



HAL
open science

Qualification et validation de procédé mirage manuel et automatique : application au sein d'un service mirage d'ampoules injectables

Louise Devaux

► **To cite this version:**

Louise Devaux. Qualification et validation de procédé mirage manuel et automatique : application au sein d'un service mirage d'ampoules injectables. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-03213666

HAL Id: dumas-03213666

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03213666>

Submitted on 30 Apr 2021

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 NORMANDIE
UFR SANTE – Département PHARMACIE

Année 2020

N°

THESE

Présentée à l'Université de Rouen en vue de l'obtention du
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**QUALIFICATION ET VALIDATION DU PROCEDE
MIRAGE MANUEL ET AUTOMATIQUE :
APPLICATION AU SEIN D'UN SERVICE MIRAGE
D'AMPOULES INJECTABLES**

par

Louise DEVAUX née JOURDAIN

Née le 1 Mars 1993 à Bois-Guillaume (76)

Thèse présentée et soutenue publiquement le 21 octobre 2020

devant le jury composé de

Président du jury : *Mme Malika SKIBA, Docteur en Pharmacie, Maître de conférences à l'Université de Pharmacie de Rouen*

Membres du jury : *Mme Dominique VIGNAU, Docteur en pharmacie, Responsable Production Injectables chez SANOFI à Ambarès*

Mme Chrystelle TARLIER, Responsable Mirage chez ASPEN à Notre-Dame-de-Bondeville

M. Frédéric BOUNOURE, Maître de conférences à l'Université de Pharmacie de Rouen

Remerciements

Je souhaite remercier en premier lieu ma directrice de thèse, Madame Dominique Vignau. Vous avez accepté de diriger cette thèse malgré vos nombreuses responsabilités et votre charge de travail accentuée par ces temps difficiles. Merci pour cette disponibilité et cette confiance que vous m'avez accordée pour mener à bien ce projet passionnant au sein de votre service « Injectables » de SANOFI d'Ambarès.

Je tiens également à remercier Madame Marion Thoreau-Guyet, responsable du service « Mirage » de SANOFI d'Ambarès. Un grand merci de m'avoir accompagnée dans cette mission, j'ai réellement apprécié notre collaboration. Je souligne au passage votre bienveillance et votre gentillesse. Je garderai un très bon souvenir de ce temps passé dans votre service.

Un merci tout particulier à la présidente et co-directrice de cette thèse, Madame Malika Skiba. J'ai apprécié la qualité de vos enseignements durant mon cursus universitaire ainsi que vos conseils avisés. Merci de m'honorer de votre présence au sein de ce jury.

Merci à Monsieur Frédéric Bounoure d'avoir également pris part au jury. Je garde un bon souvenir des nombreux travaux pratiques au laboratoire de galénique.

Merci à Madame Chrystelle Tarlier de faire partie du jury de cette thèse. L'entreprise ASPEN restera une belle expérience de mon parcours professionnel. Mes connaissances sur le procédé du mirage ont débuté au sein de votre service et m'ont amenée jusqu'ici.

J'adresse mes sincères remerciements à l'ensemble du personnel du service « Mirage » de SANOFI d'Ambarès pour leur implication dans le travail qui a mené à cette thèse. Ce projet n'aurait pas pu aboutir sans votre coopération. Merci pour votre accueil chaleureux.

A ma famille et belle-famille, un énorme merci pour vos encouragements. Plus particulièrement merci à vous, mes parents et sœurs, pour votre soutien indéfectible tout au long de mon parcours.

A tous mes amis, de la faculté de pharmacie de Rouen, de Bordeaux et les autres, pour les bons moments partagés ensemble.

Un merci tout particulier à mon mari Martin, pour son formidable soutien au quotidien.

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 UNIVERSAIRE 2019-2020

U.F.R SANTE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESEURS : **Professeur Loïc FAVENNEC**

Professeur Agnès LIARD

Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CHB	Cancérologie

Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique – Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CHB	Radiothérapie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique – Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie – Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER (<i>sumombre</i>)	HCN	Anatomie – Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HCN	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZMER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie – Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie

Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologiste
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation Médicale – Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN (<i>disponibilité</i>)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian SCHWARZ	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Hervé TILLY (<i>surnombre</i>)	CHB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoit VEBER	HCN	Anesthésiologie – Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Éric VARIN	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Éric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HC	Rhumatologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate ACHAMRAH	HCN	Nutrition
Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Emmanuel BESNIER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent MARGUET	HCN	Histologie
Mme Chloé MELCHIOR	HCN	Gastroentérologie
Mr Thomas MOUREZ (détachement)	HCN	Virologie
Mr Gaël NICOLAS	UFR	Génétique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ

Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Jérémy BELLIEN (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Thomas CASTANHEIRO-MATIAS	Chimie Organique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE-BOUCHER	Pharmacologie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique

Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
Mr Jérémie MARTNET (MCU-PH)	Immunologie
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mme Caroline BERTOUX	Pharmacie

PAU-PH

M. Mikaël **DAOUPHARS**

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

Mme Alice MOISAN	Virologie
M. Henri GONDE	Pharmacie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Abdel MOUHAJIR	Parasitologie
M. Maxime GRAND	Bactériologie

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT

Mme Ramla SALHI	Pharmacognosie
------------------------	----------------

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine Générale

MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine Générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine Générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine Générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine Générale

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine Générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var TAN	Immunologie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN – Hôpital Charles Nicolle

CB – Centre Henri Becquerel

CRMPR – Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

HB – Hôpital de BOIS GUILLAUME

CHS – Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

SJ – Saint Julien Rouen

Table des matières

Introduction.....	20
PREMIERE PARTIE : LE MIRAGE DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE ...	21
I. Le mirage	22
a) Définition.....	22
b) Objectif.....	22
II. Le contexte réglementaire du mirage.....	23
a) Les instances réglementaires	23
i. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé	23
ii. Food and Drug Administration.....	23
b) Les Bonnes Pratiques de Fabrication	23
c) Les Pharmacopées	24
i. Pharmacopée Européenne.....	24
ii. Pharmacopée Américaine.....	25
III. Le procédé du mirage en industrie pharmaceutique.....	26
a) Généralités	26
b) Les méthodes d'inspection visuelle	26
i. Le mirage manuel.....	27
ii. Le mirage semi-automatique.....	30
iii. Le mirage automatique	30
c) Le contrôle statistique.....	32
DEUXIEME PARTIE : LE DEROULEMENT DE LA QUALIFICATION ET LA VALIDATION D'UN PROCEDE MIRAGE MANUEL ET AUTOMATIQUE.....	34
I. Qualification et validation : définitions générales.....	35
a) La qualification.....	35
b) La validation	35
II. Les étapes de qualification et validation du procédé mirage	36
III. La qualification des équipements	36

IV.	L'analyse de risque	37
a)	Principe	37
b)	Les étapes de la méthodologie	37
c)	Notation des risques	39
i.	Evaluation de la sévérité	39
ii.	Evaluation de l'occurrence	40
iii.	Evaluation de la détectabilité	41
d)	Facteurs de risque	41
i.	Facteur de risque n°1	41
ii.	Facteur de risque n°2	41
e)	Réduction du risque et acceptation.....	42
V.	L'étude de sensibilité	43
a)	Principe	43
b)	Objectifs	43
c)	Méthode.....	43
d)	Création de défauts	44
e)	Préparation du kit de sensibilité	45
f)	Cadence de mirage	45
g)	Déroulement de l'étude de sensibilité	46
h)	Traitement des résultats de l'étude de sensibilité.....	47
i.	Probabilité de détection	47
ii.	Efficacité de la zone de rejet.....	47
iii.	Faux rejet	48
i)	Validité de l'étude de sensibilité.....	48
j)	Constitution de la défauthèque	48
VI.	Le Knapp test	50
a)	Principe de l'étude de Knapp test.....	50
b)	Objectifs	50
c)	Constitution du kit de Knapp test.....	50
d)	Déroulement du Knapp test	51
e)	Traitement des résultats	52
f)	Critères d'acceptation.....	53
VII.	Habilitation au mirage manuel	54
a)	Habilitation initiale	54
b)	Réhabilitation	56

