



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA

CENTRO TECNOLÓGICO

DEPARTAMENTO ENGENHARIA QUÍMICA E ALIMENTOS

EQA 5611: ESTÁGIO SUPERVISIONADO EM ENGENHARIA DE ALIMENTOS

PROFESSOR ORIENTADOR: BRUNO AUGUSTO MATTAR CARCIOFI

COORDENADOR: JOSÉ MIGUEL MÜLLER

RELATÓRIO DE ESTÁGIO SUPERVISIONADO: BOCCARD

Acadêmica: Carina dos Reis e Silva

Villeurbanne, julho de 2013.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO TECNOLÓGICO
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA QUÍMICA E ENGENHARIA
DE ALIMENTOS
COORDENADORIA DE ESTÁGIO/EQA**

FICHA DE AVALIAÇÃO DE RELATÓRIO DE ESTÁGIO

1. DADOS DO ESTAGIÁRIO

Nome: Carina dos Reis e Silva
Matrícula: 07245003 Curso: Engenharia de Alimentos
Departamento : Depto. de Eng. Química e Eng. de Alimentos

1. DADOS DO ESTÁGIO

Período: 08/01/2013 a 08/07/2013; Duração: 6 meses; Horas: 750

Atividades Envolvidas:

- Revisões de P&ID;
- Redação de especificações, escopos e consulta por fornecedores de tanques, sistema de ar comprimido, válvulas e outros equipamentos;
- Acompanhamento da pré-fabricação de skids;
- Redação do descritivo operacional de um sistema de armazenamento e distribuição de água de qualidade injetável (documento utilizado como base para o projeto e a implantação do sistema de controle e automação);
- Redação de análises de riscos em sistemas de distribuição de água e vapor puro;
- Acompanhamento e suporte para testes FAT (Factory Acceptance Test) de skids e tanques.

Supervisor de Estágio na Empresa: Anne Rambaud

3. DADOS DA EMPRESA

Empresa: Sociéte Bocard
Endereço: .158 Avenue Roger Salengro - 69100
Fone: +33 4 37 28 16 32 Cidade: Villeurbanne Estado: Rhone-Alpes
Ramo de Atividade: Farmaceutico

4. AVALIAÇÃO

Conceito (00 - 10).....

Orientador da UFSC (Nome Completo): Bruno Augusto Mattar Carciofi

Assinatura do Orientador da UFSC:.....

Coordenador de Estágios: José Miguel Müller.....

Enquadramento concedido: (X) Curricular Obrigatório () Não-Obrigatório

Florianópolis, de de 201

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO TECNOLÓGICO
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA QUÍMICA E ENGENHARIA DE ALIMENTOS
COORDENADORIA DE ESTÁGIO/EQA**

**AVALIAÇÃO DO ESTÁGIO
(Para uso do Supervisor)**

1. IDENTIFICAÇÃO:

Nome: Carina dos Reis e Silva

Nº de Matrícula: 07245003

Fase: 10ª.

Curso: Engenharia de Alimentos

Coordenador de Estágio: Bruno Augusto Mattar Carciofi

Nome do Supervisor: Anne Rambaud

Local do Estágio: Boccard

Endereço: 158 Avenue Roger Salengro - 69100

Fone: +33 4 37 28 16 32 Cidade: Villeurbanne

Estado: Região Rhone-Alpes

2. AVALIAÇÃO (Nota de 01 a 10)

Conhecimentos Gerais: 8

Conhecimentos específicos: 7

Assiduidade: 9

Criatividade: 8

Responsabilidade: 9

Iniciativa: 9

Disciplina: 9

Sociabilidade: 9

Média: 8.5

Outras Observações:

.....
.....
.....
.....
.....

Data da Avaliação: .17/07/2013



A. RAMBAUD – Chef de projet

.....
Assinatura do Supervisor

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier :

Société Boccard et l'UFSC pour m'avoir permis de faire un stage pendant la période d'échange académique;

Anne RAMBAUD et Cédric POMEON, pour m'avoir permis de travailler sur le projet en toute autonomie, pour leur patience et pour m'avoir fait partager leur connaissance;

Tous les stagiaires : César RIZZATTI, Daniel MACHADO, Everson BATISTA, Louis GALLENNE, Ophélie HORTA, Valérie CHARREL, Thomas COLOMBO et Assiati BABOU ; pour leur amitié, bonne humeur et les bons moments passés au bureau et aussi dehors. Je vous souhaite une bonne continuation chez Boccard ;

Tous les membres de la division Food&Pharma pour leur générosité et le partage de leurs connaissances dans le domaine du processus de la pharma.

SOMMAIRE

Introduction.....	1
La Société Boccard.....	1
L’histoire de l’entreprise	1
Business Model	2
Secteurs d’Activité.....	3
BOCCARD FOOD-PHARMA	3
BOCCARD BUSINESS UNITS FRANCE.....	3
BOCCARD PIPING.....	3
BOCCARD GPI	3
Division Food Pharma.....	3
Problématique de stage	4
Sujet technique du Stage	4
Les tâches	4
Contexte	4
Objectif du Projet	6
Descriptif du Stage	6
Les enjeux de la société.....	6
Les défis pour Boccard	6
Les enjeux personnels	6
Traitement du sujet technique.....	7
L’organisation du projet	7
Description du Process	8
Cadre de Travail.....	9
Utilités « propres »	10
Le système d’eau purifié – PW	10
Le système d’eau pour préparation d’injectables – WFI	12
Référentiels réglementaires.....	13

BPF France / GMP Europe	13
Phase Conception.....	14
Les P&ID (Piping and Instrumentation Diagram)	14
Descriptif Fonctionnel de la boucle principale du système WFI	15
Les documents de référence	15
Description de la boucle.....	15
Fonctionnement général des régulations utilisées dans les différentes phases	16
Régulation du niveau de la cuve (fonction remplissage)	16
Régulation de débit de la boucle.....	17
Régulation de pression en retour de boucle	18
Régulation de la température pour le maintien de la boucle à 75°C.....	18
Les fonctions annexes	19
Stérilisation des pompes en manuel	19
Stérilisation du filtre évent.....	19
Les phases de la boucle	20
Phase démarrage.....	20
Phase non-Production	22
Phase Production	22
Phase Stérilisation	23
Phase Vidange	24
Phase Arrêt.....	24
Défaut et alarmes en cours de phase.....	25
Conclusion du descriptif fonctionnel	25
Les Analyses de Risques des systèmes PW et WFI.....	25
Les documents de référence	25
Les enjeux.....	26
Pour quoi et pour qui ?.....	26
Principe de l'analyse de risques	26

La méthode AMDEC	27
L'AMDEC – Une démarche critique	27
Les mesures préventives	29
Suivi Préfabrication – Phase Réalisation	31
Gestion de documentation (certificats matières,)	31
Contrôle des installations.....	31
FAT (Factory Acceptance Test ou tests d'acceptations chez le fournisseur)	32
Vérification des matières en contact avec les fluides	33
Vérification de finition et états de surface.....	33
SAT (Site Acceptance Test ou tests d'acceptation sur le site)	33
Gestion de non-conformité.....	33
Conclusion	35
CONCLUSÃO	36
ANNEXE – 01: P&ID de la Boucle Principale du Système WF	39
ANNEXE – 02: Plan Isométrique de Construction	40
REFERENCES	41

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Cartographie de la présence mondiale de la société Boccard.....	2
Figure 2 : Business Model.....	2
Figure 3: Localisation de l'usine en cours de construction	5
Figure 4 : Etapes de production des médicaments dérivés du sang.....	8
Figure 5 : Le schéma du Système PW.....	11
Figure 6 : Le Schéma du Système WFI.....	12
Figure 7: Séquence chronologique des tests de qualification	14
Figure 8: Système WFI avec le périmètre de la boucle représenté en rouge.....	15
Figure 9 : Cuve et skid pompes.....	17
Figure 10 : Skid échangeur retour de boucle	18
Figure 11 : Skid échangeur retour de boucle	19
Figure 12: Les phases de la boucle principale du système WFI	20
Figure 13 : Skid échangeur retour de boucle	21

INTRODUCTION

La Société Boccard

L'histoire de l'entreprise

La réalisation de réseaux de tuyauteries industrielles est le métier d'origine de la Société BOCCARD et reste l'un de ses savoir-faire. Au fil des décennies, la société BOCCARD a su développer sa capacité de gestion de projets, intégrer ses métiers (conception, études, fabrication, réalisation, installation, montage, maintenance, formation), acquérir la connaissance de nombreux procédés pour se positionner aujourd'hui sur de nombreux marchés industriels en apportant des solutions globales. Ainsi aujourd'hui, l'activité de la Société BOCCARD est fortement diversifiée et touche de nombreuses branches de l'industrie.

La famille BOCCARD est aujourd'hui actionnaire à 100% du capital de l'entreprise.

- **1918** : Joseph BOCCARD crée une entreprise d'installation de chauffage domestique à VILLEURBANNE (69) – FRANCE.
- **Les années 30** : La Société BOCCARD devient une entreprise de tuyauterie et se tourne vers les secteurs de pointe tels que la chimie, la pétrochimie, la sidérurgie, tout en développant un réseau d'agences locales.
- **Les années 60-70** : Première filiale à l'étranger : BOCCARD ESPANOLA
Répartition activité : 95 % pétrochimie-5 % sidérurgie
- **Les années 70-80** : La Société BOCCARD participe au programme nucléaire français d'EDF.
Répartition activité : 40 % nucléaire-40 % pétrochimie-20 % sidérurgie.

La société BOCCARD devient Ensemblier Industriel. L'entreprise propose des solutions « clés en main » auprès des industriels de l'agro-alimentaire, de la pharmacie et de la cosmétique.

- **Les années 90-2004**
 - 1993 : certifications ISO 9002
 - 1994 nouveaux marchés : microélectronique et automobile
 - 1999: certifications ISO9001ⁱ



Figure 1 : Cartographie de la présence mondiale de la société Boccard

Business Model

La compétence d'ensemblier industriel permet de prendre en main un projet dans sa globalité, de l'appel d'offre à la maintenance. Ce travail effectué en mode « gestion de projet » permet à l'entreprise cliente de ne bénéficier que d'un seul interlocuteur avec la gestion complète de la chaîne d'approvisionnement, ainsi que la coordination des sous-traitants et des fournisseurs.

1) **Conception/ Etudes:** une équipe d'ingénieurs définit la solution la mieux adaptée en fonction des exigences clients.

2) **Préfabrication et pré-tests en ateliers:** la construction entre autres de sous-ensembles en skids dans les ateliers Boccard, câblés et testés avant leur installation sur site afin de réduire les temps d'intervention.

3) **Installation:** tuyauteurs et soudeurs réalisent l'installation supervisés par le chef de chantier.

4) **Mise en service et formation:** automatisme/câblage et formation des opérateurs du client.

5) **Maintenance:** services proposés sur site ou à distance, service après-vente.ⁱⁱ

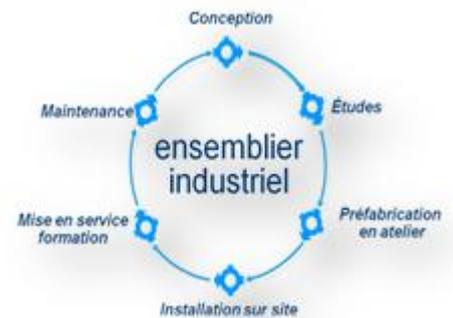


Figure 2 : Business Model

Secteurs d'Activité

BOCCARD FOOD-PHARMA Les seuls à proposer une stratégie de projet totalement intégré et sur mesure partout dans le monde pour les process propres automatisés des marchés de œnologie, brasserie, alimentaire, cosmétique, pharma & biotech.

