



**HAL**  
open science

# Problématique des bulles de gaz dans les solutions injectables

Fatoumata Binta Barry

► **To cite this version:**

Fatoumata Binta Barry. Problématique des bulles de gaz dans les solutions injectables. Sciences pharmaceutiques. 2016. dumas-01387554

**HAL Id: dumas-01387554**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01387554>**

Submitted on 25 Oct 2016

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

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

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :  
[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES  
FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE**

Année : 2016

N°

**PROBLÉMATIQUE DES BULLES DE  
GAZ DANS LES SOLUTIONS  
INJECTABLES**

THÈSE

PRESENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

DIPLÔME D'ÉTAT

**Fatoumata Binta BARRY**

*[Données à caractère personnel]*

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE  
GRENOBLE

Le : 14/10/2016

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

Pr. Aziz BAKRI

Professeur à l'UFR de pharmacie -GRENOBLE

Directeur de thèse :

Mr. Jonnathan TAFFORIN

Directeur de production à Récipharm – MONTS

Tuteur universitaire :

Dr. Nawel KHALEF

Maitre de conférences à l'UFR de pharmacie-GRENOBLE

Autre membre du jury :

Dr. Lucile LIEGARD

Pharmacien Assurance Qualité libération à Récipharm-MONTS

Doyen : SEVE Michel  
Vice-doyenne : DEMEILLIERS Christine

Année 2015-2016

**ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE**

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

|                     |                   |  |
|---------------------|-------------------|--|
| <b>BAKRI</b>        | Aziz              | Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (TIMC-IMAG) |
| <b>BOUMENDJEL</b>   | Ahcène            | Chimie Organique (D.P.M.)  |
| <b>BURMEISTER</b>   | Wim               | Biophysique (U.V.H.C.I)  |
| <b>DECOUT</b>       | Jean-Luc          | Chimie Inorganique (D.P.M.)  |
| <b>DROUET</b>       | Christian         | Immunologie Médicale (TIMC-IMAG)   |
| <b>DROUET</b>       | Emmanuel          | Microbiologie (U.V.H.C.I) -  |
| <b>GODIN-RIBUOT</b> | Diane             | Physiologie-Pharmacologie (HP2)  |
| <b>LENORMAND</b>    | Jean Luc          | Ingénierie Cellulaire, Biothérapies (THEREX, TIMC, IMAG)                                 |
| <b>MARTIN</b>       | Donald            | Laboratoire TIMC-IMAG (UMR 5525 UJF-CNRS)  |
| <b>MOINARD</b>      | <b>Christophe</b> | LABFA (U Inserm 1055)  |
| <b>PEYRIN</b>       | Eric              | Chimie Analytique (D.P.M.)   |
| <b>RIBUOT</b>       | Christophe        | Physiologie – Pharmacologie (HP2)  |
| <b>WOUESSIDJEW</b>  | Denis             | Pharmacotechnie (D.P.M.)   |

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS**

|                |          |  |
|----------------|----------|--|
| <b>ALLENET</b> | Benoit   | Pharmacie Clinique (THEMAS TIMC-IMAG/MCU-PH)     |
| <b>CORNET</b>  | Murielle | Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH) |
| <b>DANEL</b>   | Vincent  | Toxicologie (SMUR SAMU / PU-PH)                  |
| <b>FAURE</b>   | Patrice  | Biochimie (HP2/PU-PH)                            |
| <b>MOSSUZ</b>  | Pascal   | Hématologie (PU-PH-THEREX-TIMC)                  |
| <b>SEVE</b>    | Michel   | Biochimie – Biotechnologie (IAB, PU-PH)          |

**PROFESSEURS EMERITES**

|                |            |
|----------------|------------|
| <b>CALOP</b>   | Jean       |
| <b>GRILLOT</b> | Renée      |
| <b>ROUSSEL</b> | Anne-Marie |

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES**

|                           |            |  |
|---------------------------|------------|--|
| <b>ALDEBERT</b>           | Delphine   | Parasitologie-Mycologie (L.A.P.M)  |
| <b>BATANDIER</b>          | Cécile     | Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)   |
| <b>BELAIDI-CORSAT</b>     | Elise      | Pharmacologie Physiologie –(HP2)   |
| <b>BOURGOIN</b>           | Sandrine   | Biochimie – Biotechnologie (IAB)   |
| <b>BRETON</b>             | Jean       | Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B – LAN)                           |
| <b>BRIANCON-MARJOLLET</b> | Anne       | Physiologie Pharmacologie (HP2)  |
| <b>BUDAYOVA SPANO</b>     | Monika     | Biophysique (I.B.S)  |
| <b>CAVAILLES</b>          | Pierre     | Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)                                 |
| <b>CHOISNARD</b>          | Luc        | Pharmacotechnie (D.P.M)  |
| <b>DELETRAZ-DELPORTE</b>  | Martine    | Droit Pharmaceutique<br>(Equipe SIS « Santé, Individu, Société »-EAM 4128) |
| <b>DEMEILLIERS</b>        | Christine  | Biochimie (L.B.F.A)  |
| <b>DURMORT-MEUNIER</b>    | Claire     | Biotechnologies (I.B.S)  |
| <b>GEZE</b>               | Annabelle  | Pharmacotechnie (D.P.M)  |
| <b>GILLY</b>              | Catherine  | Chimie Thérapeutique (D.P.M)   |
| <b>GROSSET</b>            | Catherine  | Chimie Analytique (D.P.M)  |
| <b>GUIEU</b>              | Valérie    | Chimie Analytique (D.P.M)  |
| <b>HININGER-FAVIER</b>    | Isabelle   | Biochimie (L.B.F.A)  |
| <b>JOYEUX-FAURE</b>       | Marie      | Physiologie - Pharmacologie (HP2)  |
| <b>KHALEF</b>             | Nawel      | Pharmacie Galénique (TIMC-IMAG)  |
| <b>KRIVOBOK</b>           | Serge      | Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)                                   |
| <b>MELO DE LIMA</b>       | Christelle | Biostatistiques (L.E.C.A)  |
| <b>MOUHAMADOU</b>         | Bello      | Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)                                  |
| <b>NICOLLE</b>            | Edwige     | Chimie Thérapeutique (D.P.M)   |
| <b>OUKACINE</b>           | Farid      | Chimie Thérapeutique (D.P.M)   |
| <b>PERES</b>              | Basile     | Pharmacognosie (D.P.M)   |
| <b>PEUCHMAUR</b>          | Marine     | Chimie Organique (D.P.M.)  |
| <b>RACHIDI</b>            | Walid      | Biochimie (L.C.I.B)  |
| <b>RAVELET</b>            | Corinne    | Chimie Analytique (D.P.M)  |
| <b>SOUARD</b>             | Florence   | Pharmacognosie (D.P.M)   |
| <b>TARBOURIECH</b>        | Nicolas    | Biophysique (U.V.H.C.I.)   |
| <b>VANHAVERBEKE</b>       | Cécile     | Chimie (D.P.M)   |

## MAITRES DE CONFERENCE DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

|               |           |  |
|---------------|-----------|--|
| <b>BEDOUC</b> | Pierrick  | Pharmacie Clinique (THEMAS TIMC-IMAG/MCU-PH) |
| <b>BUSSER</b> | Benoit    | Pharmacie (IAB-INSERM)                       |
| <b>GERMI</b>  | Raphaëlle | Microbiologie (U.V.H.C.I)                    |

## PROFESSEURS CERTIFIES

|                |          |
|----------------|----------|
| <b>FITE</b>    | Andrée   |
| <b>GOUBIER</b> | Laurence |

## PROFESSEURS ET MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES (PAST/MAST)

|                  |          |  |
|------------------|----------|--|
| <b>BELLET</b>    | Béatrice | Pharmacie Clinique                           |
| <b>RIEU</b>      | Isabelle | Qualitologie (Praticien Attaché – CHU)       |
| <b>TROUILLER</b> | Patrice  | Santé Publique (Praticien Hospitalier – CHU) |

## PROFESSEURS AGREGES (PRAG)

|                 |               |         |
|-----------------|---------------|---------|
| <b>GAUCHARD</b> | Pierre-Alexis | (D.P.M) |
|-----------------|---------------|---------|

---

**CHU** : Centre Hospitalier Universitaire  
**CIB** : Centre d'Innovation en Biologie  
**DPM** : Département de Pharmacochimie Moléculaire  
**HP2** : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire  
**IAB** : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »  
**IBS** : Institut de Biologie Structurale  
**LAPM** : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes  
**LBFA** : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée  
**LCBM** : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux  
**LCIB** : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie  
**LECA** : Laboratoire d'Ecologie Alpine  
**LR** : Laboratoire des Radio pharmaceutiques  
**TIMC-IMAG** : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition  
**UVHCI** : Unit of Virus Host Cell Interactions

## **DEDICACE**

Tous les mots ne sauraient exprimer les sentiments de gratitude, d'amour, de respect, de reconnaissance... qui m'animent.

Je dédie cette thèse à ma famille, pour tout l'amour et les sacrifices consentis pour mon instruction et mon bien-être :

**À mon père :** Dr Bachir BARRY

**À ma mère :** Dr Kadiatou BAH

**À mon cher et tendre :** Mamadou Dian BARRY

**À mes sœurs :** Hadiatoulaye et Aissatou BARRY

**À mon frère :** Alimou BARRY

**À mes tantes :** Fatoumata Binta et Oumou Kesso BAH

## REMERCIEMENTS

Par ces quelques lignes, je tiens à remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin au bon déroulement de cette thèse, en espérant n'avoir oublié personne...

**À Jonnathan TAFFORIN**, Directeur de thèse, pour la confiance qu'il m'a accordée en m'engageant comme stagiaire, pour l'expérience enrichissante et pleine d'intérêt qu'il m'a fait vivre durant ma période de stage. Je vous remercie pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail de thèse. J'ai beaucoup apprécié travailler à vos côtés tant sur le plan scientifique que sur le plan humain.

**À Pr Aziz BAKRI (Responsable du Master PIF2P)**, c'est un grand honneur pour moi de vous avoir comme président du Jury. Je vous remercie pour votre investissement et pour le temps que vous m'avez consacré au cours de ces 6 années d'études. Vous avez contribué à ma formation et je vous en suis très reconnaissante.

**À Dr Nawel KHALEF (Coresponsable du Master PIF2P)**, Tutrice universitaire, merci d'avoir accepté de suivre ce travail. Je ne vous remercierai jamais assez. Durant ces 6 années d'études, vous avez joué un rôle important dans ma formation et je vous en suis très reconnaissante. Je vous remercie d'avoir cru en mes capacités, pour le temps et la patience que vous m'avez accordée.

**A Dr Lucile LIEGARD**, c'est pour moi un grand honneur de t'avoir dans mon jury. Merci pour la spontanéité et de l'amabilité avec lesquelles tu as accepté de juger mon travail. Je te remercie



également pour le soutien et les conseils que tu m'as apportés. Trouves en ces mots l'expression de ma considération et de ma reconnaissance pour tout l'effort fourni.

**À Dr George CLAIRET**, Titulaire de la pharmacie GAMBETTA, je vous remercie de m'avoir permis d'intégrer vos équipes en tant qu'étudiante salariée. Durant trois années, vous et votre équipe m'avez formée et transmise la passion du métier de pharmacien d'officine. Je n'oublierai jamais votre pharmacie et son équipe.

**À Mamadou Dian BARRY**, je ne te remercierai jamais assez pour ton amour au quotidien, ton soutien, tes conseils judicieux et ton aide précieuse. Tu me donnes chaque jour la force d'avancer et tu es la plus belle chose qui me soit arrivée.

**À mes amies et amis,**

Diane Zola, ma binôme de toujours, notre complicité et une profonde amitié sont les bases de notre relation. Tu as toujours su me soutenir quand j'en avais besoin.

Louisiane VAUDET, notre amitié a débuté dans l'amphi Nord du bâtiment Jean ROGER en PACES. Je remercie le ciel de t'avoir comme amie.

Dorothee JOUD, Arielle BE, merci pour cette belle amitié qui a débuté en ces difficiles dernières années. Je tiens à vous remercier pour tous ces moments d'émotion, d'évasion, de détente et de partage. C'est un pur bonheur d'avoir des amies comme vous.

Djénabou SOW, Saoudatou BAH, Ousmane BARRY, mes amis d'enfance, notre amitié est intemporelle et j'ai toujours pu compter sur vous.

# AVANT PROPOS

Le travail décrit dans cette thèse a été réalisé au cours du stage de fin d'étude d'une durée de 6 mois (du 01/02/2016 au 29/07/2016) au sein du département de production de laboratoire RÉCIPHARM MONTS. Il a été encadré par Jonnathan TAFFORIN, Directeur de production.

Le groupe Récipharm est un CDMO (Contract Development and Manufacturing Organization) suédois et le site de Monts est dédié à la production de médicaments injectables.

Ce stage a été effectué dans le cadre du Master 2 Ingénierie pour la Santé et le Médicament (ISM), parcours Pharmacie Industrielle, Formulation, Procédés, Production (PIF2P) de l'université Grenoble ALPES.

Cette formation comporte des enseignements théoriques de Septembre à Décembre suivis d'un stage en entreprise de 6 mois. Elle permet de s'orienter vers divers domaines de l'industrie pharmaceutique dont la recherche et développement, la production et l'assurance qualité.

Les responsables du master sont Pr Aziz BAKRI et Dr Nawel KHALEF (contact : +33 (0)4 76 04 10 10 et Email : [ism-pif2p@live.fr](mailto:ism-pif2p@live.fr)).

# GLOSSAIRE

## **Volume injectable**

Contenu du conteneur dont on dispose en utilisant le dispositif d'administration conformément au mode d'emploi(1).

## **Eau pour préparation injectable**

Eau destinée soit à la préparation des médicaments pour administration parentérale à véhicule aqueux (eau pour préparations injectables en vrac), soit à la dissolution ou la dilution des substances ou préparations pour administration parentérale (eau stérilisée pour préparations injectables). Elle est principalement obtenue par distillation(2).

## **Zone à atmosphère contrôlée**

Zone dont la contamination particulaire et microbienne dans l'environnement est définie et contrôlée. Elle est construite et utilisée de façon à limiter l'introduction, le développement et la persistance de substances contaminantes. On distingue quatre classes de zones à atmosphère contrôlée : classe A, classe B, classe C et classe D(3).

## **Filtration stérilisante**

Élimination de la charge en microorganismes d'un produit en utilisant des filtres de 0,22 µm de diamètre voir moins avant la répartition dans le conditionnement primaire(4)

## **Stérilisation terminale**

Élimination de la charge en microorganismes du médicament dans son conditionnement primaire. Les méthodes de stérilisation terminales sont : la stérilisation par la chaleur (humide ou sèche), par irradiation et à l'oxyde d'éthylène(4).

### **Médicament stérile**

Produit exempt de microorganismes viables(4).

### **Procédé aseptique**

Procédé permettant de maintenir la production dans des conditions stériles en prévenant la contamination microbienne. Il se caractérise par de l'équipement et de la matière première préalablement stérilisés(4).

### **Pharmacopée**

C'est un ouvrage réglementaire destiné aux professionnels de santé qui définit l'ensemble des critères permettant d'assurer un contrôle de la qualité optimale des médicaments (à usage humain et vétérinaire) et est regroupé et publié sous forme de monographies(5).

# TABLE DE MATIERE

|  |    |
|--|----|
| Remerciements .....  | 5  |
| Avant propos .....   | 7  |
| Glossaire.....   | 8  |
| Introduction .....   | 16 |
| Recherche bibliographique.....   | 18 |
| 1. Les articles de conditionnement de la carpule .....   | 18 |
| 2. Spécification de la taille de bulle des carpules .....  | 19 |
| 3 Les méthodes de dégazification.....  | 22 |
| 3.1 Les méthodes physiques.....  | 22 |
| 3.2 Les méthodes chimiques .....   | 24 |
| 3.3 Les méthodes hybrides.....   | 26 |
| 4. Perméabilité a l'oxygène .....  | 26 |
| 4.1 La perméabilité des tuyaux silicone.....   | 26 |
| 4.2 La perméabilité des bouchons pistons.....  | 29 |
| 5. Les méthodes de mesure de l'oxygène dissous .....   | 29 |
| 5.1 La méthode à senseur optique.....  | 30 |
| 5.2 La méthode électrochimique.....  | 31 |
| 5.3 La chromatographie en phase gazeuse.....   | 32 |
| Partie experimentale .....   | 33 |
| 1 Etude de l'impact des paramètres de répartition sur la formation des bulles dans l'eau p.p.i. .... | 33 |
| 1.1 Objectif de l'étude sur l'eau p.p.i. ....  | 33 |
| 1.2 Description de l'étude sur l'eau p.p.i. ....   | 33 |
| 1.3 Matériel et méthode de l'étude sur l'eau p.p.i.....  | 37 |
| 1.4 Résultats et discussion de l'étude sur l'eau p.p.i.....  | 44 |
| 1.5 Conclusion de l'étude sur l'eau p.p.i.....   | 53 |
| 2 Etude de l'impact des paramètres de répartition sur la formation des bulles dans le produit B ...  | 54 |

|  |    |
|--|----|
| 2.1 Objectif de l'étude sur le produit B.....                | 54 |
| 2.2 Description de l'étude sur le produit B .....            | 54 |
| 2.3 Matériel et méthode de l'étude sur le produit B.....     | 58 |
| 2.4 Résultats et discussion de l'étude sur le produit B..... | 64 |
| 2.5 Conclusion de l'étude sur le produit B.....              | 81 |
| Conclusion.....  | 83 |
| Bibliographie.....   | 87 |
| Annexes.....   | 89 |
| Serment de galien.....                                       | 98 |
| Résumé.....  | 99 |

## LISTE DES TABLEAUX

|                   |   |    |
|-------------------|---|----|
| <b>Tableau 1</b>  | Estimation perméabilité à l'oxygène des composants de la ligne carpules .....                   | 28 |
| <b>Tableau 2</b>  | Les niveaux des paramètres étudiés au cours des essais sur l'eau p.p.i.....                     | 35 |
| <b>Tableau 3</b>  | Matrice des expériences en unités codées des essais sur l' eau p.p.i.....                       | 35 |
| <b>Tableau 4</b>  | Matrice des expériences en unités réelles des essais sur l' eau p.p.i. ....                     | 36 |
| <b>Tableau 5</b>  | Contrôles de la cuve produit avant connexion à la ligne de répartition.....                     | 38 |
| <b>Tableau 6</b>  | Caractéristiques des articles .....   | 43 |
| <b>Tableau 7</b>  | Caractéristiques des équipements de la ligne carpules .....                                     | 43 |
| <b>Tableau 8</b>  | Caractéristiques de la phase de répartition des étapes de l'étude sur l' eau p.p.i. ....        | 45 |
| <b>Tableau 9</b>  | Caractéristiques des carpules lors du prélèvement pour le suivi des microbulles eau p.p.i. .... | 45 |
| <b>Tableau 10</b> | Résultats contrôle des bulles de l'étude sur l' eau p.p.i.....                                  | 48 |
| <b>Tableau 11</b> | Les niveaux des paramètres étudiés au cours des essais sur le produit B.....                    | 57 |
| <b>Tableau 12</b> | Matrice des expériences en unités codées des essais sur le produit B.....                       | 57 |
| <b>Tableau 13</b> | Matrice des expériences en unités réelles des essais sur le produit B .....                     | 57 |
| <b>Tableau 14</b> | Caractéristiques de la phase de répartition des étapes de l'étude du produit B .....            | 64 |
| <b>Tableau 15</b> | Suivi de la composition de la phase gazeuse de la cuve.produit B.....                           | 65 |
| <b>Tableau 16</b> | Caractéristiques des carpules lors du prélèvement pour le suivi des microbulles produit B ....  | 65 |
| <b>Tableau 17</b> | Caractéristiques des carpules lors du prélèvement pour le contrôle des bulles produit B .....   | 68 |
| <b>Tableau 18</b> | Résultats contrôle des bulles produit B .....   | 68 |

## LISTE DES FIGURES

|   |    |
|---|----|
| <b>Figure 1</b> Les différentes parties d'une carpule .....   | 18 |
| <b>Figure 2</b> Limite minimale du niveau de remplissage de la carpule (ménisque positif) .....                 | 20 |
| <b>Figure 3</b> Limite minimale du niveau de remplissage des carpules du produit B.....                         | 20 |
| <b>Figure 4</b> illustration des cas de figure rencontrés lors de l'inspection visuelle des carpules.....       | 21 |
| <b>Figure 5</b> Membrane de dégazage.....   | 26 |
| <b>Figure 6</b> Matériaux des composants de la ligne carpules. ....   | 27 |
| <b>Figure 7</b> Principe de fonctionnement de la méthode des senseurs optiques .....                            | 31 |
| <b>Figure 8</b> Phase de fabrication des essais sur l'eau p.p.i. ....   | 37 |
| <b>Figure 9</b> Procédé de répartition du produit B .....   | 39 |
| <b>Figure 10</b> Déroulement de la phase de répartition des essais sur l'eau p.p.i. ....                        | 41 |
| <b>Figure 11</b> Purges du circuit de remplissage au cours des essais sur l'eau p.p.i.....                      | 42 |
| <b>Figure 12</b> Résultat suivi évolution des microbulles avec effet champagne des essais sur l'eau p.p.i.....  | 46 |
| <b>Figure 13</b> Résultat du contrôle des bulles des essais sur l'eau p.p.i. ....                               | 48 |
| <b>Figure 14</b> Choix du test statistique applicable aux données du contrôle des bulles sur l'eau p.p.i. ....  | 51 |
| <b>Figure 15</b> Résultats du test de KHI DEUX données du contrôle des bulles de l'étude sur l'eau p.p.i. ....  | 52 |
| <b>Figure 16</b> Points de mesure de l'oxygène dissous au cours de l'étude sur le produit B .....               | 55 |
| <b>Figure 17</b> Phase de fabrication des essais sur le produit B.....  | 58 |
| <b>Figure 18</b> Déroulement de la phase de répartition des essais sur le produit B .....                       | 59 |
| <b>Figure 19</b> Purges du circuit de remplissage au cours des essais sur le produit B.....                     | 60 |
| <b>Figure 20</b> Dosage de l'oxygène dissous au cours de la phase de répartition du produit B .....             | 62 |
| <b>Figure 21</b> Résultat suivi évolution des microbulles avec effet champagne produit B.....                   | 66 |
| <b>Figure 22</b> Résultats contrôle des bulles produit B.....   | 69 |
| <b>Figure 23</b> Résultats du test de KHI DEUX données du contrôle des bulles de l'étude sur le produit B ..... | 71 |
| <b>Figure 24</b> Suivi des concentrations d'oxygène dissous Etape N°1.....                                      | 72 |
| <b>Figure 25</b> Suivi des concentrations d'oxygène dissous Etape N°2.....                                      | 73 |
| <b>Figure 26</b> Suivi des concentrations d'oxygène dissous Etape N°3.....                                      | 73 |
| <b>Figure 27</b> Suivi des concentrations d'oxygène dissous Etape N°4.....                                      | 73 |



|   |    |
|---|----|
| <b>Figure 28</b> Suivi des concentrations d'oxygène dissous Etape N°5.....                                | 74 |
| <b>Figure 29</b> Suivi des concentrations d'oxygène dissous Etape N°6.....                                | 74 |
| <b>Figure 30</b> Choix du test statistique applicable aux données du dosage d'oxygène des carpules.....   | 77 |
| <b>Figure 31</b> Résultats du test d'Anova à 1 facteur des données du dosage d'oxygène des carpules ..... | 78 |
| <b>Figure 32</b> Suivi évolution oxygène dissous dans les carpules contenant du produit B. ....           | 79 |
| <b>Figure 33</b> Détermination de la solubilité de l'oxygène dans le produit B .....                      | 80 |

## LISTE DES ABBREVIATIONS

**µm** : Micromètre

**µbulle** : Microbulle

**% µbulle** : Pourcentage de carpules avec microbulles « effet champagne »

**Mg/l** : Milligramme par litre

**%** : Pourcentage

**Cps/min** : Nombre de carpules par minute

**N° étape** : Numéro étape

**Qté** : Quantité

**Eau p.p.i.** : Eau pour préparations injectables

# INTRODUCTION

La formation des bulles de gaz dans les solutions injectables est un problème récurrent qui génère des coûts financiers importants. Sur l'année 2015, Récipharm Monts a enregistré une mise en déchet d'environ 60.000 carpules pour cause de non-conformité de la taille des bulles. Cette non-conformité de la taille des bulles concerne un produit en particulier et correspond à une perte en termes de coût de revient d'environ 130.000 euros. Le produit impacté par la problématique des bulles est également sensible à l'oxydation et contient un antioxydant pour améliorer sa stabilité. Dans la suite de ce rapport ce produit porte la dénomination « PRODUIT B ».

Un autre évènement non majeur mais qui a une répercussion sur le mirage des carpules est l'apparition des microbulles avec « effet champagne ». En effet, l'aspect de la carpule remplie peut ressembler à celui du champagne à cause de l'émergence d'un nombre important de microbulles. Les carpules avec effet champagne ne peuvent pas être mirées et entraînent ainsi un prolongement du délai avant mirage d'une semaine. Après une semaine d'attente, les carpules qui ont toujours un effet champagne sont mises en déchet à cause de l'incapacité de les mirer correctement. En 2015, plusieurs milliers de carpules ont été jetées à cause de la présence des microbulles avec effet champagne.

La première partie de cette thèse portera sur la carpule et les exigences de la taille de la bulle de gaz après le regroupement de toutes les bulles. Les recherches bibliographiques seront ensuite présentées

La seconde partie concerne les travaux expérimentaux réalisés sur la ligne de remplissage des carpules. Ces travaux sont basés sur les méthodes de dégazification utilisées pour éliminer les

gaz dissous qui sont à l'origine de la formation des bulles. Les méthodes de dégazification testées au cours des essais ont été choisies à l'issue d'un brainstorming impliquant des collaborateurs de Récipharm et le client du produit B. Les essais sont effectués dans un premier temps sur l'eau pour préparation injectable (eau p.p.i.). À la suite des essais sur l'eau p.p.i., d'autres essais sont effectués sur le produit B. Les essais sur le produit B sont focalisés sur les méthodes de dégazification qui ont permis de réduire la formation des bulles au cours des essais sur l'eau p.p.i.. L'oxygène ayant un impact sur la stabilité du produit B, les essais réalisés sur le produit B s'intéressent également à la concentration d'oxygène dissous le long de la ligne de remplissage et dans les carpules remplies.

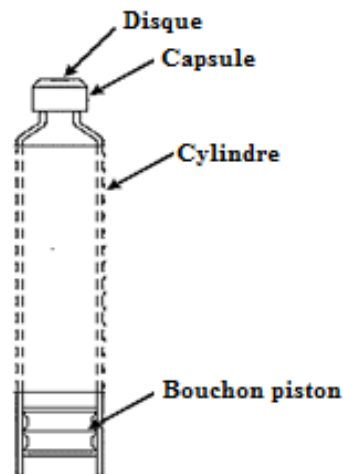
Enfin, la conclusion et les perspectives de la résolution de la problématique des bulles de gaz dans les carpules seront présentées.

# RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE

## 1. LES ARTICLES DE CONDITIONNEMENT DE LA CARPULE

La carpule ou cartouche est un conditionnement primaire conçu pour être utilisé avec des systèmes d'injection à base d'aiguille (stylo injecteur) (1). Elle est composée de 4 parties (voir figure 1) (1):

- Le cylindre, c'est l'élément principal du conteneur, il est à base de verre de type I.
- Le disque, à base d'élastomère, obture l'extrémité du conteneur opposée au bouchon piston ; c'est le point d'insertion de l'aiguille.
- La capsule, est l'élément en aluminium qui permet de fixer le disque à la carpule.
- Le bouchon piston, à base d'élastomère, obture l'une des extrémités du conteneur et forme l'interface avec la tige du piston du stylo injecteur. La tige du piston fait avancer le bouchon piston pour délivrer le produit contenu dans la carpule (1).



*Figure 1 Les différentes parties d'une carpule (1).*

## **2. SPECIFICATION DE LA TAILLE DE BULLE DES CARPULES**

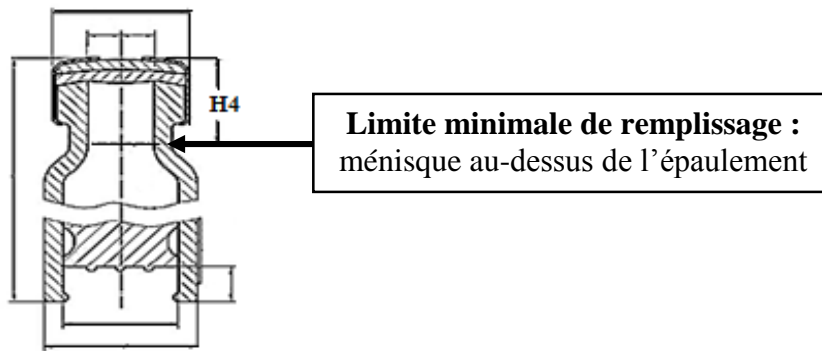
Les liquides en contact avec l'air dissolvent les gaz tels que l'oxygène et l'azote contenus dans l'atmosphère. Ces gaz dissous peuvent entraîner la formation des bulles en cas d'augmentation de température et ou de baisse de la pression(6).

La solubilité de l'oxygène dans l'eau est environ le double de celle de l'azote (à 0 °C et 1,013 bar, solubilité oxygène est de 0.0489 vol/vol et celle de l'azote est de 0.02348 vol/vol)(7).

La diminution de la quantité de bulles générée lors de la répartition, impact la dose de médicament administrée au patient (précision de la dose)(8). En effet, la diminution de la dose de médicament injectée à cause de la présence d'une bulle à l'entrée de la cavité de l'aiguille n'est pas détectable dans les stylos injectables. Cet événement peut mettre en danger la vie du patient surtout lorsqu'il s'agit des médicaments d'urgence (8).

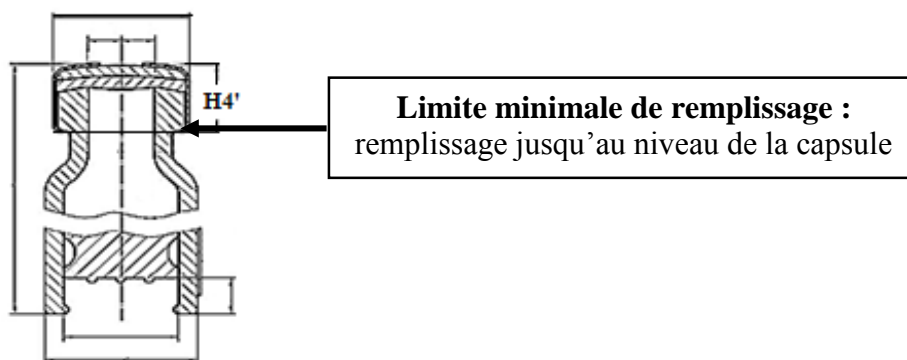
Lorsque les bulles contiennent de l'oxygène, leur élimination augmente également la stabilité des produits sensibles à l'oxygène(8). C'est le cas du produit B.

