

**Collège des Sciences et Technologies pour l'Energie et
l'Environnement – STEE**

Campus de la Côte Basque

Licence Physique-Chimie

**Qualification opérationnelle périodique du système de vision des
thermoformeuses**

Cotabarren Guillaume

*Stage effectué du 3 Avril au 1^{er} Juin 2018
Laboratoire Renaudin, Alsuyeta, 64250 Itxassou*

Sous la direction scientifique de Mme. Amaia Sedes-Uhalde



« Le présent rapport constitue un exercice pédagogique qui ne peut en aucun cas engager la responsabilité de l'Entreprise ou du Laboratoire d'accueil ».

Remerciements

Je tiens à remercier :

- Madame Michaella Korne Présidente du Laboratoire Renaudin, pour m'avoir accueilli au sein de son entreprise.
- Madame Maxime Revel-Mouroz, Pharmacienne Responsable de l'Assurance Qualité pour m'avoir permis d'effectuer ce stage au sein du service de Qualification.
- Madame Amaia Sedes-Uhalde, Responsable du service Qualification/Validation/Métrieologie pour m'avoir proposé ce stage et pour toute l'aide qu'elle m'a apportée au long de celui-ci.
- Monsieur Christophe Ferrou Ingénieur au sein du Service Qualification pour m'avoir formé, pour sa disponibilité et pour toute l'attention qu'il a porté à mes nombreuses questions.
- Monsieur Yannick Sausset et Monsieur Mickael Sanzberro Techniciens en Métrieologie pour m'avoir permis de découvrir ce domaine.

ABSTRACT

Last year, as part of my chemistry and physics degree, I did my internship at Renaudin Laboratory for two months within the qualification/validation team. My mission was to carry out periodic operational qualification for the different thermoforming lines of the company. Operational qualification aims at checking and providing documented evidence that the equipment operates to pre-approved written specifications throughout the specified operating domain under representative or anticipated conditions of actual use. Here we are talking about periodic operational qualification because it is necessary to check every 3 years that the thermoforming lines have not been out of order and continue to operate in accordance with the standards defined by the company and the current regulations imposed by the national safety, drugs and health products agency.

Periodic operational qualification took place in three steps:

- ⇒ The inventory of photos and Renaudin laboratory products
- ⇒ The taking of photos
- ⇒ Operational qualification of the thermoforming lines for the vision system

During my internship, I also had to carry out operational qualifications after "Change Control" on the thermoforming lines. Qualification depends on the technical intervention that has been carried out beforehand. The qualifications I realized were mostly related to ring coding. The ring coding of a bulb corresponds to the color rings on the top of the bulb, any product has one to three rings (red, blue, green, yellow, orange or purple) for each format. Sometimes the vision system confuses two distinct colors such as orange and red. This is due to the color hue rings which can vary greatly due to the manufacturing process.

I also spent a few days with metrology technicians; this allowed me to discover the filling of the tubs as well as the control of various parameters such as pressure, temperature or oximetry.

We will first of all present to you the company in which my internship took place, then, in a second part, we will deal with the mission carried out step by step and we will eventually conclude at that point.

Sommaire

I.	Introduction :	5
II.	L'entreprise	6
1)	Présentation du laboratoire Renaudin	6
2)	Les dates clés du laboratoire Renaudin	6
3)	Résultats financiers de l'entreprise	7
4)	Les produits du laboratoire Renaudin	7
III.	La mission	8
1)	Contexte de la mission	8
2)	L'Etat des lieux des photos et des produits du laboratoire Renaudin	10
3)	La réalisation des photos	12
a)	Réalisation des photos « Empty check »	13
b)	Réalisation des photos « Empty check + amps »	13
c)	Réalisation des photos « col cassé »	14
d)	Réalisation des photos « Etiquette tranche », « Etiquette code barre », « Etiquette texte » et « Ampoule nue »	14
e)	Réalisation des photos « codages erronés »	15
4)	La qualification opérationnelle PERIODIQUE du système de vision des thermoformeuses	15
a)	Test « Empty check »	17
b)	Test « Empty check + amps »	17
c)	Test « Cols cassés »	17
d)	Test « Etiquette » et Test « Sérigraphie »	18
e)	Test « codages erronés »	18
IV.	Mission secondaire	19
V.	Conclusion	21

I. INTRODUCTION :

J'ai effectué mon stage de dernière année de licence au Laboratoire Renaudin au sein de l'équipe de qualification/validation. J'avais pour mission d'effectuer la qualification opérationnelle périodique du système de vision pour deux thermorformeuses de l'entreprise. La thermoformeuse permet de conditionner des ampoules de produit dans des barquettes. Le système de vision est présent pour détecter toute anomalie liée à l'ampoule et de rejeter les barquettes qui en possède.

La qualification opérationnelle a pour objectif de vérifier et de fournir la preuve documentée que l'équipement fonctionne conformément à des spécifications écrites et préalablement approuvées dans l'ensemble du domaine d'exploitation spécifiée et cela dans des conditions représentatives ou anticipées de l'usage réel. On parle ici de qualification opérationnelle périodique pour s'assurer que les thermoformeuses sont maintenues dans un état validé et continuent de fonctionner conformément aux standards définis par l'entreprise et par la réglementation en cours imposée par l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

Ainsi, la qualification s'est déroulée en 3 étapes:

- ⇒ L'Etat des lieux des photos et des produits du laboratoire Renaudin
- ⇒ La réalisation des photos sur le système de vision des thermoformeuses
- ⇒ La qualification opérationnelle du système de vision des thermoformeuses

La qualification s'appuie sur différents types de photos permettant le contrôle de plusieurs paramètres que nous détaillerons dans une partie ultérieure, il est ainsi nécessaire de reprendre certaines photos afin de vérifier la mécanique de l'équipement.