BOCCARD BUSINESS UNITS FRANCE Met à disposition un réseau de compétences de proximité et des spécialités nationales pour la pérennité et le développement des outils de ses clients. Pour les projets neufs et de maintenance en France.

BOCCARD PIPING Grâce à ses ateliers sur tous les continents, est le N°1 mondial pour la préfabrication de spools de tuyauteries. Pour les projets de tuyauterie.

BOCCARD GPI Ensemblier de clé en main pour les process fluides industriels. Son expérience, son organisation et ses ressources partout dans le monde garantissent la fiabilité et le succès des projets de nos clients. Cette division intervient sur les grands projets des marchés oil & gas, nucléaire, énergie et industries. Pour les grands projets industriels.ⁱⁱⁱ

Division Food Pharma

Division dans laquelle j'ai réalisé mon stage, est aujourd'hui présente dans tous les domaines de la santé humaine et animale notamment :

- ✓ Vaccins
- ✓ Protéines thérapeutiques
- ✓ Produits sanguins
- ✓ Insuline
- ✓ Produits issus de la biotechnologie
- ✓ Formes injectables
- ✓ Sirops et formes liquides buvables
- ✓ Produits ophtalmiques
- ✓ Solutés massifs
- ✓ Formes sèches^{iv}

PROBLEMATIQUE DE STAGE

Sujet technique du Stage

Intitulée : Adjoint Chef de Projet

C'est un stage réalisé au sein du département Pharmaceutique de la société avec la collaboration du personnel et la disponibilité des ressources matérielles.

Les tâches

Ci-dessous les tâches qui m'ont été confiées pendant ma période de stage dans l'ordre logique de réalisation et exposées dans ce rapport:

- ✓ Révision des P&ID
- ✓ Rédaction de Cahiers des Charges
- ✓ Consultation des fournisseurs et alignement technique des différentes offres
- ✓ Support à la rédaction du Descriptif fonctionnel (développement automatisme)
- ✓ Support à la rédaction de l'Analyse des risques
- ✓ Suivi fournisseur et réalisation des réceptions (atelier de Villeurbanne)
- ✓ Suivi de la préfabrication en atelier des skids
- ✓ Contrôles de fin de montage, participation aux tests de réception statiques

Contexte

Mon stage s'est déroulé au sein de la Business Unit Food-Pharma de la société BOCCARD, basé à Villeurbanne, région lyonnaise. Durant six mois, du 08 janvier 2013 au 08 juillet 2013, ma mission, en tant que stagiaire adjoint chef de projet, était d'assister le Chef de Projet et son équipe et de prendre part à la dans la gestion d'une affaire de très grande ampleur : le projet *HEMOBRAS*.



Désireux d'être indépendant dans le domaine biopharmaceutique du fractionnement sanguin, un consortium est né entre deux sociétés d'état: le LFB (Laboratoire Français de Fractionnement et des Biotechnologies) et HEMOBRAS (Empresa Brasileira de Hemoderivados e Biotecnologia - homologue brésilien). La société d'Etat brésilienne chargée du projet et futur exploitant de l'usine, a missionné le LFB pour la conception/réalisation et la validation pharmaceutique des ateliers et de l'usine implantée

près de la ville de Goiana dans l'Etat de Pernambouc (Nord est du Brésil) située à 60 km de Recife (voir Figure 4).



Figure 3: Localisation de l'usine en cours de construction

L'usine complète devrait être achevée dans 6 ans avec une mise en service progressive des différents ateliers dédiés aux produits. Sa capacité de fractionnement s'élèvera à 500 000 litres de plasma par an et pourra à terme, en fonction des produits, couvrir de 20% à 100% des besoins des patients brésiliens. Six médicaments indispensables à la santé humaine développés par le LFB seront produits « sous licence » dans cette usine : Une immunoglobuline polyvalente intraveineuse, un facteur VIII, un facteur IX, l'albumine, le facteur von Willebrand et le complexe prothrombique.

Le contrat de collaboration d'un montant global de l'ordre de 150 millions d'Euros couvre l'acquisition, l'assemblage et la qualification opérationnelle des équipements nécessaires à la fabrication des différents médicaments dérivés du plasma qui seront produits dans l'usine ainsi que la validation pharmaceutique des ateliers et des procédés de fabrication licenciés. Hemobras est responsable pour sa part de la construction proprement dite de l'usine et de l'enregistrement au Brésil des produits fabriqués dans cette dernière. Au terme de ce projet, Hemobras sera donc l'opérateur national du fractionnement brésilien.^v

Le caractère unique de ce projet, c'est la capacité d'un pays (la France) à proposer une offre complète avec un transfert de technologies et un outil de bio production. La société d'Etat Hemobras a pris en charge la construction de l'usine à partir d'un appel d'offre publique pour tout ce qui est génie civil et utilités, et l'ensemble de la réalisation du process se retrouve dans les mains du LFB. Le rôle de la

société Bocard, en tant que partenaire du LFB, est de fournir les équipements et d'apporter son savoir-faire dans la gestion de projet à l'étranger. ^{vi}

Objectif du Projet

La Division Food Pharma devra ainsi fournir l'intégralité des équipements de process, assurer la production et la distribution des utilités propres et veiller à la qualification et l'automatisation de toute la chaîne de production.

DESCRIPTIF DU STAGE

Les enjeux de la société

Les enjeux sont multiples: ce projet permettra à l'entreprise d'acquérir une nouvelle réalisation à l'étranger et d'assurer le développement de la Business Unit Health & Beauty en créant plus de 25 emplois à Villeurbanne. Bocard consolidera ainsi son savoir-faire dans la gestion de projet à l'étranger et dans le secteur pharmaceutique.

Les défis pour Bocard

Le projet a une dimension particulière car au-delà de l'accord avec le LFB, l'Etat brésilien a souhaité engager une politique d'industrialisation dans les régions moins développées du nord-est du Brésil. L'usine est située dans une région agricole. Au-delà du raccordement des équipements qui ne peut être effectué que sur place, il y a la partie mise en service et qualification des équipements qui nécessite beaucoup d'heures de travail. Pour tout ce qui est relatif à l'encadrement, l'entreprise a prévu quelques expatriations, mais elle est tenue de faire appel aux fournisseurs locaux chaque fois que cela est possible, avec les contraintes que cela peut occasionner étant donné la taille du pays. Cependant Bocard a l'habitude de ce type de contraintes, l'entreprise ayant déjà construit plusieurs laboratoires pharmaceutiques au Brésil et vécu les mêmes expériences avec un site à Penang en Malaisie. ^{vii}

Les enjeux personnels

Appliquer les connaissances académiques dans une situation réelle. Au quotidien de l'entreprise, apprendre à savoir comment agir avec clients et collègues de travail. Renforcer l'esprit multiculturel. Observer des nouvelles méthodes d'organisation. Développer toutes les tâches prévues et observer le fonctionnement d'une entreprise à caractère international.

TRAITEMENT DU SUJET TECHNIQUE

L'organisation du projet

Le projet de construction de l'usine de fractionnement de produit sanguins a été divisé en plusieurs phases :

Phase 1 : Génie civil - étude et réalisation des bâtiments

Phase 2 : Second œuvre : réalisation de la structure intérieure des bâtiments

Phase 3: Packaging secondaire : installation des équipements pour l'emballage non stérile

Phase 4 : Utilités

Phase 5 : Répartition albumine

Phase 6 : Décongélation, fractionnement, DEAE cellulose

Phase 7 : Immunoglobuline nouvelle génération

Phase 8 : Facteurs coagulants : Facteur VIII, facteur Von Willebrand, facteur IX, PPSB
(complexe prothrombique humain)

[Les phases 5, 6, 7 et 8 sont relatives au procédé d'extraction des protéines du plasma. Chaque phase correspond globalement à une partie du bâtiment.]

BOCCARD a été retenu par le LFB et HEMOBRAS pour concevoir et fabriquer une installation automatisée (et notamment la partie procédé) permettant de répondre au besoin qu'a exprimé le client dans son avant-projet détaillé. Son travail commence donc avec la **phase 4** correspondant au démarrage de l'étude-conception des lots suivants :

Lot 10

- WFI (Eau pour préparation injectable)
- PW (Eau purifiée)
- SFI (Vapeur Pure)

Lot 20

- CIP (Nettoyage en place)
- PE (Ethanol pure)

Lot 30

- WW2 (Effluents « process »)
- CAP (Air comprimé « process »)
- HNO (Acide nitrique)
- HNA (Soude)

Les paragraphes suivants décrivent plus précisément le processus de production de médicaments dérivés du sang ainsi que les systèmes de distribution d'eau purifiée (PW) et d'eau pour préparation injectable (WFI). Ces systèmes en question sont partie du lot 10 et donc de ma mission en tant que stagiaire chez Bocard.

Description du Process

La directive 2001/83/CE définit un médicament dérivé du sang (MDS) ou du plasma humain comme «médicament à base de composants de sang préparés industriellement par des établissements publics ou privés; ce médicament comprend notamment l'albumine, les facteurs de coagulation et les immunoglobulines d'origine humaine ». ¹

Les médicaments dérivés du sang (MDS) sont obtenus par fractionnement à partir d'un mélange de plasma des donneurs. Pour un procédé biopharmaceutique de médicaments dérivés du sang, les étapes de fabrication sont la préparation du plasma, la séparation et ensuite, la purification. Après, le produit est mis sous forme pharmaceutique. Le schéma de ces étapes est montré dans la figure ci-dessous. ^{viii}

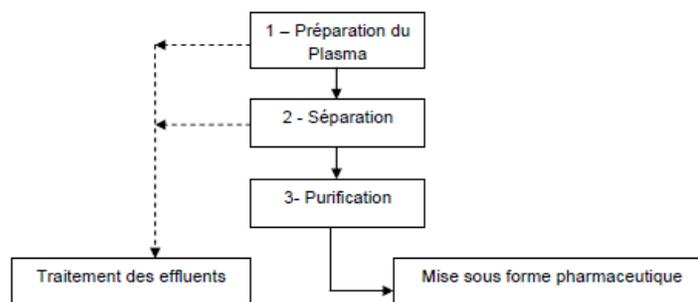


Figure 4 : Etapes de production des médicaments dérivés du sang

Le plasma sanguin, qui représente 55 % du sang, est la matière première et est constitué d'eau, de protéines et de sel. Il contient une multitude de protéines dont, par exemple, les fractions coagulantes (de l'ordre du microgramme par litre) et l'albumine (de l'ordre du gramme par litre).

L'étape de séparation ou fractionnement du plasma sépare certaines protéines que le plasma contient. Elle se décompose en quatre étapes principales:

- la décongélation du plasma par bain marie et la centrifugation par cryoprécipitation
- les étapes de purification

¹ PARLEMENT EUROPEEN ET LE CONSEIL DE L'UNION EUROPEENNE « Directive 2001/83/CE du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain ».

- les étapes d'inactivation virale
- la concentration

Il existe différentes techniques séparatives :

- la précipitation sélective (à l'aide de produits chimiques comme l'éthanol)
- la séparation liquide – solide (filtration en profondeur ou centrifugation)
- la séparation sur membranes (filtration tangentielle : microfiltration ou ultrafiltration)

Cadre de Travail

Le site de Villeurbanne dispose d'un atelier pour la fabrication des skids et équipements. Cet atelier emploie environ 20 personnes, suivant la charge de travail, incluant des chaudronniers, des soudeurs, des tuyauteurs. La proximité de cet atelier avec le bureau d'étude est un réel atout : il permet de réaliser sur place les différentes affaires en cours et de garantir une réactivité optimale entre ingénieurs et ouvriers réalisant le projet. La préfabrication dans cet atelier donne lieu à une forte réduction de la durée des interventions sur le site et, donc, le coût du projet et ses délais.

Le bureau d'ingénierie *Food-Pharma*, où j'ai été affectée pour le déroulement du stage, emploie environ 50 personnes. Pour le projet auquel j'ai participé, l'organisation du plateau est faite en petits pôles de quatre personnes, regroupées par lot, ainsi que le pôle des dessinateurs et le pôle automatisme.

