



**HAL**  
open science

# Analyse comparative des technologies "isolateur" et "RABS" (Restricted Access Barrier System) dans le cadre de la répartition aseptique

Antoine Peccave

► **To cite this version:**

Antoine Peccave. Analyse comparative des technologies "isolateur" et "RABS" (Restricted Access Barrier System) dans le cadre de la répartition aseptique. Sciences pharmaceutiques. 2014. dumas-01108988

**HAL Id: dumas-01108988**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01108988>**

Submitted on 23 Jan 2015

**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.

**UNIVERSITE DE ROUEN**  
**UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**

Année 2014

N°

**THESE**

**pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement le 15/12/2014

par

*Peccavé Antoine*

Né(e) le 30/10/1990 à ROUEN

***Analyse comparative des technologies "isolateur" et "RABS" (Restricted Access Barrier System) dans le cadre de la répartition aseptique***

Président du jury : *VERITE Philippe, Professeur de chimie analytique*

Membres du jury : *GUERBET Michel, Professeur de toxicologie*  
*ROGER Michel, Responsable d'atelier de répartition, Sanofi-Pasteur Val de Reuil*

## Remerciements :

Je souhaiterais tout d'abord remercier **Michel Roger** pour la confiance, l'autonomie, mais aussi et surtout les précieux conseils qu'il a pu et qu'il continue de me prodiguer régulièrement. Il a été un maillon essentiel à la réussite de mon projet professionnel. Je suis persuadé de continuer à apprendre énormément auprès de lui au cours de notre future collaboration.

Je remercie également **Philippe Vérité** et **Michel Guerbet** qui me font l'honneur de leur présence dans mon jury, représentant ainsi la faculté de Pharmacie de Rouen.

Mes remerciements vont également à :

- Mes parents et mon frère qui m'ont supporté durant ces années d'études
- La promotion D2P 2014 et en particulier Anne, Caroline, Justine, Aurélien, Maxime, Rémi-Paul, Renaud et Romain pour leur accueil à Lyon, et les superbes moments passés avec eux
- Astrid, Catherine, Rudy et l'ensemble du personnel du bâtiment 33 pour leur accueil, leur aide et leur bonne humeur
- Mes camarades de promotion, en particulier Isabelle, Margot et Benjamin avec qui j'ai partagé ces cinq années d'études
- L'ensemble des enseignants de la Faculté de Pharmacie de Rouen et de l'Institut de Pharmacie Industrielle de Lyon qui m'a fait partager leurs connaissances, me permettant alors d'entrer dans le monde professionnel dans les meilleures conditions

Enfin je souhaiterais remercier Maud pour son soutien et son aide dans la rédaction de cette thèse ainsi que pour tout ce qu'elle a pu m'apporter ces deux dernières années.

**L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs.**

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2013 - 2014**  
**U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN**

---

DOYEN :           **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS :   **Professeur Michel GUERBET**

**Professeur Benoit VEBER**

**Professeur Pascal JOLY**

DOYENS HONORAIRES :   **Professeurs J. BORDE - Ph. LAURET - H. PIGUET - C. THUILLEZ**

PROFESSEURS HONORAIRES : **M-P. AUGUSTIN – J. ANDRIEU-GUITRANCOURT – M. BENOZIO – J. BORDE – P. BRASSEUR – R. COLIN – E. COMOY – J. DALION – DESHAYES – C. FESSARD – J-P. FILLASTRE - P FRIGOT – J. GARNIER – J. HEMET – B. HILLEMAND – G. HUMBERT – J-M. JOUANY – R. LAUMONIER – P. LAURET – M. LE FUR – J-P. LEMERCIER – J-P. LEMOINE – H. MAGARD – B. MAITROT – M. MAISONNET – F. MATRAY – P. MITROFANOFF – A-M. ORECCHIONI – P. PASQUIS – H. PIGUET – M. SAMSON – D. SAMSON-DOLLFUS – J-C. SCHRUB – R. SOYER – B. TARDIF-J. TESTART – J-M. THOMINE – C. THUILLEZ – P. TRON – C. WINCKLER – L-M. WOLF**

<b>I - MEDECINE</b>
---------------------

**PROFESSEURS**

Mr Frédéric <b>ANSELME</b>	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle <b>AUQUIT AUCKBUR</b>	HCN	Chirurgie plastique
Mr Bruno <b>BACHY</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Chirurgie pédiatrique
Mr Fabrice <b>BAUER</b>	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya <b>BEKRI</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Jacques <b>BENICHOU</b>	HCN	Biostatistiques et informatique médicale
Mr Jean-Paul <b>BESSOU</b>	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise <b>BEURET-BLANQUART</b> ( <i>surnombre</i> )	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
Mr Guy <b>BONMARCHAND</b>	HCN	Réanimation médicale
Mr Olivier <b>BOYER</b>	UFR	Immunologie
Mr Jean-François <b>CAILLARD</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Médecine et santé au travail
Mr François <b>CARON</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe <b>CHASSAGNE</b>	HB	Médecine interne (gériatrie)

Mr Vincent <b>COMPERE</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Antoine <b>CUVELIER</b>	HB	Pneumologie
Mr Pierre <b>CZERNICHOW</b>	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas <b>DACHER</b>	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan <b>DARMONI</b>	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition
Mme Danièle <b>DEHESDIN</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Jean <b>DOUCET</b>	HB	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard <b>DUBRAY</b>	CB	Radiothérapie
Mr Philippe <b>DUCROTTE</b>	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Frank <b>DUJARDIN</b>	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice <b>DUPARC</b>	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Bertrand <b>DUREUIL</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
Mr Thierry <b>FREBOURG</b>	UFR	Génétique
Mr Pierre <b>FREGER</b>	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel <b>GODIN</b>	HB	Néphrologie
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
Mr Philippe <b>GRISE</b>	HCN	Urologie
Mr Didier <b>HANNEQUIN</b>	HCN	Neurologie
Mr Fabrice <b>JARDIN</b>	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato - Vénérologie
Mr Jean-Marc <b>KUHN</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël <b>LECHEVALLIER</b>	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry <b>LEQUERRE</b>	HB	Rhumatologie
Mr Eric <b>LEREBOURS</b>	HCN	Nutrition
Mme Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
Mr Hervé <b>LEVESQUE</b>	HB	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile

Mr Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand <b>MACE</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David <b>MALTETE</b>	HCN	Neurologie
Mr Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle <b>MARIE</b>	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique <b>MERLE</b>	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Francis <b>MICHOT</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mr Bruno <b>MIHOUT</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Neurologie
Mr Jean-François <b>MUIR</b>	HB	Pneumologie
Mr Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophtalmologie
Mr Philippe <b>MUSETTE</b>	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe <b>PEILLON</b>	HCN	Chirurgie générale
Mr Jean-Marc <b>PERON</b>	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
Mr Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Bernard <b>PROUST</b>	HCN	Médecine légale
Mr François <b>PROUST</b>	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>mise en dispo</i> )	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Horace <b>ROMAN</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépto-gastrologie
Mme Céline <b>SAVOYE-COLLET</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme. Pascale <b>SCHNEIDER</b>	HCN	Pédiatrie
Mr Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Thérapeutique
Mme Florence <b>THIBAUT</b>	HCN	Psychiatrie d'adultes
Mr Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
Mr Christian <b>THUILLEZ</b>	HB	Pharmacologie
Mr Hervé <b>TILLY</b>	CB	Hématologie et transfusion
Mr François <b>TRON</b> ( <i>surnombre</i> )	UFR	Immunologie

Mr Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre <b>VANNIER</b>	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre <b>VERA</b>	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric <b>VERIN</b>	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
Mr Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier <b>VITTECOQ</b>	HB	Rhumatologie
Mr Jacques <b>WEBER</b>	HCN	Physiologie

### **MAITRES DE CONFERENCES**

Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Jeremy <b>BELLIEN</b>	HCN	Pharmacologie
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
Mr Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN	Physiologie
Mme Sophie <b>CLAEYSSENS</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
Mr Stéphanie <b>DERREY</b>	HCN	Neurochirurgie
Mr Eric <b>DURAND</b>	HCN	Cardiologie
Mr Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
Mr Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas <b>MOUREZ</b>	HCN	Bactériologie
Mr Jean-François <b>MENARD</b>	HCN	Biophysique
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
Mr Francis <b>ROUSSEL</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie
M. Pierre-Hugues <b>VIVIER</b>	HCN	Imagerie Médicale

### **PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ**

Mme Dominique <b>LANIEZ</b>	UFR	Anglais
Mme Cristina <b>BADULESCU</b>	UFR	Communication



## II - PHARMACIE

### PROFESSEURS

Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques <b>BONNET</b>	Pharmacologie
Mr Roland <b>CAPRON</b> (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre <b>GOULLE</b>	Toxicologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mr Olivier <b>LAFONT</b>	Chimie organique
Mme Isabelle <b>LEROUX</b>	Physiologie
Mr Paul <b>MULDER</b>	Sciences du médicament
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
Mr Rémi <b>VARIN</b> (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique <b>BOUCHER</b>	Pharmacologie
Mr Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mr Jean <b>CHASTANG</b>	Biomathématiques
Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
Mr Eric <b>DITTMAR</b>	Biophysique
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie
Mr Abdelhakim <b>ELOMRI</b>	Pharmacognosie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique

Mr Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla <b>GHARBI</b>	Chimie analytique
Mme Marie-Laure <b>GROULT</b>	Botanique
Mr Hervé <b>HUE</b>	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia <b>LE GOFF</b>	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong <b>LU</b>	Biologie
Mme Sabine <b>MENAGER</b>	Chimie organique
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Malika <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Christine <b>THARASSE</b>	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric <b>ZIEGLER</b>	Biochimie

#### **PROFESSEURS ASSOCIES**

Mme Cécile <b>GUERARD-DETUNCQ</b>	Pharmacie officinale
Mr Jean-François <b>HOUIVET</b>	Pharmacie officinale

#### **PROFESSEURS CONTRACTUELS**

Mme Elizabeth <b>DE PAOLIS</b>	Anglais
Mr Thierry <b>WABLE</b>	Communication

#### **ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE**

Mr Jérémie <b>MARTINET</b>	Immunologie
----------------------------	-------------

#### **ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

Mme Imane <b>EL MEOUCHE</b>	Microbiologie
Mme Juliette <b>GAUTIER</b>	Pharmacie galénique
Mr Romy <b>RAZAKANDRAINIBE</b>	Parasitologie

<b>LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES</b>
---

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie thérapeutique
Mr Roland <b>CAPRON</b>	Biophysique
Mr Jean <b>CHASTANG</b>	Mathématiques
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mr Jean-Jacques <b>BONNET</b>	Pharmacodynamie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mr Olivier <b>LAFONT</b>	Chimie organique
Mme Isabelle <b>LEROUX-NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>	Microbiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mr Rémi <b>VARIN</b>	Pharmacie clinique
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### III – MEDECINE GENERALE

#### **PROFESSEUR**

Mr Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

#### **PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS**

Mr Pierre **FAINSILBER** UFR Médecine générale

Mr Alain **MERCIER** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

#### **MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS**

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

### ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

#### **PROFESSEURS**

Mr Serguei **FETISSOV** Physiologie (ADEN)

Mme Su **RUAN** Génie Informatique

#### **MAITRES DE CONFERENCES**

Mr Sahil **ADRIOUCH** Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)

Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE** Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)

Mme Carine **CLEREN** Neurosciences (Néovasc)

Mme Pascaline **GAILDRAT** Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)

Mr Antoine **OUVRARD-PASCAUD** Physiologie (Unité Inserm 1076)

Mme Isabelle **TOURNIER** Biochimie (UMR 1079)

**CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS** : Mme Véronique **DELAFONTAINE**

*HCN - Hôpital Charles Nicolle*

*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*

*CB - Centre Henri Becquerel*

*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*

*CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation*

## Table des matières :

Introduction.....	19
Partie I Maîtrise de la contamination en répartition aseptique.....	21
1.1 Définition et contexte.....	22
1.2 Les sources de contamination et les moyens de maîtrise.....	22
1.2.1 L'humain : première source de contamination.....	22
1.2.2 L'environnement de fabrication.....	27
1.2.2.1 Exigences et réglementation.....	27
1.2.2.2 Locaux.....	28
1.2.2.3 L'aéraulique.....	30
1.2.3 Bionettoyage et décontamination.....	36
1.2.3.1 Définitions.....	36
1.2.3.2 Mise en application.....	37
1.3 Monitoring environnemental.....	38
1.3.1 Le monitoring particulaire.....	38
1.3.2 Le monitoring microbiologique.....	39
1.3.2.1 Contrôle microbiologique de l'air.....	39
1.3.2.2 Contrôle microbiologique de surface et du personnel.....	40
1.3.3 Le monitoring des variables physiques.....	40
1.4 La répartition en zones conventionnelles.....	41
1.5 Technologies séparatives.....	42
1.5.1 Isolateurs.....	43
1.5.1.1 Historique.....	43
1.5.1.2 Définition.....	44
1.5.1.3 Barrières physiques.....	45
1.5.1.4 Traitement de l'air et système de décontamination.....	46

1.5.1.5	Systèmes permettant les interventions .....	49
1.5.1.6	Systèmes de transferts .....	50
1.5.2	Le RABS (Restricted Access Barrier System) .....	51
1.5.2.1	Historique .....	51
1.5.2.2	Définition .....	52
1.5.2.3	Classification .....	53
1.5.2.4	Règlementation .....	55
Partie II	Analyse comparative .....	57
2.1	Contexte .....	58
2.2	Développement d'une unité de production .....	58
2.2.1	Installation et qualification des zones environnantes .....	59
2.2.1.1	Installation .....	59
2.2.1.2	Qualification initiale .....	61
2.2.2	Installation et qualification des équipements .....	61
2.2.2.1	Installation .....	61
2.2.2.2	Qualification initiale .....	63
2.2.3	Synthèse des coûts d'installation et de qualification .....	66
2.2.4	Cas de la rénovation d'installations existantes .....	66
2.3	Utilisation des systèmes .....	67
2.3.1	Impact sur le TRS .....	67
2.3.1.1	Définitions .....	67
2.3.1.2	Exemple concret .....	69
2.3.2	Coûts d'usage : .....	71
2.3.2.1	Aspects énergétiques .....	71
2.3.2.2	Monitoring microbiologique .....	74
2.3.2.3	Tenues et habillage .....	75

2.3.2.4	Nettoyage .....	76
2.3.2.5	Les tests de simulation de remplissage.....	77
2.3.2.6	Synthèse des coûts d'utilisation.....	79
2.4	Flexibilité.....	79
2.4.1	Adaptabilité de la main d'œuvre .....	80
2.4.2	Adaptabilité technologique et changements de format.....	81
2.4.3	Remplissage aseptique de produits non conventionnels.....	83
2.4.3.1	Contexte .....	83
2.4.3.2	Evaluation de la toxicité .....	84
2.4.3.3	Technologies employées.....	85
2.5	Maîtrise de la contamination .....	88
2.5.1	Taux de contamination en classe A.....	88
2.5.2	Taux de contamination de la classe environnante.....	90
	Conclusion .....	92
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES ( <i>Par Ordre Alphabétique</i> ).....	98
	SERMENT DE GALIEN .....	102

## Liste des tableaux :

Tableau 1 Nombre de gouttelettes rejetées par la bouche (Laban F. 2013) .....	23
Tableau 2 Concentration maximale autorisée pour les particules en suspension dans l'air (ANSM 2014).....	28
Tableau 3 Recommandation pour la surveillance microbiologique des ZAC durant la production (ANSM 2014).....	28
Tableau 4 Taux de renouvellement horaire conseillé (FDA 2004) .....	31
Tableau 5 Valeurs indicatives du taux de renouvellement horaire (France Air 2007).....	31
Tableau 6 Efficacité des différents types de filtres (AFNOR 2010) .....	34
Tableau 7 Efficacité indicative de différents filtres en fonction de la taille des particules (Bertin D. 2012) .....	35
Tableau 8 Evolution de la fréquence d'ouverture des portes des RABS en cours de production (Lysfjord J. 2012) .....	56
Tableau 9 Analyse des coûts d'installation des zones à atmosphères contrôlées environnant les systèmes clos.....	60
Tableau 10 Synthèse des coûts d'installation .....	62
Tableau 11 Conclusion de l'installation et qualifications des équipements .....	66
Tableau 12 Calcul des disponibilités opérationnelles et TRS hypothétiques.....	70
Tableau 13 compilation des résultats de dépenses énergétiques liées au renouvellement de l'air (IMA Life 2013) .....	73
Tableau 14 Nombre de prélèvements en classe A nécessaires au suivi d'une semaine de production .....	74
Tableau 15 Analyse des coûts de nettoyage des ZAC (Basseler H-J. et Ruffieux P. 2011) ..	77
Tableau 16 Taux de contamination des prélèvements environnementaux sur 5 ans .....	89
Tableau 17 Taux de prélèvements contaminés acceptable suggérés par l'USP (USP 2013) .....	89



## Liste des figures :

Figure 1 Représentation du nombre de particules émises par un individu par minute (Laban F. 2013) .....	23
Figure 2 Représentation des sources de contaminations et d'une tenue classe A ou B (BCMI, 2013) .....	26
Figure 3 Schéma d'une cascade de pression d'une zone de répartition sous isolateur .....	29
Figure 4 Schéma d'une salle propre en flux laminaire (classe A) (BCMI 2013) .....	32
Figure 5 Schéma d'une salle propre en flux turbulent (classe B ou C) (BCMI 2013) .....	33
Figure 6 Schéma du traitement de l'air et de la chaîne de filtration d'une salle propre ....	35
Figure 7 Schématisation d'un nettoyage de ZAC (Laban F. 2011) .....	37
Figure 8 Schéma d'un aérobiocollecteur .....	39
Figure 9 Schéma d'une zone conventionnelle.....	41
Figure 10 Photo historique d'une remplisseuse sous carter en 1947 (Anonyme 1947) .....	44
Figure 11 Schéma en coupe d'un isolateur (Frongia M. 2013) .....	45
Figure 12 Photo d'un isolateur de répartition aseptique portes ouvertes (SKAN AG) .....	46
Figure 13 Photo d'un mousehole permettant l'entrée des flacons (Rauschnabel J. 2007) .....	46
Figure 14 Représentation schématique de l'effet de l'H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (Doriath C. 2010).....	47
Figure 15 Représentation graphique de la décontamination H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (Frongia M. 2013) .....	48
Figure 16 Photo et schéma d'un gant et d'une manchette d'isolateur (Dynamic Design Pharma 2003 ; AFNOR 2004) .....	49
Figure 17 schéma du positionnement du nouveau gant lors d'un changement (AFNOR 2004).....	50
Figure 18 Schéma et représentation 3D d'une connexion via DPTE® (Getinge).....	51
Figure 19 Schéma et photo d'un RABS "actif" (Rauschnabel J. 2007 ; Franz Ziel GmbH 2014).....	54
Figure 20 Schéma d'un RABS passif (Rauschnabel J. 2007).....	54
Figure 21 Schéma d'un "closed RABS" (Rauschnabel J. 2007) .....	55
Figure 22 Diagramme d'Ishikawa des différents éléments à prendre en compte dans l'analyse .....	58
Figure 23 Représentation schématique du TRS .....	68
Figure 24 Représentation schématique d'une production organisée en campagne .....	68

Figure 25 Représentation schématique d'une ligne de répartition et lyophilisation en zone conventionnelle .....	72
Figure 26 Représentation schématique d'une ligne de répartition et lyophilisation sous RABS.....	72
Figure 27 Représentation schématique d'une ligne de répartition et lyophilisation sous isolateur .....	73
Figure 28 Exemple d'un procédé de média fill test (Biomerieux 2009) .....	78
Figure 29 Photo de canisters munis de port DPTE (55).....	81
Figure 30 Planning de production initiale .....	82
Figure 31 Planning de production si ouverture après le second lot .....	83
Figure 32 Exemple de classification des substances actives .....	85
Figure 33 Représentation d'un isolateur équipé de nettoyage en place (SKAN AG) .....	86
Figure 34 Cascade de pression d'un isolateur dédié aux produits hautement actifs .....	87

### **Liste des annexes :**

Annexe 1 Hypothèse d'organisation des locaux d'une ligne de répartition sous isolateur .....	94
Annexe 2 Hypothèse d'organisation des locaux d'une ligne de répartition sous RABS... 95	
Annexe 3 TRS hypothétiques de deux lignes de répartition sous isolateur et RABS .....	96
Annexe 4 Arbre décisionnel d'aide au choix technologique .....	97

## Liste des abréviations :

*(Par Ordre Alphabétique)*

5M : Main d'oeuvre, Matières, Méthodes, Milieu, Matériel

cGMP : Current Good Manufacturing Practices

CMR : Cancérogène, Mutagène, Reprotoxique

CTA : Centrale de Traitement de l'Air

Déconta : Décontamination

DPTE : Double Porte pour Transfert Etanche

FDA : Food and Drug Administration

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> : Peroxyde d'hydrogène

MFT : Media Fill Test

OCP : Objet de Conditionnement Primaire

OCP : Objet de Conditionnement Primaire

OEL : Occupational Exposure Limit

PFV : Produit Final Vrac

RABS: Restricted Access Barrier System

TRS : Taux de Rendement Synthétique

UFC : Unité Formant une Colonie

USP convention : United States Pharmacopeia convention

VME : Valeur Moyenne d'Exposition

WHO : World Health Organization

ZAC : Zone à Atmosphère Contrôlée

## Introduction

Les difficultés rencontrées dans la fabrication et la manipulation de certains produits ou matériaux ont conduit au développement de dispositifs permettant une séparation physique du procédé. Ces difficultés comprennent la sensibilité des produits à des particules, à des composés chimiques, ou à des micro-organismes et la sensibilité des opérateurs aux produits du procédé, ou encore une combinaison de ces deux sensibilités : produits et opérateurs (AFNOR, 2004). Les médicaments stériles font partie de ces produits. Un médicament stérile devra satisfaire à trois conditions majeures : l'absence de contamination bactérienne, particulaire et pyrogène (ANSM 2014).

Certains produits peuvent-être stérilisés dans leur récipient final, ce qui simplifie l'obtention de ces conditions. Dans le cas contraire, ils devront être répartis de façon aseptique. Ce document s'intéressera à l'étape de remplissage et bouchage de ces produits, ainsi que brièvement aux étapes de convoyage vers un lyophilisateur et de sertissage.

La répartition aseptique nécessite des conditions environnementales très strictes, la production s'effectue donc sous atmosphère contrôlée. L'obtention et le maintien d'un environnement stérile est un challenge particulièrement complexe, pour lequel différentes stratégies ont été développées. L'une d'elle consiste à séparer physiquement la zone de répartition des opérateurs, évitant ainsi toute intervention humaine directe. Le développement de ces technologies « séparatives » a été favorisé par trois facteurs :

- La réglementation de plus en plus stricte
- Le développement des biotechnologies et donc la multiplication des produits à très haute valeur ajoutée
- Le renforcement de la concurrence qui s'accompagne d'une recherche du plus bas coût de revient industriel

Deux technologies séparatives seront décrites et comparées dans ce document : le recours à l'utilisation d'isolateur et de RABS (Restricted Acces Barrier System). Parmi les critères étudiés ici, trois seront primordiaux d'un point de vue industriel :

- le coût global d'installation, qualification et fonctionnement

- l'atteinte des résultats attendus en termes de maîtrise de la contamination
- la flexibilité du système

La maîtrise de la contamination, objectif premier des technologies séparatives sera traitée dans un premier temps de façon générale, avant de débiter plus concrètement l'analyse comparative des deux technologies.

**Partie I**

**Maîtrise de la contamination en répartition  
aseptique**

## 1.1 Définition et contexte

La répartition aseptique nécessite des exigences particulières en vue de satisfaire aux conditions requises pour permettre l'administration du produit au patient sans risque. Ces exigences ont toutes, pour but, de supprimer le risque de contamination du produit, contaminations qui peuvent-être de trois types :

- Contamination microbienne
- Contamination particulaire
- Contamination pyrogène

Un médicament est dit stérile s'il est absent de ces trois types de contamination. Ces derniers correspondent à des exigences réglementaires, pour lesquels des tests référencés à la Pharmacopée sont effectués avant libération des lots produits. Cependant, l'ensemble de ces tests étant destructif, ils ne peuvent être effectués sur l'ensemble de la production. Il s'agit donc d'un contrôle statistique qui impose en parallèle un monitoring environnemental continu lors des phases de production. C'est ce monitoring, associé aux résultats des tests sur les produits finis qui permettront, ensemble, la libération d'un lot de médicaments stériles.

## 1.2 Les sources de contamination et les moyens de maîtrise

### 1.2.1 L'humain : première source de contamination

Le personnel fait partie des éléments qui ne sont ni stérilisables, ni « désinfectables » pour rentrer en ZAC (Zone à Atmosphère Contrôlée). De plus, par les nombreux déplacements et contacts avec la quasi-totalité des surfaces de la zone, il va constituer la première source de contamination. Il est considéré dans les installations classiques de productions (hors isolateur), que 70% des problèmes de contamination sont liés au personnel (Laban F. 2012).

Un être humain rejette de 100 000 à 30 000 000 particules d'une taille supérieure à 0,3  $\mu\text{m}$  par minute en fonction de son activité. A titre d'exemple, un homme en marche normale libère approximativement 40 000 particules de 0,5  $\mu\text{m}$  par seconde. Ci-dessous est représenté le nombre de particules émises par minute par un homme lors de différentes activités.

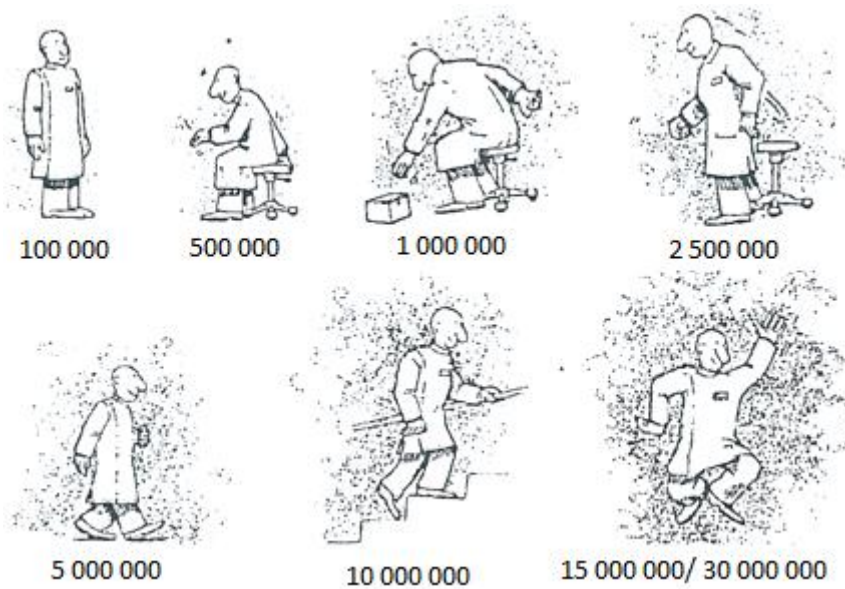


Figure 1 Représentation du nombre de particules émises par un individu par minute (Laban F. 2013)

Par ailleurs, l'homme est recouvert d'approximativement 1,8 m<sup>2</sup> de peau qui se régénère en 4 jours en émettant des squames cutanées d'une taille moyenne de 30 µm. Ceci constitue alors 2 milliards de particules tous les 4 jours, soit 3 kilos de matière tous les ans.