La qualification opérationnelle s'appuie sur un protocole qui détaille précisément les différentes étapes à réaliser pour qualifier les thermoformeuses. Ce protocole est systématiquement accompagné d'un formulaire dans lequel sont enregistrés les résultats obtenus lors de la qualification.

Durant mon stage, j'ai aussi été amené à effectuer des qualifications opérationnelles après des réglages sur les thermoformeuses. La qualification dépend de l'intervention technique qui a été effectuée au préalable. Les qualifications que j'ai réalisées étaient essentiellement liées aux codages anneaux. Le codage anneau d'une ampoule correspond aux anneaux de couleur situé sur le haut de l'ampoule, tout produit dispose de 1 à 3 anneaux (rouge, bleu, vert, jaune, orange ou violet) pour chaque format. Il arrive parfois que le système de vision confonde deux couleurs distinctes tels que le orange et le rouge. Cela est dû à la teinte des couleurs anneaux qui peut varier du fait du processus de fabrication des ampoules.

J'ai également passé quelques jours avec les techniciens de la métrologie, cela m'a permis de découvrir le remplissage des cuves ainsi que le contrôle de différents paramètres tels que la pression, la température ou encore l'oxymétrie et la réalisation de la métrologie des instruments de mesure.

Nous présenterons dans un premier temps l'entreprise au sein de laquelle s'est déroulée mon stage, dans un deuxième temps les missions effectuées en détaillant les étapes réalisées, enfin nous conclurons.

II. L'ENTREPRISE

1) PRESENTATION DU LABORATOIRE RENAUDIN

Le Laboratoire Renaudin est une industrie pharmaceutique indépendante située dans la zone industrielle d'Errobi à Itxassou dans les Pyrénées-Atlantiques. Ce laboratoire est spécialisé dans la fabrication de médicaments injectables conditionnés sous forme d'ampoules en verre, de flacons en verre ou encore de poches.

Le personnel du laboratoire est réparti dans neuf départements ou services :

- l'administration
- les affaires réglementaires
- l'assurance qualité
- les magasins
- la fabrication
- le conditionnement
- le laboratoire de contrôle qualité
- le service technique
- le service méthodes et développement

Afin de répondre au fur et à mesure à la demande du client, la production fonctionne en discontinu, comme dans la plupart des laboratoires pharmaceutiques. Les horaires en 3x8 permettent d'assurer différentes productions 24h/24 5j/7.

2) LES DATES CLES DU LABORATOIRE RENAUDIN

1946 : Création du laboratoire par M. RENAUDIN. Il était alors implanté à Cambo-les-bains.

1978 : M. RENAUDIN vend l'entreprise à M. Michel KORNE reprend l'entreprise.

1993 : L'entreprise déménage à Itxassou dans de nouveaux locaux. Elle s'équipe alors d'une Première Zone à Atmosphère Contrôlée (ZAC) comportant deux lignes de remplissage d'ampoules à deux pointes, une ligne de remplissage et de conditionnement de flacons buvables ainsi que deux lignes de conditionnement d'ampoules.

1998 : l'usine est agrandie passant de 6500m² à 11000m². Une deuxième ZAC est créée et équipée avec deux lignes de remplissage d'ampoule col large, un nouvel atelier de conditionnement secondaire avec six lignes voie le jour ainsi qu'une nouvelle aire de stockage.

2001 : Création d'une ligne de remplissage et de conditionnement de flacons injectables.

2006 : extension de 7000m² permettant l'implantation de quatre nouvelles lignes de conditionnement, une ligne de remplissage de poche de perfusion et élargissement de la zone de stockage. De la place est laissée libre pour accueillir une nouvelle ZAC en temps voulu.

2008 : modification de la ZAC 2 en vue d'augmenter sa productivité.

3) RESULTATS FINANCIERS DE L'ENTREPRISE

Suite à l'agrandissement de l'entreprise en 1998, l'entreprise connaît une forte croissance jusqu'en 2003 avec un chiffre d'affaire qui a augmenté de 80% sur cette période. Dans le même temps, Le LABORATOIRE RENAUDIN voit son effectif doubler.

Grâce à ces investissements, l'entreprise a réalisé en 2006 un chiffre d'affaires de 24 millions d'euros et employait près de 200 salariés.

Le dynamisme du laboratoire RENAUDIN tient aussi à sa capacité à diversifier sa production et, en 2008, le chiffre d'affaire atteint les 31 millions d'euros.

Aujourd'hui, l'effectif atteint 240 salariés pour un chiffre d'affaire de 34 millions d'euros.

4) LES PRODUITS DU LABORATOIRE RENAUDIN

Grâce à la fabrication de médicaments génériques et de la sous-traitance pour d'autres laboratoires pharmaceutiques, le LABORATOIRE RENAUDIN compte aujourd'hui plus de 200 produits différents commercialisés partout dans le monde.

RENAUDIN réalise de la sous-traitance pour des laboratoires français et internationaux.

Les principaux clients du laboratoire Renaudin sont:

- Les hôpitaux et cliniques français et étrangers
- Les organisations internationales (Médecins du monde, Pharmaciens du monde)
- Les organisations humanitaires (UNICEF)
- Le ministère de la santé

Une grande partie des produits est exportée vers l'Asie, l'Europe, l'Afrique ou encore l'Amérique Latine.

Un des atouts majeurs du Laboratoire RENAUDIN est sa grande gamme de produits proposés ainsi que ses conditionnements adaptés. En effet, les médicaments peuvent se présenter sous différentes formes :

- Ampoules injectables
- Ampoules buvables
- Flacons en verre injectables pour perfusions
- Poches en plastique pour perfusion

III. LA MISSION

1) CONTEXTE DE LA MISSION

Les thermoformeuses sur lesquelles j'ai travaillé se situent dans la partie conditionnement secondaire, le schéma ci-dessous retrace les grandes étapes de fabrications du médicament, ceux depuis la mise en solution jusqu'à la vente du produit.