La spécification de la taille de bulle des carpules est défini par la norme ISO 11608-3 : 2012. Après l'étape de regroupement de toutes les bulles en une seule bulle, la bulle ISO doit être située au-dessus de l'épaulement afin d'obtenir un ménisque positif(1). En effet la position du ménisque ne doit pas H4 (voir figure 2)(1). Lorsque le niveau du ménisque est au-dessous de H4, le volume injectable de la carpule est considéré comme insuffisant à cause d'une taille de bulle non conforme(1).



**Figure 2** Limite minimale du niveau de remplissage de la carapule (ménisque positif) (1).

Le client du produit B a des exigences pour la taille de bulle plus strictes que la norme ISO 11608-3 : 2012. En effet, le niveau du ménisque ne doit pas excéder H4' (voir figure 3) ce qui correspond à un remplissage jusqu'au niveau de la capsule.



**Figure 3** Limite minimale du niveau de remplissage des carapules du produit B.

Parfois, il est difficile de regrouper toutes les bulles en une seule bulle avant de procéder au contrôle de la taille de la bulle. C'est le cas où l'aspect de la carapule ressemble à celui du champagne à cause de l'apparition d'un nombre important de microbulles (voir figure 4). Les microbulles sont des bulles de petite taille (environ 0,5 mm) difficilement perceptibles à l'œil nu. Elles sont souvent concentrées au niveau du bouchon piston et disparaissent après quelques jours. Dans certains cas, elles évoluent en se regroupant vers une ou plusieurs bulles. Elles sont

aussi capables de former un « effet champagne ». Lorsque l'opérateur est confronté pendant l'inspection visuelle des carpules à « l'effet champagne », il lui est impossible de contrôler la taille de la bulle.



**1**

**1** : Carpule sans bulle et  $\mu$ bulle



**2**

**2** : Carpule avec une bulle sur le corps



**3**

**3** : Carpule avec plusieurs bulles sur le corps



**4**

**4** : Carpule avec  $\mu$ bulles au niveau du bouchon piston



**5**

**5 et 6** : Carpules avec  $\mu$ bulles « effet champagne »



**6**

*Figure 4 illustration des cas de figure rencontrés lors de l'inspection visuelle des carpules.*



### **3 LES METHODES DE DEGASIFICATION**

Les techniques de dégasification permettent de prévenir la formation des bulles en éliminant les gaz dissous(6). Ces techniques de dégasification sont largement utilisées pour éliminer l'oxygène dissous en présence des molécules sensibles à l'oxygène(9).

Les méthodes de dégasification peuvent être classées en 3 groupes :

#### **3.1 LES MÉTHODES PHYSIQUES**

Les méthodes physiques sont les plus utilisées. Cependant, elles n'éliminent pas la totalité de l'oxygène dissous(9).

Les méthodes physiques de dégazage sont :

##### **3.1.1 Le chauffage :**

L'augmentation de la température permet de réduire la solubilité des gaz dans les liquides et donc par conséquence réduire le taux de gaz dissous. Le chauffage peut modifier la composition des liquides (phénomène d'évaporation)(6).

Cette méthode de dégasification est plus efficace sous une atmosphère en dépression. En effet, la mise en dépression permet de déplacer l'équilibre vers la phase gazeuse et permet d'éviter le phénomène de redissolution des gaz dans la phase liquide(9).

Cette méthode de dégasification n'est pas applicable au produit B car il se dégrade à la chaleur.

##### **3.1.2 La mise en dépression du contenant :**

D'après la loi d'Henry, à température constante et à l'équilibre, la quantité de gaz dissous dans un liquide est proportionnelle à la pression partielle qu'exerce ce gaz sur le liquide(10).

La loi d'Henry s'écrit :

$$C = P_{eq} / H(11)$$

**C** : Concentration du gaz dans la phase liquide à l'équilibre (mol de gaz/ l de liquide)

**H** : Constante d'Henry du gaz (l de liquide\*KPa/mol de gaz)

**P<sub>eq</sub>** : pression partielle du gaz à l'équilibre (kPa).

La constante d'Henry dépend de la nature du gaz, de la température, et du liquide(11).

La mise en dépression du contenant du liquide permet donc de réduire le taux de gaz dissous.

Dans un contenant, la faible surface d'interaction de la phase liquide et de la phase gazeuse allonge le temps de dégazification(6).

Cette méthode de dégazification expose aussi le produit au risque de contamination microbiologique. Or, la stérilité est une qualité indispensable pour un médicament injectable.

### **3.1.3 L'inertage :**

Cette méthode permet d'éliminer l'oxygène dissous à l'aide d'un gaz inerte. L'azote est largement utilisé pour éliminer l'oxygène dissous(12).

C'est une méthode de désoxygénation rapide et efficace(9). La vitesse de désoxygénation dépend de la surface de contact de la phase liquide et de la phase gazeuse(9).

L'inertage peut être appliqué à différents points de la ligne de répartition. Les gaz inertes comme l'azote et l'argon sont utilisés pour désoxygéner la cuve de fabrication, les flacons vides et les flacons remplis(12). L'élimination de l'oxygène contenu dans les flacons est plus efficace lorsque la vitesse de la ligne de répartition est basse(13).

Le récipient collecteur du produit après l'étape de filtration (ballon tampon) doit être maintenu sous atmosphère à gaz inerte pendant toute la phase de répartition. Lors de l'arrêt de la machine, il est nécessaire d'éliminer tous les flacons remplis qui n'ont pas atteint l'étape de

bouchage(13). Les flacons vides qui ont été inertés doivent aussi être éliminés. La cuve de stockage doit être maintenue sous atmosphère à gaz inerte. L'air contenu dans les filtres produit doit également être remplacé par un gaz inerte(13).

Il existe plusieurs mécanismes d'inertage :

- Le barbotage, qui consiste à injecter de l'azote (ou autre gaz inerte) dans les liquides sous la forme de bulles minuscules afin de chasser efficacement l'oxygène dissous(14).
- Le nappage, qui est le processus d'application d'un gaz inerte tel que l'azote dans l'espace gazeux d'un récipient contenant un produit sensible à l'oxydation pour éliminer l'oxygène(12).
- Le flushing ou rinçage qui permet de déplacer via un gaz inerte l'air contenu dans un circuit (tuyau, pompe, contenant...)(12).

Ces trois mécanismes d'inertage sont utilisés au cours des phases de fabrication et de répartition du produit B.

### **3.2 LES MÉTHODES CHIMIQUES**

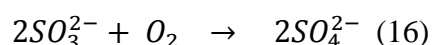
Elles consistent à éliminer les gaz dissous via une réaction chimique. Elles ne sont applicables qu'à certains gaz spécifiques tel que l'oxygène(6). Ce sont des méthodes de dégasification très efficaces(9).

C'est le cas par exemple des antioxydants qui sont des excipients utilisés pour retarder l'oxydation des produits sensibles. Les antioxydants sont divisés en 3 groupes(15). Le premier groupe est composé des vrais antioxydants. Ils inhibent l'oxydation en réagissant avec les radicaux libres d'oxygène et en bloquant la chaîne de réaction(15).

Le second groupe est formé par les agents réducteurs. Ils ont un potentiel redox inférieur au produit qu'ils protègent. Ils sont de ce fait oxydés en premiers. Ils peuvent aussi agir en réagissant avec les radicaux libres(15).

Le troisième groupe est constitué d'agents qui ont un effet synergique. En effet, ils agissent en synergie des antioxydants du groupe 1 en réagissant avec les métaux lourds(15).

Les sulfites font partir du groupe des agents réducteurs et sont largement utilisés dans l'industrie pharmaceutique et chimique(16). Ils réagissent avec l'oxygène dissous selon la réaction :



Malgré leur efficacité, les méthodes chimiques peuvent sous certaines conditions générer des produits toxiques et des impuretés(17). Du fait de cette toxicité potentielle des antioxydants, le comité des médicaments à usage humain (CHMP) recommande d'optimiser le procédé de fabrication au préalable avant de les introduire dans un produit(18). L'optimisation du procédé de fabrication consiste à prendre des précautions afin de limiter le contact du produit avec l'oxygène(18).

De plus, il est important pendant les stades de pré-formulation et de formulation des produits sensibles à l'oxydation, de déterminer la quantité optimale d'antioxydant à introduire dans la formule. En effet, l'antioxydant peut du fait de sa structure chimique entraîner directement la dégradation du principe actif comme le montre M Li dans son étude portant sur l'effet du métabisulfite de sodium sur la stabilité de l'épinéphrine(19). M Li réalise des essais sur des solutions d'épinéphrine à 1mg/l contenant différentes concentrations de métabisulfite de sodium (1,5 %, 2% et 2,5% (w/v)). Cette étude montre que la vitesse de dégradation de l'épinéphrine et du métabisulfite de sodium (antioxydant) est proportionnelle à la quantité de métabisulfite de sodium contenue dans la formulation(19).

Les produits de dégradation majeurs de l'épinéphrine sont l'épinéphrine sulfonique acide et l'épinéphrine disulfonique. Ces produits de dégradation sont formés lors de la réaction de l'épinéphrine avec le groupement bisulfite du métabisulfite de sodium(19).

### 3.3 LES MÉTHODES HYBRIDES

Elles sont à l'interface des méthodes physiques et chimiques(17). C'est le cas de l'utilisation de la membrane de dégazage (filtre dégazant). La membrane de dégazage permet de réduire le taux de gaz dissous via la diffusion des gaz à travers la membrane sous l'action du vide(6).

Cette membrane de nature hydrophobe est uniquement perméable au gaz. Les liquides de nature hydrophile restent à la surface de la membrane hydrophobe (voir figure 5)(6).

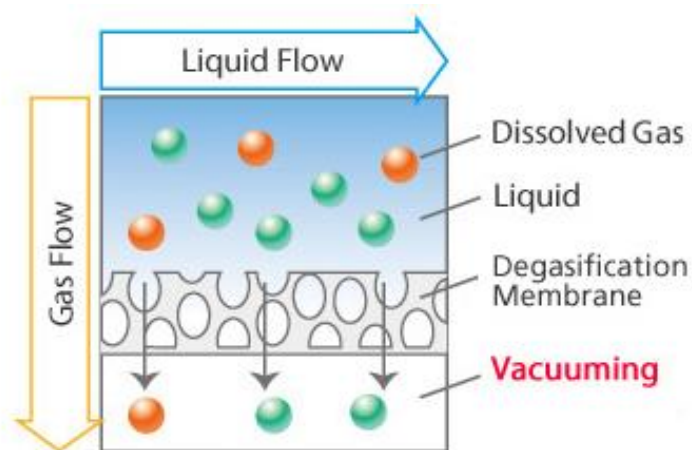


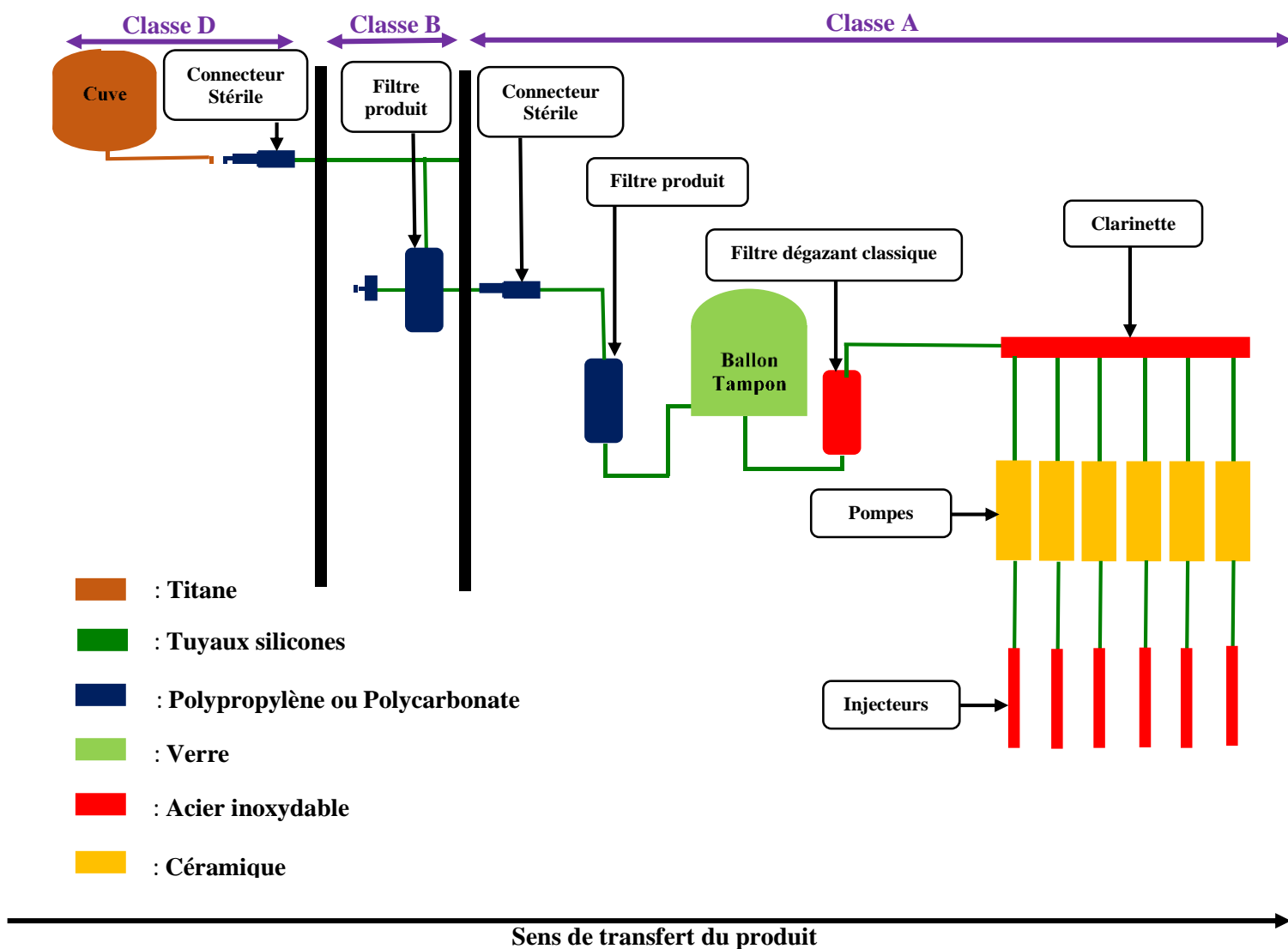
Figure 5 Membrane de dégazage(6)

## 4. PERMÉABILITÉ À L'OXYGÈNE

### 4.1 LA PERMÉABILITÉ DES TUYAUX SILICONE

Le polydiméthylsiloxane (silicone) est un polymère très perméable au gaz(20).

Les tuyaux de la ligne carpules de Récipharm Monts sont à base de silicone vulcanisé au platine (voir figure 6). Leur perméabilité à l'oxygène est d'environ  $4715 \text{ à } 7961 \times 10^{-10} \text{ ((cm}^3 \cdot \text{mm) /s.cm}^2 \cdot \text{cmHg))}$ (21).



*Figure 6 Matériaux des composants de la ligne carpules.*

C Pierson, a travaillé sur la perméabilité à l'oxygène des tuyaux silicone Pharma 50 via l'expérience suivante. Le tuyau silicone a été rempli d'eau p.p.i. préalablement désoxygénée par inertage à l'azote (barbotage). La concentration d'oxygène dissous est suivie au cours du temps via un capteur optique collé sur la surface interne du tuyau(13). La concentration d'oxygène varie peu pendant les 7 premières minutes d'exposition du tuyau à l'air (plateau).

Elle augmente ensuite rapidement et de façon linéaire sur les 53 minutes suivantes avant d'atteindre un plateau après environ 2 heures d'exposition(13).

La technique de mesure de l'oxygène via les senseurs optiques sera décrite ultérieurement et sera utilisée au cours des essais sur le produit B.

C Pierson explore également l'impact des arrêts d'une ligne de remplissage de seringues sur la concentration d'oxygène dissous dans l'eau contenue dans les tuyaux silicone Pharma50(13). Une cuve contenant de l'eau pour préparation injectable désoxygénée par inertage à l'azote (barbotage) a été connectée à une ligne de remplissage de seringues. Comme dans l'expérience précédente, la concentration d'oxygène dissous est mesurée via un senseur optique(13).

La concentration d'oxygène dissous augmente rapidement (augmentation d'environ 2 ppm après 25 minutes d'arrêt) dans les tuyaux. Au bout de 83 mn d'arrêt elle atteint 8 ppm (3 ppm avant l'arrêt de la machine) ce qui correspond approximativement à la concentration d'oxygène dissous d'une eau non inertée(13). Elle baisse au redémarrage de la machine et se stabilise au bout d'environ 20 mn de fonctionnement en continu.

Ces deux séries d'expériences démontrent la haute perméabilité des tuyaux silicone à l'oxygène(13).

D'autres composants de la ligne carpules sont également à base de polymère (voir figure 6).

C'est le cas du carter des filtres produit et des connecteurs aseptiques. Les valeurs de perméabilité à l'oxygène de ces polymères sont dans le tableau ci-dessous (voir tableau 1) :

**Tableau 1 Estimation perméabilité à l'oxygène des composants de la ligne carpules**

| COMPOSANTS              | MATERIAUX                       | PERMEABILITE OXYGENE DES MATERIAUX<br>( $\text{cm}^3 \cdot \text{cm} / (\text{s} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{kPa} \times 10^{-7})$ ) |
|-------------------------|---------------------------------|--|
| Tuyaux                  | Polydiméthylsiloxane (silicone) | 79*  |
| Carters filtres produit | Polypropylène                   | 0,0012**   |
| Connecteurs aseptiques  | Polycarbonate                   | 0,0014**   |

\*(20) et \*\* (22)

Parmi ces polymères, le silicone est le plus perméable à l'oxygène. Le polypropylène et le polycarbonate ont une très faible perméabilité à l'oxygène.

## **4.2 LA PERMÉABILITÉ DES BOUCHONS PISTONS**

L'évaluation de la perméabilité à l'oxygène des contenants des médicaments est importante pour les molécules sensibles à l'oxydation. C'est dans cette optique que M Li et P Chang ont étudié l'effet de la perméabilité à l'oxygène du bouchon piston des seringues pré-remplies sur la stabilité de l'épinéphrine(23). Ils constatent que la pénétration de l'oxygène dans les seringues pré-remplies à travers les bouchons pistons entraîne la dégradation de l'épinéphrine(23).

C Pierson s'est quant à elle penchée sur les phénomènes de reprise d'oxygène sur le long terme dans des seringues en verre remplies d'eau p.p.i. préalablement désoxygénée (barbotage azote)(13). La concentration d'oxygène dissous est suivie pendant 103 jours à l'aide des senseurs optiques fixés sur la surface interne des seringues.

Elle note une augmentation de la concentration en oxygène dans la phase liquide des seringues. Cette augmentation est probablement due à la perméabilité à l'oxygène du bouchon piston et du capuchon des seringues(13).

## **5. LES MÉTHODES DE MESURE DE L'OXYGÈNE DISSOUS**

Les préparations qui sont sensibles à l'oxydation requièrent un strict contrôle de l'oxygène au cours de leur fabrication et de leur stockage(24). Des méthodes de mesure d'oxygène capables de détecter des faibles concentrations d'oxygène sont très utiles pour ce type de préparations. Il est également important de pouvoir suivre l'évolution des concentrations d'oxygène jusqu'à



la date de péremption sur les mêmes échantillons du produit fini, mais ceci n'est pas réalisable avec les techniques conventionnelles qui sont destructives(24).

Dans la littérature, différentes méthodes de mesure de la concentration d'oxygène sont décrites.

Ce sont entre autres :

## **5.1 LA MÉTHODE À SENSEUR OPTIQUE**

Cette méthode optique basée sur l'utilisation des senseurs constitue une technique d'analyse facile à mettre en œuvre et non invasive. Le senseur est fixé à l'aide d'une colle en silicone sur la surface interne du récipient(24).

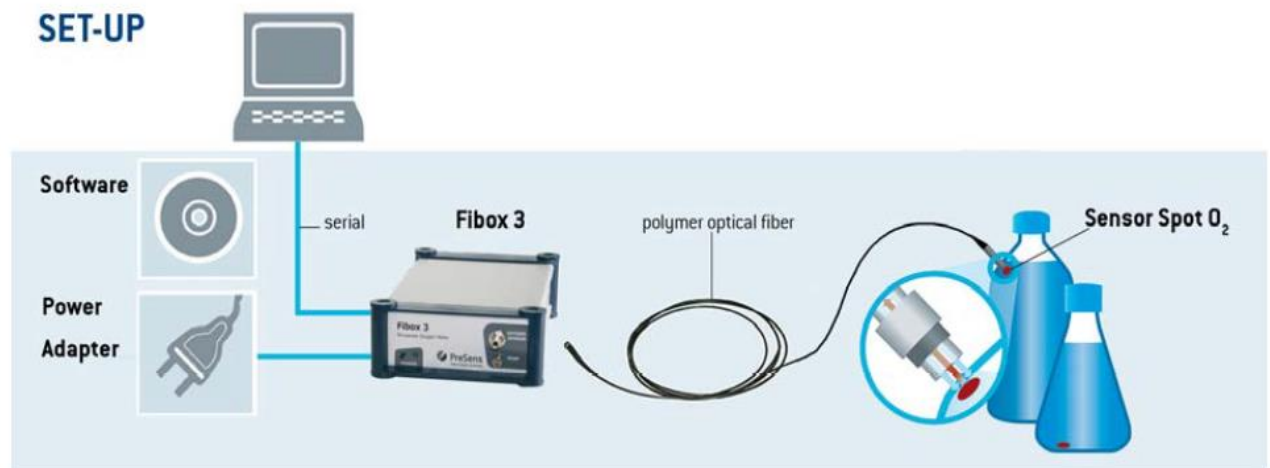
Ce senseur permet de mesurer l'oxygène dissous et l'oxygène présent dans la phase gazeuse via une sonde optique reliée à un transmetteur(25).

Le principe de fonctionnement du senseur est le suivant :

Des senseurs jouant le rôle de luminophores sont enrobés dans une membrane perméable à l'oxygène. Ces senseurs sont excités en absorbant l'énergie émise par la sonde optique. Les senseurs reviennent à leur état de base en émettant de la lumière qui est détectée par la sonde optique. L'intensité de la lumière émise est directement proportionnelle à l'intensité de la lumière excitante et inversement proportionnelle à la concentration d'oxygène.

En effet, l'oxygène en contact avec les senseurs excités capte l'énergie de ces derniers et entraîne ainsi une diminution de l'intensité de la lumière émise(25).

Le principe de fonctionnement de la méthode des senseurs optique est présenté sur la figure ci-dessous.



*Figure 7 Principe de fonctionnement de la méthode des senseurs optiques(25)*

Dans la partie expérimentale de cette thèse, cette méthode de mesure est utilisée au cours des essais sur le produit B pour suivre la concentration d'oxygène dissous à différents points de la ligne de répartition des carpules.

## 5.2 LA MÉTHODE ÉLECTROCHIMIQUE

La méthode électrochimique mesure la concentration d'oxygène dissous via des électrodes(26). Le système de Clark consiste en une cellule de détection à deux électrodes (cathode et anode) séparées de l'échantillon à analyser par une membrane perméable à l'oxygène. L'échantillon contenant l'oxygène diffuse à travers la membrane du détecteur. En arrivant sur la cathode, l'oxygène est réduit(26). Ceci provoque en parallèle une réaction d'oxydation sur l'anode. Le flux d'électrons de l'anode au détecteur cathodique est directement proportionnel à la quantité d'oxygène(26).

Il existe deux types de capteur de Clark : le capteur galvanique et le capteur polarographique. Le capteur galvanique a pour avantage d'être toujours prêt à fonctionner et de ne pas requérir des périodes de polarisation préalables(26). Cela représente un avantage de taille, en particulier

pour les appareils portables. Mais les capteurs ont une courte durée d'utilisation due à une détérioration de la solution interne et des électrodes(26).

Le capteur polarographique a une durée de vie plus longue que le capteur galvanique. Il nécessite l'application d'un courant externe entre l'anode et la cathode (polarisation avant utilisation) pour réduire l'oxygène qui traverse la membrane(26).

Dans la partie expérimentale de cette thèse, des capteurs polarographiques sont utilisés au cours des essais sur le produit B pour le suivi de l'oxygène dans la cuve produit.

### **5.3 LA CHROMATOGRAPHIE EN PHASE GAZEUSE**

La chromatographie en phase gazeuse est une technique d'analyse largement utilisée pour déterminer le taux d'oxygène dans la phase gazeuse(13).

Cette technique présente aussi l'avantage par rapport à d'autres techniques d'utiliser un faible volume d'échantillon. Mais le principal désavantage de cette technique est la difficulté de prélever et analyser l'échantillon (phase gazeuse) sans le contaminer avec l'oxygène de l'atmosphère(13).

La concentration d'un gaz dans un liquide peut être indirectement obtenue à partir de sa pression partielle ou de sa concentration dans la phase gazeuse à l'aide de la loi d'Henry(11). L'estimation de la concentration d'oxygène dissous à partir de la phase gazeuse nécessite d'atteindre l'équilibre(27). Il est difficile de s'assurer que cet équilibre est atteint avant d'effectuer une mesure(27).

D'autres méthodes de détermination de la concentration d'oxygène dissous en analysant directement la phase aqueuse par chromatographie en phase gazeuse sont décrites dans la littérature(28).

# **PARTIE EXPERIMENTALE**

## **1 ÉTUDE DE L'IMPACT DES PARAMÈTRES DE REPARTITION SUR LA FORMATION DES BULLES DANS L'EAU P.P.I.**

### **1.1 OBJECTIF DE L'ÉTUDE SUR L'EAU P.P.I.**

Les essais réalisés sur l'eau pour préparation injectable visent à étudier l'impact sur la formation des bulles des trois paramètres de répartition qui semblent le mieux favoriser l'élimination des gaz dissous. Ces paramètres sont : la vitesse de remplissage des carpules, la surface de la membrane de dégazage et la pression de la cuve.

### **1.2 DESCRIPTION DE L'ÉTUDE SUR L'EAU P.P.I.**

Les essais d'eau sont axés sur des méthodes de dégazification physique (pression cuve) et hybride (membrane de dégazage). Ces méthodes de dégazification sont très utilisées dans les procédés de fabrication et de répartition pour éliminer les gaz dissous comme l'oxygène. Les gaz dissous étant à l'origine de la formation des bulles, ces méthodes de dégazification pourraient apporter une solution à la problématique des bulles de gaz dans les carpules.

#### **1.2.1 PARAMÈTRES ÉTUDIÉS**

Les trois paramètres de répartition étudiés sont :

##### **1.2.1.1 La vitesse de remplissage des carpules**

La cadence de la machine gouverne le temps de contact du produit et de la membrane de dégazage. Une faible vitesse de remplissage augmente ce temps de contact. L'allongement du temps de contact du produit avec la membrane de dégazage améliore probablement le retrait

des gaz dissous du produit. La variation de ce paramètre permet de comparer l'effet de la baisse de la cadence de la machine (48 carpules/minute) par rapport à la vitesse normale de remplissage des carpules (95 carpules/minute).

### **1.2.1.2 La surface de la membrane de dégazage**

La surface de la membrane de dégazage influence les échanges avec le produit et par conséquent l'élimination des gaz dissous.

Le but est d'évaluer l'impact de l'augmentation de la surface de la membrane de dégazage sur la formation des bulles. En effet, un filtre dégazant contenu dans un carter en inox est habituellement présent sur la ligne de remplissage entre le ballon tampon et la clarinette (voir figure 9). L'objectif est d'ajouter sur la ligne de répartition un second filtre dégazant dont la forme du carter en inox favorise plus les échanges par rapport au carter précédent. Les deux filtres contenus dans les carters sont identiques. Le filtre contenu dans le carter utilisé en routine est dit « filtre dégazant classique » et celui contenu dans le nouveau carter est dit « filtre dégazant optimisé ».

### **1.2.1.3 La pression de la cuve**

La mise en dépression de la cuve est une méthode de dégazification qui permet de déplacer l'équilibre vers la phase gazeuse et réduit ainsi la concentration des gaz dissous.

Dans cette étude, il est question d'examiner l'effet de l'abaissement de la pression de la cuve pendant le remplissage ( $\leq -0,20$  bar) par rapport à la pression habituelle ( $\geq 0,20$  bar).

Dans toute la partie expérimentale de cette thèse les pressions mesurées sont des pressions relatives (manomètres). La pression relative est définie par rapport à la pression atmosphérique qui correspond au niveau zéro sur une échelle de pression relative (Pression relative = Pression absolue - Pression atmosphérique). Elle prend une valeur positive lorsqu'elle est supérieure à la

pression atmosphérique et une valeur négative lorsqu'elle est inférieure à la pression atmosphérique.

### 1.2.2 CONSTRUCTION D'UN PLAN D'EXPÉRIENCES

La méthodologie des plans d'expériences est utilisée afin de mettre en évidence le ou les paramètres qui diminuent la formation des bulles.

Les paramètres étudiés étant au nombre de trois, un plan factoriel complet à deux niveaux est choisi. L'étude est composée de 8 expériences ( $2^3$ ). La matrice des expériences est construite à l'aide de la matrice d'Hadamard.

Les niveaux des paramètres étudiés et la matrice des expériences sont présentés ci-dessous :

*Tableau 2 Les niveaux des paramètres étudiés au cours des essais sur l'eau p.p.i.*

| PARAMÈTRES  | NIVEAU -1        | NIVEAU +1                          |
|---|------------------|------------------------------------|
| Vitesse remplissage des carpules (nombre de carpules/mn) : X1   | 48               | 95                                 |
| Surface membrane de dégazage (nombre de filtres dégazants) : X2 | Filtre classique | Filtre classique + Filtre optimisé |
| Pression de la cuve (bar) : X3                                  | $\leq -0,20$     | $\geq 0,20$                        |

*Tableau 3 Matrice des expériences en unités codées des essais sur l'eau p.p.i.*

| N° Expérience | N° Etape étude | X1 | X2 | X3 |
|---------------|----------------|----|----|----|
| 1             | 8              | -1 | -1 | -1 |
| 2             | 7              | +1 | -1 | -1 |
| 3             | 5              | -1 | +1 | -1 |
| 4             | 6              | +1 | +1 | -1 |
| 5             | 2              | -1 | -1 | +1 |
| 6             | 1              | +1 | -1 | +1 |
| 7             | 4              | -1 | +1 | +1 |
| 8             | 3              | +1 | +1 | +1 |

**Tableau 4 Matrice des expériences en unités réelles des essais sur l'eau p.p.i.**

| N° Etape | Spécification Pression cuve (Bars) | Surface membrane de dégazage (Nombre de filtres dégazants) | Vitesse de remplissage carpules (Cps/min) |
|----------|------------------------------------|--|---|
| 1        | $\geq 0,20$                        | Filtre classique   | 95  |
| 2        | $\geq 0,20$                        | Filtre classique   | 48  |
| 3        | $\geq 0,20$                        | Filtre classique + Filtre optimisé                         | 95  |
| 4        | $\geq 0,20$                        | Filtre classique + Filtre optimisé                         | 48  |
| 5        | $\leq -0,20$                       | Filtre classique + Filtre optimisé                         | 48  |
| 6        | $\leq -0,20$                       | Filtre classique + Filtre optimisé                         | 95  |
| 7        | $\leq -0,20$                       | Filtre classique   | 95  |
| 8        | $\leq -0,20$                       | Filtre classique   | 48  |

Pour des raisons de praticité, les expériences sont appelées étapes dans toute la partie expérimentale de cette thèse. De plus, les étapes de l'étude avec pression de la cuve  $\geq 0,20$  bar ont été planifiées avant celles avec cuve en dépression ( $\leq -0,20$  bar).