Je suis intervenue principalement dans le lot 10 – Utilités, plus précisément pour l'eau purifié (PW) et l'eau préparation pour injectables (WFI). J'étais supervisée par Anne Rambaud, chargée d'affaire du lot et de Cédric Pomeon, assistant chargé d'affaire. Cet agencement nous a permis d'être en contact direct, afin de faciliter nos nombreux échanges.

Pendant les multiples contacts avec des différents fournisseurs, j'ai aussi appris les bases de la relation commerciale ainsi que l'analyse des offres. Enfin, hebdomadairement, une réunion d'avancement était organisée avec le client (LFB), permettant également de s'assurer de la prise en compte de ses attentes et de ses besoins.

UTILITES « PROPRES »

Le rôle des fluides utilisés² dans n'importe quel processus industriel est fondamental. Plus spécifiquement pour les processus dits propres, souvent utilisés dans le domaine de la biotechnologie, alimentaire et pharmaceutique, la qualité des utilités « propres »³ est essentielle pour le bon fonctionnement globale du processus, ainsi que pour garantir les propriétés finales des produits en question.

Pour le développement des médicaments dérivés du sang (MDS), processus rapidement décrit dans les paragraphes antérieurs, l'eau est utilisée pour la production des médicaments, le nettoyage, la désinfection et la stérilisation des unités de production, la production de vapeur propre, ainsi que pour d'autres fonctions. Les utilités propres, c'est-à-dire l'eau purifiée (*PW-purified water*), l'eau pour préparation pour injectable⁴ (*WFI-water for injection*) et la vapeur pour préparations injectables (*SFI-steam for injection*), sont considérées comme une matière première aussi importante que le plasma sanguin. Elles sont traitées comme un fluide process⁵ et sont identifiées comme un système à part entière du fait de leur importance dans ces processus.

Le système d'eau purifié – PW

Le système PW (*purified water*) produira, stockera et distribuera l'eau purifiée aux points de consommation dans les bâtiments B01, B05, B02 et B03 du site. Il permettra la production de l'eau purifiée par l'intermédiaire de deux lignes de production et son transfert dans deux cuves de stockage, une froide et une chaude. Sa production est faite à partir l'eau brute par adoucissement, filtration, déminéralisation, puis osmose reverse. La cuve froide alimentera quatre boucles de distribution froides, et la chaude, une boucle de distribution chaude desservant les stations de nettoyage en place. Le schéma suivant montre ces boucles, dans lequel les lignes en bleu sont froides et la ligne rouge est chaude :

² Utilités : Fluides et produits qu'il faut fournir à une installation pour ses besoins en énergie motrice, chaleur et services auxiliaires.

³ Les utilités propres : Fluides (l'eau pure, vapeur pure, ...) produits dans le respect des exigences réglementaires et normatives.

⁴ Les préparations injectables : ce sont des solutions, des émulsions et des suspensions, stériles destinées à être introduites dans l'organisme par voie transcutanée.

⁵ Les fluides process : font partie de la composition du produit. Dans le cas de l'industrie pharmaceutique, les fluides process sont intégrés aux médicaments de telle façon que les installations doivent suivre les exigences réglementaires pour éviter les contaminations et assurer la qualité du produit final.

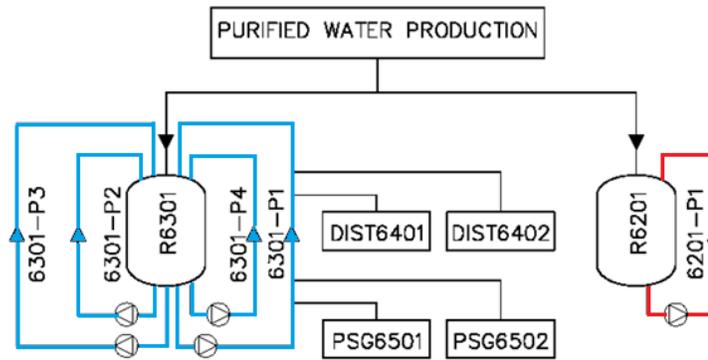


Figure 5 : Le schéma du Système PW

Après le traitement de l'eau brut, l'eau PW produite doit présenter des caractéristiques physico-chimiques et microbiologiques en conformes aux critères de la pharmacopée et valables pour tous les points d'utilisation sur l'ensemble des boucles du système PW. La totalité du réseau de stockage et de distribution de l'eau purifiée doit pouvoir être décontaminé, de façon périodique par traitement thermique au minimum à 70°C au point le plus défavorable pendant 120 minutes ou par ozonisation (électrolyse en ligne de l'eau purifiée).

La température de stockage de l'eau purifiée doit être inférieure à 20°C ou supérieure à 60°C pour limiter tout développement bactérien, donc, les 4 boucles froides, qui sont liées au réservoir R6301, sont maintenues à 15±5 °C et la boucle chaude, qui est alimentée par la cuve R6201, est contrôlée à 75±5 °C. Chaque boucle comporte une quantité pré définie de puisages, selon les besoins des procédés.

Le système PW comporte cinq échangeurs : un à vapeur (dans la boucle chaude) et quatre froids (dans les boucles froides).

Les boucles de distribution doivent être dimensionnées de manière à assurer, en permanence, un régime turbulent tout au long de la boucle, afin de garantir le maintien des critères qualités et prévenir la formation de biofilm. Les critères retenus sont:

- Vitesse minimale $\geq 0,9$ m/s (retour de boucle)
- Vitesse maximale < 3 m/s (départ de boucle en puisage maximum)
- Reynolds $> 20\ 000$

La circulation permanente dans les boucles sera assurée par un système de double pompes permettant de pallier à une éventuelle panne. Chaque pompe (séparément) doit pouvoir être isolée, démontée et stérilisée en place de manière à pouvoir être remplacée ou permettre une intervention de maintenance sans arrêt ni contamination de l'installation. Chaque boucle doit être munie de vannes de prises d'échantillons pour l'évaluation de la qualité de l'eau purifiée.

Remarque : Dans le cadre de ce projet, Bocard fournit l'ensemble du système PW à l'exception du système de production.

Le système d'eau pour préparation d'injectables – WFI

Le système WFI représente le système de production, de stockage et de distribution de l'Eau Pour Préparation Injectable (EPPI ou water for injection-WFI). Il permettra la production de WFI (à partir de PW) par l'intermédiaire de deux distillateurs multi-effets et son transfert dans une cuve de stockage primaire, laquelle alimentera une boucle de distribution primaire chaude desservant deux cuves secondaires de stockage de WFI chaude.

Une de ces cuves secondaires alimentera les points d'utilisation en zone Pré Inactivation Virale⁶ (pré-IV) via deux boucles secondaires principales chaudes et 6 sous-boucles froides. L'autre cuve secondaire alimentera les points d'utilisation en zone Post Inactivation Virale (post-IV) via 2 boucles secondaires principales chaudes et 4 sous-boucles froides.

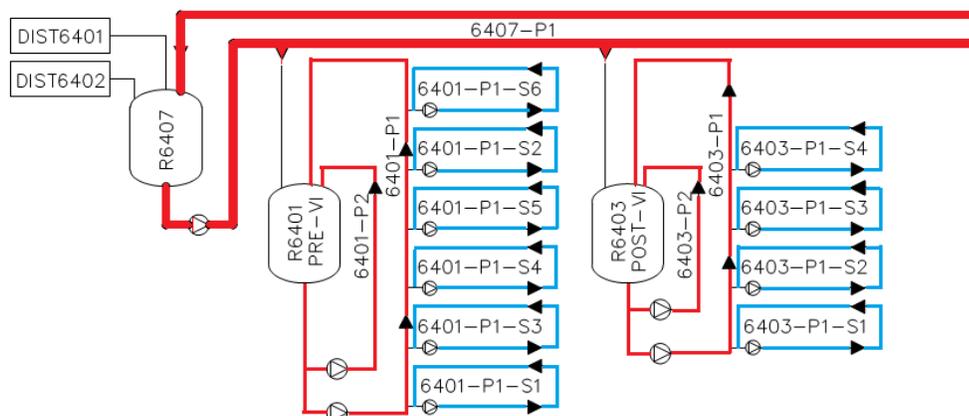


Figure 6 : Le Schéma du Système WFI

La WFI chaude est principalement utilisée pour le nettoyage des installations et équipements de production et le lavage des flacons. La WFI froide, pour la préparation des solutions et le nettoyage en place de certains équipements du process ClairYg⁷. Les installations de stockage et de distribution de la WFI sont décontaminées périodiquement par traitement thermique à 80°C au point le plus froid pendant 60 minutes. Cette décontamination doit être le minima quotidien pour les boucles à 20 °C ou à température de distribution variable et hebdomadaire pour les boucles à 4 °C. Cette décontamination est appelé « sanitisation » ou « décontamination ».

⁶ L'annexe 14 de la GMP (Good Manufacturing Practises) précise que le matériel ayant été assujetti à une étape d'inactivation virale doit être séparé du matériel non traité pour éviter la contamination croisée. C'est pourquoi la production se fait dans deux zones distinctes : la zone avant inactivation virale et la zone après inactivation virale.

⁷ CLAIRYG est une solution d'immunoglobulines humaines normales administrée par voie intraveineuse (IgIV), prête à l'emploi et dépourvue de maltose et de saccharose.

La température de stockage (cuves) de la WFI doit être de 75 ± 5 °C. Les boucles chaudes restent à la température de 75 ± 5 °C, et les boucles froides ont sa température variable en fonction des puisages (de 4 °C à 60 °C). En cas de non-conformité de la température de la boucle, les puisages doivent être interdits.

Dans les paragraphes suivants, j'aborderai les exigences réglementaires de l'industrie pharmaceutique ainsi que l'importance, les objectifs et les documents associés à la qualification et à la validation de ces systèmes.

Remarque : Dans le cadre de ce projet, Boccard fournit l'ensemble du système WFI à l'exception du système de production.

REFERENTIELS REGLEMENTAIRES

BPF France / GMP Europe

Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF, en anglais Good Manufacturing Practices - GMP) est une notion d'assurance de la qualité. Les BPF s'appliquent à la fabrication de médicaments, de produits cosmétiques, et de produits alimentaires. Les paragraphes qui suivent se concentrent de façon plus restrictive aux BPF (GMP) appliquées aux produits pharmaceutiques pour lesquels ils constituent un référentiel réglementaire lors des inspections des établissements pharmaceutiques par leurs autorités de tutelle.

La version en vigueur des BPF en France est la 2011/8 bis. Le cadre de la validation, les principes de la qualification et de la validation applicables à la fabrication des médicaments sont décrits dans la ligne directrice 15 : "Qualification et validation" des BPF. En vertu des BPF, les fabricants sont tenus de définir le travail de validation à effectuer en vue de démontrer qu'ils contrôlent les aspects critiques de leurs opérations spécifiques. Une méthode axée sur une évaluation des risques doit être utilisée afin de déterminer l'étendue de la validation. [BPF2011-08].

La figure suivante est une représentation chronologique des étapes de la qualification du projet Hemobras. La qualification est l'action de prouver et de documenter qu'un équipement ou ses systèmes auxiliaires sont installés convenablement, travaillent correctement et conduisent réellement aux résultats attendus [BPF2011-08]. La qualification fait partie de la validation, mais les étapes de qualification à elles seules ne constituent pas une validation de procédé.