Tableau 1 Nombre de gouttelettes rejetées par la bouche (Laban F. 2013)

Activité	Nombre de particules émises (> 0,5 µm)
Prononciation de la lettre « D »	30
Prononciation de la lettre « P »	100
Prononciation de la syllabe « PRE »	180
1 minute de conversation	20 000
Toux	700 000
Eternuement	1400 000

Il convient donc de limiter ses conversations au minimum en zones critiques, d'autant plus que les masques peuvent saturer après quelques heures.

En dehors de l'émission de particules, l'homme est aussi une réserve naturelle de bactéries. En effet, il porte en permanence une flore commensale.

La flore cutanée est variable en qualité et en quantité (10<sup>2</sup> à 10<sup>6</sup>/cm<sup>2</sup>) selon la topographie. Les mains sont des éléments importants, elles portent généralement une



flore transitoire abondante, d'où les précautions nécessaires telles que leur lavage, leur désinfection et le port de gants stériles.

La flore résidente est formée de germes « Gram + » potentiellement peu pathogènes :

- Staphylocoques à coagulase négative
- Corynebactéries

La flore transitoire est plus polymorphe et peut comporter des germes potentiellement pathogènes, provenant du tube digestif ou du rhinopharynx :

- Entérobactéries
- Staphylocoques dorés

La flore de l'arbre respiratoire supérieur est très variable et abondante au niveau du rhinopharynx ( $10^8$ /ml de sécrétion pharyngée). Ces valeurs peuvent être d'autant plus importantes en cas d'infection des voies aériennes. Il convient donc, d'interdire au personnel présentant ce type d'infection d'entrer en zone propre avant rémission complète. Elle contient notamment :

- Staphylocoque doré (orifices nasaux en particulier)
- Streptocoques
- Haemophilus
- Neisseria (éventuellement Neisseria meningitidis dont le portage est transitoire)
- Anaérobies, corynebactéries, lactobacilles

Enfin, au niveau de la bouche peut se trouver la plupart des germes présents dans le rhinopharynx avec comme particularité, l'abondance des streptocoques et la présence éventuelle d'entérobactéries et d'anaérobies. On dénombre habituellement  $10^8$  à  $10^9$  germes par ml de salive (Université Pierre et Marie Curie 2003).

Invisible, cette contamination peut être difficilement percevable par le personnel, d'où l'importance de la formation et la volonté d'isoler le produit et le procédé des interventions humaines. Il est aussi indispensable d'envisager des facteurs permettant de limiter cette contamination. Parmi eux, le bon respect des procédures d'habillage et d'entrée en ZAC est essentiel. Ainsi, le personnel amené à rentrer dans les zones propres

devra recevoir une formation continue portant sur les bonnes pratiques de fabrication des médicaments stériles et les éléments de base d'hygiène et de microbiologie (ANSM 2014). Une formation pratique est tout aussi nécessaire, notamment afin d'utiliser à bon escient les sas mis à disposition. Il sera ensuite délivré une habilitation qui permettra au personnel d'entrer de façon autonome au sein des zones propres.

Les tenues constituent un facteur important dans la limitation de la contamination d'origine humaine. Les tenues nécessaires au maintien de la qualité de l'air d'une zone dépendent de la classification de celle-ci. Il existe 4 grades utilisés au sein de l'industrie pharmaceutique : de la classe A (la plus critique) à la classe D. Ces zones seront vues en détails dans la suite de l'exposé. Les tenues requises pour l'entrée dans les différents types de zones sont décrites ci-dessous (ANSM 2014)

Classe D :

- Charlotte et cache-barbe
- Vêtement protecteur normal
- Chaussures ou des couvre-chaussures adaptés

Classe C :

- Charlotte et cache-barbe
- vêtement constitué d'une veste et d'un pantalon ou d'une combinaison, serré aux poignets
- des chaussures ou couvre-chaussures adaptés
- Le tissu ne doit pratiquement pas libérer, ni fibres ni particules

Classe A/B (représentée en Figure 2):

- Une cagoule enfermant les cheveux et reprise dans le col de la veste
- Un masque doit couvrir le visage pour éviter l'émission de gouttelettes
- Des gants stérilisés et non poudrés
- Des bottes stérilisées ou désinfectées
- Le bas du pantalon doit être enserré dans les bottes, de même que les manches dans les gants
- Ce vêtement protecteur ne doit pratiquement pas libérer, ni fibres, ni particules et doit retenir les particules émises par l'opérateur

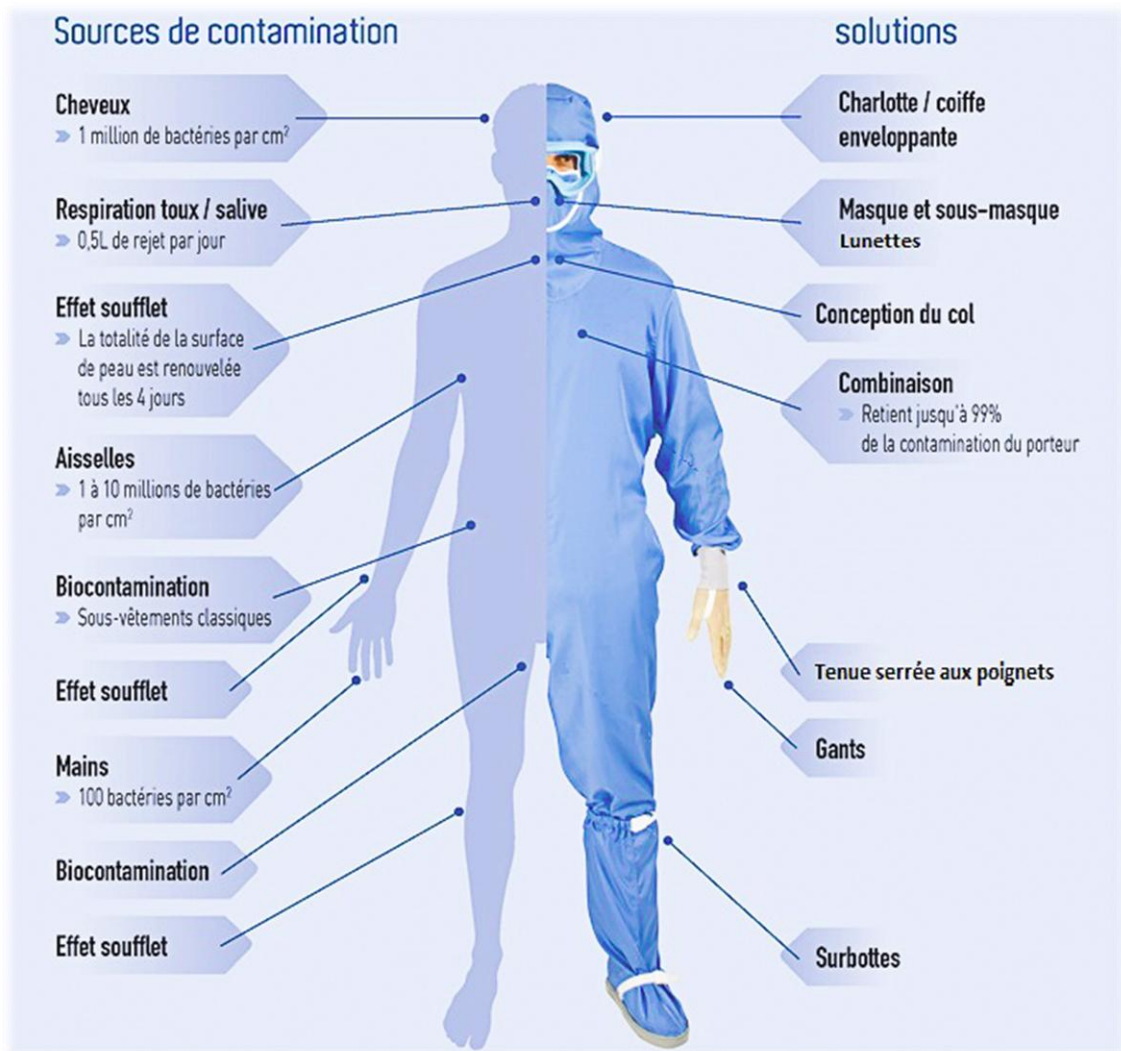


Figure 2 Représentation des sources de contaminations et d'une tenue classe A ou B (BCMI, 2013)

Parmi ces éléments, les gants sont probablement les plus critiques : « L'essentiel des contaminations en « bloc » aseptique est manuporté, c'est à dire transmis par l'intermédiaire de gants souillés » (Laban F. 2013). Une désinfection quasi-systématique des gants est alors indispensable en zones propres lors de chaque opération et plus précisément en classe A ou B. Cette désinfection pourra même être remplacée par un changement de gant après la réalisation d'activités « sales » ou avant les interventions les plus critiques. Il est courant de superposer deux paires de gants pour pouvoir faciliter cette pratique de changement de gant sans exposer la peau de l'opérateur.

## 1.2.2 L'environnement de fabrication

### 1.2.2.1 Exigences et réglementation

Afin d'assurer la stérilité du produit, la fabrication est alors réalisée au sein de ZAC. Une ZAC, ou zone propre, constitue une pièce ou un mini-environnement dont « le contrôle de la contamination particulaire et microbienne est défini et qui est construite et utilisée de façon à réduire l'introduction, la multiplication ou la persistance de substances contaminantes » (ANSM 2014).

Afin de satisfaire à ces exigences, il existe différentes classes d'air correspondant à des degrés de propretés différents. Les classes d'air utilisées dans le domaine de la pharmacie sont les classes A (la plus critique), B, C et D. Les classes A, B et C correspondent, en activité, respectivement à des classes ISO 5, 7 et 8 selon l'ISO 14644-1 (AFNOR 1999). La classe A correspondrait même plus précisément à une classe ISO 4,8 pour les particules supérieures à 5 µm (ANSM 2014).

La classe A est celle qui sera plus longuement traitée ici, elle correspond aux points où sont réalisées les opérations à haut risque, tels que le convoyage d'ampoules, seringues et flacons ouverts, le point de remplissage, de bouchage et de raccordements aseptiques.

Parmi les éléments caractérisant une classe d'air, deux éléments sont essentiels : la contamination particulaire et microbienne. Dans le domaine pharmaceutique, deux tailles de particules sont considérées, les particules de 0,5 µm et celles de 5 µm. Ces dernières sont particulièrement importantes car peuvent être le support de contaminations microbiennes. Il est alors recherché en cours de fabrication, une absence totale de particules de 5 µm (Guinet R. 2012).

Tableau 2 Concentration maximale autorisée pour les particules en suspension dans l'air (ANSM 2014)

Classe	Nombre maximal autorisé de particules par m <sup>3</sup> de taille égale ou supérieure aux tailles précisées			
	Au repos		En activité	
	0,5 µm	5 µm	0,5 µm	5 µm
A	3520	20	3520	20
B	3520	29	352000	2900
C	352000	2900	3520000	29000
D	3520000	29000	Non défini	Non défini

Ci-dessous sont indiquées les recommandations en termes de contamination microbiologique, les différents types de prélèvements seront détaillés en 1.3.2.

Tableau 3 Recommandation pour la surveillance microbiologique des ZAC durant la production (ANSM 2014)

Classe	Prélèvement d'air actif ufc/m <sup>3</sup>	Boîtes exposées (Ø90 mm) ufc/4heures	Géloses de contact (Ø 55mm) ufc /plaque (a)	Empreintes de gant ufc /gant (a)
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	Non défini
D	200	100	50	Non défini

(a) Ces prélèvements peuvent également être réalisés par écouvillonnage de surface (FDA 2004)

### 1.2.2.2 Locaux

Afin de maintenir ces conditions environnementales strictes, différents éléments sont à mettre en place. Parmi eux, l'installation des locaux est particulièrement importante. En effet, il sera par exemple indispensable que les surfaces apparentes :

- Soient lisses, imperméables et sans fissure afin de réduire la libération ou l'accumulation de particules ou de micro-organismes
- Permettent l'usage répété de produits de nettoyage et éventuellement de désinfectants

La nettoyabilité des locaux est un point important, en dehors de la résistance aux produits courant de désinfection, les recoins et zones difficilement accessibles au nettoyage

devront être limités ou supprimés. Les locaux devront être accessibles par des sas afin de fractionner physiquement les zones et alimentés en air filtré permettant de maintenir un différentiel de pression positif par rapport aux zones voisines de classe inférieure. Ce différentiel de pression devra être compris entre 10 et 15 pascal (30 généralement dans le cas des isolateurs)(ANSM 2014).

Ces différences de pression entre les différentes pièces, ou zones de fabrication, vont permettre d'éviter une propagation de particules d'une zone de classe inférieure, vers une zone de criticité supérieure. Ceci est notamment utile au niveau des points de contact entre deux atmosphères de propretés différentes : lors de l'ouverture d'une porte par exemple. En Figure 3 est représenté un schéma simplifié d'une zone de répartition sous isolateur et sa cascade de pression.

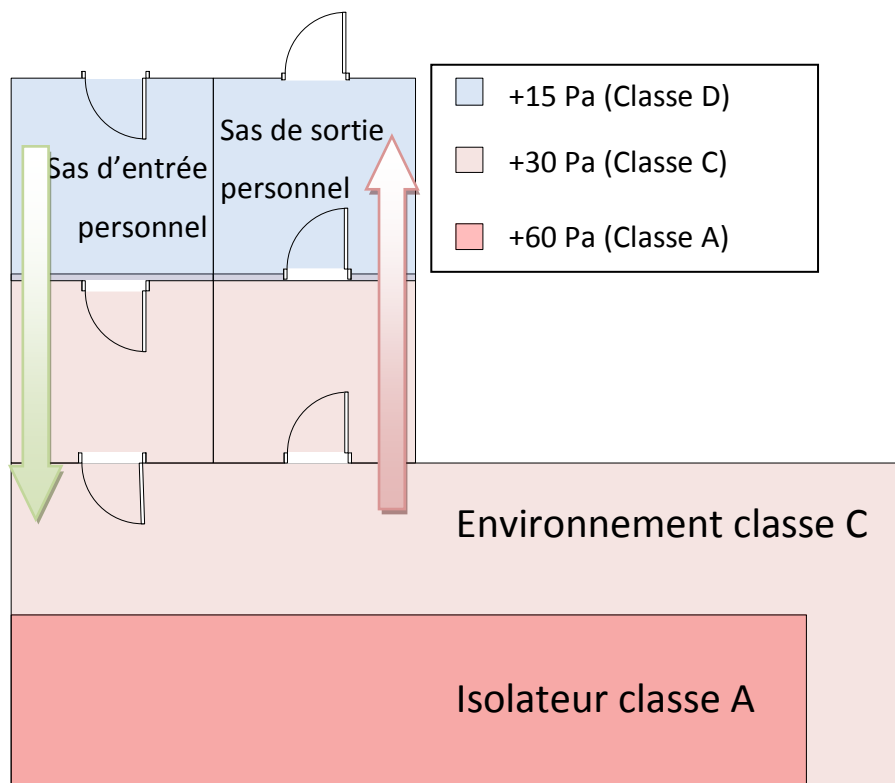


Figure 3 Schéma d'une cascade de pression d'une zone de répartition sous isolateur

Dans ce cas l'isolateur va posséder la surpression la plus importante afin de protéger cette zone qui est la plus critique. Les sas sont composés de deux parties, une partie « sale » en contact avec l'extérieur et une partie « propre » qui appartiendra à la même classe que la zone propre. Les portes de chaque sas sont interloquées afin d'éviter l'ouverture simultanée des deux portes.

La classe C sera donc également en surpression vis à vis de la classe D, elle-même en surpression vis-à-vis de l'extérieur, constituant alors une cascade de pression. Dans le cas de produits hautement actifs ou cytotoxiques, cette cascade de pression peut-être modifiée de façon à éviter une dissémination du produit toxique dans l'environnement : les sas d'entrée et sortie pourraient par exemple être en dépression par rapport à l'extérieur.

L'isolateur en lui-même, pourra posséder une pression inhomogène afin de placer les zones les plus critiques en surpression vis-à-vis des autres zones. C'est principalement le cas sur les isolateurs de taille importante.

Un dernier point concerne l'organisation globale et l'aménagement des locaux, qui devront être optimisés afin de limiter les déplacements et contacts manuels des opérateurs (poignées de porte, interphone, claviers de commandes, stylos,...). Une solution permettant d'optimiser les déplacements du personnel peut être l'utilisation de lignes en forme de « U ».

### **1.2.2.3 L'aéraulique**

Sous le terme d'aéraulique, différentes notions peuvent-être incluses :

- La filtration et la circulation de l'air
- Le taux de brassage ou renouvellement
- L'hygrométrie et la température de l'air
- Le maintien des différentiels de pression

Toutes ces notions ou variables sont en effet liées entres elles et vont toutes être des facteurs importants pour la qualité finale du produit. Les trois premières notions vont avoir le même objectif : elles vont permettre l'épuration et la dilution de l'air de la zone propre. L'épuration concernera :

- l'air « neuf », c'est à dire l'air provenant de l'extérieur
- l'air recyclé qui sera repris de la zone propre

Cet air sera épuré par filtration et par rectification des variables physiques : température et hygrométrie. La dilution, sera le résultat du mélange entre cet air propre et l'air « contaminé » (BCMI 2013). Afin que cette dilution soit efficace, deux facteurs sont

importants : le schéma aéralique et le taux de brassage ou taux de renouvellement horaire.

Le taux de renouvellement horaire correspond au nombre de fois où l'air d'une pièce est renouvelé par heure. Ainsi, plus ce taux sera élevé et plus le phénomène de dilution des contaminants sera rapide.

Tableau 4 Taux de renouvellement horaire conseillé (FDA 2004)

Classement ISO 14644-1	Taux de renouvellement minimums conseillés (Vol / heure)
ISO 8 (classe C)	≥ 20
ISO 7 ou 5 (classe A ou B)	≥ 100

Ces taux indicatifs sont dans les faits généralement supérieurs, notamment pour les zones ISO 5 (classe A). Ci-dessous des valeurs indicatives utilisées :

Tableau 5 Valeurs indicatives du taux de renouvellement horaire (France Air 2007)

Classement ISO 14644-1	Taux de renouvellement indicatifs (Vol / h)
ISO 8 (classe C)	15 à 30
ISO 5 (classe A)	250 à 600

La circulation de l'air ou schéma aéralique peut se faire selon deux types : une circulation selon un flux turbulent ou laminaire/unidirectionnel. Le flux laminaire sera réservé aux zones les plus critiques qui seront classées A. Dans les autres cas, un régime turbulent sera utilisé. Une exception sera les zones de sertissage, qui devront-êre sous un flux laminaire, sans nécessairement satisfaire aux conditions particulières d'une classe A. Ceci s'explique par la génération de particules qui accompagne cette activité (ANSM 2014).

Un flux laminaire est défini comme un flux d'air unidirectionnel, sous forme de couches parallèles circulant à une vitesse constante (FDA 2004). La vitesse de ce flux d'air devra être de 0,36 à 0,54 m/s dans les systèmes non clos. Des vitesses inférieures peuvent être utilisées dans les isolateurs clos et dans les systèmes « boîte à gants » (ANSM 2014). En Figure 4 est illustré un flux laminaire dans une pièce à faux-plancher.



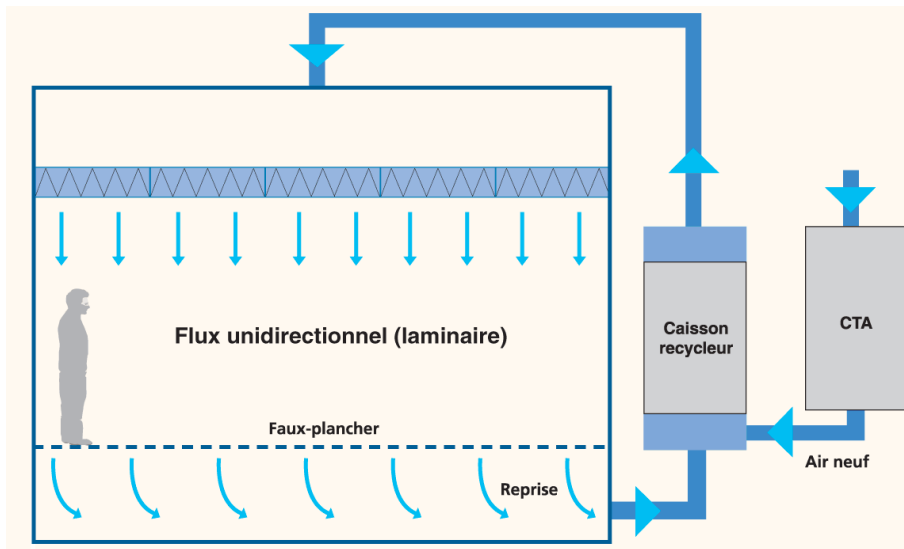


Figure 4 Schéma d'une salle propre en flux laminaire (classe A) (BCMI 2013)

Le maintien des conditions environnementales dans une classe A constitue un challenge qui est sans cesse remis en cause par les activités génératrices de particules et microorganismes, en particulier les interventions humaines. Le flux laminaire va permettre de maintenir les conditions particulières par l'élimination continue des particules en suspension dans l'air. Il est alors essentiel d'éviter la création de zone de turbulence. L'une des causes courantes de perturbation du flux sera les interventions humaines, en particulier les déplacements et mouvements. Encore une fois, la formation du personnel est un point clé. Ci-dessous quelques exemples des « règles d'or » du comportement en ZAC visant en partie à limiter la formation de zones de turbulence (Nande P. 2012) :

- Ne faire que les gestes strictement nécessaires et le plus lentement possible
- Marcher sans trop lever les pieds afin d'éviter la remise en suspension des contaminants et particules au sol
- Garder les bras immobiles légèrement écartés du corps, même au repos
- Ne pas créer d'obstacles avec une partie du corps entre le flux laminaire et le produit et/ou les articles de conditionnement. Ceci provoquerait une turbulence en dessous de la partie du corps et risquerait d'amener des contaminants de la tenue vers le produit
- Ne jamais ramasser un objet tombé à terre (en cas de force majeure, changer de gants après l'opération).

Les flux turbulents concernent toutes les autres classes d'air. Ils sont caractérisés par « un parcours de l'air, entre les points de soufflage et les reprises d'air, turbulent ». Soit, l'aéroulque n'est pas totalement maîtrisée, la circulation de l'air et donc des particules n'est pas complètement programmée à l'avance. Un mélange homogène est alors simplement recherché (BCMI 2013). Cette circulation d'air devra notamment assurer d'éviter toute zone « morte », c'est-à-dire des zones dont l'air stagnerait et ne serait pas renouvelé. Il faudra éviter que la circulation de l'air n'entraîne les particules provenant d'une personne, d'une opération ou d'une machine, vers une zone de plus haut risque pour le produit » (ANSM 2014).

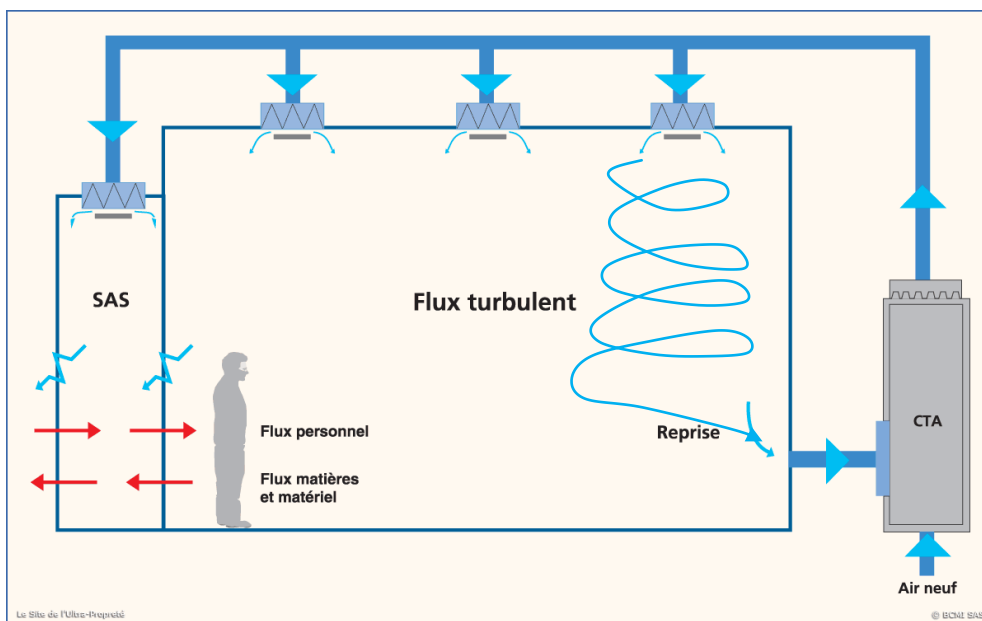


Figure 5 Schéma d'une salle propre en flux turbulent (classe B ou C) (BCMI 2013)

La filtration est également indispensable à toute zone propre, la propreté de l'air injecté est capitale afin de diluer de façon efficace la contamination. Afin d'assurer une filtration efficace, la connaissance de la qualité de l'air extérieur est importante. En effet, « entre l'air de l'Antarctique qui affiche 5 000 particules par litre et celui de l'environnement d'un fumeur qui en comprend environ 100 milliards par litre, il y a toutes sortes de qualité d'air » ; Il est à noter que 99,9 % de cet aérosol atmosphérique est inférieur à 1  $\mu\text{m}$  (Bertin D. 2012). L'étude de cet air environnant permettra de définir la chaîne de filtration adéquate afin d'éviter tout colmatage de filtre et d'assurer la propreté de l'air obtenu. Il faut également s'intéresser à la propreté de l'air qui sera recyclé.

