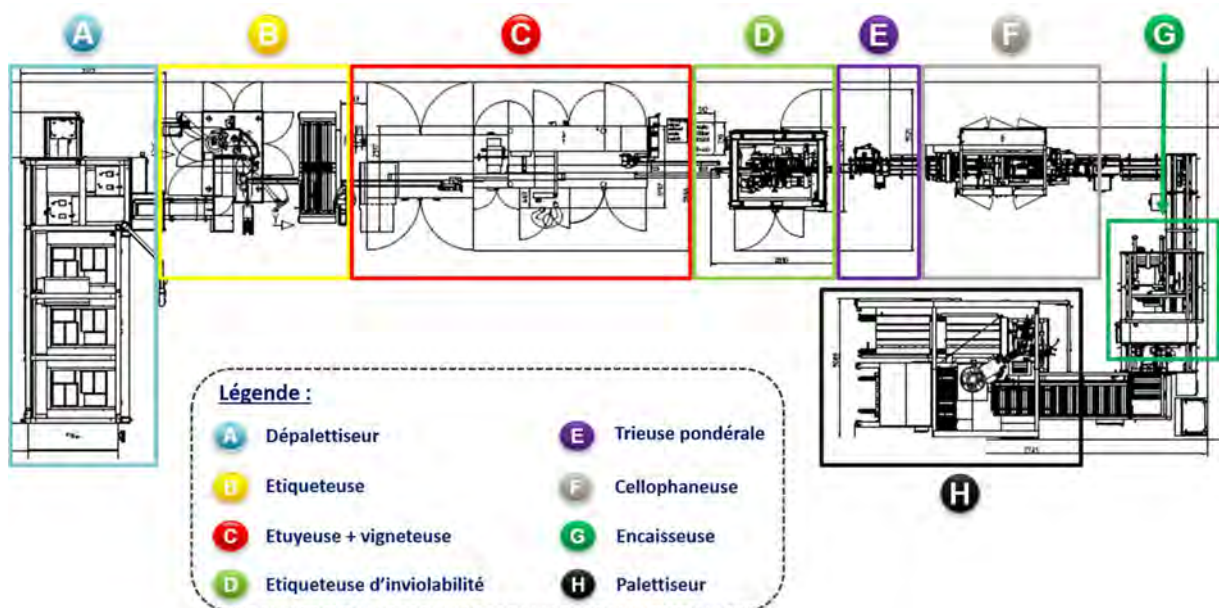


Figure 44 : Composants du Vial <sup>101</sup>

Les flacons arrivent du département magasin froid après remplissage et inspection dans des plateaux empilés sur une palette. En entrée de ligne, les opérateurs déposent les palettes dans le dépalettiseur pour extraire les flacons des plateaux. Le dépalettiseur assure l'alimentation de la ligne.

Les flacons sont déplacés sur un convoyeur jusqu'à l'étiqueteuse. L'étiqueteuse permet tout d'abord de vérifier à l'aide d'un système de vision la présence et la couleur de la capsule du flacon. Ensuite, cet équipement assure l'impression de trois mentions mobiles du lot en cours de production sur les étiquettes : la date de fabrication, la date de péremption et le numéro de lot. Enfin, elle appose l'étiquette sur le flacon.

Les flacons entrent ensuite dans une zone tampon (buffer) pour assurer l'approvisionnement constant de la machine goulot : l'étuyeuse. Elle a pour fonction principale d'assurer la mise en étui des flacons avec une notice d'information destinée aux patients. L'étuyeuse assure également l'impression des mêmes mentions mobiles que sur l'étiquette sur une des faces de l'étui. Dans le cas de lots sérialisés, un Data Matrix est gravé avec le numéro de sérialisation associé à l'aide un laser.

Les flacons conditionnés sont ensuite déplacés jusqu'à l'étiqueteuse d'inviolabilité. Pour les lots nécessitant des étiquettes d'inviolabilité, cet équipement viendra apposer une étiquette sur chaque ouverture de l'étui. La sérialisation et ces étiquettes d'inviolabilité permettent de lutter contre la falsification des médicaments.

Les flacons conditionnés arrivent au niveau de la cellophaneuse qui assemble les étuis par pack de 5 ou de 10 étuis. L'équipement imprime également les mêmes mentions mobiles, le data matrix et le numéro de sérialisation pour les lots concernés.

Les packs sont ensuite dirigés jusqu'à l'encaisseuse où ils seront conditionnés en caisse d'expédition.

Les caisses d'expéditions sont enfin palettisées pour être renvoyées au magasin froid avant d'être expédiées chez le client.

## 3 Projet d'amélioration continue « Défauts de verre » chez Novo Nordisk®

### 3.1 Généralités

Le projet d'amélioration continue « Défaut de verre » utilise la méthode DMAIC. Il s'agit d'un outil de résolution de problème du Lean Six Sigma visant à réduire la variabilité au sein d'un processus et ainsi à améliorer la productivité<sup>104</sup>. La méthode est divisée en 5 parties distinctes<sup>103</sup> :

- 1<sup>ère</sup> étape : « **Define** » visant à répondre à la question « Quel est mon problème ? ». Cette phase a pour but d'identifier le problème, de décrire le processus et les besoins du client. Cette première étape est la phase initiatrice du projet et des ressources nécessaires.
- 2<sup>ème</sup> étape : « **Measure** » visant à répondre à la question « Quel est l'ampleur de mon problème ? ». Cette phase a pour but de définir la référence de la performance actuelle en collectant des données des paramètres mesurables de variabilité. Cette phase permet de valider la taille du problème et d'affiner le projet.
- 3<sup>ème</sup> étape : « **Analyze** » visant à répondre à la question « Quelles sont les causes de mon problème ? ». Cette phase a pour but de brainstormer sur les potentielles causes directes et d'identifier et quantifier les relations entre les différentes causes et le problème en analysant les données.
- 4<sup>ème</sup> étape : « **Improve** » visant à répondre à la question « Quelles sont les solutions au problème ? ». Cette étape a pour but de définir les solutions et de planifier leur mise en place.
- 5<sup>ème</sup> étape : « **Check** » visant à répondre « Comment les solutions sont-elles maintenues dans le temps ? ». Cette étape a pour but de mettre en place un système qui prévient la récurrence du problème.

Ce projet est en cours de réalisation chez Novo Nordisk®. C'est pour cela que les étapes « Improve » et « Control » sont présentées théoriquement, sur ce qui est prévu d'être réalisé.



## 3.2 Phase « Define »

### 3.2.1 Etat actuel

La capacité de production demandée au conditionnement flacon est de 200 000 unités par jour et par ligne représentant 2 800 000 flacons par semaine à un rythme de production en 5x8 pour les 2 lignes de productions présentes. Cependant, la performance réalisée est la suivante pour la période du 04 Juillet 2022 au 20 Novembre 2022 :

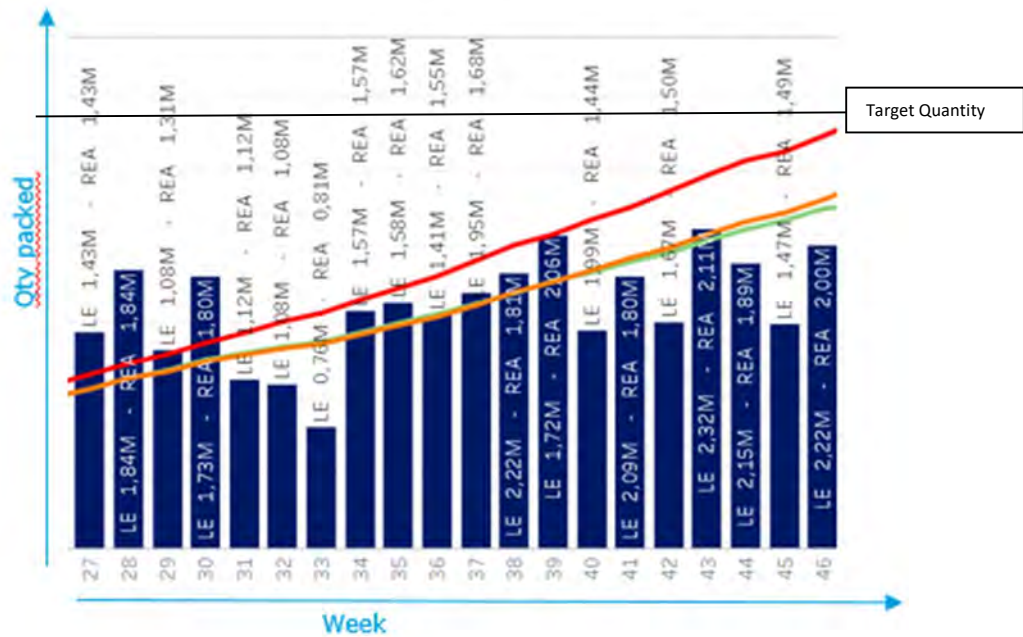


Figure 45 : Quantités produites au conditionnement flacon de la semaine 27 à 46 2022 <sup>103</sup>

Parmi les causes d'arrêt sur les 2 lignes de conditionnement, la gestion de défauts est la 4<sup>ème</sup> cause d'arrêt et donc de perte de productivité. Des projets sont déjà en cours sur les autres causes génératrices d'arrêts plus longs ou plus fréquents.

La gestion des défauts est renseignée dans la catégorie « Reallocation of ressources » car le personnel est alloué à une autre tâche que celle de produire.



Figure 46 : Causes d'arrêt au conditionnement flacon de la semaine 27 à 46 2022 <sup>103</sup>

Cependant, la catégorie « Reallocation of ressources » englobe d'autres causes que la génération de défaut comme par exemple l'absence d'effectif pour faire tourner une ligne de production. Les 3 défauts majoritaires sur cette période sont : notice déchirée, étiquette flacon plissée et défaut de verre. Au total sur les 2 lignes de conditionnement flacon, 1 440 minutes d'arrêt ont été enregistré pour la catégorie « Reallocation of ressources » alors que dans les comptes rendus de production, environ il y a eu 5 130 minutes d'arrêt (soit 85h30) pour la gestion des défauts de verre uniquement. Les systèmes d'enregistrement d'arrêt sous-estiment donc largement le temps passé sur la gestion de défaut. En effet, l'enregistrement d'un arrêt est réalisé manuellement par le personnel, et souvent après avoir déterminé les actions à prendre.

Parmi les défauts de verre, 4 catégories de défaut apparaissent :

- « **Chips and Cracks (C&C)** » : défaut de verre ayant un potentiel impact pour le patient (fissure, écailles). Le verre est brisé mais en un seul morceau. Les C&C peuvent contenir ou non encore de la spécialité pharmaceutique.
- **Flacon cassé** : verre ayant subi un fort impact brisant le verre en plusieurs morceaux. Les flacons cassés ne contiennent plus de spécialité pharmaceutique et n'ont pas d'impact pour le patient (éjecté par un système automatique (trieuse pondérale) et impossibilité de s'injecter un produit absent si la casse apparaît après la trieuse pondérale). Cependant, un flacon cassé reste un

défaut critique car le patient n'aura pas la possibilité de pouvoir utiliser la spécialité pharmaceutique.

- **Surplus de matière** : matière verre situé sur la surface extérieure du flacon sans impact pour le patient car il s'agit de matière supplémentaire en verre qui n'est pas en contact avec le produit et qui ne fragilise pas le flacon. Ce défaut est très souvent classifié en C&C. Ce défaut a été découvert grâce à l'utilisation d'une loupe grossissante sur le défaut.
- **Rayures** : des rayures sur la surface extérieure peuvent apparaître à cause de l'impact des lignes de productions sur les flacons. La plupart du temps il s'agit de rayures superficielles sans impact pour le patient. Ce défaut est également souvent classifié en C&C car en cas de doute, le pire des cas est toujours utilisé.

### 3.2.2 SIPOC : Mapping de processus

Le SIPOC (Supplier, Input, Process, Output and Customer) est un outil de mapping des processus macroscopiques <sup>103</sup> décrivant pour chaque étape du processus :

- Le « **Supplier** » qui représente les personnes qui va fournir l'« Input »,
- L'« **Input** » est ce qui est nécessaire pour réaliser l'étape du processus,
- Le « **Process** » qui est l'étape du processus,
- L'« **Output** » est ce qui va être réalisé par l'étape du processus,
- Le « **Customer** » qui représente les clients de l'« Output » .

Le SIPOC a été réalisé ici sur la gestion d'un défaut de verre où 5 étapes principales ont été déterminées :

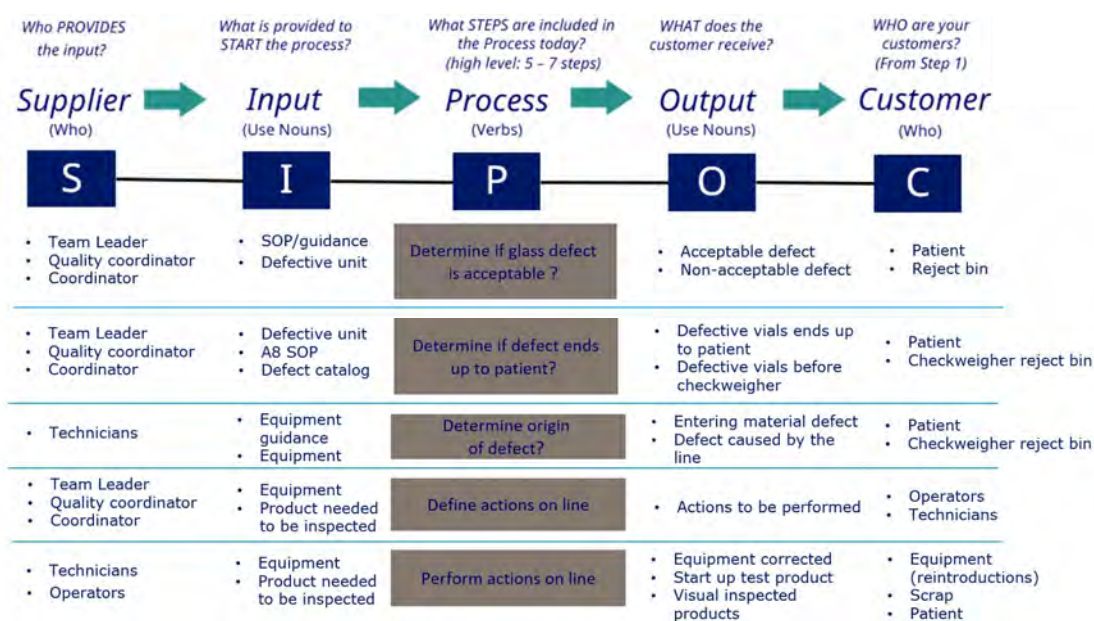


Figure 47 : SIPOC Gestion d'un défaut de verre <sup>103</sup>

- **Détermination si le défaut de verre est acceptable** : La décision est prise par les personnes formées à la gestion des défauts à partir des du défaut retrouvé et de la documentation présente. Soit il s'agit soit :
  - D'un défaut acceptable (surplus de matière et rayure),
  - D'un défaut critique (flacon cassé et C&C).
- **Détermination si le défaut de verre peut se retrouver chez le patient** : Il s'agit des mêmes personnes devant définir si le défaut critique peut se retrouver chez le patient ou non à l'aide de la classification du défaut.
- **Détermination de l'origine du défaut** : Les techniciens doivent investiguer la cause du défaut à partir des réglages des équipements et des produits présents sur la ligne de conditionnement. Cette étape permet de définir s'il s'agit d'un défaut de matériel entrant ou d'un défaut produit par la ligne de conditionnement.
- **Définition des actions à prendre** : Les personnes formées à la gestion des défauts définissent les actions à prendre en fonction de la classification du défaut, de la cause du défaut et de la documentation.
- **Réalisation des actions à prendre** : Les actions sont ensuite réalisées par les techniciens pour les réglages à effectuer et les opérateurs pour le contrôle des produits afin de pouvoir redémarrer la production.

### 3.2.3 VOC : Les besoins du client

La VOC (« *Voice of Customer* » ou « *Voix du Client* ») est un outil permettant d'interroger les besoins des différents clients <sup>103</sup>.

#### 3.2.3.1 Identification des besoins

Les clients identifiés lors du SIPOC dans la gestion des défauts de verre sont les team leaders et les opérateurs coordinateurs majoritairement car ce sont eux qui vont prendre les décisions. Les autres clients jouant un rôle indirect dans la gestion des défauts de verre sont le manager du département, les ingénieurs et l'assurance qualité (AQ).

Les besoins identifiés pour chaque client sont les suivants :

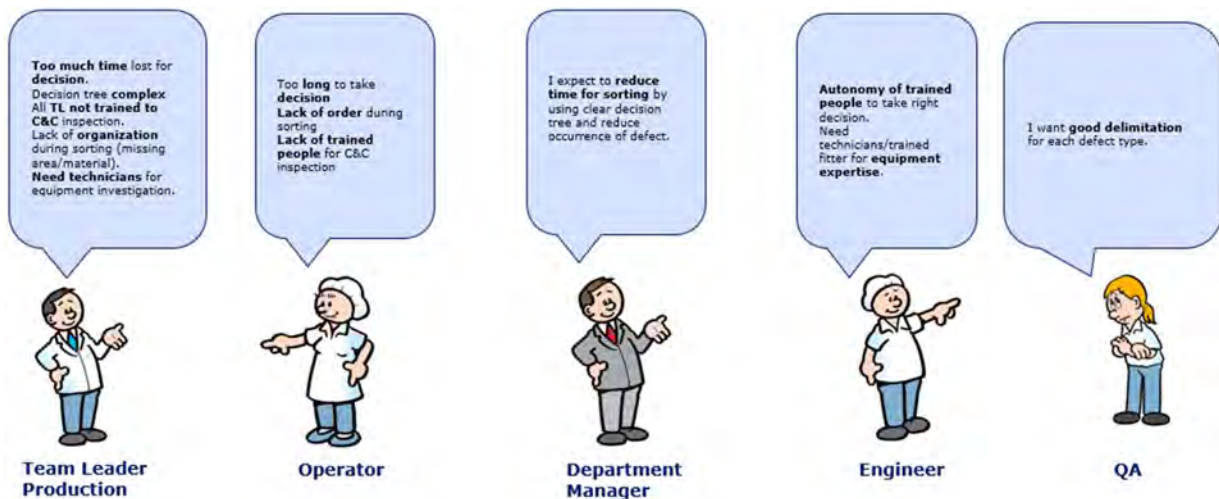


Figure 48 : *Voice of Customer (VOC)* <sup>103</sup>

- Les **team leaders** veulent que les décisions soient prises rapidement grâce à une documentation non subjective. Également avoir une formation adaptée à tous les team leaders et qu'ils soient tous formés. Ils aimeraient aussi apporter de l'organisation durant les tris grâce à des outils et du matériel adapté. Ils souhaitent également que les techniciens soient disponibles pour mener les investigations.
- Les **opérateurs** souhaitent aussi que les prises de décisions soient plus rapides et que l'organisation soit optimisée afin de réduire les temps de tri. Ils aimeraient que plus de personnes soient formées C&C pour réaliser l'inspection des flacons.