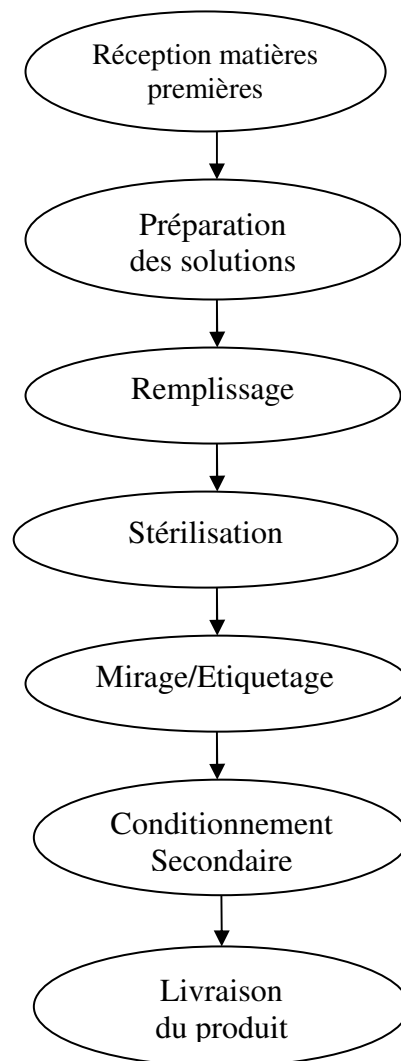


Schéma : les grandes étapes de fabrication du médicament

La ligne de conditionnement secondaire des ampoules comprend une thermoformeuse, une étuyeuse et une encartonneuse que nous allons décrire ensemble.

La thermoformeuse est constituée des différentes fonctionnalités suivantes:

- Le thermoformage: A partir d'un film plastique en polychlorure de vinyle (PVC) ou en polystyrène crystal (PS) que l'on chauffe dans un moule à très haute température nous fabriquons les barquettes dans lesquelles seront contenues les ampoules.(cf. Annexe 1)
- Le robot ABB1: il récupère les ampoules mises à disposition par l'opérateur et les met sur les barquettes qui viennent d'être fabriquées par le thermoformage.(cf. Annexe 2)
- Le système de vision des thermoformeuses: C'est sur ce système de vision que j'ai effectué la qualification qui s'inscrit dans le processus des bonnes pratiques de fabrication définie par l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé qui permet de prévenir les accidents liés à la fabrication des médicaments, notamment le risque des contaminations croisées.

La contamination croisée correspond à la contamination d'un produit A par un produit B, on peut par exemple retrouver dans une barquette de produit A une ampoule du produit B, le patient se verra injecter du produit B à la place du produit A, cela peut avoir des conséquences graves sur la santé du patient.

Le contrôle doit donc être très rigoureux puisqu'il intervient juste avant la mise en vente du produit, il vérifie l'ensemble des paramètres suivants : seules les bonnes ampoules sont présentes dans les barquettes grâce à l'analyse des codages anneaux, il n'y a aucune ampoule cassée présente dans la barquette, il ne manque aucune ampoule dans la barquette, la taille des ampoules est conforme, la couleur du verre est celle attendue(verre blanc ou verre brun), et la présence ou non d'une étiquette pour les ampoules étiquetées ou sérigraphiées. (cf. Annexe 3)

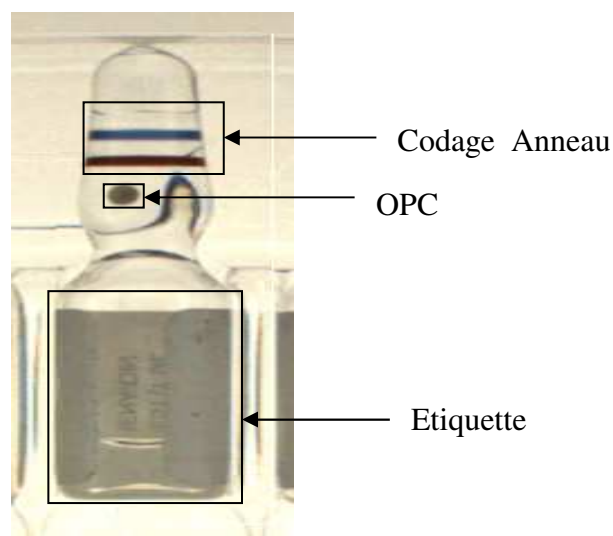


Schéma d'une ampoule avec ses différentes composantes

-Un operculage en option suivant le produit fabriqué. (Stupéfiants) (cf. Annexe 4)

-Un système de découpe et d'éjection qui va permettre de découper les barquettes et d'en rejeter les mauvaises. (cf. Annexe 5, Annexe 6)

-Le robot ABB2: il récupère les barquettes conformes et les place sur le tapis menant à l'étuyeuse. (cf. Annexe 7)

L'étuyeuse récupère les barquettes les met dans un étui, introduit une notice, et imprime des mentions variables (Date de péremption, numéro de lot, data matrix). Elle est équipée de caméras qui contrôlent qu'aucune anomalie n'est présente. (cf. Annexe 8)

L'encartonneuse, comme son nom l'indique, conditionne les étuis dans des cartons de groupage et les identifie.(cf. Annexe 9)

2) L'ETAT DES LIEUX DES PHOTOS ET DES PRODUITS DU LABORATOIRE RENAUDIN

Nous allons pour cela nous baser sur le tableau ci-dessous :

	THF6/LCDDT13							THF7/LCDDT14			
	1ml	1ml	1ml	1ml	2ml	2ml	2ml	5ml	5ml	10 ml	10 ml
	PVC	PVC	PS	PVC	PVC	PVC	PVC	PS	PVC	PS	PVC
	8ms	10ms	10ms	25ms	8ms	10ms	25ms	15ms	15ms	15ms	15ms
Empty check	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Empty check + amps	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Non	Oui
Col cassé	Non	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Col absent	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
Etiquette tranche	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Etiquette texte	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Etiquette code barre	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Ampoule nue	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Codages éronnés	Non	Non	Oui	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non	Non	Oui

-THF6/LCDDT13 correspond à la thermoformeuse numéro 6 sur la ligne de conditionnement numéro 13

-THF7/LCDDT14 correspond à la thermoformeuse numéro 7 sur la ligne de conditionnement numéro 14

Les deux thermoformeuses sont quasiment identiques, il faut savoir que la thermoformeuse 6 est utilisée pour les ampoules de volume 1mL et 2mL alors que la thermoformeuse 7 est utilisée pour les ampoules de volume 5mL et 10mL.