VIII. La validation de performance du procédé mirage	57
a) Principe	57
b) Objectifs	57
c) Déroulement de la validation de performance	57
i. Etapes préliminaires	57
ii. Conduite de qualification	58
iii. Contrôles au cours du mirage du lot.....	58
iv. Contrôles après mirage du lot	58

**TROISIEME PARTIE : APPLICATION AU SEIN D’UN SERVICE MIRAGE
D’AMPOULES INJECTABLES D’UNE INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE.....59**

I. Les ampoules injectables	60
a) Généralités	60
b) L’ampoule injectable de type « bouteille ».....	60
II. Le mirage manuel des ampoules injectables	62
III. Le mirage automatique des ampoules injectables	63
a) Description de la mireuse électronique EISAI®	63
b) Principe de fonctionnement de la mireuse électronique EISAI®	65
c) Détection des particules en solution.....	66
d) Vérification du niveau de remplissage	68
e) Détection des défauts cosmétiques	68
IV. Application de la stratégie de qualification et validation d’un procédé mirage aux ampoules injectables	70
a) Réalisation d’une analyse de risque de type AMDEC	70
i. Recherche des défaillances	70
ii. Notation des défauts	71
iii. Revue de l’AMDEC	74
b) Réalisation d’une étude de sensibilité.....	75
i. Préparation des kits de défauts	75
ii. Déroulement de l’étude de sensibilité	77
iii. Analyse des résultats de l’étude de sensibilité.....	77

c)	Réalisation d'un Knapp test sur mireuse électronique.....	79
i.	Préparation du kit de Knapp test	79
ii.	Déroulement du Knapp test	79
iii.	Analyse des résultats du Knapp test	81
d)	Habilitation des opérateurs au mirage manuel	84
e)	Réalisation d'une validation de performance du procédé mirage.....	85
Conclusion		89
Bibliographie		90
Annexes		92
Annexe 1 : Flowchart des étapes de qualification et validation du procédé mirage		92
Annexe 2 : Analyse de risque d'ampoules injectables		93
Annexe 3 : Mesures d'atténuation suite à l'analyse de risque d'ampoules injectables		97

Liste des figures

Figure 1 : Etapes de fabrication des ampoules injectables	26
Figure 2 : Schéma représentant le poste d'observation utilisé pour l'inspection visuelle selon la Pharmacopée Européenne.....	28
Figure 3 : Exemple d'une table de mirage utilisée en industrie pharmaceutique	28
Figure 4 : Flux d'un process mirage typique en industrie pharmaceutique	31
Figure 5 : Flux d'un procédé de remirage en industrie pharmaceutique.....	32
Figure 6 : Processus de gestion de risques qualité selon ICH Q9	38
Figure 7 : Etapes de l'étude de sensibilité.....	44
Figure 8 : Déroulement du Knapp test	51
Figure 9 : Récapitulatif des étapes en vue de l'habilitation au mirage manuel	55
Figure 10 : Différents types d'ampoules vides à col ouvert	60
Figure 11 : Ampoule injectable de type « bouteille ».....	61
Figure 12 : Différents types d'ampoules remplies et scellées.....	61
Figure 13 : Opératrice habilitée en cours de mirage manuel.....	62
Figure 14 : Vue générale d'une mireuse électronique EISAI®	63
Figure 15 : Schéma d'une mireuse électronique EISAI® d'ampoules injectables.....	64
Figure 16 : Ampoules scellées dans les cristallisoirs d'approvisionnement.....	65
Figure 17 : Ampoules sur le tapis d'alimentation de la mireuse électronique	65
Figure 18 : Ampoules en cours d'inspection sur la mireuse électronique	66
Figure 19 : Principe de rotation d'une ampoule injectable en cours d'inspection	66
Figure 20 : Schéma de la technologie des caméras SD	67
Figure 21 : Principe de détection du niveau de remplissage d'une ampoule injectable...68	
Figure 22 : Contrôle de la déformation de la tête d'ampoule	69
Figure 23 : Ampoules avec le défaut « point noir » au niveau de la tête.....	69
Figure 24 : Ampoules avec le défaut « tête déformée ou mal formée ».....	69

Liste des tableaux

Tableau 1 : Valeurs NQA définies dans l'« USP 1790 »	33
Tableau 2 : Exemple de cotation de l'occurrence	40
Tableau 3 : Exemple de matrice du facteur de risque n°1	41
Tableau 4 : Exemple de matrice du facteur de risque n°2	42
Tableau 5 : Grille de cotation de la sévérité patient et/ou professionnel de santé	71
Tableau 6 : Grille de cotation de l'occurrence des défauts ampoules injectables	72
Tableau 7 : Grille de cotation de la détectabilité	73
Tableau 8 : Grille de cotation du facteur de risque n°1	73
Tableau 9 : Grille de cotation du facteur de risque n°2	74
Tableau 10 : Exemple du contenu du kit de sensibilité	76
Tableau 11 : Exemple résultats étude de sensibilité catégorie « particules de verre »	78
Tableau 12 : Exemple de répartition des ampoules dans le kit de Knapp test	79
Tableau 13 : Répartition des défauts selon les caméras sur la mireuse électronique	80
Tableau 14 : Exemple résultats Knapp test catégorie « particules de verre »	81
Tableau 15 : Comparaison RZE mirage manuel vs mirage automatique catégorie « particules de verre »	82
Tableau 16 : Exemple de comparaison FRR mirage manuel vs mirage automatique	83
Tableau 17 : Exemple du contenu du kit d'habilitation au mirage manuel	84
Tableau 18 : Exemple RZE_m retenus après mirage manuel du kit de sensibilité	85
Tableau 19 : Exemple composition d'un kit de démarrage	86
Tableau 20 : Résultats des aspects testés lors de la validation de performance du procédé mirage sur la mireuse électronique	87

Glossaire

AMDEC :	Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité
ANSM :	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
AQP :	Assurance Qualité Produit
BPF :	Bonnes Pratiques de Fabrication
CAPA :	<i>Corrective Action Preventive Action</i> (Action Corrective et Préventive)
CF :	Conforme
FDA :	<i>Food and Drug Administration</i> (Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux)
FRR :	<i>False Reject Rate</i> (Taux de faux rejet)
FTA :	<i>Fault Tree Analysis</i> (Analyse par arbre des défaillances)
HACCP :	<i>Hazard Analysis and Critical Control Points</i> (Analyse des risques et maîtrise des points critiques)
HAZOP :	<i>Hazard and Operability</i> (Analyse de risques et d'opérabilité)
ICH :	<i>International Council for Harmonization</i> (Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain)
IPC :	<i>In Process Control</i> (Contrôle en cours de production)
ISO :	<i>International Organization for Standardization</i> (Organisation internationale de normalisation)
JP :	<i>Japanese Pharmacopoeia</i> (Pharmacopée Japonaise)
NCF :	Non conforme
NQA :	Niveau de Qualité Acceptable
OPC :	<i>One Point Cut</i> (Ouverture à partir d'un seul point)
PDA :	<i>Parenteral Drug Association</i> (Association internationale à but non lucratif pour les fabricants de produits pharmaceutiques et biopharmaceutiques)
PHA :	<i>Preliminary Hazard Analysis</i> (Analyse préliminaire des dangers)
POD :	<i>Probability of Detection</i> (Probabilité de détection)
ppm :	<i>Partie par million</i> (fraction valant 10^{-6} , c'est-à-dire un millionième)
PTFE :	Téflon
QC :	Qualification de Conception
QI :	Qualification d'Installation
QO :	Qualification Opérationnelle
QP :	Qualification de Performance
RZE :	<i>Reject Zone Efficiency</i> (Efficacité de la zone de rejet)
SD :	<i>Static Division</i> (Division Statique)
USP :	<i>United States Pharmacopeia</i> (Pharmacopée Américaine)

Introduction

L'industrie pharmaceutique se doit, d'un point de vue à la fois éthique et réglementaire, de fabriquer des médicaments possédant un haut degré de qualité, de sécurité et d'efficacité d'emploi. Pour cela, l'industriel doit maîtriser ses procédés de fabrication, et plus particulièrement lors de la production de médicaments stériles.