- Le **manager** veut réduire le temps de tri et réduire l'occurrence des défauts de verre.
- Les **ingénieurs (support)** souhaitent de l'autonomie dans les décisions de la part des team leaders et des opérateurs ainsi que des techniciens disponibles pour réaliser les investigations.
- L'**assurance qualité** veut assurer une qualité constante des produits délivrés aux patients en vérifiant que les bonnes actions soient prises pour chaque défaut retrouvé.

### 3.2.3.2 Quantification des besoins

Afin de quantifier les besoins des clients, un questionnaire a été envoyé aux principaux acteurs dans la gestion d'un tri de défaut de verre : les team leaders et les opérateurs (coordinateurs qualité et coordinateurs uniquement). 4 questions leur ont été posés afin de mieux comprendre les obstacles potentiels. Au total 18 personnes ont répondu au questionnaire et les réponses sont les suivantes :

- **Etes-vous à l'aise avec la classification des défauts ?**

41% d'entre eux se sentent à l'aise dans la classification des défauts, mais 31% d'entre eux ont peur de prendre la mauvaise décision et dans le doute appliquent le pire des cas.

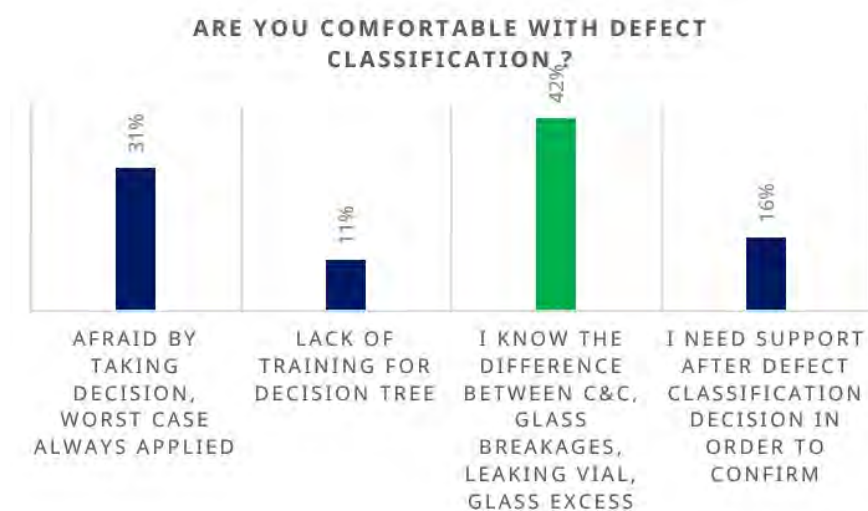


Figure 49 : VOC : Question 1 <sup>103</sup>



- **Etes-vous à l'aise dans la prise de décisions des actions à prendre ?**

44% d'entre eux se sentent à l'aise pour dérouler les arbres décisionnels et savoir quelles actions prendre. Par contre, 22% d'entre eux trouvent les arbres trop complexes et 22% sont à l'aise uniquement sur des défauts critiques C&C.

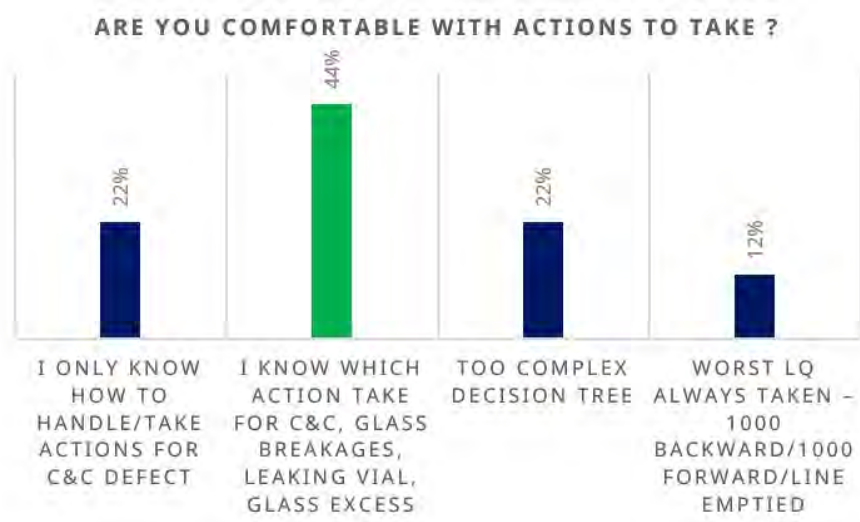


Figure 50 : VOC : Question 2 <sup>103</sup>

- **Quelles sont les principales difficultés pendant un tri ?**

Dans 31% des cas, le challenge des managers pour redémarrer la production est identifié comme le principal obstacle, suivi à 28% du manque d'organisation pendant un tri et à 25% le sentiment d'être seul pour prendre une décision.

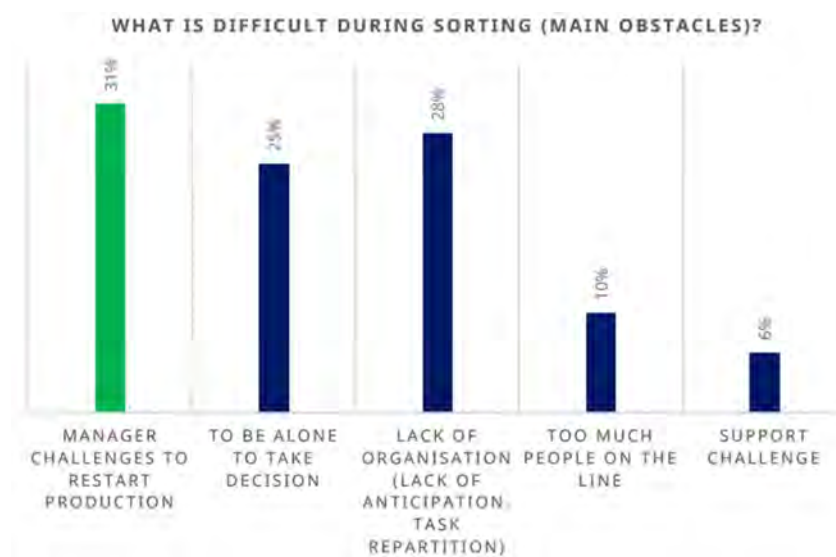


Figure 51 : VOC : Question 3 <sup>103</sup>

- **Qu'est ce qui manque pour être plus efficace pendant un tri ?**

27% d'entre eux pensent qu'il faudrait plus de formation sur les défauts de verre afin de classer plus vite les défauts et plus de personnes formées à l'inspection de flacons. 22% d'entre eux aimeraient prendre des décisions plus rapidement. Et 19% d'entre eux aimeraient que des techniciens soient disponibles pour réaliser l'investigation technique des équipements au plus vite.

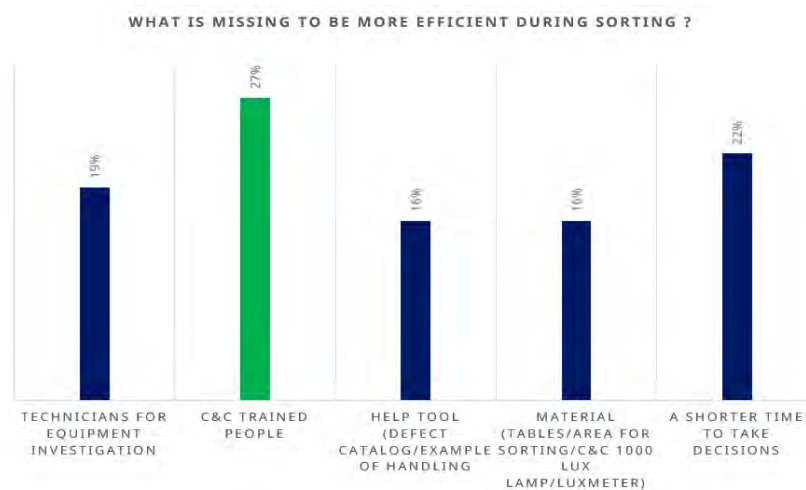


Figure 52 : VOC : Question 4 <sup>103</sup>

Globalement, ces questions reflètent l'état d'esprit des personnes prenant des décisions au quotidien dans la gestion des défauts de verre.

Les personnes interrogées pensent qu'une meilleure organisation des tris et plus de formation aux défauts de verre leurs permettraient de prendre des décisions plus rapidement et plus sereinement et donc de réduire les temps de tri. Les difficultés rencontrées lors d'un tri et les potentiels améliorations seront analysés durant la phase « *Analyze* » lors de l'analyse de déroulement d'un tri.

Les personnes interrogées se sentent majoritairement en confiance et suffisamment formées pour classer les défauts et dérouler les arbres décisionnels. Cependant, pour certains d'entre eux, ces activités restent difficiles et applique le pire des cas quitte à en faire plus que demandé. Leurs connaissances sur la classification des défauts et le déroulement des arbres décisionnels seront testées en phase « *Measure* ».



### 3.2.3.3 Niveau de satisfaction des besoins

Afin d'analyser le niveau de satisfaction, une matrice de Kano a été réalisée. Cet outil pose une question de manière positive et de manière négative avec 4 niveaux de réponse : ça me plaît / je trouve ça normal / ça m'est égal / ça me déplaît.

Tout d'abord, une question portant sur la classification des défauts :

- Comment te sens tu **avec de l'aide** pour statuer sur un défaut ?
- Comment te sens tu **sans aide** pour statuer sur un défaut ?

		ANSWERS TO THE NEGATIVE QUESTION			
		Like	Normal	6% Don't Care	94% Don't Like
ANSWERS TO THE POSITIVE QUESTION	50% Like	Questionable	Delighter	Delighted	Satisfier
	44% Normal	Reverse	Indifferent	Indifferent	Dissatisfier
	6% Don't Care	Reverse	Indifferent	Indifferent	Dissatisfier
	Don't Like	Reverse	Reverse	Reverse	Questionable

Figure 53 : Matrice de Kano : Question classification des défauts <sup>103</sup>

A 94% de réponses, les personnes interrogées n'aiment pas se tromper sur la classification du défaut. En revanche, à 50% les personnes interrogées apprécient classer correctement et 44% trouvent ça normal. La classification correcte d'un défaut est donc une fonctionnalité indispensable car son absence génère de l'insatisfaction et sa présence est obligatoire sans forcément apporter de la valeur ajoutée. De ce fait, les outils d'aide à la classification des défauts sont indispensables et ne doivent pas porter à confusion.

Puis, une question portant sur la prise de décision :

- Comment de sens tu **si tu sais** prendre des décisions sur la délimitation C&C ?
- Comment te sens tu **si tu ne sais pas** prendre de décisions sur la délimitation C&C ?

		ANSWERS TO THE NEGATIVE QUESTION			
		Like	Normal	Don't Care	100% Don't Like
ANSWERS TO THE POSITIVE QUESTION	53% Like	Questionable	Delighter	Delighter	Satisfier
	47% Normal	Reverse	Indifferent	Indifferent	Dissatisfier
	Don't Care	Reverse	Indifferent	Indifferent	Dissatisfier
	Don't Like	Reverse	Reverse	Reverse	Questionable

Figure 54 : Matrice de Kano : Question prise de décision <sup>103</sup>

A 100% de réponses, les personnes interrogées n'aiment pas prendre la mauvaise décision. En revanche, à 53% les personnes interrogées apprécient prendre la bonne décision et 47% trouvent ça normal. La prise de décision correcte est donc une fonctionnalité indispensable car son absence génère de l'insatisfaction et sa présence est obligatoire sans forcément apporter de la valeur ajoutée. De ce fait, les outils d'aide à la prise de décisions sont obligatoires ne doivent pas porter à confusion.

Les outils de classification des défauts et de prise de décision seront évalués en phase « Measure ».

### 3.2.4 Leviers utilisables pour optimiser l'état actuel

L'outil « **Tree diagram** » ou « arbre des leviers » permet de partitionner le problème en différents leviers d'amélioration continue pour optimiser l'état actuel.

Le but du projet est de réduire le temps de gestion des défauts de verre (case à gauche en vert). Cela est possible en :

- Ayant une classification des défauts et un déroulement des arbres décisionnels efficaces grâce à une documentation claire et des outils d'aide.
- Ayant du personnel formé à l'inspection des défauts de verre, à la classification des défauts et à l'utilisation des arbres de décisions en formant le personnel à la gestion des défauts et à l'utilisation de la délimitation informatique dans le dossier de lot. Mais aussi en ayant du personnel formé à l'expertise des

équipements où les rôles sont clairement définis permettant la proactivité durant le tri.

- Ayant un système de mesure des pressions sur les flacons adéquate grâce à la connaissance des pressions appliquées de chaque équipement.

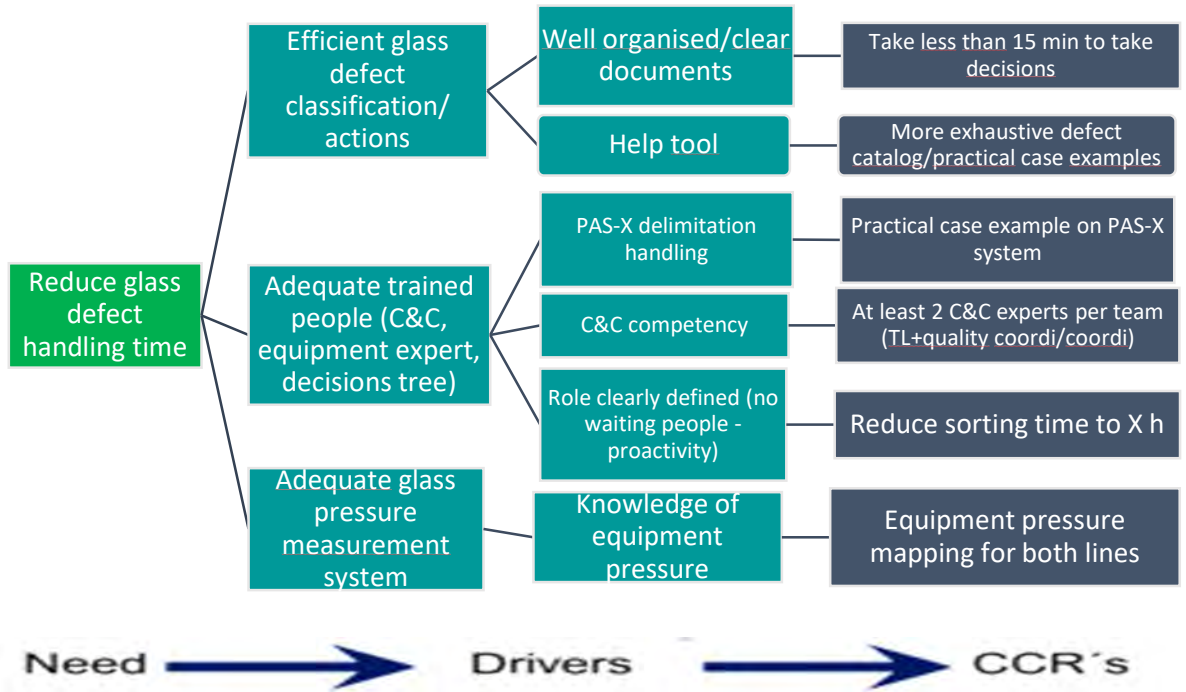


Figure 55 : Tree diagram <sup>103</sup>

Les potentiels leviers d'amélioration continue de ce projet sont donc :

- Prise de décision en moins de 15 minutes sur chaque défaut,
- Avoir un catalogue des défauts plus exhaustif avec des cas pratiques,
- Réaliser des délimitations informatiques sur les dossiers de lots électroniques,
- Avoir au moins 2 experts défauts de verre par équipe,
- Réduire le temps de tri,
- Réaliser le mapping des pressions de chaque équipement de chaque ligne de conditionnement.

Les bénéfices identifiés du projet sont donc la réduction du temps de tri et la réduction du nombre de rejets et des réintroductions. Le bénéfice potentiel est l'amélioration de la productivité par l'expertise de la pression des équipements.

### 3.3 Phase « *Measure* »

#### 3.3.1 Le temps de gestion des évènements de défauts de verre

Sur la période de la semaine 27 à 46 en 2022 représentant 5 mois de production, 28 occurrences de gestion de défaut de verre ont eu lieu. 13 défauts ont été retrouvés sur la ligne de conditionnement A et 15 sur la nouvelle ligne de conditionnement B.