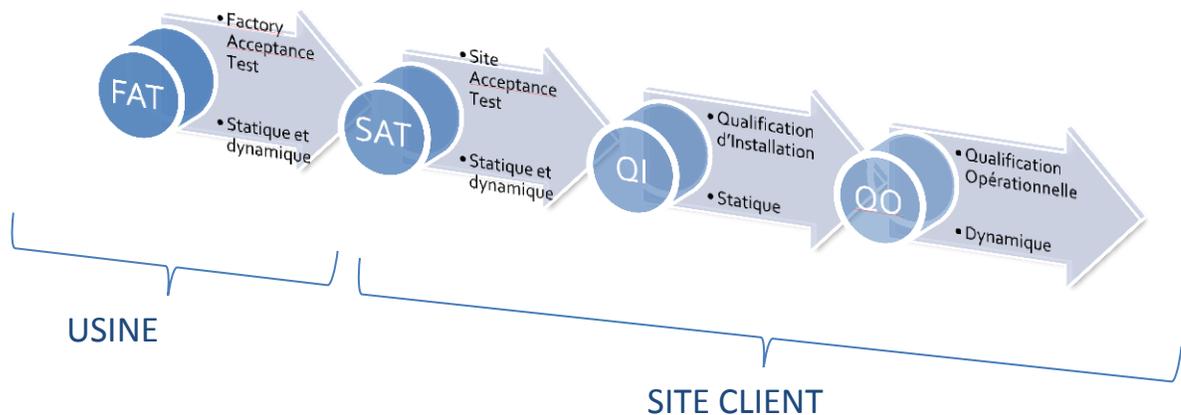


Figure 7: Séquence chronologique des tests de qualification

PHASE CONCEPTION

Les documents décrits ci-dessous, sont générés pendant la phase conception et sont la base pour la phase réalisation, phase dans laquelle mon stage s'est déroulé. La mise à jour de ces documents est faite au fur et à mesure de l'avancement du projet.

Les P&ID (Piping and Instrumentation Diagram)

Le P&ID est un diagramme qui définit tous les éléments d'un procédé. Il se distingue du schéma de procédé par l'ajout des éléments de contrôle, les armatures, les détails sur la protection des installations et la position coordonnées des installations les unes par rapport aux autres. Le PID permet aux dessinateurs de dessiner les plans isométriques de fabrication qui seront utilisés par les soudeurs au moment de la fabrication des skids⁸. Le P&ID permet aussi aux automaticiens de connaître les équipements pilotés et les instruments connectés à l'automate qui va piloter système.^{ix}

Au moment où j'ai commencé mon stage, les PIDs étaient validés, mais j'ai participé des mises à jour après les vérifications finales par le client. J'ai pu participer à ces vérifications et ainsi connaître de façon approfondie les systèmes du lot 10. Cela m'a aidé à rédiger les analyses de risques et le descriptif fonctionnel (documents que j'expliquerai dans les paragraphes suivants). L'annexe 01 est un P&ID de la boucle principale du système WFI et l'annexe 02 est un exemple de plan isométrique de fabrication.

⁸ Les skids sont des unités ou sous-systèmes montés sur un châssis et qui regroupent différents composants type vannes, pompes, échangeurs de chaleurs, etc et qui ont forme une unité fonctionnelle – exemple, un skid « échangeur » comportera des échangeurs ainsi que les composants des panoplies nécessaires à la régulation de ces équipements.

Descriptif Fonctionnel de la boucle principale du système WFI

Dans les paragraphes suivants j'expliquerai le fonctionnement de la boucle principale du système WFI. Ces informations présentées ci-dessous sont les résultats d'une analyse faite pour moi des nécessités de la boucle. L'objectif de ce descriptif est guider les automaticiens lors de la conception de l'automate qui pilotera la boucle en question.

Les documents de référence

- L'URS : ce document définit les besoins utilisateur pour le système de production et distribution d'Eau Pour Préparations Injectables (Système WFI) utilisé sur le site de production de *Hemobras* à Goiana.
- Le P&ID de la boucle principale (Annexe 01).

Description de la boucle

Tout d'abord, il a été nécessaire préciser les limites de la boucle. L'automate de la boucle se communique directement avec les automates des systèmes à la frontière de la boucle. La figure suivante représente ces limites (en rouge).

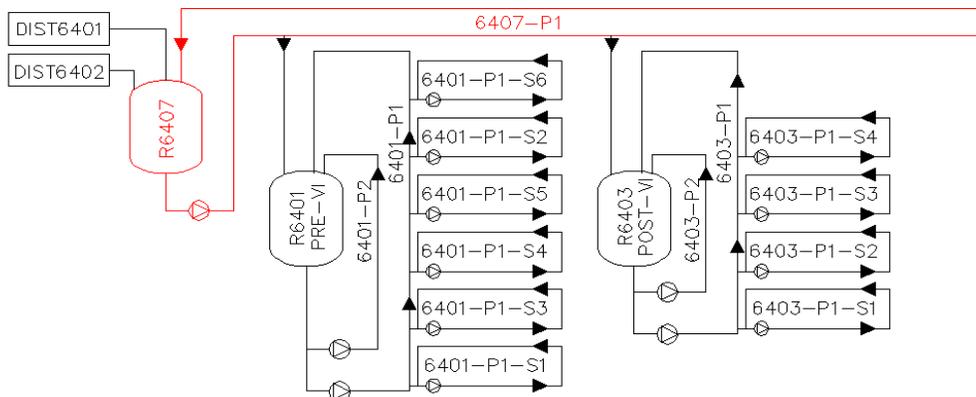


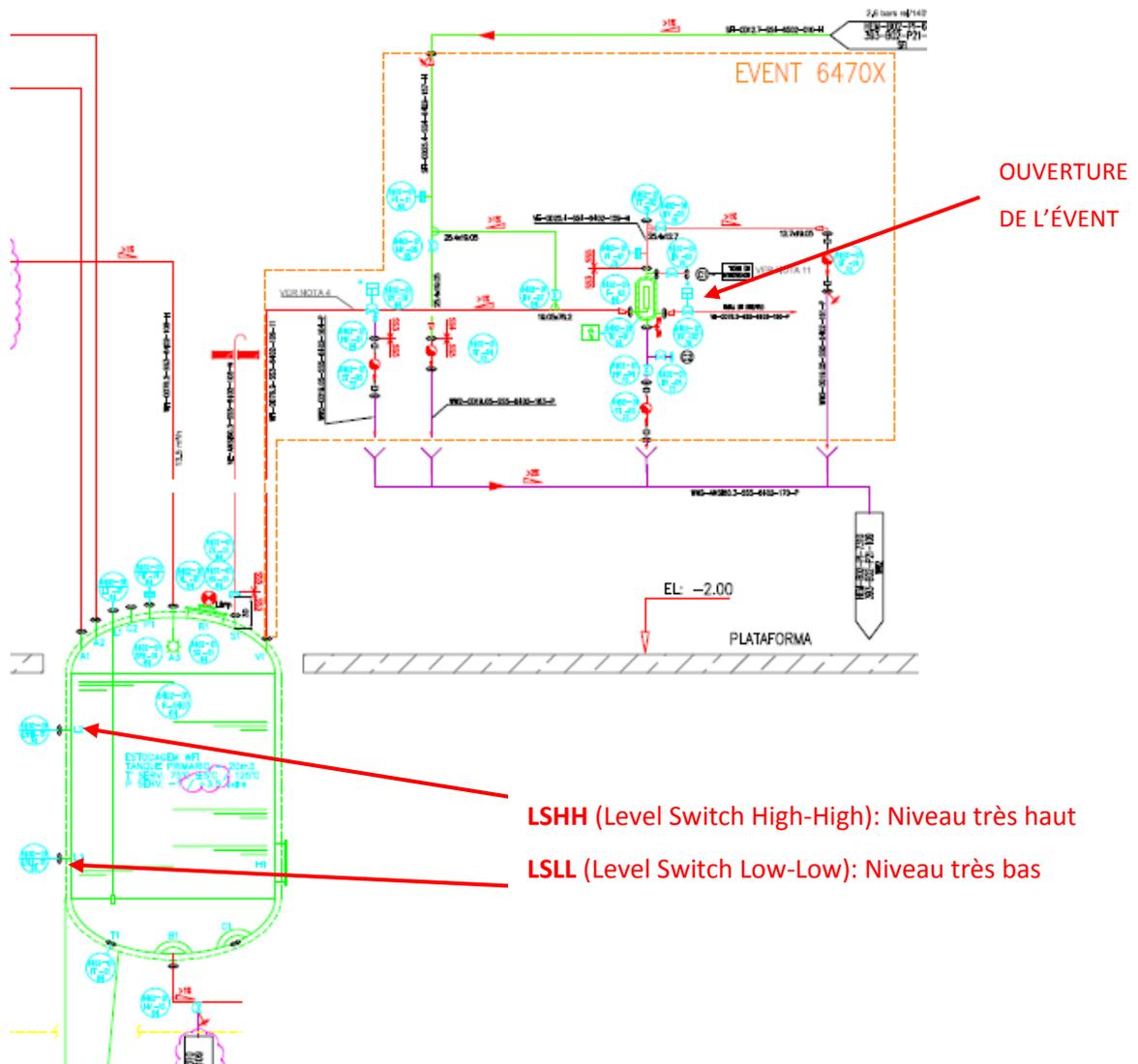
Figure 8: Système WFI avec le périmètre de la boucle représenté en rouge

On vérifie que la boucle commence après les vannes de puisages des distillateurs (DIST6401 et DIST6402) qui alimentent la cuve de distribution primaire de WFI chaude (R6407). La boucle s'arrête après les vannes automatiques de puisages qui alimentent les cuves de distribution R6403 et R6401. Après avoir identifié les limites de la boucle, il faut décrire le fonctionnement général des régulations utilisées dans les différentes phases du système.

Fonctionnement général des régulations utilisées dans les différentes phases

Régulation du niveau de la cuve (fonction remplissage)

La cuve est remplie par demande de puisage au système de production WFI (automate). C'est l'automate de la boucle qui envoie une consigne de débit de production aux distillateurs. Il y a également deux niveaux de sécurité : très hauts et très bas. Cette fonction gère également l'ouverture de l'évent et la mise en marche du manteau chauffant, prérequis au remplissage. La fonction de remplissage de cuve peut être, à tout moment, activée ou désactivée par la personne ayant les droits correspondants.



Régulation de débit de la boucle

Les deux pompes fonctionnent en parallèle pour qu'en cas de disfonctionnement d'une pompe, le service normal puisse être assuré avec la seconde pompe. En cas de discordance d'une pompe, discordance de la vanne en sortie de la pompe ou indisponibilité volontaire de l'opérateur depuis la vue de suivi de la supervision (maintenance, stérilisation pompe ...), la pompe s'arrête, la vanne automatique en sortie de la pompe se ferme et la pompe devient indisponible. La vitesse de l'autre pompe en fonctionnement sera réajustée automatiquement de manière à maintenir un débit constant. En cas d'alarme débit très bas après une alarme basse, les pompes sont arrêtées.

L'objectif de cette régulation de débit, est avant tout de maintenir une alimentation constante pour chacun des points de consommations et surtout garantir une vitesse en retour de boucle à minimum 1m/s. Cette vitesse nous permet de maintenir un nombre de Reynolds élevé et ainsi éviter les développements bactériens dans l'eau.