### 1.2.3 DÉROULEMENT DE L'ÉTUDE

Le cheminement initialement prévu de l'étude et celui qui a été finalement réalisé

sont :

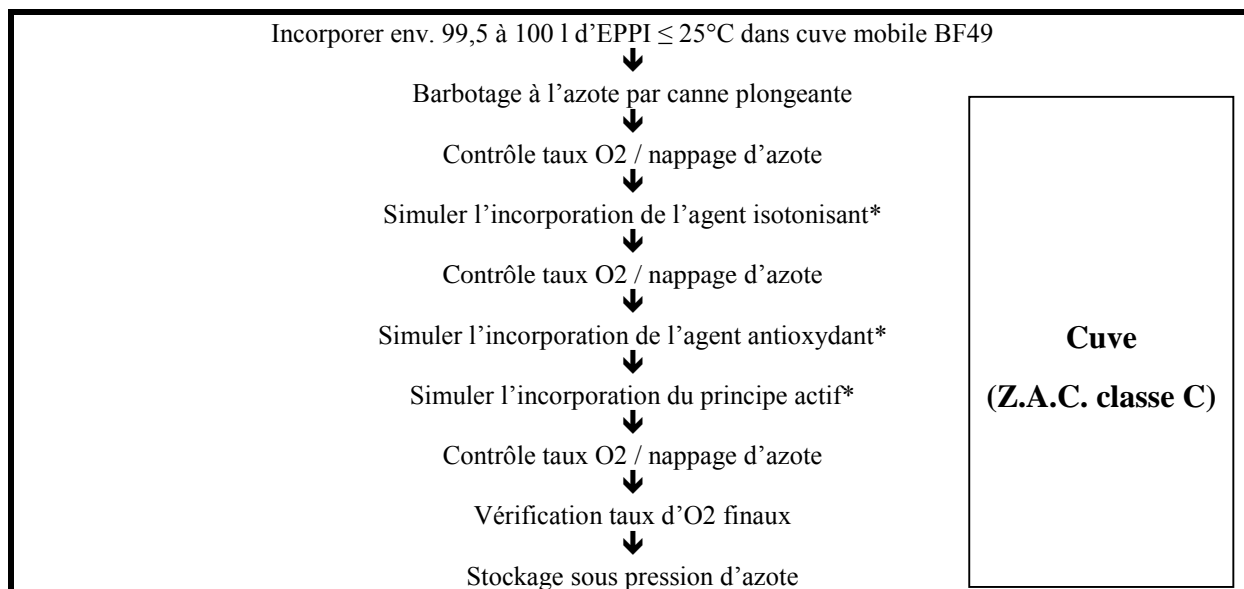
| Cheminement prévu | Cheminement réalisé |
|-------------------|---------------------|
| Etape N°1         | Etape N°1           |
| ↓                 | ↓                   |
| Etape N°2         | Etape N°2           |
| ↓                 | ↓                   |
| Etape N°3         | Etape N°8           |
| ↓                 | ↓                   |
| Etape N°4         | Etape N°7           |
| ↓                 | ↓                   |
| Etape N°5         | Etape N°6           |
| ↓                 | ↓                   |
| Etape N°6         | Etape N°5           |
| ↓                 |                     |
| Etape N°7         |                     |
| ↓                 |                     |
| Etape N°8         |                     |

L'étape N°1 est l'étape de référence. Elle correspond au procédé de répartition du produit B (voir figure 9). Les étapes N°3 et N°4 du plan d'expériences (phase de répartition) n'ont pas pu être réalisées par faute de temps.

### 1.3 MATÉRIEL ET MÉTHODE DE L'ÉTUDE SUR L'EAU P.P.I.

#### 1.3.1 LA PHASE DE FABRICATION

La phase de fabrication de cette étude est similaire à celle du produit B (voir figure 8) sans ajout de matière première. Les six étapes de l'étude ont une phase de fabrication commune (une préparation pour les 6 étapes). La préparation est uniquement composée d'eau pour préparation injectable. L'introduction des matières premières est simulée par l'ouverture du trou d'homme. L'azotage (nappage et barbotage), les contrôles d'oxygène et de température sont inchangés. La phase de fabrication est présentée sur la figure ci-dessous :



\*La simulation de ces étapes consiste uniquement à ouvrir le trou d'homme puis à le refermer.

**Figure 8 Phase de fabrication des essais sur l'eau p.p.i.**

À la fin de la phase de fabrication, les contrôles réalisés avant la connexion de la cuve de fabrication à la ligne de répartition sont exposés ci-dessous :



**Tableau 5 Contrôles de la cuve produit avant connexion à la ligne de répartition**

| <b>Contrôles</b>                  | <b>Spécifications</b>     |
|-----------------------------------|---------------------------|
| <b>Pression Cuve</b>              | $\geq 0,20$ bar           |
| <b>Température solution</b>       | $\leq 25^{\circ}\text{C}$ |
| <b>Taux Oxygène phase gazeuse</b> | $\leq 0,03$ %             |
| <b>Taux oxygène dissous</b>       | $\leq 0,50$ mg/l          |

La température de la solution était à 24°C à la fin de la phase de fabrication et pendant toute la phase de répartition.

### **1.3.2 LA PHASE DE RÉPARTITION**

Le procédé de répartition est similaire à celui du produit B (voir figure 9) qui correspond à l'étape N° 1 de l'étude. Les autres étapes diffèrent de la première par les valeurs des paramètres étudiés (vitesse remplissage des carpules, pression de la cuve et la surface de la membrane de dégazage). Le procédé de répartition du produit B est schématisé ci-dessous :

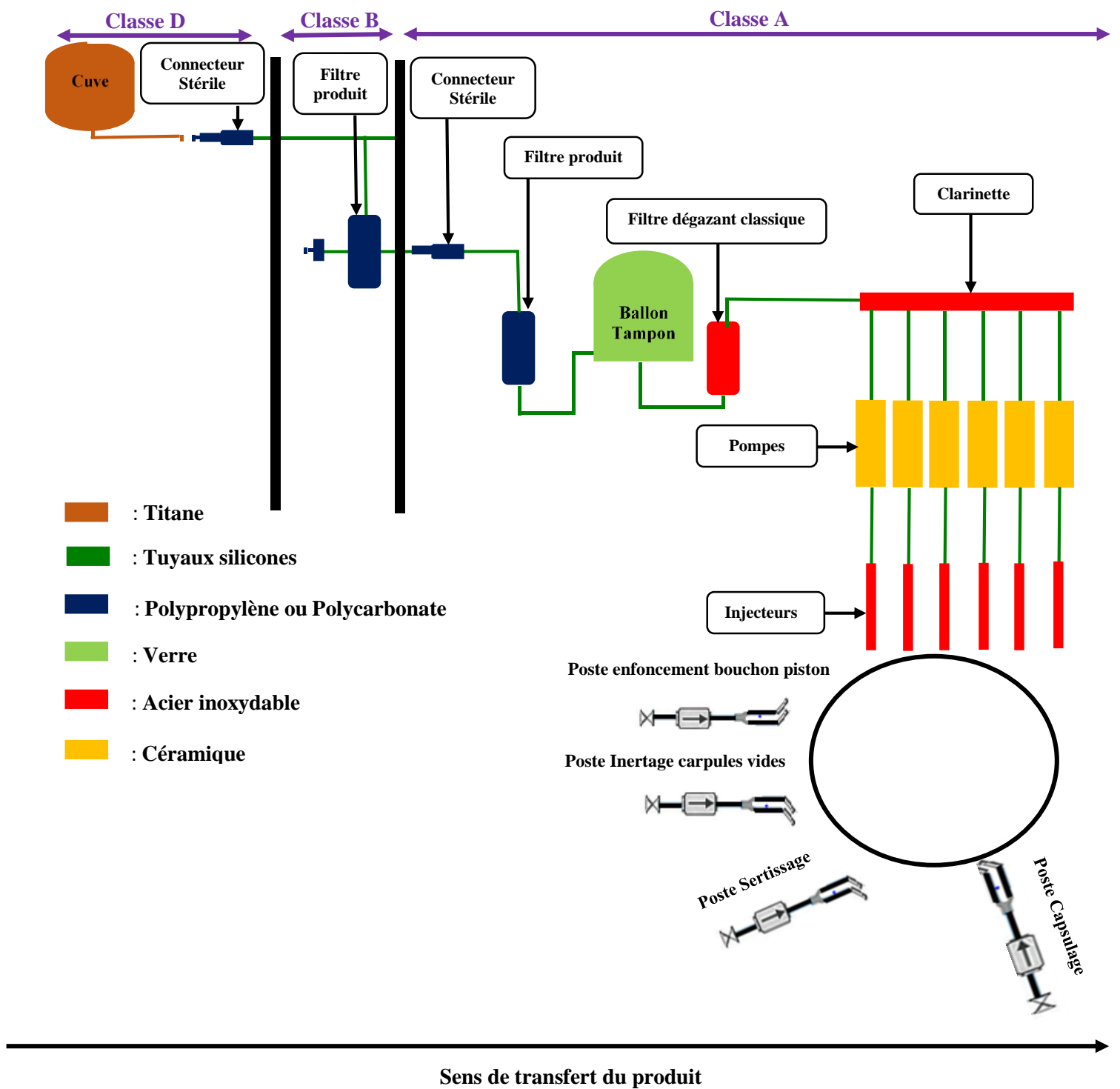


Figure 9 Procédé de répartition du produit B

Après la phase de fabrication, la cuve de fabrication (cuve mobile) est connectée à la ligne de répartition via des connecteurs stériles sous pression d'azote (nappage) dans une zone de classe D.

Avant le lancement de la répartition, l'air contenu dans le circuit de répartition est chassé par azotage (flushing).

À la fin de l'azotage, la ligne de répartition est alimentée en produit par ouverture de la vanne de fond de cuve.

Le produit est ensuite stérilisé par filtration stérilisante à travers deux filtres de 0,22 µm de diamètre. Le premier filtre produit est situé en zone de classe B et le second filtre en zone de classe A.

Le produit filtré arrive dans un ballon de stockage intermédiaire en verre appelé ballon tampon. Dans le ballon tampon, le produit est sous atmosphère azotée (nappage).

Le produit subit ensuite un dégazage par l'action d'un filtre dégazant. Ce filtre est uniquement perméable au gaz, le produit ne traverse pas la membrane du filtre. Il permet ainsi d'éliminer les gaz dissous. Le filtre dégazant est connecté à une pompe du vide.

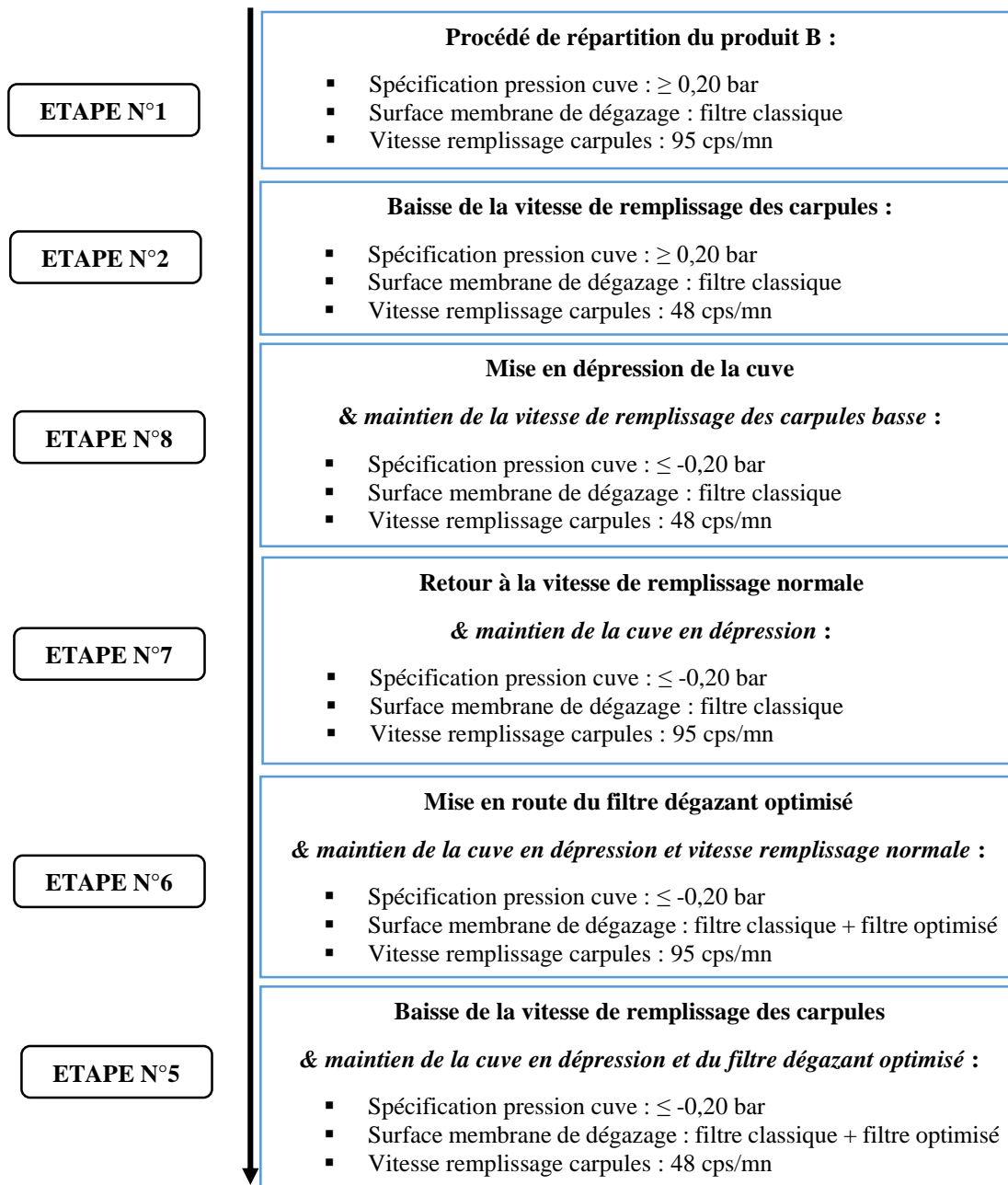
En parallèle au circuit du produit, les cylindres en verre après lavage et dépyrogénéisation sont acheminés vers l'étoile de remplissage.

Le long de l'étoile de remplissage, les carpules passent successivement au niveau du poste d'inertage, puis du poste d'enfoncement du bouchon piston et du poste de remplissage. Les carpules sont remplies par débordement. Les carpules remplies sont bouchées avec la capsule sur laquelle est fixé le disque au niveau du poste de capsulage. Le capsulage a lieu sous flux d'azote afin de limiter l'introduction d'oxygène dans le produit. Enfin, les carpules sont serties au niveau du poste de sertissage afin de préserver la stérilité du produit.

Le produit B étant sensible à la température, il ne subit pas de stérilisation terminale à la chaleur (humide) dans son récipient final. Afin de maintenir le médicament stérile après la filtration stérilisante, la répartition du produit B a lieu selon un procédé aseptique.

Dans les locaux de RéciPharm Monts (fabrication, répartition, contrôle et stockage des carpules), les variations de température sont très faibles. La spécification de température est de  $22^{\circ}\text{C} \pm 2$ .

Le déroulement de la phase de répartition des différentes étapes de l'étude est présenté sur le schéma ci-dessous (par ordre de réalisation) :

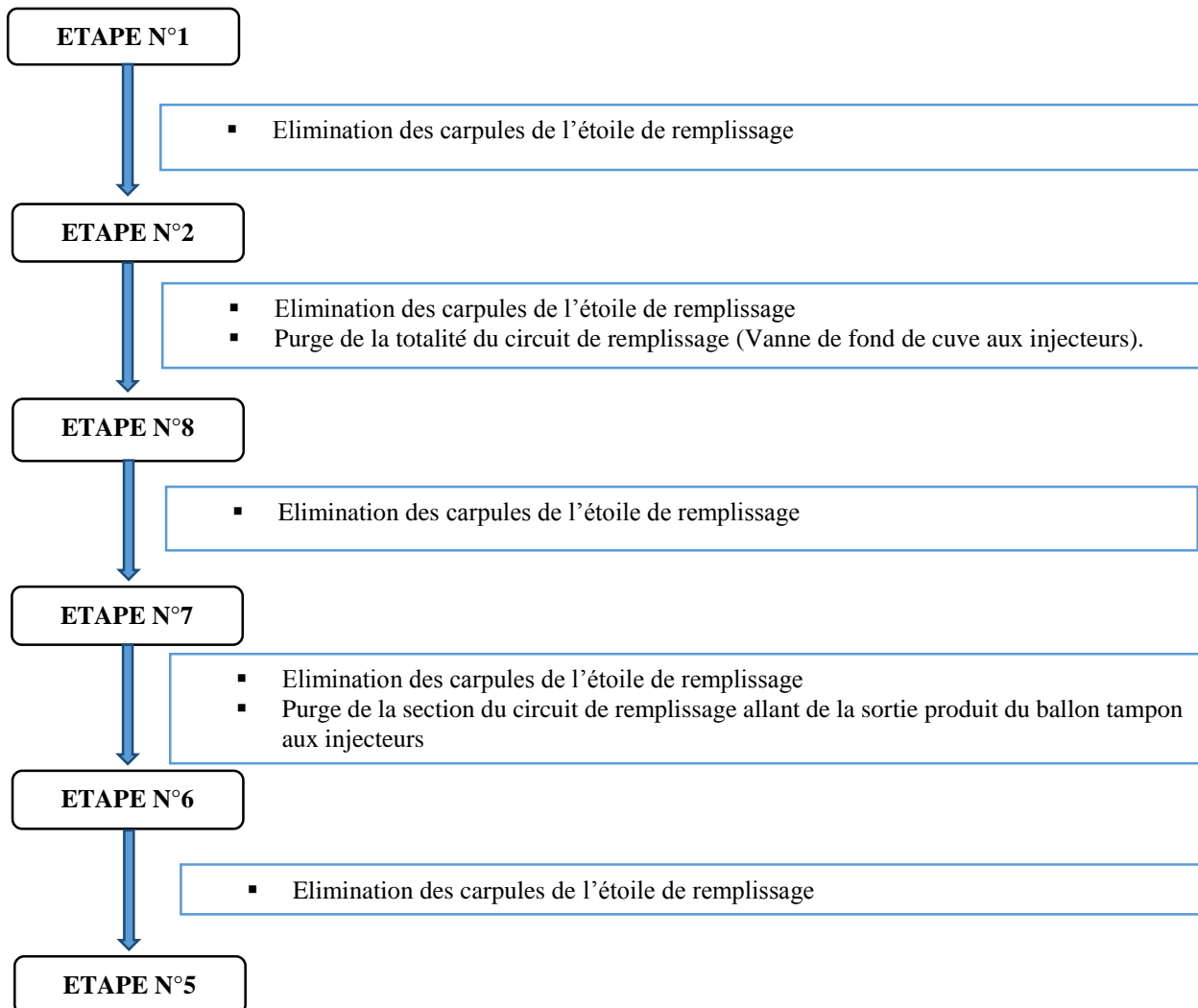


*Figure 10 Déroulement de la phase de répartition des essais sur l'eau p.p.i.*

Au cours des étapes N°5 et N°6, un second filtre dégazant contenu dans un carter dit « optimisé » est installé entre le filtre dégazant utilisé en routine dit « classique » et la clarinette.

La mise en route d'un filtre dégazant revient à le connecter au réseau du vide.

De même, la purge d'une partie ou de la totalité du circuit de remplissage est effectuée entre chaque étape. Le type de purge dépend des étapes, voir la figure ci-dessous :



*Figure 11 Purges du circuit de remplissage au cours des essais sur l'eau p.p.i.*

Les caractéristiques des articles utilisés sont présentées dans le tableau ci-dessous :

**Tableau 6 Caractéristiques des articles**

| ARTICLES   | REFERENCES                    | FABRIQUANT                    | ADRESSE FABRIQUANT   |
|--|-------------------------------|-------------------------------|--|
| Cylindre en verre 1,5 ml   |                               | NUOVO OMPI                    | Via Carrara 8, Borgo Tor Tre Ponti Latina Italie             |
| Bouchon Piston et capsule jointée  |                               | DATWYLER PHARMA PACKAGING N.V | Industrieterrein kolmen 1519 B-3570 ALKEN, Belgique          |
| Filtre produit : fluorodyne II Grade DFL membrane with Kleenpak nova capsule | 609-44 CREV A<br>609-30 EREVB | PALL                          | 3 rue des gaudines<br>78100 Saint germain en laye,<br>France |
| Filtre dégazant : Millidisk 40 durapore hydrophobe                           | MCGB40S01                     | MERCK MILLIPORE               | 1 Rue Jacques Monod,<br>78280 Guyancourt, France             |

Les caractéristiques des équipements de la ligne carpules sont :

**Tableau 7 Caractéristiques des équipements de la ligne carpules**

| NOM EQUIPEMENT        | FOURNISSEUR | TYPE     | CODE RMO | N°SERIE    | DATE DE FABRICATION |
|-----------------------|-------------|----------|----------|------------|---------------------|
| Machine à laver       | BOSCH       | RRU      | CY01     | 61X0170391 | 1992                |
| Four de stérilisation | BOSCH       | TLQ 422  | CG01     | 6177008501 | 1977                |
| Remplisseuse          | DARA        | SYX-EC-D | DU02     | 9589       | 2010                |
| Rinceuse              | SEIDENADER  | DAR 150  | CU01     | 212/91     | 1991                |

### **1.3.3 LE CONTRÔLE DES MICROBULLES DE L'ÉTUDE SUR L'EAU P.P.I.**

En fin de répartition, 50 carpules sont prélevées à chaque étape de l'étude pour le suivi de l'évolution des microbulles sur 7 jours. Comme exposé précédemment, la présence de microbulles avec effet champagne impacte en routine le temps d'attente avant mirage des carpules. En routine, après un temps d'attente de 7 jours, les carpules ayant des microbulles avec effet champagne sont mises en déchet du fait de l'impossibilité d'effectuer le contrôle de la taille de la bulle. Dans cette étude, le suivi de l'évolution des microbulles sur 7 jours pour les différentes étapes permettrait probablement de réduire voire de s'affranchir du temps d'attente avant mirage.

Les carpules prélevées ne doivent pas présenter des défauts de volume liés à un mauvais remplissage des carpules. Elles ne doivent pas avoir des bulles liées au dégazage du produit lors du prélèvement. Ce contrôle est fait par inspection visuelle manuelle des carpules sur une

mireuse pharmacopée avec loupe (sur fond de couleur noir et blanc et avec une bande de papier quadrillée sur la table d'inspection visuelle).

Le critère évalué est la présence de microbulles avec « effet champagne ». Les microbulles concentrées au niveau du bouchon piston ne sont pas incluses dans le comptage des carpules avec microbulles « effet champagne ». Les bulles ne sont pas comptabilisées pendant cette phase de suivi de l'évolution des microbulles avec « effet champagne ».

#### **1.3.4 LE CONTRÔLE DES BULLES DE L'ÉTUDE SUR L'EAU P.P.I.**

En fin de répartition, 500 carpules sont prélevées à chaque étape de l'étude pour le contrôle des bulles. Les carpules sont contrôlées 10 jours après le remplissage afin de s'affranchir des microbulles avec « effet champagne ». En effet, les microbulles avec effet champagne du produit B disparaissent généralement au bout de 10 jours après la répartition. L'une des exigences de cette étude est d'effectuer le contrôle des bulles uniquement lorsque les carpules ne présentent pas de microbulles avec « effet champagne ». Les carpules prélevées ne doivent pas comporter des défauts de volume (mauvais remplissage), des bulles (dégazage) lors du prélèvement. Les carpules sont contrôlées par inspection visuelle manuelle sur une mireuse pharmacopée avec loupe. Le critère évalué est la présence de bulles. Le critère évalué ne prend pas en compte la dimension de la bulle définie par la norme ISO 11608-3 et le client B. Il s'agit juste de déterminer la présence ou non d'une ou plusieurs bulles dans la carpule remplie.

#### **1.4 RÉSULTATS ET DISCUSSION DE L'ÉTUDE SUR L'EAU P.P.I.**

La phase de répartition de l'étude est composée de 6 étapes qui diffèrent par la valeur des paramètres de répartition étudiés. Les caractéristiques de la phase de répartition des étapes de l'étude sont présentées (par ordre de réalisation) ci-dessous :

**Tableau 8 Caractéristiques de la phase de répartition des étapes de l'étude sur l'eau p.p.i.**

| N° Etape | Spécification pression cuve (Bar) | Pression cuve (Bar) | Surface membrane de dégazage (Nombre de filtres dégazants) | Vitesse de remplissage carpules (Cps/min) |
|----------|-----------------------------------|---------------------|--|---|
| 1        | ≥ 0,20                            | 0,40                | Filtre classique   | 95  |
| 2        | ≥ 0,20                            | 0,40                | Filtre classique   | 48  |
| 8        | ≤ -0,20                           | -0,30               | Filtre classique   | 48  |
| 7        | ≤ -0,20                           | -0,60               | Filtre classique   | 95  |
| 6        | ≤ -0,20                           | -0,60               | Filtre classique + Filtre optimisé                         | 95  |
| 5        | ≤ -0,20                           | -0,60               | Filtre classique + Filtre optimisé                         | 48  |

### 1.4.1 RÉSULTATS ET DISCUSSION SUIVI ÉVOLUTION DES MICROBULLES

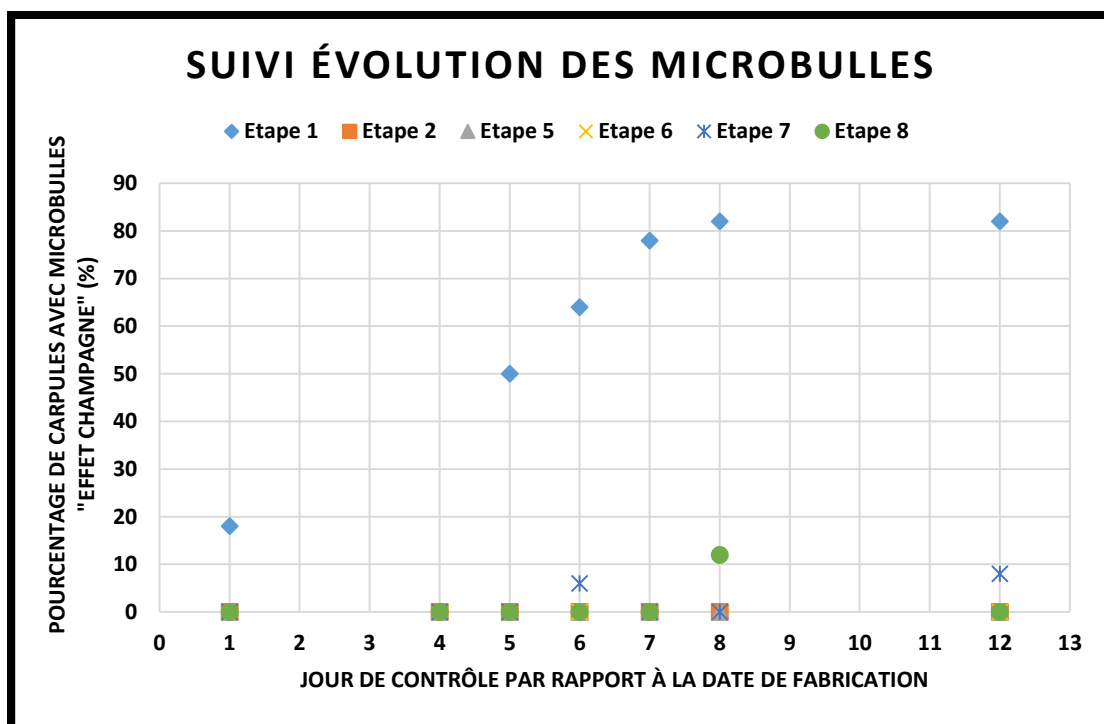
Le suivi de l'évolution des microbulles est fait sur 50 carpules de chaque étape de l'étude par inspection visuelle sur 7 jours. Le critère évalué est la présence de microbulles avec « *effet champagne* ». Le détail des prélèvements est présenté dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 9 Caractéristiques des carpules lors du prélèvement pour le suivi des microbulles eau p.p.i.**

| N° Etape | Observations globales des carpules de l'étape   |
|----------|---|
| 1        | Toutes les carpules prélevées ont de légères microbulles au niveau du bouchon piston. |
| 2        | Toutes les carpules prélevées ont de légères bulles au niveau du bouchon piston.      |
| 5        | Toutes les carpules prélevées ont de légères bulles au niveau du bouchon piston.      |
| 6        | Les carpules prélevées n'ont aucune bulle et microbulle.                              |
| 7        | Légères microbulles au niveau du bouchon piston sur quelques carpules.                |
| 8        | Toutes les carpules prélevées ont des petites bulles au niveau du bouchon piston.     |

Les résultats du suivi de l'évolution des microbulles sont présentés sur la figure ci-dessous (voir figure 12), le reste des données est en annexe (voir annexes N°1 et N°2) :





*Figure 12 Résultat suivi évolution des microbulles avec effet champagne des essais sur l'eau p.p.i.*

Les résultats du suivi de l'évolution des microbulles montrent que l'étape N°1 (Procédé de répartition du produit B) est celle qui génère le plus de microbulles avec « effet champagne » :

- ✓ 18 % le jour N°1
- ✓ 0 % le jour N°4
- ✓ 50 % le jour N° 5
- ✓ 64 % le jour N°6
- ✓ 78% le jour N°7
- ✓ 82 % les jours N°8 et N°12.

Le pourcentage de carpules avec microbulles « effet champagne » de l'étape N° 1 croît au cours du temps et se stabilise entre le jour N°8 et le jour N°12. Un phénomène d'évolution des microbulles en bulles est constaté dès le 5<sup>ème</sup> jour après la date de répartition. En réalité, l'effet

champagne observé sur les carpules de l'étape N°1 était plus composé de bulles que de microbulles au cours du temps.

Les étapes N°7 et N°8 ont aussi des carpules avec microbulles « effet champagne » :

- ✓ Etape N°7 : 6% le jour N°6 et 8% le jour N°12.
- ✓ Etape N°8 : 12 % le jour N° 8

D'autres carpules des étapes N°7 et N°8 avaient des bulles au niveau du corps ou du bouchon piston (voir annexe N°1)

Les carpules des étapes N°2 et N°5 n'ont pas de microbulles « effet champagne ». Cependant, certaines carpules avaient des bulles au niveau du corps ou du bouchon piston (voir annexe N°1).