L'inspection visuelle, appelée mirage, est une étape essentielle de la fabrication des médicaments injectables. Elle permet d'évaluer la qualité de la production obtenue et d'assurer la conformité des produits avant leur conditionnement.

La maîtrise du procédé du mirage est une exigence réglementaire imposée aux fabricants par les autorités de santé. Cette notion est notamment abordée dans les Bonnes Pratiques de Fabrication. Elle doit donc être obligatoirement mise en place dans les industries pharmaceutiques.

L'objectif de cette thèse est de présenter l'ensemble des étapes de qualification et de validation d'un procédé mirage ainsi que la mise en application de la méthodologie dans une industrie pharmaceutique.

Dans une première partie, le procédé du mirage sera présenté en abordant les différentes méthodes d'inspection visuelle ainsi que le contexte réglementaire.

La seconde partie sera consacrée aux différentes étapes de la qualification et validation d'un procédé mirage. Un certain nombre de définitions sera donné, afin de mieux appréhender par la suite l'application de la démarche au procédé du mirage d'ampoules injectables.

Enfin, une troisième partie traitera un cas pratique mis en place dans une industrie pharmaceutique. Les spécificités de l'inspection visuelle des ampoules injectables seront expliquées, puis la stratégie appliquée à ce procédé sera détaillée.

Première partie

Le mirage dans l'industrie pharmaceutique

I. Le mirage

a) Définition

L'inspection visuelle, également appelée mirage en industrie pharmaceutique, est une étape obligatoire du processus de fabrication des médicaments stériles. Elle consiste à évaluer la qualité d'un produit injectable en inspectant son contenu ainsi que son contenant.

Le mirage peut être réalisé par l'homme ou par une machine. Dans le premier cas, on parle de mirage manuel, dans le second, de mirage automatique.

Cette opération consiste à inspecter chaque unité de façon individuelle, afin de détecter et d'éliminer les défauts de fabrication et d'emballage primaire, tels que :

- Les particules visibles présentes dans la solution.
- Les défauts d'intégrité du contenant pouvant compromettre la stérilité du produit (par exemple, les contenants fissurés).
- Les défauts de niveau de remplissage pouvant compromettre la délivrance de la dose pharmaceutique au patient (par exemple, un volume de solution incomplet).
- Les défauts cosmétiques pouvant affecter la manipulation du produit par le patient ou par le professionnel de santé (par exemple, un contenant déformé ou mal formé).

b) Objectif

L'inspection visuelle est un processus probabiliste. La probabilité de détection d'un défaut visible dépend de la formulation du produit (solution, suspension, émulsion), de l'article de conditionnement (seringue, ampoule, flacon), des caractéristiques du défaut (taille, coloration, densité...) ainsi que de la méthode d'inspection visuelle.

L'objectif principal du mirage en industrie pharmaceutique est de produire un lot d'unités pratiquement ou essentiellement exempt de défauts. Aujourd'hui, aucun processus d'inspection, manuel ou automatisé, ne peut garantir l'élimination complète de tous défauts visibles. Cependant, une bonne maîtrise du procédé de fabrication, du produit, ainsi que de l'environnement, permettent de prévenir l'apparition de ces défauts.

La fabrication d'un produit « zéro défaut » n'est pas réalisable mais la production fiable d'unités sans défaut reste, pour les laboratoires pharmaceutiques, l'objectif à atteindre.

II. Le contexte réglementaire du mirage

La fabrication de médicaments injectables stériles est une activité pharmaceutique complexe qui doit obéir à une réglementation très encadrée et strictement surveillée par les autorités de santé.

a) Les instances réglementaires

i. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) est un établissement public français placé sous la tutelle du ministère des Solidarités et de la Santé.

Ses principales missions consistent à :

- Garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des produits de santé tout au long de leur cycle de vie.
- Surveiller les effets indésirables prévisibles ou inattendus des produits de santé.
- Inspecter les établissements pharmaceutiques exerçant des activités de fabrication, d'importation et de distribution de produits de santé.

ii. Food and Drug Administration

La Food and Drug Administration (FDA) est l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux. Cette administration américaine joue le même rôle que l'ANSM en France.

Elle a pour objectif de protéger la santé publique en garantissant la sécurité, l'efficacité et la sécurité des médicaments humains et vétérinaires, des produits biologiques et des dispositifs médicaux. Son pouvoir s'exerce non seulement aux Etats-Unis mais aussi dans les pays dans lesquels sont fabriqués les produits à destination du marché américain.

L'Agence américaine est habilitée à délivrer l'autorisation de fabrication et de commercialisation des produits de santé.

b) Les Bonnes Pratiques de Fabrication

Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), ou les Good Manufacturing Practices (GMP) en anglais, sont les lignes directrices à respecter par les industriels pharmaceutiques pour la fabrication des médicaments à usage humain.

Le Guide des BPF, actuellement en vigueur, consacre une Annexe à la fabrication des médicaments stériles.

Dans cette Annexe 1, le mirage est défini de la manière suivante : « *Après la répartition, les produits à usage parentéral doivent subir un contrôle individuel destiné à détecter tout corps étranger ou autre défaut. Lorsque ce contrôle est effectué visuellement, il doit être fait dans des conditions appropriées de lumière et d'arrière-plan préalablement déterminées. Les opérateurs effectuant ce contrôle subissent des examens oculaires réguliers, avec leurs verres correcteurs s'ils en portent, et ont droit à des pauses répétées. Lorsque l'on utilise d'autres méthodes de contrôle, le procédé doit être validé et le bon fonctionnement de l'appareillage contrôlé régulièrement. Les résultats des contrôles doivent être enregistrés* ».

Cette réglementation décrit brièvement l'objectif du mirage et les méthodes d'inspection visuelle. Cependant, les moyens à mettre en œuvre pour qualifier et valider un procédé de mirage ne sont pas détaillés.

L'Annexe 1 est actuellement en révision. La dernière version du brouillon (« draft ») est parue en Décembre 2017 et la version finale est attendue dans les prochains mois. Pour le moment, ce draft n'apporte pas plus de précisions sur la qualification et validation du procédé du mirage.

c) Les Pharmacopées

La Pharmacopée est un recueil réglementaire destiné aux professionnels de santé pour la fabrication et le contrôle des produits à usage pharmaceutique.

i. Pharmacopée Européenne

La Pharmacopée Européenne est un ouvrage de normes communes du Conseil de l'Europe, destinées au contrôle de la qualité des médicaments à usage humain. Les textes, appelés monographies, définissent les exigences de qualité auxquelles doivent satisfaire les substances pharmaceutiques qui composent les médicaments, ainsi que les méthodes d'analyse.

Le chapitre 2.9.20 « *Contamination particulière : particules visibles* » de la Pharmacopée Européenne décrit les exigences relatives à l'inspection des particules visibles dans les produits parentéraux. Ce chapitre présente seulement les recommandations pratiques pour le mirage manuel mais aucune précision n'est apportée pour la mise en production ou à l'exploitation des équipements automatiques d'inspection visuelle.

En Novembre 2019, la Commission Européenne de Pharmacopée a adopté deux chapitres généraux relatifs au contrôle de la contamination particulière dans les préparations

pharmaceutiques. Ces deux chapitres entreront en application en janvier 2021 et fourniront peut-être davantage d'indications sur l'inspection visuelle des préparations liquides.

ii. Pharmacopée Américaine

La Pharmacopée Américaine est élaborée par la US Pharmacopeial Convention, organisation scientifique à but non lucratif qui va, par l'intermédiaire d'experts internes et externes, définir les standards d'identification, de pureté et de qualité pour les médicaments.

Cette dernière a publié une monographie s'appliquant à l'inspection visuelle des produits injectables « *USP 1790 : Visual Inspection of injections* », effectif depuis le 1^{er} août 2017.

Ce texte aborde, tout d'abord, les fondements de l'inspection visuelle avec des généralités, des définitions ainsi que les différentes tailles des particules visibles. Puis, il détaille le cycle de vie de l'inspection visuelle, la classification des défauts à la libération des produits mirés, les attendus de la qualification des équipements du mirage et les kits de défauts à utiliser.