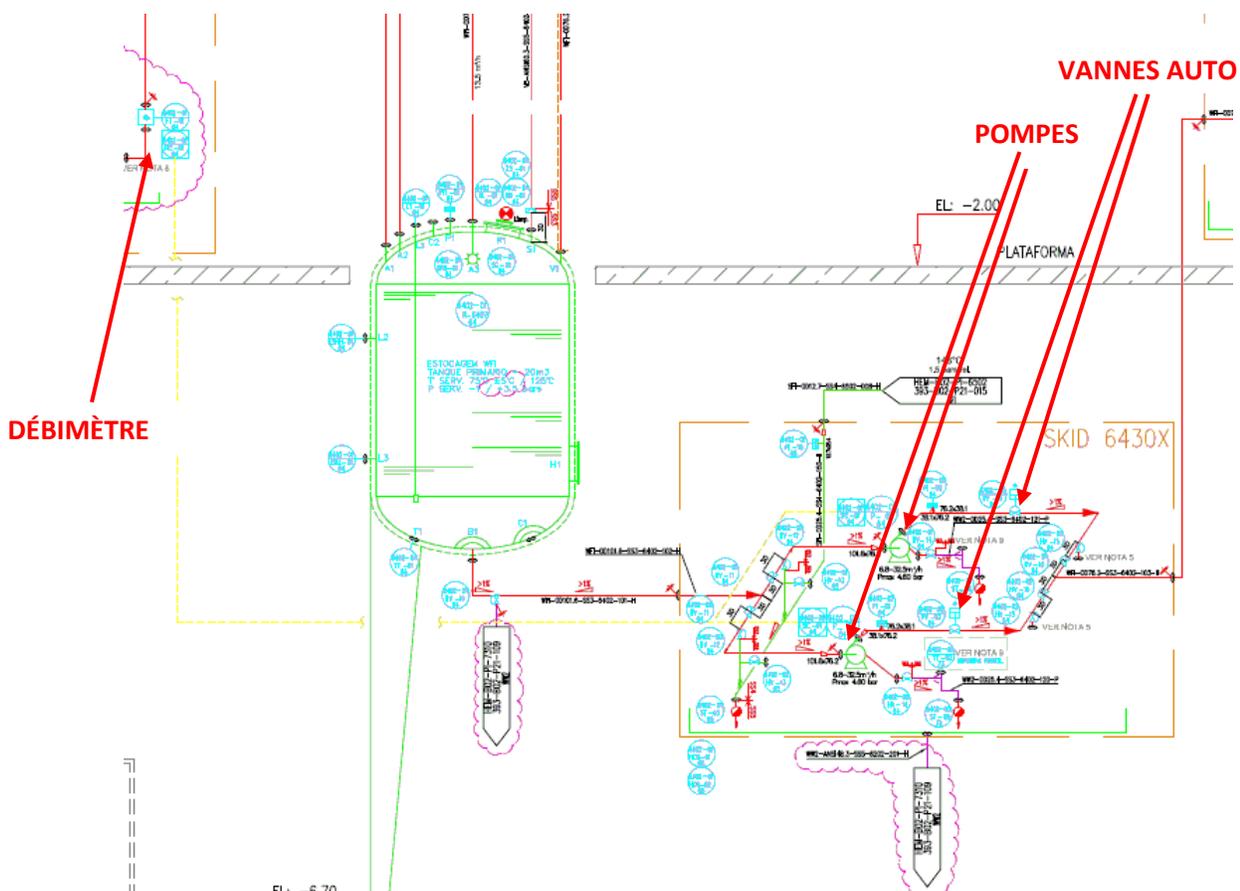


Figure 9 : Cuve et skid pompes

Régulation de pression en retour de boucle

L'objectif de la régulation de pression est de garantir lors de chaque puisage une pression constante et suffisante dans la boucle pour alimenter les consommateurs qui nécessite une pression particulière (machines à laver, cuves process).

L'ouverture - fermeture de la vanne modulante en retour de boucle est régulée de manière à maintenir une pression constante en retour de boucle. En cas d'alarme pression très basse ou pression très haute, les pompes sont arrêtées.

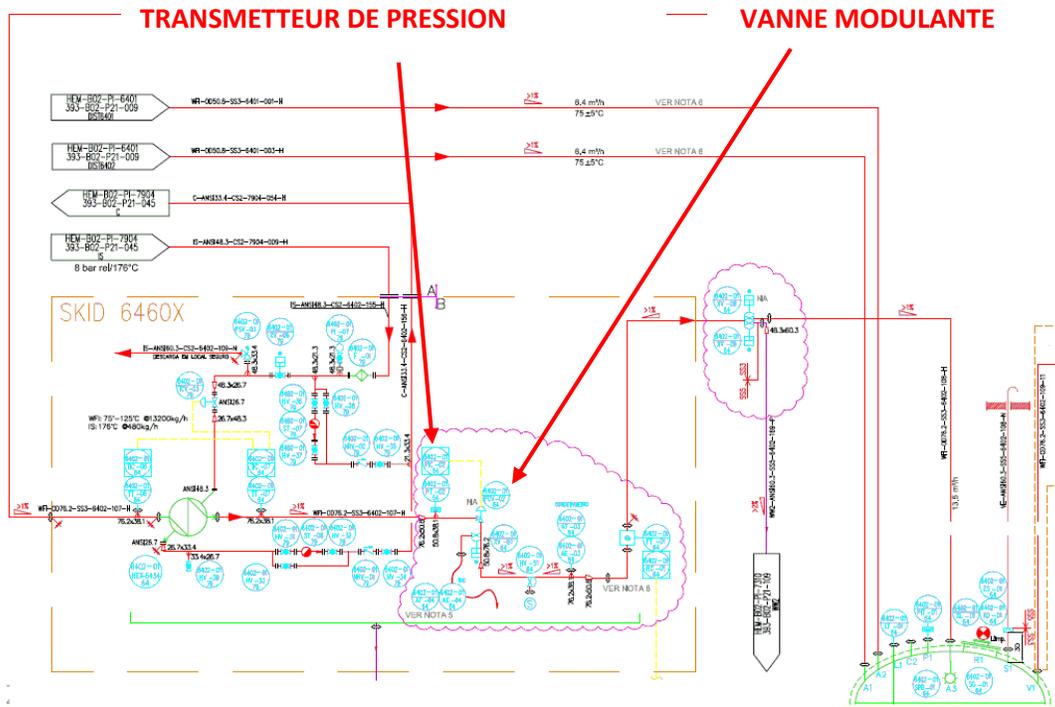


Figure 10 : Skid échangeur retour de boucle

Régulation de la température pour le maintien de la boucle à 75°C

La température de la boucle est régulée par la vanne modulante de l'échangeur de chaleur. La vanne automatique TOR⁹ s'ouvre ou se ferme dès que la consigne d'ouverture de la vanne modulante est supérieure à une certaine valeur.

La boucle et la cuve doivent pouvoir être stérilisées ponctuellement par traitement thermique à l'eau surchauffée à la température minimum de F0¹⁰ (valeur stérilisatrice) sur chacune des sondes de température des réseaux concernés.

⁹ Tout ou Rien ou ON-OFF en anglais

¹⁰ F0: valeur exprimée en unité de temps, permettant de quantifier l'effet d'un traitement stérilisant

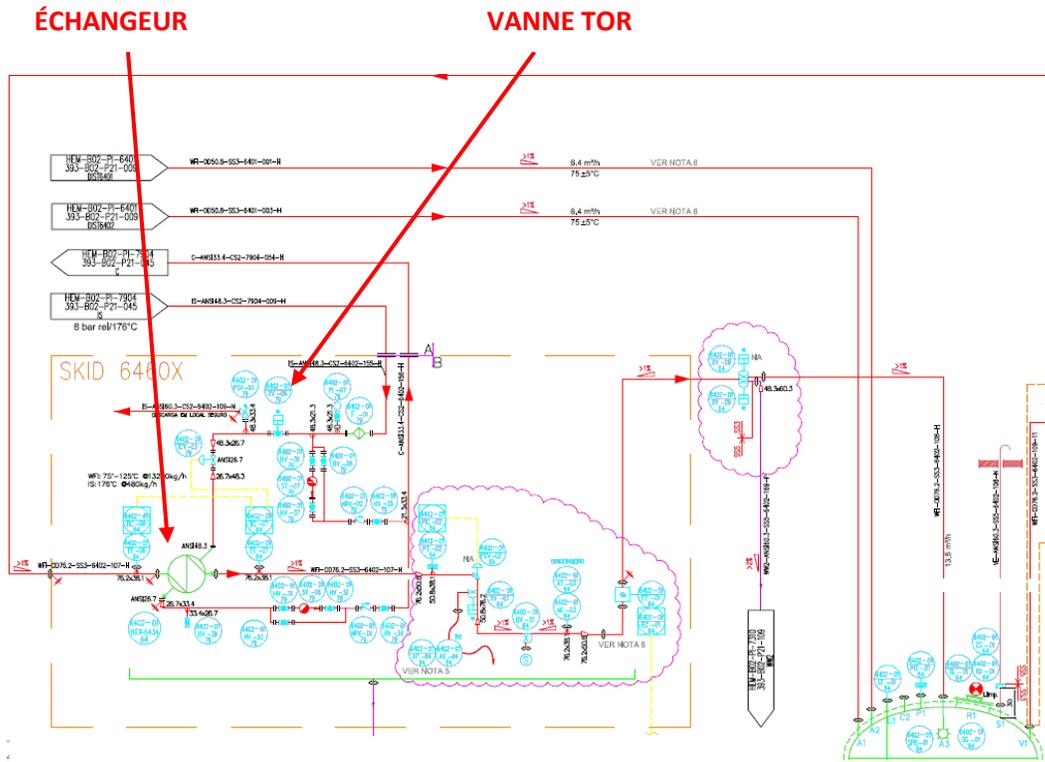


Figure 11 : Skid échangeur retour de boucle

Les fonctions annexes

Sterilisation des pompes en manuel

Cette opération s'effectue uniquement suite à changement d'une pompe ou intervention sur la pompe (nécessitant l'isolation manuelle de la branche comportant la pompe). Elle peut s'effectuer pendant n'importe quelle phase dès que la pompe est arrêtée.

La stérilisation des pompes est une opération manuelle dont l'automatisme assure uniquement l'acquis du message de validation de la stérilisation par l'opérateur et la gestion des vannes d'isolement automatiques.

Sterilisation du filtre évent

Cette opération s'effectue suite à changement de la cartouche filtrante. Le lancement de cette stérilisation est effectué par demande manuelle de l'opérateur tandis que la boucle est en phase non-production ou arrêt. Cette opération est suivie d'un test d'intégrité.

La stérilisation du filtre évent est une opération manuelle dont l'automatisme assure uniquement l'acquis du message de validation de la stérilisation par l'opérateur et la gestion des vannes d'isolement automatiques.

Les phases de la boucle

Suite à la détermination du fonctionnement général de la boucle, les phases de fonctionnement, les actions et les équipements concernés par chaque phase sont déterminés. La figure ci-dessous représente toutes les phases de la boucle et leurs interactions. Les phases de la boucle sont les suivantes: phase démarrage, non production, production, arrêt, vidange, stérilisation et stérilisation filtre évent.

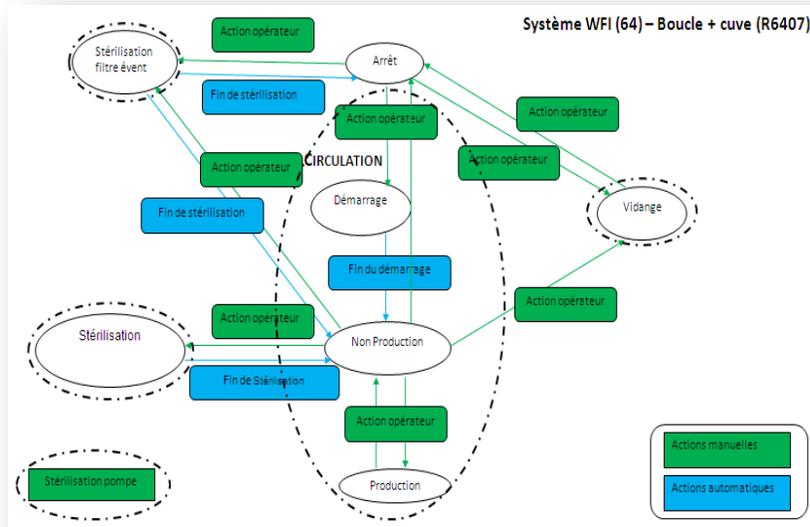


Figure 12: Les phases de la boucle principale du système WFI

Phase démarrage

A partir d'un arrêt système, l'étape de démarrage permet de rincer la boucle jusqu'à atteindre la conductivité tolérée pour son fonctionnement (pas de puisages possibles). La vanne d'évent (XV_02) est ouverte et le manteau chauffant est démarré (simple mise en marche; le chauffage est régulé en local par le thermostat du manteau chauffant).