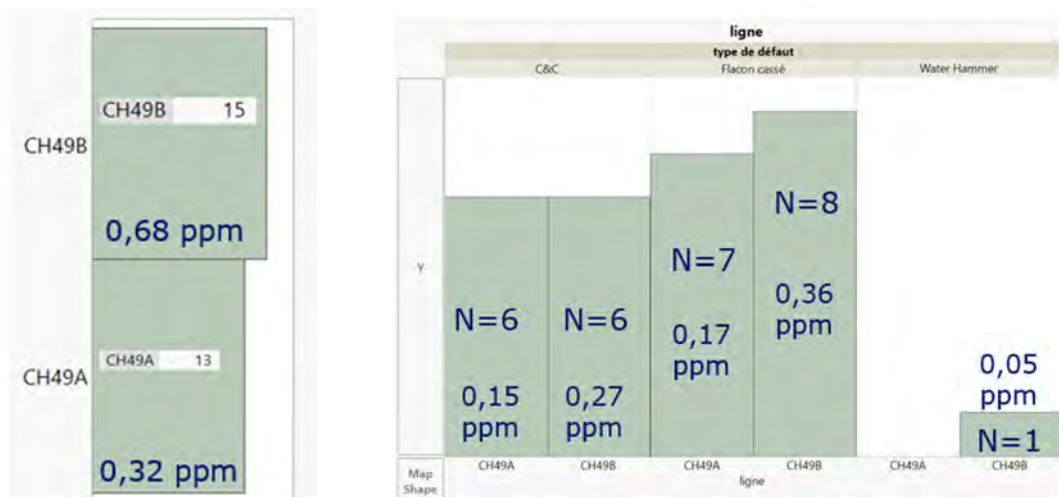


Figure 56 : Répartition des défauts en fonction des lignes de conditionnement <sup>103</sup>

La répartition des défauts semble similaire entre les 2 lignes de conditionnement. Cependant, lorsqu'on rapporte le nombre de défaut par rapport aux quantités produits sur la période, la ligne B produit en réalité le double de défaut par rapport à la ligne A. Les défauts flacons cassés sont un peu plus fréquent que les défauts C&C.

Les défauts de surplus de matière et de rayures sont des défauts acceptables ne générant pas de tris. Cependant, ces défauts souvent confondus avec des C&C, ils sont donc très souvent gérés comme tel.

La gestion des défauts de verre est différente entre les catégories de défaut :

- Le « **Chips and Cracks (C&C)** » nécessite une délimitation du défaut avec un échantillonnage important car il s'agit d'un défaut critique et une investigation technique afin de s'assurer qu'aucun autre défaut n'a été créé et que la cause a été réglée.

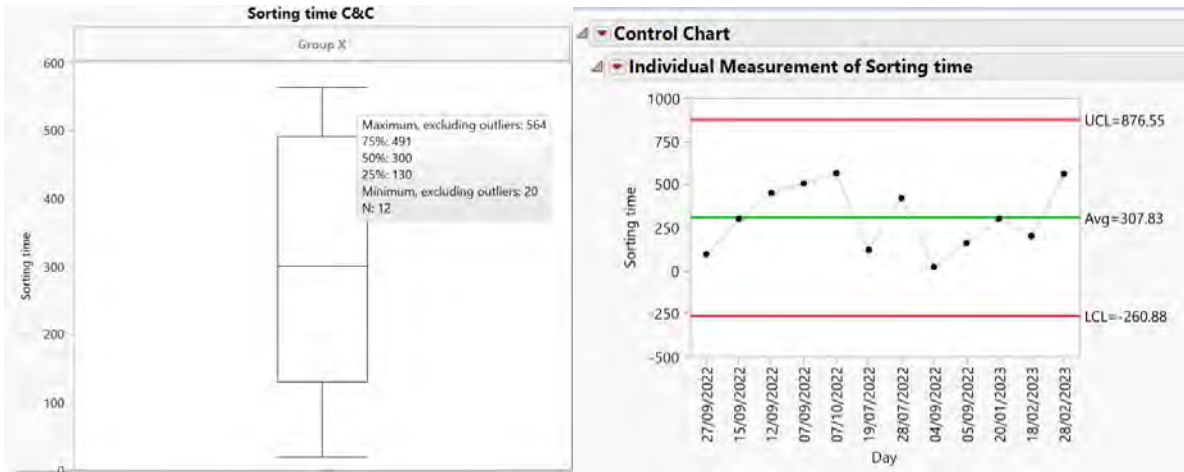


Figure 57 : Variabilité du temps de gestion des défauts C&C <sup>103</sup>

La gestion d'un évènement « **Chips and Cracks (C&C)** » prend en moyenne 308 minutes avec une distribution symétrique normale où le temps de gestion est inférieur à 300 minutes dans 50% des cas. La gestion de la plupart des évènements est situé entre 130 minutes et 491 minutes soit un delta de 6h. De plus, ce temps peut baisser jusqu'à 20 minutes et atteindre 564 minutes, soit un delta de 9h04 minutes. Le cas atteignant 20 minutes est un cas de surplus de matière.

- **Le flacon cassé** nécessite une investigation technique et un test de redémarrage pour s'assurer que la cause a été réglée.

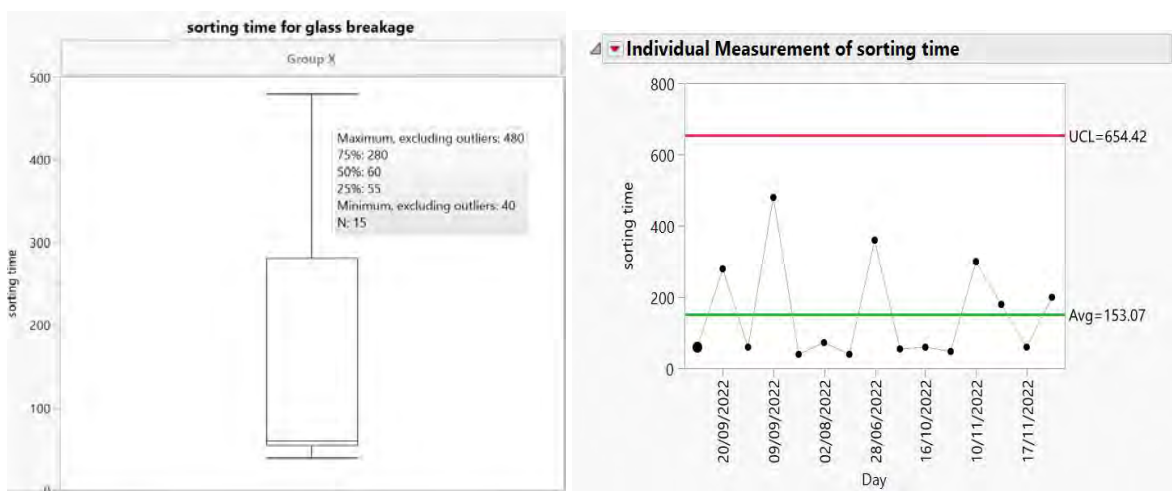


Figure 58 : Variabilité du temps de gestion des défauts flacons cassés <sup>103</sup>

La gestion d'un évènement « **flacon cassé** » prend 153 minutes en moyenne avec une distribution asymétrique non normale où le temps de gestion est

inférieur à 60 minutes dans 50% des cas. La gestion de la plupart des évènements est situé entre 55 minutes et 280 minutes soit un delta de 3h45. De plus, ce temps peut baisser jusqu'à 40 minutes et atteindre 480 minutes, soit un delta de 7h20.

Les 2 types de défaut montrent une grande variabilité. Elle est probablement due à la mauvaise classification des défauts menant à des mauvaises décisions et donc des temps de tri excessifs.

La grande variabilité des temps de tri peut être aussi expliquée par différentes causes :

- **multiples possibilités d'actions à prendre**  en fonction du défaut et de ses caractéristiques. En effet, selon les cas, 5 types d'actions peuvent être réalisés : tri dans le produit conditionné, tri dans le matériel entrant, tri avec délimitation amont, aval et vide de la ligne, pas d'action ou test de démarrage après intervention.

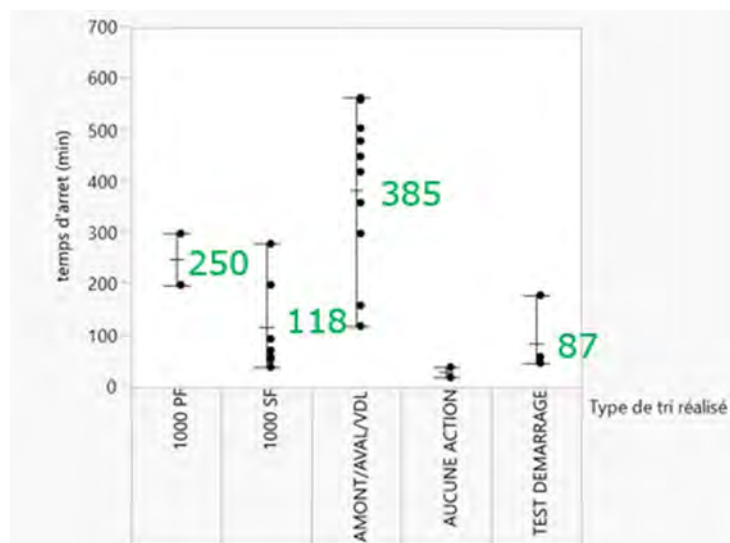


Figure 59 : Variabilité du temps de gestion selon les actions à mener <sup>103</sup>

L'action prenant le plus de temps sont le tri avec délimitation amont, aval et vide de la ligne. Cette action présente également la plus grande variabilité de temps de tri, variant de 100 minutes à 564 minutes, soit un delta de 7h45.

Également, les tris dans le produit conditionné (PF) et dans le matériel entrant (SF) sont de quantité équivalente (1000 flacons) mais ont des temps moyens significativement différent (250 minutes pour le PF et 118 minutes pour le SF).

Le temps de tri dans le produit conditionné est légèrement plus élevé car les produits doivent être d'abord déconditionnés. De plus, la variabilité du tri dans le matériel (SF) entrant est beaucoup plus grande (delta de 3h30) par rapport au tri dans le produit conditionné (SF) (delta de 1h40).

- **Variabilité inter-équipe** dans la gestion des différents défauts. Sur les 28 occurrences de défaut, toutes les équipes ont dû gérer des flacons cassés avec approximativement le même nombre de défaut. Cependant, l'équipe numéro 3 possède la plus grande variation de temps de tri.

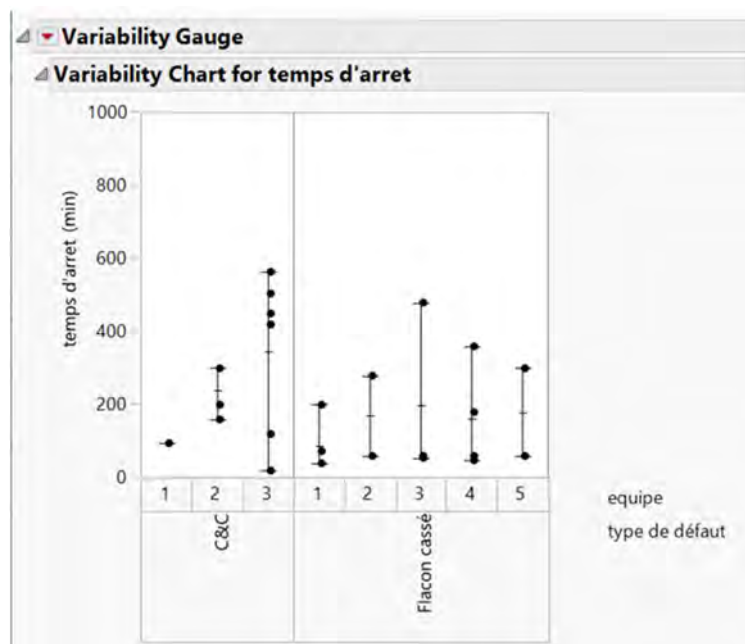


Figure 60 : Variabilité du temps de gestion par équipe <sup>103</sup>

En revanche, les équipes 4 et 5 n'ont pas gérés de défaut chips and cracks. Les défauts de verre sont des défauts aléatoires. L'équipe 3 est l'équipe ayant géré le plus de défaut C&C et ayant la plus grande variabilité de temps d'arrêt (delta de 9h).

Les temps de tri pour les défauts de verre sont donc très variables à cause des différents types de défauts et les multiples possibilités d'action à prendre. Également, cette variabilité est liée à la gestion des défauts en fonction des équipes et de leurs effectifs formés présents.



### 3.3.2 Le temps de classification et de déroulement des arbres décisionnels

Lors de la gestion des défauts de verre, la première étape consiste à classer le défaut puis à dérouler les arbres décisionnels afin de déterminer les actions à réaliser. Lors de la phase « *Define* », les personnes interrogées se sentaient majoritairement à l'aise sur ces étapes.

La classification et le déroulement des arbres décisionnels influent sur la décision des actions à prendre, et donc le temps pour correctement classer un défaut.



Figure 61 : Prise de décision correcte selon les instructions en vigueur <sup>103</sup>

Sur les 28 occurrences des défauts de verre, seul 50% des décisions prises sont en accord avec les instructions en vigueur. En effet, les équipes choisissent souvent de prendre une décision générant plus de tri (« le pire des cas »). Au total, 1 989 minutes d'arrêt étaient évitables, soit une perte de production de 280 000 flacons.

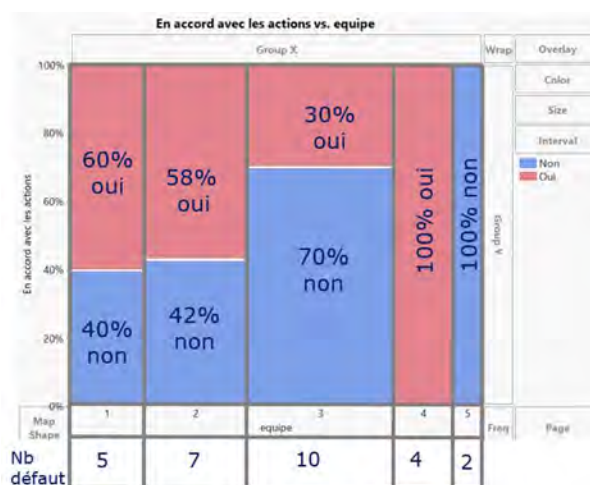


Figure 62 : Prise de décision correcte par équipe <sup>103</sup>



Le même exercice a été réalisé par équipe. L'équipe 4 prend des décisions à 100% en accord avec les instructions en vigueur (gestion de 4 défauts uniquement). En revanche, pour les 2 défauts de l'équipe 5, les actions prises n'étaient pas celles attendues selon les instructions en vigueur. De même, l'équipe 3 prend des décisions en accord avec les instructions en vigueur seulement à hauteur de 30%.

Afin d'évaluer la connaissance sur la classification des défauts et de déroulement des arbres décisionnels, une mise en situation des personnes prenant des décisions (Team Leader / coordinateurs qualités / coordinateurs / support / Assurance Qualité) a été réalisée.

Au total 6 défauts ont été sélectionnés pour réaliser cet exercice représentant les défauts retrouvés en routine. Tous les défauts ont été produits et récupérés des lignes de conditionnement. Chaque défaut a été identifié par un numéro.

Les défauts peuvent être classés en 3 catégories : chips and cracks (en bleu) / flacon cassé (en orange) / défaut acceptable (en violet).

1. Chips fuyant sur le bas du flacon non éjecté à la trieuse pondérale de cause connue
2. Water hammer (casse hydrodynamique)
3. Chips ou crack non fuyant sur le bas du flacon de cause inconnue
4. Flacon cassé
5. Surplus de matière (défaut acceptable)
6. Rayure non continue (défaut acceptable)

Pour chaque défaut, il a été demandé de le classer, puis de dérouler l'arbre décisionnel. Le temps a été mesuré pour chaque défaut et chaque étape pour chaque personne. Ces exercices sont réalisés en salle où des questions sont posées pour challenger la personne mais permettant aussi de guider leur choix en cas de mauvaise réponse. Également, les personnes ne sont pas dérangées dans leur réflexion. Les temps présentés ci-dessous ne sont donc pas fidèles à 100% à la réalité du terrain mais donne une indication sur les temps moyens en routine.

- La classification des défauts de verre



Figure 63 : Classification par type de défaut <sup>103</sup>

Les personnes interrogées savent reconnaître un chips, un crack et les flacons cassés à 100%, sauf pour le défaut Water Hammer. Il s'agit d'un défaut particulier de flacon cassé n'étant pas généré sur les lignes de conditionnement car il s'agit d'une casse hydrodynamique nécessitant un choc sur le haut du flacon pour créer une cassure spécifique sur le bas du flacon. Ce défaut ne demande pas de réaliser de tri au niveau du conditionnement flacon car il n'est pas généré par celui-ci. Les personnes interrogées le classent souvent en tant que flacon cassé et réalise une investigation technique sur ligne. La défautèque n'est pas assez précise et porte à confusion pour la classification de ce défaut.

Les défauts de verre acceptables sont relativement nouveaux parce qu'ils ont été découverts récemment grâce à des observations à la loupe microscopique. De gros gains de temps sont possibles si on classe correctement ces défauts car ils ne nécessitent pas de tris. Ils sont très souvent confondus avec des défauts C&C car ils sont ressentis rugueux sous l'ongle. Les surplus de verre sous forme de boule commencent à être connus, c'est pourquoi les personnes interrogées savent classer ces défauts à 70%. Cependant, les surplus de verre en ligne ou les rayures sont difficiles à classer. Aucune loupe microscopique n'est disponible au conditionnement flacon permettant d'aider dans la prise de décision.

La classification des défauts est une étape difficile dans toutes les équipes et à tous les postes. Seules les équipes 1, 2 et le support production semblent être plus à l'aise sur la classification des défauts. Les Team Leaders sont les personnes qui prendront la dernière décision, cependant ils ne classent pas correctement les défaut 1 fois sur 3.

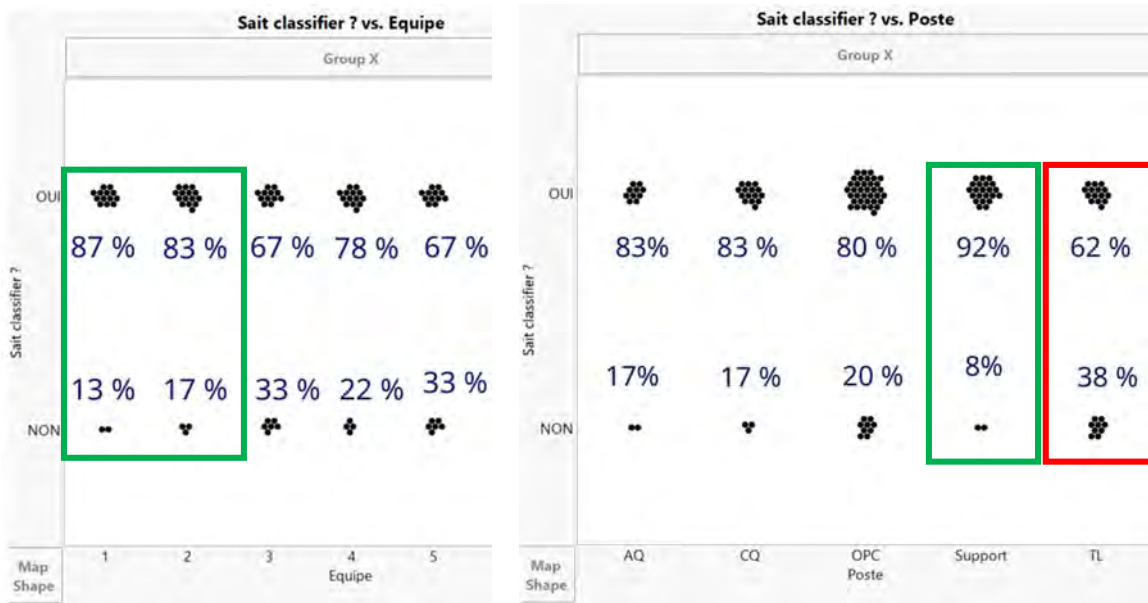


Figure 64 : Classification des défauts par équipe et par poste <sup>103</sup>

Le temps nécessaire pour classifier durant l'exercice oscille entre quelques secondes et 7 minutes.