Nous avons dans ce tableau, recensé:

- En colonne, le volume des ampoules (en millilitre), le temps d'exposition (en milliseconde) ainsi que le type de film de la barquette (PVC ou PS), cela nous a permis de créer 11 clés USB qui correspondent aux 11 colonnes présentes sur le tableau dans lesquels seront contenus les photos que nous utiliserons lors de la qualification opérationnelle.

-En ligne, les photos à réaliser par type de contrôle, cela correspond aux dossiers présents sur chaque clé USB.

Il est important de bien définir les types de contrôle pour comprendre la suite du rapport:

-“Empty check”, “Empty check + amps” vérifient ou non la présence d’une ampoule dans une barquette.

-“Col cassé” vérifie la présence d’un ou plusieurs cols cassés au sein de la barquette.

-“Col absent” vérifie l’absence d’un ou plusieurs cols.

-“ Etiquette tranche”, “Etiquette texte”, “Etiquette code barre”, “ampoule nue” vérifient la présence ou non de l’étiquette pour l’ampoule.

-“Codages erronés” répertorie tous les produits Renaudin par type de format. Chaque produit étant identifié par un numéro de codage et par des anneaux de couleurs bien spécifiques. La couleur des anneaux est vérifiée pour s’assurer que seul le codage anneau qui correspond au produit voulu est accepté, tous les autres sont rejetés.

Certains de ces types de contrôle ont des positionnements qui ont un impact direct sur la qualification et sur la réalisation des photos.

Suivant la position de l’ampoule, l’étiquette peut se trouver dans différentes positions face à la caméra. L’étiquette peut se retrouver sur la tranche, sur la partie code barre ou encore sur le texte. Quelque soit sa position le système de vision doit être capable de détecter cette étiquette.

Les ampoules du laboratoire Renaudin présentent toutes un OPC. (One Point Cut) Ce repère détermine la partie qui permet de casser l’ampoule. Suivant sa position face à la caméra, l’OPC peut être détecté comme un anneau supplémentaire par le système de vision de la thermoformeuse.

La position de l’ampoule dans la barquette est aussi un facteur à risque puisqu’il peut engendrer une modification des fenêtres de contrôle du logiciel.

On parle alors de “Worst case”: Condition ou ensemble de conditions intégrant les circonstances et les limites de traitement supérieures et inférieures, dans le cadre des procédures standard de fonctionnement, qui définissent les plus grandes chances d’échec du produit ou du processus par rapport aux conditions idéales. De telles conditions n’induisent pas nécessairement l’échec produit ou du procédé.

Ces paramètres critiques ont été pris en compte lors de la procédure de la réalisation des photos que nous allons détailler.

3) LA REALISATION DES PHOTOS

Dans la qualification opérationnelle périodique aucun nouveau produit ne rentre en compte, il y a donc des préalables à respecter pour la réalisation des photos. En effet, nous devons nous baser sur les mêmes paramètres que lors de la primo-qualification. La primo-qualification correspond à la première qualification. Cela permet de contrôler que l'équipement utilisé ne subit aucune dérive au cours du temps, démontrer sa continuité à contrôler les produits existants et éjecter les nouveaux produits.

Une fois les préalables respectés nous allons détailler la procédure suivie pour la réalisation des différentes photos correspondant aux différents types de contrôle.

Un cycle de photos est constitué de 3 colonnes(A ;B ;C) et de 3 lignes(a ;b ;c), il comprend 9 barquettes, dans chaque barquettes on retrouve 5 alvéoles qui contiendront les ampoules. Il y a une exception pour le format 10 mL,le cycle est constitué de 2 colonnes et de 2 lignes et comprend seulement 4 barquettes.

Le système de vision prend lors d'une photo une colonne entière, il réalise ainsi le cycle entier en prenant 3 photos.

Schéma des barquettes/alvéoles pour un cycle (format 1mL, 2mL et 5mL)