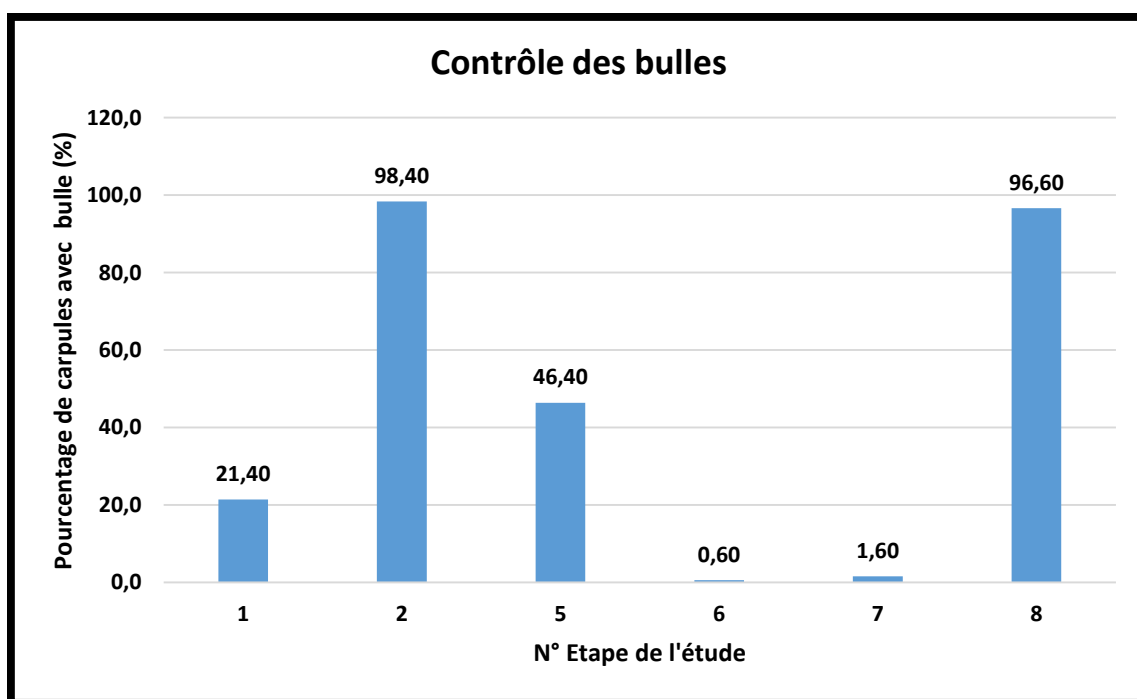
Les carpules de l'étape N°6 n'ont pas de microbulles et de bulles (voir annexe N°1). L'étape N°6 est la meilleure étape de l'étude à ce stade de suivi de l'évolution des microbulles. De plus, c'est la seule étape de l'étude qui avait des carpules sans bulles et microbulles au cours de la phase de prélèvement des carpules. Elle combine la mise en dépression de la cuve et l'augmentation de la surface de la membrane de dégazage en utilisant deux filtres dégazants.

#### **1.4.2 RÉSULTATS ET DISCUSSION CONTRÔLE DES BULLES SUR L'EAU P.P.I.**

Le contrôle des bulles est fait sur 500 carpules de chaque étape de l'étude par inspection visuelle 10 jours après le remplissage. Le critère évalué est la présence d'une ou plusieurs bulles. Les résultats du contrôle des bulles sont présentés sur le tableau et la figure ci-dessous.

**Tableau 10 résultats contrôle des bulles de l'étude sur l'eau p.p.i.**

| N° Etape | Qté carpules avec bulles | Qté carpules contrôlée | % carpules avec bulles | Observations   |
|----------|--------------------------|------------------------|------------------------|--|
| 1        | 107                      | 500                    | 21,40                  | 107 carpules avec bulle au niveau du corps et du bouchon piston.                                   |
| 2        | 491                      | 499                    | 98,40                  | 16 carpules avec bulle au niveau du corps.<br>475 carpules avec bulle au niveau du bouchon piston. |
| 5        | 232                      | 500                    | 46,40                  | 228 carpules avec bulle au niveau du bouchon piston<br>4 carpules avec bulle au niveau du corps    |
| 6        | 3                        | 500                    | 0,60                   | 3 carpules avec bulle au niveau du corps   |
| 7        | 8                        | 500                    | 1,60                   | 8 carpules avec bulle au niveau du corps   |
| 8        | 483                      | 500                    | 96,60                  | 483 carpules avec bulle au niveau du bouchon piston  |



**Figure 13 Résultat du contrôle des bulles des essais sur l'eau p.p.i.**

Les résultats du contrôle des bulles montrent que la diminution de la vitesse de remplissage des carpules augmente significativement le pourcentage de carpules avec bulle :

- ✓ L'étape N° 2 (98,40 %) ne diffère de l'étape N° 1 (21,40 %) que par la vitesse de remplissage qui est plus basse.
- ✓ L'étape N° 8 (96,60 %) ne se différencie de l'étape N° 7 (1,60 %) que par la vitesse de remplissage qui est plus basse.
- ✓ L'étape N° 5 (46,40 %) ne se distingue de l'étape N° 6 (0,60 %) que par la vitesse de remplissage qui est plus basse.

La mise en dépression de la cuve réduit le pourcentage de carpules avec bulles :

- ✓ L'étape N°7 (1,60 %) ne diffère de l'étape N°1(21,40 %) que par la dépression de la cuve (-0,60 bar contre 0,40 bar).
- ✓ L'étape N° 8 (96,60 %) ne se différencie de l'étape N°2 (98,40 %) que par la dépression de la cuve (-0,30 bar contre 0,40 bar).

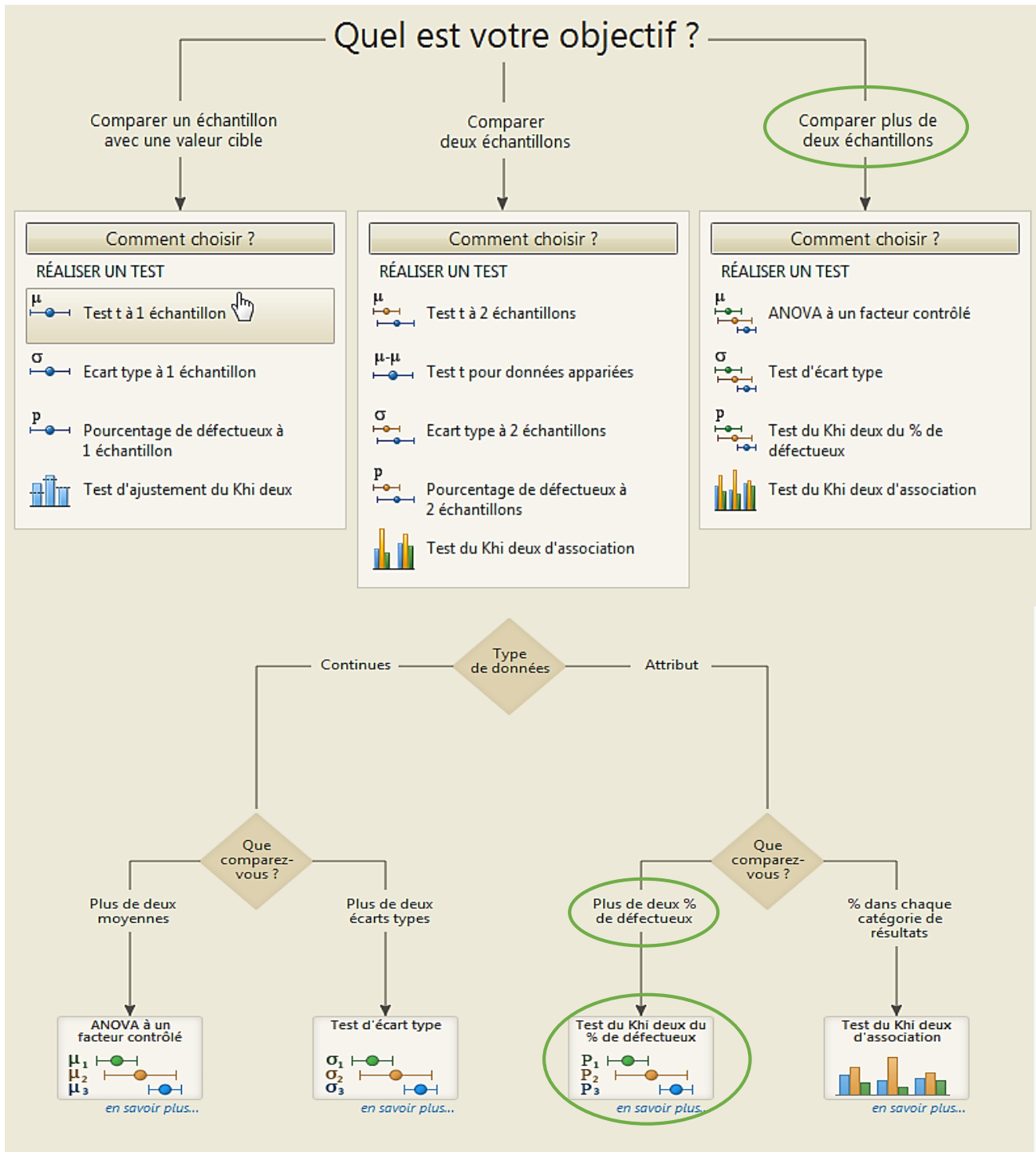
Le faible écart au niveau du pourcentage de carpules avec bulles entre les étapes N° 8 et N°2 est probablement due à l'influence de la baisse de la vitesse de remplissage des carpules.

La combinaison de la mise en dépression de la cuve et de l'augmentation de la surface de la membrane de dégazage (en utilisant deux filtres dégazants) permet de réduire le pourcentage de carpules avec bulles (0,60 % pour l'étape N°6).

L'étape N°5 (46,40 % de carpules avec bulles) correspond à l'association de la mise en dépression de la cuve, de l'augmentation de la surface de la membrane de dégazage et de la baisse de la vitesse de remplissage des carpules. Une augmentation du pourcentage de carpules avec bulles par rapport à l'étape N°1 (21,40 %) est observée.

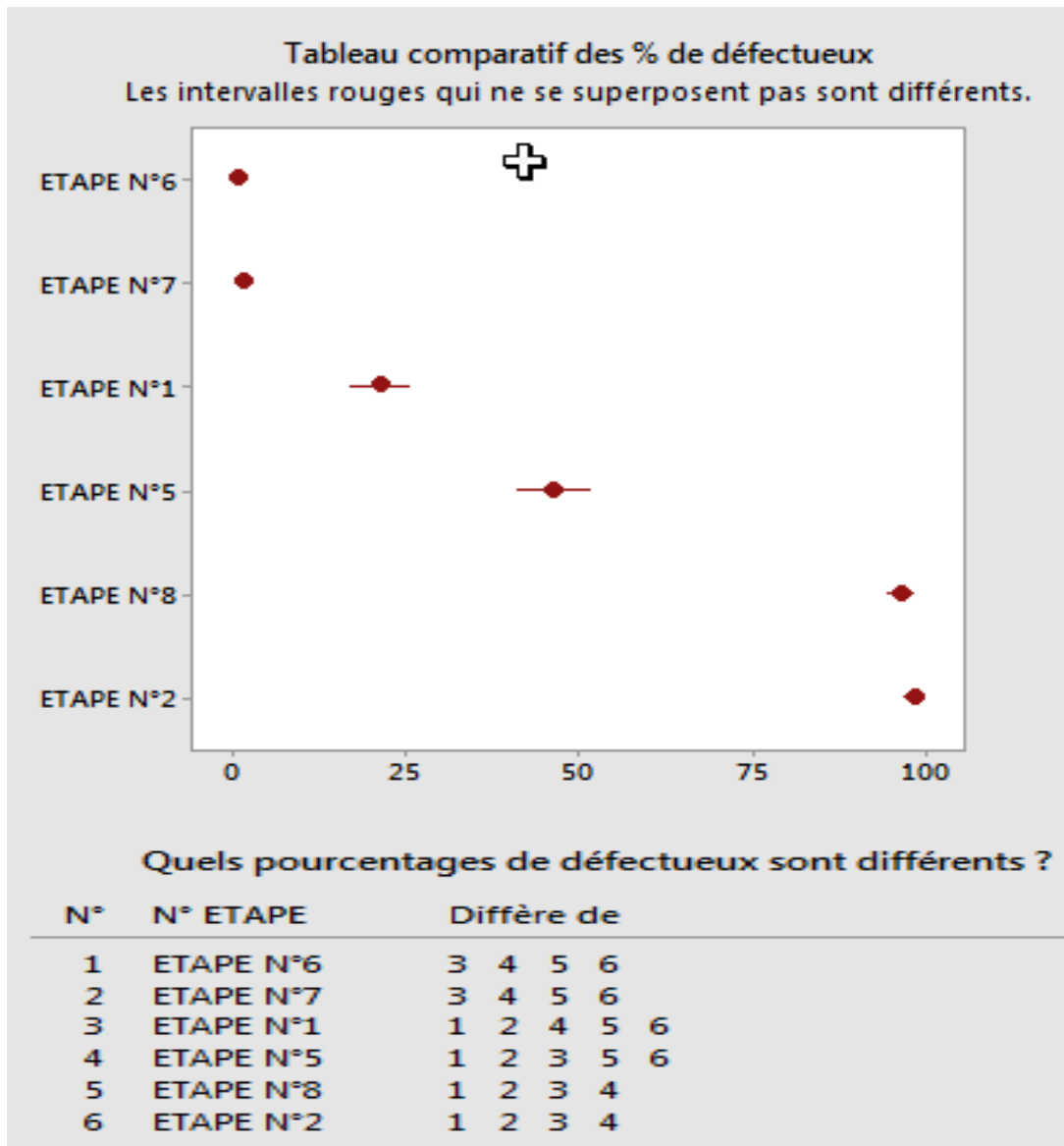
L'effet seul de l'augmentation de la surface de la membrane de dégazage (filtre dégazant à carter classique et filtre dégazant à carter optimisé) n'a pu être étudié par faute de temps (étape N° 3). L'étape N°3 aurait permis d'apprécier la contribution individuelle de la « mise en dépression de la cuve » et de « l'augmentation de la surface de la membrane de dégazage » au résultat de l'étape N°6. L'étape N°4 quant à elle correspondait à l'association de l'augmentation de la surface de la membrane de dégazage et de la baisse de la vitesse de remplissage des carpules.

Les données du contrôle des bulles sont analysées statistiquement à l'aide l'outil MINITAB. MINITAB préconise l'application d'un test de Khi deux du pourcentage de défectueux aux résultats du contrôle des bulles (voir figure 14).



**Figure 14** Choix du test statistique applicable aux données du contrôle des bulles sur l'eau p.p.i.

Les résultats du test de Khi deux (numéro des étapes en fonction du pourcentage de carpules avec bulles) sont présentés sur la figure ci-dessous :



*Figure 15 Résultats du test de KHI DEUX données du contrôle des bulles de l'étude sur l'eau p.p.i.*

Pour un risque  $\alpha$  égal à 5 % il est possible de conclure que les étapes N°6 et N°7 diffèrent statistiquement des autres étapes de l'étude (étapes N°1, N°2, N°5 et N°8). Néanmoins, il n'existe pas de différence statistiquement significative entre l'étape N°6 et N°7. La mise en dépression de la cuve et l'augmentation de la surface d'échange de la membrane de dégazage permettent de réduire de manière statistiquement significative le pourcentage de carpules avec bulles par rapport au procédé de référence (étape N°1).

## **1.5 CONCLUSION DE L'ÉTUDE SUR L'EAU P.P.I.**

Les trois paramètres de répartition étudiés ont un impact sur la formation des bulles. La baisse de la vitesse de remplissage des carpules augmente le pourcentage de carpules avec bulles par rapport au procédé de répartition du produit B. La mise en dépression de la cuve permet de réduire le pourcentage de carpules avec bulles. Une amélioration statistiquement significative est observée en termes de baisse du nombre de carpules avec bulles lorsqu'on combine la mise en dépression de la cuve et l'augmentation de la surface de la membrane de dégazage. L'effet seul de l'augmentation de la surface de la membrane de dégazage par ajout d'un deuxième filtre dégazant dit « optimisé » à la ligne de répartition n'a pas pu être étudié. Il n'existe pas de différence statistiquement significative entre d'une part l'effet seul de la mise en dépression de la cuve (étape N°7) et d'autre part l'effet de l'association de la mise en dépression de la cuve et de l'augmentation de la surface de la membrane de dégazage (étape N°6).

Le procédé de répartition du produit B est celui qui génère le plus de microbulles avec « effet champagne ».



## **2 ÉTUDE DE L'IMPACT DES PARAMÈTRES DE RÉPARTITION SUR LA FORMATION DES BULLES DANS LE PRODUIT B**

### **2.1 OBJECTIF DE L'ÉTUDE SUR LE PRODUIT B**

Cette étude menée sur le produit B fait suite à l'étude précédemment réalisée sur l'eau pour préparation injectable. Elle a pour objectif d'évaluer l'impact des deux paramètres de répartition qui ont permis de réduire le pourcentage de carpules avec bulles au cours de l'étude sur l'eau p.p.i.. Ce sont la pression de la cuve et la surface d'échange de la membrane de dégazage. Les gaz dissous étant à l'origine de la formation des bulles, leur suivi est fait via la mesure des concentrations d'oxygène en solution.

### **2.2 DESCRIPTION DE L'ÉTUDE SUR LE PRODUIT B**

Les résultats de l'étude sur l'eau pour préparation injectable montrent que la mise en dépression de la cuve et l'augmentation de la surface de la membrane de dégazage diminuent le pourcentage de carpules avec bulles. Ces deux méthodes de dégazification ont donc une répercussion sur les gaz dissous qui génèrent les bulles. À la vue des résultats prometteurs de l'étude sur l'eau pour préparation injectable, il a été décidé de faire une étude sur le produit B qui a la particularité de contenir un antioxydant de type agent réducteur.

#### **2.2.1 PARAMÈTRES ÉTUDIÉS ET DOSAGE DES GAZ DISSOUS**

Les deux paramètres de répartition étudiés sont : la pression de la cuve et la surface d'échange de la membrane de dégazage.

Les gaz dissous qui entraînent la formation des bulles dans le produit B restent inconnus. À ce sujet, deux pistes sont à explorer. La première piste concerne l'azote qui est utilisé pendant la phase de fabrication et de répartition pour éliminer l'oxygène. La seconde piste est en rapport

avec le risque de recapture de l'oxygène par le produit au cours de la phase de répartition. Sur la ligne de répartition, les sites critiques de reprise d'oxygène par le produit sont : les tuyaux de silicone à cause de leur perméabilité à l'oxygène et l'étoile de remplissage des carpules du fait de la présence du flux laminaire.

Une reprise d'oxygène par le produit après le remplissage (au cours du stockage) via le bouchon piston et la capsule jointée n'est pas à exclure. De plus, le produit B étant sensible à l'oxydation, l'oxygène a un fort impact sur sa stabilité.

Afin de mieux comprendre l'évolution de l'oxygène dissous dans le produit B le long de la ligne de répartition, la concentration d'oxygène dissous est mesurée. Cette information pourrait révéler le gaz dissous qui est à l'origine de la formation des bulles dans le produit B.

Au cours de cette étude, la concentration d'oxygène dissous sera mesurée au niveau des points présentés sur le schéma ci-dessous :

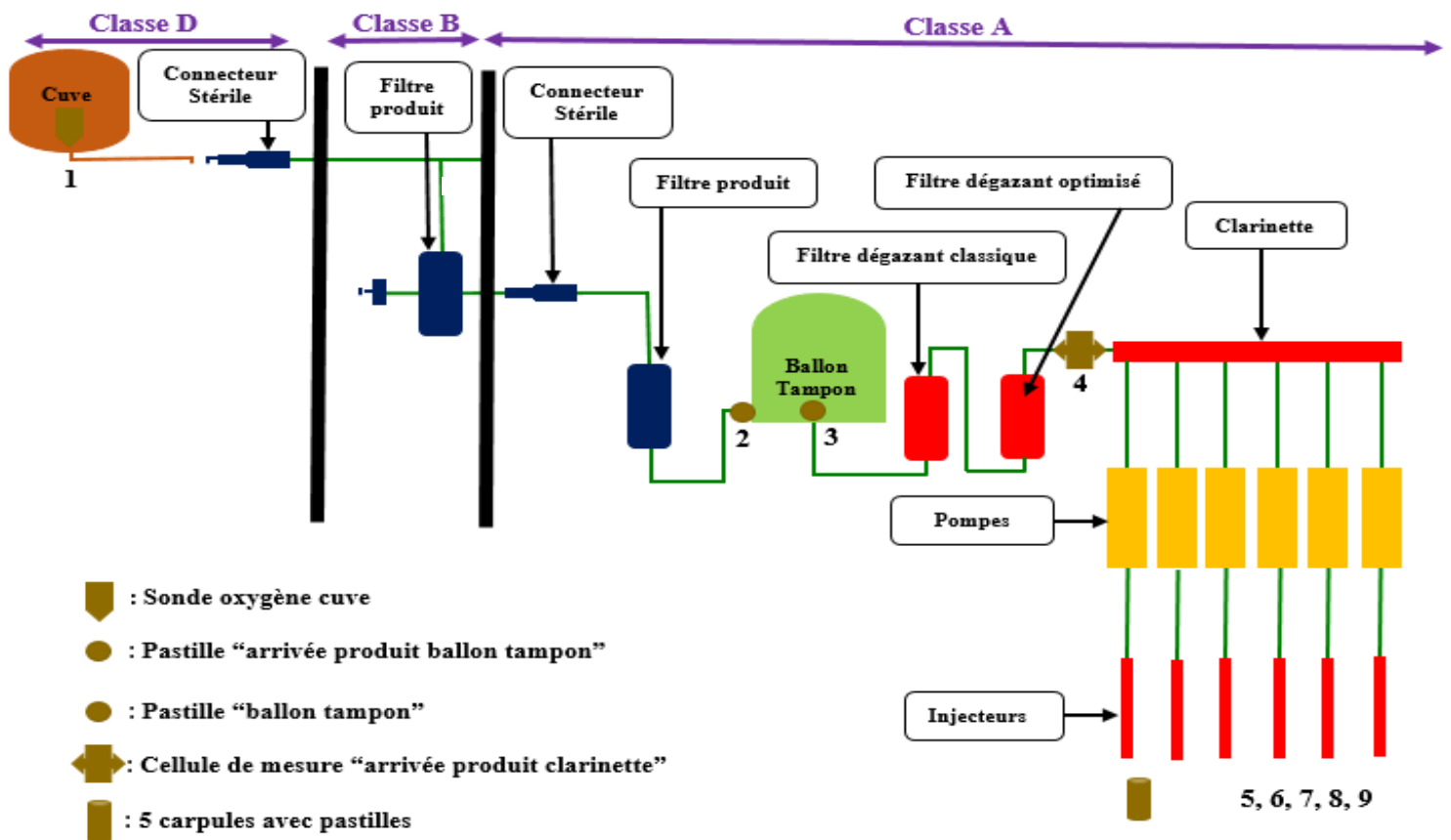


Figure 16 Points de mesure de l'oxygène dissous au cours de l'étude sur le produit B

- Le point de mesure N°1 donne une information sur l'efficacité du procédé d'inertage et de la mise en dépression de la cuve.
- Le point de mesure N°2 permet d'évaluer la perméabilité aux gaz des composants situés en amont du ballon tampon (tuyau silicone +++, carter filtre produit, connecteurs aseptiques). Ce point de mesure est crucial lors des arrêts de la machine. En effet l'étude appliquée aux seringues pré remplies de Chloé Pierson(13) montre qu'en cas d'arrêt, le taux d'oxygène augmente rapidement (augmentation de 2 ppm après 25 minutes d'arrêt) dans les tuyaux silicone. Cette augmentation des taux d'oxygène est due à la perméabilité des tuyaux de silicone aux gaz.

Au cours de chaque étape de l'étude, un arrêt de 30 minutes est planifié afin d'examiner l'influence des temps d'arrêt sur les gaz dissous et sur le pourcentage de carpules avec bulles.

- Le point de mesure N°3, aide à apprécier l'effet du nappage du ballon tampon.
- Le point de mesure N°4 met en lumière l'action des filtres dégazants.
- Les points de mesure N°5, N°6, N°7, N°8 et N°9 (carpules remplies) permettent d'estimer le résultat final de la totalité du procédé de répartition du produit B.

La concentration en oxygène dissous sera mesurée une semaine (7 jours) après la phase de répartition dans des carpules afin d'évaluer l'influence de la perméabilité à l'oxygène du bouchon piston et de la capsule jointée sur les gaz dissous.

Les carpules seront ensuite décapsulées et exposées à l'atmosphère ambiante (Pression : 1 bar et température :  $22^{\circ}\text{C} \pm 2$ ) afin de déterminer la solubilité de l'oxygène dans le produit B.

## 2.2.2 CONSTRUCTION D'UN PLAN D'EXPÉRIENCES

À l'instar des essais sur l'eau p.p.i., la méthodologie des plans d'expériences est appliquée à l'étude sur le produit B. Les paramètres étudiés étant au nombre de deux, un plan factoriel complet à deux niveaux est choisi. L'étude est composée de 4 expériences ( $2^2$ ). La matrice des expériences est construite à l'aide de la matrice d'Hadamard.

Les niveaux des paramètres étudiés et la matrice des expériences sont présentés ci-dessous :

**Tableau 11 Les niveaux des paramètres étudiés au cours des essais sur le produit B**

| PARAMÈTRES  | NIVEAU -1        | NIVEAU +1                          |
|---|------------------|------------------------------------|
| Surface membrane de dégazage (nombre de filtres dégazants) : X1 | Filtre classique | Filtre classique + Filtre optimisé |
| Pression de la cuve (bar) : X2                                  | $\leq -0,6$      | $\geq 0,4$                         |

**Tableau 12 Matrice des expériences en unités codées des essais sur le produit B**

| N° Expérience | N° Etape étude | X1 | X2 |
|---------------|----------------|----|----|
| 1             | 6              | -1 | -1 |
| 2             | 5              | +1 | -1 |
| 3             | 1              | -1 | +1 |
| 4             | 2              | +1 | +1 |

Deux expériences supplémentaires sont rajoutées aux expériences précédentes (Etape N°3 et Etape N°4) afin de comparer l'effet des deux carters filtres (carter classique et carter optimisé). De même, les étapes de l'étude avec pression de la cuve  $\geq 0,4$  bar ont été planifiées avant celles avec cuve en dépression ( $\leq -0,6$  bar). La matrice des expériences en unité réelle est la suivante :

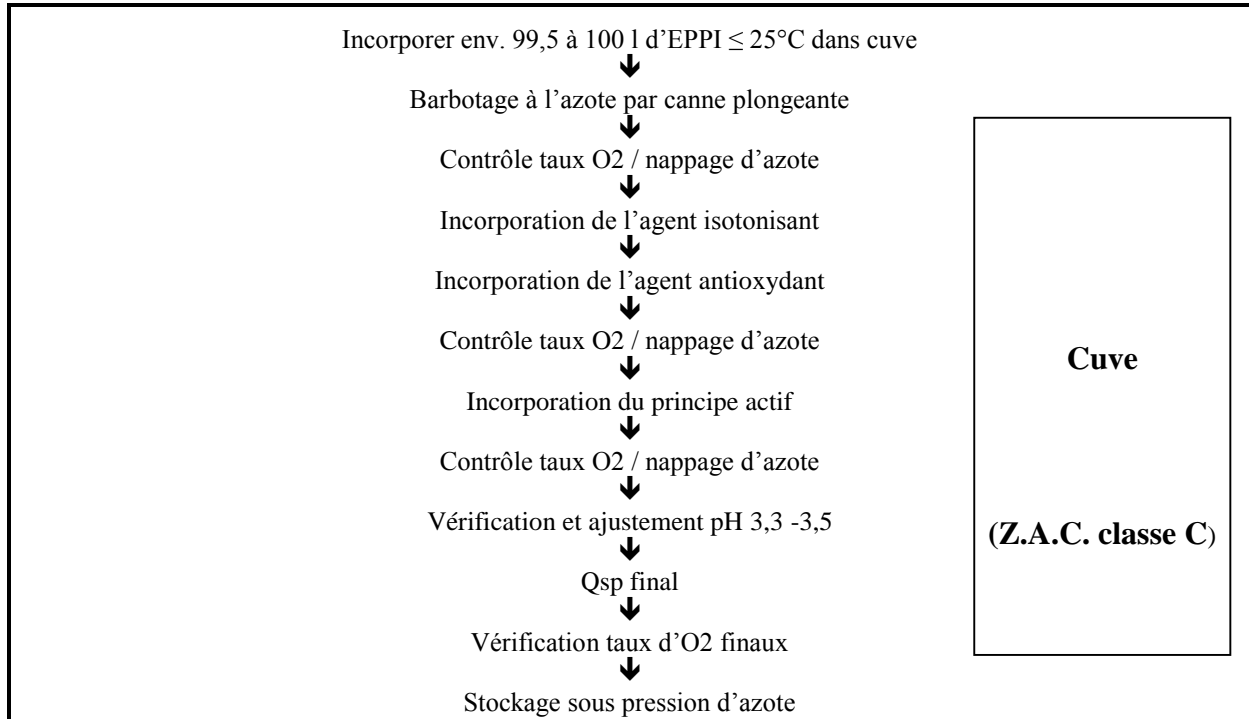
**Tableau 13 Matrice des expériences en unités réelles des essais sur le produit B**

| N° Etape | Spécification Pression cuve (en Bar) | Surface membrane de dégazage (nombre de filtres dégazants) |
|----------|--------------------------------------|--|
| 1        | $\geq 0,40$                          | Filtre classique   |
| 2        | $\geq 0,40$                          | Filtre classique + Filtre optimisé                         |
| 3        | $\geq 0,40$                          | Filtre optimisé  |
| 4        | $\leq -0,60$                         | Filtre optimisé  |
| 5        | $\leq -0,60$                         | Filtre classique + Filtre optimisé                         |
| 6        | $\leq -0,60$                         | Filtre classique   |

## 2.3 MATÉRIEL ET MÉTHODE DE L'ÉTUDE SUR LE PRODUIT B

### 2.3.1 LA PHASE DE FABRICATION

La phase de fabrication de cette étude est celle du produit B est présentée ci-dessous :



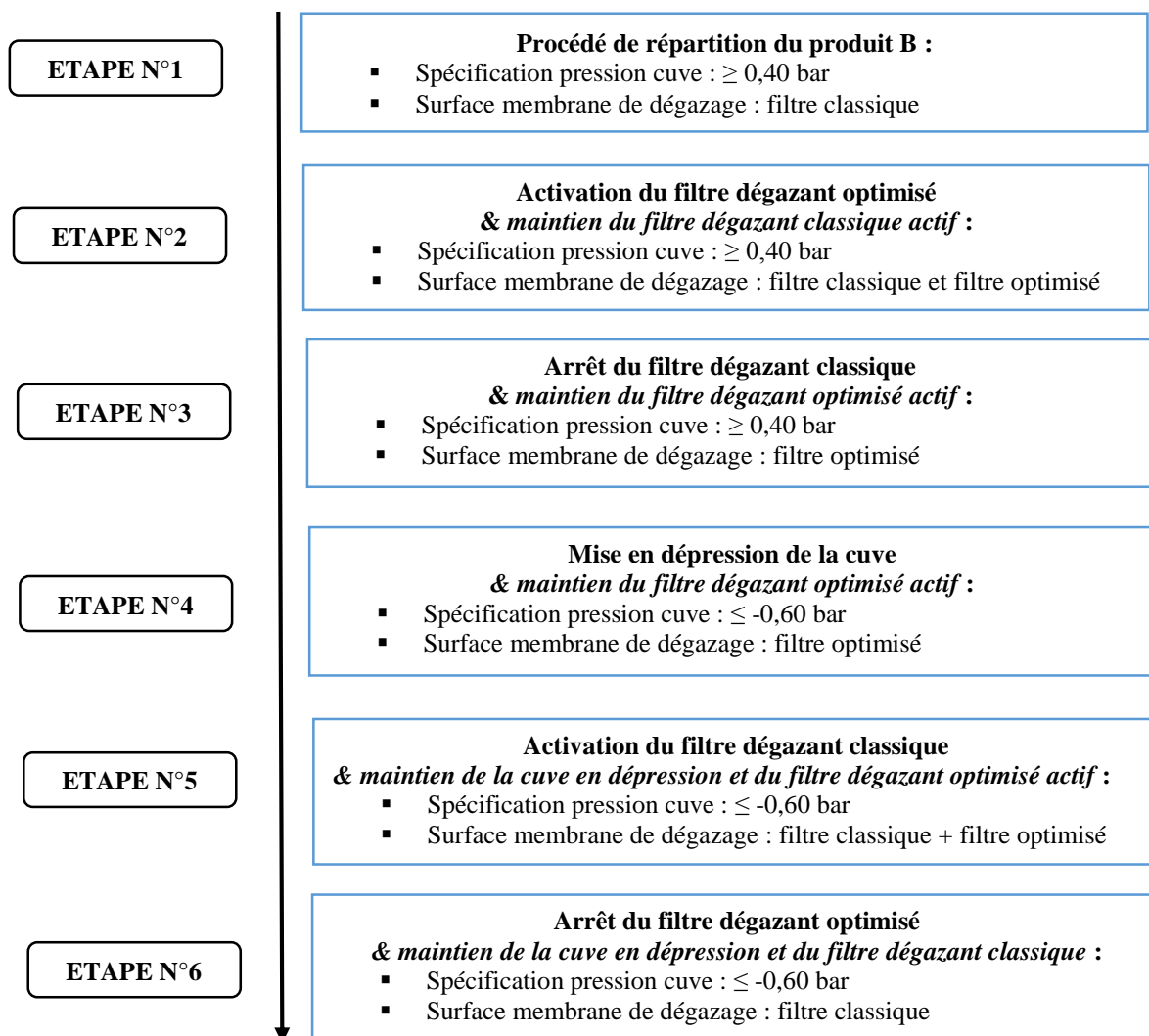
*Figure 17 Phase de fabrication des essais sur le produit B*

Comme pour l'étude sur l'eau p.p.i., les six étapes de l'étude ont une phase de fabrication commune (une préparation pour les 6 étapes). À la fin de la phase de fabrication, les contrôles réalisés avant la connection de la cuve à la ligne de répartition sont identiques à celle de l'étude sur l'eau p.p.i.. La température de la solution était à 24°C à la fin de la phase de fabrication et pendant toute la phase de répartition.