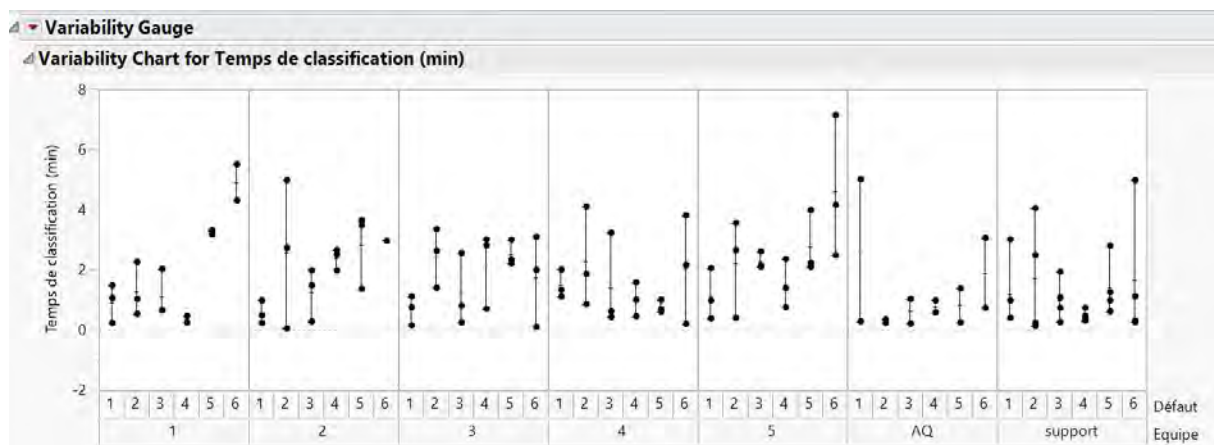


Figure 65 : Temps de classification des défauts <sup>103</sup>

Les défauts les plus difficiles à classifier sont les défauts acceptables 5 et 6 car ils sont nouveaux et nécessite l'utilisation d'une loupe microscopique. En effet, les temps moyens sont de 2 minutes 4 secondes pour le défaut 5 et de 2 minutes 45 secondes pour le défaut 6 avec une variabilité de 7 minutes.

Pour les défauts flacons cassés, le défaut water hammer prend en moyenne plus de temps à classifier qu'un défaut flacon cassé classique (respectivement 1 minute 52 secondes contre 1 minute 20 secondes). De plus, le défaut water hammer présente également une grande variabilité par rapport aux autres défauts avec un delta de 5 minutes.

Pour les défauts Chips and Cracks, les temps moyens de classification sont similaires (1 minutes 15 secondes pour le défaut 1 et 1 minutes 20 secondes pour le défaut 2). La classification du défaut 1 est légèrement plus rapide car la détection que le flacon fuit est plus rapide que la détection de la présence d'un défaut Chips and Crack.

- **Le déroulement des arbres décisionnels**

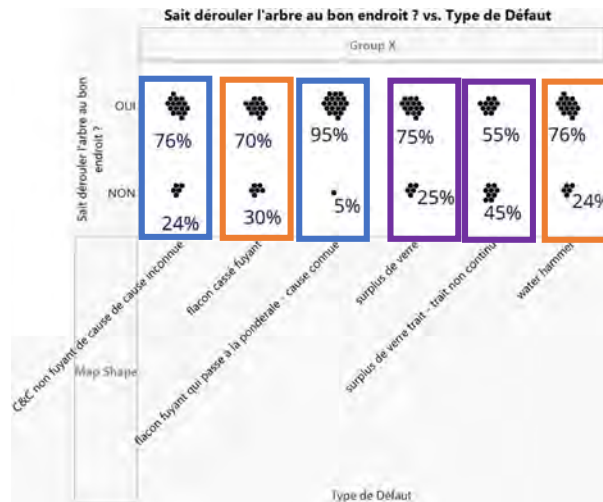


Figure 66 : Déroulement des arbres décisionnels par type de défaut <sup>103</sup>

Les personnes interrogées savent dérouter l'arbre décisionnel pour un Chips and Crack classique (non fuyant) à 95%.

Par contre, le déroulement des arbres décisionnels pour les autres défauts sont incorrects 1 fois sur 4, pouvant aller presque jusqu'à 1 fois sur 2 pour le défaut 6.

Très souvent les personnes lisent trop vite, ne commencent pas au début ou démarrent sur le mauvais arbre décisionnel. Également, beaucoup de personnes ne connaissent pas la variété de décisions différentes possibles. En effet, pour beaucoup ils utilisent le pire des cas.

Le déroulement des arbres décisionnels est une étape plus difficile que la classification des défauts dans toutes les équipes (sauf pour l'équipe 1) et à tous les postes (sauf pour l'assurance qualité). Les coordinateurs de production se trompent dans le déroulé 2 fois sur 5 menant aux mauvaises décisions. Comme vu précédemment, l'équipe 3 fait partie des équipes ayant des temps de gestion élevés, où ici cette équipe suit l'arbre décisionnel correctement qu'une fois sur 2 car elle utilise souvent le « pire des cas ».

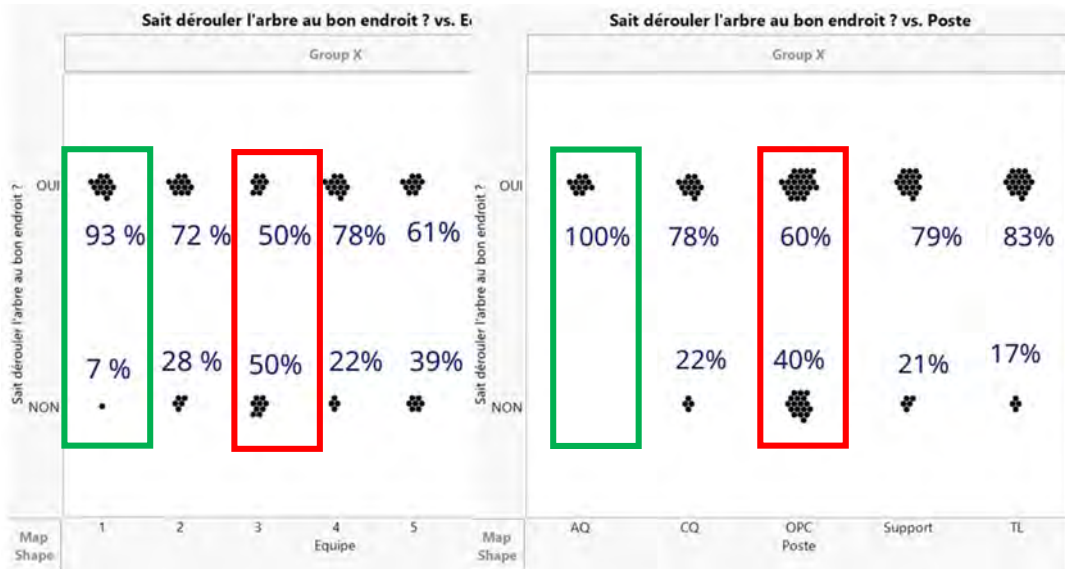


Figure 67 : Déroulement des arbres décisionnels par équipe et par poste <sup>103</sup>

Le temps nécessaire pour dérouler l'arbre décisionnel durant l'exercice oscille entre quelques secondes et 16 minutes.

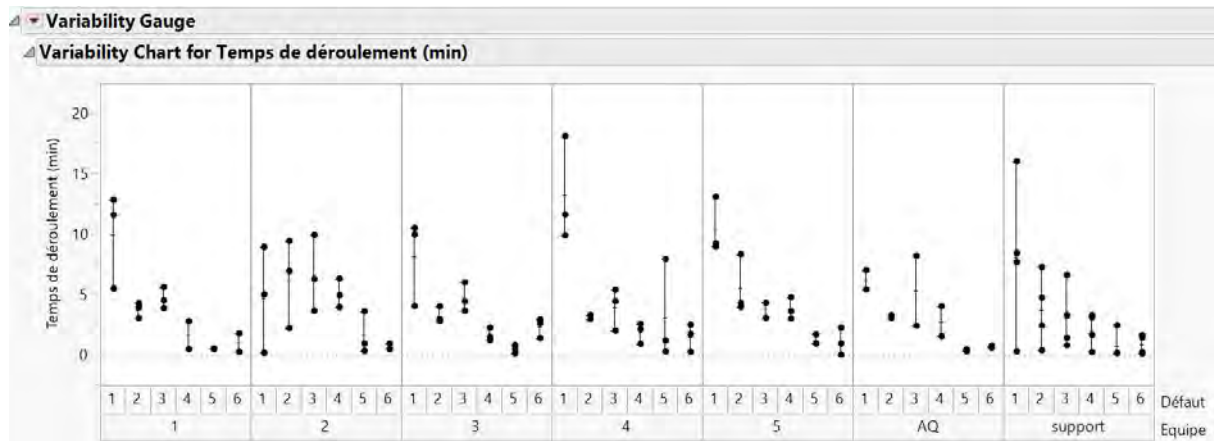


Figure 68 : Temps de déroulement des arbres décisionnels <sup>103</sup>

Pour les défauts acceptables, le déroulement de l'arbre était facile. Le temps moyen de déroulement pour le défaut 5 et 6 était de 1 minute 25 secondes avec une faible variabilité sauf pour l'équipe 4 (delta de 7 minutes 30 secondes).

Les défauts les plus difficiles à dérouler sont les défauts de cause inconnue car le déroulement de l'arbre décisionnel mène à un deuxième arbre décisionnel (défaut 3). Cependant, le temps moyen du défaut 3 pour dérouler l'arbre est de 5 minutes contre 9 minutes pour le défaut 1.

En effet, durant l'exercice du défaut 1, la notion de barrière automatique n'avait jamais été évoquée auparavant pour les défauts de verre. Une barrière est présente sur ligne et

détecte à 100% si un flacon est vide : la trieuse pondérale. Dans le cas du défaut 1, le chips était fuyant, donc la personne devait se poser la question si le défaut pouvait se retrouver dans une caisse d'expédition et donc de la présence de la barrière automatique.

La détermination de l'implication de la ligne de conditionnement pour le défaut est également une des questions difficiles pour toutes les personnes déroulant les arbres décisionnels. Cette question est présente pour tous les défauts et est décisive sur les actions à prendre. Des données factuelles peuvent aider à répondre cette question, comme la présence de goutte d'insuline dans le flacon. Cependant, les personnes interrogées ont du mal à se poser ces questions car elles ne sont pas écrites dans un document. Une guidance technique a été développée pour mener l'investigation technique pour déterminer la cause du défaut et donc l'implication de la ligne. Cependant, dérouler cette guidance n'est pas un réflexe non plus pour répondre à cette question. De plus, la plupart du temps le lieu de génération des défauts est de cause inconnue ou identifiée comme provenant du process amont car aucune cause assignable à la ligne de conditionnement n'a été trouvée.

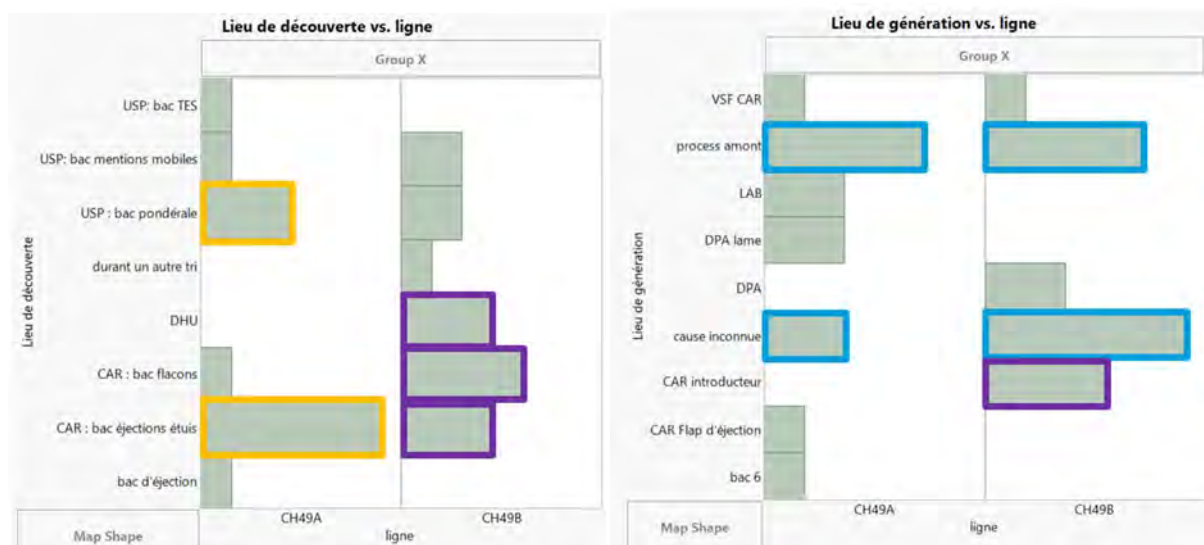


Figure 69 : Lieu de découverte et de génération des défauts de verre <sup>103</sup>

Le lieu de découverte des défauts se situe au niveau du bac d'éjection étuis et flacons de l'étuyeuse, de la trieuse pondérale et de la table de déshumidification. Seuls des défauts flacons cassés ont été retrouvés au niveau de la trieuse pondérale, ce qui est son rôle d'écarter les flacons vides. Dans la phase « Analyze », une analyse technique de la ligne sera réalisée afin de confirmer si les lieux de découverte et de génération sont les lieux de création des défauts.

En conclusion de cet exercice, les données ont été collectées manuellement et en dehors des conditions de routine (en salle). Dans ces conditions, le temps moyen de classification et de déroulement des arbres décisionnels est de 6 minutes pouvant varier jusqu'à 23 minutes. En routine, on considère que le temps doit être multiplié par 3 pour atteindre le temps le plus proche de la réalité, soit 18 minutes en moyenne et jusqu'à 69 minutes. L'objectif est que ces personnes prennent en routine au maximum 15 minutes pour réaliser ces 2 étapes.

L'exercice permet de voir qu'il y a un degré de liberté dans la lecture des instructions, que de la formation est nécessaire, que le catalogue des défauts porte à confusion et que les standards ne sont pas bien définis.

### 3.3.3 Spécifications théoriques

Des spécifications ont été établies pour les 2 catégories de défaut. Pour cela, le temps moyen d'inspection d'un flacon a été mesurée sur 11 personnes. En moyenne, les personnes mettent 10,63 secondes pour inspecter un flacon.

Pour la catégorie de défaut C&C, la plus petite quantité à trier est 1 000 flacons et la plus grande quantité est 3 500 flacons. En considérant les autres activités nécessaires pendant un tri et à un effectif de 5 personnes, la tolérance basse est égale à 180 minutes et la tolérance haute à 250 minutes.

Lsl: Lower specification limit		Usl: Upper specification limit	
30 min de déroulement		30 min de déroulement	
60 min de contrôle à 3 personnes pour 1000 flacons		120 min de contrôle à 3 personnes pour 1000 flacons	
15 min d'installation		15 min d'installation	
45 min investigation sur ligne		45 min investigation sur ligne	
15 min documentation		15 min documentation	
15 min attente dépackage et vidage ligne		30 min attente dépackage et vidage ligne	
<b>Sum : 180 min</b>		<b>Sum : 250 min</b>	

Figure 70 : Spécifications pour défaut C&C<sup>103</sup>

Pour la catégorie flacon cassée, le temps de classification pour le défaut water hammer est plus élevée que les autres flacons cassés. La tolérance basse est fixée à 40 et la tolérance haute à 60 minutes.



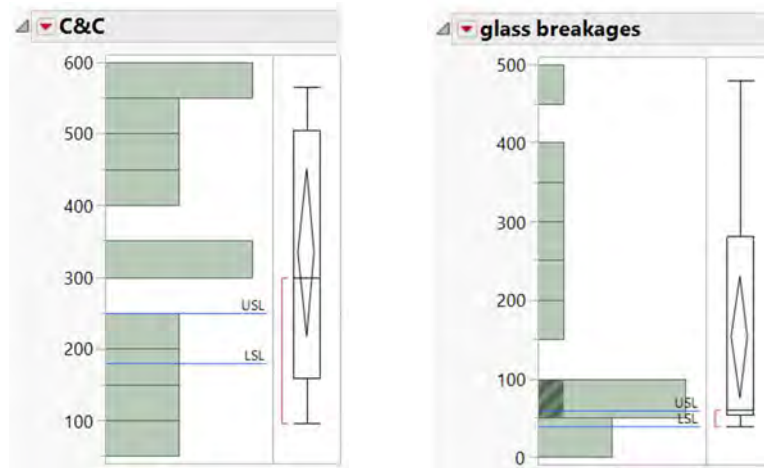


Figure 71 : Spécifications théoriques vs la réalité pour les défauts de verre <sup>103</sup>

Pour chaque catégorie de défaut, les spécifications théoriques se situent entre 0 et 50% des données réelles. De plus, les spécifications définies ne comprennent qu'une faible partie des données réelles. Le process en l'état actuel n'est pas donc pas capable de fournir des données dans les spécifications définies.