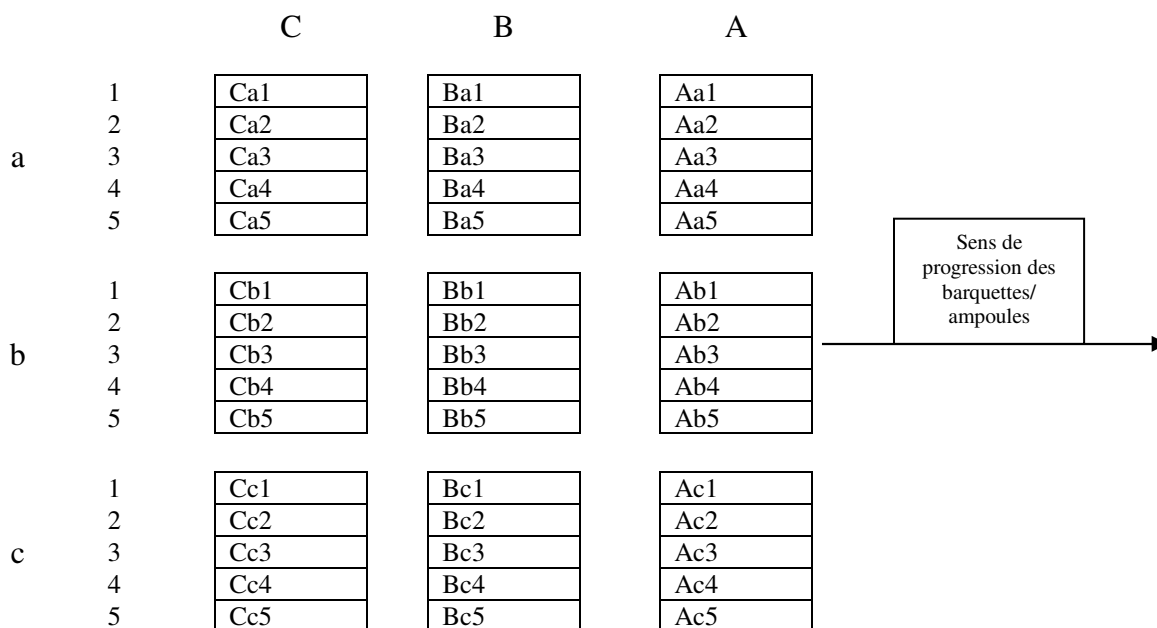
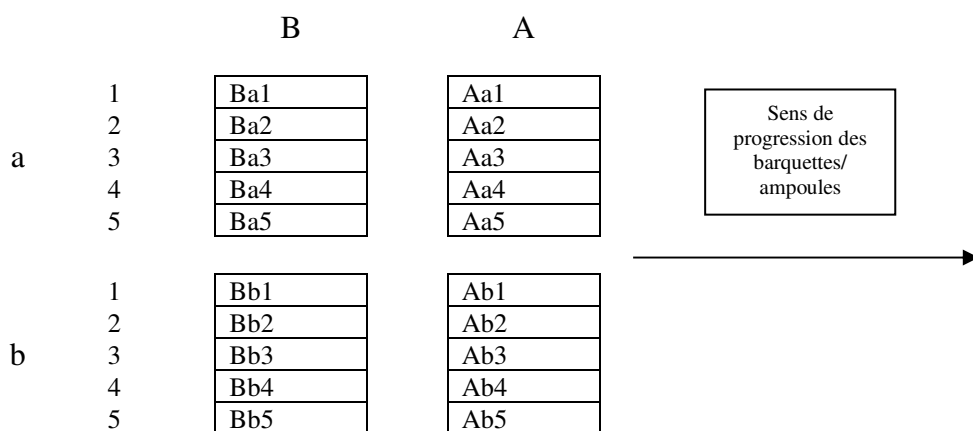


Schéma des barquettes/alvéoles pour un cycle (format 10mL)



a) Réalisation des photos « Empty check »

- Mettre la thermoformeuse en fonctionnement
- Passer un cycle vide sous le système de vision

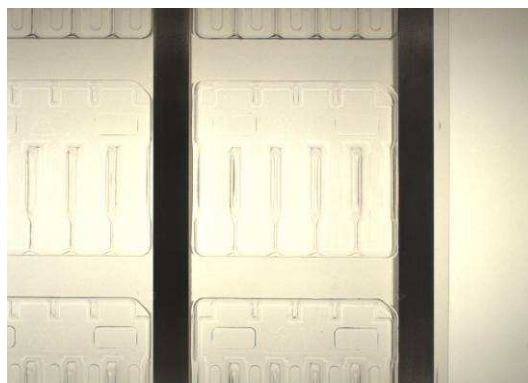


Schéma : photo d'une colonne vide d'un cycle

- Enregistrement des photos sur la clé USB.

b) Réalisation des photos « Empty check + amps »

- Mettre manuellement une ampoule sur la partie non sérigraphiée ou non étiquetée en haut de la barquette. (Soudure de l'ampoule contre la partie haute de la barquette)
- Passer un cycle sous le système de vision.



Schéma : Photo d'une ampoule dans une barquette

-Enregistrement des photos sur la clé USB.

c) Réalisation des photos «col cassé»

- Prendre des ampoules
- Casser le col de plusieurs ampoules, mettre manuellement les ampoules et les cols selon la photo ci-dessous.
- Passer un cycle sous le système de vision.



Schéma : photo d'ampoules cassées au sein d'une barquette

-Enregistrement des photos sur la clé USB.

d) Réalisation des photos «Etiquette tranche », « Etiquette code barre », « Etiquette texte» et « Ampoule nue »

- Positionner les ampoules de la manière suivante :
 1. Toutes les ampoules sur la tranche (Fig1)
 2. Toutes les ampoules sur la partie la plus écrite (Fig2)
 3. Toutes les ampoules avec le pharmacode (Fig3)
 4. Toutes les ampoules nues (Fig4)

-Réaliser un cycle pour chaque position.



- Identifier les manuellement. (cf. Fig 1/2/3)
- Enregistrement des photos sur la clé USB

e) Réalisation des photos « codages erronés »

- Prendre les ampoules de codage anneau à photographier
- Mettre manuellement en haut de la barquette (soudure de l'ampoule contre la partie haute de la barquette) les ampoules avec l'OPC face à la caméra, l'OPC face film et l'OPC face séparateur. Le séparateur est la partie métallique qui permet de séparer les barquettes.
- Passer un cycle sous le système de vision.



On vient inscrire manuellement sur la barquette « HAUT XX » pour signifier que la soudure de l'ampoule est en haut de la barquette et pour identifier le produit qu'on vient photographier, ici il s'agit du codage numéro 27.

- Enregistrement des photos sur la clé USB.

4) LA QUALIFICATION OPERATIONNELLE PERIODIQUE DU SYSTEME DE VISION DES THERMOFORMEUSES

Pour rappel, la qualification opérationnelle doit s'assurer qu'avant la production d'un médicament, le système de vision des thermoformeuses est capable de détecter toute anomalie et rejette les barquettes qui en possède.

Elle contrôle tous les produits passant sur la ligne par rapport à tous les produits Renaudin et s'assure que le système reste toujours efficace et ne subit aucune dérive au cours du temps.