### 2.3.2 LA PHASE DE RÉPARTITION

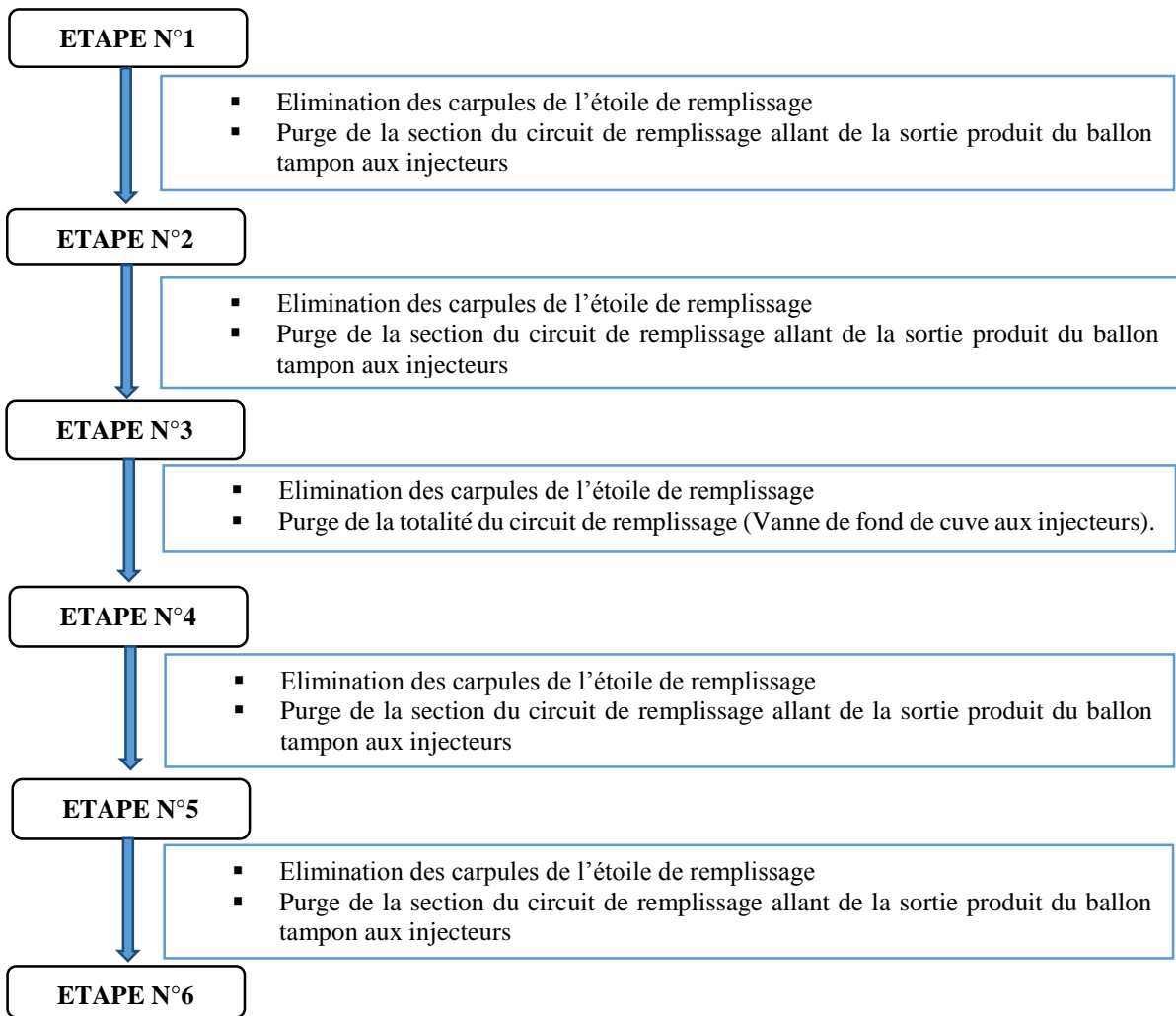
Le procédé de répartition est semblable à celui du produit B qui correspond à l'étape N° 1 de l'étude (voir figure 9). Les autres étapes diffèrent de la première par les valeurs des paramètres étudiés (pression de la cuve et la surface de la membrane de dégazage).

Le déroulement de la phase de répartition des étapes de l'étude est présenté sur le schéma ci-dessous (par ordre de réalisation) :



**Figure 18 Déroulement de la phase de répartition des essais sur le produit B**

Au cours de cette étude, deux filtres dégazants (carter classique et carter optimisé) sont installés en série entre le ballon tampon et la clarinette (voir figure 16). L'activation d'un filtre dégazant correspond à sa connection au vide et sa désactivation revient à le déconnecter du réseau du vide. De plus, la purge d'une partie ou de la totalité du circuit de remplissage est effectuée entre chaque étape. Le type de purge dépend des étapes, voir la figure ci-dessous :



**Figure 19** Purges du circuit de remplissage au cours des essais sur le produit B

Le matériel utilisé au cours de cette étude sur le produit B est le même que celui de l'étude sur l'eau pour préparation injectable (voir tableaux 6 et 7). D'autres matériels ont été utilisés en plus pour le dosage de l'oxygène dissous. Il s'agit du transmetteur Fibox 4 (N° article : 200001478), des senseurs (Sensor spot 3, N° article : 200000787) et de la cellule de mesure de l'oxygène (Metal Flow-Through Cell : 200001280 and Optical Exchange Window : 200001055) fabriqués par PRESENS (PreSens Precision Sensing GmbH, Josef-Engert-Strasse 11 93053 Regensburg GERMANY).

Les sondes polarographiques METLER TOLEDO INPRO 6800 et METLER TOLEDO INPRO 6800G ont été respectivement utilisées pour mesurer l'oxygène dissous et l'oxygène dans la phase gazeuse de la cuve produit.

La spécification de température des locaux (fabrication, répartition, contrôle et stockage des carpules) est de  $22^{\circ}\text{C} \pm 2$ . Les variations de température sont très faibles.

### **2.3.3 LE DOSAGE DE L'OXYGÈNE DISSOUS**

Pour chaque étape de l'étude (6 étapes au total), 6 séquences de dosage d'oxygène ont lieu pendant la phase répartition, le détail est présenté ci-dessous :



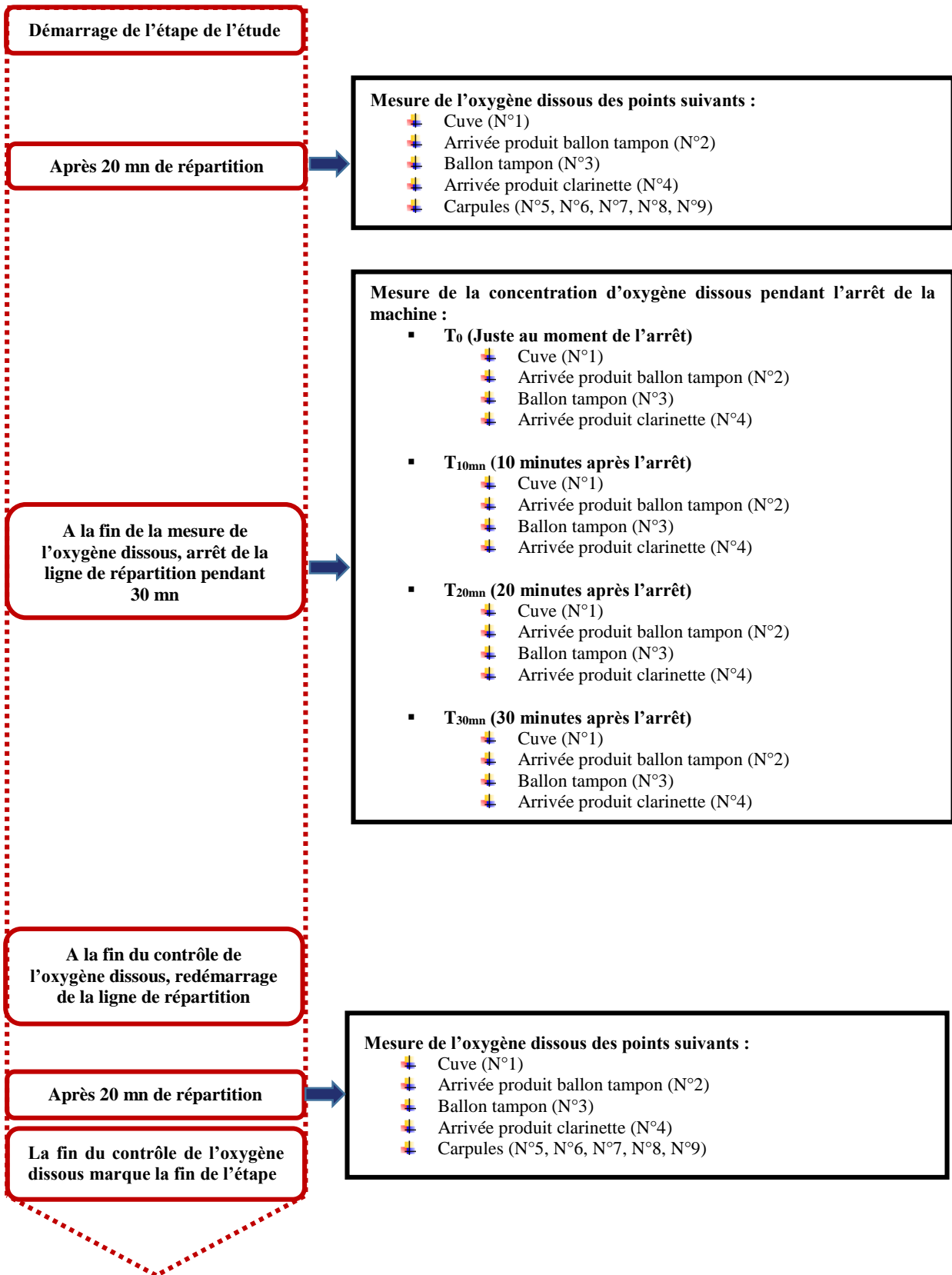


Figure 20 Dosage de l'oxygène dissous au cours de la phase de répartition du produit B

Les périodes de contrôle du taux d'oxygène sont établies à partir de l'étude appliquée aux seringues pré remplies de Chloé Pierson(13). Cette étude montre que le taux d'oxygène dissous dans les tuyaux de silicone se stabilise après environ 20 minutes de fonctionnement en continue de la machine. Ce qui explique le choix du dosage à 20 minutes après le démarrage et le redémarrage de la machine. Elle expose qu'en cas d'arrêt de la machine, le taux d'oxygène augmente rapidement (augmentation de 2 ppm après 25 minutes d'arrêt). Au cours de l'étude sur le produit B, il a été choisi d'arrêter la machine pendant 30 minutes et de mesurer 4 fois le taux d'oxygène ( $T_0$ ,  $T_{10}$ ,  $T_{20}$  et  $T_{30}$ ).

Une semaine après la phase de répartition du produit B, la concentration d'oxygène dissous sera mesurée dans les carpules afin de s'avoir comment elle évolue. Les carpules seront ensuite décapsulées et exposées à l'atmosphère ambiante (Pression : 1 bar et température :  $22^{\circ}\text{C} \pm 2$ ) afin de déterminer la solubilité de l'oxygène dans le produit B.

#### **2.3.4 LE CONTRÔLE DES MICROBULLES DE L'ÉTUDE SUR LE PRODUIT B**

En fin de répartition, 50 carpules (25 carpules avant arrêt machine et 25 carpules après arrêt machine) sont prélevées sur chaque étape de l'étude pour le suivi de l'évolution des microbulles sur 7 jours. Les carpules prélevées ne doivent pas présenter des défauts de volume liés à un mauvais remplissage des carpules. Elles ne doivent pas avoir des bulles liées au dégazage du produit lors du prélèvement. Ce contrôle est fait par inspection visuelle manuelle des carpules. Le critère évalué est la présence de microbulles avec « effet champagne ». Les microbulles concentrées au niveau du bouchon piston ne sont pas incluses dans le comptage des carpules avec microbulles « effet champagne ». Les bulles ne sont pas comptabilisées pendant cette phase de suivi de l'évolution des microbulles avec « effet champagne ».

### 2.3.5 LE CONTRÔLE DES BULLES DE L'ÉTUDE SUR LE PRODUIT B

En fin de répartition, 500 carpules (250 carpules avant arrêt machine et 250 carpules après arrêt machine) sont prélevées sur chaque étape de l'étude pour le contrôle des bulles. Les carpules sont contrôlées 10 jours après le remplissage afin de s'affranchir des microbulles avec « effet champagne ». Le contrôle des bulles est fait uniquement lorsque les carpules ne présentent pas de microbulles avec « effet champagne ». Les carpules prélevées ne doivent pas comporter des défauts de volume (mauvais remplissage), des bulles (dégazage) lors du prélèvement. Les carpules sont contrôlées par inspection visuelle manuelle. À l'instar de l'étude sur l'eau p.p.i., le critère évalué est la présence d'une ou plusieurs bulles.

### 2.4 RÉSULTATS ET DISCUSSION DE L'ÉTUDE SUR LE PRODUIT B

Le procédé de répartition est similaire à celui du produit B (voir figure 9) qui correspond à l'étape N°1 de l'étude. Les autres étapes diffèrent de la première par les valeurs des paramètres étudiés (Pression de la cuve et la surface de la membrane de dégazage). Les caractéristiques de la phase de répartition des étapes de l'étude sont présentées ci-dessous :

**Tableau 14** *Caractéristiques de la phase de répartition des étapes de l'étude du produit B*

| <b>N°<br/>Étape</b> | <b>Spécification<br/>pression cuve<br/>(Bar)</b> | <b>Pression<br/>cuve<br/>(Bar)</b> | <b>Surface d'échange du filtre<br/>dégazant<br/>(Nombre de filtre dégazant)</b> |
|---------------------|--|------------------------------------|---|
| <b>1</b>            | $\geq 0,40$                                      | 0,60                               | Filtre classique  |
| <b>2</b>            | $\geq 0,40$                                      | 0,40                               | Filtre classique et filtre optimisé   |
| <b>3</b>            | $\geq 0,40$                                      | 0,40                               | Filtre optimisé   |
| <b>4</b>            | $\leq -0,60$                                     | 0,08                               | Filtre optimisé   |
| <b>5</b>            | $\leq -0,60$                                     | -0,68                              | Filtre classique et filtre optimisé   |
| <b>6</b>            | $\leq -0,60$                                     | -0,72                              | Filtre classique  |

Suite à des problèmes rencontrés au cours de l'étude, la pression de la cuve n'était pas conforme aux spécifications de pression au cours de l'étape N°4 (pression à 0,08 bar au lieu de  $\leq -0,60$  bar). Néanmoins, cette non-conformité a un faible impact sur l'interprétation des résultats et sur les solutions proposées au problème des bulles. En effet l'étape N°4 associe la mise en dépression de la cuve et l'utilisation d'un filtre dégazant avec carter optimisé. L'effet du carter

optimisé est également évalué par l'étape N°3. La mise en dépression de la cuve à cause du risque de contamination microbologique du produit est la méthode de dégazification la moins appréciée.

La composition de la phase gazeuse de la cuve pour chaque étape de l'étude est présentée ci-dessous :

**Tableau 15 Suivi de la composition de la phase gazeuse de la cuve produit B.**

| N° Etape | Pression totale cuve (Bar) | Taux oxygène espace gazeux cuve (%) | Taux azote espace gazeux cuve (%) | Pression partielle azote cuve (Bar) |
|----------|----------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|
| 1        | 0,40                       | 0,00                                | 100,00                            | 0,40                                |
| 2        | 0,40                       | 0,00                                | 100,00                            | 0,40                                |
| 3        | 0,40                       | 0,00                                | 100,00                            | 0,40                                |
| 4        | 0,08                       | 10,90                               | 89,10                             | 0,07                                |
| 5        | -0,68                      | 0,83                                | 99,17                             | -0,67                               |
| 6        | -0,72                      | 0,83                                | 99,17                             | -0,71                               |

La cuve produit est sous une atmosphère saturée en azote au cours du remplissage des carpules.

En effet, la proportion d'azote de la phase gazeuse de la cuve varie entre 89 et 100%.

#### 2.4.1 RSÉULTATS ET DISCUSSION SUIVI ÉVOLUTION DES MICROBULLES

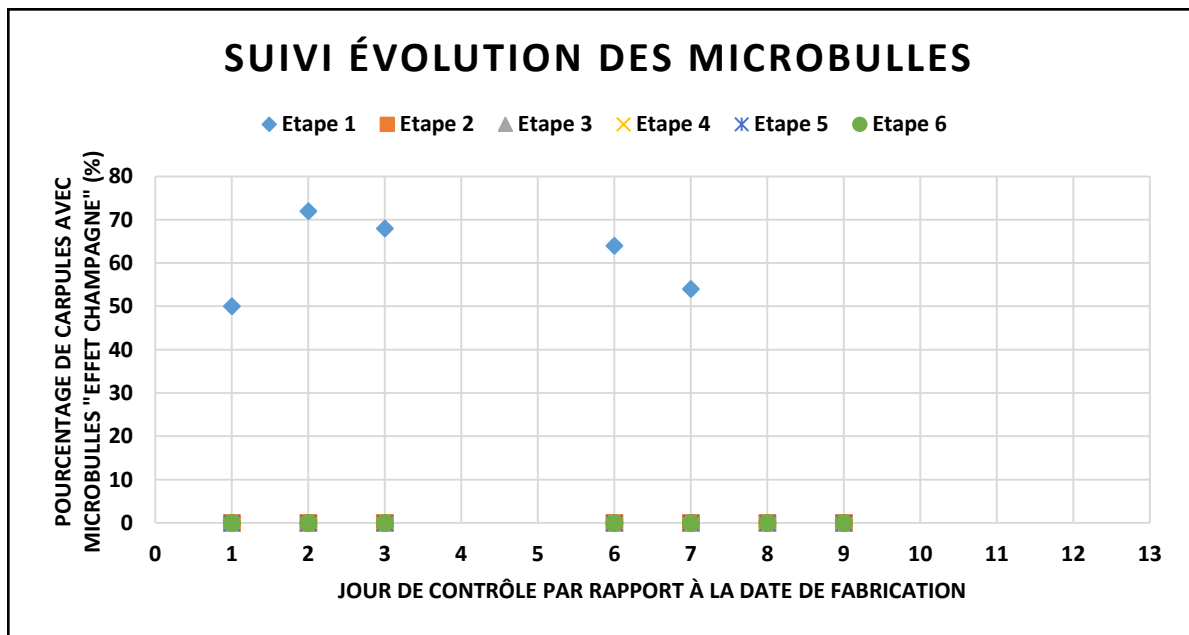
Pour chaque étape de l'étude 50 carpules sont prélevées en fin de répartition. Le détail des prélèvements sont présentés dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 16 Caractéristiques des carpules lors du prélèvement pour le suivi des microbulles produit B**

| N° Etape | Nombre de carpules produites avant l'arrêt de la machine | Nombre de carpules produites après l'arrêt de la machine | Observations globales des carpules de l'étape   |
|----------|--|--|---|
| 1        | 25   | 25   | Des microbulles concentrées sur le bouchon piston de plusieurs carpules                                       |
| 2        | 25   | 25   | Rien à signaler   |
| 3        | 25   | 25   | Présence de bulles et de microbulles sur de nombreuses carpules produites après le redémarrage de la machine. |
| 4        | 25   | 25   | Rien à signaler   |
| 5        | 25   | 25   | Rien à signaler   |
| 6        | 25   | 25   | Une microbulle concentrée sur le bouchon piston de plusieurs carpules   |

Le suivi de l'évolution des microbulles est fait sur les 50 carpules de chaque étape de l'étude par inspection visuelle sur 7 jours. Le critère évalué est la présence de microbulles avec « *effet champagne* ».

Les résultats du suivi de l'évolution des microbulles sont présentés sur la figure ci-dessous (voir figure 21), le reste des données est en annexe (voir annexes N°3 et N°4).



**Figure 21** Résultat suivi évolution des microbulles avec effet champagne produit B

Les carpules de l'étape N°1 sont les seules carpules qui présentent des microbulles avec « effet champagne ». Il est important de préciser que des microbulles ont été observées sur les 50 carpules prélevées pour le suivi de l'évolution des microbulles et sur la plupart des carpules de l'étape N°1. Ces microbulles sont apparues dès après le remplissage des carpules. Le pourcentage de carpules avec microbulles « effet champagne » augmente entre les jours de contrôle N°1 et N°2 (50% à 72%). On note ensuite une diminution du pourcentage de carpules avec microbulles « effet champagne » entre les jours N°3 et N°7 (68% à 54%). L'effet champagne disparaît complètement le jour N°8.

Les carpules des étapes N°2 et N°3 n'avaient pas de « microbulles avec effet champagne » pendant la période de contrôle. Cependant, des bulles et des microbulles ont été observées juste après la phase de remplissage, sur plusieurs carpules de l'étapes N°3 issues du groupe de carpules remplies après l'arrêt de la machine.

Une carpule de l'étape N°5 avait deux bulles le jour de contrôle N°3 et les deux bulles disparaissent le jour N°7.

Une carpule de l'étape N°4 avait une bulle qui apparait le jour N°3 et persiste jusqu'au jour N°9.

Deux carpules de l'étape N°6 avait une bulle le jour N°2 et la bulle d'une carpule persiste jusqu'au jour N°6 où elle disparaît. De plus, une microbulle concentrée sur le bouchon piston est observée sur la plusieurs carpules de l'étape N°6 juste après le remplissage.

Par conséquent, les microbulles du produit B évoluent selon trois approches :

- La formation des microbulles avec effet champagne,
- La formation d'une ou plusieurs bulles
- La disparition complète des microbulles.

L'étape N°2 est la meilleure étape de cette étude à ce stade de suivi de l'évolution des microbulles « effet champagne » avec prise en compte des observations sur l'aspect des carpules juste après le remplissage

## **2.4.2 RÉSULTATS ET DISCUSSION CONTRÔLE DES BULLES**

Pour chaque étape de l'étude 500 carpules séparées en deux groupes sont prélevées en fin de répartition. Le détail des prélèvements est présenté dans le tableau ci-dessous.

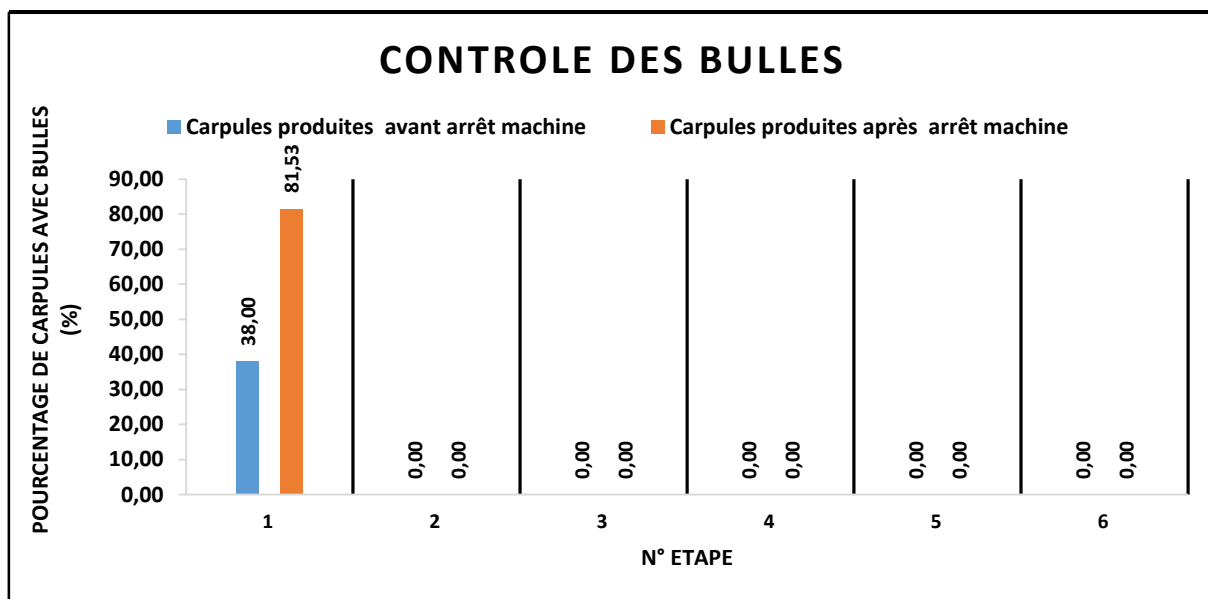
**Tableau 17 Caractéristiques des carpules lors du prélèvement pour le contrôle des bulles produit B**

| N° Etape | Nombre de carpules produites avant l'arrêt de la machine | Nombre de carpules produites après l'arrêt de la machine | Observations globales des carpules de l'étape   |
|----------|--|--|---|
| 1        | 250  | 250  | Des microbulles concentrées sur le bouchon piston de plusieurs carpules                                       |
| 2        | 250  | 250  | Rien à signaler   |
| 3        | 250  | 250  | Présence de bulles et de microbulles sur de nombreuses carpules produites après le redémarrage de la machine. |
| 4        | 250  | 250  | Rien à signaler   |
| 5        | 250  | 250  | Rien à signaler   |
| 6        | 250  | 250  | Une microbulle concentrée sur le bouchon piston de plusieurs carpules   |

Le contrôle des bulles est fait sur les 500 carpules de chaque étape de l'étude par inspection visuelle. Le critère évalué est la « Présence de bulles ». Ce contrôle se fait 10 jours après la répartition. Les résultats du contrôle des bulles sont présentés dans le tableau et la figure ci-dessous :

**Tableau 18 résultats contrôle des bulles produit B**

| N° Etape | Carpules produites avant l'arrêt de la machine |                        |                        |  | Carpules produites après l'arrêt de la machine |                        |                        |  |
|----------|--|------------------------|------------------------|--|--|------------------------|------------------------|--|
|          | Qté carpules avec bulles                       | Qté carpules contrôlée | % carpules avec bulles | Observations   | Qté carpules avec bulles                       | Qté carpules contrôlée | % carpules avec bulles | Observations   |
| 1        | 95   | 250                    | 38,00                  | 6 carpules avec $\mu$ bulles au niveau du bouchon piston | 203  | 249                    | 81,53                  | 203 carpules avec bulles sur le corps                  |
| 2        | 0  | 250                    | 0,00                   | Rien à signaler  | 0  | 250                    | 0,00                   | Rien à signaler  |
| 3        | 0  | 250                    | 0,00                   | Rien à signaler  | 0  | 250                    | 0,00                   | 3 carpules avec $\mu$ bulles sur le bouchon piston     |
| 4        | 0  | 250                    | 0,00                   | Rien à signaler  | 0  | 250                    | 0,00                   | Rien à signaler  |
| 5        | 0  | 250                    | 0,00                   | Rien à signaler  | 0  | 250                    | 0,00                   | Rien à signaler  |
| 6        | 0  | 250                    | 0,00                   | 27 carpules avec 1 $\mu$ bulle sur le bouchon piston     | 0  | 249                    | 0,00                   | 40 carpules avec une $\mu$ bulle sur le bouchon piston |



*Figure 22 Résultats contrôle des bulles produit B*

Les carpules de l'étape N°1 sont celles qui présentent des bulles lors du contrôle. Le pourcentage de carpule avec bulles est plus important dans le groupe des carpules produites « après arrêt machine » par rapport aux carpules remplies « avant arrêt machine » (81.53 % versus 38 %).