En conclusion, sur les 28 occurrences sur la période, une très grande variabilité sur le temps de tri pour un même défaut a été observé à cause de difficulté de classification et de déroulement d'arbre décisionnel. Au total, les 28 occurrences représentent une perte de production de 900 000 flacons.



### 3.4 Phase « Analyze »

#### 3.4.1 Potentielles causes directes

Afin de déterminer les causes directes potentielles de la variation de la gestion des défauts de verre, un PF / CE / CNX / SOP (5M) a été réalisé.

- Le PF « Flux de processus » est une schématisation des différentes étapes du processus,
- Le CE « Diagramme de cause et d'effet » permet l'identification des causes possibles selon les 6 catégories principales (méthodes, machines, main d'œuvre, matériaux, mesure et environnement),
- Le CNX « Contrôle, bruit et expérimentation » est l'étiquetage de chaque cause identifiée,
- Le SOP « Procédure standard opératoire » est l'ensemble des instructions en vigueur normalisant les méthodes de résolution des problèmes complexes.

Cet outil permet de faire une analyse approfondie des causes profondes et de confirmer les hypothèses.

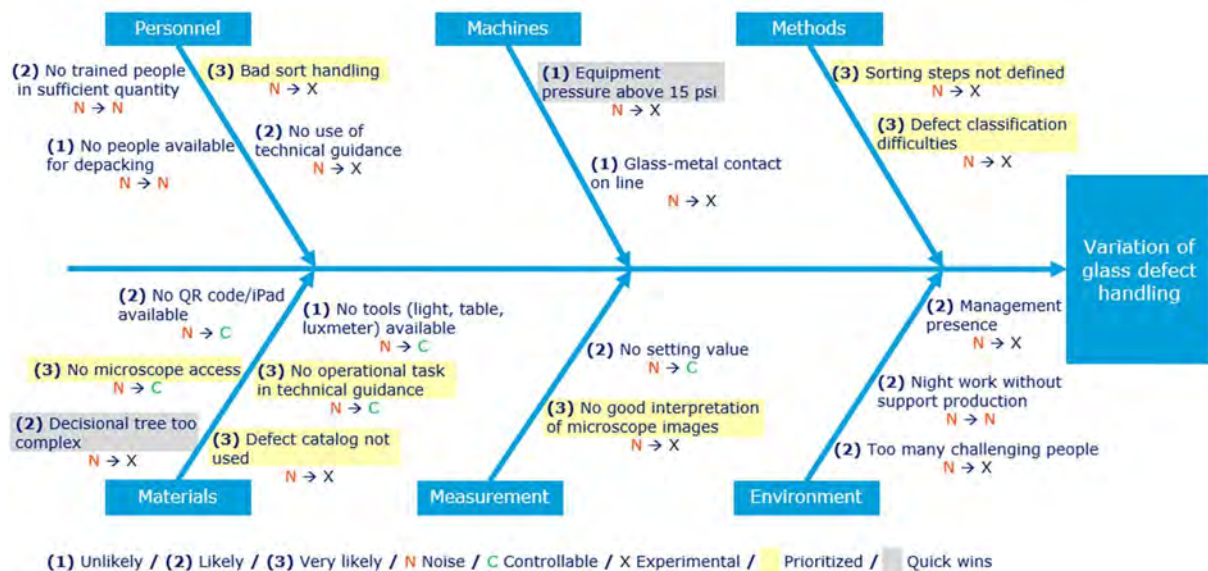


Figure 72 : Diagramme d'Ishikawa<sup>103</sup>

Chaque cause directe potentielle a été étiquetée par C (Contrôlable), N (Bruit) ou X (Expérimental) afin de catégoriser les gains potentiels :

- N → N : Pas de gains identifiés. Par exemple, la découverte d'un défaut la nuit est totalement aléatoire. Aucune action ne peut être mise en place pour solutionner cette cause.
- N → C : Gains identifiés. Par exemple, il est possible d'ajouter des tâches opérationnelles dans la guidance technique afin de mieux répartir les tâches.
- N → X : Gains potentiels à expérimenter. Par exemple, il est nécessaire de mesurer la pression de chaque équipement sur les flacons afin de savoir si des équipements appliquent des pressions trop importantes pouvant générer des défauts de verre.

Également, les causes ont été priorisées en fonction de leur probabilité d'apparition : (1) peu probable, (2) probable et (3) très probable. Par exemple, la mauvaise interprétation des images provenant du microscope est plus probable que l'absence de luxmètre pour mesurer l'intensité lumineuse des lampes.

Les causes directes potentielles ont été retenues en fonction de leur probabilité d'apparition et la possibilité de gains. Les axes de travail sont donc :

- La classification des défauts et le déroulement des arbres décisionnels
- Les actions à réaliser pendant un tri
- L'utilisation du microscope
- La création des défauts sur les lignes de conditionnement

### 3.4.2 Expérimentation des causes directes

Afin de valider les causes directes potentielles, des expérimentations ont été réalisées.

Tableau 7 : Test des causes directes potentielles <sup>103</sup>

Potential direct cause	Test method	Conclusion	Direct cause validation	
A	Error in classification	Practical exercise	No sufficient knowledges on glass defect types	✓
B	Unclear defect catalog	Practical exercise	Glass breakages and acceptable defect description confusing	✓
C	Wrong decision took after decisional tree flow	Practical exercise	Decisional tree unclear No sufficient knowledges on actions possibilities	✓
D	Sorting steps not defined	Shopfloor during sorting	1 000 in PF sorting not prioritized Roles & Responsibilities not clear No existing steps checklist	✓
E	No operational task in the technical guidance	Shopfloor during sorting	Waiting of operators	✓
F	No access to microscope	Experience feedback	No access to the room Localization of the room unknown	✓
G	No good interpretation of microscope images	Experience feedback	No knowledges on microscope interpretation Not used the right microscope	✓
H	Equipment pressure above 15 psi	Drones investigation		

Concernant les causes directes concernant la classification et le déroulement des arbres décisionnels (en orange), un exercice pratique a été réalisé durant la phase « *Mesure* ». Cela a permis de mettre en évidence que les personnes prenant des décisions n'ont pas suffisamment de connaissances sur tous les types de défauts que l'on peut trouver au conditionnement flacon ainsi que sur les possibilités d'actions à entreprendre. Mais également, que la documentation à disposition est subjective et peut porter à confusion. Ces causes sont validées comme causes directes car elles influent directement sur la variabilité du temps de tri.

Concernant les causes directes sur le déroulement des activités lors d'un tri (en bleu), des observations ont eu lieu lors de la gestion de nouveaux cas de défaut de verre ou d'autres types de défauts. Ce qui a été observé est que des personnes attendent car ils ne savent pas qu'est-ce qu'ils peuvent faire pendant la prise de décision. Les personnes ne connaissent pas également le minimum requis pour pouvoir redémarrer la production et quelles actions peuvent être réalisées en temps masqué. Il n'existe pas de standard pour déterminer toutes les actions à faire et dans quel ordre. Ces causes sont validées comme causes directes car elles

influent sur le temps de réalisation de toutes les activités nécessaires et donc sur la variabilité du temps de tri.

Concernant les causes directes sur l'utilisation du microscope (en violet), des retours d'expérience ont été donnés. En effet durant ce projet d'amélioration continue, d'autres défauts de verre sont apparus permettant d'analyser si l'utilisation du microscope est facile ou pas. Le retour donné est que l'accès au microscope n'est pas évident car il nécessite une tierce personne du process amont qui n'est pas toujours disponible. De plus, les personnes ne savent pas utiliser le microscope car ils ne l'ont jamais utilisé. Également, ils ne savent pas interpréter les images observées au microscope. Ces causes sont aussi validées comme causes directes car elles influent sur le temps de classification de certains défauts et donc sur la variabilité du temps de tri.

Concernant les causes directes sur les pressions exercées par les équipements. Une expérimentation avec les drones a été réalisée (voir paragraphe 3.4.2.1).

#### *3.4.2.1 Cartographie des zones de pression*

Afin de mieux comprendre les zones de pression sur les lignes de production, Novo Nordisk® a fait l'acquisition de « drones » développés par Smart Skin Technologies depuis 2019.

##### *3.4.2.1.1 La technologie de Smart Skin Technologies*

La société Smart Skin Technologies est une entreprise Canadienne de développement technologique basée à Fredericton, au Nouveau-Brunswick (Canada). Smart Skin développe et commercialise une technologie brevetée appelée « drone » destinée à une grande variété d'applications dans les industries agro-alimentaires et pharmaceutiques<sup>105</sup>.

Cette technologie est utilisée sur tous les continents et soutient certaines des plus grandes marques mondiales telle que Coca-Cola et Novo Nordisk®. L'entreprise a acquis une solide réputation de leader mondial des solutions de productivité IIoT (internet industriel des objets). L'IIoT est l'application des technologies de l'internet et de l'internet des objets dédié au domaine industriel en vue d'interconnecter les capteurs, les équipements industriels intelligents et les systèmes informatiques dans de multiples secteurs.

Au départ, la technologie de Smart Skin devait redonner l'impression du toucher en recouvrant les prothèses d'un épiderme artificiel. Malheureusement, le budget de l'entreprise n'a pas permis de mettre au point cette technologie.

La technologie s'est transformée en recouvrant des bouteilles avec cette peau artificielle créant ainsi le « drone ». Ces nouvelles bouteilles dotées de milliers de capteurs de pression indépendants en surface s'est mué en outil de diagnostic pour les entreprises d'embouteillage agro-alimentaires. Ce drone jauge les lieux de stress excessifs et de faiblesse de la chaîne de production. Smart Skin Technologies a développé une solution unique pour minimiser les pertes de production et donc améliorer la performance des lignes de production d'embouteillage <sup>106</sup>.

La miniaturisation de la technologie a permis d'élargir le spectre d'activité de Smart Skin Technologies. En effet, les contenants pharmaceutiques sont bien plus petits (entre 3mL et 10mL) que les contenants de l'embouteillage agro-alimentaire (entre 33cL et 1,5L). Avec la pandémie mondiale du Covid-19, l'entreprise a développé un nouveau format de drone pour les vaccins SRAS-CoV-2 permettant ainsi de libérer plus de doses plus rapidement en limitant les bris de verre et accroissant la productivité <sup>105</sup>.

Un drone est un capteur sensible à la pression permettant de mesurer l'effet dynamique de la pression et l'orientation en trois dimensions des lignes de production sur les produits en temps réel. Les drones permettent de mesurer 4 types de contraintes : pression, rotation, inclinaison et choc.

Il est utilisé simultanément avec un système d'acquisition de données appelé « Quantifeel » afin de visualiser, enregistrer et analyser les données.



Figure 73 : Smart Skin Technologies : Drones <sup>102</sup>

Ces données permettent de comprendre l'effet des paramètres opérationnels sur les performances de ligne en identifiant les conditions de fonctionnement défavorables ou anormales auparavant indétectables. La connaissance de ces zones et de ces réglages permet d'éviter les défauts de produits et les temps d'arrêt coûteux.

#### *3.4.2.1.2 Evaluation des zones de pression sur les lignes de conditionnement*

Les drones sont utilisés la plupart du temps lors d'investigation pour des défauts C&C chez Novo Nordisk®. Ils peuvent également être utilisés après une maintenance pour assurer du bon réglage des pièces au contact du verre. Cependant, dans le cadre du DMAIC, les drones ont été utilisés pour identifier les zones de pression sur la totalité des lignes de conditionnement.

Sur les lignes de conditionnement, une fois que le flacon est conditionné dans un étui avec sa notice, il est protégé et réduit considérablement les impacts sur le flacon. Cependant, les éjections en étui ont été évalués afin de s'assurer qu'ils ne génèrent pas de défauts.

Comme mentionné dans la partie 3, la résistance théorique du verre est de 70 000 Bar alors qu'en réalité la résistance moyenne est de 7 Bar. Le conditionnement est la dernière étape avant l'envoi des produits au patient diminuant cette résistance à la rupture. C'est pour cela que la limite de sécurité identifiée pour les équipements au conditionnement flacons est de 1 Bar.

Les drones mesurent la pression en psi pouvant être convertis en Bar : 15 psi sont équivalents à 1 Bar.



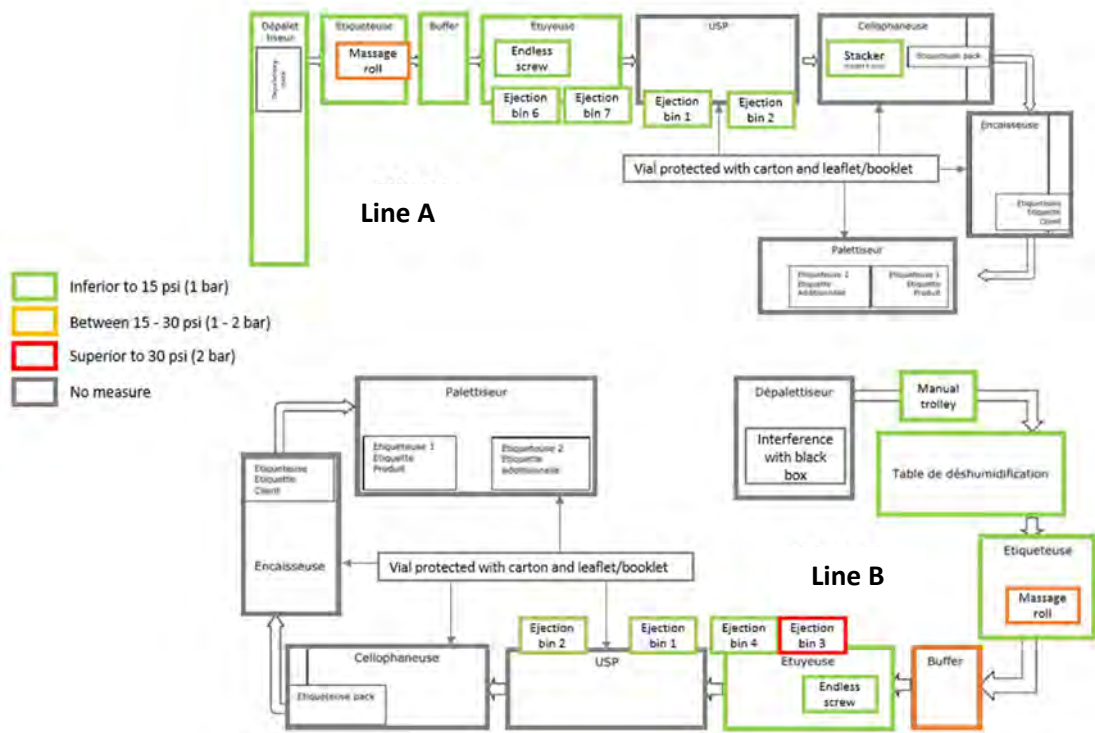


Figure 74 : Cartographie des pressions au conditionnement flacon <sup>103</sup>

Seuls 3 zones ont des pressions supérieures à 1 Bar :

- **Le rouleau de massage aux étiqueteuses flacons**

Le rouleau de massage permet d'appliquer l'étiquette sur le flacon. Il est nécessaire d'appliquer une certaine pression afin de mettre en rotation le flacon et d'éviter les autres défauts qualités (étiquette plissée et étiquette déchirée).

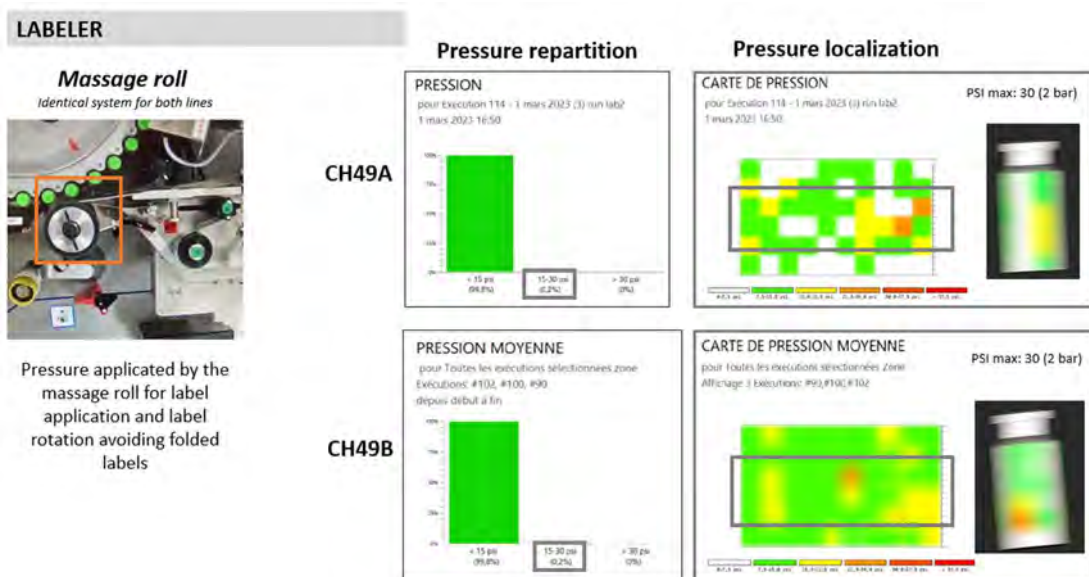


Figure 75 : Pression au rouleau de massage de l'étiqueteuse <sup>103</sup>

La très grande majorité des pressions appliquées (plus de 99%) sont inférieures à 1 bar.

Les pressions appliquées supérieures à 1 bar ne durent qu'une fraction de seconde et sont situées sur le milieu du flacon. Les impacts situés au milieu du flacon vont mener plutôt à une casse du flacon en de nombreux morceaux, ne générant pas de risque pour le patient.

Aucune action n'est envisagée pour le rouleau de massage car appliquer moins de pression génèrerait d'autres risques qualité. De plus d'après la Figure 65, l'étiqueteuse n'est pas un endroit où les défauts de verre sont découverts ou générés.

- **Le buffer entre l'étiqueteuse et l'étuyeuse**

Le buffer permet de convoier les flacons de l'étiqueteuse jusqu'à l'étuyeuse. Les flacons sont convoyés les uns derrière les autres.