La filtration de l'air est généralement réalisée à l'aide de filtres à média dont on distingue :

- Les filtres de ventilation, utilisés dans les CTA
- Les filtres de haute efficacité, utilisés comme filtres « finisseurs »

La norme NF EN 1822 qui traite des filtres à haute efficacité définit trois groupes de filtres :

- Groupe E : filtres EPA (filtres à haute efficacité)
- Groupe H : filtres HEPA (filtres à très haute efficacité)
- Groupe U : filtres ULPA (filtres à très faible pénétration)

Ce sont les filtres HEPA voire ULPA (notamment dans les isolateurs) qui sont utilisés comme filtres finisseurs dans les zones propres. Parmi ces catégories, il existe différents grades :

Tableau 6 Efficacité des différents types de filtres (AFNOR 2010)

Classes des filtres	Valeur intégrale	
	Efficacité d'épuration %	Pénétration %
E10	85	15
E11	95	5
E12	99,5	0,5
H13	99,95	0,05
H14	99,995	0,005
U15	99,9995	0,0005
U16	99,99995	0,00005
U17	99,999995	0,000005

Lors de l'établissement de la chaîne de filtration, on s'intéresse tout d'abord à la qualité de l'air voulu qui va permettre de déterminer le filtre terminal ou finisseur : généralement un H14. Des préfiltres sont nécessaires ; ils seront déterminés à l'aide de la qualité de l'air extérieur ou recyclé et de la perméance des filtres. La perméance correspond au rapport entre le nombre de particules qui traversent le filtre et celui en amont du filtre.

Tableau 7 Efficacité indicative de différents filtres en fonction de la taille des particules (Bertin D. 2012)

Particules Types de filtres	5 µm	1 µm	0,5 µm	0,1 µm
F7	99%	85%	70%	50%
E10	-	99%	98%	92%
H14	-	-	99,9995%	99,9997%
U15	-	-	-	99,9997%

La perméance globale de la chaîne correspondra au produit des perméances locales.

Exemple simplifié d'une chaîne de filtration contenant 3 filtres, un F7, un E10 et un H14 : seules les particules de 0,5 µm seront étudiées. Elles seront supposées au nombre de  $10^8$  / m<sup>3</sup> d'air neuf. D'après le Tableau 7, la quantité de particules de 0,5 µm en aval de la chaîne de filtration serait égale à :

$$10^8 \times (1 - 0,7) \times (1 - 0,98) \times (1 - 0,999995) = 3 \text{ particules de } 0,5 \mu\text{m} / \text{m}^3.$$

Ci-dessous est représenté l'ensemble de la chaîne de filtration d'une salle propre et la centrale de traitement de l'air :

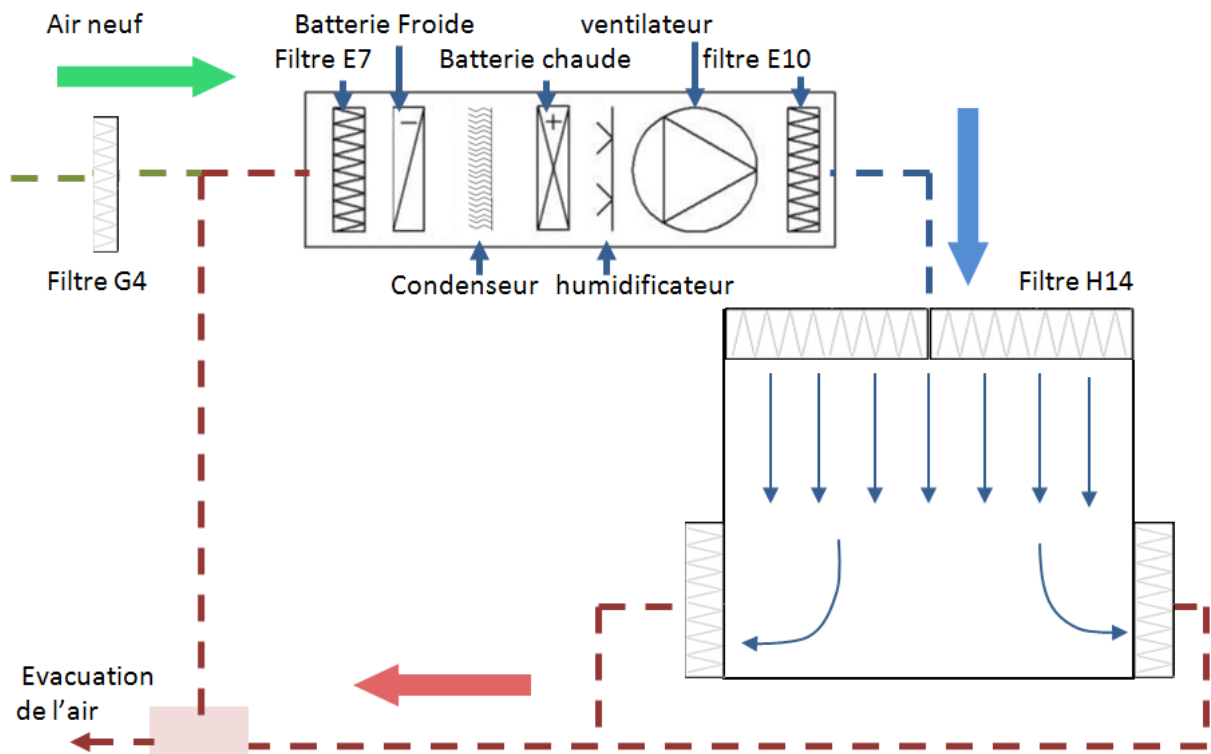


Figure 6 Schéma du traitement de l'air et de la chaîne de filtration d'une salle propre

L'air neuf sera tout d'abord filtré à l'aide d'un filtre grossier afin de protéger la centrale de traitement de l'air et éviter un colmatage trop rapide du filtre d'entrée de la CTA, le filtre E7. Ce filtre va notamment permettre une diminution des fréquences de nettoyage de la CTA. La batterie froide va abaisser la température de l'air entrant, ce qui va faciliter sa déshumidification, la batterie chaude le réchauffera ensuite pour atteindre des températures de travail. L'air pourra alors être humidifié si besoin. Enfin, un filtre à haute efficacité E10 va permettre de limiter la présence de particules dans le réseau d'air. Un filtre terminal, H14 voire U15, est placé juste au dessus des diffuseurs du flux laminaire. L'air repris sera partiellement recyclé, notamment pour des raisons économiques et écologiques.

### **1.2.3 Bionettoyage et décontamination**

Ne seront ici présentés que le bionettoyage et la décontamination ou désinfection des éléments ne présentant pas de contact avec le produit. En effet, le nettoyage et stérilisation des éléments en contact avec le produit sont complexes et nécessiteraient un exposé complet. Ils sont généralement effectués en machine à laver et autoclave ou « en place ». Ainsi, il s'agira ici du nettoyage et de la désinfection des surfaces en vue de limiter le risque de contamination de l'environnement.

« La désinfection des zones d'atmosphère contrôlée est particulièrement importante. Elles doivent être minutieusement nettoyées, conformément à un programme écrit. Lorsque des désinfectants sont utilisés, il convient d'en employer plusieurs et de différents types. Une surveillance microbiologique régulière est nécessaire en vue de détecter tout développement de souches résistantes » (ANSM 2014).

#### **1.2.3.1 Définitions**

*Bionettoyage* : Procédé de nettoyage destiné à réduire momentanément la biocontamination d'une surface. Il est obtenu par combinaison appropriée : d'un nettoyage, d'une élimination des produits utilisés et des souillures puis d'une désinfection.

*Désinfection*: Opération, au résultat momentané, permettant d'éliminer ou de tuer les micro-organismes portés par des milieux inertes contaminés, en fonction d'objectifs fixés (Laban F. 2011).

### 1.2.3.2 Mise en application

Le bionettoyage et la désinfection des locaux et de l'environnement sont des maillons importants du maintien des conditions environnementales des zones propres. Cependant, un bionettoyage ne doit pas compenser une mauvaise organisation des flux ou conception des locaux. Le bionettoyage fait partie intégrante du procédé de fabrication et n'est pas à négliger. Un nettoyage précède toujours une désinfection ou décontamination. En effet, sur des surfaces appropriées aux zones propres, le nettoyage peut éliminer 99% des micro-organismes (Laban F. 2011). Les micro-organismes étant en effet toujours accrochés à un support (particules), un simple balayage humide peut suffire à en éliminer une proportion importante. Ci-dessous la représentation d'un balayage humide.

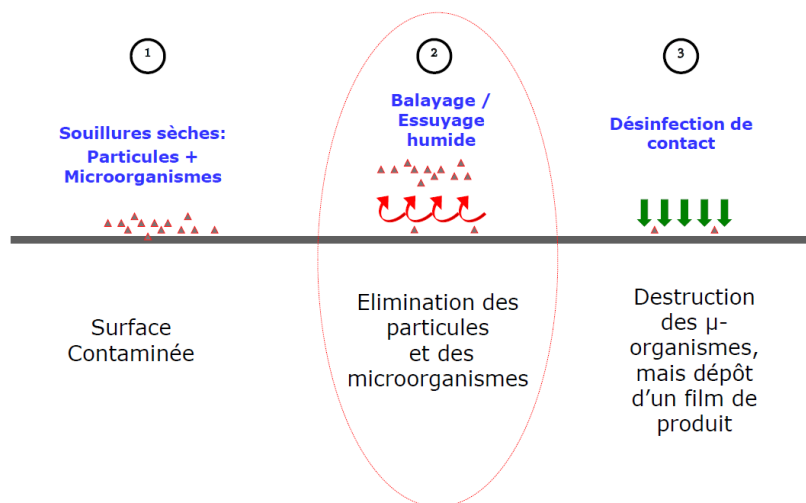


Figure 7 Schématisation d'un nettoyage de ZAC (Laban F. 2011)

Pour les surfaces « critiques » tels que les éléments d'une remplisseuse, d'un isolateur ou d'un RABS, l'utilisation d'un détergent-désinfectant peut-être nécessaire.

Règles d'or du bionettoyage :

- S'assurer que les moyens utilisés ne génèrent pas plus de contaminants qu'ils n'en récupèrent. En effet, il a été vu précédemment qu'une activité physique multiplie le nombre de particules et donc de bactéries émises par l'homme. Ceci concerne particulièrement les classes les plus critiques
- Toujours nettoyer du plus critique vers le moins critique, des surfaces les plus « propres » vers les « moins propres »

- Toujours nettoyer dans le sens du flux d'air, de haut en bas donc, dans la plupart des cas
- Ne pas transférer de contamination (souillure) d'une zone vers une autre : tissus à usage unique et matériel dédié à une zone
- N'utiliser que des essuyeurs à usage unique et ne jamais utiliser le même exemplaire de tissu pour 2 surfaces différentes au même moment

L'utilisation de peroxyde d'hydrogène vaporisé ou nébulisé peut aussi compléter le traitement des locaux pour les classes les plus critiques. Cette vaporisation peut s'effectuer à l'aide d'un système fixe tel que prévu dans les isolateurs ou par l'utilisation d'unités de décontamination mobiles. Cette étape, appelée « décontamination » dans le cadre des technologies séparatives sera détaillée plus loin dans l'exposé. Il en sera de même pour les nettoyages en place utilisés dans les isolateurs en cas de produits cytotoxiques ou hautement actifs.

### **1.3 Monitoring environnemental**

Ce point sera abordé de façon superficielle en raison de sa complexité, mais demeure essentiel pour la bonne compréhension de la Partie II. Afin d'assurer la qualité et notamment la stérilité des produits, il est essentiel de prouver que les conditions environnementales adéquates ont été maintenues tout au long du procédé.

Ce monitoring peut-être divisé en 3 catégories :

- Le monitoring particulaire
- Le monitoring microbiologique
- Le monitoring des variables physiques

#### **1.3.1 Le monitoring particulaire**

En classe A, le suivi particulaire doit-être réalisé tout au long des procédés critiques (PIC/S 2013). Ainsi dans le cadre de la répartition aseptique, l'ensemble du procédé est suivi par des compteurs particuliers fixes. Le suivi particulaire de routine est utile pour détecter une dérive de la qualité de l'air. Les particules de 5 µm sont particulièrement importantes car elles constituent un indicateur précoce des défaillances (ANSM 2014). Des pré-alarms peuvent alors être mises en place avec des limites d'action au seuil d'une seule

particule de 5  $\mu\text{m}$  par  $\text{m}^3$  (Guinet R. 2012). En classe A, des sondes isocinétiques, c'est-à-dire fonctionnant à la même vitesse que le flux laminaire doivent être utilisées (ANSM 2014).

### 1.3.2 Le monitoring microbiologique

Le monitoring microbiologique est essentiel en répartition aseptique, il sera un indicateur indispensable afin de démontrer l'asepsie du procédé. Il peut-être distingué : les prélèvements de surfaces et le contrôle microbiologique de l'air. Les points de prélèvements doivent être définis sur la base d'une analyse de risque documentée.

#### 1.3.2.1 Contrôle microbiologique de l'air

La surveillance microbiologique de l'air peut s'effectuer par prélèvement d'air de façon active ou passive. Dans le cas d'un prélèvement d'air « actif », un volume précis d'air va être échantillonné, permettant d'obtenir un nombre de microorganismes par unité de volume. Ci-dessous le schéma d'un aérobiocollecteur :

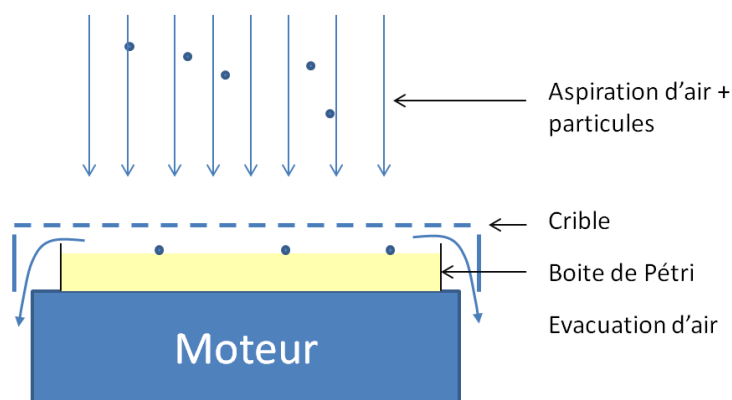


Figure 8 Schéma d'un aérobiocollecteur

Afin d'obtenir ce résultat, un volume d'air va être aspiré en direction d'une boîte de Pétri afin d'impacter les particules vers le milieu gélosé. Il est recommandé de réaliser au moins un prélèvement de ce type par équipe (FDA 2004).

Le suivi microbiologique de l'air de façon passive est réalisé par simple exposition d'une boîte de Pétri ouverte. Les particules vont alors se déposer sur le milieu gélosé par sédimentation. Les boîtes de Pétri sont généralement exposées quatre heures afin d'éviter une éventuelle perte de fertilité du milieu de culture en raison de son dessèchement. Ces deux méthodes doivent-être utilisées pour le suivi des zones propres.



### 1.3.2.2 Contrôle microbiologique de surface et du personnel

Le suivi environnemental implique des prélèvements de différentes surfaces afin d'en déterminer la qualité microbiologique. Les surfaces en contact avec le produit, les murs, le sol et les équipements doivent être testées régulièrement. Ces prélèvements peuvent s'effectuer par gélose de contact ou écouvillonnage.

- Dans le cas des géloses de contact, on applique directement une gélose spécifique qui présente un ménisque convexe sur la surface à contrôler. Un temps et une pression de contact sont à respecter. C'est la technique la plus répandue, cependant elle présente l'inconvénient de pouvoir déposer du milieu gélosé sur la surface à contrôler et donc, de faciliter la croissance bactérienne en ce point. Ce type de contrôle s'effectue ainsi généralement à la fin des opérations et est couramment suivi d'un nettoyage de la surface.
- L'écouvillonnage va consister à frotter une zone à contrôler avec un écouvillon humide qui sera ensuite déposé dans un milieu de culture liquide. L'inconvénient est une possible hétérogénéité des prélèvements, il est difficile de standardiser cette méthode. Il peut par contre être utilisé sans précaution particulière en cours de production puisque « non-contaminant ». Il s'agit ainsi d'un contrôle qualitatif, qui sera donc réservé quasi-exclusivement aux contrôles en classe A.

Le contrôle du personnel se réalise généralement par géloses de contact en différentes localisations et empreintes des doigts des gants (uniquement pour les classes les plus strictes).

### 1.3.3 Le monitoring des variables physiques

L'humidité relative, la température et le différentiel de pression sont les trois variables physiques suivies avec le plus grand intérêt.

Il a été démontré précédemment l'intérêt des différentiels de pression, il est ainsi logique que son suivi, primordial au maintien du niveau de propreté d'une zone, soit réalisé avec soin. En effet, une baisse significative de ce différentiel, qu'il soit ponctuel ou non, pourra être à l'origine de contaminations particulières et éventuellement microbiennes. Ce paramètre est donc monitoré en continu.

L'humidité relative et la température vont avoir différents impacts sur (Donovan R. 2003) :

- La vitesse du développement bactérien
- Le confort des opérateurs
- L'accumulation d'électricité statique

Ce dernier point peut se traduire de façon négative sur le nombre de particules en suspension dans l'air. La température peut aussi avoir un effet sur la conservation des consommables, tels que les milieux de culture microbiologique. L'ensemble de ces valeurs est donc à déterminer lors de la validation initiale des salles propres. En l'absence de valeurs seuils déterminées par la réglementation, les alarmes sont basées sur les données de validation.

#### 1.4 La répartition en zones conventionnelles

Les zones conventionnelles, par opposition aux technologies séparatives, constituent le moyen historiquement utilisé afin de garantir la stérilité des médicaments produits. Elles se définissent comme une classe A dans laquelle les utilisateurs pourront intervenir directement, sans interface particulière. La classe environnante sera a minima une classe B. La zone de répartition peut-être entourée de simples barrières flexibles, constituées de bandes verticales, permettant de maintenir la laminarité du flux dans la zone critique. Une ligne de ce type est représentée ci-dessous.

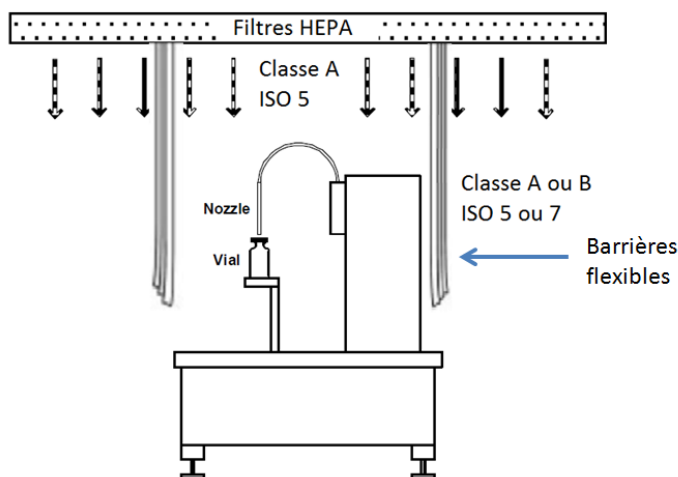


Figure 9 Schéma d'une zone conventionnelle

Cette technologie possède le plus gros risque microbiologique puisque les opérateurs vont intervenir directement au sein de la classe A, mettant alors en contact leurs tenues avec l'air des zones les plus critiques. Une parfaite maîtrise de la contamination de la salle environnante et du personnel est alors indispensable.

Dans l'objectif de limiter le danger que représente les pièces en mouvement, certaines machines ont été peu à peu entourées de carters (portes) constituant alors des barrières physiques rigides. L'ouverture des portes restait tout de même indispensable lors des interventions, maintenant donc l'exposition de la classe A aux opérateurs. Ces ouvertures de portes entraînant un arrêt de la machine, ceci permet donc à la fois, d'augmenter la sécurité des opérateurs, mais aussi de cibler plus efficacement les unités à risque lors des interventions. Ces unités pouvant alors être éliminées au cours des vides de ligne (Lee F. 2007). Ce moyen de production, par les risques importants qu'il représente, n'est plus conseillé par les autorités dans l'approbation de nouveaux produits et de nouvelles lignes (IPQ 2013). Leur nombre est donc amené à diminuer fortement jusqu'à leur suppression complète dans le cadre de la répartition aseptique (les produits stérilisables dans leurs récipients finaux ne sont donc pas concernés). La répartition des lots cliniques et de petites tailles pourraient constituer des exceptions.

## **1.5 Technologies séparatives**

Comme il l'a été démontré précédemment, les interventions humaines sont les principales sources de contaminations potentielles des procédés aseptiques. Il est donc naturel de tenter d'éliminer ce risque par l'isolement du produit. Le recours à ces technologies séparatives connaît d'ailleurs une croissance continue depuis le début des années 1990 (Lysfjord J. 2012). Ce développement s'explique par un grand nombre de facteurs, autant d'origine interne qu'externe aux entreprises :

- L'évolution des réglementations et des recommandations émanant des autorités a été un des facteurs : une ligne de répartition aseptique en zone conventionnelle n'est clairement plus recommandée et pourrait même être considérée aux limites de la réglementation par certaines autorités (IPQ 2013). Ceci pousse donc les industriels à investir dans ces nouvelles technologies, en particulier lors de l'approbation de nouveaux produits, sites et lignes de fabrication.

- De plus, le développement des biotechnologies augmenta considérablement le nombre de nouveaux produits à très haute valeur ajoutée. Dans ces conditions, mettre en destruction un lot à l'étape de répartition est particulièrement coûteux puisque, l'ensemble des étapes de fabrication précédentes aura été réalisé en vain. Ces destructions pourraient alors retarder l'apport du médicament au patient, ou faire perdre des parts de marché dans les secteurs concurrentiels. Les industriels ont donc été poussés à chercher de nouvelles solutions afin de limiter les destructions de lot. Une part importante d'entre elles étant causée par les contaminations, les producteurs ont donc cherché à les limiter. La séparation du produit des opérateurs a ainsi été employée.
- Enfin, l'augmentation de la concurrence, le développement exponentiel des façonniers et l'apparition de biosimilaires ont imposé une diminution du coût de revient des produits. Cette diminution du coût de revient se traduit notamment par le développement important du Lean six sigma au sein des entreprises pharmaceutiques, mais aussi par la recherche d'une augmentation des tailles de lots et une organisation de la production sous forme de campagne. Des solutions qui sont facilitées par les technologies séparatives étudiées ici.

### **1.5.1 Isolateurs**

#### **1.5.1.1 Historique**

La séparation des hommes et des produits a été imaginée et mise en place très tôt. Dès 1947, des ingénieurs mettent au point une machine de répartition aseptique automatisée qui était séparée de l'extérieur par des carters en plexiglas®, photo ci-contre. La contamination microbienne était « éliminée » par rayonnement UV.

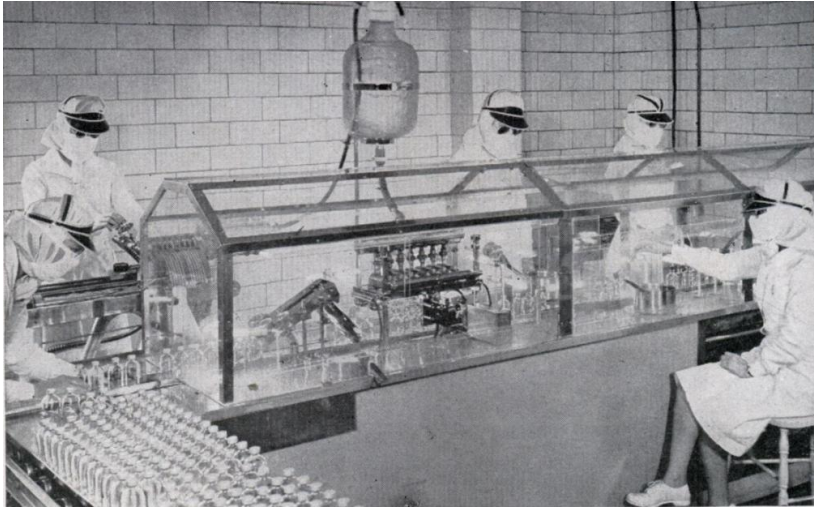


Figure 10 Photo historique d'une remplisseuse sous carter en 1947 (Anonyme 1947)

Les premiers isolateurs en tant que tels, proviennent non pas de l'industrie pharmaceutique mais des centres de recherche de l'industrie nucléaire et des élevages d'animaux en laboratoire (Meyer D. 2011). En effet, ils sont apparus dans les années 1940, au sein des laboratoires LOBUND (Laboratory Of Bacteriology University Notre Dame) afin de maintenir un environnement sans germe lors de l'élevage d'animaux de laboratoire. Ces isolateurs étaient stérilisables à la vapeur, constitués d'acier inoxydable et munis de hublots. En Europe, c'est la société La Calhène qui était pionnière dans ce domaine. Les premiers isolateurs pour applications médicales et pharmaceutiques ont été produits dès les années 1970 (BCMI 2013).

#### 1.5.1.2 Définition

Un isolateur est défini comme un appareil fournissant une classe d'air ISO 5 ou supérieure, qui emploie des techniques de barrière étanche pour effectuer la séparation entre une ambiance interne et externe ou environnante. Il est reconnu unanimement que les isolateurs, lorsqu'ils sont conçus, utilisés et monitorés de façon adéquate offrent de nombreux avantages et notamment une réduction significative du risque de contamination (FDA 2004). Le recours à l'utilisation d'isolateur est très clairement conseillé par l'ensemble des autorités de santé.

En Figure 11 est représentée la coupe d'un isolateur.