Les carpules des étapes N°2, N°4 et N°5 se caractérisent par une absence de bulles et de microbulles.

Trois carpules de l'étape N°3 ont des microbulles sur le bouchon piston. Quarante carpules de l'étape N°6 ont une microbulle sur le bouchon piston. Les microbulles sont des éléments de petite taille, difficilement perceptible à l'œil nu. Elles sont souvent concentrées au niveau du bouchon piston et disparaissent après quelques jours. Dans certains cas, elles évoluent vers une bulle en remontant au niveau du corps de la carpule (voir figure 4).

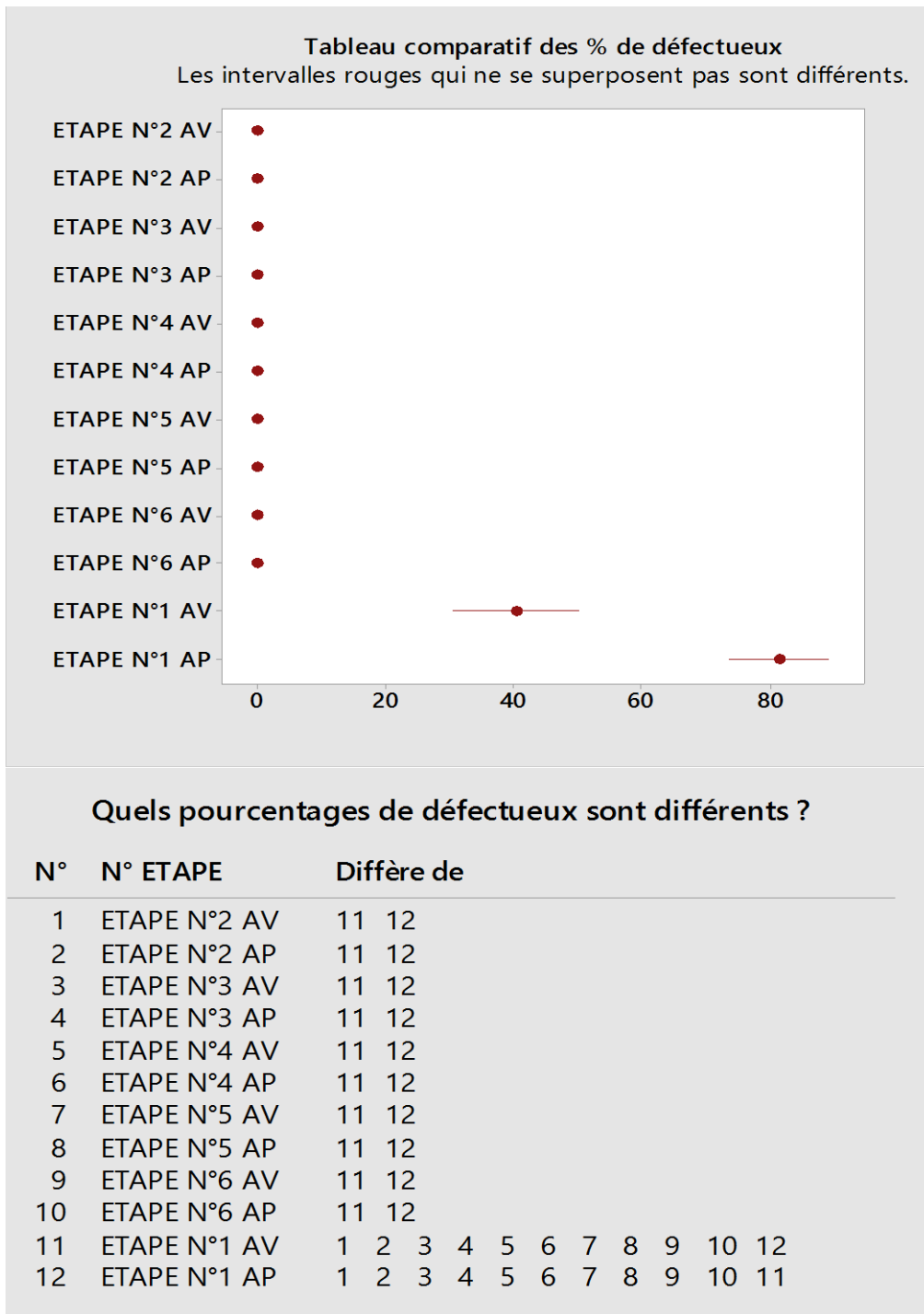
En ce qui concerne le contrôle des bulles, les étapes N°2, N°4 et N°5 sont les meilleures étapes de l'étude car les carpules produites au cours de ces étapes ne présentent pas de bulles et de microbulles. Pour rappel l'étape N°2 se caractérise par l'association de deux filtres dégazants



en vue d'augmenter la surface de la membrane de dégazage. L'étape N°4 combine la mise en dépression de la cuve (pression réelle 0,08 bar) et l'utilisation d'un seul filtre dégazant contenu dans un carter dit « optimisé » à cause de ses formes qui favorisent les échanges entre le produit et le filtre dégazant. L'étape N°5 quant à elle allie la mise en dépression de la cuve et l'augmentation de la surface de la membrane de dégazage en associant deux filtres dégazants.

Les données du contrôle des bulles sont analysées statistiquement à l'aide l'outil MINITAB. MINITAB recommande l'utilisation d'un test de Khi deux du pourcentage de défectueux sur les résultats du contrôle des bulles (voir figure 14).

Les résultats du test de Khi deux (numéro des étapes avec séparation des groupes avant et après arrêt machine en fonction du pourcentage de cartouches avec bulles) sont présentés sur la figure ci-dessous :



**Figure 23 Résultats du test de KHI DEUX données du contrôle des bulles de l'étude sur le produit B**

Pour un risque  $\alpha$  égal à 5%, il existe une différence statistiquement significative entre l'étape N°1 (avant et après arrêt machine) et les autres étapes de l'étude (étapes N°2, N°3, N°4, N°5, N°6) en termes de pourcentage de carpules avec bulle. Cette différence est également observée

entre le groupe de carpules de l'étape N°1 produites avant arrêt machine et celles remplies après arrêt machine.

## 2.4.3 RÉSULTATS ET DISCUSSION DOSAGE OXYGÈNE DISSOUS

### 2.4.3.1 Dosage oxygène dissous au cours de la phase de répartition

La concentration d'oxygène dissous est mesurée pour chaque étape au niveau de 9 points de mesure (voir figure 16) en respectant les 6 séquences de mesure planifiées (voir figure 20). Les mesures n'ont pas pu être effectuées au niveau du point de mesure N°3 (ballon tampon). En effet, le ballon tampon sur lequel le capteur a été fixé s'est cassé lors du montage.

Les résultats du contrôle de l'oxygène dissous au cours de l'étude sont représentés sur les figures ci-dessous, le reste des données se trouve en annexe (annexes N°5 et N°6).

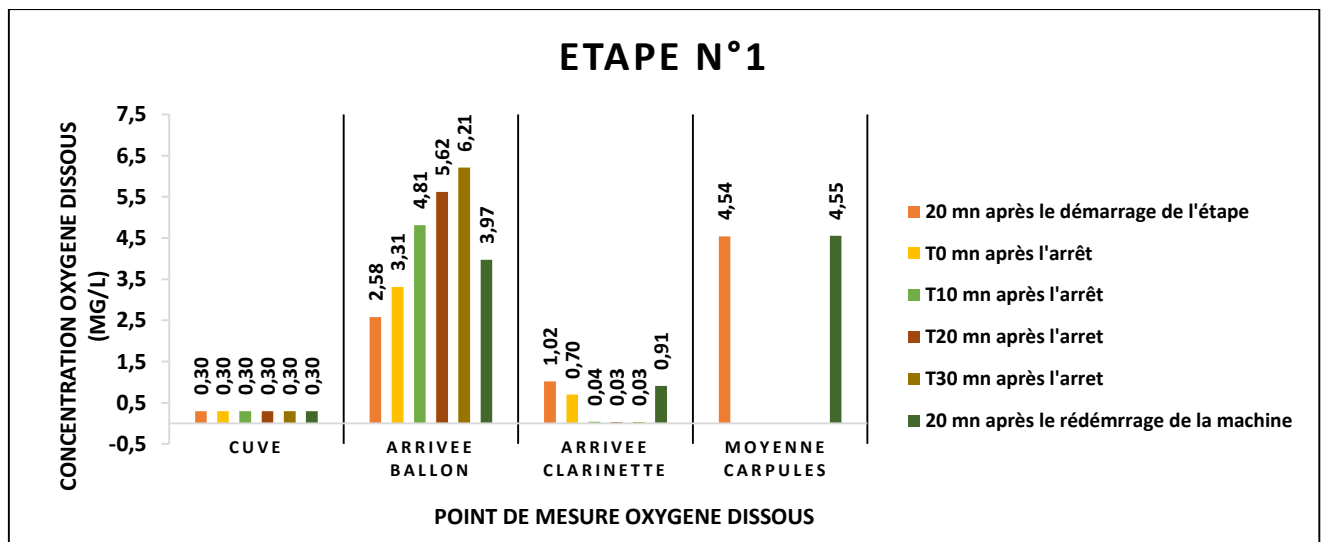


Figure 24 Suivi des concentrations d'oxygène dissous Etape N°1

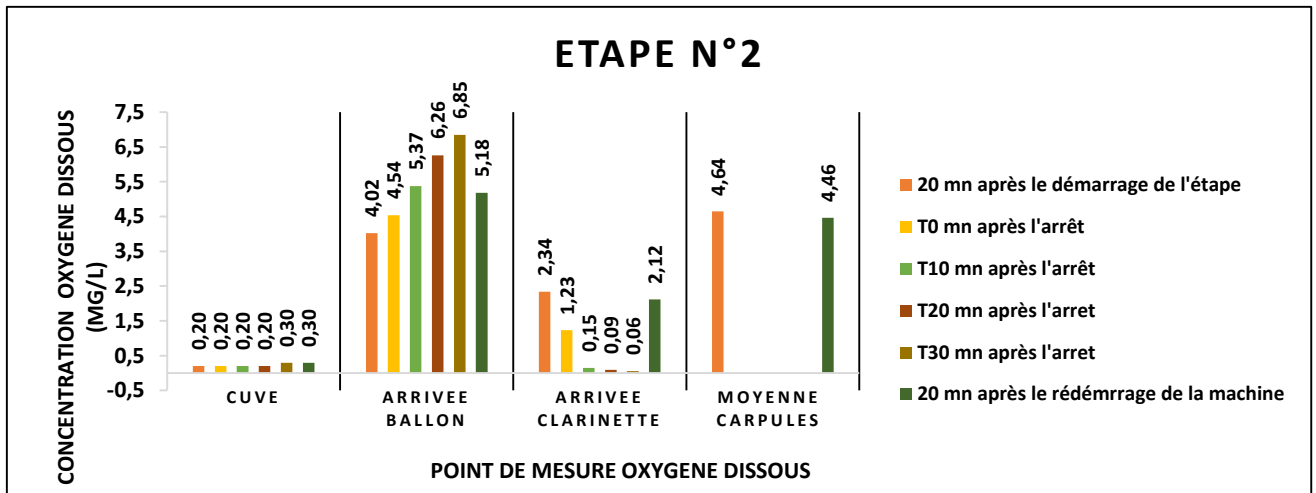


Figure 25 Suivi des concentrations d'oxygène dissous Etape N°2

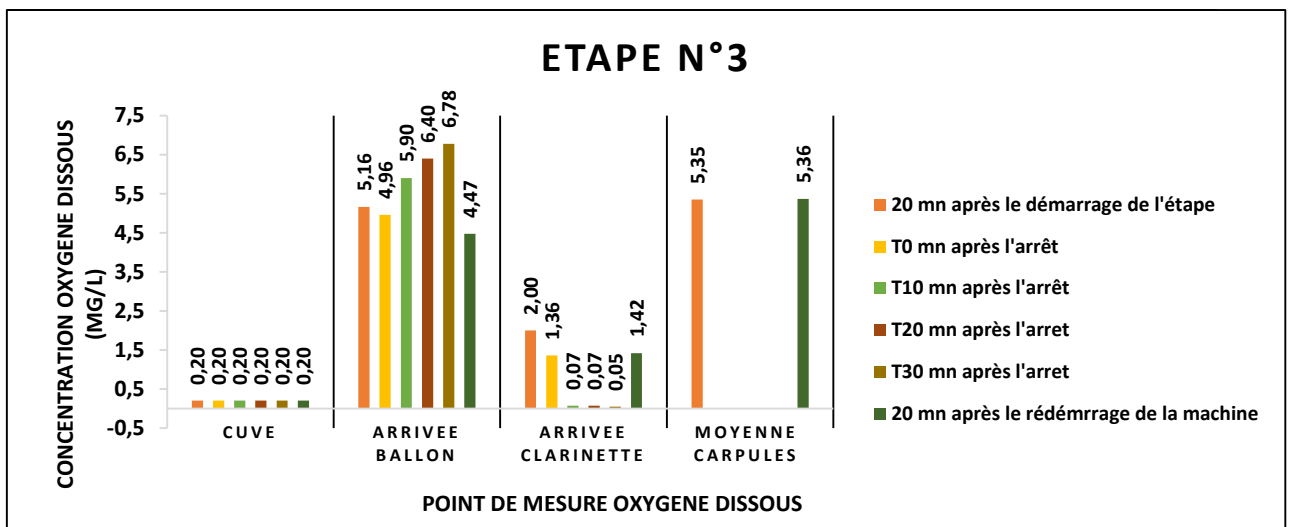


Figure 26 Suivi des concentrations d'oxygène dissous Etape N°3

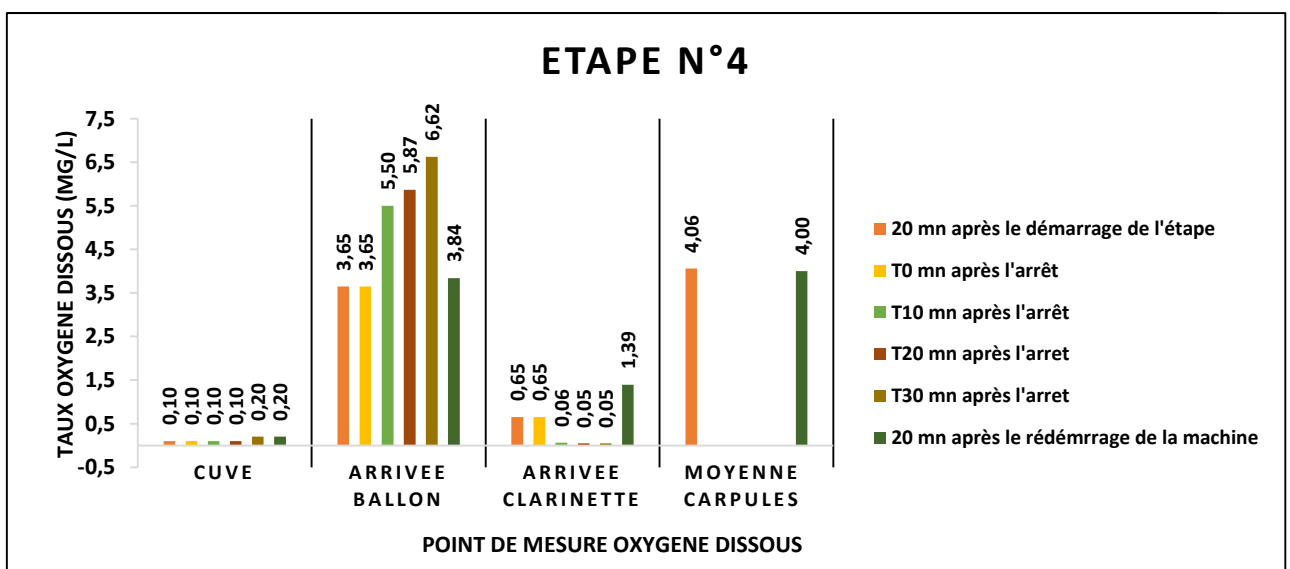


Figure 27 Suivi des concentrations d'oxygène dissous Etape N°4

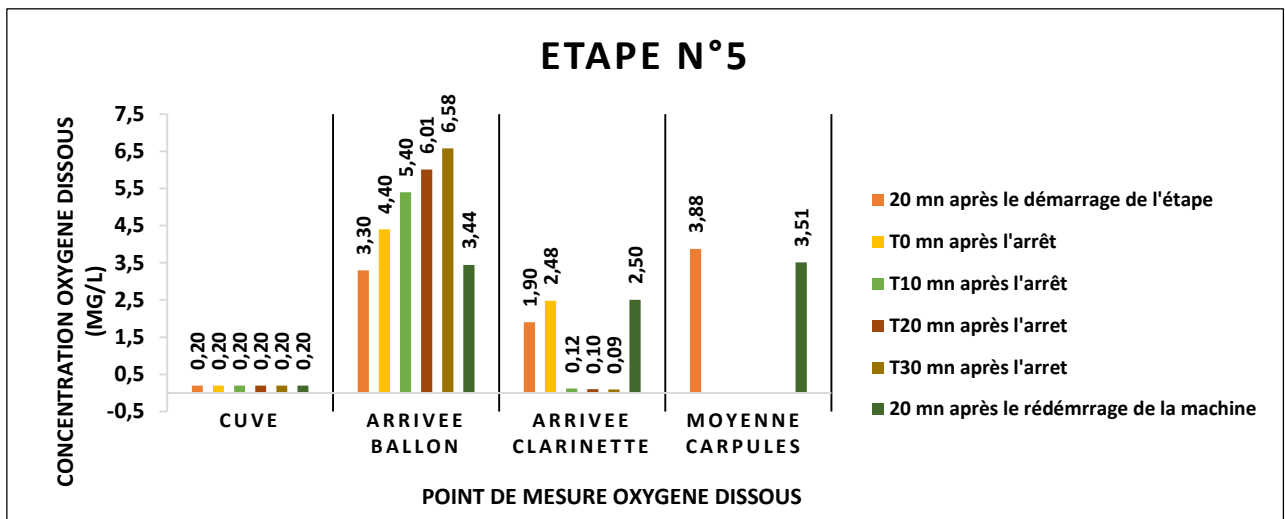


Figure 28 Suivi des concentrations d'oxygène dissous Etape N°5

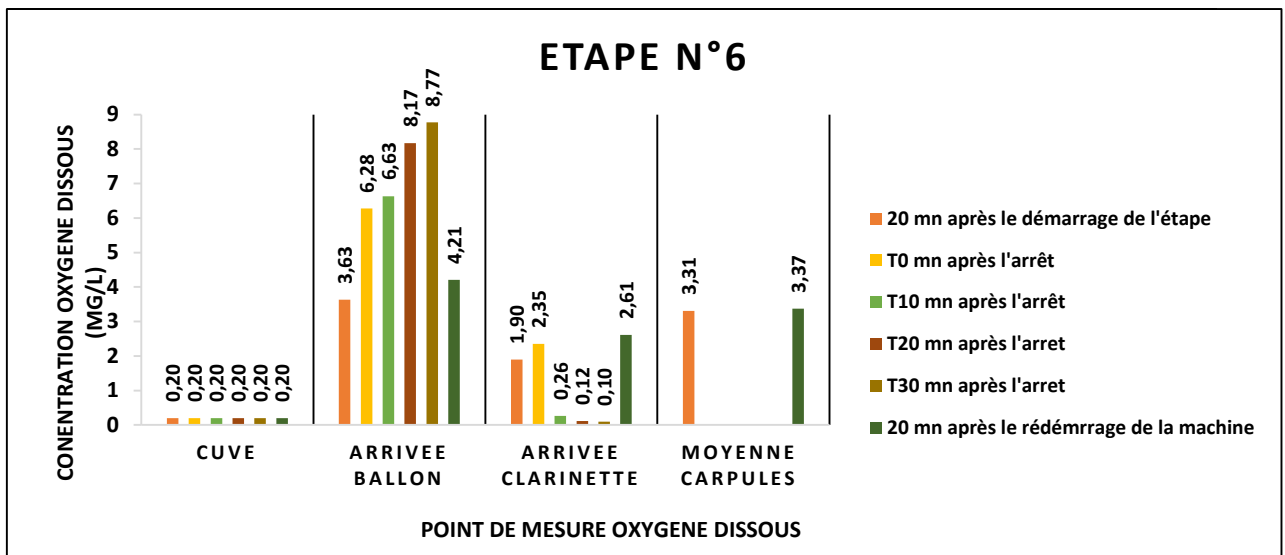


Figure 29 Suivi des concentrations d'oxygène dissous Etape N°6

Les résultats de la mesure de l'oxygène dissous sont similaires pour les six étapes de l'étude.

Au niveau de la cuve (Point de mesure N°1), la concentration d'oxygène dissous varie entre 0,20 et 0,30 mg/l au cours des étapes N°1, N°2 et N°3. Elle est autour de 0,10 à 0,20 mg/l pour les étapes N°4, N°5 et N°6. Les étapes N5 et N°6 se caractérisent par une mise en dépression de la cuve.

Au niveau de l'arrivée produit du ballon tampon (Point de mesure N°2), la concentration d'oxygène dissous est la plus élevée. Il y a une forte augmentation d'oxygène dissous dans le produit entre la cuve et l'arrivée produit du ballon tampon pour toutes les étapes de l'étude.

Cette augmentation est probablement due à une reprise d'oxygène par le produit à travers les composants de la ligne. Les composants incriminés sont les tuyaux en silicone, les carters des filtres produits en polypropylène et les connecteurs aseptiques à base de polycarbonate. Dans la littérature, les tuyaux silicone sont reconnus hautement perméables à l'oxygène et constituent la principale cible incriminée.

La concentration d'oxygène dissous augmente également au cours des arrêts de la machine. Une baisse de la concentration est constatée lors de la mesure effectuée 20 minutes après le redémarrage de la machine.

Au Point d'arrivée du produit à la clarinette (Point de mesure N°4), la concentration d'oxygène dissous est inférieure à celle de l'arrivée produit du ballon tampon. Au niveau de ce point, l'oxygène dissous peut à la fois être éliminé par le nappage d'azote du ballon tampon et l'action du filtre dégazant.

En outre, une baisse de la concentration d'oxygène dissous est observée au cours de l'arrêt de la machine. Cette diminution s'explique probablement par l'effet du filtre dégazant qui continue à fonctionner au cours des arrêts de la machine.

Cependant, les concentrations d'oxygène dissous obtenues avec un filtre dégazant avec carter classique sont quasiment identiques à celles obtenues avec le filtre dégazant à carter optimisé.

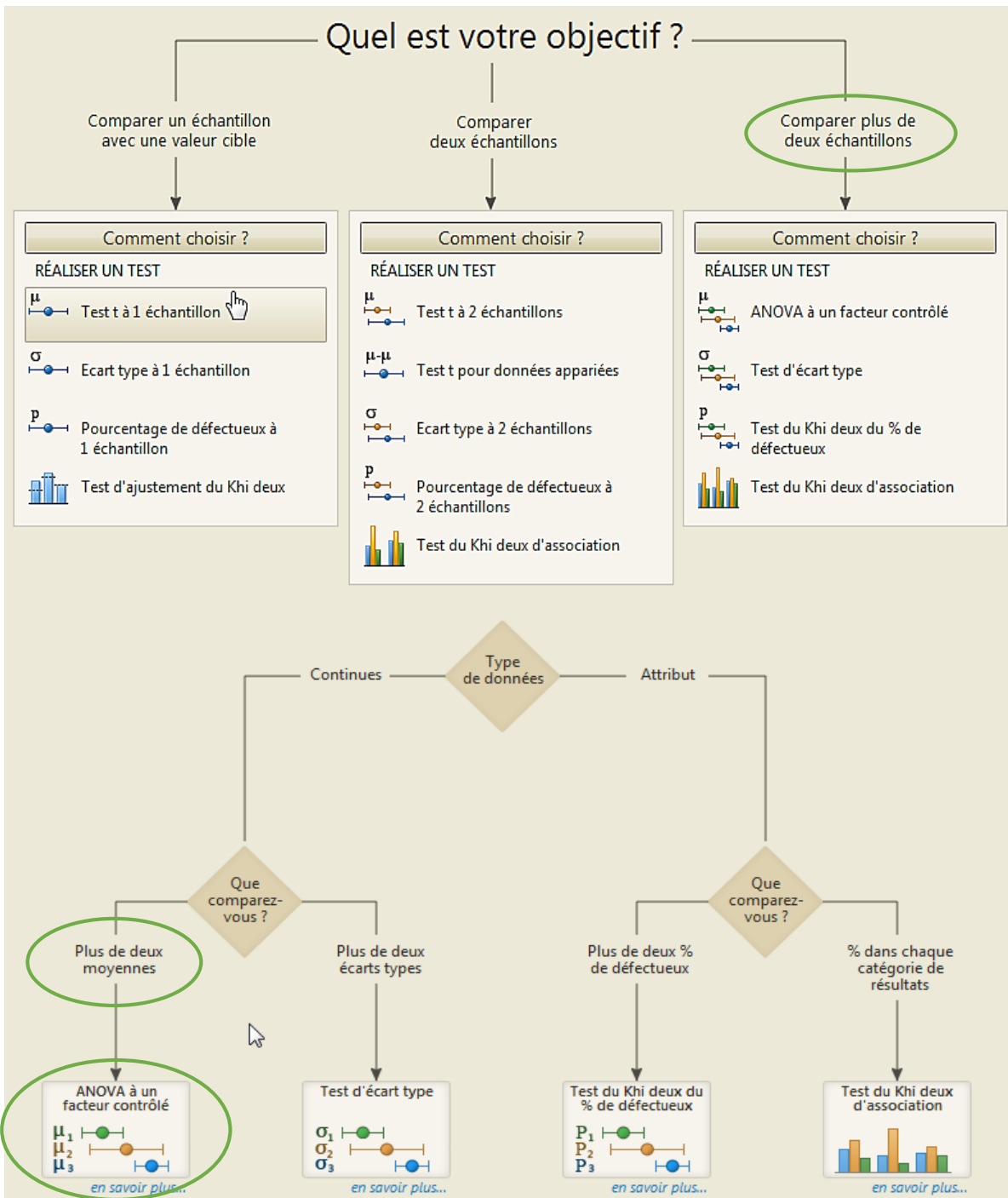
Il en est de même des résultats obtenus avec un filtre dégazant versus deux filtres dégazants.

En ce qui concerne les carpules (points de mesure N°5, N°6, N°7, N°8 et N°9), la concentration d'oxygène dissous est supérieure à celle de l'arrivée produit de la clarinette. Il y a une

importante reprise d'oxygène par le produit entre la clarinette et les carpules. L'oxygène provient probablement du flux laminaire et sa reprise par le produit est également favorisée par la turbulence qui règne dans les carpules au cours du remplissage.

De même, la concentration d'oxygène dissous dans les carpules produites « 20 minutes après le démarrage de l'étape » est presque identique à celle des carpules remplies « 20 minutes après le redémarrage de la machine » pour toutes les étapes de l'étude. Les résultats sont similaires entre les 6 étapes.

Les données d'oxygène dissous dans les carpules (points de mesure N°5, N°6, N°7, N°8 et N°9) sont analysées statistiquement à l'aide de l'outil MINITAB. MINITAB préconise l'utilisation d'une ANOVA à un facteur contrôlé sur les données d'oxygène dissous (voir figure 30).



**Figure 30** Choix du test statistique applicable aux données du dosage d'oxygène des carpules

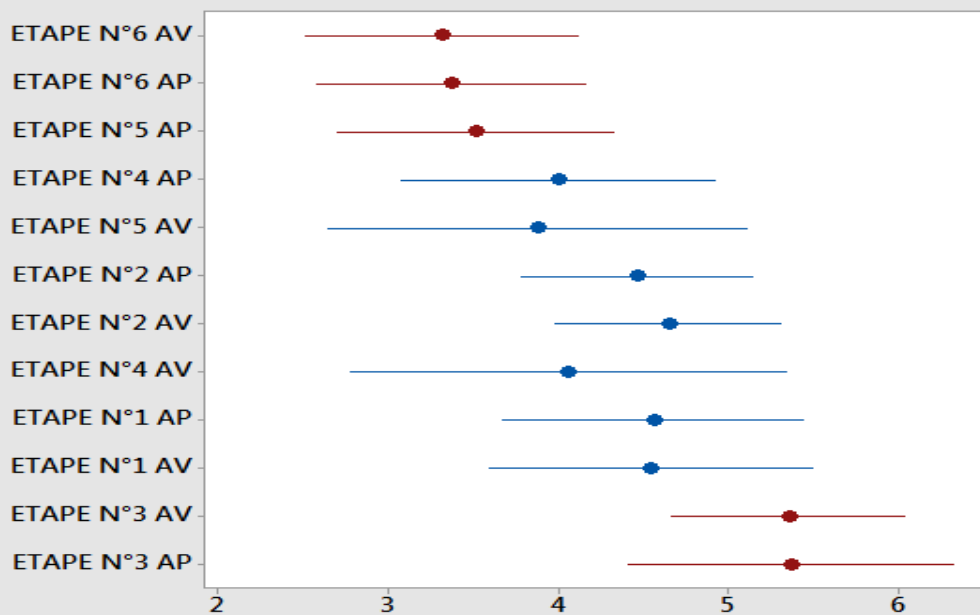
Les résultats du test d'ANOVA à un facteur contrôlé (numéro des étapes avec séparation des groupes avant et après arrêt machine en fonction de la concentration moyenne d'oxygène dissous) sont présentés sur la figure ci-dessous :



| Echantillon  | Effectif d'échantillon | Statistiques |            |                                   |
|--------------|------------------------|--------------|------------|-----------------------------------|
|              |                        | Moyenne      | Ecart Type | IC individuel à 95 % pour la moy. |
| ETAPE N°1 AV | 4                      | 4,5425       | 0,39271    | (3,9176; 5,1674)                  |
| ETAPE N°1 AP | 5                      | 4,554        | 0,48511    | (3,9517; 5,1563)                  |
| ETAPE N°2 AV | 5                      | 4,644        | 0,31659    | (4,2509; 5,0371)                  |
| ETAPE N°2 AP | 5                      | 4,46         | 0,27276    | (4,1213; 4,7987)                  |
| ETAPE N°3 AV | 5                      | 5,348        | 0,26902    | (5,0140; 5,6820)                  |
| ETAPE N°3 AP | 5                      | 5,364        | 0,51262    | (4,7275; 6,0005)                  |
| ETAPE N°4 AV | 4                      | 4,0575       | 0,47961    | (3,2943; 4,8207)                  |
| ETAPE N°4 AP | 4                      | 4            | 0,38523    | (3,3870; 4,6130)                  |
| ETAPE N°5 AV | 4                      | 3,8775       | 0,46772    | (3,1333; 4,6217)                  |
| ETAPE N°5 AP | 4                      | 3,5125       | 0,34277    | (2,9671; 4,0579)                  |
| ETAPE N°6 AV | 4                      | 3,31         | 0,33695    | (2,7738; 3,8462)                  |
| ETAPE N°6 AP | 4                      | 3,3725       | 0,33120    | (2,8455; 3,8995)                  |

**Tableau comparatif des moyennes**

Les intervalles rouges qui ne se superposent pas sont différents.