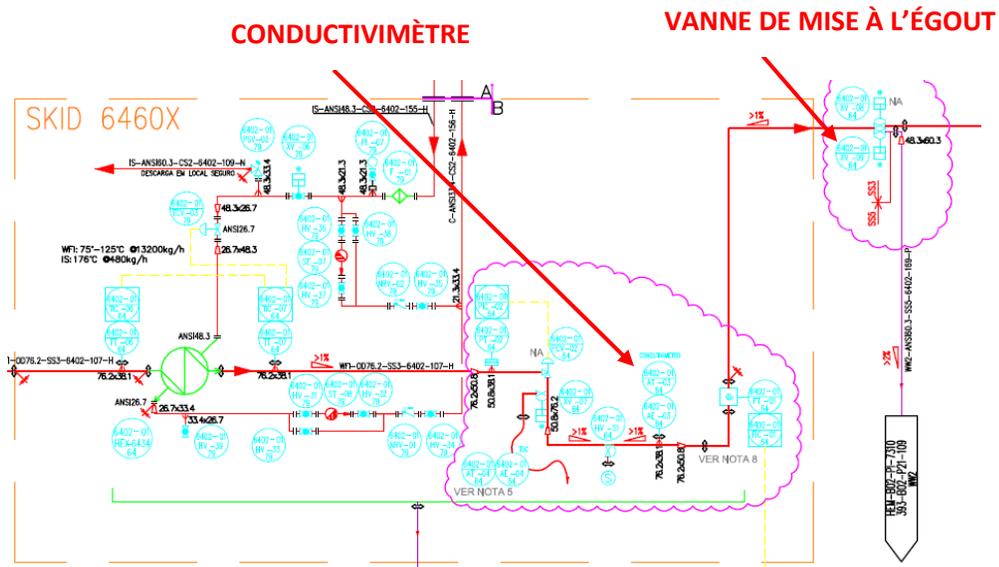


Figure 13 : Skid échangeur retour de boucle

Après remplissage de la cuve de stockage jusqu'à un niveau défini (consigne de niveau fixe paramétrable spécifique à la phase de démarrage), les pompes de circulation sont mises en route (consigne fixe avec rampe de démarrage) et l'eau est mise à l'égout par la vanne de mise à l'évacuation en retour de boucle jusqu'à atteindre la conductivité désirée (seuil paramétrable). Une fois ce seuil atteint et après une durée paramétrable (durée inférieure au temps enveloppe paramétré pour cette phase d'obtention de la conductivité), la vanne de mise à l'évacuation de retour de boucle se ferme. La régulation de température est lancée en parallèle (consigne = température cible de la boucle) mais sans contrôle de température. Le niveau de la cuve est vérifié avant démarrage.

L'ouverture de la vanne modulante en retour de boucle est réglée de manière à maintenir une pression constante en retour de boucle (consigne paramétrable).

Après fermeture de la vanne de mise à l'égout de retour de boucle et après un temps paramétrable, le passage en « non-production » se fait automatiquement.

Dans le descriptif fonctionnel, les fonctions de régulations utilisées dans les différentes phases sont définies. La caractérisation des fonctions doit exprimer les performances attendues par l'utilisateur de chacune des fonctions de service. Pour cela, il faut définir, pour chaque fonction de service, des critères d'appréciation. Ces critères permettent d'apprécier la manière dont une fonction doit être respectée. Ces critères sont formulés de façon à faire apparaître le niveau d'exigence souhaité par l'utilisateur. Dans les paragraphes suivants j'aborderai les fonctions de la boucle en question.

Phase non-Production

Après la phase de démarrage, la boucle passe automatiquement en phase non production. Cette phase ne permet pas d'effectuer les puisages et permet d'atteindre un état stable, c'est-à-dire d'atteindre tous les critères qualité (température cuve et réseau, niveau dans la cuve, débit et pression en retour de boucle)

Cette phase qui est activée:

- après la phase de démarrage de la boucle
- après la phase de stérilisation
- en retour de phase production

La régulation de température et pression de retour de boucle sont maintenue et contrôlée par rapport aux valeurs cibles. En cas d'alarme pression basse et pression haute (valeurs et temporisations paramétrables), les pompes sont arrêtées.

La vitesse des pompes est régulée via une boucle régulation de manière à maintenir un débit constant en retour de boucle (consigne). Les deux pompes fonctionnent toujours en parallèle.

La conductivité est contrôlée en retour de boucle. En cas de déclenchement du seuil d'alarme type « conductivité haute », la boucle est purgée par ouverture de la vanne rejet en retour de boucle pendant un temps t1 (paramétrable). Au bout d'un temps t2 (paramétrable), si la conductivité n'est toujours pas conforme (valeur inférieure à la cible de conductivité à la tolérance près), cette opération de purge est réitérée. Au-delà d'un certain nombre de réitérations (paramétrable), ces purges sont arrêtées et un défaut est généré.

La mesure de TOC est lancée (ouverture de la vanne d'alimentation du TOC-mètre), dès que tous les critères qualité de la boucle sont atteints (à savoir, températures cuve et boucle, conductivité, TOC, pression et débit en retour de boucle). Après une durée paramétrable, le passage en phase production est autorisé. Le passage en phase production se fait sur action opérateur.

Phase Production

C'est la phase qui permet d'autoriser les puisages. Cette phase est démarrée sur action opérateur après la phase de non production. Elle est arrêtée sur demande de l'opérateur et la boucle repasse alors en phase non-production.

La vitesse des pompes est régulée via une boucle régulation de manière à maintenir un débit constant en retour de boucle (consigne). La température et la pression en retour de boucle sont régulées de la même façon qu'en phase de non-production.

L'ensemble des critères qualité est contrôlée en permanence dans cette phase (voir la liste ci-après). De façon générale, les alarmes liées à ces paramètres engendrent une perte de l'autorisation de puisage. La disparition de(s) l'alarme(s) permet de redonner l'autorisation de puisage.

La sortie de cette phase ne se fait que sur action opérateur.

Dans le cas de cette boucle, le débit maximum de puisage permet d'alimenter les deux cuves en même temps selon les débits prévus.

Conditions pour autoriser les puisages :

TOC < TOC maximum (paramétrable) mesurée sur le retour de la boucle 6407-P1

Conductivité conforme (seuil d'alarme donné par le conductivimètre en retour de boucle)

Température minimum (paramétrable) < Température cuve < Température maximum (paramétrable)

Température aval échangeur chaud > Température consigne boucle (paramétrable) + Tolérance sup. sur la température (paramétrable)

Température aval échangeur chaud < Température consigne boucle (paramétrable) - Tolérance inf. sur la température (paramétrable)

Température retour de boucle > Température consigne boucle (paramétrable) + Tolérance sup. sur la température (paramétrable)

Température retour de boucle < Température consigne boucle (paramétrable) - Tolérance inf. sur la température (paramétrable)

Niveau en cuve > niveau bas (paramétrable) + Tolérance sur le niveau (paramétrable)

« Débit bas retour de boucle » (valeur et temporisation paramétrables) non activé

« Pression basse retour de boucle » (valeur et temporisation paramétrables) non activé.

Phase Stérilisation

La stérilisation est la phase durant laquelle la boucle et la cuve doivent pouvoir être stérilisées ponctuellement par traitement thermique à l'eau surchauffée et par atteinte d'un FO (valeur stérilisatrice) minimum sur chacune des sondes de température des réseaux concernés.

La mesure de TOC est suspendue (fermeture de la vanne d'alimentation du TOC-mètre).

La vitesse des pompes est fixée de manière à maintenir un débit constant en retour de boucle (consigne fixe paramétrable). L'ouverture de la vanne de régulation de pression en retour de boucle est fixée (consigne paramétrable). La cuve de stockage est tout d'abord remplie ou vidée (par envoi vers effluents en retour de boucle) de manière à disposer, en cuve, du volume de stérilisation (paramétrable).

La régulation de température est lancée suivant une consigne (paramétrable). Si toutes les sondes du système atteignent un seuil (paramétrable), une temporisation est lancée avant de démarrer

le calcul du FO. Lorsque la température en cuve atteint une certaine valeur (paramétrable), la vanne évent de la cuve est fermée (XV-02). Ceci pour permettre l'atteinte de la consigne de température de stérilisation.

Lorsque la valeur stérilisatrice minimum (paramétrable) est atteinte sur chacune des sondes de température, la stérilisation est validée, le chauffage de la boucle est arrêté, la température de la boucle + cuve est descendue pour atteindre la consigne de température de non production, par ouverture de la vanne automatique fluide froid et régulation de type PID de la vanne modulante de l'échangeur froid. La vanne d'évent est rouverte une fois que la température de cuve est redescendue sous un certain seuil (paramétrable).

Une fois les températures en cuve et de boucle (toutes les sondes de la boucle + cuve) inférieures à une certaine valeur (consigne de température non production paramétrable + tolérance paramétrable), la boucle passe du mode stérilisation au mode non production.

Phase Vidange

La phase vidange permet la vidange totale de la cuve de stockage et de la boucle. Cette phase est activée depuis la phase de non production ou d'arrêt sur action opérateur. Le remplissage de la cuve, les régulations thermiques sont arrêtées. La vanne de retour de boucle est ouverte vers les effluents (XV-09) et la vanne de retour sur la cuve est fermée (XV-08).

La vanne modulante retour de boucle est ouverte sur une consigne fixe (paramétrable), la vitesse des pompes se fait sur consigne fixe (vitesse en vidange paramétrable).

Lorsque le niveau bas de vidange en cuve est atteint (niveau paramétrable), les pompes sont arrêtées et toutes les vannes reviennent à leur position de repli sauf les vannes de retour de boucle vers effluents (vannes de retour sur cuve ouvertes également). Suite à l'arrêt des pompes, un message opérateur listera les vannes manuelles à ouvrir (et leur séquence) pour compléter la vidange de façon gravitaire. La mesure de TOC¹¹ est suspendue (fermeture de la vanne d'alimentation du TOC-mètre).

Phase Arrêt

Aucun organe en fonctionnement sur une boucle. L'arrêt d'urgence : un coup de poing est prévu sur l'armoire électrique qui arrête tous les organes de la boucle. Réarmement depuis un bouton poussoir unique sur l'armoire principale. Un rapport de lot regroupera les paramètres critiques enregistrés en phase production uniquement.

¹¹ TOC: Carbone Organique Total. La mesure de conductivité ne détecte pas les impuretés organiques non chargées. La mesure TOC comble cette lacune.

Défaut et alarmes en cours de phase

Les conditions de défauts et comportements en défauts, les conditions de reprise et les comportements à la reprise seront à définir avec les clients et suivant les principes ci-dessous.

Défaut : Lors d'un défaut sur un organe au cours d'une fonction, la fonction passe en pause (aucun organe piloté).

Les conditions d'alarmes et comportements en alarmes sont à définir par ailleurs.

Alarme : Lors d'une alarme, affichage en supervision. L'action associée sera fonction de la criticité de l'alarme et de la phase en cours.

Cas de la pression et des niveaux de sécurité de la cuve : Gestion de la pression de la cuve (capteur de pression installé sur le dôme de la cuve) : si le seuil haut est atteint, le remplissage de la cuve n'est plus permis; si le seuil bas est atteint les pompes sont arrêtées.

Gestion des niveaux de sécurité de la cuve : si le niveau haut de sécurité est activé, le remplissage de la cuve s'arrête ou n'est plus possible; si le niveau bas de sécurité est activé, les pompes sont arrêtées.