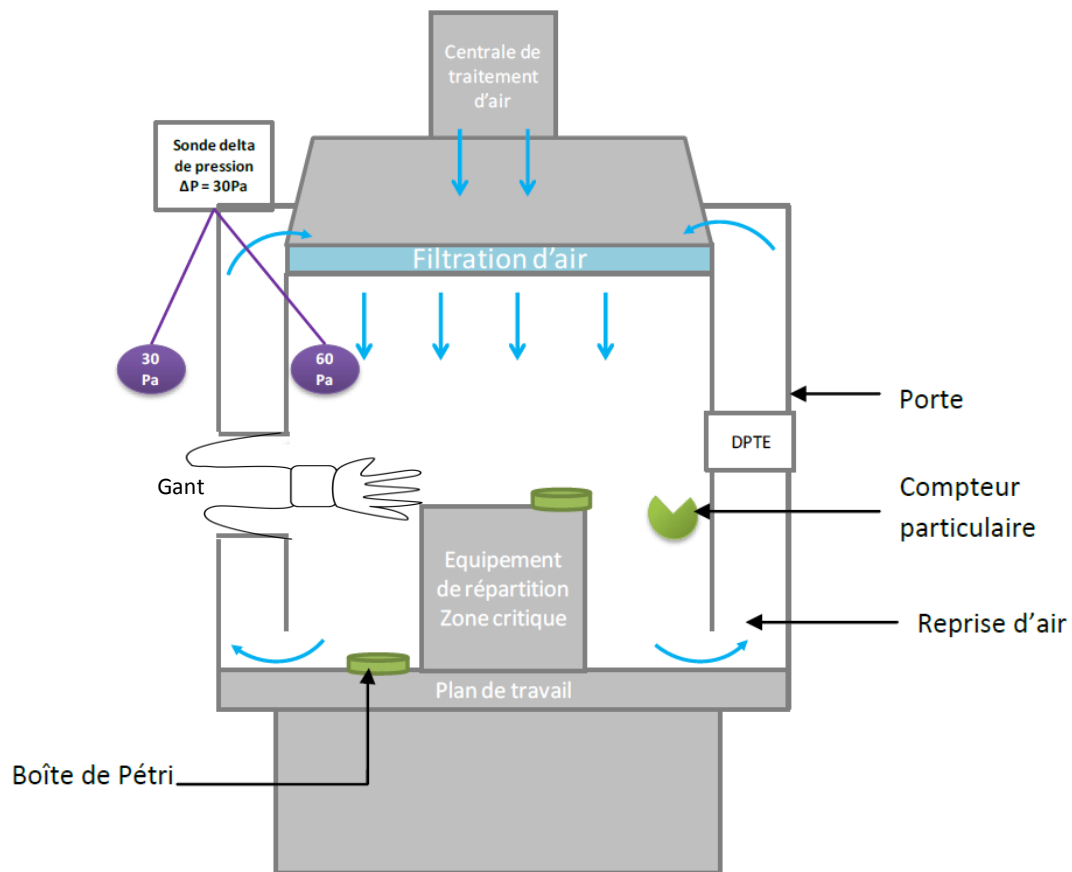


Figure 11 Schéma en coupe d'un isolateur (Frongia M. 2013)

Un isolateur comprend 4 éléments principaux :

- Des barrières physiques
- Une centrale de traitement de l'air associée à un système de décontamination des surfaces
- Des systèmes permettant les interventions humaines
- Des systèmes de transfert

### 1.5.1.3 Barrières physiques

Les barrières physiques vont permettre d'isoler, une classe A qui sera en contact direct avec le produit, de la zone environnante : à minima en classe D. Ces barrières se matérialisent généralement par des portes en verre et acier inoxydable.



Figure 12 Photo d'un isolateur de répartition aseptique portes ouvertes (SKAN AG)

Un isolateur de répartition n'est pas complètement étanche, il comporte généralement des « mouseholes », c'est-à-dire de fines ouvertures qui vont notamment permettre l'entrée et la sortie des OCP (Objets de Conditionnement Primaires) : des seringues ou des flacons par exemple. Ils sont alors dits « ouverts » en opposition aux isolateurs « clos » qui ne vont comporter aucune interface directe avec la zone environnante. Les transferts ne pourront donc se faire en continu. Ils sont donc très peu utilisés en répartition aseptique.



Figure 13 Photo d'un mousehole permettant l'entrée des flacons (Rauschnabel J. 2007)

La surpression joue un rôle important au niveau des « mouseholes » puisqu'elle va permettre de créer une barrière aérodynamique empêchant l'entrée de particules.

#### 1.5.1.4 Traitement de l'air et système de décontamination

Un isolateur comporte sa propre centrale de traitement de l'air, qui développe un flux unidirectionnel et filtré sur l'ensemble de l'isolateur. Les grilles de reprises habituelles

d'une salle propre sont ici remplacées par des doubles portes qui vont permettre une reprise de l'air (cf. Figure 11). Il n'y a ainsi aucun contact entre l'air de l'isolateur et l'air de la salle environnante (en dehors des éventuels « mouseholes »).

De plus, l'isolateur, de par ses barrières étanches, possède un atout primordial : celui de pouvoir être décontaminé par un agent sporicide gazeux : l'acide peracétique ou le peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ). Ce dernier est largement préféré pour des questions de corrosion et un suivi de concentration plus aisé (Lysfjord J. et Porter M. 2008 ; Mounier C. 2010). Il est à noter que pendant cette phase, les « mouseholes » abordés précédemment sont fermés de façon étanche, aboutissant à une enceinte complètement hermétique.

Mode d'action de l' $H_2O_2$  :

- Les vapeurs d' $H_2O_2$  sont produites à l'aide d'un système chauffant qui permettra d'évaporer l' $H_2O_2$  initialement sous forme liquide.
- Les vapeurs d' $H_2O_2$ , présentes dans l'enceinte de l'isolateur, vont se déposer sur les micro-organismes fixés sur les surfaces de l'isolateur. Les molécules d' $H_2O_2$  entreront en contact avec les bactéries et pourront ainsi agir par oxydation.
- Lorsque l'équilibre entre la température, l'humidité relative et la concentration en  $H_2O_2$  est atteint dans l'enceinte, un film de condensation se dépose sur les parois, concentrant et optimisant ainsi l'action du peroxyde d'hydrogène sur la bactérie, tel que représenté ci-dessous.

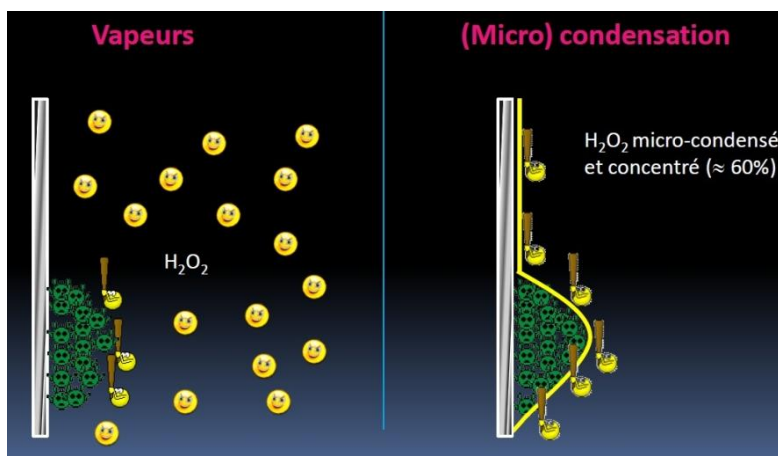


Figure 14 Représentation schématique de l'effet de l' $H_2O_2$  (Doriath C. 2010)



Description d'un cycle de décontamination à l' $H_2O_2$  :

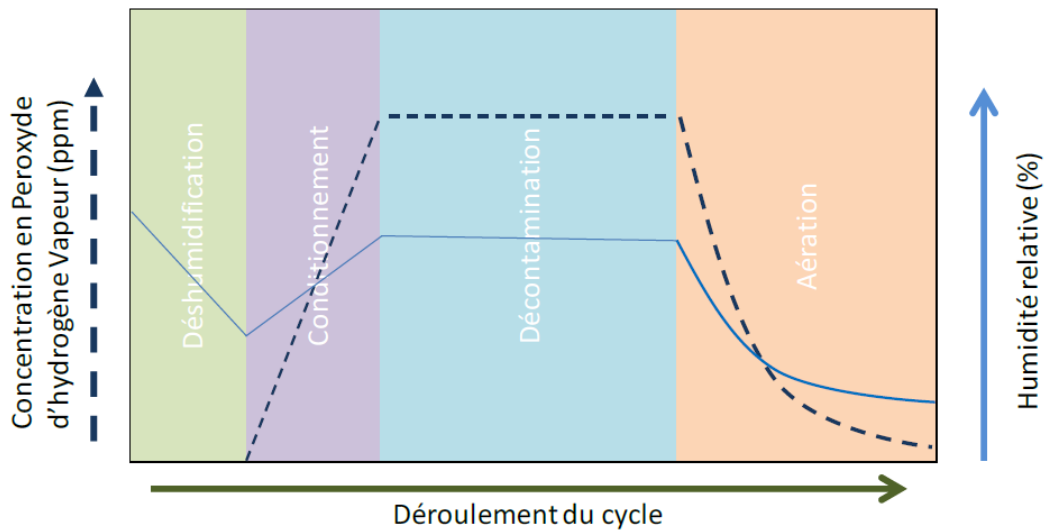


Figure 15 Représentation graphique de la décontamination  $H_2O_2$  (Frongia M. 2013)

- 1) Phase de séchage (facultative) : notamment utile lorsque la décontamination est lancée juste après un nettoyage. Elle va permettre d'éliminer toute vapeur de produit de nettoyage qui pourrait réagir avec l' $H_2O_2$ .
- 2) Test d'étanchéité de l'isolateur : réalisé par un test de chute de pression.
- 3) Phase de préconditionnement ou déshumidification. En effet l'eau et le peroxyde d'hydrogène s'excluent mutuellement, l'humidité relative est un enjeu majeur pour la décontamination des isolateurs à l' $H_2O_2$ . Elle influera directement sur la concentration d' $H_2O_2$  gazeux qui pourra être atteinte et la concentration des condensats (Doriath C. 2012).
- 4) Phase de conditionnement : le peroxyde d'hydrogène est injecté par vaporisation dans l'isolateur afin d'atteindre une concentration prédéterminée.
- 5) Phase de décontamination : la concentration en peroxyde d'hydrogène est maintenue à une concentration cible pendant un temps déterminé. De nouvelles injections d' $H_2O_2$  sont nécessaires afin de maintenir la concentration en  $H_2O_2$  qui se décompose naturellement en eau et dioxygène.
- 6) Phase d'aération : va consister à évacuer de l'isolateur l' $H_2O_2$  présent jusqu'à des taux faibles : 1 à 5 ppm généralement. Durant cette phase, l'isolateur est ventilé à des débits d'air élevés.

Cette décontamination s'effectue entre le nettoyage et le début de la campagne de production. Une fois l'isolateur décontaminé, plus aucune intervention humaine directe n'est possible au sein de l'isolateur : les portes restent closes. La décontamination sera notamment importante pour toutes les parties en contact indirect avec le produit : bol, rails et trémie d'alimentation des bouchons... Pour ces parties en contact avec les OCP, une « stérilisation » des surfaces sera recherchée.

#### 1.5.1.5 Systèmes permettant les interventions

Afin de permettre les interventions humaines au sein de l'isolateur, sans ouverture des portes, des gants sont placés tout autour de l'isolateur. Ceux-ci peuvent être constitués en une pièce, ou alors par un couple manchette-gant. Des hémi-scaphandres sont aussi utilisés mais de façon anecdotique sur les lignes de répartition aseptique. Ces moyens d'intervention constituent un point faible des isolateurs. En effet, par leur grande fréquence d'utilisation et leur relative fragilité, ils vont présenter un risque important de perçage. Il s'agit donc d'un risque de perte d'intégrité de l'isolateur et une source potentielle de contamination. L'intégrité de ces systèmes doit donc être contrôlée régulièrement.

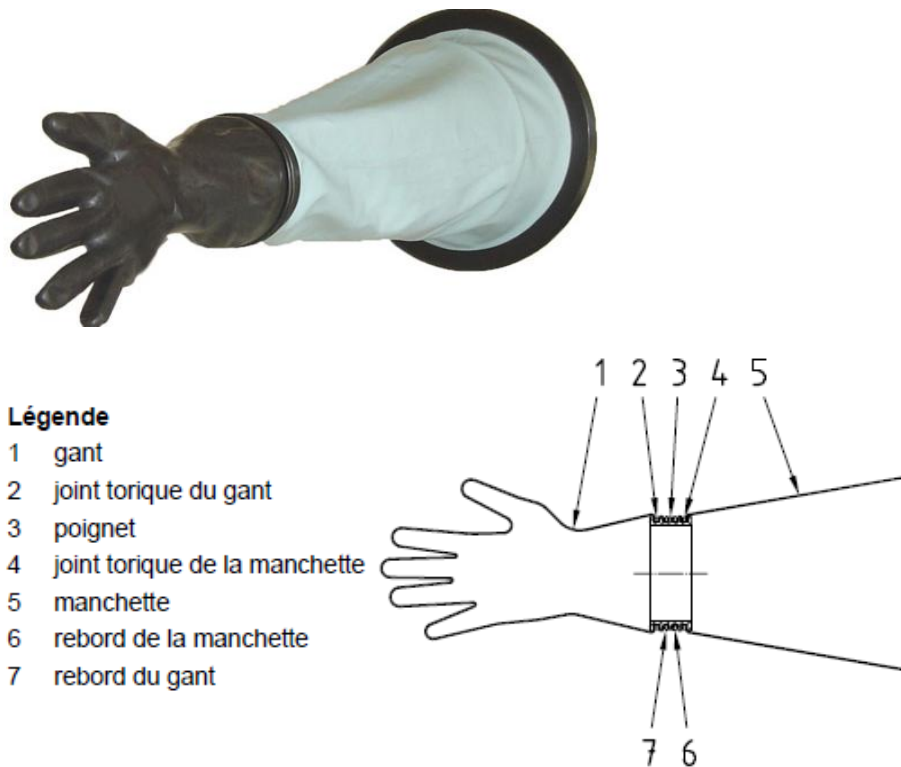


Figure 16 Photo et schéma d'un gant et d'une manchette d'isolateur (Dynamic Design Pharma 2003 ; AFNOR 2004)

Un rond de gant, ou poignet, permet de joindre la manchette et le gant. L'avantage certain de ce type de gant est la possibilité de changer un gant sans rompre l'intégrité de l'isolateur. En effet, le rond de gant va être conçu de façon à permettre de placer un second gant par-dessus le gant percé. Le gant non intègre sera ensuite enlevé par l'intérieur de la manchette.

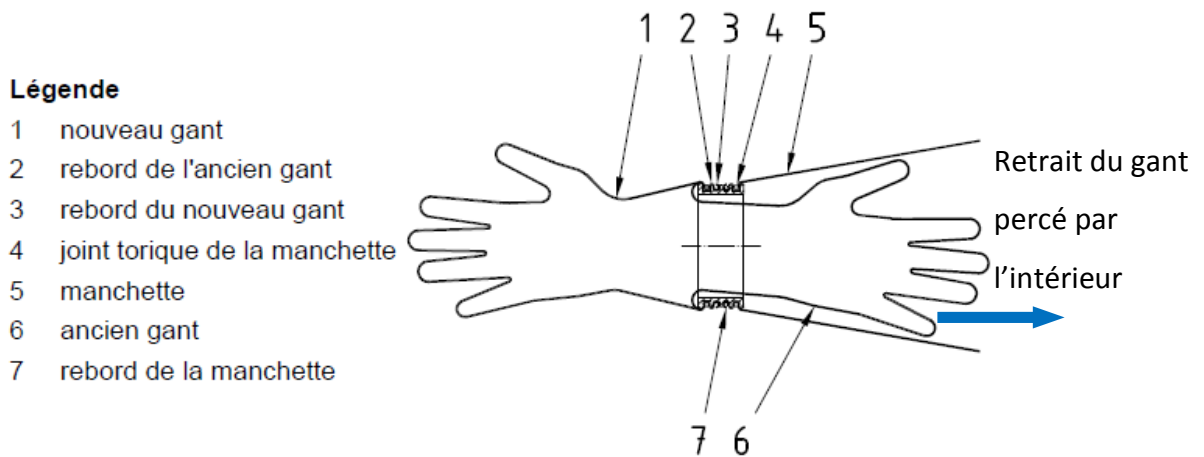


Figure 17 schéma du positionnement du nouveau gant lors d'un changement (AFNOR 2004)

Il est alors possible de poursuivre une campagne de production même en cas de gant percé. C'est pour cette raison que les gants longs sont moins utilisés sur les isolateurs (Lysfjord J. 2012).

#### 1.5.1.6 Systèmes de transferts

Une fois l'isolateur décontaminé, chacun des éléments devant entrer dans celui-ci doit être stérile et le transfert s'effectuer sans rompre l'intégrité de l'isolateur.

Afin de satisfaire à ces exigences, les ports de transfert rapides sont très utilisés. Les ports « DPTE® » (Double Porte pour Transfert Etanche), sont les plus répandus. Développés dans les années 60 pour l'industrie nucléaire, ils sont parfaitement étanches. L'industrie pharmaceutique s'y est donc rapidement intéressée : dès les années 70 (Evers A. et al 2012). Ci-dessous est schématisée et représentée la connexion d'un canister via un port DPTE.

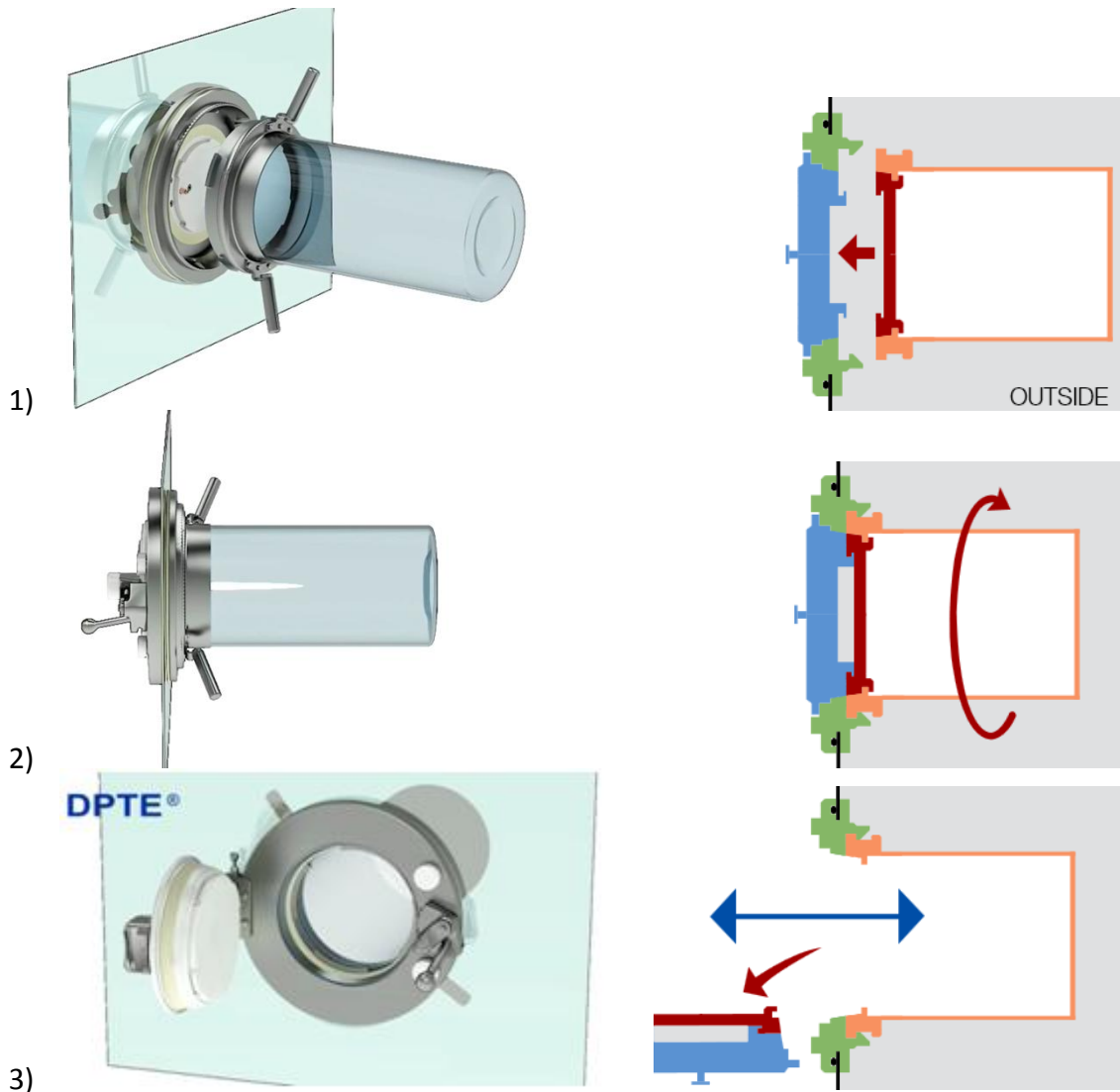


Figure 18 Schéma et représentation 3D d'une connexion via DPTE® (Getinge)

L'élément à connecter est approché puis connecté au port (premier schéma), après rotation, les deux portes vont se joindre (partie rouge et bleue, deuxième schéma), cette double porte sera ensuite ouverte de l'intérieur mettant en contact les deux atmosphères stériles (parties blanches, schéma 3) sans perte d'intégrité.

## 1.5.2 Le RABS (Restricted Access Barrier System)

### 1.5.2.1 Historique

La technologie est apparue au début des années 90, notamment dans l'objectif de diminuer le risque de contamination sur des lignes existantes et non prévues pour isolateur. C'est ainsi que Stewart Davenport de Upjohn à Kalamazoo a inventé le concept de RABS, à mi-chemin entre un isolateur et une zone conventionnelle (Meyer D. 2011). Cette technologie se développa plus largement à partir de l'an 2000 (Lysfjord J. 2012). Ce

sont probablement les résultats positifs des isolateurs qui ont amené les laboratoires à utiliser les RABS. Ils présentent l'énorme avantage de pouvoir être « facilement » mis en place à partir d'une zone conventionnelle existante, ce qui n'est pas le cas des isolateurs. Ceci peut expliquer la croissance exponentielle du nombre de RABS au sein du secteur pharmaceutique ces dernières années.

#### 1.5.2.2 Définition

Il est compliqué de donner une définition précise d'un RABS, tant les déclinaisons sont nombreuses et les réglementations peu fournies à ce propos. C'est dans cette optique et sur le conseil d'un membre de la FDA, Rick Friedman, qu'un groupe de travail avait été créé regroupant : utilisateurs, agences règlementaires et fournisseurs d'équipement. Cela permet l'obtention d'une première définition d'un RABS.

Un RABS peut ainsi être défini comme un système ayant les principales caractéristiques suivantes (Lysjford J. 2005) :

- Des barrières rigides permettant une séparation physique de la zone de répartition aseptique. Ces barrières physiques n'ont cependant pas pour objectif l'obtention d'une étanchéité. C'est ce qui constitue un point de différenciation avec les isolateurs (cf. Figure 19)
- Des systèmes de transfert permettant l'entrée du matériel et des consommables afin d'éviter l'exposition des surfaces stériles avec un air de classe inférieure
- Toutes les surfaces qui ne sont pas en contact avec le produit devront être désinfectées avec un sporicide approprié
- La zone environnante devra être a minima en classe B (Iso 7)
- L'agencement du RABS et l'utilisation de boîtes à gants, d'hémiscaphandre et de systèmes automatisés devront permettre un accès à toutes les zones du RABS et ainsi limiter les ouvertures de portes à de rares interventions. Ces ouvertures devront se faire dans des conditions définies :
  - *Un nettoyage des surfaces devra être réalisé*
  - *Un flux classe A adjacent au RABS, appelé « flux débordant » dans la suite de cet exposé, pourra permettre de sauvegarder l'intégrité aseptique du système.*

Un RABS permet alors une séparation de la zone critique par une combinaison de deux types de barrières :

- Une barrière physique constituée des carters et gants
- Une barrière dynamique représentée par le flux laminaire et le différentiel de pression qui va permettre d'éviter l'entrée de contamination

Un des points fondamentaux différenciant le RABS de l'isolateur est l'absence de véritable « décontamination » gazeuse permettant de stériliser les surfaces apparentes. Dans le cas du RABS, seule une peroxydation simultanée de la classe B et du RABS est possible. Il est alors impossible d'atteindre les mêmes concentrations et efficacités que lors d'une décontamination sous isolateur. En effet, par le volume trop important, il est plus difficile de maîtriser parfaitement les paramètres. De plus, le caractère corrosif du peroxyde d'hydrogène sur les plastiques et autres matériaux de la classe B, empêche l'obtention des concentrations utilisables sous isolateur.

### 1.5.2.3 Classification

Il est pertinent de distinguer deux types de RABS : les RABS dits « actifs » et les RABS « passifs ».

- Un RABS va être qualifié d'actif lorsqu'il comporte sa propre station de filtration et de traitement de l'air. Celle-ci sera donc distincte de celle de la zone environnante. Ils vont généralement comporter un flux débordant Ce dernier est notamment utile lors des ouvertures des portes, afin d'éviter que les surfaces classe A, tels que les gants, ne sortent du flux laminaire. Ci-dessous l'illustration schématique et une photo d'un RABS actif.

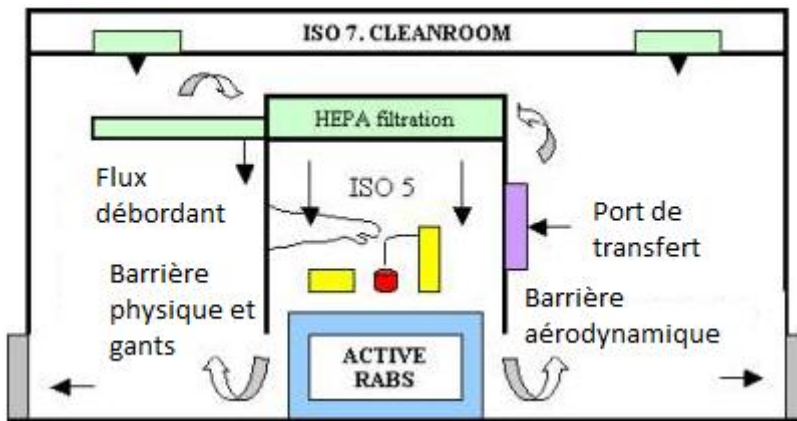


Figure 19 Schéma et photo d'un RABS "actif" (Rauschnabel J. 2007 ; Franz Ziel GmbH 2014)

- Un RABS « passif » va quant à lui dépendre du système de filtration de la salle blanche environnante, les cloisons du RABS seront donc scellées sur les filtres HEPA de la salle.

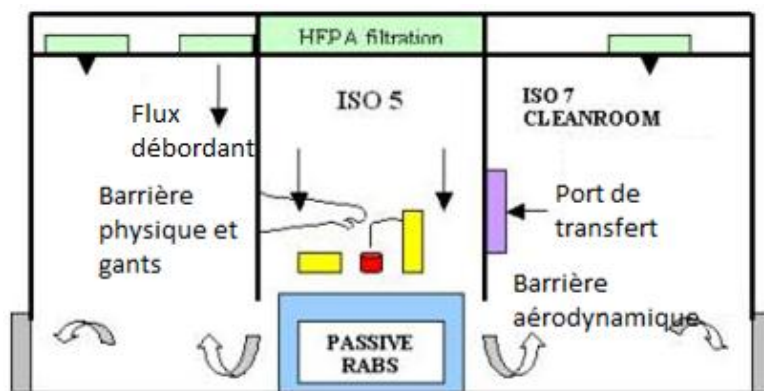


Figure 20 Schéma d'un RABS passif (Rauschnabel J. 2007)

Parmi ces deux types de RABS, certains seront qualifiés de « closed RABS » ou RABS clos, c'est à dire que le flux d'air ne sera pas éliminé en classe B mais récupéré et recyclé tel que représenté ci-dessous.