**Quelles sont les moyennes qui diffèrent ?**

| N° | Echantillon  | Diffère de |
|----|--------------|------------|
| 1  | ETAPE N°6 AV | 11 12      |
| 2  | ETAPE N°6 AP | 11 12      |
| 3  | ETAPE N°5 AP | 11 12      |
| 4  | ETAPE N°4 AP |            |
| 5  | ETAPE N°5 AV |            |
| 6  | ETAPE N°2 AP |            |
| 7  | ETAPE N°2 AV |            |
| 8  | ETAPE N°4 AV |            |
| 9  | ETAPE N°1 AP |            |
| 10 | ETAPE N°1 AV |            |
| 11 | ETAPE N°3 AV | 1 2 3      |
| 12 | ETAPE N°3 AP | 1 2 3      |

**Figure 31 Résultats du test d'Anova à 1 facteur des données du dosage d'oxygène des carpules**

Pour un risque  $\alpha$  égal à 5 %, il est possible de conclure que les étapes N°6 (avant et après arrêt machine) et N°5 (après arrêt machine) diffèrent statistiquement de l'étape N°3 (avant et après

arrêt machine). Cette différence est probablement due à la petite taille des échantillons (4 à 5 carpules). Néanmoins, les étapes N°1, N°2, N°4 et N°5 (avant arrêt machine) ne se différencient pas des autres étapes de l'étude.

### 2.4.3.2 Suivi évolution oxygène dissous dans les carpules

Une semaine après la répartition du produit B, l'oxygène dissous est mesuré dans 4 carpules de l'étape N°6 produites après l'arrêt de la machine afin d'avoir des informations sur l'évolution de la concentration d'oxygène.

Les résultats sont présentés sur la figure ci-dessous, le reste des données se trouvent en annexe (annexe N°7).

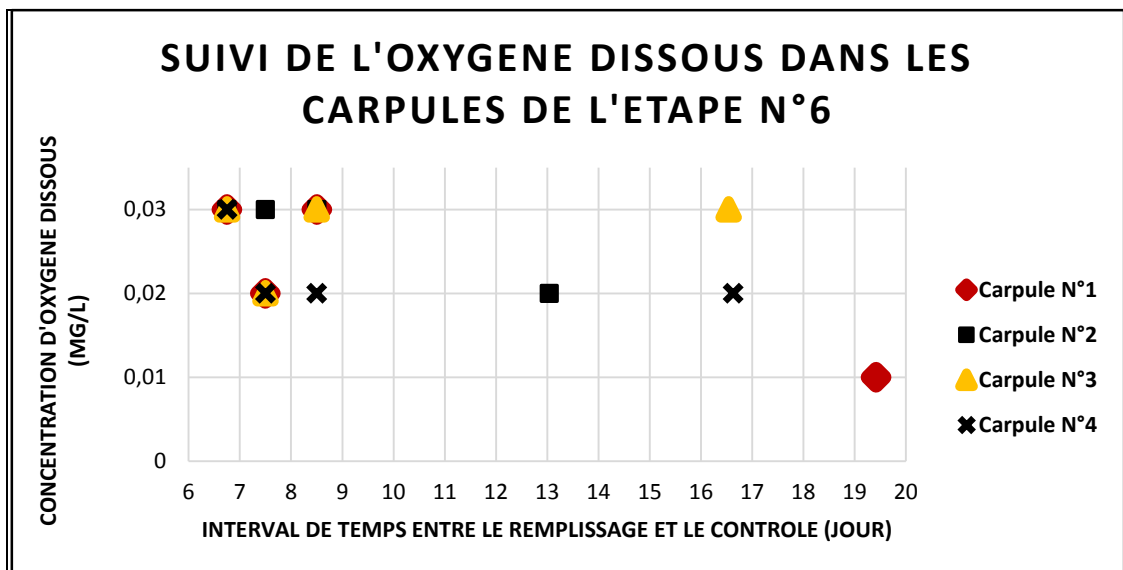


Figure 32 Suivi évolution oxygène dissous dans les carpules contenant du produit B.

On observe une baisse importante de la concentration d'oxygène dissous dans les carpules par rapport aux mesures réalisées juste après le remplissage des carpules. La concentration d'oxygène dissous dans les carpules varie entre 0,01 et 0,04 mg/l. Cette baisse est probablement liée à l'action de l'agent antioxydant présent dans le produit B.

Ces résultats ne permettent pas d'apprécier la perméabilité à l'oxygène du bouchon piston et de la capsule jointée des carpules.

En effet, l'effet de l'antioxydant masque le phénomène de reprise d'oxygène par le produit via le bouchon piston et la capsule jointée décrit dans la littérature. Pour mieux explorer la perméabilité du bouchon piston et de la capsule jointée, il aurait fallu faire une étude sans antioxydant.

Mais ces résultats permettent de savoir que la concentration d'oxygène dissous dans les carpules s'éloignent de plus en plus de la concentration saturante une semaine après la phase de répartition.

Les 4 carpules issues de l'étape N°6 sont ensuite décapsulées et exposées à l'atmosphère ambiante (Pression : 1 bar et température :  $22^{\circ}\text{C} \pm 2$ ) afin de déterminer la solubilité de l'oxygène dans le produit B.

Les résultats sont sur la figure ci-dessous, le reste des données est en annexe (annexe N°8).

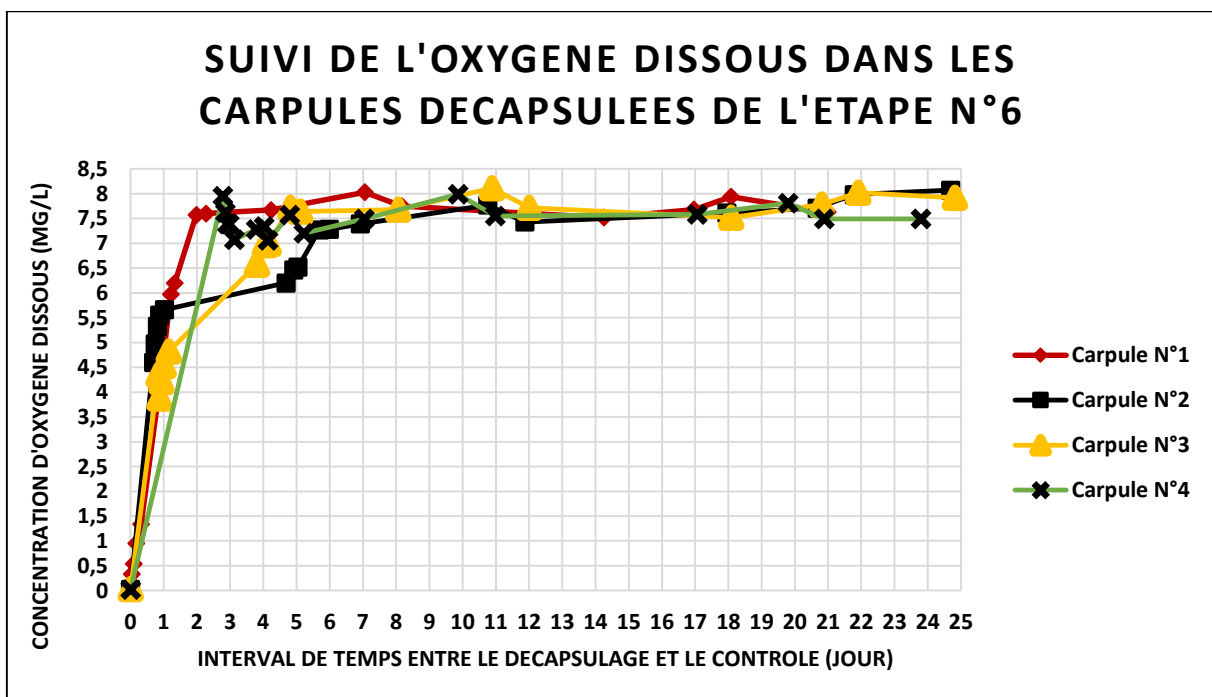


Figure 33 Détermination de la solubilité de l'oxygène dans le produit B

La concentration d'oxygène dissous augmente rapidement pendant les deux premiers jours d'exposition (voir capsule N°1 qui a été étroitement contrôlée après décapsulation : 0,01 mg/l à 7,57 mg/l). Le plateau est atteint entre le deuxième et le cinquième jour (voir les capsules N°1, N°2, N°3 et N°4) avec des faibles variations de la concentration en oxygène dissous (augmentation et diminution).

Les mesures d'oxygène dissous sont arrêtées suite à la coloration rosâtre des capsules. Selon la pharmacopée américaine (USP), cette coloration rosâtre est non conforme et correspond à la dégradation du principe actif du produit B par l'oxygène.

La solubilité de l'oxygène dissous dans le produit B est d'environ 8,07 mg/l à  $22^{\circ}\text{C} \pm 2$  et 1 bar (voir capsule N°2). La concentration moyenne d'oxygène dissous dans les capsules est environ de 41 à 66 % (3,31 mg/l étape N°6 avant arrêt et 5,36 mg/l étape N°3 après arrêt) de la solubilité de l'oxygène dans le produit B. La saturation en oxygène qui peut être à l'origine des bulles n'est pas à atteinte dans les capsules.

Comme vu précédemment, le procédé de fabrication et de répartition du produit B est sous une atmosphère saturée en azote (voir tableau 15). Il y a des fortes chances que le produit B atteigne sa solubilité en azote le long de la ligne de répartition. Dans les capsules, le produit B subit probablement une baisse de pression (par rapport à la pression du circuit de remplissage) qui peut entraîner le dégazage de l'azote dissous et donc la formation des bulles.

## **2.5 CONCLUSION ÉTUDE SUR LE PRODUIT B**

L'étape N°2 est la meilleure étape de l'étude lorsqu'on prend en compte les observations sur l'aspect des capsules après le remplissage, les résultats du suivi de l'évolution des microbulles avec « effet champagne » et les résultats du contrôle des bulles. Cette étape se caractérise par l'augmentation de la surface de la membrane de dégazage en utilisant deux filtres dégazants.

Les résultats du dosage de l'oxygène dissous sont similaires pour les 6 étapes de l'étude. Une forte augmentation de la concentration d'oxygène dissous est observée entre la cuve produit (point de mesure N°1) et l'arrivée produit du ballon tampon (point de mesure N°2). Elle baisse ensuite au niveau de l'arrivée produit de la clarinette (points de mesure N°4) puis remonte dans les cartouches (points de mesure N°5, N°6, N°7, N°8 et N°9).

La mise en dépression de la cuve et l'augmentation de la surface de la membrane de dégazage ne modifient pas les concentrations d'oxygène dissous.

L'utilisation de deux filtres dégazants pourrait donc être la solution aux problèmes des bulles de gaz et des microbulles avec effet champagne du produit B. Ce procédé de répartition pourra par la suite être appliqué à d'autres produits qui ont un problème similaire. Des essais de validation devront être réalisés avant de généraliser l'utilisation de ce procédé.

**THESE SOUTENUE PAR** : Fatoumata Binta BARRY

**TITRE** : PROBLÉMATIQUE DES BULLES DE GAZ DANS LES SOLUTIONS INJECTABLES

## **CONCLUSION**

Cette thèse est le fruit d'expériences réalisées au sein du laboratoire Récipharm Monts dans le but de résoudre la problématique des bulles de gaz dans les carpules. La formation des microbulles avec effet champagne fait partie intégrante de la problématique des bulles de gaz dans les carpules.

Les gaz dissous étant à l'origine des microbulles et des bulles, il a été décidé de réaliser des essais visant à les éliminer en utilisant des méthodes de dégazification.

Les essais effectués sur l'eau p.p.i. dans un premier temps, étaient axés sur les paramètres de répartition qui semblent le mieux agir sur les gaz dissous. Ces paramètres sont : la pression de la cuve produit, la surface de la membrane de dégazage et la vitesse de remplissage des carpules. Les résultats de l'étude sur l'eau p.p.i. montrent que la mise en dépression de la cuve et l'augmentation de la surface de la membrane permettent de réduire de manière statistiquement significative le pourcentage de carpules avec bulles par rapport au procédé de référence (procédé produit B). Le procédé de répartition du produit B (procédé de référence) est celui qui génère le plus de microbulles avec « effet champagne ».

Suite aux résultats prometteurs des essais sur l'eau p.p.i., d'autres essais ont été faits sur le produit B qui est le plus impacté par la problématique des bulles de gaz. Ces essais étaient focalisés sur les paramètres de répartition qui ont permis de baisser la formation des bulles au cours des essais sur l'eau p.p.i..

En vue d'identifier le gaz qui est à l'origine de la formation des bulles, l'oxygène dissous est suivi tout au long de ces essais aux points qui semblent les plus critiques. De plus, l'impact des arrêts de la ligne carpules sur la concentration d'oxygène dissous est aussi étudié.

Le meilleur résultat est obtenu lorsqu'on augmente la surface de la membrane de dégazage en utilisant deux filtres dégazants. Cette évaluation prend en compte les observations sur l'aspect des carpules après le remplissage, les résultats du suivi de l'évolution des microbulles avec « effet champagne » et les résultats du contrôle des bulles.

La mise en dépression de la cuve et l'utilisation d'un filtre dégazant contenu dans un carter optimisé donnent également des bons résultats par rapport au procédé de répartition de référence (procédé de répartition du produit B).

Les résultats du dosage de l'oxygène dissous sont similaires pour les 6 étapes de l'étude. La mise en dépression de la cuve et l'augmentation de la surface de la membrane de dégazage ne modifient donc pas les concentrations d'oxygène dissous.

La concentration d'oxygène dissous dans les carpules est inférieure à la concentration saturante (solubilité) de l'oxygène dans le produit B. En effet, les bulles de gaz se forment lorsque le produit atteint sa concentration saturante en gaz.

L'azote pourrait donc être le gaz qui est à l'origine de la formation bulle car le procédé de répartition du produit B est sous une atmosphère saturée en azote.

De nouveaux essais sont envisagés sur le produit B afin de confirmer les résultats de la première étude. Au cours de ces essais, des modifications techniques sont planifiées sur la ligne carpules afin de réduire la reprise d'oxygène par le produit au cours de la répartition. Ces modifications techniques consistent à remplacer les tuyaux silicone par des tuyaux PharmaPure® qui sont moins perméables à l'oxygène (voir annexes N°9 et N°10). La perméabilité des tuyaux silicone (silicone vulcanisé au platine) est de  $5000\text{--}8000 \text{ (cm}^3\text{.cm) / (s.cm}^2\text{.cmHg.10}^{-10}\text{)}$ . Les tuyaux

PharmaPure® (à base de polypropylène) ont une perméabilité à l'oxygène de 200 (cm<sup>3</sup>.cm) / (s.cm<sup>2</sup>.cmHg.10<sup>-10</sup>)(21).

Les filtres produit "Kleenpak™ Nova Capsule avec membrane de Fluorodyne® II DFL " (Surface filtrante : 5500 cm<sup>2</sup> ; 10 pouces) seront substitués par des filtres juniors avec membrane de Fluorodyne® II DFL (Surface filtrante : 1900 cm<sup>2</sup> ; inférieure à 5 pouces). Ces filtres juniors seront insérés dans des carters en acier inoxydable (voir annexe N°9). Cette modification technique permet d'installer les deux filtres produit dans la zone de classe A et améliore ainsi la qualité du produit. Elle pourrait également réduire la perte de produit liée à la taille des filtres produit. La liaison des deux filtres produit sera faite par un système de connexion en acier inoxydable.

Ces essais permettront également d'éclairer les décideurs de Récipharm Monts et du client sur la solution à choisir pour résoudre cette problématique des bulles en intégrant l'aspect coût-efficacité. En effet plusieurs solutions s'offrent à Récipharm Monts. Ces solutions diffèrent par leur efficacité à réduire les bulles de gaz et leur coût. Ce sont :

- L'utilisation de deux filtres dégazants, qui constitue la solution la plus efficace en termes d'élimination totale des microbulles et des bulles mais également la plus coûteuse.
- L'utilisation d'un filtre dégazant contenu dans un carter optimisé est moins efficace que la solution précédente du fait de la présence de microbulles au niveau du bouchon piston. Néanmoins, les carpules restent conformes aux exigences du client du produit B. Cette solution ne génère pas de surcout pour Récipharm car le carter optimisé a déjà été usiné.



- La mise en dépression de la cuve donne quasiment les mêmes résultats que l'utilisation d'un filtre dégazant contenu dans un carter optimisé. Elle n'entraîne pas un surcout pour l'entreprise. Elle peut être utilisée seule ou en complément des deux premières solutions proposées. Cependant, cette solution expose le produit à un risque de contamination microbiologique.

La solution qui sera choisie par Récipharm Monts pourra par la suite être appliquée à d'autres produits qui ont un problème similaire.

### VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 30/09/16

LE DOYEN

Pr. Michel SEVE

  
Pour la Présidente  
et par délégation  
Le Doyen de Pharmacie  
Pr. Michel SEVE

LE PRESIDENT DE LA THESE

Pr. Aziz BAKRI



## BIBLIOGRAPHIE

1. AFNOR. Norme ISO 11608-3: Systèmes d'injection à aiguille pour usage médical —.Exigences et méthodes d'essai —partie 3 : Conteneurs prêts à l'emploi. France : Octobre 2012
2. Pharmacopée européenne 6.3, Monographie « Eau pour préparations injectables » (01/2009:0169) pp. 4397 - 4399.
3. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Les Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments à usage humain (BPF); Février 2016; Citation le 15/08/2016; Disponible sur: [http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/sts\\_20150012\\_0001\\_p000.pdf](http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/sts_20150012_0001_p000.pdf)
4. European medicines agency. Guideline Draft on the sterilisation of the medicinal product, active substance, excipient and primary container; 11 April 2016; cited 15/08/2016 Available from : : [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2016/04/WC500204724.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/04/WC500204724.pdf)
5. [http://ansm.sante.fr/Activites/Pharmacopee/Qu-est-ce-que-la-Pharmacopee/\(offset\)/0.;](http://ansm.sante.fr/Activites/Pharmacopee/Qu-est-ce-que-la-Pharmacopee/(offset)/0.;) Citation le 15/08/2016.
6. [http://www.separel.com/en/technology/.](http://www.separel.com/en/technology/) Citation le 16/08/2016
7. L'encyclopédie des gaz, Airliquide; Citation le 16/08/2016; Disponible sur: <http://encyclopedia.airliquide.com/encyclopedia.asp?LanguageID=2&GasID=5#GeneralData>
8. Dr Shawn Kinney, Hyaluron. A better fill for prefilled syringes: application and advantage of bubble free filling for today's parenteral products. Contract manufacturing ONdrugDelivery Ltd; 2007; citation le 16/08/2016; Disponible sur: [http://www.ondrugdelivery.com/publications/Prefilled\\_syringes\\_%202007.pdf](http://www.ondrugdelivery.com/publications/Prefilled_syringes_%202007.pdf)
9. Ian B. Butler, Martin A. A. Schoonen. Removal of dissolved oxygen from water: a comparison of four common techniques; Published in TALANTA, 9 March 1994 Vol. 41, No. 2, pp. 211-215.
10. [https://fr.wikipedia.org/wiki/Loi\\_de\\_Henry](https://fr.wikipedia.org/wiki/Loi_de_Henry). Citation 16/08/2016
11. C. Vigneault1, B. Panneton1. A method for measuring gas solubility. Canadian Agricultural Engineering. 26 August 1993;
12. <http://www.southtektalk.com/2010/04/nitrogen-uses-in-wine-industry.html>. Citation : 17/08/2016
13. Chloé PIERSON. Molécules sensibles a l'oxygène : étude et optimisation des procédés d'inertage. applications aux seringues pré-remplies. 2009. Citation 16/08/2016. Disponible sur: <http://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00592336>
14. [http://www.lindegas.fr/fr/processes/inerting\\_purging\\_and\\_blanketing/sparging/index.html](http://www.lindegas.fr/fr/processes/inerting_purging_and_blanketing/sparging/index.html). Citation 16/08/2016
15. Harshal Kanubhai TRIVEDI, Mukesh C. Patel. A Stability Indicating Method for the Determination of the Antioxidant Sodium Bisulfite in Pharmaceutical Formulation by RP-HPLC Technique. Published on Sci. Pharm. 2011; 79: 909–920. Citation 16/08/2016. Available on: <http://dx.doi.org/10.3797/scipharm.1104-13>

16. John D. Zupanovich. Oxidation and degradation products of common oxygen scavenger. ChemTreat, Fall THE ANALYST; 2002. Cited 16/08/2016. Available on <https://www.awt.org/pub/0149322F-0C20-5CEC-AE62-1E826AF61A4C>
17. Adnan Moradian, Farid Delijani and Fateme Ekhtiary Koshky. The Effect of Different Parameters on the Efficiency of the Catalytic Reduction of Dissolved Oxygen, Thermal Power Plants. Published April 17, 2013. Cited 18/08/2016. Available on: <http://www.intechopen.com/books/thermal-power-plants-advanced-applications/the-effect-of-different-parameters-on-the-efficiency-of-the-catalytic-reduction-of-dissolved-oxygen>
18. G. F. Needham, S. G. Cummings. Optimization of Oxygen Headspace During Aseptic Vial Filling. American Association of Pharmaceutical Scientists Published Meeting Abstract. 2000 collection. Cited 16/08/2016. Available on: <http://abstracts.aaps.org/SecureView/AAPSJournal/radw5tyjtok.htm>.
19. M Li<sup>1</sup>, P Chang<sup>2</sup>. Stability of epinephrine solution formulated with various bisulfite concentrations. American Association of Pharmaceutical Scientists Published Meeting Abstract. 1999 Collection. Available on: <http://abstracts.aaps.org/SecureView/AAPSJournal/radjh2x0yb5.htm>
20. A. Colas R. Malczewski K. Ulman. Silicone Tubing for Pharmaceutical Processing. Dow Corning, Life Sciences; 2004. Cited 17/08/2016; Available on: <http://www.dowcorning.com/content/publishedlit/52-1067-01.pdf>
21. [http://www.hollandapt.com/Documents/Ctrl\\_Hyperlink/Masterflex\\_Tubing\\_Formulation\\_Data\\_uid172010827091.pdf](http://www.hollandapt.com/Documents/Ctrl_Hyperlink/Masterflex_Tubing_Formulation_Data_uid172010827091.pdf). Cited 17/08/2016.
22. [http://www.faybutler.com/pdf\\_files/howhosematerials affectgas3.pdf](http://www.faybutler.com/pdf_files/howhosematerials affectgas3.pdf). Cited 17/08/2016.
23. M Li, P Chang, R Jones. Effect of oxygen permeation through rubber stoppers on the stability of an epinephrine solution. American Association of Pharmaceutical Scientists Published Meeting Abstract. 1999 Collection. Cited 17/08/2016. Available on: <http://abstracts.aaps.org/SecureView/AAPSJournal/radjh2x0yb5.htm>
24. Fukuyama, Takayuki. Evaluation Of Oxygen Ingress Into Parenteral Container Closure Systems During Storage Using A Non-destructive Oxygen Analyzer. American Association of Pharmaceutical Scientists Published Meeting Abstract 2008 Collection. Cited 17/08/2016. Available on: <http://abstracts.aaps.org/SecureView/AAPSJournal/rads302pxkj.pdf>
25. <http://www.presens.de/support/faqs/question/how-does-an-oxygen-sensor-work.html>. Cited 17/08/2016.
26. <http://www.horiba.com/application/material-property-characterization/water-analysis/water-quality-electrochemistry-instrumentation/the-story-of-ph-and-water-quality/the-story-of-do/methods-for-measuring-dissolved-oxygen-levels/>. Cited 17/08/2016.
27. Jean-Baptiste Dieval, Mélanie Veyret, Jean-Claude Vidal, Olav Aagaard, Stéphane Vidal. Validation of non-invasive measurement of Total Package Oxygen. INRA;
28. Don H. Kampbell, Steve A. Vandegrift. Analysis of Dissolved Methane, Ethane, and Ethylene in Ground Water by a Standard Gas Chromatographic Technique. Journal of Chromatographic Science, Vol 36,. May 1998.

# ANNEXES

## Liste des annexes

|  |    |
|--|----|
| <b>Annexe N° 1</b> Tableau. Observations du suivi des microbulles étude eau p.p.i. ....                      | 90 |
| <b>Annexe N°2</b> Tableau résultat suivi des microbulles étude eau p.p.i. ....                               | 91 |
| <b>Annexe N° 3</b> Tableau. Résultat suivi des microbulles étude produit B.....                              | 91 |
| <b>Annexe N° 4</b> Tableau. Observations du suivi des microbulles étude produit B .....                      | 92 |
| <b>Annexe N° 5</b> Tableau Données mesure concentration oxygène dissous étude produit B.....                 | 93 |
| <b>Annexe N° 6</b> Tableau données mesure oxygène dissous dans les carpules étude produit B .....            | 94 |
| <b>Annexe N° 7</b> Suivi évolution de l'oxygène dissous dans quatre carpules issues de l'étape N°6 .....     | 95 |
| <b>Annexe N° 8</b> Tableau Dosage d'oxygène dissous dans les carpules décapsulées contenant du produit B. 95 |    |
| <b>Annexe N° 9</b> Modifications techniques ligne carpules .....   | 96 |
| <b>Annexe N°10</b> Détail assemblage tuyaux Pharmapure®.....   | 97 |

Annexe N° 1 Tableau. Observations du suivi des microbulles étude eau p.p.i.

| Jour contrôle par rapport répartition | 1  | 4  | 5  | 6  | 7  | 8   | 12  |
|---------------------------------------|--|--|--|--|--|---|---|
| N° Etape                              | Observations   | Observations   | Observations   | Observations   | Observations   | Observations  | Observations  |
| 1                                     | 41 carpules avec légères μbulles au niveau du bouchon piston.<br><br>9 carpules avec légères μbulles au niveau du corps "effet champagne". | 12 carpules avec une bulle au niveau du corps.<br><br>38 carpules avec de légères μbulles au niveau du bouchon piston.                         | 1 carpule sans bulle et μbulle.<br><br>24 carpules avec μbulles au niveau du bouchon piston.<br><br>25 carpules avec bulles et μbulles au niveau du corps : presque : "effet champagne". | 1 carpule sans bulle et μbulle.<br><br>17 carpules avec μbulles au niveau du bouchon piston.<br><br>32 carpules avec bulles et μbulles au niveau du corps presque : "effet champagne". | 1 carpule sans bulle et μbulle.<br><br>10 carpules avec μbulles au niveau du bouchon piston.<br><br>39 carpules avec bulles et μbulles au niveau du corps presque "effet champagne". | 1 carpule sans bulle et μbulle.<br><br>8 carpules avec μbulles au niveau du bouchon piston.<br><br>41 carpules avec bulles et μbulles sur le corps "effet champagne". | 9 carpules avec μbulles au niveau du bouchon piston.<br><br>41 carpules avec bulles et μbulles au niveau du corps "effet champagne".          |
| 2                                     | Toutes les carpules ont de légères bulles au niveau du bouchon piston.   | 47 carpules avec bulles au niveau du bouchon piston.<br><br>3 carpules avec bulle (1 bulle) au niveau du corps.                                | 47 carpules avec bulles au niveau du bouchon piston.<br><br>3 carpules avec bulle (1 bulle) au niveau du corps.  | 45 carpules avec bulles au niveau du bouchon piston.<br><br>5 carpules avec bulle (1 bulle) au niveau du corps.  | 43 carpules avec bulles au niveau du piston.<br><br>7<br>carpules avec bulles au niveau du corps.  | 7 carpules avec bulles au niveau du corps.<br><br>43 carpules avec bulles au niveau du piston   | 8 carpules avec bulles au niveau du corps.<br><br>42 carpules avec bulles au niveau du bouchon piston   |
| 5                                     | Toutes les carpules ont des légères bulles au niveau du bouchon piston.  | 45 carpules sans bulle et μbulle.<br><br>1 carpule avec 1 bulle au niveau du corps.<br><br>4 carpules avec bulles au niveau du bouchon piston. | 45 carpules sans bulle et μbulle.<br><br>3 carpules avec bulle (1 bulle) au niveau du corps.<br><br>3 carpules avec bulles au niveau du bouchon piston.                                  | 45 carpules sans bulle et μbulle au niveau du bouchon piston.<br><br>2 carpules avec bulle (1 bulle) au niveau du corps.<br><br>3 carpules avec μbulles au niveau du bouchon piston    | 45 carpules sans bulle et μbulle.<br><br>3 carpules avec bulles au niveau du bouchon piston.<br><br>2 carpules avec bulles au niveau du corps  | 46 carpules sans bulle et μbulle.<br><br>2 carpules avec bulles au niveau du corps.<br><br>2 carpules avec μbulles au niveau du bouchon piston                        | 2 carpules avec bulles au niveau du corps.<br><br>2 carpules avec bulles au niveau du bouchon piston.<br><br>46 carpules sans bulle et μbulle |
| 6                                     | Aucune bulle et μbulle.  | Aucune bulle et μbulle.  | Aucune bulle et μbulle.  | Aucune bulle et μbulle.  | Aucune bulle et μbulle.  | Aucune bulle et μbulle.   | Aucune bulle et μbulle.   |
| 7                                     | Légères μbulles au niveau du bouchon piston sur quelques carpules mais pas d'effet champagne   | 2 carpules avec petites bulles au niveau du piston.<br><br>Légères microbulles au niveau du bouchon piston sur quelques carpules.              | 48 carpules sans μbulle et bulle.<br><br>2 carpules avec μbulles au niveau du piston.  | 47 carpules sans μbulle et bulle.<br><br>3 carpules avec μbulles légères au niveau du corps et du bouchon piston : presque "effet champagne".  | 46 carpules sans bulle et μbulle.<br><br>4 carpules avec légères bulles au niveau du bouchon piston  | 1 carpule avec μbulles au niveau du bouchon piston.<br><br>4 carpules avec bulles au niveau du corps.<br><br>45 carpules sans bulle et μbulle                         | 46 carpules sans bulle et μbulle<br><br>4 carpules avec bulles et μbulles au niveau du corps : presque "effet champagne".                     |
| 8                                     | 1 carpule avec une bulle au niveau du bouchon piston.<br><br>49 carpules avec petites bulles au niveau du bouchon piston.                  | 48 carpules avec une bulle au niveau du bouchon piston.<br><br>2 carpules sans bulle et μbulle.  | 49 carpules avec une bulle au niveau du bouchon piston.<br><br>1 carpule sans bulle et μbulle  | 44 carpules avec une bulle au niveau du bouchon piston.<br><br>1 carpule sans bulles et μbulles.<br><br>5 carpules avec bulle au niveau du corps.                                      | 1 carpule sans bulle et μbulle.<br><br>44 carpules avec bulle au niveau du bouchon piston.<br><br>5 carpules avec bulles au niveau du corps  | 6 carpules avec bulles et μbulles : presque "effet champagne".<br><br>43 carpules avec bulle au niveau du bouchon piston.<br><br>1 carpule sans bulle et μbulle       | 1 carpule sans bulle et μbulle.<br><br>10 carpules avec bulle au niveau du corps.<br><br>39 carpules avec bulle au niveau du bouchon piston   |