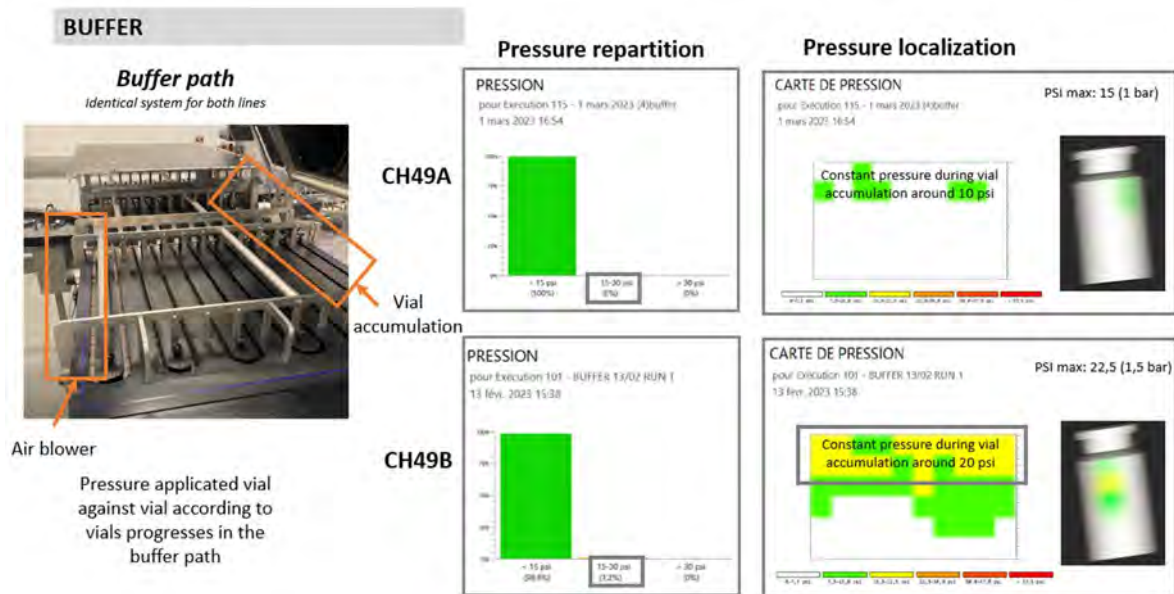


Figure 76 : Pression au niveau du buffer<sup>103</sup>

Au début du buffer, une soufflette est présente afin de pousser les flacons dans le flux. Cette soufflette ne crée pas de pression supérieure à 1 bar lorsque le flacon soufflé vient s'entrechoquer avec le flacon avant.

En revanche sur la ligne de conditionnement B, l'accumulation de flacon sur la fin du buffer génère des pressions supérieures à 1 bar sur la partie haute du flacon. Ce phénomène n'est pas observé sur l'autre ligne de conditionnement.



Une investigation sur les différences des 2 buffers est nécessaire dans la phase « *Improve* » afin de réduire ces pressions en dessous de 1 bar. D'après la Figure 65, le buffer n'est pas un endroit où les défauts de verre sont découverts ou générés. Cependant, les défauts sont souvent découverts sur l'équipement suivant : l'étuyeuse.

- **Le bac d'éjection flacon à l'étuyeuse**

Le bac d'éjection flacon permet l'éjection des flacons et des notices par l'équipement. Le système d'éjection n'a pas le même design entre les deux lignes de conditionnement. Seul l'éjection flacon de la ligne B génère des pressions au-delà de 1 bar.

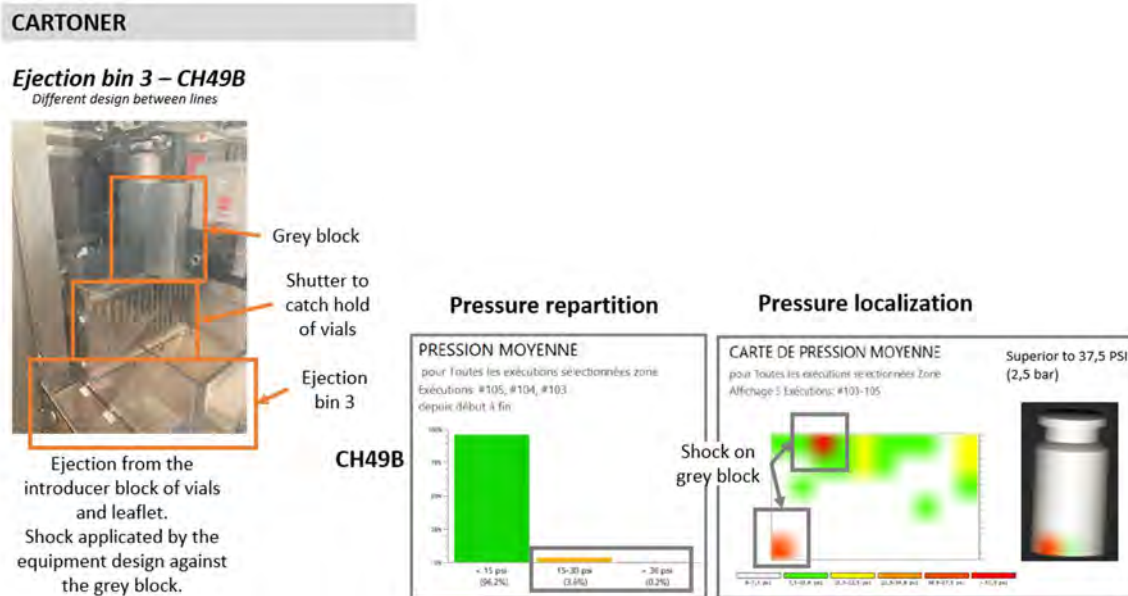


Figure 77 : Pression lors de l'éjection du flacon dans le bac numéro 3 de la ligne de conditionnement B <sup>103</sup>

Lors de l'éjection, le flacon tombe dans une goulotte d'éjection jusqu'au bac d'éjection. Le flacon tombe de manière aléatoire dépendant de sa position dans la chaîne à produit et de la vitesse de l'équipement. Lors de l'éjection, le flacon peut venir heurter un bloc en métal sur des zones aléatoires du flacon (zones rouges). Le contact verre-métal est générateur de défaut de verre.

Une action pour protéger le bloc est nécessaire dans la phase « *Improve* » afin d'éviter la création de défaut de verre.

Ces causes sont aussi validées comme causes directes car elles influent sur le temps d'investigation technique et sur l'occurrence d'apparition des défauts. La variabilité du temps de tri peut être fortement réduite si les occurrences sont réduites.

### 3.4.2.2 *Autres contributeurs*

Les process amonts sont potentiellement d'autres contributeurs de création de défauts de verre. En effet, la résistance du verre diminue au fil des process. Donc les process amonts participent également à la diminution de la résistance du verre menant à sa rupture.

- Le transport (pas de données analysables car pas de mesures disponibles) ;
- Le remplissage et l'inspection ;
- Le fournisseur de verre.

Le site de Chartres reçoit du verre provenant de 2 fournisseurs différents. La répartition actuelle est 90% pour le fournisseur A et 10% pour le fournisseur B. En termes de défauts de verre observés, la répartition est la même. Le fournisseur ne semble pas avoir d'impact sur la création de défauts de verre.

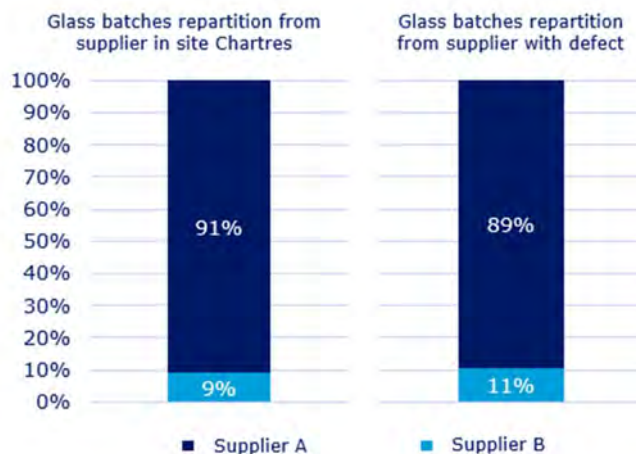


Figure 78 : Répartition des fournisseurs de verre <sup>103</sup>

Concernant le process amont de remplissage et d'inspection des flacons, la traçabilité des défauts retrouvés au conditionnement flacon a été réalisée. Les lots ayant générés des défauts au conditionnement flacons ont été remplis et inspectés d'Avril à Novembre 2022. Le nombre de lot « défectueux » varie entre 0 et 7 par mois pouvant représenter jusqu'à 26% des lots remplis et inspectés pour un mois. Depuis Juillet, une diminution du nombre de lots « défectueux » semble diminuer.

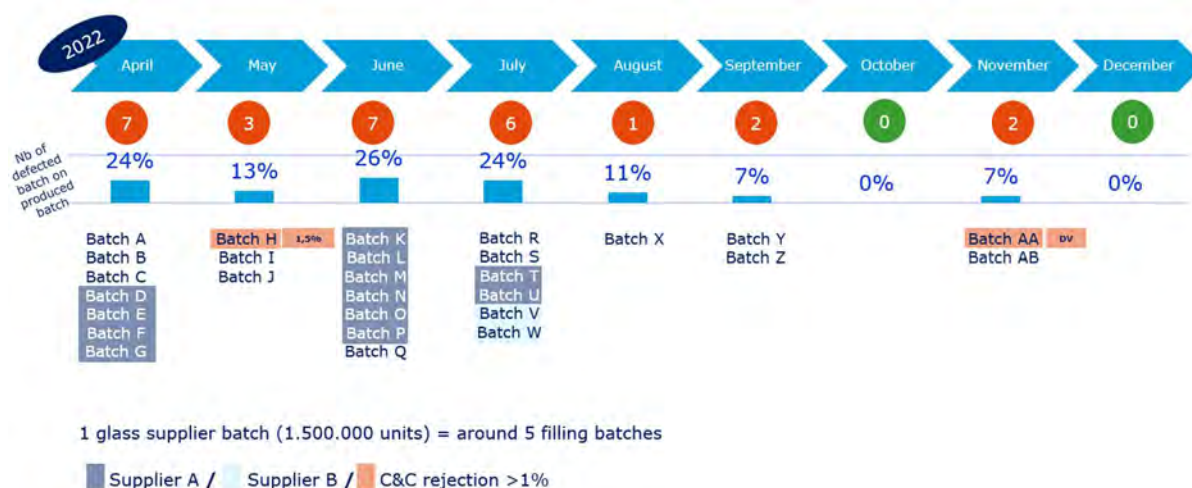


Figure 79 : Investigation sur le process amont <sup>103</sup>

De plus, sur certaines périodes les lots « défectueux » ont été produits consécutivement. Par exemple les lots D à G sont consécutifs et ont été produits avec le même lot de verrerie. Sachant qu'un lot de verrerie représente 1 500 000 unités, cela correspond à approximativement 5 lots de remplissage. L'apparition de défauts sur ces lots peut être dus soit à une cause du process remplissage/inspection, soit à un lot spécifique de verrerie.

Également, à ce jour aucune communication n'a lieu entre les process remplissage/inspection et le process conditionnement. Notamment, lorsque des déviations sont traitées pour défaut de verre ou pour un taux de rejet défaut de verre en dehors des spécifications. Or, des défauts similaires peuvent être retrouvés au conditionnement générant une grande investigation alors que les défauts ont été provoqués par le process amont.

La non-communication entre process est une cause directe car elles influent sur le temps d'investigation technique. La variabilité du temps de tri peut donc être réduite si la provenance du défaut est connue.

### 3.4.3 Définition des causes racines

Afin de définir les causes racines, un 5 pourquoi a été réalisé à partir des causes directes validées afin de répondre à 2 questions :

- Pourquoi la gestion des défauts de verre est si variable ?
- Pourquoi les occurrences des défauts de verre sont si élevées ?

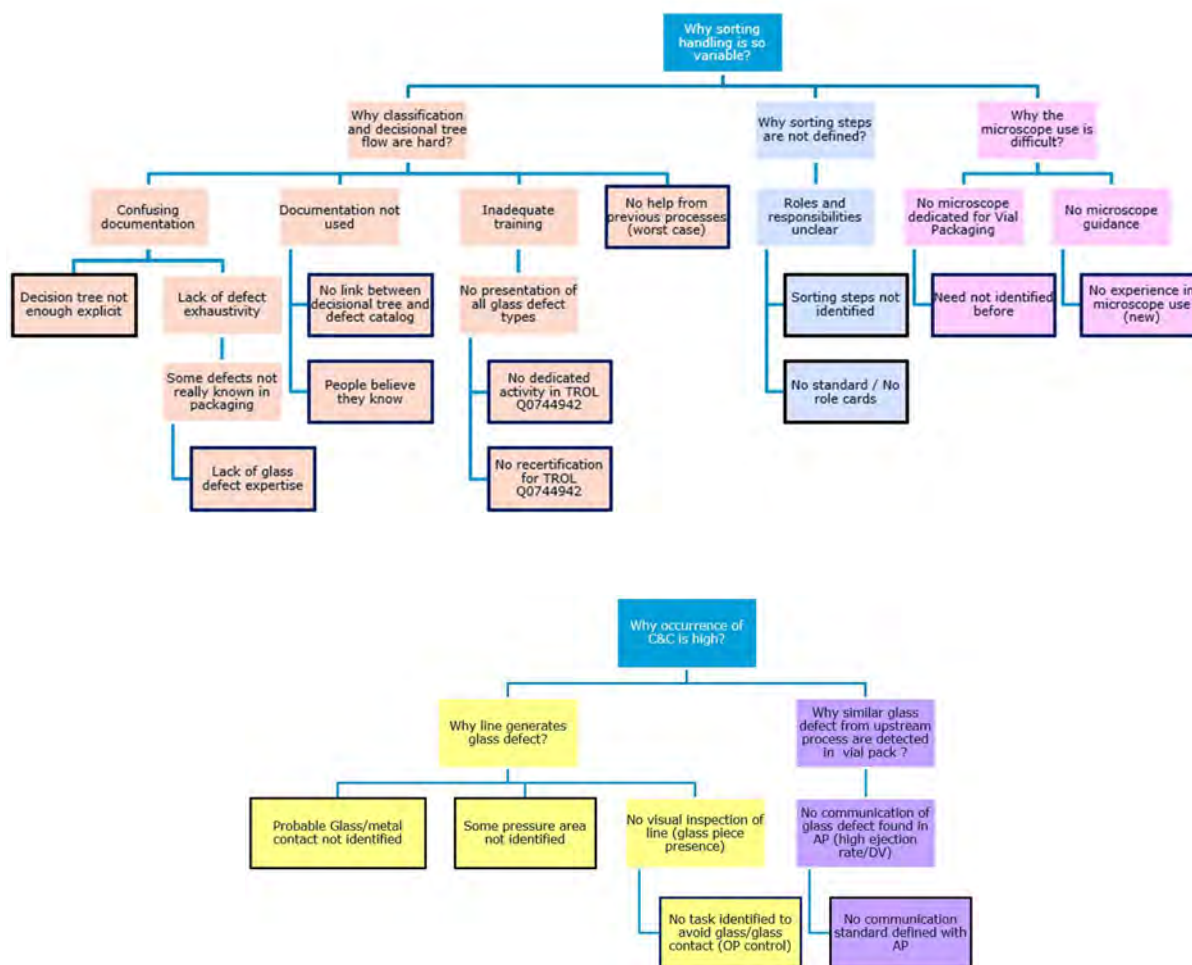


Figure 80 : Définition des causes racines <sup>103</sup>

En conclusion, les causes racines sont donc :

- **Manque d’expertise sur les défauts de verre** – En effet, 1 fois sur 4 les défauts classés comme C&C étaient des défauts acceptables ne nécessitant aucun tri.
- **Pas de lien entre la défauthèque et les arbres de décision et les arbres décisionnels ne sont pas assez explicite** – En effet, dans 50% des cas les personnes prenant les décisions n’ont pas pris la bonne décision.
- **Les personnes pensent savoir** – En effet, 42% des personnes pensent savoir (vu en phase « Define ») mais 38% des Team Leaders ne savent pas ainsi que 20% des coordinateurs. De plus, le scénario « pire des cas » est souvent appliqué, même s’il s’agit d’un défaut acceptable.
- **Pas d’activité dédiée aux défauts de verre durant la formation à la gestion des défauts et pas de re-certification des personnes à cette formation**– En effet, il n’existe pas de formation spécifique aux défauts de verre.

- **Pas de communication avec les process amont** – En effet, il n'existe pas d'alerte du process amont pour nous prévenir d'éventuels défauts similaires pouvant survenir au conditionnement.
- **Pas de standard / Pas de cartes de rôles / Etapes de tri non identifiées et besoin de mettre à jour la guidance technique** - En effet, les opérateurs attendent et ne réalisent aucune action durant la prise de décision par les coordinateurs/coordonateurs qualités/Team Leaders. En parallèle, une investigation de la ligne (présence de morceaux de verre) est nécessaire et pourrait démarrer dès la découverte d'un défaut. De plus, pour un défaut C&C, un tri de 1 000 flacons dans le produit conditionné est toujours nécessaire mais aujourd'hui ce n'est pas forcément ces flacons-là qui seront triés en premier.
- **Pas de microscope dédié pour le conditionnement et pas d'expérience avec l'utilisation du microscope** – En effet, une des équipes a perdu 40 minutes pour trouver un microscope et n'a pas su interpréter les images vues au microscope.
- **Pressions appliquées supérieures à 1 bar sur certains équipements** – En effet, le bac 3 n'avait pas été identifié comme pouvant générer des défauts.

## 3.5 Phase « Improve »

### 3.5.1 Définition des solutions

Une fois les causes racines identifiées, des solutions à chaque cause ont été imaginées grâce à des sessions de brainstormings.



Figure 81 : Définition des solutions <sup>103</sup>

Au total, 21 solutions ont été identifiées afin de réduire de 50% le temps de gestion des défauts. Par exemple, il n'existe pas d'activité de formation dédiée aux défauts de verre. De ce fait, une activité dédiée dans la formation à la gestion des défauts de verre y sera ajoutée, et toutes les personnes prenant des décisions devront être reformés pour cette activité.

Les solutions ont été déclinées en 4 catégories : 9 solutions documentaire (bleu foncé), 3 solutions de formation (jaune), 6 solutions où des actions sont à mener (rose) et 3 solutions nécessitent une investigation (bleu clair).