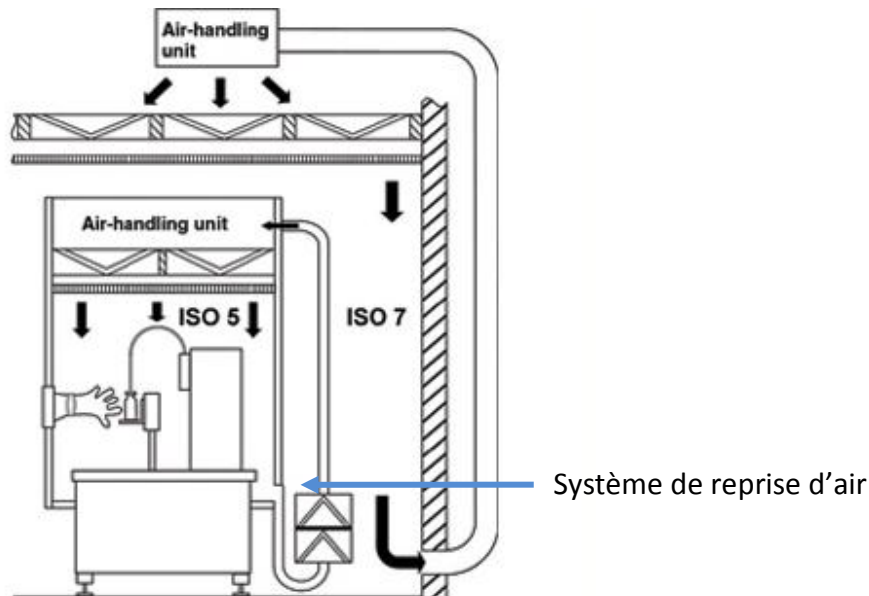


Figure 21 Schéma d'un "closed RABS" (Rauschnabel J. 2007)

Représentant uniquement 20% des RABS (Lysfjord J. 2012), ils ne seront étudiés que brièvement dans cette analyse comparative. Ils sont notamment utilisés pour les produits hautement actifs et cytotoxiques. Leur conception se rapproche alors des isolateurs.

#### 1.5.2.4 Règlementation

Il n'existe actuellement pas encore de guide ni de texte officiel concernant les RABS, ainsi différents points sont encore imprécis. Parmi-eux, l'ouverture des portes est un point critique et sensible. En effet l'étude de Jack Lysfjord, montre que des pratiques hétérogènes existent à ce niveau. La majeure partie des RABS sont ouverts durant leur utilisation et entre 10 à 12% d'entre eux le sont de façon fréquente (Lysfjord J. 2012). Il est alors pertinent de remettre en question la notion de « RABS » pour ces systèmes, qui indéniablement, ne présentent pas suffisamment de moyens d'intervention sans ouverture des portes.



Tableau 8 Evolution de la fréquence d'ouverture des portes des RABS en cours de production (Lysfjord J. 2012)

Année	Jamais ouvertes	Ouvertures limitées	Fréquemment ouvertes	Total
2005	23	28	<b>1</b>	52
2007	26	45	<b>6</b>	77
2009	59	87	<b>10</b>	156
2011	89	133	<b>19</b>	241

L'ouverture des portes constitue un réel risque de contamination puisque plus aucune barrière physique n'isole les zones critiques. Il est alors essentiel de bien cadrer les conditions dans lesquelles cette ouverture pourra s'effectuer. L'intervention devra notamment être documentée et suivie d'un vide de ligne et d'une désinfection appropriée à l'intervention (Lysfjord J. 2008). Ces interventions portes ouvertes doivent, dans tous les cas, être limitées au maximum, certaines recommandations conseilleraient même de les interdire en cours de production (Zimmerman J. 2013)

**Partie II**  
**Analyse comparative**

## 2.1 Contexte

L'ensemble des contraintes liées aux procédés aseptiques et les moyens de maîtrise de celles-ci ayant été présentés, il sera à présent analysé les avantages et inconvénients des deux technologies séparatives: les isolateurs et les RABS. Différents cas seront étudiés, correspondants à différentes contraintes liées, aux produits ou aux conditions d'installation des technologies. L'objectif n'étant pas de donner une réponse sur laquelle des technologies est meilleure, mais plutôt de déterminer à quelles situations sont adaptées chacune d'entre elles.

Afin de répertorier les différents critères à prendre en compte lors de cette analyse, un diagramme d'Ishikawa utilisant la technique des 5M a été utilisé.

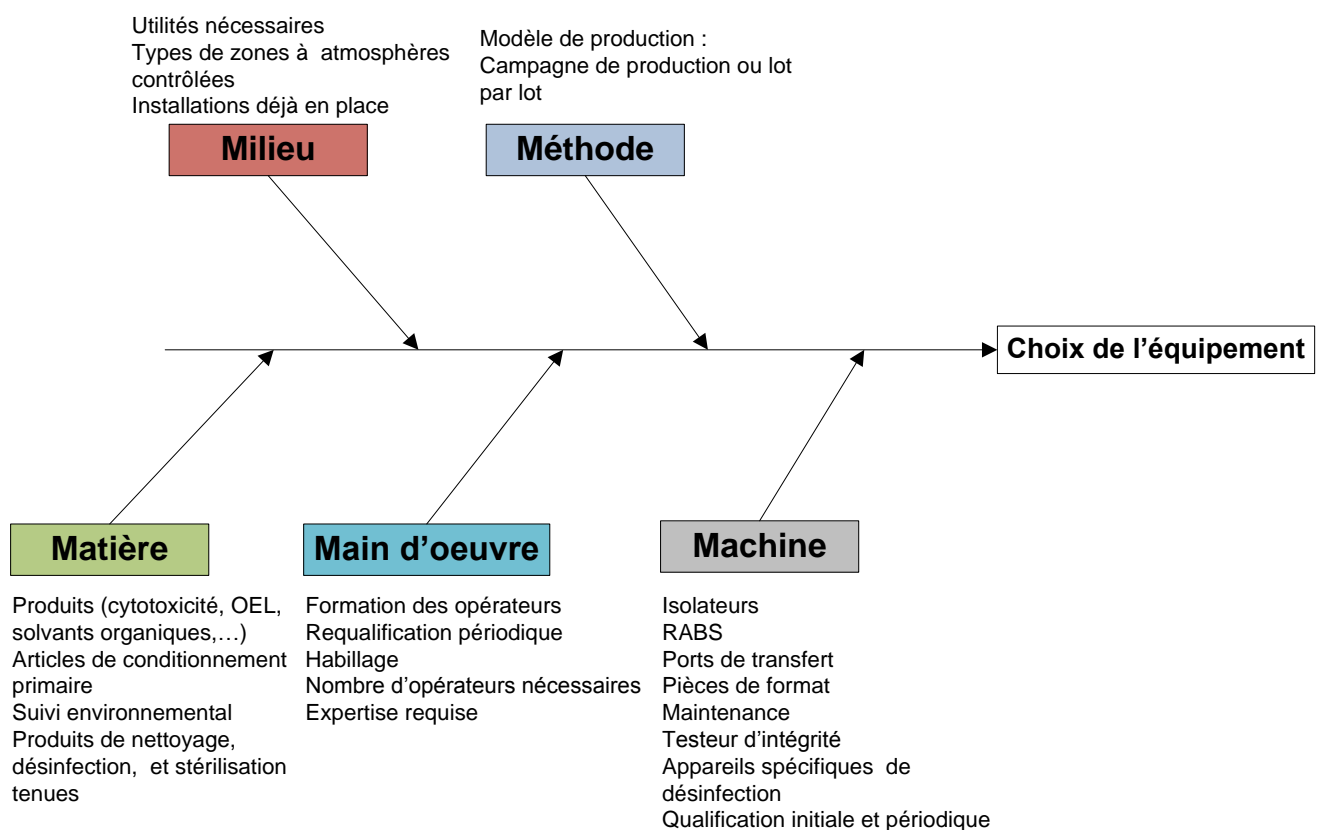


Figure 22 Diagramme d'Ishikawa des différents éléments à prendre en compte dans l'analyse

## 2.2 Développement d'une unité de production

Le développement d'une ou plusieurs lignes de répartition aseptique est un challenge important à l'échelle d'un site industriel. L'investissement est particulièrement conséquent ; les temps de construction, de développement et de qualification-validation

sont considérables. Les résultats de l'investissement ne pourront donc porter leurs fruits que plusieurs années plus tard. Dans un contexte actuel d'ultra-compétitivité, la flexibilité et le retour sur investissement sont des valeurs essentielles. Il sera donc analysé ici les coûts mais aussi le délai avant la production de la première unité commercialisable. Ce délai est particulièrement important en cas d'augmentation d'activité ou d'accueil de nouveaux produits sur un site. Il s'agit donc d'une variable d'autant plus importante pour les sous-traitants qui sont constamment confrontés à ces problématiques. Il sera étudié deux cas distincts : l'installation d'une ligne de répartition au sein d'une nouvelle unité dédiée et le cas particulier de la rénovation d'une installation déjà existante en zone conventionnelle.

## **2.2.1 Installation et qualification des zones environnantes**

### **2.2.1.1 Installation**

La première étape consiste à déterminer une zone à atmosphère contrôlée permettant l'obtention d'un environnement compatible avec la répartition aseptique. C'est dans cette zone que sera placé, soit le RABS soit l'isolateur. Ce type d'environnement est différent en fonction du type de technologie choisie. Comme vu précédemment, il est nécessaire d'obtenir un environnement classe B dans le cas du RABS contre un environnement classe C ou D pour un isolateur. Ce point peut en effet varier en raison de l'hétérogénéité de la réglementation à ce sujet. La classe D n'étant pas reconnue par la FDA, elle exige a minima une classe C (FDA 2004), alors qu'une classe D peut être acceptée selon les EU-cGMP.

Dans le cas de l'isolateur, le nombre de systèmes de transfert, en particulier de sas est diminué puisque l'essentiel des locaux environnants vont être en classe C. Différentes sources s'accordent donc à dire que la surface totale nécessaire est d'environ 20% inférieure par rapport à une solution avec RABS (Bassler H-J. et Ruffieux P. 2011 ; Chester J-R. 2008).

Un exemple a été pris et illustré en annexe 1 et 2. Les superficies indiquées sont basées sur les études citées ci-dessus. Dans le cas du RABS, deux solutions pouvaient être envisagées dans l'établissement des locaux :

- Mettre en place des sas d'entrée en classe B directement à partir de la classe C : ceci présente un avantage pour les opérateurs déjà présents en classe C qui pourront plus facilement et rapidement, entrer en classe B. Cependant, le temps d'entrée en classe B, déjà important, serait alors allongé pour les opérateurs venant de l'extérieur (prise de poste, retour de pause, intervention du service de maintenance,...).
- Réaliser un sas d'entrée en classe B directement à partir de l'extérieur. Ceci présente alors un inconvénient lorsqu'un opérateur présent en classe C a besoin d'entrer en classe B, puisqu'il devra tout d'abord sortir de la classe C. C'est cette solution qui a été représentée en annexe 1 et 2.

Il convient donc, dès la conception des locaux, d'envisager la gestion du personnel afin de déterminer, laquelle des deux stratégies sera la mieux adaptée.

Dans cet exemple, il s'agit d'une ligne de répartition équipée d'une laveuse, d'un four-tunnel de dépyrogénéation et d'une zone de préparation adjacente. Il est alors constaté que la multiplication des SAS entraîne une surface totale classée de 142 m<sup>2</sup> dans le cas du RABS, contre 114 m<sup>2</sup> dans l'hypothèse isolateur. L'analyse des coûts d'installation a été compilée dans le Tableau 9.

Tableau 9 Analyse des coûts d'installation des zones à atmosphères contrôlées environnant les systèmes clos

Type de zone	Coût d'installation approximatif (euros / m <sup>2</sup> ) (Chester J-R. 2008)	Isolateur		RABS	
		Surface hypothétique si isolateur (m <sup>2</sup> )	Coût d'installation de la zone environnante si isolateur (euros)	Surface hypothétique si RABS (m <sup>2</sup> )	Coût d'installation de la zone environnante si RABS (euros)
Classe B (iso 7)	6000	0	0	47	282 000
Classe C (iso 8)	4300	96	413 000	71	305 000
Total	NA	96	<b>413 000</b>	118	<b>587 000</b>

Il est alors mis en évidence, que logiquement, le coût d'installation de l'environnement direct d'un isolateur est moins important que celui destiné au RABS. Il est à noter qu'ici, le coût du «flux débordant » n'a pas été pris en compte, il serait à ajouter au coût du RABS.

#### **2.2.1.2 Qualification initiale**

Les qualifications initiales d'une classe B et C sont généralement similaires, les normes seront simplement bien plus strictes pour la classe B. Cela n'influencera donc que faiblement le temps et le coût de qualification des zones, hors investigations éventuelles en cas de non-conformité.

### **2.2.2 Installation et qualification des équipements**

#### **2.2.2.1 Installation**

Il est difficile de donner un rapport exact entre le coût des deux technologies. En effet, différentes études ne distinguent pas le prix, de la technologie séparative et de la ligne de production, ce qui empêche l'obtention de ce chiffre. Effectivement, la ligne de production elle-même doit-être adaptée à l'utilisation sous technologies séparatives, notamment pour des raisons d'étanchéité.

D'autre part, ce rapport va différer d'une application à une autre. Ceci est expliqué par la multiplicité des types de RABS, par la variabilité des procédés concernés ainsi que par l'hétérogénéité des tailles des zones à isoler. En effet, lorsque la répartition est suivie d'une étape de lyophilisation, l'isolateur pourra être prolongé le long du convoyage des flacons vers le lyophilisateur et éventuellement pour leur sertissage. La taille de l'installation sera alors considérablement augmentée.

Il semblerait tout de même, que le coût d'un isolateur soit généralement entre 2 à 3 fois supérieur à celui du RABS (ligne de répartition non incluse) (Zimmermann J. 2013 ; Lysfjord J. 2008). La tranche haute de ce rapport sera alors utilisée ici : soit un RABS trois fois moins cher que l'isolateur dont le prix avoisinerait les 1 600 000€ (Bassler H-J. et Ruffieux P.).

Tableau 10 Synthèse des coûts d'installation

	RABS	Isolateur
Coût d'installation des zones propres	587 000	413 000
Coût de la technologie séparative	<b>590 000</b>	<b>1 600 000</b>
Coût totale	1 174 000	2 013 000

Il en résulte que le coût total d'investissement nécessaire aux installations dans le cas étudié serait 50% supérieur dans le cadre de la technologie isolateur. De nombreux coûts d'équipements annexes n'ont pas été pris en compte puisqu'identiques pour les deux hypothèses : testeurs de gant, autoclaves, lignes et matériels de répartition... Parmi ces équipements, seule la ligne de répartition sera légèrement différente puisqu'adaptée à l'utilisation sous isolateur ; son prix en serait donc majoré.

En fonction du nombre de lignes de répartition, le nombre d'autoclaves pourra être différent suivant la technologie utilisée. En effet, les éléments à rentrer en classe B qui peuvent être autoclavés devront l'être : les dossiers de lot et autres documents par exemple. De plus, certains éléments « décontaminés » dans le cas de l'isolateur devront être autoclavés dans le cas du RABS. C'est le cas du système de bouchage : bol bouchons et trémie d'alimentation (il est également possible de valider leur « décontamination » lors des désinfections des zones par peroxydation). Ainsi l'utilisation des autoclaves sera plus importante dans le cadre de la technologie RABS, l'achat d'autoclaves supplémentaires pourrait alors être nécessaire en fonction du nombre de lignes.

En dehors du coût direct d'achat, un point important concerne le temps entre l'émission du bon de commande et la qualification du système. En effet, ce délai va constituer un temps non réductible qui impactera directement la durée du projet et donc le temps nécessaire avant la production des premières unités commercialisables. Ce délai est d'environ 20 mois pour un isolateur (Meyer D. 2011), il comprend notamment les étapes suivantes :

- Optimisation du design et établissement des plans
- Fabrication et assemblage dans les locaux du fournisseur et tests de FAT (Factory Acceptance Tests)
- Assemblage dans les locaux du producteur et tests de SAT (Site Acceptance Tests)

Ce délai pourra, dans le cas du RABS, être réduit de quelques mois en raison de la moins grande complexité du système : l'absence de décontamination notamment. Dans les deux cas, ce temps pourra être réduit en cas d'achat d'un système « d'occasion », pratique de plus en plus courante dans l'industrie pharmaceutique afin de diminuer les coûts et les délais d'obtention des équipements. Il est à préciser que dans ce cas, l'achat d'un ensemble ligne de répartition / technologie séparative est indispensable afin d'éviter un problème de compatibilité. Il faudra également être vigilant aux produits ayant été répartis précédemment : produits cytotoxiques, hautement actifs, hormones,...

#### 2.2.2.2 Qualification initiale

Afin d'établir un constat complet, il est indispensable de comptabiliser les coûts, mais aussi le temps de qualification et validation des équipements et des procédés. Il est d'autant plus important de les prendre en compte puisqu'une partie des qualifications pourrait être déléguée au fournisseur. Ce qui constituerait alors un coût direct de l'équipement.

Les isolateurs et les RABS ont de nombreuses similitudes concernant leur qualification. En effet, tous les éléments liés au système de traitement de l'air seront par exemple identiques.

#### Éléments communs à la **Qualification Opérationnelle** des isolateurs et des RABS :

- Intégrité des filtres HEPA ou ULPA : test Hémery et perte de charge
- Qualification des différentiels de pression
- Vitesse du flux d'air
- Calcul du taux de renouvellement
- Vérification des schémas aérauliques : tests à la fumée ou « smoke test »
- Comptages particulaires
- Contrôle de la laminarité des flux et de la protection des « mouseholes »
- Tests des alarmes
- Métrologie
- Etalonnage des capteurs de pression, température et humidité



### Éléments spécifiques à la **Qualification Opérationnelle** des isolateurs :

L'isolateur se démarquera par deux éléments : la qualification de l'étanchéité et de l'ensemble du système de décontamination. Cette qualification est généralement longue et complexe, les industriels feront donc régulièrement appel aux fournisseurs et sociétés de consulting pour ces opérations.

Tests de fuite : les isolateurs ne doivent pas avoir de contact avec l'air environnant en dehors des ouvertures définies qui seront étudiées afin d'éviter l'entrée de contaminants. Les isolateurs « ouverts » étant généralement décontaminés par un agent sporicide gazeux, il est essentiel qu'ils puissent être étanches pendant cette phase pour des questions de sécurité (PDA 2001).

- Test de chute de pression : < 0,5 % volume de l'isolateur / heure.
- Historiquement, un test à l'ammoniac et papier tournesol permettait de localiser d'éventuelles fuites. Aujourd'hui, un mélange de 5% de dihydrogène et de 95% de diazote, associé à un détecteur portatif est préférentiellement utilisé

Vérification du fonctionnement du mode décontamination : (PIC/S 2007)

- Séquence de déroulement de la recette
- Vérification des paramètres : durée des phases, injections d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, durée de l'aération, pression différentielle et alarmes pendant le cycle

Vérification de la conformité de la décontamination sur trois cycles : (PIC/S 2007)

- Cartographie de la température et humidité relative durant le cycle
- Vérification de la répartition de l'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> au moyen d'indicateurs chimiques. Ainsi, l'exposition de l'ensemble des surfaces de l'isolateur devra être prouvée.
- Recherches des points critiques : les surfaces masquées, les parties en mouvements et les gants vont être des éléments critiques qu'il sera essentiel de vérifier. Les filtres devront également être exposés à l'agent sporicide.

Vérification de l'impossibilité de passer en mode production ou opérationnel sans décontamination préalable (PDA 2001).

Éléments spécifiques à la **Qualification Performance** des isolateurs : (PDA 2001 ; PIC/S 2007)

Vérification de l'efficacité des cycles de décontamination :

- Décontamination des surfaces : utilisation d'indicateurs biologiques sous forme de spores d'une souche reconnue résistante. Il est conseillé d'utiliser 5 à 10 indicateurs biologiques par mètre cube.
- La stratégie de validation « overkill » est généralement utilisée. Une validation de la biocharge n'est donc pas nécessaire.
- Taux d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en fin de cycle
- Vérification du temps de cycle

Vérification du maintien de la conformité des paramètres hors activité :

- Humidité, température et pression
- Prélèvements environnementaux réalisés sur une durée déterminée

Vérification du maintien de la conformité des paramètres en activité : cette dernière étape de la qualification performance va être confondue avec les media fill tests initiaux. Elle va notamment permettre de déterminer la date limite d'utilisation de l'isolateur ; c'est-à-dire, le nombre de jours de production autorisés entre une décontamination et l'ouverture de l'isolateur.

Il est à noter que dans le cas du RABS, une validation du procédé de désinfection manuel sera à réaliser. Cependant, l'ensemble des éléments supplémentaires à prendre en compte dans le cas de l'isolateur va tout de même allonger le temps de qualification-validation d'approximativement 2 mois (Chester J-R 2008 ; Jérôme P et Sierakowski D. 2012).

### 2.2.3 Synthèse des coûts d'installation et de qualification

Tableau 11 Conclusion de l'installation et qualifications des équipements

	RABS	Isolateur
Coût d'installation des zones propres	587 000	413 000
Coût de la technologie séparative	590 000	1 600 000
Délais moyen entre la commande et la réception sur site	15 mois	20 mois
Temps de qualification-validation	-	1 à 3 mois supplémentaires
Coût de qualification-validation	+	++

Il était prévisible que le coût d'installation de l'isolateur soit plus important en raison de la complexité du système. Il est donc plus pertinent de conclure cette analyse sur le délai entre la commande du système et la production de la première unité commercialisable. Ce dernier sera allongé de quelques mois dans le cas de l'isolateur. Ces quelques mois, bien que faibles comparés au temps d'amortissement de ce type d'équipement, pourra être un critère de choix important pour l'industriel en fonction du degré « d'urgence ». En effet, lorsqu'un site est sollicité pour augmenter ses volumes de production à moyen terme, ces quelques mois pourront permettre au projet d'être compatible avec les besoins du groupe ou du donneur d'ordres. Le site pourrait alors obtenir de nouveaux contrats et augmenter son activité.

### 2.2.4 Cas de la rénovation d'installations existantes

Comme vu précédemment, le nombre de zones conventionnelles sera amené à diminuer aux profits des technologies séparatives. Il est donc, nécessaire d'envisager la rénovation d'une ligne de répartition de ce type.

Dans ce cas précis, les coûts d'installation des zones deviendraient nuls puisque l'ensemble de ces zones serait déjà en classe B voire A. De plus, en cas d'installation d'un RABS passif, les coûts liés à la centrale de traitement de l'air pourront également être nuls si la centrale de traitement de l'air de la salle peut être conservée. Ainsi l'écart d'investissement nécessaire, mais aussi le temps de développement entre les deux technologies deviendraient particulièrement importants et pourraient très rapidement orienter le choix vers le RABS. Ce phénomène serait d'autant plus amplifié par les très probables adaptations nécessaires de la ligne de répartition à la technologie isolateur ; adaptations qui seraient moindres dans le cas du RABS.

La problématique se situerait alors dans le choix du type de RABS. En effet, entre la mise en place d'un RABS passif, dont seuls les dispositifs de transfert et d'interventions (gants) seraient à considérer et le développement d'un RABS clos, l'ampleur du projet serait différente. Il faudra donc prendre en compte différents facteurs tels que :

- La possibilité de produire des médicaments hautement actifs
- L'obsolescence de la ligne de répartition : il serait illogique d'investir dans la séparation d'une ligne de répartition prochainement obsolète
- Le taux de contamination actuel peut également être un indicateur du degré de séparation nécessaire
- Le temps disponible pour l'établissement du projet

Une fois l'ensemble de ces critères pris en compte, il sera alors possible de déterminer, avec précisions, la technologie adéquate.

## 2.3 Utilisation des systèmes

### 2.3.1 Impact sur le TRS

#### 2.3.1.1 Définitions

Le TRS est le taux de rendement synthétique d'un équipement. Il s'agit d'un indicateur clef, très utilisé dans le milieu industriel pour mesurer les performances d'une ligne de fabrication. Il peut être appliqué à tout type de production en série.

Il va pouvoir se décomposer comme le produit de 3 taux représentant chacun une caractéristique : (Hohmann C. 2014)

- La disponibilité opérationnelle : 
$$\frac{\text{temps de fonctionnement}}{\text{temps requis}}$$
  - *Représente le temps pendant lequel une ligne fonctionnera sur le temps pendant lequel elle aurait pu fonctionner*
- Le taux de performance : va représenter la cadence de la ligne pendant ce temps de fonctionnement : 
$$\frac{\text{nombre de pièces produites}}{\text{nombre de pièces théorique à la cadence nominale}}$$
- Le taux qualité : 
$$\frac{\text{Nombre de pièces conformes}}{\text{Nombre de pièces produites}}$$

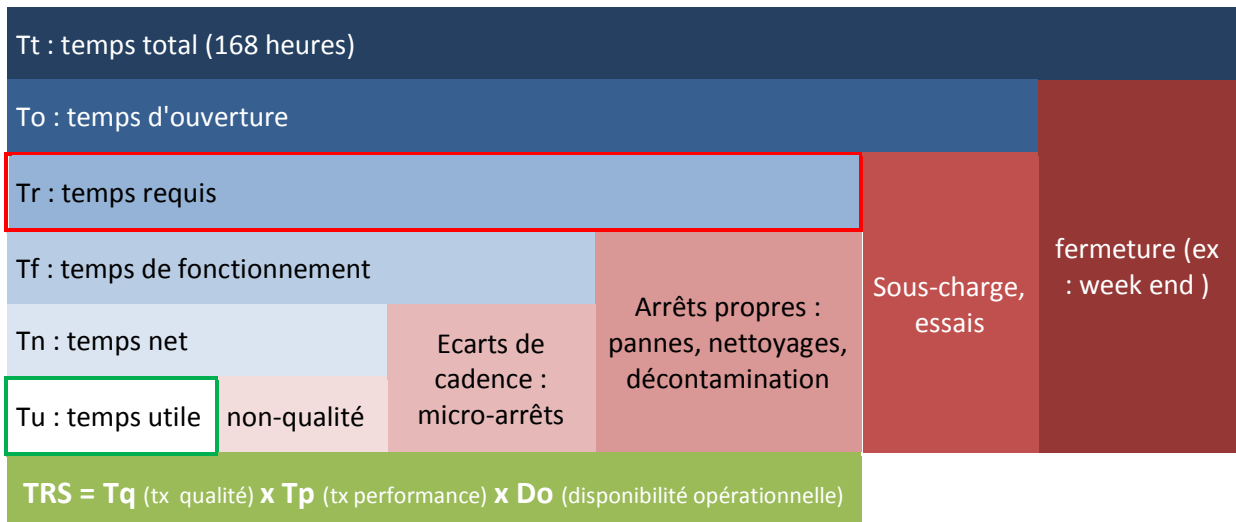


Figure 23 Représentation schématique du TRS

Sur ce schéma, le TRS représenterait le rapport entre le temps utile et le temps requis. On peut d'ores et déjà imaginer les impacts qu'auront chacune des deux technologies sur cet indicateur et donc le reflet sur les performances globales.