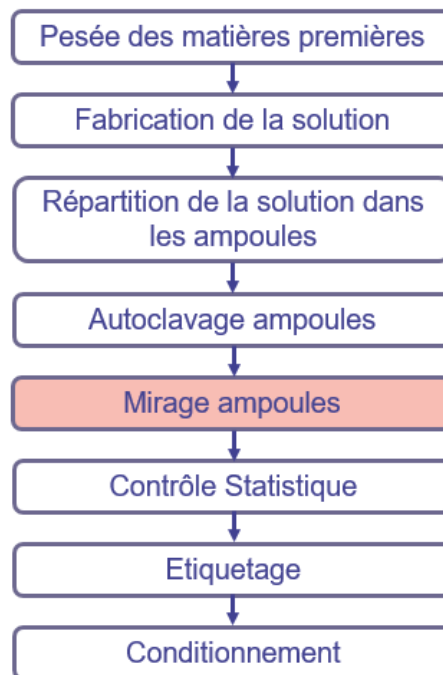
A ce jour, ce texte réglementaire est le plus détaillé et complet sur le procédé du mirage.

III. Le procédé du mirage en industrie pharmaceutique

a) Généralités

En milieu industriel, le procédé du mirage est un procédé de fabrication situé après l'étape du remplissage et la fermeture des contenants mais avant les activités d'emballage primaire ou secondaire, tels que l'étiquetage et le conditionnement.

Figure 1 : Etapes de fabrication des ampoules injectables



Le mirage est un procédé complexe qui peut être réalisé de différentes manières, détaillées ci-dessous.

b) Les méthodes d'inspection visuelle

Il existe trois pratiques d'inspection visuelle :

- Le **mirage manuel** : observation à l'œil humain des unités, de façon individuelle, par un opérateur habilité utilisant un poste d'observation.
- Le **mirage semi-automatique** : défilement automatique des unités à inspecter devant une lentille d'agrandissement, derrière laquelle un opérateur habilité décide d'accepter ou de rejeter les unités.
- Le **mirage automatique** : manipulation autonome des unités par une machine, appelée mireuse électronique. Des caméras remplacent l'œil humain pour détecter et rejeter les unités avec défauts. Les unités défectueuses sont triées par catégorie de défaut.

i. Le mirage manuel

Le mirage manuel consiste à inspecter les unités, individuellement, par un opérateur habilité. Le contenant à inspecter est exempt d'étiquette et soigneusement nettoyé. En cas de besoin, un chiffon propre et humide peut être utilisé pour nettoyer la surface externe du contenant.

Le contenu de l'unité est agité soigneusement en faisant tourner le poignet pour créer un mouvement circulaire. Le mouvement vigoureux ou brusque est évité afin de ne pas créer des bulles d'air dans la solution. Tout contenant présentant des défauts visibles au cours de l'inspection est rejeté.

Cette méthode manuelle est la méthode d'inspection visuelle de référence décrite dans toutes les Pharmacopées principales. Elle est utilisée pour valider les autres méthodes de mirage. D'autres méthodes alternatives peuvent être appliquées si elles sont justifiées et après comparaison des résultats obtenus avec la méthode d'inspection manuelle de référence.

Le mirage manuel est également utilisé pour réaliser des contrôles qualité après mirage.

➤ L'environnement d'inspection

Le mirage manuel est réalisé dans des locaux adaptés avec absence d'éclairage naturel ou artificiel autre que celui du poste d'observation afin de ne pas perturber l'inspection visuelle.

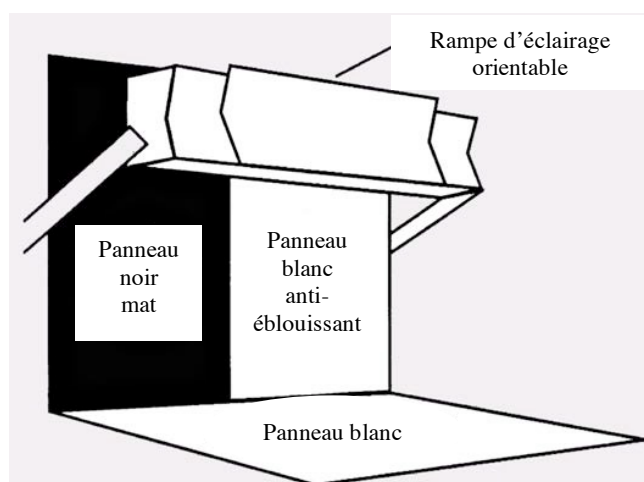
L'environnement de la salle d'inspection est également pris en considération. La température ainsi que l'humidité sont régulièrement contrôlées pour le confort de l'opérateur.

➤ Le poste d'observation

Le contraste entre l'unité à inspecter et le milieu d'observation permet d'améliorer la détection d'un défaut. Selon la Pharmacopée Européenne, le poste d'observation du mirage manuel, doit être composé :

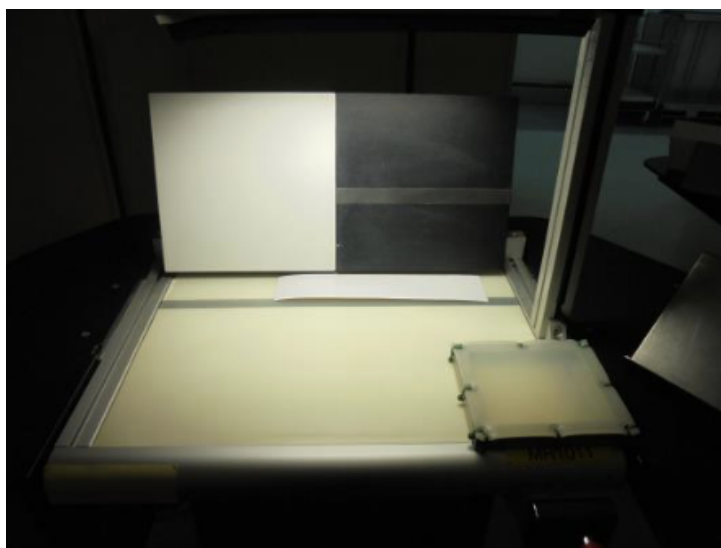
- D'un panneau noir mat vertical ou légèrement incliné pour éviter les reflets,
- D'un panneau blanc non éblouissant vertical ou légèrement incliné et placé à côté du panneau noir,
- D'une source de lumière indirecte, minimisant les reflets, située au-dessus des unités à inspecter,
- D'un plan de travail blanc non éblouissant horizontal.

Figure 2 : Schéma représentant le poste d'observation utilisé pour l'inspection visuelle selon la Pharmacopée Européenne



Ces éléments sont intégrés à un poste d'inspection répondant aux exigences ergonomiques. La hauteur du plan de travail du poste d'observation, la chaise et les accoudoirs sont réglés pour chaque opérateur dans la position qui lui est confortable, en veillant à ce que les yeux restent en dessous de la lumière.

Figure 3 : Exemple d'une table de mirage utilisée en industrie pharmaceutique



Une zone d'inspection est délimitée sur le poste d'observation correspondant à la zone d'éclairage de la source lumineuse calibrée. L'opérateur a un accès facilité aux unités à mirer ainsi qu'une zone désignée pour les unités rejetées et acceptées.

➤ L'intensité lumineuse

Les résultats de l'inspection visuelle manuelle sont influencés par l'intensité de la lumière du poste d'observation. La Pharmacopée Européenne recommande une intensité lumineuse au point d'observation comprise entre 2000 et 3750 lux. Cette intensité est liée à la distance du point d'observation par rapport à la lampe. L'éblouissement et la visualisation directe de la source lumineuse à ces intensités élevées doivent être évités car cela peut entraîner une fatigue oculaire pour l'opérateur. La source lumineuse doit donc être indirecte, réglable et diffuse.

Une attention particulière est portée à l'inspection afin que celle-ci ne s'effectue jamais en dessous de la limite des 2000 lux.