### 3.5.2 Priorisation des solutions

La priorisation des solutions est nécessaire à cause du nombre de solutions important. Pour cela, le logiciel « Visual Prométhée » a été utilisé. Il s'agit d'un outil d'aide à la prise de décision multicritère.



Les critères sélectionnés sont les suivants :

- **Gain apporté par la solution** : une échelle quantitative de 1 à 4 a été définie. 1 étant le plus petit gain apporté et 4 le plus grand gain. Ici le plus grand gain est recherché.
- **Effort nécessaire à fournir pour mettre en place la solution** : une échelle qualitative en 5 points de très facile à très difficile a été déterminée. Les solutions très faciles seront priorisées.
- **Ressources nécessaires pour réalisation l'action** : échelle qualitative en 6 points de service opérationnel à manager. Les solutions avec les ressources les plus facilement accessibles sont privilégiées.
- **Coût de la solution** : échelle qualitative en 5 points de très bas à très haut. Le coût le plus faible possible est priorisé par rapport aux autres coûts.

Scénario1	Gain	Effort	Ressource	Price
Unité		5 points	Type	€
Cluster/Groupe	◆	◆	◆	◆
<b>Préférences</b>				
Min/Max	max	min	min	min
Poids	0,40	0,25	0,10	0,25
Fn. de préférence	Linéaire	Linéaire	Linéaire	Linéaire
Seuils	absolu	absolu	absolu	absolu
- Q: Indifférence	1	1	1	1
- P: Préférence	2	2	2	2
- S: Gaussien	n/d	n/d	n/d	n/d
<b>Statistiques</b>				
Minimum	1	1	1	0
Maximum	4	5	6	5
Moyenne	3	3	3	1
Ecart-type	1	1	2	1
<b>Evaluations</b>				
<input checked="" type="checkbox"/> Catalog update	4	Easy	Support	Very low
<input checked="" type="checkbox"/> Decision tree ref...	4	Medium	Support	Very low
<input checked="" type="checkbox"/> Microscope use g...	2	Difficult	Expert	Very low
<input checked="" type="checkbox"/> Technical guidan...	3	Medium	Reliability	Very low
<input checked="" type="checkbox"/> Defect handling ...	4	Easy	Support	Very low
<input checked="" type="checkbox"/> Line control update	1	Easy	Operational	Very low
<input checked="" type="checkbox"/> Microscope use	2	Very difficult	Expert	Low
<input checked="" type="checkbox"/> Defect handling ...	4	Easy	Support	Low
<input checked="" type="checkbox"/> Defect handling r...	3	Difficult	Support	Low
<input checked="" type="checkbox"/> Microscope purc...	2	Easy	Manager	Very high
<input checked="" type="checkbox"/> Microscope room...	1	Medium	Manager	Very low
<input checked="" type="checkbox"/> Defect catalog Q...	1	Very easy	Support	Very low
<input checked="" type="checkbox"/> Decision tree pri...	3	Medium	Support	Very low
<input checked="" type="checkbox"/> Communication s...	1	Very difficult	Manager	Low
<input checked="" type="checkbox"/> Sorting steps gui...	2	Medium	Operational	Low
<input checked="" type="checkbox"/> Ejectin bin 3 prot...	4	Medium	Reliability	Medium
<input checked="" type="checkbox"/> Buffer investigation	2	Difficult	Reliability	Low
<input checked="" type="checkbox"/> Glass-metal cont...	3	Medium	Reliability	Medium
<input checked="" type="checkbox"/> Link decision tree...	4	Easy	Support	Very low
<input checked="" type="checkbox"/> Link decision tree...	3	Easy	Support	Very low
<input checked="" type="checkbox"/> Plan for microscop...	2	Easy	Expert	Very low

Figure 82 : Priorisation des solutions <sup>103</sup>

Chaque critère est pondéré par les critères : gain à 40%, effort à 25%, ressource à 10% et prix à 25%. Le poids majoritaire est sur les gains apportés par la solution car il s'agit de l'objectif recherché par ce projet d'amélioration continue.

Pour chaque solution, chaque critère a été évalué et donne un résultat final « Phi » permettant de prioriser les solutions.

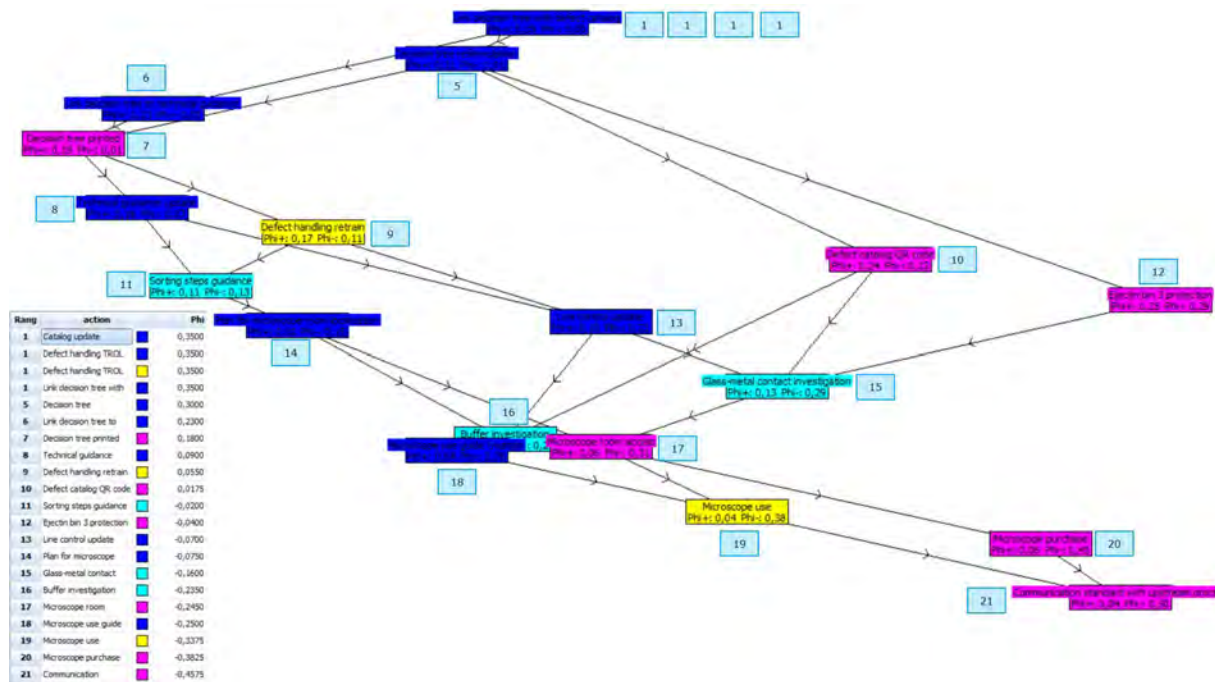


Figure 83 : Ordre de priorisation des solutions <sup>103</sup>

Parmi les 21 solutions, 4 sont à prioriser avec un score identique de 0,35. Ce sont la mise à jour de la défauthèque afin d'éviter les confusions sur la classification des défauts et la relier dans les arbres décisionnels. La formation des personnes prenant les décisions est également un élément clé. La formation doit être mise à jour et les personnes doivent être reformées.

Également, avec un score très proche, la reformulation des questions dans les arbres décisionnels et le lien vers la guidance technique sont indispensables à la réussite du projet.

Certaines solutions ont des scores négatifs, cela veut dire qu'elles nécessitent plus d'effort ou de ressource par rapport au gain attendu de l'action. Cependant, la protection du bac d'éjection numéro 3 est indispensable afin de réduire les occurrences des défauts de verre.



### 3.5.3 Création d'un master plan

Après avoir priorisé les solutions, un master plan a été créé afin d'organiser leur mise en place. Le démarrage de l'implémentation des actions est début Mai 2023 jusqu'à fin Octobre 2023. De ce fait, le résultat des différentes solutions ne pourra pas être présenté dans ce travail.

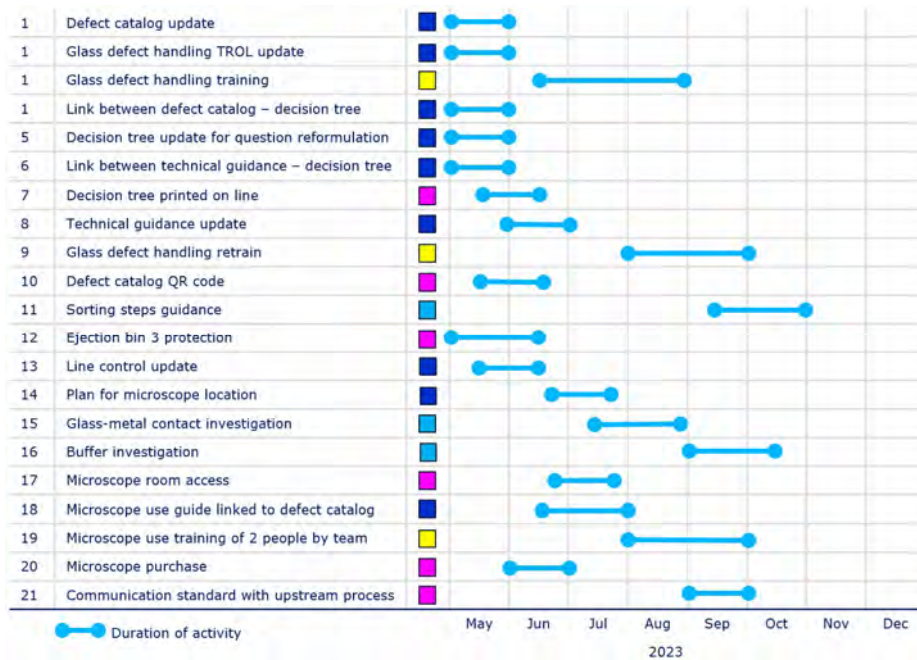


Figure 84 : Master plan prévisionnel<sup>103</sup>

### 3.6 Phase « Control »

Après l'implémentation des solutions, des moyens de contrôle évalueront l'efficacité et la robustesse des actions afin de répondre à la question « comment les solutions sont-elles maintenues dans le temps ? ».

Afin de vérifier si les solutions sont efficaces et maintenues dans le temps, il est prévu de réaliser les contrôles suivants. Les contrôles seront acceptés ou refusés en fonction des critères d'acceptation. Si un contrôle n'est pas accepté, des solutions supplémentaires devront être mises en place.

Tableau 8 : Mesures de contrôle et critères d'acceptation <sup>103</sup>

Cause racine	Mesure de contrôle	Critère d'acceptation
Manque d'expertise sur les défauts de verre	Process confirmation sur la gestion des défauts de verre	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 80% de décisions correctes</li> <li>- Temps de gestion de défaut inférieur à 308 minutes pour un C&amp;C et 153 minutes pour un facon cassé</li> </ul>
Pas de lien entre la défauthèque et les arbres de décision et les arbres décisionnels ne sont pas assez explicite		
Les personnes pensent savoir		
Pas d'activité dédiée aux défauts de verre durant la formation à la gestion des défauts et pas de re-certification des personnes à cette formation	Personnes prenant des décisions en TAKEN dans Isotrain suite à la mise à jour du TROL	80% des personnes prenant des décisions formées
Pas de communication avec les process amont	Standard défini et process confirmation sur la communication entre process	80% des alertes transmises au conditionnement
Pas de standard / Pas de cartes de rôles / Etapes de tri non identifiées et besoin de mettre à jour la guidance technique	Process confirmation sur le respect des étapes définies	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Réalisation des étapes prioritaires (1000 dans la partie conditionnée)</li> <li>- Investigation opérateur pendant la prise de décision</li> </ul>
Pas de microscope dédié pour le conditionnement et pas d'expérience avec l'utilisation du microscope	Process confirmation sur l'utilisation du microscope	Au moins 1 personne par équipe formée
Pressions appliquées supérieures à 1 bar sur certains équipements	Passage des drones	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pressions inférieures à 1 bar (à l'exception du rouleau de massage)</li> <li>- Occurrence des défauts découverts dans le bac 3 de la ligne B réduits de 50%</li> </ul>

La phase « Control » sera réalisée après l'implémentation d'au moins 70% des solutions dont 100% des solutions priorisées du numéro 1 au numéro 5.

## 4 Conclusion de la partie 4

Afin de réduire les dommages des flacons et les temps de gestion de ces défauts, l'entreprise Novo Nordisk® a décidé de lancer un projet d'amélioration continue afin d'augmenter la productivité des lignes tout en protégeant le patient.

Le projet d'amélioration continue est un projet DMAIC (Greeb Belt) :

- La phase « **Define** » a mis en évidence une perte de productivité au conditionnement flacon lié à la gestion des défauts de verre où les personnes prenant des décisions se sentent majoritairement à l'aise pour gérer ces défauts mais ils ont exprimé le besoin de la présence de la documentation pour y parvenir.
- La phase « **Measure** » montre qu'il existe principalement deux types de défauts nécessitant des décisions différentes. La gestion de ces défauts montre une très grande variabilité pouvant aller jusqu'à un delta de 9h pour un même type de défaut. Cette variabilité est liée aux différents types d'actions à prendre selon la documentation pour protéger le patient et au niveau de connaissance des équipes opérationnelles, support production et managériales. Les équipes appliquent très souvent « le pire des cas » afin d'être sur d'en avoir fait assez pour protéger le patient.
- La phase « **Analyze** » a permis de définir les multiples causes directes puis racines responsables de cette grande variabilité et donc de la perte de productivité. Les causes racines sont liées à de la documentation manquante ou qui porte à confusion, mais aussi liées à un manque de formation spécifique aux défauts de verre. Également, l'utilisation des drones a permis de mettre en évidence des zones à risque de création de défaut.
- La phase « **Improve** » et « **Control** » sont en cours de réalisation. Elles sont décrites dans ce travail à un stade prévisionnel. Au total 21 solutions ont été identifiées et priorisées en fonction de critères de gains, efforts, ressources et prix. Pour chaque cause racine identifiée, un moyen de contrôle a été pensé afin de s'assurer de l'efficacité des solutions et de leur maintien dans le temps.

# CONCLUSION

---

Le conditionnement pharmaceutique primaire en verre est au contact direct avec la spécialité pharmaceutique. Il garantit la qualité et la sécurité d'emploi du médicament grâce à ses propriétés particulières de dureté, de transparence, de stabilité, d'inertie chimique et d'imperméabilité aux agents extérieurs.

Le verre est « *un solide non cristallin passant par un phénomène de transition vitreuse* » existant naturellement depuis plusieurs centaines de milliers d'années. Il s'agit d'un matériau inorganique fabriqué à partir d'un mélange de sable (70% de dioxyde de silicium ( $\text{SiO}_2$ )), de soude (20% d'oxyde de sodium ( $\text{Na}_2\text{O}$ )) et de chaux (10% d'oxyde de calcium ( $\text{CaO}$ )) qualifié de solide amorphe ou de liquide en surfusion. En effet, le verre ne cristallise pas mais se solidifie sous forme d'un réseau amorphe d'unités structurales tétraédriques.

Le verre de type I ou verre 3.3 selon l'ISO ou verre borosilicaté est préférentiellement utilisé pour conditionner les préparations injectables car il respecte les exigences dictées par la pharmacopée européenne. Cependant, le verre est un matériau fragile, sensible aux grandes variations de température, encombrant et lourd suscitant des risques à la fois pour le patient (injection de particules de verre, contamination microbiologique, erreur de dosage) et pour l'entreprise fabriquant le médicament (rappel de lot).

Cependant, les industries pharmaceutiques mettent en place des solutions pour protéger le patient en réduisant ces risques au quotidien tout en essayant d'augmenter la productivité des lignes de conditionnement. L'entreprise Novo Nordisk® a lancé un projet d'amélioration continue (DMAIC – Green Belt) afin d'atteindre cet objectif.

Les différentes phases du projet ont montré qu'il y avait une perte de productivité liée à la très grande variabilité de gestion des défauts de verre. La variabilité peut être expliquée par les différents types d'actions à prendre selon la documentation pour protéger le patient et au niveau de connaissance des équipes opérationnelles, support production et managériales. Les équipes appliquent très souvent « le pire des cas » afin d'être sûr d'en avoir fait assez pour protéger le patient. Les causes racines sont liées à de la documentation manquante ou confusante, mais aussi liées à un manque de formation spécifique aux défauts de verre. Également, l'utilisation des drones a permis de mettre en évidence des zones à risque de création de défaut. Les 21 solutions identifiées seront mises en place à partir de Mai

2023 selon la priorisation effectuée. Les solutions seront ensuite contrôlées afin de vérifier leur efficacité et leur maintien dans le temps.

Le gain du projet est estimé à une augmentation de 50 heures par an, soit 500 000 flacons conditionnés en prenant les bonnes décisions permettant de protéger le patient, mais aussi ce gain de productivité contribuera à la disponibilité de produits sur le marché.

# REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- (1) Carol Rea Flynn,; Don Kraus,; Mike McMaster,; Dan McNerney,; Palak Shah; Gerresheimer. Conteneurs Pharmaceutiques En Verre : Une Solution Pour l’emballage Primaire Des Parentéraux Qui a Fait Ses Preuves. **2012**, 4 pages.
- (2) Research, C. for D. E. and. *Drug Recalls*. FDA. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/drug-recalls> (accessed 2021-08-26).
- (3) République Française; Légifrance; Code de la Santé Publique. *Article L5111-1 - Dispositions générales relatives aux médicaments - Loi n°2007-248 du 26 février 2007 - art. 3 () JORF 27 février 2007*. [www.legifrance.gouv.fr](http://www.legifrance.gouv.fr) (accessed 2021-09-18).
- (4) Charlotte Lecour. Les Enjeux Du Conditionnement Dans Le Développement Pharmaceutique, 2018.
- (5) République Française; Légifrance; Code de la Santé Publique. *Article L5111-2 - Dispositions générales relatives aux médicaments*. [www.legifrance.gouv.fr](http://www.legifrance.gouv.fr) (accessed 2022-01-29).
- (6) République Française. Ministère de l’emploi, de la cohésion sociale et du logement; Ministère de la santé et des Solidarités; Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Bonnes Pratiques de Préparation, Bulletin Officiel N° 2007/7 Bis Fascicule Spécial, Pp 1-79. JORF N°270 Du 21 Novembre 2007, p 19029, Texte N°23, 2008.
- (7) Académie nationale de pharmacie. *Dictionnaire Des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques*, Paris : Edition Louis Pariente.; 2001.
- (8) *Conditionnement Des Spécialités Pharmaceutiques : Sécurité et Praticité Avant Tout*; La revue Prescrire; 2001.
- (9) Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM). Bonnes Pratiques de Fabrication, 2016.
- (10) Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM). *Autorisation de mise sur le marché pour les médicaments*. [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr) (accessed 2022-01-31).
- (11) Research, C. for D. E. and. *Drug Recalls*. FDA. [www.fda.gov](http://www.fda.gov) (accessed 2022-01-31).
- (12) Vasse, J. Considérations sur l’histoire de la verrerie pharmaceutique. *Revue d’Histoire de la Pharmacie* **1957**, 45 (155), 157–169. <https://doi.org/10.3406/pharm.1957.6657>.
- (13) Chikh. Conditionnement des médicaments. 40.
- (14) C. Santini, A. Le Hir, V. Lo-Gatto, P. Poitou, J.-C. Chaumeil. Interventions de La Séance Du 23 Octobre 2002 à l’Académie Nationale de Pharmacie. **2003**, No. n° 5, 293 et s.
- (15) COFEPAC. *Rapport Comité Français de l’Emballage Papier Carton*; 2017.
- (16) Groupe Synerlab. Conditionnement Primaire & Secondaire.
- (17) SFAM. Focus Sur Le Conditionnement Des Médicaments, 2021.
- (18) Pharmaglass. Flacons Sirop PET Gamme Delta.

- (19) RAPPORT-COFEPAC-2017-Version-Impression.Pdf.  
<https://www.cartononduledefrance.org/wp-content/uploads/2018/07/RAPPORT-COFEPAC-2017-version-impession.pdf> (accessed 2021-09-18).
- (20) Mutualité Française. Médicaments : Trop de Marques Sur Les Ordonnances, 2016.
- (21) Industrie pharma magazine, I. S'adapter aux produits sensibles. **2010**.
- (22) Dedewanou, B. *Articles de conditionnement primaire (AC1)*. Techniques de l'Ingénieur. [www-techniques-ingenieur-fr](http://www-techniques-ingenieur-fr) (accessed 2021-04-12).
- (23) Viviane Françoise Bordeleau. *Le conditionnement*.
- (24) Novo Nordisk. Pharmaceutical Glass ... an Introduction.
- (25) Biomed. *USP <660> / EP 3.2.1 - Glass containers for pharmaceutical use*. [www.biomed.co](http://www.biomed.co) (accessed 2021-10-24).
- (26) *ISO 4802-1:2016*. ISO. [www.iso.org](http://www.iso.org) (accessed 2022-01-23).
- (27) Ammar, D. O. Matériaux de conditionnement. *Pharmacie Galénique 7*.
- (28) Sanner Protecting Health. 65 Ans de Protection de Médicaments !
- (29) Sylvie Latieule. Bouchons En Élastomères, 2017.
- (30) Pharmacopée Européenne; European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare (EDQM). Monographie : Les Préparations Parentérales (0520), 2021.
- (31) Université de Pharmacie Batna. Les Préparations Parentérales.
- (32) Bonnes pratiques de fabrication. Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products.
- (33) 2017\_12\_pc\_annex1\_consultation\_document.Pdf.  
[https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/gmp/2017\\_12\\_pc\\_annex1\\_consultation\\_document.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/gmp/2017_12_pc_annex1_consultation_document.pdf) (accessed 2021-04-20).
- (34) Pharmacopée Européenne; European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare (EDQM). Récipients de Verre Pour Usage Pharmaceutique (Chapitre Général 3.2.1).
- (35) Alma Sotapharm. Production Spécialisé Dans La Fabrication et La Distribution d'ampoules Bouteille Injectables et 2 Pointes.
- (36) Medical expo. Poche de Perfusion Solution Parentérale.
- (37) Musée Canadien de l'Histoire. *Civilisations.ca - L'histoire du verre et de la verrerie au Canada - Le verre naturel*.
- (38) Infovitrail. *Histoire du verre*.
- (39) Encyclopédie Larousse. Vitrail. [www.larousse.fr](http://www.larousse.fr).
- (40) Lardin, P. *Verre et verriers dans la construction à la fin du Moyen Âge*.
- (41) Deco, P. Rocher de Verre 2, 2014. [www.wordpress.com](http://www.wordpress.com).
- (42) Hyperion optics. Lentilles de Chalcogénures.
- (43) France Inter; Corréard Valère. Ma Bouteille s'appelle Reviens : La Consigne Du Verre En Circuits-Courts, 2019. [www.franceinter.fr](http://www.franceinter.fr).

- (44) Leboeuf, V. Caractérisation cinétique et structurale de verres sodo-silicatés soumis à un échange ionique au potassium. 292.
- (45) Musée Canadien de l'Histoire. *Civilisations.ca - L'histoire du verre et de la verrerie au Canada - Qu'est-ce que le verre?* <https://www.museedelhistoire.ca/cmcc/exhibitions/hist/verre/vegla01f.html> (accessed 2021-10-20).
- (46) Zarzycki, J. Verres. *Technique de l'ingénieur* **1987**, 27.
- (47) PAPON\_GAUTIER\_2012.Pdf. [http://ori-oai.u-bordeaux1.fr/pdf/2012/PAPON\\_GAUTIER\\_2012.pdf](http://ori-oai.u-bordeaux1.fr/pdf/2012/PAPON_GAUTIER_2012.pdf) (accessed 2021-10-01).
- (48) David Louapre. *Le verre, cet inconnu*.
- (49) Pr Robert Valls. *Chimie inorganique descriptive*.
- (50) Messaoud, H.; Azzedine, A.; Ali, B. B.; Khaled, B.; Aicha, I.; Ummb, M. de C.; Ummb, M. de C. Renforcement mécanique d'un verre sodo- calcique par trempe thermique. 88.
- (51) Fabri1-Pajean.Pdf. <https://www.verreonline.fr/encyclopedie/doc/fabri1-Pajean.pdf> (accessed 2021-10-07).
- (52) Woelffel, W. Réactivité Effective Des Mélanges Vitriifiables Granulaires Silico-Sodocalciques. 273.
- (53) Comportement d'un Verre Borosilicaté.Pdf. <http://dspace.univ-setif.dz:8888/jspui/bitstream/123456789/1273/1/Comportement%20d%27un%20verre%20borosilicat%C3%A9.pdf> (accessed 2021-11-07).
- (54) Verlaeten, J. Carbonate de sodium. Procédé Solvay à l'ammoniac. **1990**, 9.
- (55) Kracek, F. C. The System Sodium Oxide-Silica. *The Journal of Physical Chemistry* **2002**. <https://doi.org/10.1021/j150313a018>.
- (56) L'élémentarium. *Hydroxyde de calcium*. L'Élémentarium.
- (57) Angeli, F. De la structure du verre à sa durabilité chimique. 76.
- (58) Fédération de l'industrie du verre. *Du sable au verre*.
- (59) Zachariasen, W. H. The Atomic Arrangement in Glass; Ryerson Physical Laboratory, University of Chicago; 1932.
- (60) Phalippou, J. Verres - Aspects théoriques. *Optique Photonique* **2015**. <https://doi.org/10.51257/a-v1-af3600>.
- (61) Hervé Bertrand. *Obsidienne / bordure figée : une obsidienne n'est pas une lave refroidie rapidement*.
- (62) *ISO 3585:1998(en), Borosilicate glass 3.3 — Properties*. [www.iso.org](http://www.iso.org) (accessed 2021-11-07).
- (63) Nema, S.; Ludwig, J. D. *Parenteral Medications, Fourth Edition*; CRC Press, 2019.
- (64) Hubert, M.; Faber, A. On the Structural Role of Boron in Borosilicate Glasses. *European Journal of Glass Science and Technology Part B Physics and Chemistry of Glasses* **2014**, 55, 136–158.
- (65) Corning Pharmaceutical Technologies. *This is Life In The Glass Age*. Life in the glass age. [www.corning.com](http://www.corning.com) (accessed 2021-12-07).



- (66) Wagner, C. Le Verre Pharmaceutique. *Emballages pharmaceutiques* **2014**, 52 (TH 743).
- (67) Konijnendijk, W. W. The structure of borosilicate glasses. **1975**. <https://doi.org/10.6100/IR146141>.
- (68) ISO. *ISO 14644-4:2001 Salles propres et environnements maîtrisés apparentés*. ISO. [www.iso.org](http://www.iso.org) (accessed 2022-06-12).
- (69) ANSM. *Annexe 1*. [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr) (accessed 2022-08-31).
- (70) Dictionnaire Larousse. Définition Du Mot "Risque." [www.larousse.fr](http://www.larousse.fr).
- (71) Roix, A. Mise en place d'une démarche de gestion des risques qualité sur un site pharmaceutique exploitant. 88.
- (72) ISO. *ISO Guide 73:2009(fr), Management du risque*. [www.iso.org](http://www.iso.org) (accessed 2022-03-03).
- (73) European Medicines Agency (EMA). ICH Guideline Q9 on Quality Risk Management. *Committee for Human Medicinal Products* **2015**, EMA/CHMP/ICH/24235/200, 20.
- (74) Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (AFMPS). Gestion Du Risque Qualité (ICH Q9). [www.afmps.be](http://www.afmps.be).
- (75) Chiannilkulchai, N.; Kejkornkaew, S. Safety Concerns with Glass Particle Contamination: Improving the Standard Guidelines for Preparing Medication Injections. *International Journal for Quality in Health Care* **2021**, 33 (2), mzab091. <https://doi.org/10.1093/intqhc/mzab091>.
- (76) Joo, G. E.; Sohng, K.-Y.; Park, M. Y. The Effect of Different Methods of Intravenous Injection on Glass Particle Contamination from Ampoules. *SpringerPlus* **2016**, 5 (1), 15. <https://doi.org/10.1186/s40064-015-1632-0>.
- (77) Volker L. *Opening Ampoules & Glass Contamination*. [www.pall.com](http://www.pall.com) (accessed 2022-06-06).
- (78) Defaut qualité sur des flacons d'eau pour préparation injectable (eau PPI). **2018**, 5.
- (79) Cerfav; Corning SAS. *Identification Des Origines de Casse Du Verre : Fractographie Du Verre*; Formation Inter-Entreprises du Cerfav; 2014; p 157 pages.
- (80) Lacondemine, T. Initiation et Propagation d'une Fissure Dans Un Composite Particulaire à Matrice Verre : Expérimentation et Analyse Numérique, Institut de Physique de Rennes, UMR 6251, Rennes.
- (81) Centre Europeen de Recherches et Formation aux Arts Verriers. Etude Fractographique, 2021.
- (82) Zarzycki, J. Propriétés mécaniques des verres. *Rev. Phys. Appl. (Paris)* **1977**, 12 (5), 789–796. <https://doi.org/10.1051/rphysap:01977001205078900>.
- (83) Bonamy, D.; Bouchaud, E. La rupture du verre au travers d'un microscope. *Reflète phys.* **2006**, No. 2, 5–8. <https://doi.org/10.1051/refdp/2006004>.
- (84) Winerman, L. Breaking Glass under a Microscope. *Physics* **2003**, 11, 9. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.90.075504>.
- (85) Rouxel, T. Fragilité des matériaux : causes et remèdes. *Reflète phys.* **2008**, No. 8, 5–9. <https://doi.org/10.1051/refdp:2008007>.

- (86) E. Castro et C. Depardieu. *Contraintes et déformations entraînent une rupture brutale du verre*. ELODIE CASTRO & CLAIRE DEPARDIEU CASSER UN VERRE EN CRISTAL AVEC LA VOIX : MYTHE OU RÉALITÉ ?
- (87) UCLouvain, P. W. pour. *Applications Didactiques de Physique*. Applications Didactiques de Physique. [www.sites.uclouvain.be](http://www.sites.uclouvain.be) (accessed 2021-10-31).
- (88) Célarié, F.; Prades, S.; Bonamy, D.; Ferrero, L.; Bouchaud, E.; Guillot, C.; Marlière, C. Glass Breaks like Metal, but at the Nanometer Scale. *Phys. Rev. Lett.* **2003**, *90* (7), 075504. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.90.075504>.
- (89) Pharmacopée Européenne. V9.6. 5.1.1. Méthodes de Préparation Des Produits Stériles. 2018;(1):4581–4.
- (90) Food and Drug Administration (FDA). Good Manufacturing Practices (GMP), 21 CFR Part 211, Subpart E - Control of Components and Drug Product Containers and Closures, Paragraph 94 Drug Product Containers and Closures. [www.fda.gov](http://www.fda.gov).
- (91) Parenteral Drug Administration. *PDA Technical Report No. 27, (TR 27) Pharmaceutical Package Integrity (Single User Digital Version)*; 1998.
- (92) Celine, R. Compréhension des mécanismes d'adhésion des biofilms en milieu marin en vue de la conception de nouveaux moyens de prévention. **2002**, 216.
- (93) Weaver, J. L.; DePriest, P. T.; Plymale, A. E.; Pearce, C. I.; Arey, B.; Koestler, R. J. Microbial Interactions with Silicate Glasses. *npj Mater Degrad* **2021**, *5* (1), 1–18. <https://doi.org/10.1038/s41529-021-00153-w>.
- (94) Tuson, H. H.; Weibel, D. B. Bacteria-Surface Interactions. *Soft Matter* **2013**, *9* (18), 4368–4380. <https://doi.org/10.1039/C3SM27705D>.
- (95) L'usine nouvelle. SGD Pharma lance une application pour identifier les défauts des flacons en verre. **2020**.
- (96) O. Chancel, A. Un Injectable Stérile, c'est Bien. Un Injectable Qui Le Reste, c'est Encore Mieux ! *La Vague Technologie/Process* **2022**, *10 rencontres de microbiologie. Les microbes n'ont qu'à bien se tenir !* (n°33), 6 pages.
- (97) Ministère des Solidarités et de la Santé. *Cas particuliers - Ministère des Solidarités et de la Santé*. [www.solidarites-sante.gouv.fr](http://www.solidarites-sante.gouv.fr) (accessed 2022-06-11).
- (98) ANSM. *La gestion des erreurs médicamenteuses*. [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr) (accessed 2022-04-02).
- (99) Silnicki, F. *L'affaire du Tylenol, un exemple de gestion de crise*.
- (100) International Diabetes Federation. *International Diabetes Federation*. [www.idf.org](http://www.idf.org) (accessed 2022-08-30).
- (101) Gardes Justine. *Rapport de Fin d'études - Investigation « Chips and Cracks » Sur Des Flacons Cassés Lors Du Conditionnement Flacon de Formulation d'insuline Injectable*; 2021.
- (102) Smart Skin Technologies. *How Smart Skin's nanotechnology is helping brewers save millions*.
- (103) De Cecco Marine; Gardes Justine. *Projet DMAIC Green Belt - Increase Capacity by Reducing Sorting Time for Glass Defect*; 2023.

- (104) Polleux, A. Des outils de l'amélioration continue à la culture de l'excellence opérationnelle au sein d'un atelier de fabrication de formes sèches.
- (105) SmartSkin. *Smart Skin Technologies*. Smart Skin Technologies. [www.smartskintech.com](http://www.smartskintech.com) (accessed 2021-03-27).
- (106) Conseil national de recherches Canada. *Smart Skin Technologies prouve qu'il ne faut pas nécessairement avoir la peau dure pour réussir en affaires*. [www.nrc.canada.ca](http://www.nrc.canada.ca) (accessed 2021-04-10).

**TITLE: PRIMARY PACKAGING IN GLASS OF INJECTABLE DRUGS: A SOURCE OF DANGER FOR PATIENTS?**

---

**ABSTRACT**

Type I borosilicate glass is the most widely used primary packaging in the pharmaceutical industry. It meets the regulatory requirements for packaging sterile injectable preparations to ensure the quality and safety of the drug. It is an inorganic supercooled liquid made from a mixture of sand, soda and lime. However, glass is a fragile material because of its low breaking strength, which can generate risks of particle injection and microbiological contamination. In order to reduce these unpredictable risks, Novo Nordisk® launched a DMAIC project and called on SmartSkin to increase productivity by optimizing the management of glass defects and their occurrences (operational, documentary, training, technical).

---

**KEYWORD** : Packaging – Primary – Glass – Borosilicate – Parenteral – Rupture – Novo Nordisk® – SmartSkin – DMAIC – Glass defect – Productivity – Optimization

**AUTEUR** : Justine GARDES

**TITRE** : LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE EN VERRE DES MEDICAMENTS INJECTABLES : UNE SOURCE DE DANGER POUR LES PATIENTS ?

**DIRECTEUR DE THESE** : M. Etienne BARRE

**LIEU ET DATE DE SOUTENANCE** : Faculté des sciences pharmaceutiques de Toulouse le 02 Juin 2022

---

## RESUME

Le verre borosilicaté de type I est le conditionnement primaire le plus utilisé dans l'industrie pharmaceutique. Il répond aux exigences réglementaires pour conditionner les préparations injectables stériles afin de garantir la qualité et la sécurité d'emploi du médicament. Il s'agit d'un liquide en surfusion inorganique fabriqué à partir d'un mélange de sable, de soude et de chaux. Cependant, le verre est un matériau fragile à cause de sa faible résistance à la rupture pouvant générer principalement des risques d'injection de particules et de contamination microbiologique. Afin de réduire ces risques imprévisibles, Novo Nordisk® a lancé un projet DMAIC et fait appel à SmartSkin pour augmenter la productivité en optimisant la gestion des défauts de verre et leurs occurrences (opérationnel, documentaire, formation, technique).

---

**TITRE ET RESUME EN ANGLAIS** : voir au recto de la dernière page de la thèse

---

**MOTS-CLES** : Conditionnement – Primaire – Verre – Borosilicaté – Parentérale – Rupture – – Novo Nordisk® – SmartSkin – DMAIC – Défaut de verre – Productivité – Optimisation

---

**DISCIPLINE ADMINISTRATIVE** : PHARMACIE

---

**INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. OU DU LABORATOIRE** :

Université Paul Sabatier Toulouse III - Faculté des Sciences Pharmaceutiques  
35, chemin des Maraîchers - 31062 Toulouse CEDEX