Les taux de qualité et de performance devraient être équivalents pour les deux systèmes. En effet, pouvant comporter le même type de ligne, d'une fiabilité équivalente, ces deux valeurs devraient être identiques. La disponibilité opérationnelle pourra par contre être radicalement modifiée. La technologie isolateur, par l'absence de contact avec l'extérieur et la décontamination, va permettre un mode de production en campagne. Il sera ainsi possible d'enchaîner plusieurs lots sans répéter les étapes de nettoyage et décontamination. Ci-dessous, un schéma illustrant le mode de fabrication sous forme de campagne.

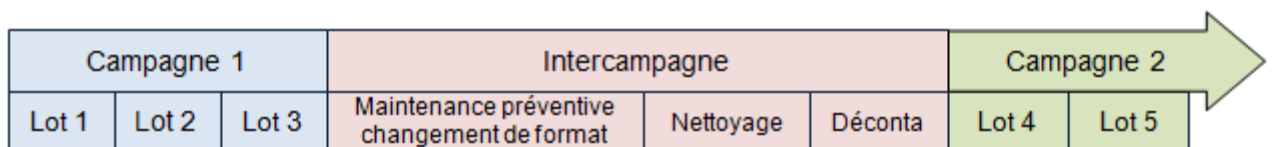


Figure 24 Représentation schématique d'une production organisée en campagne

Ce mode de production présente un avantage essentiel en matière de productivité puisque les temps entre chaque lot seront réduits. Les campagnes de production sous isolateurs durent actuellement de quelques jours à quatre semaines suivant les installations (Lysfjord J. 2012), mais aucune limite n'est fixée par la réglementation. Un site industriel pourrait donc être amené à valider une durée plus importante. Plus une

campagne de fabrication sera longue et plus l'avantage sera important en termes de TRS, cependant le risque sera également plus élevé. En effet, une contamination sur un lot pourrait remettre en question l'ensemble de la campagne de production : une parfaite maîtrise des bonnes pratiques sous isolateur est donc d'autant plus essentielle dans ce cas.

Il est à noter que l'allongement de la durée des campagnes va aussi avoir pour conséquence d'augmenter le temps de cycle. Le temps de cycle peut se définir comme le temps compris entre la réception des matières premières et l'expédition des produits finis. Il s'agit donc d'un indicateur pertinent, mesurant la réactivité et l'optimisation d'un processus. Il sera alors judicieux de tenter de réduire ce temps de cycle en fonction des contraintes industrielles et commerciales. Or, l'allongement des campagnes retarderait l'obtention des résultats de différents contrôles libératoires indispensables, tels que les contrôles microbiologiques de fin de campagne.

#### **2.3.1.2 Exemple concret**

Il sera supposé deux lignes de répartition identiques, l'une sous isolateur, l'autre sous RABS. Comme vu dans l'étude de Jack Lysfjord (Lysfjord J. 2008 et 2012), les campagnes de production sous isolateur ont une durée moyenne de 5 à 7 jours, il sera retenu l'exemple de 5 jours. La ligne sous RABS nécessitera une ouverture entre chaque lot.

Hypothèses :

- Les lignes tourneront sur 3 équipes, du lundi au samedi matin
- La durée maximum d'un lot sera fixée arbitrairement à 24 heures pour les deux systèmes
- Les deux machines nécessitent un temps de réglage et maintenance préventive équivalent d'environ 2 heures réalisé hebdomadairement
- Les temps de nettoyage et de test de gants seront supposés identiques dans les deux cas
- Le cycle de décontamination de l'isolateur durera environ 7 heures (faible optimisation du cycle afin de placer l'isolateur en « worst case »)
- Le temps de démontage et remontage du matériel de répartition en contact avec le produit sera estimé à 2 heures dans les deux cas. Ce matériel doit en effet être

nettoyé et stérilisé entre chaque lot. Il est à noter que des technologies de nettoyage et stérilisation en place existent pour ces éléments, évitant ainsi leur montage et démontage à chaque lot.

- Dans le cas du RABS, un nettoyage et une désinfection de la classe B et de la ligne de répartition seront nécessaires entre chaque lot : estimés à 6 heures (Zimmermann J. 2012).

Cette simulation a été représentée sous forme de planning en Annexe 3.

Les résultats de disponibilité opérationnelle et de TRS hypothétique ont été calculés ci-dessous. Il a été considéré un taux de qualité de 99% et un taux de performance de 90%.

**Tableau 12 Calcul des disponibilités opérationnelles et TRS hypothétiques**

	Disponibilité opérationnelle	TRS
RABS	$Do = \frac{3 \times 24 + 6}{120} = 65 \%$	TRS = 0,65 x 0,99 x 0,90 = 58 %
Isolateur	$Do = \frac{3 \times 24 + 16}{120} = 73 \%$	TRS = 0,73 x 0,99 x 0,9 = 65 %

Cette analyse permet de comprendre tout l'intérêt du travail sous forme de campagne et donc de l'isolateur, permettant notamment de limiter les temps de nettoyage. Il est à noter que cet écart serait d'autant plus important que la campagne est longue. Ainsi, comme vu dans l'étude de Lysjford, certains isolateurs sont validés pour des campagnes de 28 jours, la technologie isolateur est alors un avantage considérable.

Il est toutefois important de modérer cette conclusion par différents éléments :

- Cet exemple a en effet été considéré sur une campagne de production complète. Or, il n'est pas rare qu'une campagne de production n'arrive pas jusqu'à sa limite d'utilisation. Cela peut notamment être le cas lorsqu'un dysfonctionnement de la machine apparaît, nécessitant alors l'ouverture des portes de l'isolateur. Une maintenance préventive efficace et une fiabilité importante sont donc requises. Ainsi, en cas d'ouverture prématurée, approximativement vingt heures pourraient être perdues dans cet exemple. L'impact sur la disponibilité opérationnelle serait donc important, donnant alors l'avantage au RABS.

- L'ensemble des temps pris en hypothèses pourraient varier de façon conséquente en fonction du degré de complexité du procédé et du niveau d'intégration du Lean management aux pratiques.
- L'inflexibilité de l'isolateur est aussi à prendre en compte. Effectivement, en cas de changement de format nécessaire (changement du fournisseur d'OCP, du volume de remplissage, ...), une ouverture pourrait s'avérer nécessaire, entraînant les mêmes impacts sur la disponibilité opérationnelle que ci-dessus. Le nombre de formats et la fréquence des changements seront donc des points importants lors du choix de la technologie. Un site nécessitant de très fréquents changements de format, pourrait être pénalisé par l'utilisation de la technologie isolateur.

### 2.3.2 Coûts d'usage :

#### 2.3.2.1 Aspects énergétiques

Les systèmes séparatistes impliquent une zone en classe A réduite et des zones environnantes aux contraintes plus faibles. Ceci implique alors une diminution des dépenses énergétiques liées au traitement de l'air.

L'exemple d'une ligne de remplissage et lyophilisation sera prise en exemple :

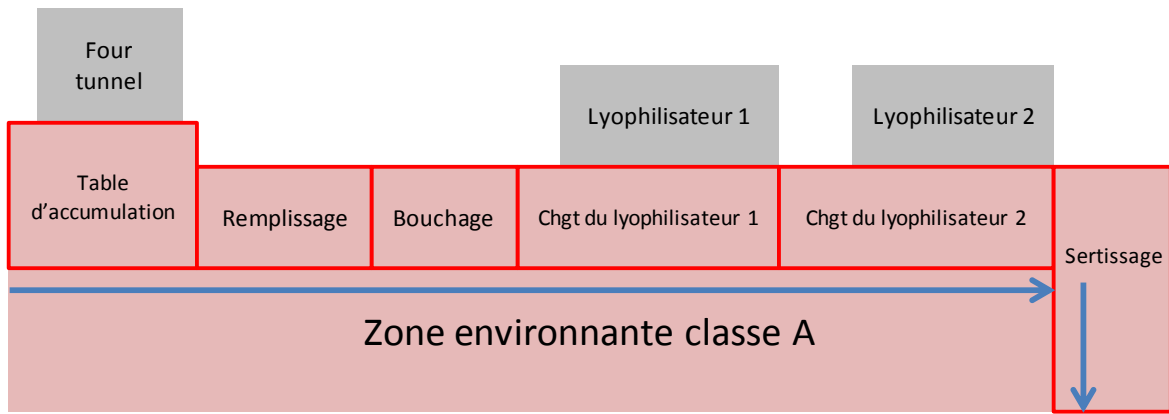
Celle-ci sera composée :

- D'une table d'accumulation
- D'une zone de remplissage-bouchage
- De deux unités de chargement de lyophilisateur
- D'une zone de sertissage

Les dépenses énergétiques seront calculées pour les deux technologies séparatives étudiées mais aussi pour une zone conventionnelle.

Cette zone conventionnelle sera considérée classe A dans sa totalité. Un flux laminaire et un taux de renouvellement horaire adéquats seront donc supposés. Soit une surface totale en classe A de 68m<sup>2</sup> (en rouge sur le schéma) (IMA Life 2013).





■ Classe A

\* Chgt = Chargement

Figure 25 Représentation schématique d'une ligne de répartition et lyophilisation en zone conventionnelle

La même ligne sous RABS nécessitera un flux laminaire au sein du RABS, ainsi qu'au niveau du flux débordant (en orange). Ce dernier, considéré ici d'une largeur de 50cm, permet de limiter les impacts des ouvertures de portes, en gardant sous flux laminaire les parties intérieures des portes et des gants. Dans cette configuration, il est obtenu 20,6 m<sup>2</sup> de classe A au niveau du RABS, 20,4 m<sup>2</sup> pour le flux débordant, ainsi que 27 m<sup>2</sup> en classe B.

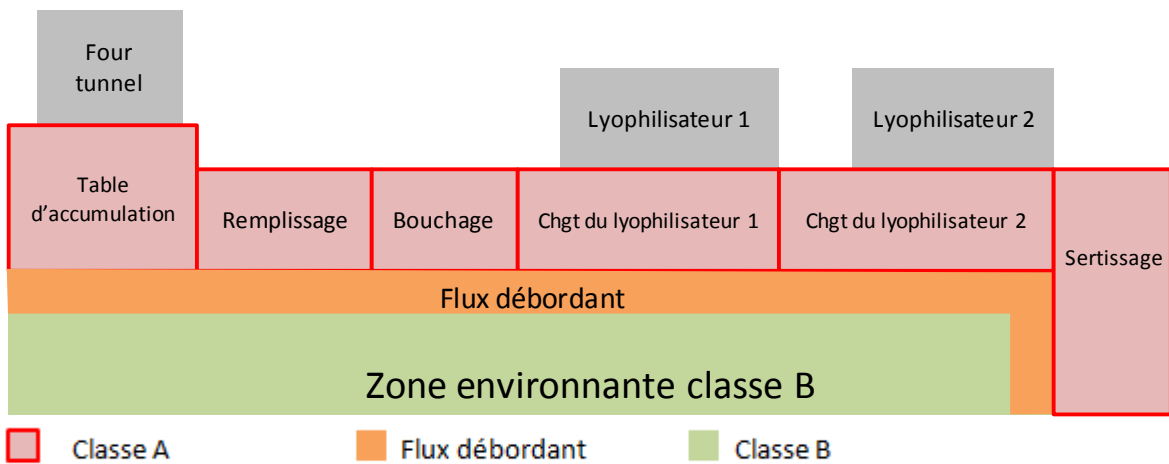
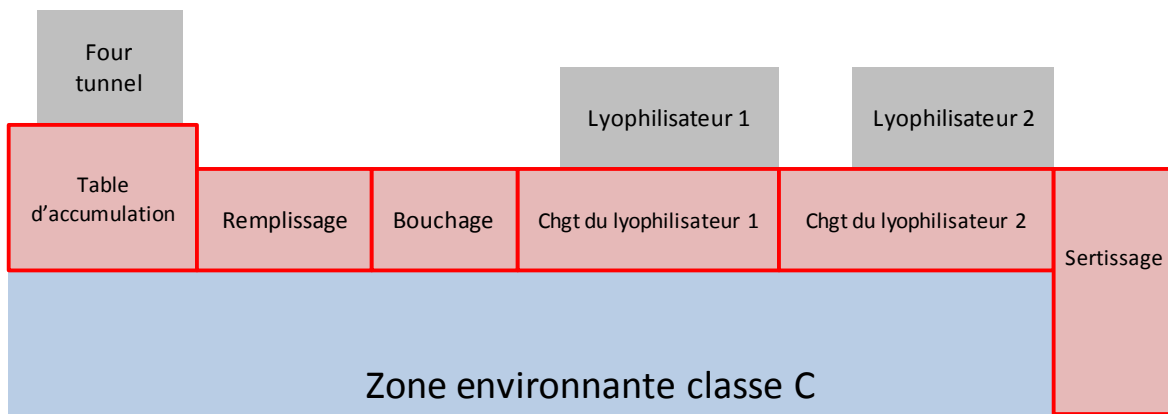


Figure 26 Représentation schématique d'une ligne de répartition et lyophilisation sous RABS

Enfin, ce même procédé sous isolateur nécessitera uniquement un flux laminaire à l'intérieur de l'isolateur soit 20,6m et 47,2m<sup>2</sup> en classe C (en bleu).



■ Classe A
 ■ Classe C

Figure 27 Représentation schématique d'une ligne de répartition et lyophilisation sous isolateur

Les résultats ont été compilés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 13 compilation des résultats de dépenses énergétiques liées au renouvellement de l'air (IMA Life 2013)

	Zone conventionnelle	RABS		Isolateur	
	Classe A	Classe A + flux débordant	Classe B	Classe A	Classe C
Surface (m <sup>2</sup> )	68	41	27	20,6	47,4
Taux de brassage estimé	540	540	60	540	40
Débit d'air total (m <sup>3</sup> par heure) *	110 160	66 420	4 860	33 372	5 688
Total par jour (m <sup>3</sup> par jour)	2 643 840	1 710 720		937 440	
Gain / zone conventionnelle	-	<b>-35,29%</b>		<b>-64,54%</b>	
Gain / RABS	-	-		<b>-45,20%</b>	

\* Pour une hauteur sous plafond de 3 mètres. Il n'a pas été pris en compte la « hauteur sous plafond » réduite, dans les cas des RABS et des isolateurs, qui aurait accentué l'écart entre les zones conventionnelles et les technologies séparatives.

Ainsi, dans cet exemple, l'utilisation d'un RABS va permettre de réduire le débit d'air nécessaire de 35 % contre 65% pour un isolateur.

Cette simulation concerne un exemple précis et ne permet pas de déterminer une valeur stricte de l'économie énergétique permise par les technologies séparatives. Les taux de brassage de la classe A notamment, pourraient varier significativement d'une installation à une autre. Cependant, il apparaît clair que l'ordre établi par cet exemple sera reproductible dans la totalité des cas. D'autres études, concernant les isolateurs font état

de dépenses énergétiques 55% inférieures aux zones conventionnelles (Basseler H-J. et Ruffieux P. 2011).

### 2.3.2.2 Monitoring microbiologique

Les conditions du 2.3.1.2, représentées en Annexe 3 seront reprises pour cet exemple. Une ligne simple de remplissage-bouchage, comportant 16 gants, pour l'isolateur comme pour le RABS, sera supposée.

Ci-dessous a été compilé le monitoring microbiologique hypothétique d'une semaine de production correspondant au planning présent en Annexe 3. Il est à noter que lorsque l'efficacité du système séparatif a été validé, il est possible de réduire la fréquence des prélèvements par rapport aux zones conventionnelles (USP 2013).

Tableau 14 Nombre de prélèvements en classe A nécessaires au suivi d'une semaine de production

Technologie :	RABS	Isolateur
<b>Air actif</b> , 2 par équipe : - Zone de remplissage - Zone de bouchage	26 prélèvements	30 prélèvements
<b>Air passif</b> , 4 par équipes Disposés aux points « critiques » du procédé : - Zone de bouchage - Zone de remplissage - Pompes de répartition - Alimentation en bouchons / joints de piston	52 prélèvements	60 prélèvements
<b>Prélèvement doigts de gants</b>	En fin de lot : 64 prélèvements	En fin de campagne (USP 2013) : 16 prélèvements
<b>Prélèvements de surface</b> , approximativement 10 : - points critiques - interfaces avec l'extérieur : mouseholes, ports de transfert...	En fin de lot : 40 prélèvements	En fin de campagne (USP 2013) : 10 prélèvements
<b>Total</b>	<b>182</b>	<b>116</b>

A ces prélèvements doivent s'ajouter les prélèvements nécessaires au suivi de la classe environnante. Ils seront négligeables pour la classe C, dans laquelle ces prélèvements devront s'effectuer sur une base hebdomadaire.

Au contraire, ils constitueront un facteur important au niveau de la classe B. Les prélèvements d'air actifs, passifs et les géloses de contact devront être réalisés chaque

jour (WHO 2012). A ceci, s'ajouteront tous les prélèvements des tenues du personnel : contrôles des empreintes de doigts de gants et les géloses de contact au niveau des bras, poitrine et du front.

Ces données mettent en valeur la différence importante que va constituer le choix technologique au niveau du suivi microbiologique. En dehors du prix unitaire des milieux de culture, ceci constitue un coût de main d'œuvre pour effectuer les différents prélèvements et implique une charge de travail plus importante du laboratoire de contrôle qualité. De plus, la multiplication des contrôles impliquera indéniablement des résultats non conformes qui devront être traités et investigués.

### **2.3.2.3 Tenues et habillement**

Il sera ici question de comparer les coûts liés à l'habillement, générés par les classes B et C. En effet, les contraintes liées à la classe B vont avoir différentes conséquences. Parmi elles, le coût de stérilisation des tenues est un facteur clé. En effet les tenues dédiées aux classe B devront être stériles ou « désinfectées efficacement ». Ainsi, de nouvelles tenues devront être utilisées à chaque entrée afin d'assurer leur propreté microbiologique (ANSM 2014).

Considérons une ligne de remplissage sous RABS :

- Nécessitant deux opérateurs remplacés durant leurs pauses
- Fonctionnant sur 3 équipes, 5 jours sur 7, 40 semaines par an (maintenances et arrêts exceptionnels déduits).

Il y aura donc 6 entrées en classe B par équipe, soit 18 entrées par jour et 3600 entrées par an. Le coût d'une tenue, intégrant le nettoyage et la stérilisation est estimé à 60 euros (Chester J-R. 2008) Il en résulterait un coût global de 216 000 euros ; coût ne prenant pas en compte l'entrée des équipes de maintenance et de nettoyage si ce dernier est externalisé.

En comparaison, le coût d'entrée en classe C ou D des opérateurs en charge de « conduire » la ligne de répartition pourrait être négligeable compte tenu du faible coût d'entrée (tenue non stérile) et du plus faible nombre de tenues nécessaires (une tenue pourra être réutilisée). Par ailleurs, il est à noter que placer l'isolateur au sein d'une classe

C, classe comportant généralement les activités de laverie et de montage matériel, pourrait permettre de ne gérer qu'un seul type de tenue. Ainsi, la gestion des stocks et du traitement des tenues pourrait en être facilitée.

En dehors du coût propre des tenues, le temps d'habillage n'est pas négligeable. Effectivement, celui-ci sera d'au moins 15 minutes pour l'entrée en classe B contre 5 à 10 pour l'entrée en classe C (Jerome P, Sierakowski D. 2012). Ceci impliquera donc :

- Des temps de recouvrement des équipes plus importants afin d'éviter l'arrêt des lignes de fabrication
- Une diminution du temps au poste de travail des opérateurs

Ainsi, le coût global de main d'œuvre sera plus élevé dans le cas du RABS.

Par ailleurs, ce temps d'habillage peut aussi être un frein à la réactivité du service de maintenance, puisqu'il impliquera un temps d'arrêt de production allongé de quelques minutes à chaque arrêt imprévu nécessitant son intervention. Il sera également plus difficile aux encadrants et aux équipes d'assurance qualité opérationnelle d'assurer une présence terrain.

De plus, en dehors de tout aspect économique, le travail en classe C sera bien plus « confortable » pour le personnel : la tenue y est moins stricte, les comportements plus naturels, les temps d'habillage et déshabillage plus faibles, les temps de nettoyages réduits...Tous ces éléments vont pouvoir améliorer le confort du personnel et donc sa motivation.

#### **2.3.2.4 Nettoyage**

Certaines entreprises vont, pour diverses raisons, faire appel à des sociétés extérieures pour le nettoyage et la désinfections des zones propres. Cela peut notamment être le cas lorsque ces opérations sont réalisées le week-end ou de nuit pendant l'arrêt des lignes. Dans ce cas, cette étape de nettoyage constitue un coût direct à prendre en compte dans l'analyse des coûts. Il a été repris l'exemple du 2.2.1, représenté en Annexe 1 et 2.

Tableau 15 Analyse des coûts de nettoyage des ZAC (Basseler H-J. et Ruffieux P. 2011)

Type de zone	Coût annuel (euros / m <sup>2</sup> )	Isolateur		RABS	
		Surface hypothétique (m <sup>2</sup> )	Coût de nettoyage de la zone environnante (euros)	Surface hypothétique (m <sup>2</sup> )	Coût de nettoyage de la zone environnante (euros)
Classe B (iso 7)	405	0	0	47	19 035
Classe C (iso 8)	175	96	16 800	71	12 425
Total	NA	162	<b>16 800</b>	193	<b>31 460</b>

Ces résultats étaient parfaitement prévisibles pour différentes raisons. Tout d’abord, comme cela a été vu précédemment, la surface totale classée sera plus importante dans le cas du RABS. De plus, les classes B, par leurs exigences, nécessitent des nettoyages bien plus fréquents. Il n’est donc pas surprenant de constater un coût de nettoyage approximativement deux fois plus faible dans le cas de l’isolateur.

De plus, comme vu précédemment, il sera possible dans le cas du RABS, d’avoir recours à un procédé de peroxydation de la zone à l’aide de générateurs d’H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Sans remplacer les étapes de nettoyage indispensables, ils vont permettre une désinfection de la zone et du RABS simultanément. Ils seront utilisés à des fréquences prédéterminées, qui pourront être ajustées en fonction du monitoring microbiologique.

#### 2.3.2.5 Les tests de simulation de remplissage

Les tests de stérilité étant destructifs, il est tout à fait impossible de tester chacune des unités produites afin d’en vérifier leur stérilité. Or l’asepsie du procédé doit nécessairement être assurée et prouvée afin de permettre la libération des lots produits. C’est ainsi qu’en dehors du suivi environnemental en cours de production, étudié précédemment, il est indispensable de valider en amont l’asepsie du procédé. Cette validation s’effectue par les tests de simulation de remplissage « Media Fill Test » ou « MFT ». Ces tests consistent à remplir des unités avec un milieu de culture liquide tel que représenté ci-dessous. Un milieu trypto-caseine-soja (TCS) est généralement utilisé.

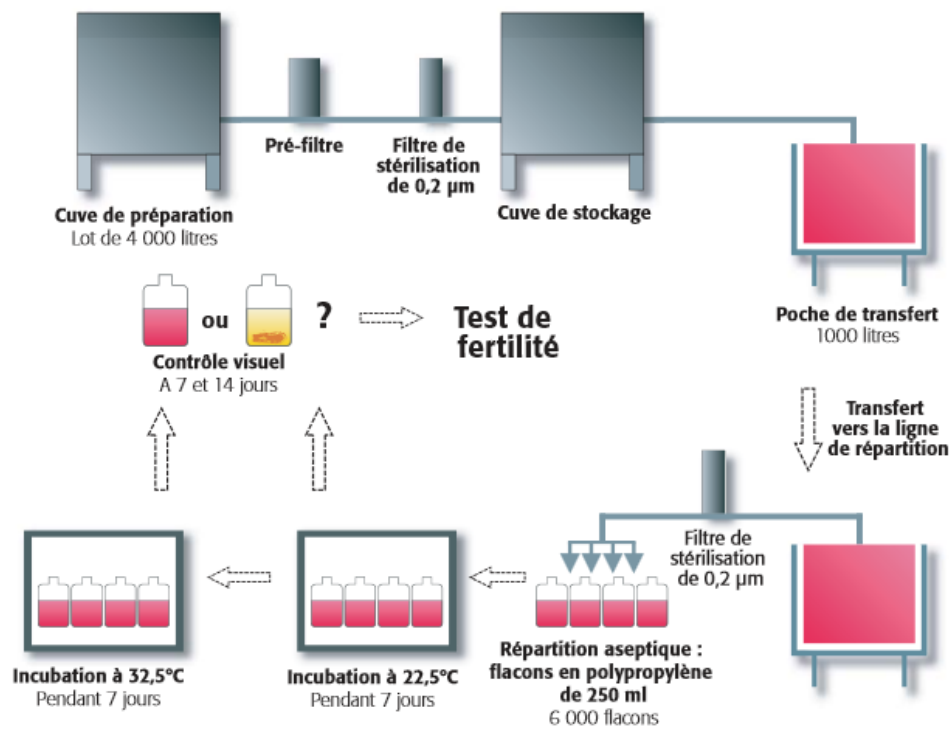


Figure 28 Exemple d'un procédé de media fill test (Biomerieux 2009)

Une fois la production de ce lot de validation terminé, celui-ci sera incubé puis miré afin de détecter d'éventuelles contaminations microbiennes. Le résultat de cette simulation est capital pour l'entreprise qui pourrait voir ses derniers mois de production remis en question en cas de non conformité. En dehors des validations initiales du procédé, il est habituellement recommandé d'effectuer deux MFT par an pour chaque équipe pour la revalidation périodique du procédé (ANSM 2014). Cependant, le recours à l'isotechnie diminuant de façon conséquente l'impact « humain », il a été admis par la FDA que la réalisation d'un nombre de MFT inférieur à cette recommandation pouvait être justifiée dans ce cas (FDA 2009). Les RABS n'étant pas concernés par cette recommandation, les procédés utilisant cette technologie devront revalider leur asepsie à la même fréquence que les zones conventionnelles.

Or, ce procédé de validation obligatoire est particulièrement coûteux. En effet, en dehors du coût du milieu de culture en lui-même, de très nombreux éléments justifient le coût de telles opérations. Le temps d'immobilisation des machines en est un, les unités produites en MFT n'étant pas commercialisables, elles ne constituent donc pas une valeur ajoutée. Le coût du personnel sera également important afin d'assurer les étapes de remplissage,

de mirage, mais également toutes les activités annexes : l'organisation et suivi des opérations, le temps de revue des dossiers de lot...

Il est alors particulièrement intéressant de pouvoir limiter sa fréquence.