Cependant, pour les unités en verre de couleur ou en plastique, la Pharmacopée Européenne recommande d'utiliser une intensité lumineuse plus importante.

Les lampes fluorescentes, LED ou encore à incandescence peuvent être utilisées comme source lumineuse. L'utilisation d'un ballast haute fréquence pour réduire le scintillement des lampes fluorescentes est recommandée. Les lampes à incandescences génèrent une chaleur importante lors de leur utilisation, elles sont donc moins préconisées.

L'intensité lumineuse du poste d'observation est mesurée périodiquement afin de s'assurer de sa conformité continue dans la plage lumineuse autorisée au cours du temps. Un seuil d'alerte d'intensité lumineuse inférieure et supérieure est établi pour déclencher des mesures correctives avant que l'inspection visuelle ne s'effectue en dessous ou au-dessus des limites autorisées. Un programme de maintenance préventive est défini pour les sources lumineuses.

➤ Le temps d'inspection

Un temps d'inspection suffisant est défini et documenté pour permettre une inspection exhaustive de chaque unité. Les différentes Pharmacopées spécifient un temps de mirage manuel de référence de 10 secondes par unité inspectée. Cela suggère un temps de 5 secondes par arrière-plan, noir et blanc. Si la durée d'inspection est différente aux recommandations, elle doit être justifiée et appuyée par une approche basée sur le risque. Un délai supplémentaire d'inspection peut être nécessaire pour les contenants plus grands ou plus complexes à mirer (par exemple, des contenants en verre ambré).

L'activité de mirage manuel pendant une longue période entraîne une fatigue oculaire pour l'opérateur et une diminution de ses performances d'inspection. Ainsi, il est recommandé que l'opérateur effectue une pause oculaire au moins toutes les heures, de minimum 5 minutes. Lors de ce repos, l'opérateur effectue une autre activité ne sollicitant pas l'acuité visuelle.

Les opérateurs effectuant cette inspection manuelle subissent des examens oculaires réguliers.

ii. Le mirage semi-automatique

Le mirage semi-automatique combine la manipulation automatisée des unités et la décision de l'œil humain d'accepter ou non les unités. Les machines semi-automatiques sont équipées d'un convoyeur permettant de transporter les unités devant le poste d'observation de l'opérateur. Ce poste est composé d'une source lumineuse et d'une loupe grossissante.

L'analyse particulière est effectuée par rotation à grande vitesse de l'unité, provoquant ainsi une agitation tourbillonnante du liquide. Ces turbulences mettent en mouvement les particules présentes dans la solution. L'automate est aussi généralement équipé de rouleaux faisant tourner lentement les contenants devant l'opérateur lorsqu'ils traversent la zone d'inspection. L'inspection semi-automatique permet à l'opérateur d'inspecter les défauts du contenu des unités tels que les défauts particuliers ainsi que les défauts du contenant tels que les défauts cosmétiques, les rayures ou les fissures.

L'opérateur inspecte plusieurs unités en même temps (par 3 ou 5 unités) et déclenche manuellement l'éjection des unités non conformes. Comme pour le mirage manuel, l'intensité de la source lumineuse est contrôlée.

L'habilitation des opérateurs, la qualification et la validation de l'équipement semi-automatique doivent être basés sur une comparaison avec la méthode d'inspection manuelle. Ainsi l'inspection semi-automatique doit démontrer une performance équivalente ou supérieure à la méthode de mirage manuel de référence.

La cadence du mirage semi-automatique est augmentée par rapport au mirage manuel puisque l'opérateur passe tout son temps à inspecter les unités plutôt que de diviser son temps entre l'inspection visuelle et la manipulation des unités. Néanmoins, les temps de repos visuel pour l'opérateur ne doivent pas être oubliés.

iii. Le mirage automatique

Le mirage peut être totalement automatisé, en utilisant une machine appelée mireuse électronique. La mireuse électronique est conçue pour inspecter des récipients fermés tels que des ampoules, des flacons ou des seringues. Les trois marques de mireuses électroniques couramment utilisées en industrie pharmaceutique sont : BREVETTI[®], EISAI[®] et SEIDENADER[®]. Ces mireuses électroniques peuvent inspecter de 10 000 à 40 000 unités par heure selon la cadence de travail adoptée.

➤ Description de la mireuse électronique

Le rôle d'une mireuse électronique est d'éliminer toute unité présentant des défauts liés soit au contenant, soit au contenu. Elle est conçue pour détecter :

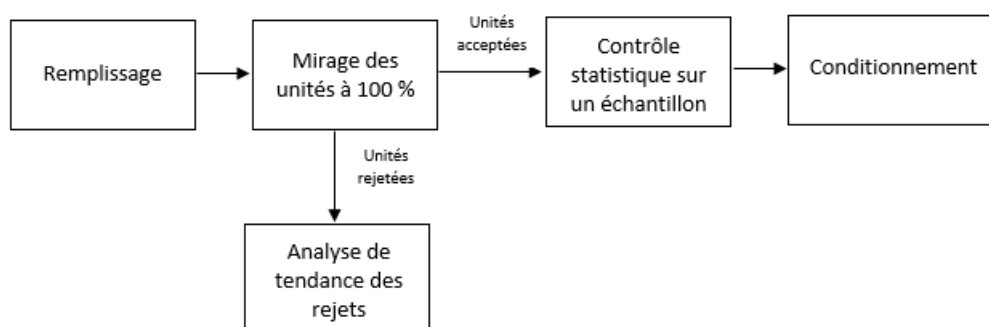
- Les impuretés particulières présentes dans la solution.
- Le mauvais niveau de remplissage.
- Les défauts cosmétiques liés au contenant.
- Les défauts d'intégrités du contenant, pour certaines mireuses.

➤ Principe général de fonctionnement de la mireuse électronique

La mireuse électronique est équipée de plusieurs caméras permettant de détecter les défauts particuliers et cosmétiques. Chaque unité est mise en rotation et prise en photographies sous différents angles. Ces images sont ensuite analysées par les programmes de vision de la machine, qui ont été préalablement qualifiées, pour détecter des défauts définis. Ainsi, la mireuse électronique éjecte les unités défectueuses et conserve les unités conformes.

L'automate est également équipé de compteurs électroniques qui comptent en temps réel les unités passées et enregistrent le nombre d'unités conformes et non conformes. Le pourcentage de rejets est calculé automatiquement.

Figure 4 : Flux d'un process mirage typique en industrie pharmaceutique



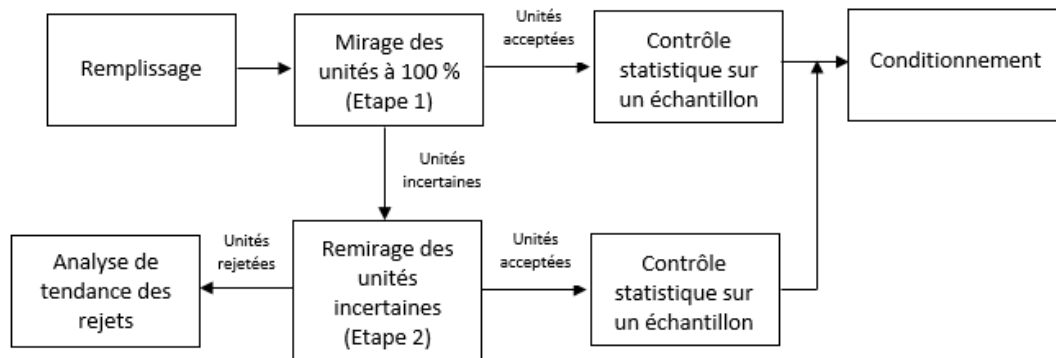
➤ Le remirage des unités incertaines

Le remirage concerne uniquement le mirage automatique. Il consiste à inspecter de nouveau les unités rejetées, nommées incertaines, lors du premier mirage. Un contrôle statistique spécifique est effectué sur les unités incertaines remirées.

Le remirage des rejets peut être requis lorsque la nature du produit ou du contenant limite l'inspection visuelle du contenu (par exemples, solution moussante créant des bulles dans la solution lors du premier mirage ou contenant en verre ambré).