Conclusion du descriptif fonctionnel

Pour terminer, après avoir définis toutes les phases, fonctions et les gestions d'alarmes et défaut, il faut ensuite présenter le document (descriptif fonctionnel) aux automaticiens. Le but de cette présentation est de clarifier les nécessités du système, ajouter les solutions apportées par les automaticiens sur certains points et les envoyer au client pour validation.

Les Analyses de Risques des systèmes PW et WFI

Une évaluation des risques doit être effectuée par le fabricant d'une installation afin de déterminer les exigences de santé et de sécurité qui s'appliquent à l'installation. L'installation doit ensuite être conçue et construite en prenant en compte les résultats de l'évaluation des risques.

Les documents de référence

- ✓ Cahier des charges fonctionnelles
- ✓ Spécification des sous-ensembles
- ✓ Analyse fonctionnelle - Mode de défaillance – Descriptif fonctionnel
- ✓ Plans P&ID

Les enjeux

Le fabricant d'une installation doit veiller à ce qu'une évaluation des risques soit effectuée afin de déterminer les exigences de santé et de sécurité du personnel qui s'appliquent à l'installation. Les analyses des risques sont une façon d'obtenir une évaluation précise, méthodique et aussi exhaustive des possibles risques liés aux installations. L'installation doit ensuite être conçue et construite en prenant en compte les résultats de l'évaluation des risques.

Pour quoi et pour qui ?

- La sécurité des personnes
- La protection de l'environnement
- L'intégrité de l'outil industriel
- L'atteinte à l'image de marque
- Les pertes de production
- La responsabilité pénale des acteurs BOCCARD

Principe de l'analyse de risques

- ✓ Définir les limites de l'installation : le concepteur, dans ce cas Bocard, fait état des limites de l'installation et devra tenir compte en outre :
 - Des produits utilisés
 - De l'action des produits sur les procédés (ex : corrosion)
 - Du volume, de la température, de la cadence...
 - De tâches pour satisfaire le procédé (ex : charger la matière 1^{ère})
 - Des conditions dans lesquelles le travail se fera (ex : port de tenues spécifiques)
 - Des moyens, outils, espace nécessaires pour effectuer l'entretien
 - Des dispositions ergonomiques des différents éléments
 - Des modes de marches disponibles et/ ou nécessaires
- ✓ Identifier les phénomènes dangereux: le concepteur doit prendre en considération les phénomènes dangereux présents sur la machine et tenter de les éliminer.
- ✓ Evaluer les risques: le concepteur doit déterminer si les risques associés aux dangers identifiés doivent être réduits. Une bonne compréhension du système, des enjeux et des moyens disponibles sont donc nécessaires. Il faut trouver un équilibre entre ce qui doit être fait et ce qui peut être fait.

La méthode AMDEC

L'Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité (AMDEC) est un outil non seulement de sûreté de fonctionnement et de gestion de la qualité, mais encore d'analyse de la conception et de l'exploitation des équipements de production pour améliorer leur disponibilité.

L'AMDEC – Une démarche critique

Pour garantir un résultat acceptable, la réalisation d'une AMDEC doit avant tout s'inscrire dans une démarche d'analyse du système. En effet, celle-ci aura permis d'identifier les fonctions, les contraintes d'utilisation et d'environnement, les paramètres critiques à mettre sous contrôle et sur lesquels les analyses type AMDEC porteront. Ainsi le périmètre sur lequel l'AMDEC doit être réalisée sera identifié.

Une fois ce périmètre établi, on identifie de manière systématique les modes de défaillance potentiels. Ensuite, on identifie pour chaque mode de défaillance (mode de défaillance mécanique, thermique, électrique,...) :

- Les causes : les causes peuvent venir de défaillance technique ou humaine. Les tableaux ci-dessous sont des exemples de causes identifiées pour les systèmes WFI et PW.

Défaillance Technique	Défaillance Humaine
Surpression de la cuve due au colmatage du filtre	Mauvaise manipulation des vannes manuelles/ PE sur skids
Dépression de la cuve due au colmatage du filtre + soutirage	Contact avec les zones non calorifugées des skids
Bruit générée par l'installation (moteurs, vibrations, etc.)	Mauvaise manipulation de la gazelle pour l'accès en hauteur des vannes manuelles/ PE/ points de puisages

- Les effets : une fois les causes identifiées, il faut établir les effets liés à chaque une des causes. Les tableaux ci-dessous montrent les causes et ces effets sur les équipements et sur les personnes.

Défaillance Technique	Effets
Suppression de la cuve due au colmatage du filtre	Explosion
Dépression de la cuve due au colmatage du filtre + soutirage	Déformation de la cuve
Bruit générée par l'installation (moteurs, vibrations, etc.)	Maux de tête, surdité permanente ou temporaire

Défaillance Humaine	Effets
Mauvaise manipulation des vannes manuelles/ PE sur skids	Brûlure
Contact avec les zones non calorifugées des skids	Brûlure
Mauvaise manipulation de la gazelle pour l'accès en hauteur des vannes manuelles/ PE/ points de puisages	Chute

- ✓ Caractérisation des risques: Il s'agit d'estimer les risques sur un plan qualitatif et quantitatif, la probabilité qu'ils se concrétisent et l'ampleur des impacts (ou des conséquences). Les évaluations ont été résumées au moyen d'un système de cotation qui aide à catégoriser les risques. Les grilles de cotation utilisées dans le cas des systèmes WFI et PW sont les suivantes

- Fréquence (classe d'occurrence) :

Note	Fréquence (F)
1	Moins d'une fois / semaine
2	Une fois / semaine à une fois / jour
3	Une fois / jour à une fois / poste
4	Permanent

- Gravité (classe de sévérité) :

Note	Gravité (G) pour les personnes
1	Lésion légère sans arrêt
2	Lésion avec arrêt inférieur à 10 jours
3	Lésion avec arrêt supérieur à 10 jours
4	Mort possible ou incapacité permanente

Note	Gravité (G) pour les équipements
1	Remise en service dans la 1/2 journée
2	Remise en service entre 1/2 et 2 jours
3	Remise en service entre 3 et 7 jours
4	Remise en service supérieure à 7 jours

- Détection (classe de probabilité de détection) :

Note	Probabilité de non détection (D)
1	Un dispositif détecte le risque, alerte et automatiquement supprime la cause du risque (ex: disque de rupture, ...)
2	Un dispositif permet d'alerte l'opérateur
3	Un dispositif permet de visualiser le risque sans action ni alerte automatique
4	Indétectable

- ✓ Évaluation de la criticité

On évalue la criticité par le IPR ou Indice Prioritaire du Risque, calculé par le produit :

$$IPR = F \times G \times D$$

Les risques sont classés en fonction de leur IPR en partant du nombre le plus élevé vers le nombre le plus petit. Les actions correctives doivent être engagées selon un ordre qui tient compte du classement. L'ordre de priorités pour les actions correctives est la suivante :

- IPR [1;10[= risque mineur : mesure de prévention non nécessaire
- IPR [10;20[= risque majeur impliquant une mesure de prévention
- IPR [20;64] = risque critique impliquant une mesure de prévention prioritaire

Défaillance Technique	Effets	F	G	D	IPR
Suppression de la cuve due au colmatage du filtre	Explosion	4	4	4	64
Dépression de la cuve due au colmatage du filtre + soutirage	Déformation de la cuve	4	4	4	64
Bruit générée par l'installation (moteurs, vibrations, etc.)	Maux de tête, surdité permanente ou temporaire	4	3	3	36

Défaillance Humaine	Effets	F	G	D	IPR
Mauvaise manipulation des vannes manuelles/ PE sur skids	Brûlure	3	3	4	36
Contact avec les zones non calorifugées des skids	Brûlure	3	3	4	36
Mauvaise manipulation de la gazelle pour l'accès en hauteur des vannes manuelles/ PE/ points de puisages	Chute	3	3	4	36

Les mesures préventives

Elles visent à éviter l'accident et agissent sur les causes des accidents. Les mesures préventives diminuent la probabilité d'apparition, ou bien encore l'occurrence du problème potentiel, en agissant sur les causes. Après la mise en place des mesures de préventions, un nouveau calcul de l'IPR doit être réalisé à partir d'une nouvelle évaluation des risques résiduels. Le tableau ci-dessous présente les causes, les effets, la cotation et les mesures de prévention de l'analyse des risques des systèmes PW et WFI.

Défaillance Technique	Effets	F	G	D	IPR	Mesures de prévention	F	G	D	IPR
Surpression de la cuve due au colmatage du filtre	Explosion	4	4	4	64	Mesure de pression de PIT-01 + disque de rupture avec détecteur + port des EPI	2	4	1	8
Dépression de la cuve due au colmatage du filtre + soutirage	Déformation de la cuve	4	4	4	64	Entretien du filtre évent et contrôle de pression par capteur alarmé (PIT-01) + cuve désignée pour tenir au vide + port des EPI	1	4	2	8
Bruit générée par l'installation (moteurs, vibrations, etc.)	Maux de tête, surdité permanente ou temporaire	4	3	3	36	Niveau de décibels de pompes normalisés CE. Port de protection auditive si le niveau sonore est supérieure à la réglementation suite à une campagne de mesure de bruit en zone et mise en place d'une signalisation en entrée de zone	1	3	3	9
Défaillance Humaine	Effets	F	G	D	IPR		F	G	D	IPR
Mauvaise manipulation des vannes manuelles/ PE sur skids	Brûlure	3	3	4	36	Port des EPI + Personnel formé + panneaux de protection autour des skids + mise en place signalétique	1	3	3	9
Contact avec les zones non calorifugées des skids	Brûlure	3	3	4	36	indicateurs locaux de température + grilles pour la protection personnel + panneaux de protection autour des skids + port des EPI	1	3	3	9
Mauvaise manipulation de la gazelle pour l'accès en hauteur des vannes manuelles/ PE/ points de puisages	Chute	3	3	4	36	Port des EPI + Personnel formé + utilisation des stabilisateurs et garde-corps + disposer d'une plaque d'appui sous les pieds quand sur en terrain de mauvaise tenue.	1	3	3	9

En résumé, le travail de groupe est une obligation de la méthode AMDEC. L'objectif est d'humaniser la démarche et de favoriser les échanges entre les différents acteurs du projet en exploitant leurs connaissances diverses. En ce qui concerne le lot 10, les analyses de risques ont été faites par une équipe de 4 personnes. Chaque membre de l'équipe proposait des risques/mesures à prendre en compte et les cotations ont été discutées et définies. Le tableau une fois rempli, des réunions avec les clients étaient ensuite nécessaires, avant de pouvoir envoyer les documents pour validation. Les clients ont ensuite vérifié si tous les risques et mesures avaient pris en compte et ont alors proposé des modifications sur certains points des documents. Ces documents comprenaient déjà les principaux cas, mais davantage de mesures préventives ont été présentées par les clients. Chaque cas a été discuté et après 2 mois, les analyses de risques ont pu être validées.

SUIVI PREFABRICATION – PHASE REALISATION

Le contrôle qualité réalisé en cours et en fin de montage permet de s'assurer du bon respect des normes qui sont applicables dans le cadre d'un projet (normes, recommandations et guidelines).

Les tuyauteries, les instruments et tous les composants en contact avec le produit doivent être conforme aux exigences de traçabilité matière suivantes :

- ✓ Soudage : soudures TIG sans métal d'apport, sous gaz neutre et des soudures orbitales si possible. Les soudures ne pouvant pas être réalisées en orbital automatique, seront faites en TIG manuel, sans métal d'apport, par des soudeurs qualifiés.
Les opérateurs machines effectueront quotidiennement et à chaque modification des réglages de la machine, des échantillons de soudure pour acceptation.
- ✓ Contrôle des soudures : réalisé au fur et à mesure de l'avancement des travaux par du personnel Bocard avec habilitation interne.