De plus, bien que présentant des tailles de lots généralement supérieures, les tests de simulation des procédés sous isolateur peuvent être réalisés sur des lots de plus petite taille (FDA 2004).

#### **2.3.2.6 Synthèse des coûts d'utilisation**

Au travers des différents exemples proposés, il a pu être constaté que pour chacun des critères étudiés, le coût d'utilisation du RABS était supérieur à celui de l'isolateur. Ainsi malgré des coûts à l'investissement bien plus élevés, l'isolateur pourra se révéler plus économique au long terme. Il conviendra donc à l'industriel de réaliser une étude des coûts, globale, appliquée à sa situation et sur une période prédéterminée.

### **2.4 Flexibilité**

La flexibilité est une caractéristique de plus en plus importante en milieu industriel. En effet, un site se doit de pouvoir répondre à tout type de demande afin d'accroître son activité. Cela peut être :

- Une flexibilité quantitative : augmenter de façon conséquente son volume de production
- Une flexibilité qualitative : produire des lots de taille réduite, des produits cytotoxiques ou hautement actifs, un volume de remplissage différent, des OCP de fournisseurs différents...

Il a été vu précédemment, que le développement de nouvelles lignes pouvait être, à long-terme, un moyen de répondre à une augmentation d'activité. Dans ce cas, le RABS présentait l'avantage d'être plus rapidement opérationnel. C'est donc la flexibilité à court et moyen terme qui sera davantage traitée ici.

Ainsi il y aura deux éléments essentiels à cette faculté d'adaptation : l'adaptabilité de la main d'œuvre et des technologies.



### 2.4.1 Adaptabilité de la main d'œuvre

Le personnel opérant sur une ligne de répartition aseptique possède une responsabilité importante, tant les conséquences de ses actes peuvent être significatives. En effet, une mauvaise manipulation pourrait entraîner des destructions de lot ou une potentielle mise en danger du patient. Le développement des automatismes et de détrompeurs tendent à diminuer le risque d'erreur qui reste cependant présent.

La formation de ce personnel qualifié ne peut donc se faire sur une courte période. Une bonne connaissance du milieu aseptique, des procédures en vigueur, des produits, des équipements et des pratiques sont autant d'éléments à appréhender afin de pouvoir être autonome sur ce type d'activité. Une réduction du temps de formation des opérateurs serait donc intéressante, notamment lorsque de nouveaux opérateurs formés sont nécessaires. L'extension de l'activité d'une ligne aux nuits ou aux week-ends, peut effectivement, être un moyen rapide pour faire face à une activité importante. La disponibilité d'opérateurs formés sera le facteur limitant la réactivité du site.

L'utilisation d'isolateur va permettre de réduire le temps de formation, il sera de trois mois, contre six dans le cas du RABS (Jerome P. et Sierakowski D. 2012). Cette différence s'explique d'une part, par l'absence de formation à la classe B qui est longue et complexe. D'autre part, l'isolateur permet de réduire l'impact des interventions de routine sur l'asepsie du procédé. Cependant, l'isolateur, de par son mode de fonctionnement en campagne, nécessitera également de nombreuses interventions techniques qui, elles nécessiteront un temps plus élevé pour être parfaitement maîtrisées. On peut notamment citer les changements de gants vus précédemment, qui constituent vraisemblablement l'intervention la plus critique réalisable sous isolateur.

Il s'agira donc d'un sérieux avantage en termes de flexibilité quantitative. Cet atout sera particulièrement mis à contribution dans la production de certains médicaments dont les besoins peuvent être ponctuellement multipliés : les produits anti-infectieux susceptibles de traiter d'éventuelles épidémies par exemple. La grippe H1N1 de 2009, qui avait nécessité la production rapide de millions de doses de vaccins en est une illustration.

#### 2.4.2 Adaptabilité technologique et changements de format

Un changement de format peut se définir comme le procédé permettant de modifier un équipement afin de lui permettre de répondre à des besoins différents. Appliqué à la répartition aseptique, celui-ci va principalement concerner des changements de volume de répartition, de taille ou type de contenants, éventuellement de fournisseurs (bouchons, joints de piston ou contenants)... Le temps et les possibilités de changement de format vont être les deux facteurs influençant la flexibilité de l'équipement.

Dans le cadre de l'utilisation d'isolateur, le changement pourra s'effectuer soit isolateur fermé, soit ouvert. Toutes les pièces pénétrant dans l'isolateur doivent être stériles et le transfert se faire sans remettre en cause l'intégrité de l'isolateur. Ainsi, il est courant de recourir à l'utilisation de canisters munis de port de transfert rapide type DPTE : photo ci-dessous.



Figure 29 Photo de canisters munis de port DPTE (Getinge)

Ces canisters, faciles d'utilisation, permettent d'autoclaver les pièces directement au sein du canister. Ils pourront ensuite être connectés stérilement à l'isolateur. Cependant, la taille des pièces sera limitée par le diamètre du port de transfert présent sur l'isolateur. Ceci empêche donc le changement de pièces de tailles importantes tel qu'un bol vibrant d'alimentation des bouchons. Il faudra également être vigilant pendant le démontage des pièces de format à ne pas exposer des surfaces qui pourraient être masquées lors de la décontamination ; ces pièces pourraient alors devenir des vecteurs de contamination. Ainsi dans de nombreux cas, le changement de format d'une remplisseuse sous isolateur nécessitera l'ouverture des portes de l'isolateur, mettant fin à la campagne de production. Ce changement de campagne implique donc la réalisation des prélèvements

environnementaux, du nettoyage, d'une décontamination et éventuellement d'une maintenance préventive. Ces étapes vont nécessiter un arrêt d'au moins 15 heures. Il est donc essentiel de prévoir de façon optimale ces changements de format afin de pouvoir les effectuer pendant les « inter-campagnes » prévus. Par ailleurs, encore une fois, la maîtrise de l'utilisation de l'isolateur et l'efficacité des maintenances préventives sont essentielles. En effet, une ouverture imprévue de l'isolateur risquerait d'avoir un impact certain, tel que décrit dans l'exemple simplifié ci-dessous :

Soit une ligne de répartition sous isolateur dont la date limite d'utilisation est de 5 jours et les lots répartis sur une journée.

- Deux campagnes de production de deux formats différents sont prévues (en bleu et orange sur le schéma). Le changement de format (en gris) s'effectue à la fin de la première campagne. Cinq lots sont à produire pour chaque format.

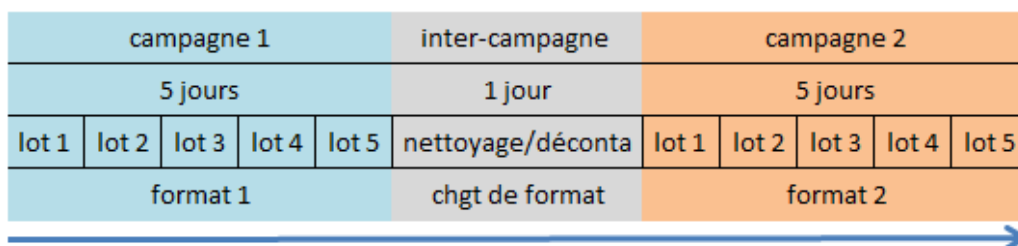


Figure 30 Planning de production initiale

- Un problème technique ou une erreur humaine remettant en question l'intégrité de l'isolateur intervient à l'issue du second lot. Une ouverture de l'isolateur est donc nécessaire. Dans ce cas, le changement de format ne peut pas intervenir ici si les trois lots prévus du format 1 ne peuvent être décalés. Il faudra donc produire ces trois lots pour ensuite ouvrir l'isolateur uniquement en vue de changer le format de la ligne.

campagne 1		inter-campagne	campagne 2			inter-campagne	campagne 3				
2 jours		1 jour	3 jours			1 jour	5 jours				
lot 1	lot 2	nettoyage/déconta	lot 3	lot 4	lot 5	nettoyage/déconta	lot 1	lot 2	lot 3	lot 4	lot 5
Format 1			Format 1			chgt de format	format 2				




Figure 31 Planning de production si ouverture après le second lot

Dans cette situation fictive, 24 heures (valeur arrondie et donc surestimée afin de simplifier l'exemple) de productions auront été « perdues », retardant la production des lots et donc éventuellement l'approvisionnement jusqu'au patient. Le TRS de la ligne serait alors impacté négativement de façon conséquente.

Il est ainsi possible d'appréhender l'avantage du RABS qui va permettre un changement de format à chaque interlot, sans constituer une perte de temps supplémentaire. Il sera donc plus flexible en matière de planning et d'ordonnancement puisqu'il permettra, en cas d'aléa d'approvisionnement d'OCP ou de PFV (Produit Final Vrac), de changer rapidement de format pour s'adapter à un OCP ou un PFV différent. Il sera cependant indispensable de prendre en compte le maintien de l'asepsie de la zone et du RABS lors du changement de format. Cette étape s'accompagnera inévitablement du transfert en classe A de nombreuses pièces de format qui présenteront, chacune d'elles, des vecteurs potentiels de contamination. Il faudra donc que ces pratiques soient rigoureusement documentées et tracées. Ainsi, malgré une flexibilité plus élevée, l'étape de changement de format présentera un risque plus important dans le cas du RABS.

Par ailleurs, il est à noter que le développement d'un nouveau format doit, au sein d'un processus de maîtrise du changement, impliquer une remise en question de la décontamination de l'isolateur, notamment lorsque les pièces utilisées sont de formes et de tailles différentes. Une revalidation de la décontamination pourra être nécessaire. Ainsi l'utilisation possible d'un nouveau format pourra être plus longue dans le cas de l'isolateur.

### 2.4.3 Remplissage aseptique de produits non conventionnels

#### 2.4.3.1 Contexte

Le développement de nouveaux traitements, notamment en oncologie, a multiplié le nombre de traitements hautement actifs, cytotoxiques et à base de solvants organiques.

Ces nouveaux produits apportent de nouvelles contraintes inédites. Comme vu tout au long de ce document, la conservation de l'asepsie d'un procédé est déjà un challenge en soi. Or ici, en plus du produit, le personnel devra également être protégé de tout contact avec le médicament, possiblement classé CMR, qui pourrait lui être néfaste, même à faible dose.

Plusieurs problématiques sont donc présentes simultanément :

- Protection du produit et de l'environnement de fabrication qui doivent demeurer stériles
- Protection du personnel vis-à-vis des substances
- Respect des réglementations ATEX dans le cadre des médicaments à base de solvants organiques (éventuellement lyophilisés ensuite) (Pavan F. 2013)

La répartition de liquide n'a que récemment été confrontée aux notions de confinement qui étaient plus généralement réservées aux poudres. En effet, les liquides étant plus facilement manipulables, généralement plus dilués et leurs concentrations dans l'air faibles et invisibles ; cet aspect a longtemps été négligé. Ainsi, l'industrie pharmaceutique était globalement mal préparée à accueillir la répartition de ces produits liquides hautement actifs (Lee F. 2007)

#### **2.4.3.2 Evaluation de la toxicité**

Il est nécessaire d'évaluer la toxicité d'une substance ou d'un principe actif afin de pouvoir prendre des mesures adéquates pour la protection du personnel. Cette évaluation s'effectue à l'aide de la VME (Valeur Moyenne d'Exposition) ou OEL (Occupational Exposure Limit). Elle représente une concentration dans l'air qui ne provoquerait pas, durant une exposition répétée, d'effet indésirable. Elle est usuellement calculée sur la base d'une exposition quotidienne de 8 heures. Les substances peuvent alors être réparties en différentes catégories. Ces catégories sont propres à chaque entreprise, la classification ci-dessous n'est donc qu'un exemple. Les technologies conseillées pour chaque classe y sont mentionnées (Lee F. 2007)

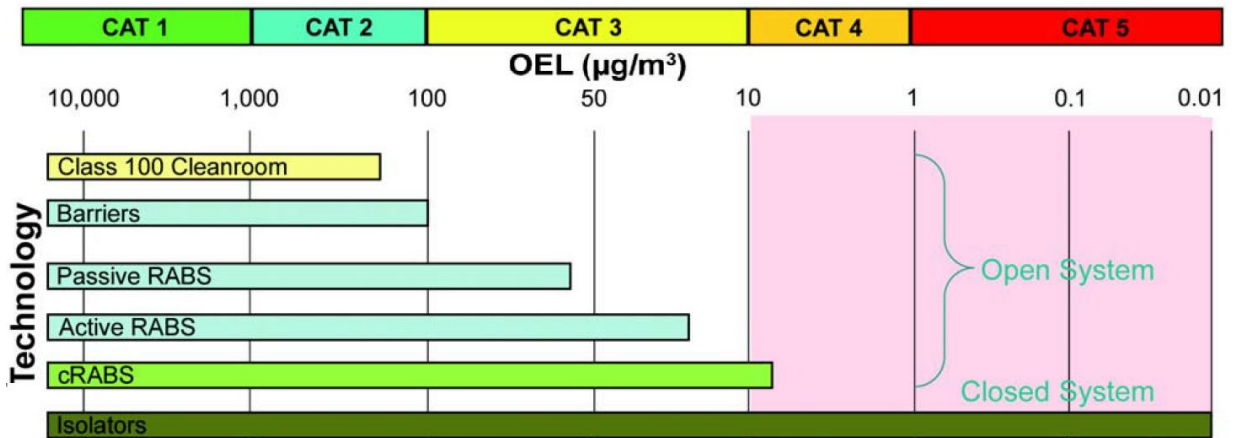


Figure 32 Exemple de classification des substances actives

Il sera donc principalement traité ici les catégories 4 et 5 de cet exemple qui concernent les substances les plus actives. Il est à noter qu'en dehors de la concentration aérienne de la substance, il est essentiel de prendre en compte sa toxicité par contact direct, notamment pour les phases de nettoyage.

#### 2.4.3.3 Technologies employées

Deux solutions peuvent être envisagées : une isolation complète du procédé via isolateur ou closed-RABS et / ou un habillage particulier du personnel permettant de le protéger (Foster Wheeler Italiana 2006).

Aujourd'hui les closed-RABS et les isolateurs sont quasi-systématiques dans ces applications. Selon l'étude de Jack Lysfjord, il apparaît que 43% des isolateurs concernés par cette étude nécessitent un confinement, contre 4% des RABS et 20% des closed-RABS. Il apparaît donc que la technologie isolateur est clairement préférée par les industriels pour ce type d'application.

La répartition de produits liquides ne fait pas partie des opérations les plus à risque en raison de la faible dispersion d'un liquide. D'autant plus qu'il sera ici confiné dans l'isolateur, soit au sein d'une cuve, des aiguilles de répartition ou des tubulures. Les points critiques identifiés du procédé seront (Battistini M 2009) :

- L'évacuation du matériel souillé. Celle-ci pourra aisément se faire avec les ports de transferts rapides.

- Le chargement et déchargement du lyophilisateur (si applicable) : les produits sont ouverts et sous forme solide au moment du déchargement. Un chargement et déchargement automatiques sous isolateur peuvent donc être nécessaires.
- Le nettoyage : en effet une quantité de produit peut se déverser sur la machine au cours de la production : flacon cassé par exemple. Or, l'isolateur comme le RABS nécessitera un nettoyage entre les lots ou campagnes de production. C'est là que se situe un des points essentiels de ce type d'installation, généralement adaptable uniquement sur les isolateurs : le nettoyage en place des surfaces. Ci-dessous une représentation d'un isolateur équipé de ce dispositif.

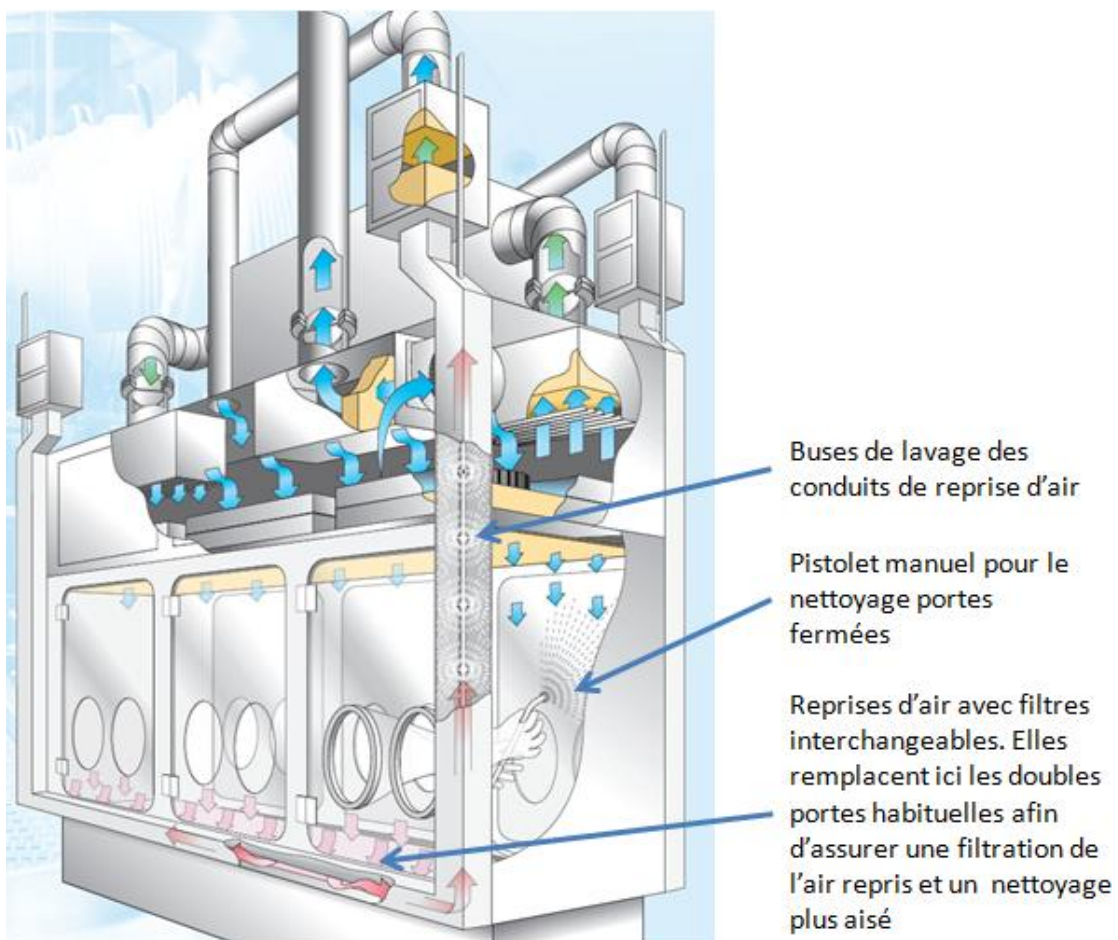


Figure 33 Représentation d'un isolateur équipé de nettoyage en place (SKAN AG)

Celui-ci consiste à positionner différentes buses de lavage dans l'isolateur et les conduits de reprise d'air, qui pourront, complétées avec un pistolet manuel, permettre de nettoyer l'isolateur en le maintenant clos. Le risque pour le personnel est dans ce cas très réduit, voire supprimé. La possibilité de nettoyer le système sans ouvrir les portes sera un point

important lors du design de l'appareil. Il faudra également pouvoir protéger les filtres lors du nettoyage. Ces installations ne sont généralement pas adaptables aux RABS, même clos. Ils devront donc forcément être nettoyés manuellement avec les risques que cela peut représenter pour le personnel (Lee F. 2007).

Le différentiel de pression est dans ce cas une problématique complexe. En effet, mettre l'appareil en dépression permettrait d'assurer la sécurité des opérateurs mais pourrait limiter le maintien de l'asepsie. Au contraire, placer l'isolateur en surpression, tel que réalisé pour la production de produits classiques, pourrait présenter un danger pour le personnel. C'est tout de même cette dernière solution qui est généralement déployée, accompagnée, si besoin, de protection personnelle des opérateurs en fonction du degré d'étanchéité de l'isolateur et de la toxicité de la substance (PDA 2001). Cependant, une bonne gestion des cascades de pression, au sein même de l'isolateur peut permettre de limiter le risque de dissémination de la contamination vers l'extérieur. Un exemple de ce type est représenté ci-dessous (Drinkwater J. 2014).

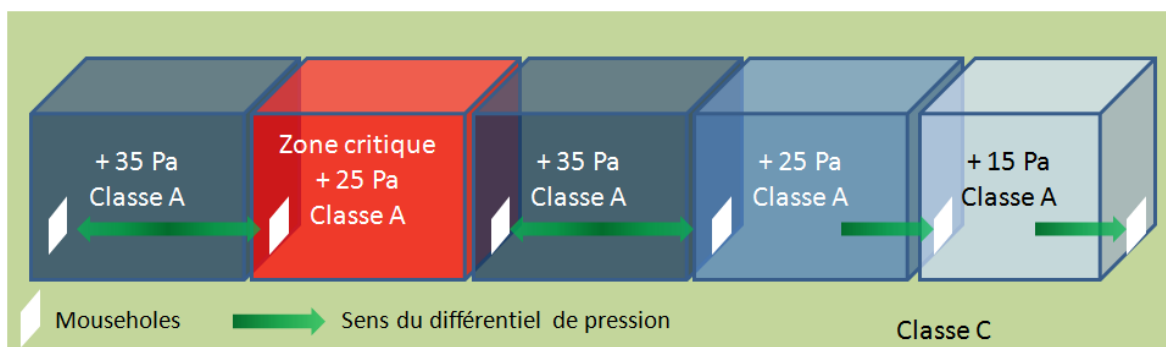


Figure 34 Cascade de pression d'un isolateur dédié aux produits hautement actifs

Dans cet exemple l'isolateur est divisé physiquement en différentes zones. Ainsi, selon la cascade de pression, la contamination resterait confinée au sein de la zone critique, tout en maintenant une surpression vis-à-vis de la zone environnante. Il n'y aurait donc pas de risque de contamination du produit, ni de l'extérieur.

Par ailleurs les contenants, une fois répartis, bouchés et éventuellement sertiss sont lavés afin d'éviter la présence de produit sur la face extérieure des contenants. Les étapes suivantes de mirage et conditionnement n'auront donc pas de risque de contamination en dehors des éventuelles casses.



Les isolateurs présentent donc l'intérêt de pouvoir être utilisés dans la répartition de produits cytotoxiques en assurant une sécurité optimum, autant pour le personnel que pour le produit et donc le patient. Cependant, les isolateurs utilisables dans ces applications comportent des spécificités et donc le besoin devra être notifié dès leur conception. Il paraît difficilement envisageable d'adapter un isolateur classique aux produits cytotoxiques, notamment sur deux points :

- L'étape de nettoyage qui requiert des installations spécifiques et une reprise des eaux de lavage difficile à envisager
- La filtration de l'air repris, dont les filtres interchangeables devront être au plus proche du procédé, c'est-à-dire au sein même de l'isolateur

Il est à préciser qu'un nombre important de groupes pharmaceutiques préfère externaliser la production de ce type de produits, notamment en raison des investissements importants qu'ils nécessitent (Lee F. 2007).

## **2.5 Maîtrise de la contamination**

La maîtrise de la contamination est le but premier des technologies séparatives. Il convient donc d'évaluer ce critère, d'autant plus important, par les conséquences engendrées par une non-conformité environnementale. En effet, les contaminations impliquent a minima des investigations et l'émission d'anomalies, qui constitueront une dépense importante en main d'œuvre indirecte. Cet élément, bien que très difficilement chiffrable doit donc être pris en compte dans le choix de la technologie.

### **2.5.1 Taux de contamination en classe A**

Il est indéniable que les deux technologies améliorent de façon conséquente la maîtrise de la contamination face aux zones conventionnelles. Les données concernant les isolateurs font toutes état d'un niveau de contamination microbien nul ou quasi nul (Lee F. 2007 ; Genertzky F. et Schneider C. 2007). Ci-dessous le taux de contamination des lignes sous isolateurs et en zones conventionnelles du site pharmaceutique de Baxter à Halle (Allemagne) (Genertzky F. et Schneider C. 2007) :

Tableau 16 Taux de contamination des prélèvements environnementaux sur 5 ans

Prélèvements d'air actif	
- Résultats hors limites sous isolateur	0
- Résultats hors limites en zone conventionnelle	0
Prélèvements sur gants	
- Résultats hors limites sous isolateur	0
- Résultats hors limites en zone conventionnelle	> 0,1%
Prélèvements de surface	
- Résultats hors limites sous isolateur	0
- Résultats hors limites en zone conventionnelle	> 0,1%

L'USP prend également en compte cette variable dans l'établissement de limites suggestives du taux de prélèvements contaminés acceptables.

Tableau 17 Taux de prélèvements contaminés acceptable suggérés par l'USP (USP 2013)

Classe d'air	Air actif (%)	Air Passif (%)	Prélèvements de surface (%)	Empreinte de gant (%)
Isolateur ou c-RABS	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1
ISO 5	< 1	< 1	< 1	< 1
ISO 7	< 5	< 5	< 5	< 5
ISO 8	< 10	< 10	< 10	< 10

Ainsi, la limite pour les isolateurs et les c-RABS induit, que même un faible pourcentage de prélèvements non conformes sur ce type de technologie est inhabituel. Il s'agira alors d'un signe d'une mauvaise manipulation ou gestion de l'appareil. Une investigation serait donc à mener afin d'en identifier la cause racine.

Par ailleurs, des publications de media fill tests réalisés sur des RABS montrent un niveau de contamination proche de celle des isolateurs. Ainsi, un RABS utilisé de façon adéquat pourra permettre d'obtenir des produits stériles avec la même assurance qu'un isolateur (Lysfjord J. 2005). Cependant, il apparaît clair que ces résultats seront beaucoup plus dépendants du comportement du personnel. En effet, la « décontamination » manuelle et les ouvertures de portes (en dehors ou pendant la production) seront des phases critiques pendant lesquelles une grande technicité des utilisateurs sera nécessaire. Cela constitue donc un risque de contamination qui, bien que restreint par des processus de

formation rigoureux, persistera. Par ailleurs, le RABS ne pouvant être décontaminé à proprement parlé, ceci implique que les surfaces en contact avec les OCP, tels que le bol de bouchons ou les rails d'alimentation, ne pourront être décontaminés en place. Ils devront donc être autoclavés puis mis en place sur la ligne (non applicable en cas de peroxydation de la classe B validée pour décontaminer ces éléments). Ces pièces étant d'une taille importante, en particulier le bol, ils induiront une ouverture de porte pour leur entrée, avec les risques associés.