*Annexe N°2 Tableau résultat suivi des microbulles étude eau p.p.i.*

| <b>Jour contrôle par rapport répartition</b> | <b>1</b>         | <b>4</b>         | <b>5</b>         | <b>6</b>         | <b>7</b>         | <b>8</b>         | <b>12</b>        |
|--|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| <b>N° Etape</b>                              | <b>% μbulles</b> | <b>% μbulles</b> | <b>% μbulles</b> | <b>% μbulles</b> | <b>% μbulles</b> | <b>% μbulles</b> | <b>% μbulles</b> |
| 1  | 18,00            | 0,00             | 50,00            | 64,00            | 78,00            | 82,00            | 82,00            |
| 2  | 0,00             | 0,00             | 0,00             | 0,00             | 0,00             | 0,00             | 0,00             |
| 5  | 0,00             | 0,00             | 0,00             | 0,00             | 0,00             | 0,00             | 0,00             |
| 6  | 0,00             | 0,00             | 0,00             | 0,00             | 0,00             | 0,00             | 0,00             |
| 7  | 0,00             | 0,00             | 0,00             | 6,00             | 0,00             | 0,00             | 8,00             |
| 8  | 0,00             | 0,00             | 0,00             | 0,00             | 0,00             | 12,00            | 0,00             |

*Annexe N° 3 Tableau. Résultat suivi des microbulles étude produit B*

| <b>Jour contrôle par rapport répartition</b> | <b>1</b>         | <b>2</b>         | <b>3</b>         | <b>6</b>         | <b>7</b>         | <b>8</b>         | <b>9</b>         |
|--|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| <b>N° Etape</b>                              | <b>% μbulles</b> | <b>% μbulles</b> | <b>% μbulles</b> | <b>% μbulles</b> | <b>% μbulles</b> | <b>% μbulles</b> | <b>% μbulles</b> |
| 1  | 50,00            | 72,00            | 68,00            | 64,00            | 54,00            | 0,00             | 0,00             |
| 2  | 0,00             | 0,00             | 0,00             | 0,00             | 0,00             | 0,00             | 0,00             |
| 3  | 0,00             | 0,00             | 0,00             | 0,00             | 0,00             | 0,00             | 0,00             |
| 4  | 0,00             | 0,00             | 0,00             | 0,00             | 0,00             | 0,00             | 0,00             |
| 5  | 0,00             | 0,00             | 0,00             | 0,00             | 0,00             | 0,00             | 0,00             |
| 6  | 0,00             | 0,00             | 0,00             | 0,00             | 0,00             | 0,00             | 0,00             |

**Annexe N° 4 Tableau. Observations du suivi des microbulles étude produit B**

| <b>JOUR<br/>CONTROLE PAR<br/>RAPPORT DATE<br/>REPARTITION</b> | <b>1</b>   | <b>2</b>   | <b>3</b>   | <b>6</b>  | <b>7</b>  | <b>8</b>   | <b>9</b>   |
|---|--|--|--|---|---|--|--|
| <b>N° ETAPE</b>   | <b>OBSERVATIONS</b>  | <b>OBSERVATIONS</b>  | <b>OBSERVATIONS</b>  | <b>OBSERVATIONS</b>   | <b>OBSERVATIONS</b>   | <b>OBSERVATIONS</b>  | <b>OBSERVATIONS</b>  |
| <b>1</b>  | <b>25 carpules</b> avec légères µbulles au niveau du corps "effet champagne".<br><br><b>25 carpules</b> avec µbulles au niveau du bouchon piston | <b>36 carpules</b> avec légères µbulles au niveau du corps "effet champagne".<br><br><b>13 carpules</b> avec µbulles au niveau du bouchon piston<br><br><b>1 carpule</b> sans bulle et µbulle. | <b>34 carpules</b> avec légères µbulles au niveau du corps "effet champagne".<br><br><b>9 carpules</b> avec µbulles au niveau du bouchon piston<br><br><b>7 carpules</b> sans bulle et µbulle. | <b>32 carpules</b> avec légères µbulles au niveau du corps "effet champagne".<br><br><b>5 carpules</b> avec µbulles au niveau du bouchon piston<br><br><b>13 carpules</b> sans bulle et µbulle. | <b>27 carpules</b> avec légères µbulles au niveau du corps "effet champagne".<br><br><b>4 carpules</b> avec µbulles au niveau du bouchon piston<br><br><b>19 carpules</b> sans bulle et µbulle. | <b>21 carpules</b> avec bulles au niveau du corps.<br><br><b>4 carpules</b> avec µbulles au niveau du bouchon piston<br><br><b>25 carpules</b> sans bulle et µbulle. | <b>18 carpules</b> avec bulles au niveau du corps.<br><br><br><br><br><br><br><br><b>32 carpules</b> sans bulle et µbulle. |
| <b>2</b>  | <b>Toutes les carpules</b> n'ont aucune bulle et µbulle.   | <b>Toutes les carpules</b> n'ont aucune bulle et µbulle.   | <b>Toutes les carpules</b> n'ont aucune bulle et µbulle.   | <b>Toutes les carpules</b> n'ont aucune bulle et µbulle.  | <b>Toutes les carpules</b> n'ont aucune bulle et µbulle.  | <b>Toutes les carpules</b> n'ont aucune bulle et µbulle.   | <b>Toutes les carpules</b> n'ont aucune bulle et µbulle.   |
| <b>3</b>  | <b>Toutes les carpules</b> n'ont aucune bulle et µbulle.   | <b>Toutes les carpules</b> n'ont aucune bulle et µbulle.   | <b>Toutes les carpules</b> n'ont aucune bulle et µbulle.   | <b>Toutes les carpules</b> n'ont aucune bulle et µbulle.  | <b>Toutes les carpules</b> n'ont aucune bulle et µbulle.  | <b>Toutes les carpules</b> n'ont aucune bulle et µbulle.   | <b>Toutes les carpules</b> n'ont aucune bulle et µbulle.   |
| <b>4</b>  | <b>Toutes les carpules</b> n'ont aucune bulle et µbulle.   | <b>Toutes les carpules</b> n'ont aucune bulle et µbulle.   | <b>1 carpule</b> avec 1 bulle au niveau du corps.  | <b>1 carpule</b> avec 1 bulle au niveau du corps.   | <b>1 carpule</b> avec 1 bulle au niveau du corps.   | <b>1 carpule</b> avec 1 bulle au niveau du corps.  | <b>1 carpules</b> avec 1 bulle au niveau du corps.   |
| <b>5</b>  | <b>Toutes les carpules</b> n'ont aucune bulle et µbulle.   | <b>Toutes les carpules</b> n'ont aucune bulle et µbulle.   | <b>1 carpule</b> avec 2 bulles au niveau du corps.   | <b>1 carpule</b> avec 2 bulles au niveau du corps.  | <b>Toutes les carpules</b> n'ont aucune bulle et µbulle.  | <b>Toutes les carpules</b> n'ont aucune bulle et µbulle.   | <b>Toutes les carpules</b> n'ont aucune bulle et µbulle.   |
| <b>6</b>  | <b>Toutes les carpules</b> n'ont aucune bulle et µbulle.   | <b>2 carpules</b> avec 1 µbulle au niveau du bouchon piston  | <b>1 carpules</b> avec 1 µbulle au niveau du bouchon piston  | <b>Toutes les carpules</b> n'ont aucune bulle et µbulle.  | <b>Toutes les carpules</b> n'ont aucune bulle et µbulle.  | <b>Toutes les carpules</b> n'ont aucune bulle et µbulle.   | <b>Toutes les carpules</b> n'ont aucune bulle et µbulle.   |

**Annexe N° 5 Tableau Données mesure concentration oxygène dissous étude produit B**

| N° ETAPE   | Site de mesure |                               | 20 mn après démarrage de l'étape (mg/l) | Arrêt de la machine (mg/l)                                      |                    |                    |                    | 20 mn après redémarrage de la machine (mg/l) |
|--|----------------|-------------------------------|---|---|--------------------|--------------------|--------------------|--|
|  | Point n°       | Dénomination                  |   | T0 mn après arrêt   | T10 mn après arrêt | T20 mn après arrêt | T30 mn après arrêt |  |
| 1  | 1              | Cuve                          | 0,30                                    | 0,30  | 0,30               | 0,30               | 0,30               | 0,30   |
|  | 2              | Arrivée produit ballon tampon | 2,58                                    | 3,31  | 4,81               | 5,62               | 6,21               | 3,97   |
|  | 4              | Arrivée produit clarinette    | 1,02                                    | 0,70  | 0,04               | 0,03               | 0,03               | 0,91   |
|  | 5              | Carpules                      | 4,03                                    | NA  | NA                 | NA                 | NA                 | 3,75   |
|  | 6              |                               | 4,78                                    | NA  | NA                 | NA                 | NA                 | 4,75   |
|  | 7              |                               | 4,91                                    | NA  | NA                 | NA                 | NA                 | 4,93   |
|  | 8              |                               | 4,45                                    | NA  | NA                 | NA                 | NA                 | 4,46   |
|  | 9              |                               | Carpule vide                            | NA  | NA                 | NA                 | NA                 | NA   |
| Moyenne carpules "20 mn après démarrage de l'étape" (mg/l) |                |                               | 4,54                                    | Moyenne carpules "20 mn après redémarrage de la machine" (mg/l) |                    |                    |                    | 4,55   |
| 2  | 1              | Cuve                          | 0,20                                    | 0,20  | 0,20               | 0,20               | 0,30               | 0,30   |
|  | 2              | Arrivée produit ballon tampon | 4,02                                    | 4,54  | 5,37               | 6,26               | 6,85               | 5,18   |
|  | 4              | Arrivée produit clarinette    | 2,34                                    | 1,23  | 0,15               | 0,09               | 0,06               | 2,12   |
|  | 5              | Carpules                      | 4,76                                    | NA  | NA                 | NA                 | NA                 | 4,6  |
|  | 6              |                               | 4,26                                    | NA  | NA                 | NA                 | NA                 | 4,16   |
|  | 7              |                               | 4,37                                    | NA  | NA                 | NA                 | NA                 | 4,76   |
|  | 8              |                               | 4,82                                    | NA  | NA                 | NA                 | NA                 | 4,6  |
|  | 9              |                               | 5,01                                    | NA  | NA                 | NA                 | NA                 | 4,18   |
| Moyenne carpules "20 mn après démarrage de l'étape" (mg/l) |                |                               | 4,64                                    | Moyenne carpules "20 mn après redémarrage de la machine" (mg/l) |                    |                    |                    | 4,46   |
| 3  | 1              | Cuve                          | 0,20                                    | 0,20  | 0,20               | 0,20               | 0,20               | 0,20   |
|  | 2              | Arrivée produit ballon tampon | 5,16                                    | 4,96  | 5,90               | 6,40               | 6,78               | 4,47   |
|  | 4              | Arrivée produit clarinette    | 2,00                                    | 1,36  | 0,07               | 0,07               | 0,05               | 1,42   |
|  | 5              | Carpules                      | 5,52                                    | NA  | NA                 | NA                 | NA                 | 5,5  |
|  | 6              |                               | 5,06                                    | NA  | NA                 | NA                 | NA                 | 5,55   |
|  | 7              |                               | 5,05                                    | NA  | NA                 | NA                 | NA                 | 5,99   |
|  | 8              |                               | 5,52                                    | NA  | NA                 | NA                 | NA                 | 5,17   |
|  | 9              |                               | 5,59                                    | NA  | NA                 | NA                 | NA                 | 4,61   |
| Moyenne carpules "20 mn après démarrage de l'étape" (mg/l) |                |                               | 5,35                                    | Moyenne carpules "20 mn après redémarrage de la machine" (mg/l) |                    |                    |                    | 5,36   |
| 4  | 1              | Cuve                          | 0,10                                    | 0,10  | 0,10               | 0,10               | 0,20               | 0,20   |
|  | 2              | Arrivée produit ballon tampon | 3,65                                    | 3,65  | 5,50               | 5,87               | 6,62               | 3,84   |
|  | 4              | Arrivée produit clarinette    | 0,65                                    | 0,65  | 0,06               | 0,05               | 0,05               | 1,39   |
|  | 5              | Carpules                      | 4,68                                    | NA  | NA                 | NA                 | NA                 | 3,91   |
|  | 6              |                               | 3,68                                    | NA  | NA                 | NA                 | NA                 | 3,51   |
|  | 7              |                               | 4,19                                    | NA  | NA                 | NA                 | NA                 | 4,41   |
|  | 8              |                               | 3,68                                    | NA  | NA                 | NA                 | NA                 | 4,17   |
|  | 9              |                               | Carpule sans senseur                    | NA  | NA                 | NA                 | NA                 | Carpule sans senseur                         |
| Moyenne carpules "20 mn après démarrage de l'étape" (mg/l) |                |                               | 4,06                                    | Moyenne carpules "20 mn après redémarrage de la machine" (mg/l) |                    |                    |                    | 4,00   |
| 5  | 1              | Cuve                          | 0,20                                    | 0,20  | 0,20               | 0,20               | 0,20               | 0,20   |
|  | 2              | Arrivée produit ballon tampon | 3,30                                    | 4,40  | 5,40               | 6,01               | 6,58               | 3,44   |
|  | 4              | Arrivée produit clarinette    | 1,90                                    | 2,48  | 0,12               | 0,10               | 0,09               | 2,50   |
|  | 5              | Carpules                      | 3,85                                    | NA  | NA                 | NA                 | NA                 | 3,82   |
|  | 6              |                               | 4,28                                    | NA  | NA                 | NA                 | NA                 | 3,03   |
|  | 7              |                               | 3,23                                    | NA  | NA                 | NA                 | NA                 | 3,67   |
|  | 8              |                               | 4,15                                    | NA  | NA                 | NA                 | NA                 | 3,53   |
|  | 9              |                               | Carpule sans senseur                    | NA  | NA                 | NA                 | NA                 | Carpule sans senseur                         |
| Moyenne carpules "20 mn après démarrage de l'étape" (mg/l) |                |                               | 3,88                                    | Moyenne carpules "20 mn après redémarrage de la machine" (mg/l) |                    |                    |                    | 3,51   |
| 6  | 1              | Cuve                          | 0,20                                    | 0,20  | 0,20               | 0,20               | 0,20               | 0,20   |
|  | 2              | Arrivée produit ballon tampon | 3,63                                    | 6,28  | 6,63               | 8,17               | 8,77               | 4,21   |
|  | 4              | Arrivée produit clarinette    | 1,90                                    | 2,35  | 0,26               | 0,12               | 0,10               | 2,61   |
|  | 5              | Carpules                      | 3,47                                    | NA  | NA                 | NA                 | NA                 | 3,45   |
|  | 6              |                               | 3,54                                    | NA  | NA                 | NA                 | NA                 | 3,80   |
|  | 7              |                               | 2,81                                    | NA  | NA                 | NA                 | NA                 | 3,04   |
|  | 8              |                               | 3,42                                    | NA  | NA                 | NA                 | NA                 | 3,20   |
|  | 9              |                               | Carpule sans senseur                    | NA  | NA                 | NA                 | NA                 | Carpule sans senseur                         |
| Moyenne carpules "20 mn après démarrage de l'étape" (mg/l) |                |                               | 3,31                                    | Moyenne carpules "20 mn après redémarrage de la machine" (mg/l) |                    |                    |                    | 3,37   |



**Annexe N° 6 Tableau données mesure oxygène dissous dans les carpules étude produit B**

| CONTRÔLE DU TAUX D'OXYGENE DISSOUS DANS LES CARPULES |                         |                                       |   |
|--|-------------------------|---------------------------------------|---|
| N° ETAPE   | POINT DE MESURE         | 20 MN APRES DEMARRAGE ETAPE<br>(mg/l) | 20 MN APRES REDEMARRAGE MACHINE<br>(mg/l) |
| 1  | 5                       | 4,03                                  | 3,75                                      |
|  | 6                       | 4,78                                  | 4,75                                      |
|  | 7                       | 4,91                                  | 4,93                                      |
|  | 8                       | 4,45                                  | 4,46                                      |
|  | 9                       | Carpule vide                          | 4,88                                      |
|  | MOYENNE CARPULES (mg/l) | 4,54                                  | 4,55                                      |
|  | ECART TYPE (mg/l)       | 0,39                                  | 0,49                                      |
| COEFFICIENT DE VARIATION (%)                         | 8,65                    | 10,65                                 |   |
| 2  | 5                       | 4,76                                  | 4,60                                      |
|  | 6                       | 4,26                                  | 4,16                                      |
|  | 7                       | 4,37                                  | 4,76                                      |
|  | 8                       | 4,82                                  | 4,60                                      |
|  | 9                       | 5,01                                  | 4,18                                      |
|  | MOYENNE CARPULES (mg/l) | 4,64                                  | 4,46                                      |
|  | ECART TYPE (mg/l)       | 0,32                                  | 0,27                                      |
| COEFFICIENT DE VARIATION (%)                         | 6,82                    | 6,12                                  |   |
| 3  | 5                       | 5,52                                  | 5,50                                      |
|  | 6                       | 5,06                                  | 5,55                                      |
|  | 7                       | 5,05                                  | 5,99                                      |
|  | 8                       | 5,52                                  | 5,17                                      |
|  | 9                       | 5,59                                  | 4,61                                      |
|  | MOYENNE CARPULES (mg/l) | 5,35                                  | 5,36                                      |
|  | ECART TYPE (mg/l)       | 0,27                                  | 0,51                                      |
| COEFFICIENT DE VARIATION (%)                         | 5,03                    | 9,56                                  |   |
| 4  | 5                       | 4,68                                  | 3,91                                      |
|  | 6                       | 3,68                                  | 3,51                                      |
|  | 7                       | 4,19                                  | 4,41                                      |
|  | 8                       | 3,68                                  | 4,17                                      |
|  | 9                       | Une carpule sans pastille             | Une carpule sans pastille                 |
|  | MOYENNE CARPULES (mg/l) | 4,06                                  | 4,00                                      |
|  | ECART TYPE (mg/l)       | 0,48                                  | 0,39                                      |
| COEFFICIENT DE VARIATION (%)                         | 11,82                   | 9,63                                  |   |
| 5  | 5                       | 3,85                                  | 3,82                                      |
|  | 6                       | 4,28                                  | 3,03                                      |
|  | 7                       | 3,23                                  | 3,67                                      |
|  | 8                       | 4,15                                  | 3,53                                      |
|  | 9                       | Une carpule sans pastille             | Une carpule sans pastille                 |
|  | MOYENNE CARPULES (mg/l) | 3,88                                  | 3,51                                      |
|  | ECART TYPE (mg/l)       | 0,47                                  | 0,34                                      |
| COEFFICIENT DE VARIATION (%)                         | 12,06                   | 9,76                                  |   |
| 6  | 5                       | 3,47                                  | 3,45                                      |
|  | 6                       | 3,54                                  | 3,80                                      |
|  | 7                       | 2,81                                  | 3,04                                      |
|  | 8                       | 3,42                                  | 3,20                                      |
|  | 9                       | Une carpule sans pastille             | Une carpule sans pastille                 |
|  | MOYENNE CARPULES (mg/l) | 3,31                                  | 3,37                                      |
|  | ECART TYPE (mg/l)       | 0,25                                  | 0,25                                      |
| COEFFICIENT DE VARIATION (%)                         | 7,55                    | 7,49                                  |   |

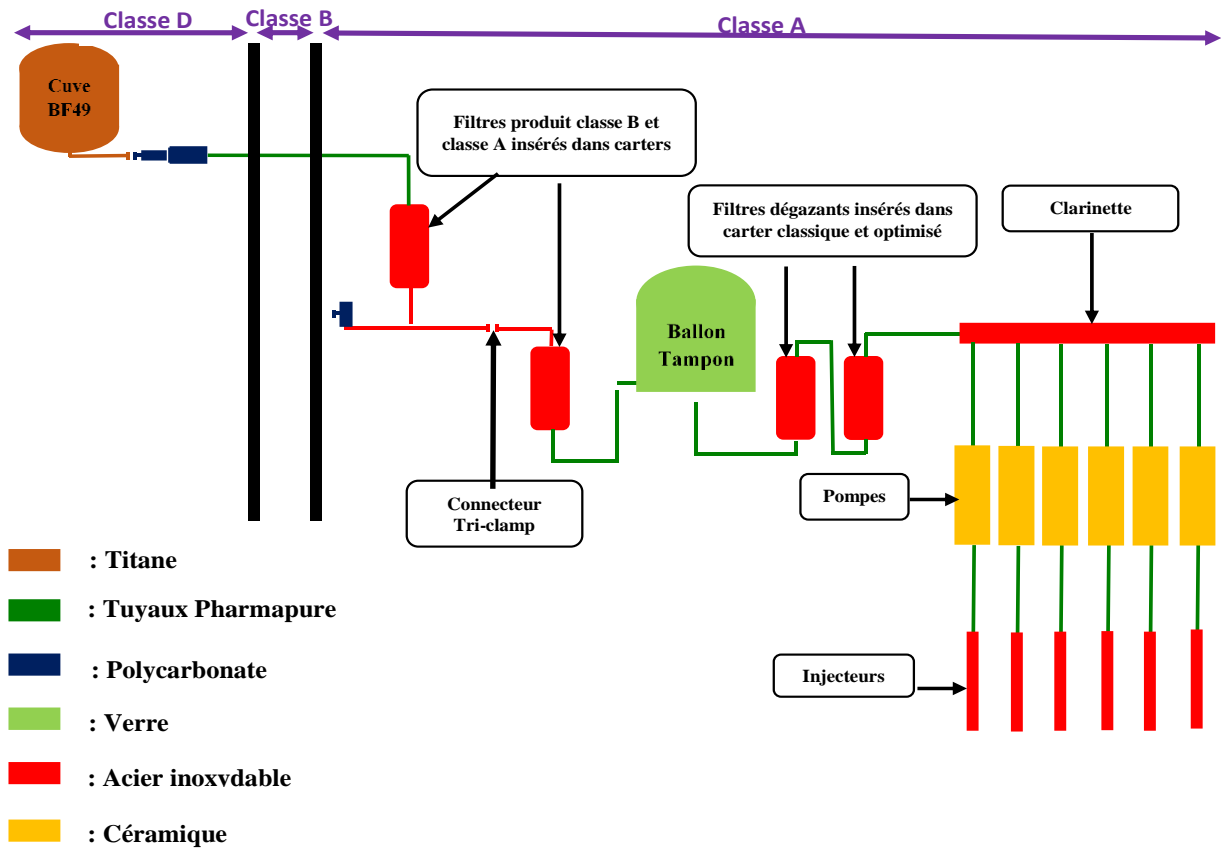
**Annexe N° 7 Suivi évolution de l'oxygène dissous dans quatre carpules issues de l'étape N°6**

| CARPULE N°1  |                      | CARPULE N°2  |                      | CARPULE N°3  |                      | CARPULE N°4  |                      |
|--|----------------------|--|----------------------|--|----------------------|--|----------------------|
| Intervalle de temps entre le remplissage et le contrôle (Jour) | Concentration (mg/l) | Intervalle de temps entre le remplissage et le contrôle (Jour) | Concentration (mg/l) | Intervalle de temps entre le remplissage et le contrôle (Jour) | Concentration (mg/l) | Intervalle de temps entre le remplissage et le contrôle (Jour) | Concentration (mg/l) |
| 7,00   | 0,03                 | 7,00   | 0,03                 | 7,00   | 0,03                 | 7,00   | 0,03                 |
| 7,50   | 0,02                 | 7,50   | 0,03                 | 7,50   | 0,02                 | 7,50   | 0,02                 |
| 8,50   | 0,03                 | 8,50   | 0,03                 | 8,50   | 0,03                 | 8,50   | 0,02                 |
| 19,00  | 0,01                 | 13,00  | 0,02                 | 17,00  | 0,03                 | 17,00  | 0,02                 |

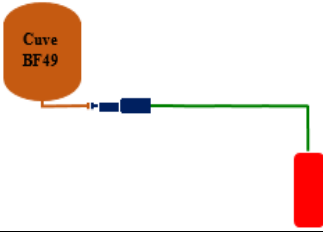
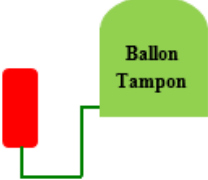
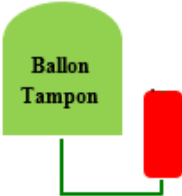
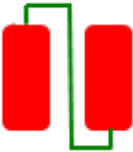

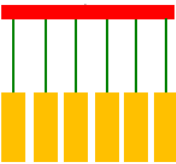
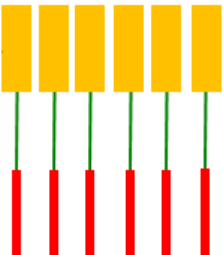
**Annexe N° 8 Tableau Dosage d'oxygène dissous dans les carpules décapsulées contenant du produit B**

| CARPULE N°1  |                      | CARPULE N°2  |                      | CARPULE N°3  |                      | CARPULE N°4  |                      |
|--|----------------------|--|----------------------|--|----------------------|--|----------------------|
| Intervalle de temps entre le décapsulage et le contrôle (Jour) | Concentration (mg/l) | Intervalle de temps entre le décapsulage et le contrôle (Jour) | Concentration (mg/l) | Intervalle de temps entre le décapsulage et le contrôle (Jour) | Concentration (mg/l) | Intervalle de temps entre le décapsulage et le contrôle (Jour) | Concentration (mg/l) |
| 0,00   | 0,01                 | 0,00   | 0,02                 | 0,00   | 0,03                 | 0,00   | 0,02                 |
| 0,04   | 0,33                 | 0,69   | 4,60                 | 0,84   | 4,35                 | 2,78   | 7,95                 |
| 0,10   | 0,54                 | 0,75   | 4,97                 | 0,87   | 3,87                 | 2,85   | 7,62                 |
| 0,17   | 0,95                 | 0,81   | 5,33                 | 0,93   | 4,21                 | 2,91   | 7,39                 |
| 0,32   | 1,34                 | 0,88   | 5,55                 | 1,00   | 4,53                 | 2,97   | 7,39                 |
| 0,97   | 4,54                 | 1,02   | 5,66                 | 1,15   | 4,82                 | 3,13   | 7,07                 |
| 1,21   | 5,97                 | 4,68   | 6,20                 | 3,80   | 6,57                 | 3,78   | 7,28                 |
| 1,33   | 6,20                 | 4,92   | 6,46                 | 4,04   | 6,96                 | 4,03   | 7,34                 |
| 1,98   | 7,57                 | 5,04   | 6,52                 | 4,16   | 6,99                 | 4,14   | 7,06                 |
| 2,28   | 7,60                 | 5,69   | 7,27                 | 4,81   | 7,72                 | 4,79   | 7,57                 |
| 4,23   | 7,67                 | 5,98   | 7,28                 | 5,11   | 7,64                 | 5,21   | 7,20                 |
| 7,05   | 8,03                 | 6,92   | 7,39                 | 8,06   | 7,68                 | 7,04   | 7,49                 |
| 8,17   | 7,75                 | 10,75  | 7,77                 | 10,89  | 8,11                 | 9,87   | 7,99                 |
| 14,25  | 7,52                 | 11,88  | 7,43                 | 12,00  | 7,72                 | 10,98  | 7,55                 |
| 16,96  | 7,68                 | 17,95  | 7,61                 | 18,08  | 7,52                 | 17,06  | 7,58                 |
| 18,08  | 7,94                 | 20,67  | 7,71                 | 20,81  | 7,78                 | 19,79  | 7,81                 |
| 20,98  | 7,63                 | 21,78  | 7,98                 | 21,91  | 8,02                 | 20,89  | 7,49                 |
| NA   | NA                   | 24,69  | 8,07                 | 24,81  | 7,92                 | 23,79  | 7,49                 |

Annexe N° 9 Modifications techniques ligne carpules



Annexe N° 10 Détail assemblage tuyaux PharmaPure®

| Tuyaux  | Localisation                                       | Type        | Illustration   | Nombre | Longueur (cm) | Diamètre interne (mm) |
|---------|--|-------------|--|--------|---------------|-----------------------|
| Produit | Cuve BF49_Filtre produit classe B                  | PharmaPure® |    | 1      | 700           | 6,40 (1/8 pouce)      |
| Produit | Filtre produit classe A_Ballon tampon              | PharmaPure® |     | 1      | 200           | 6,40 (1/8 pouce)      |
| Produit | Ballon tampon_Filtre dégazant classique            | PharmaPure® |     | 1      | 150           | 6,40 (1/8 pouce)      |
| Produit | Filtre dégazant classique-filtre dégazant optimisé | PharmaPure® |   | 1      | 50            | 6,40 (1/8 pouce)      |
| Produit | Filtre dégazant optimisé_clarinette                | PharmaPure® |  | 1      | 170           | 6,40 (1/8 pouce)      |
| Produit | Clarinette_pompes                                  | PharmaPure® |   | 6      | 25            | 4,70 pouce) (1/16     |
| Produit | Pompes_injecteurs                                  | PharmaPure® |  | 6      | 70            | 4,70 pouce) (1/16     |



# Serment de Galien

« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

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

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

**Fatoumata Binta BARRY**

**TITRE : PROBLÉMATIQUE DES BULLES DE GAZ DANS LES SOLUTIONS  
INJECTABLES**

**RÉSUMÉ**

La formation de bulles de gaz dans les solutions injectables est un problème récurrent qui génère des coûts financiers importants. L'apparition des microbulles avec effet champagne fait partie intégrante de la problématique des bulles de gaz.

Les gaz dissous étant à l'origine des microbulles et des bulles, des essais visant à les éliminer par le biais des méthodes de dégazification sont menés.

Les essais sont effectués dans un premier temps sur l'eau p.p.i.. Les résultats montrent que la mise en dépression de la cuve et l'augmentation de la surface de la membrane de dégazage permettent de réduire de manière statistiquement significative le pourcentage de carpules avec bulles par rapport au procédé de référence (procédé de répartition du produit B). Le procédé de référence est celui qui génère le plus de microbulles avec « effet champagne ».

À la suite des essais sur l'eau p.p.i., d'autres essais sont effectués sur le produit B. Les essais sur le produit B étaient focalisés sur les méthodes de dégazification qui ont eu un impact positif au cours des essais sur l'eau p.p.i..

Ces essais révèlent que le meilleur résultat est obtenu lorsqu'on augmente la surface de la membrane de dégazage en utilisant deux filtres dégazants. Cette évaluation prend en compte les observations sur l'aspect des carpules après le remplissage, les résultats du suivi de l'évolution des microbulles avec « effet champagne » et les résultats du contrôle des bulles.

La mise en dépression de la cuve et l'utilisation d'un filtre dégazant contenu dans un carter optimisé donnent également de bons résultats par rapport au procédé de répartition de référence (procédé de répartition du produit B).

**LES MOTS CLÉS :** Bulle, microbulle, carpules, gaz dissous.

**FILIERE :** Pharmacie option Industrie