Gestion de documentation (certificats matières,)

La gestion de la documentation débute avec la réception des équipements achetés. Après passage de commande et suivant le délai de livraison, le matériel est livré à l'atelier de Villeurbanne. A partir du bon de livraison et de la commande, des fiches de spécifications et de la liste d'équipements, il est nécessaire de vérifier la conformité du matériel livré à tous les niveaux (nature, dimensionnel, identification, état physique, ...). Ce contrôle se faisait comme suit :

- ✓ La présence de tous les composants ;
- ✓ Les diamètres ;
- ✓ Les références ;
- ✓ La documentation complète présente et conforme aux spécifications (notice d'utilisation, certificat matière, certificat de conformité FDA, certificat d'étalonnage, certificat de rugosité, etc) ;
- ✓ Le numéro de coulée (inox) ou numéro de série (permettant de faire le lien entre l'objet et la documentation).

Les équipements sont entreposés dans la zone de magasin prévue dans l'atelier en attendant le début de la fabrication des skids. Chaque composant a un numéro de TAG (identifiant unique) reporté sur le P&ID et dans les plans isométriques utilisés pour la fabrication.

Contrôle des installations

La fabrication des installations peut commencer après la réception de tous les composants. Le personnel de l'atelier est responsable de l'acheminement des équipements qui seront ensuite montés sur les skids afin de les rendre disponibles aux soudeurs. Ces derniers commencent les assemblages en

suivant les indications des plans isométriques validés et « bon pour d'exécution » des TAG attribués aux équipements.

Après la fabrication et le contrôle de fin de montage, les tests d'acceptation peuvent débuter. Les tests d'acceptation permettent de vérifier que le système livré est opérationnel et fonctionne conformément aux spécifications.

Les « tests d'acceptation en usine » ou FAT sont réalisés chez le fournisseur (l'atelier à Villeurbanne dans ce cas) puis sur site (site d'Hemobras au Brésil) dans un 2^{ème} temps après expédition et installation des différents systèmes et sous-systèmes.

Dans les prochains paragraphes, j'aborderai de façon plus approfondie les tests FAT, les tests SAT n'ayant pas encore été réalisés à aujourd'hui dans le cadre du projet.

FAT (Factory Acceptance Test ou tests d'acceptations chez le fournisseur)

Les FATs ont l'objectif de prouver la bonne conception d'une installation par une série de tests chez le fabricant, et également de donner une première vision de la future documentation fournie avec l'installation. Pendant les FAT, les matières, les finitions et les états de surface sont vérifiés.

Dans le cas du projet Hemobras, les FAT cuves ont été réalisées par la société CSC (Constructions Soudées du Coteaux) à Roanne et les skids par l'atelier Bocard à Villeurbanne en présence du client. Pour les cuves deux séries de tests sont réalisées (Statiques et Dynamiques) et pour les skids les tests statiques :

- ✓ Les tests statiques :
 - Vérification complète du dossier constructeur : réalisation des suivis de soudure, vérification des qualifications des soudeurs, présence de la traçabilité matière,...
 - Vérification dimensionnelle: écartement et positionnement des piquages, hauteur par rapport au sol, dimensions (diamètre, longueur/hauteur des cuves, taille des châssis,..).
- ✓ Les tests dynamiques :
 - Volume de cuve : sert à vérifier que le volume utile de la cuve correspond à la spécification.
 - Nettoyabilité : consiste à appliquer par aspersion à l'intérieur de la cuve de la riboflavine : réactif fluorescent aux rayons ultraviolet (UV). Ensuite, un essai de lavage est réalisé et pour finir il est nécessaire contrôler minutieusement avec la lampe à rayons ultraviolet toute la superficie de la cuve des résidus visibles de la substance fluorescente.
 - Vidangeabilité : permet de s'assurer que la cuve peut être vidée parfaitement, par gravité.

Vérification des matières en contact avec les fluides

Durant les FAT, à partir des plans isométriques ou des plans de construction, les numéros de coulée (des éléments soudés et des composants), le certificat ou attestation matière sont vérifiés conformes aux spécifications.

Critères d'acceptabilité : Certificats ou attestation matière présents pour tous les éléments soudés et composants et conformes aux spécifications la qualité de l'acier et le type de certificat correspondent à l'attendu.

Vérification de finition et états de surface

La vérification de finition et états de surface est une revue documentaire. On vérifie, via les numéros de coulée, que les éléments soudés et les composants disposent des PV « Relevé de rugosité » de rugosité ou de traitement de surface décrit dans les spécifications.

Critères d'acceptabilité : Les procès-verbaux de traitement de surface sont présents et conformes aux spécifications.

SAT (Site Acceptance Test ou tests d'acceptation sur le site)

Les SAT ont l'objectif de prouver la bonne conception d'une installation sur le site client par une série de tests, elle démontre la conformité tant de conception que documentaire de l'installation fournie par le fabricant. Ces tests seront réalisés sur le site de Hemobras au Brésil après l'arrivée et l'installation des skids, des cuves, etc.

Gestion de non-conformité

Une anomalie ou non-conformité est un écart entre le résultat effectivement obtenu après les tests (FAT, SAT, ...), et celui attendu d'après les spécifications de conception. C'est le résultat documenté d'un écart par rapport aux critères d'acceptation définis.

Une réserve bloquante est une non-conformité, relevée durant l'une des étapes du projet (réception du dossier de conception, FAT, SAT, acceptation mécanique) qui :

- ✓ présente un risque pour les personnes (y compris ergonomie), le matériel ou la qualité produit ;
- ✓ empêchera de réaliser les fonctionnalités et les performances demandées dans le cahier des charges ;
- ✓ présente un écart vis-à-vis des règles de l'art ou des BPF.

Tout écart ou non-conformité par rapport aux spécifications et aux critères d'acceptation est enregistré et documenté dans une fiche de non-conformité. Ce document décrit :

- ✓ Le niveau de criticité de la non-conformité : bloquant ou non bloquant
- ✓ Les actions correctives proposées et acceptées par le client
- ✓ La levée de la non-conformité approuvée par le client^x

D'une manière générale les FAT ont été plutôt satisfaisantes. En effet, très peu de points étaient non-conformes aux spécifications et les dossiers constructeurs étaient très complets.

CONCLUSION

Depuis le début de mon stage à BOCCARD, j'ai fait partie de l'équipe du lot 10 du projet HEMOBRAS. Le projet consiste à la construction d'une usine de fabrication de médicaments dérivés du sang au Brésil.

Les activités réalisées au cours de ce stage m'ont fourni un contenu plus profond et pratique liées au domaine du génie de procédés, plus précisément dans le domaine pharmaceutique. Durant cette période, j'ai pu connaître la structure organisationnelle de l'entreprise et les bases pour la gestion des projets de grande taille. L'achèvement de toutes les activités réalisées, une liaison entre la théorie, acquis pendant la formation et les situations quotidiennes ont complété l'apprentissage.

Dans le projet où je suis intervenue, la problématique principale de ma mission était de suivre les procédés de validation des installations fabriqués et rédiger ou donner un support à la rédaction des documents qui font partie des dossiers de validation, comme les analyses de risques et le descriptif fonctionnel. Ce travail a été suivi par des consultations des fournisseurs et l'achat des composants du réseau. En plus d'avoir acquis des connaissances techniques sur les boucles de distribution, leur fonctionnement et dimensionnement, ce stage m'a permis de mieux comprendre la gestion de projets, les relations avec des fournisseurs et les mécanismes globales, de la conception à la mise en service, la qualification et la maintenance.

Au-delà de l'aspect technique du stage, en ce qui concerne la production des médicaments dérivés du sang, je suis enthousiaste de participer au côté social du projet, à la concrétisation de ces avancées technologiques qui contribuent à l'amélioration des traitements de nombreuses maladies, en aidant le développement du système de santé dans mon pays d'origine.

CONCLUSÃO

Durante meu período de estágio tive a oportunidade de conhecer e atuar nos sistemas de armazenamento e distribuição de 3 tipos de utilidades, sendo elas: água purificada, água de qualidade injetável e vapor puro. Como já explicado anteriormente (página 18), o controle de qualidade (físico-químico e microbiológico) desses fluidos é fundamental e obrigatório por lei. Dessa maneira, pude praticar os conteúdos abordados nos cursos de BPF e conhecer, mais profundamente, as exigências da FDA, o que contribuirá positivamente com minha formação e atuação profissional. Aprendi a avaliar a concepção higiênica das instalações (soldas, materiais utilizados na construção das instalações, existência de pontos mortos , etc) e verificar se as mesmas estão de acordo com as exigências.

Uma das maiores dificuldades que encontrei foi redigir o descritivo operacional. Apesar de ter recebido uma base teórica de controle de processos durante a graduação, procurei superar essas dificuldades pesquisando e estudando vários documentos do projeto para entender os limites, as necessidades e os procedimentos operacionais do sistema. O fato de eu ter realizado diversas revisões dos P&IDs durante o estágio me ajudou significativamente. E acima de tudo, tive a oportunidade de trabalhar em uma equipe pequena de 3 pessoas: eu (estagiária assistente chefe de projeto), minha supervisora (chefe de projeto) e outro assistente chefe de projeto que possui mais de 10 anos de experiência na área de concepção de instalações. Ou seja, tive total liberdade para fazer perguntas e total apoio no momento de executar as atividades, pois eles estavam sempre dispostos a compartilhar seus conhecimentos e a me orientar.

Outra atividade que julgo importante ressaltar foi a redação das análises de riscos dos sistemas. Nesse momento, pude trabalhar em equipe, mostrar meus pontos de vista (superando as barreiras da língua) e ainda conhecer os tipos de riscos que as instalações podem apresentar para os trabalhadores e as medidas que devem ser atribuídas para evitar esses riscos. Acredito que talvez seja o conhecimento mais importante que adquiri, uma vez que a experiência na área de segurança do trabalho é sempre requisitada.

De uma maneira geral, minha experiência de estágio superou minhas expectativas, pude acompanhar a montagem dos skids e no final do estágio eu já conhecia todos os equipamentos e a importância de cada um dentro do sistema. Além dos conhecimentos técnicos, ainda tive a oportunidade de conhecer a cultura e a estrutura organizacional de uma empresa internacional (com presença em mais de 30 países), atuar em diversas etapas de um projeto de grande porte (estudo, projeto, execução e qualificação). E acima de tudo, fiquei feliz em poder trabalhar e contribuir com meu país nesse projeto

que tem como objetivo reduzir significativamente a dependência externa dos hemoderivados que hoje é total.

REFERENCES

ⁱ <http://www.boccard.com/pages/fr/16/historique.html> consulté le 12 mai 2013.

ⁱⁱ <http://www.boccard.com/pages/fr/1/accueil.html> consulté le 12 mai 2013.

ⁱⁱⁱ <http://www.boccard.com/pages/fr/1/accueil.html> consulté le 12 mai 2013.

^{iv} <http://www.boccard.com/pages/fr/97/intro.html> consulté le 12 mai 2013.

^v http://www.lfb.fr/FR/nora_berra_secretaire_d_etat_chargee_de_la_sante_recoit_le_lfb_et_hemobras_pour_la_signature_d_un_contrat_de_transfert_de_technologie_dans_le_domain.html consulté le 16 mai 2013.

^{vi} <http://preprod.boccard.fr/templates/1/documents/Boccard.pdf> consulté le 16 mai 2013.

^{vii} <http://preprod.boccard.fr/templates/1/documents/Boccard.pdf> consulté le 16 mai 2013.

^{viii} ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE « Manuel de gestion, maintenance et utilisation du matériel de la chaîne du froid pour le sang ». © Organisation mondiale de la Santé 2008. Pages 6 – 27.

^{ix} Matériel Formation P&ID à Boccard.

^x Matériel formation du Plan Qualité Projet à Boccard.