Ces contaminations en classe A vont risquer d'entraîner la mise en déchets d'un ou plusieurs lots. Les isolateurs seront notamment fortement impactés par une contamination puisqu'elle pourrait affecter l'ensemble de la campagne de production. Or, les sites industriels, dans un contexte actuel d'ultra compétitivité, cherchent à diminuer de façon conséquente leurs coûts de production. Ainsi, les coûts de non-qualité constitueront un objectif prioritaire par leurs conséquences :

- L'ensemble des activités amont serait réalisé en vain, ne présentant alors plus de valeur ajoutée : fabrication du principe actif et formulation
- Destruction de matières premières : OCP

Cet élément sera d'autant plus important lorsqu'il s'agira de produits à très haute valeur ajoutée tels que les produits biotechnologiques : les vaccins polyvalents ou les anticorps monoclonaux par exemple. Dans cette optique, l'isolateur constituera globalement une sécurité supérieure au RABS ; il est indiscutablement le meilleur moyen de maîtrise de la contamination.

### **2.5.2 Taux de contamination de la classe environnante**

En dehors de la classe A, la classe environnante d'un RABS, soit la classe B, sera plus sensible aux contaminations que celle d'un isolateur. Celles-ci, auront de plus un impact important, puisqu'elles contamineront potentiellement les opérateurs. Or, comme vu précédemment, le personnel risquera d'amener les contaminations au sein du RABS lors des phases de nettoyage et plus généralement d'ouverture de portes. La formation du personnel et le respect des procédures, d'entrée du matériel en zone par exemple, sont une nouvelle fois essentiels et impacteront directement le risque de contamination du RABS. Ainsi, le taux de contamination microbiologique de la zone environnante est dans

le cas du RABS, un élément critique de la maîtrise de la contamination. Au contraire, cette variable pourrait être considérée négligeable pour un isolateur, compte tenu qu'une classe D, très permissive, peut être suffisante.

## Conclusion

La maîtrise de la contamination est un véritable défi dont les exigences sont constamment repoussées. C'est ainsi que la répartition aseptique en zone conventionnelle est amenée à disparaître au profit des dispositifs séparatifs. Les motivations seront doubles : réglementaires, avec des autorités de plus en plus réticentes aux zones conventionnelles, mais aussi industrielles avec les avantages que représentent ces systèmes. Leurs résultats en termes de maîtrise de la contamination ne sont notamment plus à prouver.

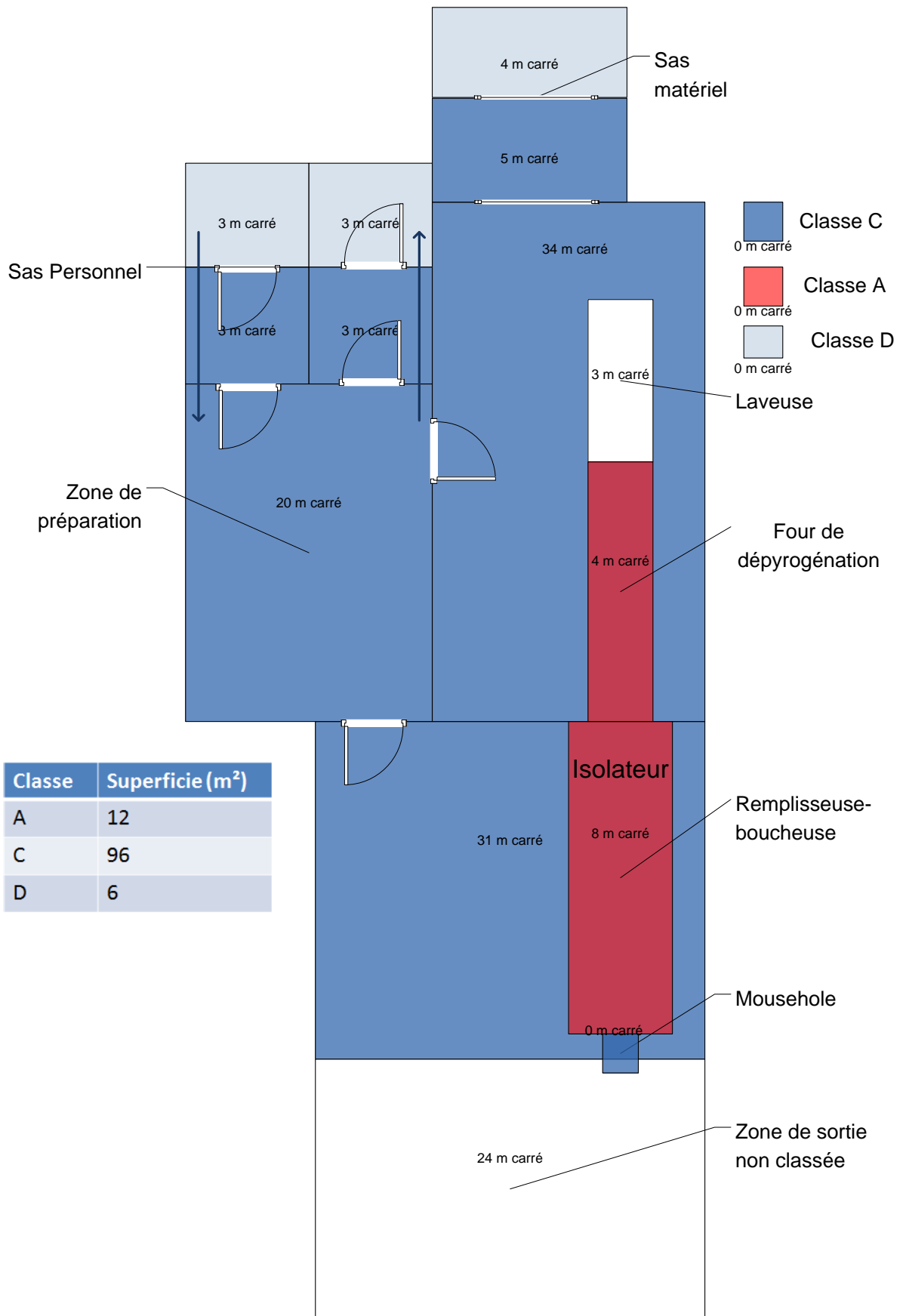
Il a par ailleurs été vu tout au long de cet exposé, que les critères à prendre en compte dans le choix technologique sont nombreux et complexes. Il est ainsi difficile d'affirmer, sans une étude approfondie intégrant l'ensemble de ces éléments, laquelle des deux technologies sera la plus adaptée à une situation précise. Il sera notamment essentiel de correctement cibler les besoins immédiats et futurs. Il sera également important de prendre en compte l'expertise de l'entreprise dans ce domaine. En effet, ces technologies et en particulier l'isolateur, requièrent une certaine expertise, autant pour leur mise en place que pour leur utilisation. De plus, la présence d'éventuelles installations déjà en place est à prendre en compte. En cas d'installation d'une nouvelle ligne complète, l'isolateur sera à privilégier dans la plupart des situations. Inversement, dans la modernisation d'installations existantes, la mise en place d'un isolateur sera bien plus complexe et coûteuse que dans le cas du RABS. Ainsi, ce dernier pourrait être privilégié.

L'ensemble de cette analyse permet d'établir une synthèse sous la forme d'un arbre décisionnel présenté en annexe 4. Bien que devant être adapté à chacune des situations, il pourra s'appliquer à la majorité des cas.

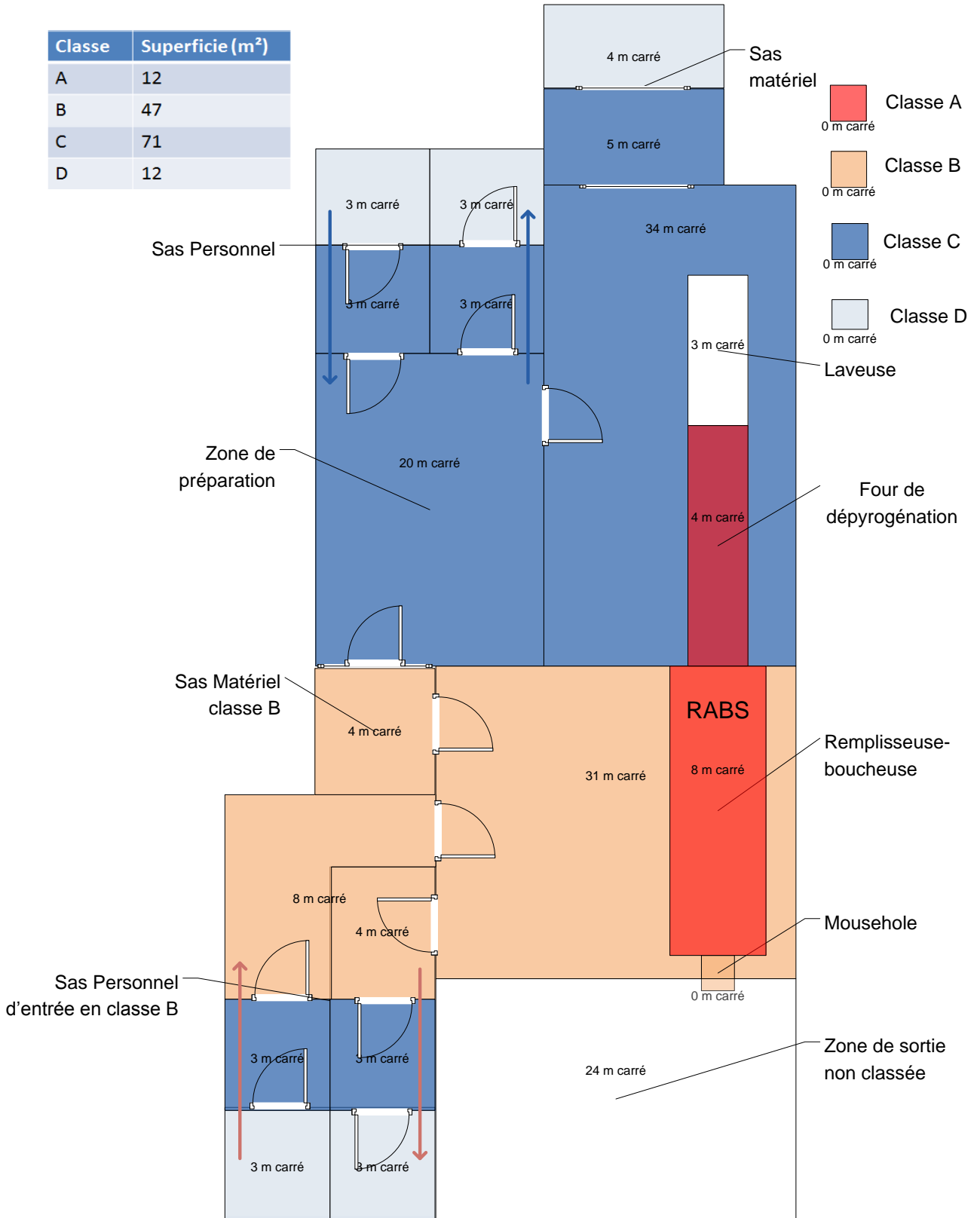
Cet exposé s'est concentré exclusivement sur les technologies séparatives, préoccupations actuelles du domaine de la répartition aseptique. Cependant de nouvelles technologies visant à éliminer tout risque de contamination s'intéressent plus précisément au procédé de répartition en lui-même. La technologie « closed vial » permet par exemple d'éliminer, de façon quasi-complète, l'exposition des flacons lors de la répartition. Le flacon sera ainsi rempli par une aiguille de remplissage en perçant le bouchon, celui-ci sera ensuite soudé par laser. L'association des technologies séparatives

avec ces nouvelles technologies pourrait vraisemblablement constituer l'avenir de ce secteur.

Annexe 1 Hypothèse d'organisation des locaux d'une ligne de répartition sous isolateur



## Annexe 2 Hypothèse d'organisation des locaux d'une ligne de répartition sous RABS



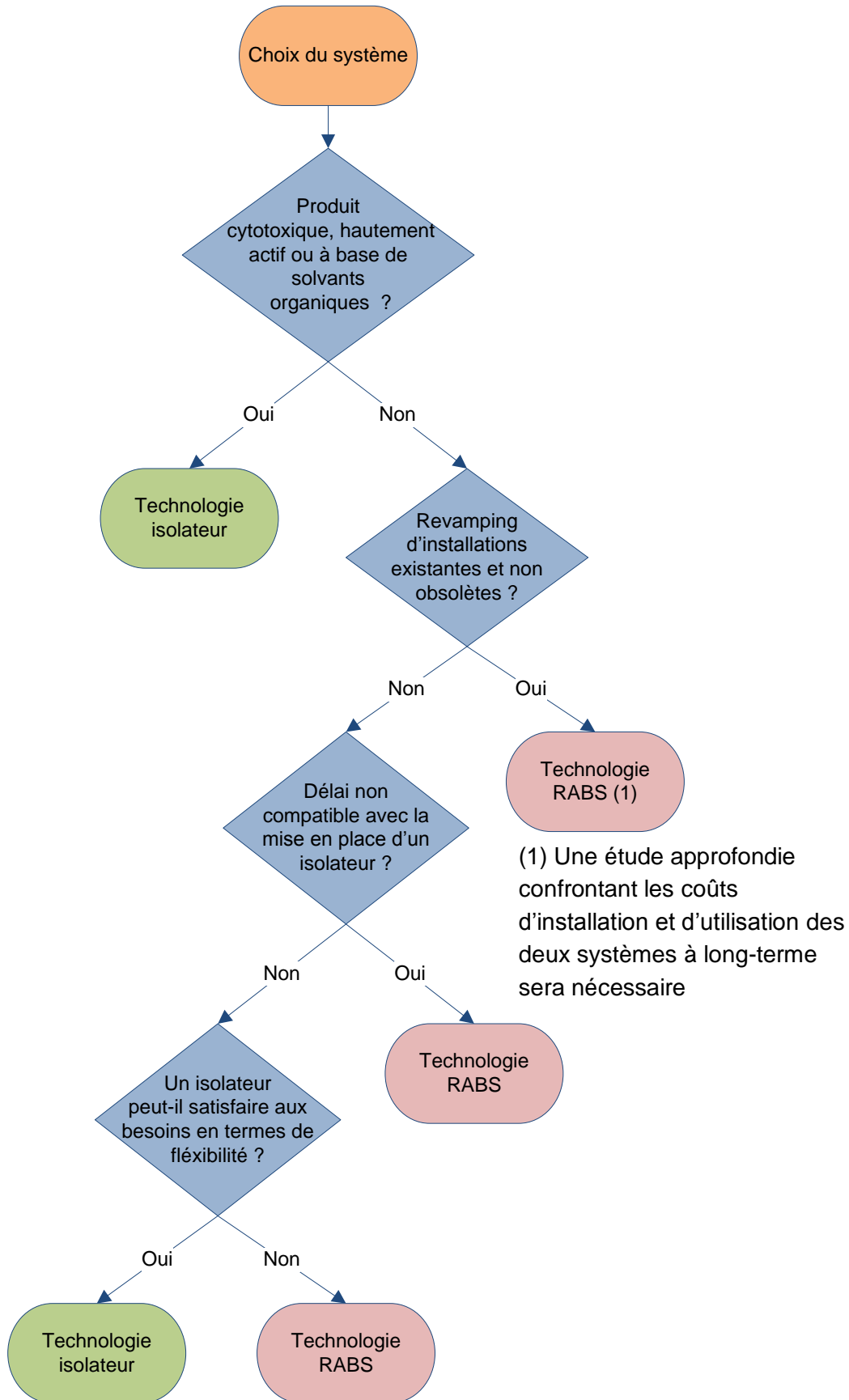


Annexe 3 TRS hypothétiques de deux lignes de répartition sous isolateur et RABS

heures		RABS	Isolateur				
lundi	6	Règlages et tests machine	Règlages et tests machine				
	8	Tests des gants	nettoyage machine et tests des gants				
	10	Nettoyage machine					
	12	Nettoyage classe B puis montage	Préparation décontamination cycle de décontamination				
	14	Montage du matériel de répartition					
	16	Production	Montage du matériel de répartition				
18	Production						
20			Production				
22				Production			
mardi					0	Production	
					14		Production
		16			contrôles environnementaux et démontage		
	18	Nettoyage machine et tests des gants					
	20	Nettoyage classe B					
22	Vide de ligne, démontage et remontage du matériel de réparation						
mercredi	0	montage du matériel de répartition	Production				
	2	Production					
	4			Production			
	22				Production		
Jeudi	0		Production				
	2	contrôles environnementaux et démontage					
	4	Nettoyage machine et tests des gants					
	6	Nettoyage classe B					
	8	montage du matériel de répartition					
	10	Production					
	12			Production			
22	Production						
Vendredi			0		Production		
		2	Production				
		4		Production			
	6	Vide de ligne, démontage et remontage du matériel de réparation					
	8	Production					
	10					Production	
	12						contrôles environnementaux et démontage
	14						Nettoyage machine et tests des gants
	16						Nettoyage classe B
	18						montage du matériel de répartition
20	Production						
22			Production				
samedi	0	Production					
	2		Production				
	4			Contrôles environnementaux Tests des gants			

Les heures de productions des lots de 24 heures ont été partiellement masquées en vue de restreindre la longueur du planning

Annexe 4 Arbre décisionnel d'aide au choix technologique



## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

(Par Ordre Alphabétique)

AFNOR, NF EN 1822, Filtres à air à haute efficacité (EPA, HEPA et ULPA), 2010

AFNOR, ISO 14644-7 Salles propres et environnements maîtrisés, Partie 7 Dispositifs séparatifs (postes à air propre, boîte à gants, isolateur et mini-environnements), 2004

AFNOR, ISO 14644-1 Salles propres et environnements maîtrisés, Partie 1 : Classification de la propreté de l'air, 1999

Anonyme (1947), Bottling machine defies bacteria, Popular Science, Volume 150, N°3 page 131

ANSM. Bonnes Pratiques de Fabrication, LD.1. Fabrication des médicaments stériles, Bulletin officiel No 2014/1 bis, 2014

Bassler H-J. et Ruffieux P. Economical Comparison : Isolator, RABS, Clean Room, le 19 oct 2011, Moscou, Russie

Battistini M. Comparison of Conventional Cleanrooms, Restricted Access Barrier Systems, and Isolators,  
<http://www.pharmtech.com/pharmtech/ArticleStandard/Article/detail/564640> (2008)  
consulté le 27 oct 2014

BCMI : Bureau Pour la Connaissance des Marchés Industriels, Guide de l'Ultra-Propreté, 2013

Bertin D. (2012) Filtration de l'air en salle propre, Salles Propres, N° 83, page 28 à 33

Biomerieux (2009) Solutions bioMérieux pour les Media Fill Tests, *BioPharma* N°6

Chester J-R, Isolators v. RABS : Facility Design Considerations for a Fill-Finish Suite, le 28 et 29 mai 2008 à Bale, Suisse

Donovan R. Why control humidity in a cleanroom?  
<http://electroiq.com/blog/2003/10/why-control-humidity-in-a-cleanroom/>, consulté le 13 oct 2014

Doriath C. Du cycle de développement au cycle de production, octobre 2010, Biarritz

Doriath C. (2012) La mesure de l'humidité relative lors de la décontamination à l'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, Salles Propres, N° 80, page 26 et 27

Drinkwater J. Barrier Separation technology - Isolators and RABS : Overview of holistic barrier selection decision making process, PDA, <http://www.a.pda.org/docs/default-source/attendee-presentations/north-america/2014/2014-pda-aseptic-processing-sterilization-conference/james-drinkwater.pdf?sfvrsn=4> consulté le 30 oct 2014

Dynamic Design Pharma, The glove support system that optimizes VHP gas coverage, [http://www.dynamicdesignpharma.com/glove\\_support\\_V8.html](http://www.dynamicdesignpharma.com/glove_support_V8.html), consulté le 17 oct 2014

Evers A, Brunet N, Mounier C. (2012) Le système DPTE : des performances garantissant la sécurité, *Salles Propres*, N° 80, page 33 à 37

FDA : Food and Drug Administration, Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing-cGMP, 2004

FDA Food and Drug Association, Questions and Answers on Current Good Manufacturing Practices, Good Guidance Practices, Level 2 Guidance - Production and Process Controls, <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm124782.htm#10> (2009) consulté le 4 oct 2014

Foster Wheeler Italiana, Containment from selection to implementation - Selection of containment for fill-finish operations, le 15 et 16 nov. 2006 à Milan, Italie

France Air, Traitement de l'air en salles propres, [http://www.france-air.com/Portals/0/Fichier/Bat final - Salles Propres.pdf](http://www.france-air.com/Portals/0/Fichier/Bat%20final%20-%20Salles%20Propres.pdf), consulté le 10 oct 2014

Franz Ziel GmbH, LAF systems, RABS, Isolators, <http://www.ziel-gmbh.com/en/products/rabs/>, consulté le 7 nov 2014

Frongia M. Maîtrise de la contamination dans un isolateur de répartition aseptique. Expérience menée lors de la qualification initiale d'un nouvel équipement ajouté au sein d'un isolateur de répartition, Pharmacie, Nantes, 2013

Genertzky F. et Schneider C. Isolator technology manufacturing : design, qualification, experience, Baxter, <http://www.baxterbiopharmasolutions.com/pdf/presentations/cant-touch-this.pdf> (2007) consulté le 2 nov 2014

Getinge, Getinge DPTE transfer technology, <https://www.youtube.com/watch?v=hilf8d3Ku9g> consulté le 20 oct 2014

Getinge, Getinge isolation technology - Securing contamination, prevention and environmental safety in the life sciences, page 6

Getinge, DPTE® Containers, <http://www.getinge.com/life-science/products/isolation-technology/dpte-testgrupp/dpte-containers/> consulté le 4 oct 2014

Guinet R. (2012) Les contrôles environnementaux suite aux Rencontres de Microbiologie, La Vague, N° 35, page 17 à 19

Hohmann C. TRS, sa constitution et ses taux intermédiaires, <http://christian.hohmann.free.fr/index.php/lean-entreprise/la-boite-a-outils-lean/303-trs-sa-constitution-et-ses-taux-intermediaires> consulté le 22 oct 2014

IMA Life, open RABS, closed RABS and isolators : focus on energy savings, <http://www.ima-pharma.com/mail/article.aspx?idnwl=159&idart=1425> (2013) consulté le 2 oct 2014

IPQ : International Pharmaceutical Quality (2013) FDA GMP Compliance Spotlight Will Remain Centered on Conventional Aseptic Processing, Inside the Global Regulatory Dialogu, volume 3, N° 12

Jerome P. et Sierakowski D. (2012) Répartition aseptique sous isolateur ou open RABS ? La Vague, N° 33, page I à V

Laban F. (2011) Le bionettoyage des surfaces générales en ZAC dans un contexte GMP, La Vague, N° 32, page I à IV

Laban F. (2012) Bonnes Pratiques et maîtrise du comportement en zone aseptique, La Vague, N° 35, page 8 et 9

Laban F. Comportement en ZAC, 2013, Lyon

Lee F. (2007) Containment considerations for toxic potent aseptic liquid filling, Pharmaceutical Engineering, Volume 27, N° 3

Lysfjord J. (2005) ISPE Definition : Restricted Access Barrier Systems (RABS) for aseptic processing, Pharmaceutical engineering, Volume 25, N° 6

Lysfjord J. Porter M. Barrier Isolation History and trends 2008 Final data, 2008

Lysfjord J. (2008) Using RABS and isolators in pharmaceutical applications, Clean Rooms. N° 22

Lysfjord J. Current Aseptic Processing Trends with the Use of Isolators and RABS, le 24 avril 2012 à Dusseldorf, Allemagne

Meyer D. (2011) Les isolateurs de l'industrie pharmaceutique : des amis de 30 ans, La Vague, N° 32, page 8 à 11

Mounier C. (2010) Maîtrise des paramètres et des aléas d'une biodécontamination au H2O2 , Salles Propres, N° 69

Nande P. (2012) Approche formative des comportements et de la gestuelle en Z.A.C, La Vague, N° 33, page 12 à 14

Pavan F. (2013) Remplissage aseptique de molécules hautement actives sous forme d'injectable, La Vague, N°39, page 6 et 7

PDA Parental Drug Association, Technical Report 34 Design and validation of Isolator systems for the manufacturing and testing of Health Care Products, 2001

PIC/S, PI 014-3 *Isolators used for aseptic processing and sterility testing*, 2007

PIC/S, PE 009-10 *Guide to good manufacturing practice for medicinal products - annexes*, 2013

Rauschnabel J. The Advantages of Restricted-Access Barrier Systems, <http://www.pharmtech.com/pharmtech/article/articleDetail.jsp?id=407885&sk=&date=&pageID=4> , consulté le 15 oct 2014

SKAN AG, Isolators for filling lines

Université Pierre et Marie Curie, Bactériologie niveau DCEM1, Chapitre 10 La flore microbienne normale de l'organisme, <http://www.chups.jussieu.fr/polys/bacterio/bacterio/POLY.Chp.10.html> consulté le 8 oct 2014

USP convention, USP 1116 microbiological evaluation of clean rooms and other controlled environments, 2013

World Health Organization, Environmental Monitoring of Clean Rooms in Vaccine Manufacturing Facilities, 2012

Zimmermann J. Modern Problems, <http://www.pharmpro.com/articles/2012/09/modern-problems>, (2012) consulté le 22 oct 2014

Zimmermann J. (2013) Best Practices for Restricted Access Barrier Systems - RABS maximize product control but minimize operator interaction, BioPharm International, Volume 26, page 36 et 37

## SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit 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.

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

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

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



## **PECCAIVE Antoine**

### **Analyse comparative des technologies "isolateur" et "RABS" (Restricted Access Barrier System) dans le cadre de la répartition aseptique**

Th. D. Pharm., Rouen, 2014, 103 p.

---

#### **RESUME**

La fabrication de médicaments stériles et en particulier l'étape de répartition aseptique, impose un nombre important de contraintes et d'exigences techniques et réglementaires.

Parmi elles, la maîtrise de la contamination est un point clef et une préoccupation constante des acteurs de ce secteur d'activité. Dans les installations conventionnelles, l'homme est la principale source de contamination potentielle. C'est ainsi qu'il a été développé différentes technologies dites « séparatives » permettant d'isoler le procédé du personnel : les isolateurs et les RABS (Restricted Access Barrier System). Cette thèse présentera ces deux systèmes ainsi que leurs avantages, leurs inconvénients et leurs contraintes. Il sera démontré quelle technologie permet au mieux de répondre aux différents besoins industriels et commerciaux.

Trois critères primordiaux seront plus longuement traités ici en raison de leur importance du point de vue industriel : les coûts d'investissement et d'usage, la flexibilité et les résultats en termes de maîtrise de la contamination.

---

**MOTS CLES** : Isolateur - RABS - Répartition aseptique - Remplissage - Stérile-Isotechnie

---

#### **JURY**

Président : VERITE Philippe, Professeur de chimie analytique

Membres : GUERBET Michel, Professeur de toxicologie  
ROGER Michel, Responsable d'atelier de répartition, Sanofi-Pasteur Val de Reuil

---

**DATE DE SOUTENANCE** : 15 Décembre 2014