Les conditions d'inspection du remirage peuvent être identiques à l'inspection primaire ou modifiées pour améliorer la détection d'un type de défaut spécifique.

Figure 5 : Flux d'un procédé de remirage en industrie pharmaceutique



c) Le contrôle statistique

Après mirage manuel ou automatique d'un lot, un contrôle statistique par attribut sur un échantillon représentatif du lot de fabrication est effectué selon la norme ISO 2859-1 : « Règles d'échantillonnage pour les contrôles par attributs – Partie 1 : Procédures d'échantillonnage pour les contrôles lot par lot, indexés d'après le niveau de qualité acceptable (NQA) ».

Le niveau de contrôle généralement retenu est un contrôle normal de niveau II, selon un plan d'échantillonnage simple. Un contrôle renforcé, de niveau III, peut être appliqué lors d'un remirage, d'une anomalie récurrente sur un produit ou d'une demande spécifique du Responsable Assurance Qualité.

La quantité à prélever, pour effectuer ce contrôle, est fonction de la taille du lot et définie par rapport à la quantité d'unités conformes livrées après mirage du lot.

Cet examen visuel, de la solution et du contenant, permet d'évaluer la qualité de la production obtenue et d'assurer la conformité des unités mirées avant leurs conditionnements. Les unités échantillonnées sont inspectées manuellement par un opérateur habilité au mirage manuel.

Ces plans d'échantillonnage, basés sur statistiques et probabilités, définissent un niveau de qualité acceptable (NQA) des défauts observés selon la quantité d'unités prélevées.

Les défauts sont groupés en trois classes de niveau de qualité acceptable (NQA) :

- Critique : défaut pouvant entraîner un risque pour la santé des personnes ou susceptible de conduire à un manque de sécurité, à des risques d'accidents pour l'utilisateur.
- Majeur : défaut pouvant provoquer une défaillance ou de réduire de façon importante l'utilisation du produit.
- Mineur : défaut non susceptible de réduire significativement l'usage du produit et sans conséquence finale sur sa qualité.

On attribue un NQA avec une valeur très faible pour les défauts critiques car ce sont les défauts qui présentent le plus grand risque pour le patient. Le nombre d'unités non conformes, autorisé dans l'échantillon pour un défaut critique, est généralement zéro.

Les défauts majeurs et mineurs, qui présentent moins de risques pour le patient, ont des valeurs NQA croissantes et acceptent un nombre d'unités non conformes supérieur à zéro.

Une unité présentant plusieurs défauts doit être affectée uniquement au défaut de NQA le plus sévère.

Le tableau ci-dessous présente les valeurs de NQA définies dans la Pharmacopée Américaine, « USP 1790 : Visual Inspection of Injections ».

Tableau 1 : Valeurs NQA définies dans l'« USP 1790 »

Catégorie de défaut	NQA (%)
Critique	0,010 – 0,10
Majeur	0,10 – 0,65
Mineur	1,0 – 4,0

Deuxième partie

**Le déroulement de la qualification et la validation d'un procédé
mirage manuel et automatique.**

I. Qualification et validation : définitions générales

a) La qualification

Selon les BPF, la qualification est une « *opération destinée à démontrer qu'un matériel fonctionne correctement et donne réellement les résultats attendus* ». La qualification s'applique aux locaux, aux équipements ou à une ligne de production.

La qualification permet de démontrer, par des tests appropriés, l'aptitude d'un matériel à satisfaire aux exigences prédéfinies.

b) La validation

La validation est définie par les BPF comme étant l'« *établissement de la preuve, en conformité avec les principes de bonnes pratiques de fabrication, que la mise en œuvre ou l'utilisation de tout processus, procédure, matériel, matière première, article de conditionnement ou produit, activité ou système permet réellement d'atteindre les résultats escomptés* ».

Le terme de validation est utilisé pour les procédés de fabrication, de nettoyage, les systèmes informatisés et les méthodes analytiques.

La validation du procédé de fabrication permet de démontrer que le procédé est capable, avec répétabilité, d'assurer la production d'un médicament de qualité exigée.

Par ailleurs, la validation du procédé de fabrication est réalisée uniquement sur des équipements qualifiés. La qualification fait partie intégrante de la validation.

L'Annexe 15 « *Qualification et validation* » du Guide des BPF décrit les principes généraux de la qualification et de la validation. Elle rappelle que les industriels doivent démontrer leur maîtrise de leurs procédés de fabrication et la qualité constante de leurs produits : « *le fabricant se doit de contrôler les aspects critiques des opérations qu'il met en œuvre au moyen d'un programme de qualification et de validation tout au long du cycle de vie du produit et du procédé. Tout changement planifié apporté aux installations, à l'équipement, aux services et aux procédés, susceptible d'influer sur la qualité du produit, doit être formellement documenté, et l'incidence sur le statut de validation ou la stratégie de contrôle être évaluée.* »

La revalidation doit être effectuée suite à un changement majeur avec impact sur la qualité du produit et lors de la revue qualité périodique.

II. Les étapes de qualification et validation du procédé mirage

Les étapes de qualification et validation du procédé mirage manuel et automatique sont les suivantes :

- Qualification des équipements.
- Détermination et caractérisation des défauts à rechercher : réalisation d'une analyse de risque.
- Identification, pour chaque défaut, la taille à partir de laquelle le défaut est détecté en mirage manuel de référence : réalisation d'une étude de sensibilité.
- Qualification de performance de détection de l'ensemble des défauts en mirage automatique : réalisation d'un Knapp test.
- Habilitation des opérateurs au mirage manuel.
- Validation de performance du procédé mirage.

Un flowchart des étapes de qualification et validation du procédé mirage manuel et automatique est présenté en Annexe 1.

III. La qualification des équipements

Avant de démarrer la qualification et validation d'un procédé mirage, il est nécessaire de s'assurer de la qualification des équipements.

La qualification d'un équipement se décompose en quatre étapes :

- Qualification de conception ou QC : vérification documentée que les installations, systèmes et équipements conviennent aux usages auxquels ils sont destinés.
- Qualification d'installation ou QI : vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été installés ou modifiés, sont conformes à la conception approuvée et aux recommandations du fabricant.
- Qualification opérationnelle ou QO : vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été installés ou modifiés, fonctionnent comme prévu sur toute la gamme d'exploitation dans l'environnement défini.
- Qualification de performance ou QP : vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils sont installés ou modifiés, sont en mesure de fonctionner de manière efficace et reproductible dans des conditions réelles de production.

IV. L'analyse de risque

a) Principe

La première étape de validation d'un procédé de mirage est de réaliser une analyse de risque basée sur l'investigation, au travers de la revue complète du procédé. L'analyse de risque consiste à identifier les risques, puis en évaluer leur criticité et d'en maîtriser leurs effets.

Dans l'industrie pharmaceutique, l'ICH Q9 « *Quality Risk Management* » est l'outil de référence pour la gestion des risques qualité.

Différents outils, décrits dans l'ICH Q9, peuvent être utilisés pour réaliser l'analyse de risque :

- Analyse des modes de défaillances et de leurs effets – AMDE (*Failure Mode Effects Analysis – FMEA*)
- Analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité – AMDEC (*Failure Mode, Effects and Criticality Analysis – FMECA*)
- Analyse par arbre des défaillances (*Fault Tree Analysis – FTA*)
- Analyse des risques et maîtrise des points critiques (*Hazard Analysis and Critical Control Points – HACCP*)
- Analyse de risques et d'opérabilité (*Hazard Operability Analysis – HAZOP*)
- Analyse préliminaire des dangers (*Preliminary Hazard Analysis – PHA*)
- Classement et filtration des risques (*Risk ranking and filtering*)

Le choix de l'outil est adapté au processus étudié et doit être justifié. Ces outils sont utilisés pour l'identification, l'analyse et l'évaluation du risque. Si nécessaire, plusieurs d'entre eux peuvent être combinés.