La thermoformeuse est équipée du logiciel « Sea Vision Harlequin », c'est sur ce logiciel que j'ai effectué la qualification opérationnelle périodique.

« Sea Vision Harlequin » est une banque de donnée qui répertorie tous les produits Renaudin passant sur la ligne.

Chaque produit, dosage et destination correspond à un article sous le logiciel, par exemple le nicotinamide de dosage 500mg/5mL en volume d'ampoule 5mL ayant une étiquette a comme nom d'article : NICO_500_05

L'état des lieux étant fait, les photos étant réalisées, la qualification peut alors être réalisée.

Après avoir sélectionné l'article voulu on accède à ses différents paramètres. (temps d'exposition, type de film, taille) Cela nous permet de récupérer la clé USB adéquate et de passer les photos enregistrées correspondantes.

Observation des différentes positions des fenêtres de contrôle sur « Sea Vision Harlequin ».

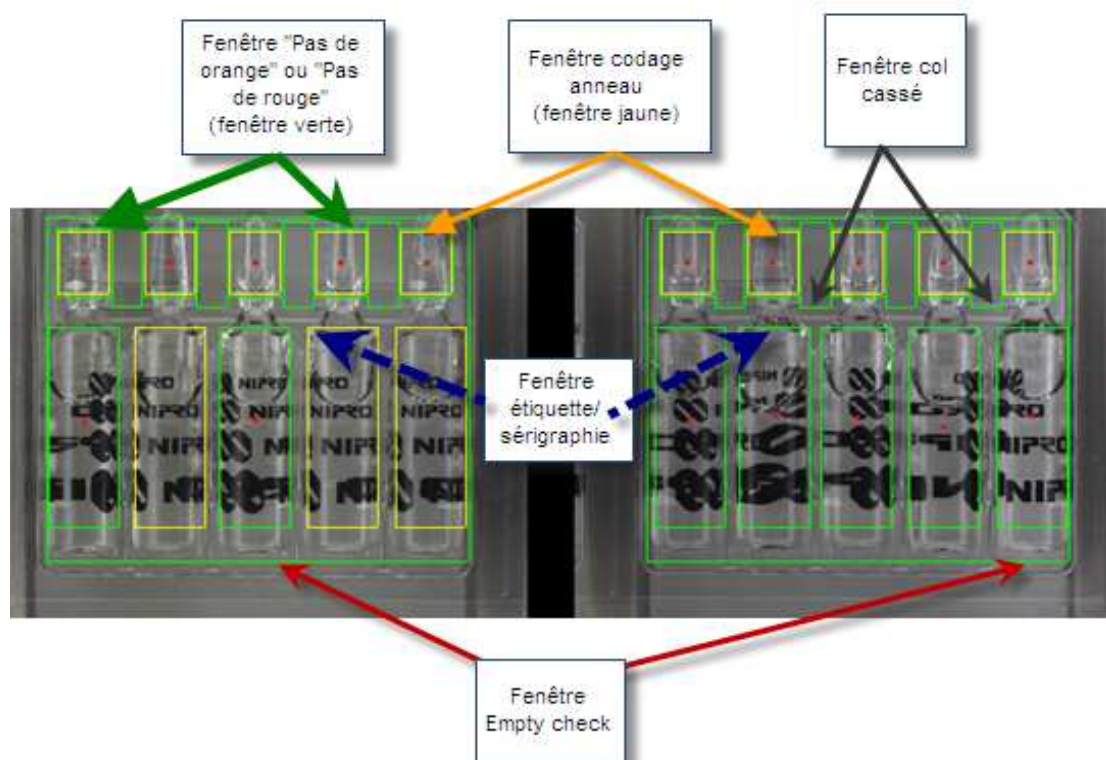


Schéma : Localisation des fenêtres sur « Sea Vision Harlequin »

Au vue de la difficulté physique à distinguer le rouge de l'orange, une nouvelle fenêtre a été développée, elle permet de détecter le rouge et/ou l'orange suivant le produit étudié.

Pour le système, une fenêtre rouge ou jaune correspond à un rejet et une fenêtre verte correspond à un accepté.

Contrairement à une qualification opérationnelle liée à un « Change Control » où l'on vient contrôler uniquement le paramètre modifié, en qualification opérationnelle périodique on vérifie tous les types de contrôle.

Chaque contrôle dispose d'une analyse et de critères d'acceptations que nous allons développer, les résultats obtenus sont notés sur un formulaire.

a) **Test « Empty check »**

▪ Analyse

Regarder la couleur des fenêtres Empty check de chaque photo « Empty check » (cf. schéma : « Localisation des fenêtres sur « Sea Vision Harlequin » pour le positionnement des fenêtres Empty check)

▪ Critères d'acceptation

Equipement	THF6/LCDDT13 // THF7/LCDDT14
Résultat Conforme	Toutes les fenêtres sont rouges
Résultat Non Conforme	1 fenêtre au moins est verte

b) **Test « Empty check + amps »**

▪ Analyse

Regarder la couleur des fenêtres Empty check de chaque photo « Empty check+ amps » (cf. schéma : « Localisation des fenêtres sur « Sea Vision Harlequin » pour le positionnement des fenêtres Empty check)

▪ Critères d'acceptation

Equipement	THF6/LCDDT13 // THF7/LCDDT14
Résultat Conforme	Toutes les fenêtres sont vertes
Résultat Non Conforme	1 fenêtre au moins est rouge

c) **Test « Cols cassés »**

▪ Analyse

Regarder la couleur des fenêtres Cols cassés de chaque photo Cols cassés (cf. schéma : « Localisation des fenêtres sur « Sea Vision Harlequin » pour le positionnement des fenêtres cols cassés)

▪ Critères d'acceptation

Equipement	THF6/LCDDT13 // THF7/LCDDT14
Résultat Conforme	Col cassé présent et fenêtre rouge Col cassé absent et fenêtre verte
Résultat Non Conforme	Col cassé présent et fenêtre verte

d) Test « Etiquette » et Test « Sérigraphie »