b) Les étapes de la méthodologie

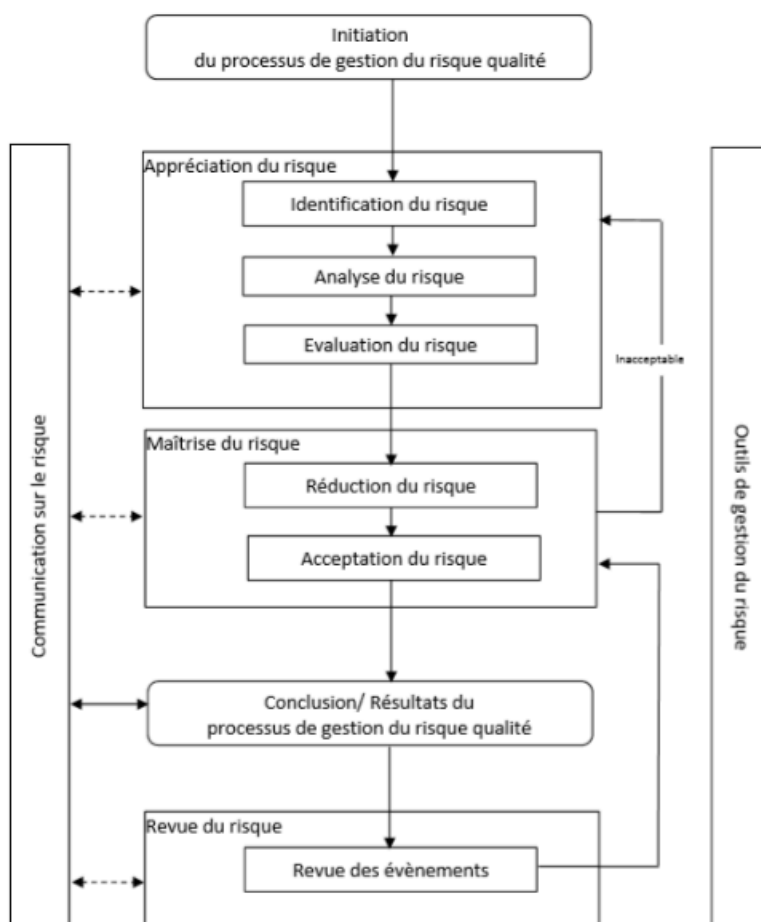
Une analyse de risque est menée en plusieurs étapes :

- Les prérequis : identifier le périmètre et les objectifs de l'analyse, constituer l'équipe projet pluridisciplinaire, choisir l'outil potentiel à utiliser, définir les ressources et un calendrier.
- La recherche des risques de défaillances, les causes et les conséquences associées : recenser les risques liés au procédé de fabrication, exploiter toutes les informations à disposition pour identifier les défaillances (historique, CAPA, réclamations, audits internes, inspections...).

- L'évaluation et la hiérarchisation des risques : définir et formaliser l'appréciation du risque en fonction de l'outil choisi via les critères de sévérité, occurrence et détectabilité ; affecter un niveau de criticité au risque.
- La mise en place d'un plan de gestion de risques et d'actions correctives : analyser le plan d'actions de maîtrise des risques pour ramener le risque à un niveau acceptable, rechercher des mesures d'atténuation pour réduire la valeur de la criticité des risques.
- La revue de l'analyse de risque et le suivi du plan d'actions : définir la fréquence de revue de l'analyse avec l'équipe projet, mesurer l'efficacité du plan d'actions et identifier l'apparition potentielle de nouveaux risques.

Ces grandes étapes de la méthodologie sont résumées dans le schéma ci-dessous.

Figure 6 : Processus de gestion de risques qualité selon ICH Q9



c) Notation des risques

Avant d'utiliser les outils décrits dans l'ICH Q9, il est nécessaire de réaliser une évaluation globale du risque. Cette évaluation consiste à comparer le risque identifié à des critères de risque pour répondre à la question : « Quelles sont ou en seraient les conséquences ? ».

Un risque se mesure à partir de trois critères :

- La **sévérité** (appelée aussi **gravité**) : elle est évaluée en prenant en compte les risques potentiels sur la santé du patient et/ou du professionnel de santé.
- L'**occurrence** : elle est définie par la probabilité que le risque apparaisse ou par la fréquence d'apparition d'un risque spécifique.
- La **délectabilité** : elle est définie par la probabilité de détection du risque.

Chacun de ces trois critères doit être évalué par comparaison à une échelle prédéfinie, une grille de cotation. Ces grilles sont à définir par l'équipe projet. Généralement, un risque est d'autant plus important si :

- Ses conséquences sont graves,
- Il se produit fréquemment,
- Lorsqu'il se produit, il n'est pas détecté.

On attribue une note à chaque critère. L'indice de criticité (R) s'obtient en multipliant les trois notes soit celle de la sévérité, de l'occurrence et de la délectabilité :

$$R = S \text{ (sévérité)} \times O \text{ (occurrence)} \times D \text{ (délectabilité)}$$

i. Evaluation de la sévérité

La sévérité d'un risque doit prendre en compte les critères suivants :

- La forme pharmaceutique du produit,
- L'indication thérapeutique du produit,
- Le dosage délivré au patient,
- L'emballage primaire et secondaire du produit,
- Le type de défaut,
- L'impact potentiel du défaut sur la santé et la sécurité de celui qui utilise le produit,
- L'impact sur la performance du produit,
- L'impact sur l'utilisation du produit.

En fonction de ces données, le niveau de sévérité est considéré comme :

- **Acceptable** : risque n'occasionnant pas d'impact potentiel sur la santé du patient et/ou du professionnel de santé.
- **Mineur** : risque pouvant entraîner un faible impact ou une réaction légèrement indésirable sur la santé du patient et/ou du professionnel de santé.
- **Majeur** : risque pouvant entraîner un traitement inapproprié ou un problème de santé sur le patient et/ou du professionnel de santé.
- **Critique** : risque potentiellement menaçant pour la santé ou qui pourrait entraîner un sérieux risque pour la santé du patient et/ou du professionnel de santé.

ii. Evaluation de l'occurrence

L'évaluation de l'occurrence d'un risque est calculée à partir des données disponibles sur le produit. L'analyse des rejets des mireuses électroniques peut servir, par exemple, de base de données.

Un exemple de cotation de l'occurrence est donné dans le tableau ci-dessous.

Tableau 2 : Exemple de cotation de l'occurrence

Cotation	Définition occurrence	Fréquence* associée (en ppm)
1	Occurrence faible	$0 \leq \text{fréquence} \leq 10$
2	Occurrence modérée	$10 < \text{fréquence} \leq 100$
3	Occurrence élevée	$100 < \text{fréquence} \leq 1000$
4	Occurrence très élevée	$\text{fréquence} > 1000$

* Les intervalles de fréquence en ppm sont donnés ici à titre d'information et sont à adapter en fonction de l'étendue des fréquences de tous les défauts du produit considéré.

Le niveau d'occurrence est réparti en quatre niveaux attribuant une note de 1, 2, 3 ou 4 ; 4 étant la note d'occurrence la plus élevée.

L'occurrence d'un risque est considérée comme :

- **Faible** : le risque n'est pas observé ou observé pour la première fois.
- **Modérée** : le risque est potentiellement observé mais cas isolés.
- **Elevée** : le risque est fréquemment observé.
- **Très élevée** : le risque est très fréquemment observé.

iii. Evaluation de la détectabilité

La détectabilité est liée à la probabilité de détecter le risque sur l'ensemble des étapes de production. Elle est dépendante du produit et du procédé.

En fonction des données disponibles, la détectabilité est évaluée comme :

- **Très haute** : la probabilité de détecter le risque, bien avant l'utilisation du produit par le patient et/ou le professionnel de santé, est importante.
- **Haute** : le risque a une haute probabilité d'être détecté par le patient et/ou le professionnel de santé en utilisant les méthodes actuelles.
- **Moyenne** : le risque a une probabilité moyenne d'être détecté par le patient et/ou le professionnel de santé en utilisant les méthodes actuelles.
- **Basse** : le risque a une faible probabilité d'être détecté par le patient et/ou le professionnel de santé en utilisant les méthodes actuelles.

d) Facteurs de risque

i. Facteur de risque n°1

Le facteur de risque n°1 est la résultante du produit de la sévérité patient, et de l'occurrence.