▪ Analyse

Regarder la couleur des fenêtres Etiquette/Sérigraphie de chaque photo Etiquette (cf. schéma : « Localisation des fenêtres sur « Sea Vision Harlequin » pour le positionnement des fenêtres Etiquette /Sérigraphie)

▪ Critères d'acceptation

Equipement	THF6/LCDT13 et THF7/LCDT14
Résultat conforme	Fenêtre «étiquette » ou «sérigraphie » verte en présence d'étiquette ou de sérigraphie Fenêtre «étiquette» ou «sérigraphie» jaune en absence d'étiquette ou de sérigraphie lors du passage des photos « Ampoules nues »
Résultat Non conforme Faux rejet	Fenêtre «étiquette » ou «sérigraphie» jaune ou rouge en présence d'étiquette ou de sérigraphie
Résultat non conforme bloquant	Fenêtre «étiquette» ou «sérigraphie» verte en absence d'étiquette ou de sérigraphie lors du passage des photos « Ampoules nues »

e) Test «codages erronés»

▪ Analyse

Regarder la couleur des fenêtres codages anneaux de chaque photo codages erronés (cf. schéma : « Localisation des fenêtres sur « Sea Vision Harlequin » pour le positionnement des fenêtres codages anneaux)

Ici deux cas sont possibles, dans le premier cas la photo passée correspond au produit que nous qualifions

▪ Critères d'acceptation

Equipement	THF6/LCDT13 // THF7/LCDT14
Résultat Conforme	Fenêtre verte présente autour du codage anneau à qualifier
Non conforme (Faux rejet)	Fenêtre rouge/ jaune présente autour du codage anneau à qualifier

Dans le second cas, la photo passée ne correspond pas au produit en cours de qualification

▪ Critères d'acceptation

Equipement	THF6/LCDT13 et THF7/LCDT14
Résultat Conforme	Fenêtre rouge/ jaune présente autour du codage anneau erroné
Résultat Non Conforme Bloquant	Fenêtre verte présente autour du codage erroné

Pour les différents tests il y a plusieurs types de non-conformités, la non-conformité « faux-rejet », le système de vision détecte une anomalie inexistante et rejette des barquettes d'ampoules conformes. En production, si le taux de « faux-rejet » dépasse les 3% le service technique est appelé pour effectuer les réglages nécessaires qui entraineront une qualification opérationnelle juste derrière.

La non-conformité « bloquante », le système de vision ne détecte pas une anomalie et accepte des ampoules non-conformes, une fiche de non-conformité est alors rédigée et le service technique doit procéder aux réglages nécessaires.

Une fois que tous les produits sont qualifiés, les fiches de non conformités sont envoyées au service technique, après réglage une qualification est effectuée, en cas d'anomalie on réitère l'opération, si aucun problèmes n'est constaté, la qualification opérationnelle périodique est alors terminée.

Résultat obtenus sur la ligne 13 :

Le système de vision de la thermoformeuse sur la ligne 13 comprend une soixantaine d'articles, parmi ces articles nous avons pu déceler plusieurs non-conformités.

Des non-conformités bloquantes liés au codage anneau, six articles acceptaient des ampoules de codages différents de celui qualifié. Une fiche incident a été générée et une investigation est en cours sur l'impact des lot produits.

D'autres non-conformités non bloquantes ont été observées, les causes étaient diverses.

Ces anomalies étaient essentiellement liées aux premiers articles programmés sur la thermoformeuse. Avec le temps, l'amélioration de la compréhension du système de vision a permis d'optimiser la programmation et de minimiser le risque de non-conformité.

IV. MISSION SECONDAIRE

Comme je l'ai précisé dans l'introduction j'ai été amené à travailler avec les techniciens de la métrologie. La métrologie est la science de la mesure. Elle définit les principes et les méthodes permettant de garantir et maintenir la confiance envers les mesures résultant des processus de mesure.

La préparation des différents produits du laboratoire Renaudin s'effectue dans de grandes cuves. Ces cuves sont équipées de sondes permettant de contrôler différents paramètres tels que le pH, la température ou encore l'oxymétrie. Dans un domaine aussi rigoureux que l'industrie pharmaceutique il est indispensable que les valeurs déterminées par les différents capteurs soient les bonnes. Pour cela les techniciens de la métrologie réalisent un étalonnage suivi d'une vérification.

L'étalonnage est une opération qui, dans des conditions spécifiées, établit en une première étape une relation entre les valeurs et les incertitudes de mesure associées qui sont fournies par des étalons et les indications correspondantes avec les incertitudes associées, puis utilise en une seconde étape cette information pour établir une relation permettant d'obtenir un résultat de mesure à partir d'une indication.

Une vérification est la fourniture de preuves tangibles qu'une entité donnée satisfait à des exigences spécifiées.

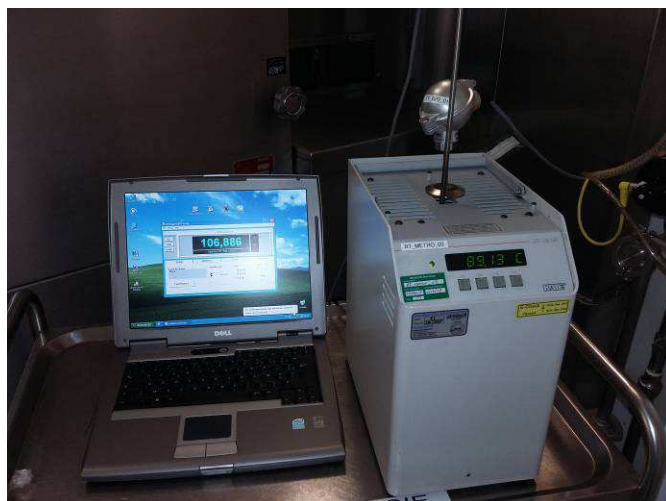
Nous allons détailler la procédure établie pour la sonde de température :

- Récupérer dans un premier temps la sonde de température de la cuve. (Toutes les sondes reliées à une IHM (interface homme machine)

- Plonger cette sonde dans un four à une température connue, pour s'assurer de la température du four on vient plonger une deuxième sonde dite de référence certifiée DAKKS. (Certification Allemande) Cette sonde est reliée à un ordinateur qui nous permet la lecture de la température.

- Comparer les valeurs affichées sur l'IHM avec celles données par la sonde étalon.

- L'écart obtenu doit être compris dans les spécifications de contrôle préétabli par le Laboratoire Renaudin.



La procédure diffère en fonction des sondes contrôlées mais l'objectif reste identique. Ces contrôles doivent être réguliers au cours du temps et les sondes peuvent être remplacées pour s'assurer du bon fonctionnement des cuves.

V. CONCLUSION

Mon stage au Laboratoire Renaudin s'est effectué au sein du service de qualification/validation et avait pour but de réaliser la qualification opérationnelle périodique du système de vision de deux thermoformeuses de l'entreprise.

En ce qui concerne l'état des lieux des photos et des produits du Laboratoire Renaudin ainsi que la réalisation des photos, ils ont été effectués avec succès. Pour la qualification opérationnelle périodique, au vu du nombre d'articles à qualifier j'ai pu la terminer sur la ligne 13 mais elle est en cours sur la ligne 14, une semaine supplémentaire m'aurait certainement permis d'achever complètement la mission.

Travailler dans le milieu pharmaceutique était une expérience très enrichissante. Dans la mesure où la santé de personnes est en jeu, cette industrie évolue dans un environnement réglementaire très contraint et se doit de garantir un niveau de qualité sans faille. Le travail effectué doit être excessivement méticuleux et rigoureux.

Je suis totalement satisfait de mon stage, d'une part pour m'avoir permis de découvrir le monde professionnel avec les exigences et les attentes qui le caractérise. D'autre part pour m'avoir conforté dans mes choix, j'envisage, aujourd'hui de poursuivre dans le domaine de l'industrie pharmaceutique.

Table des Annexes

Figure 1: Le thermoformage	23
Figure 2: Le robot ABB1	23
Figure 3: Le système de vision des thermoformeuses.....	24
Figure 4: L'operculage.....	24
Figure 5: Le système de découpe des barquettes	25
Figure 6: Système d'éjection des barquettes.....	25
Figure 7: Le robot ABB2	26
Figure 8: L'étuyeuse	26
Figure 9: L'encartonneuse	27



Figure 1: Le thermoformage



Figure 2: Le robot ABB1



Figure 3: Le système de vision des thermoformeuses



Figure 4: L'operculage



Figure 5: Le système de découpe des barquettes



Figure 6: Système d'éjection des barquettes



Figure 7: Le robot ABB2

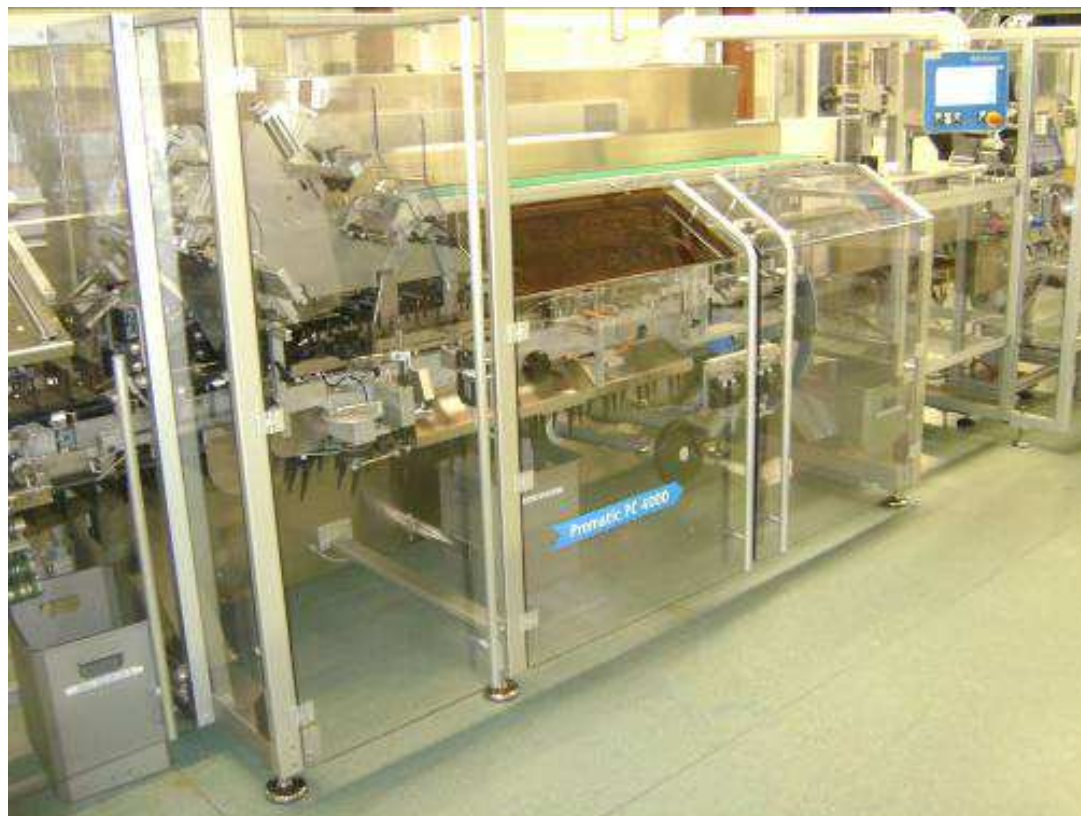


Figure 8: L'étuyeuse



Figure 9: L'encartonneuse