La matrice du facteur de risque n°1 est présentée ci-dessous.

Tableau 3 : Exemple de matrice du facteur de risque n°1

		OCCURENCE			
		Faible	Modérée	Elevée	Très élevée
SÉVÉRITÉ	Critique	Moyen	Elevé	Elevé	Elevé
	Majeur	Moyen	Moyen	Elevé	Elevé
	Mineur	Faible	Moyen	Moyen	Elevé
	Acceptable	Faible	Faible	Faible	Moyen

Risque faible
Risque moyen
Risque élevé

ii. Facteur de risque n°2

Le facteur de risque n°2 est la résultante du produit de la sévérité patient, du niveau de détection et de l'occurrence.

La matrice du facteur de risque n°2 est présentée ci-dessous.

Tableau 4 : Exemple de matrice du facteur de risque n°2

		DÉTECTABILITÉ			
		Basse	Moyenne	Haute	Très haute
SÉVÉRITÉ X OCCURRENCE	Elevé	Elevé	Elevé	Elevé	Elevé
		Moyen	Elevé	Elevé	Elevé
		Moyen	Elevé	Elevé	Elevé
		Moyen	Elevé	Elevé	Elevé
		Moyen	Elevé	Elevé	Elevé
	Moyen	Moyen	Moyen	Elevé	Elevé
		Faible	Moyen	Elevé	Elevé
		Faible	Moyen	Moyen	Elevé
		Faible	Moyen	Moyen	Elevé
		Faible	Moyen	Moyen	Elevé
	Faible	Faible	Faible	Moyen	Moyen
		Faible	Faible	Moyen	Moyen
Faible		Faible	Faible	Moyen	

Risque élevé	Des actions de détection sont requises. Si le risque ne peut être réduit, une acceptation formelle du risque par la qualité doit être réalisée, justifiée et documentée.
Risque moyen	Une investigation doit être réalisée afin de déterminer si le risque peut être réduit. Dans le cas contraire, le risque peut être accepté, et une telle décision doit être documentée.
Risque faible	Le risque est acceptable, aucune action n'est requise.

e) Réduction du risque et acceptation

A cette étape, la décision est basée sur les questions suivantes :

- Le risque est-il à un niveau acceptable ?
- Si non, quelles sont les actions possibles pour réduire ou éliminer le risque ?

Il faut donc au préalable avoir défini le niveau de criticité à partir duquel le risque n'est pas jugé acceptable et nécessite une mise en place et un suivi du plan d'action.

Cette étape correspond donc à la décision :

- Soit d'acceptation du risque,
- Soit de réduction du risque à un niveau acceptable en identifiant les actions correctives et préventives permettant de diminuer la gravité, l'occurrence et d'améliorer la détectabilité.

V. L'étude de sensibilité

a) Principe

La deuxième étape de validation d'un procédé de mirage est de réaliser une étude de sensibilité. L'étude de sensibilité consiste à mirer en manuel, par plusieurs opérateurs habilités, des unités contenant, pour certaines, un unique défaut. L'ensemble des défauts identifiés, correspondant aux risques, et leurs gammes de taille détaillées ont préalablement été définis dans l'analyse de risque.

b) Objectifs

L'objectif de l'étude de sensibilité est d'identifier, pour chaque type de défaut, la taille à partir de laquelle le défaut est visible en mirage manuel de référence. Un défaut est considéré détectable dès lors que sa probabilité de détection (*Probability of Detection* – POD) est supérieure ou égale à 0,7 (selon PDA journal 1990, volume 44). C'est-à-dire la probabilité que le défaut soit détecté à 70% du temps par un opérateur habilité au mirage manuel.

Cette probabilité de détection, propre à chaque unité, est nécessaire pour définir la constitution du kit de défauts pour la défauthèque et le kit de Knapp test. Ainsi, si un défaut de l'étude de sensibilité n'est pas détectable au mirage manuel, il ne peut pas faire partie du kit de défauts retenu pour la défauthèque et le Knapp test.

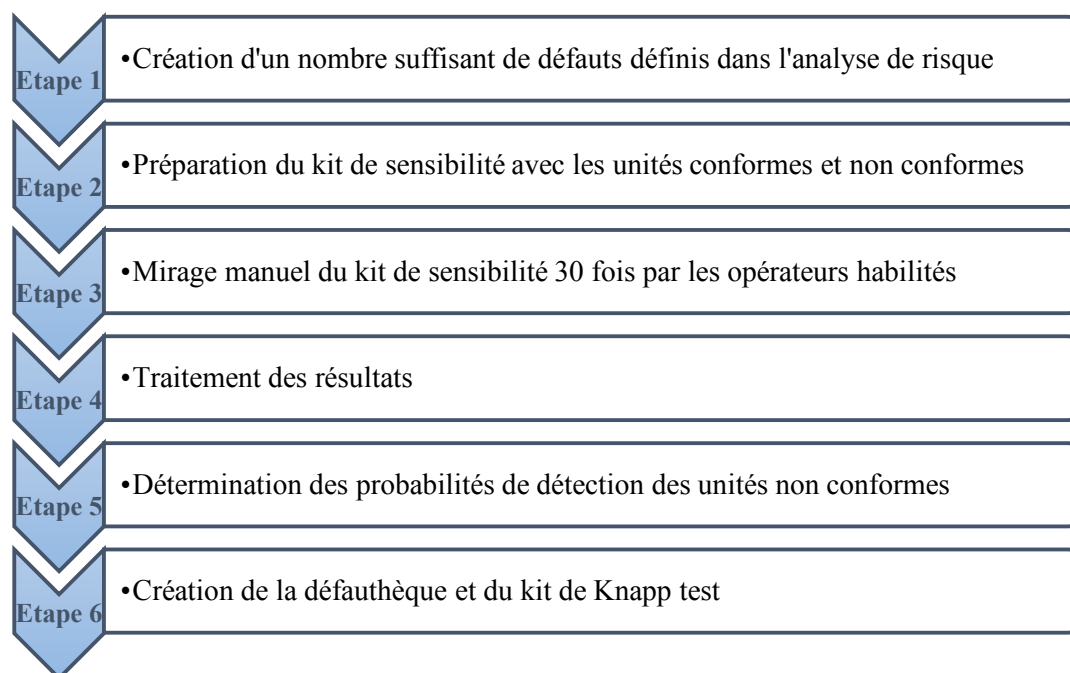
c) Méthode

Les défauts, présents dans le kit de l'étude de sensibilité, sont représentatifs au maximum de tous les types et de toutes les tailles de défauts retenus après analyse de risque. Leur positionnement est aléatoire et réparti parmi les unités conformes. Le kit est miré en manuel par des opérateurs habilités.

L'USP 1790 et les recommandations Knapp requièrent que l'ensemble du kit soit miré 30 fois, avec un maximum de 5 inspections par 6 opérateurs minimum, afin d'avoir un nombre de passages statistiquement représentatif.

Le schéma ci-dessous résume les différentes étapes de l'étude de sensibilité.

Figure 7 : Etapes de l'étude de sensibilité



d) Création de défauts

Les défauts utilisés dans le cadre de la qualification et validation du procédé mirage sont idéalement récupérés sur des lots produits, correspondant aux rejets de la production.

Quand cela n'est pas possible, les défauts peuvent être créés par un laboratoire selon les spécifications demandées. Un nombre suffisant de défauts doit être créé de manière reproductible. Les défauts doivent être créés de façon à être le plus proche possible des réels défauts de production (taille, couleur, matériau...). Les mesures des défauts sont réalisées à l'aide d'un outil de mesure certifié pour s'assurer de la conformité du défaut par rapport à la mesure annoncée. Le laboratoire vérifie que chaque unité contient un seul et unique défaut. Il fournit un certificat de conformité contenant le certificat de calibration des défauts et des appareils de mesure du laboratoire.

Pour les défauts « particules en solution », l'utilisation de particules calibrées n'est pas recommandée car elles sont souvent sphériques et donc elles sont moins bien vues en mirage automatique. Il est cependant possible, pour les très petites tailles de particules, d'avoir recours aux particules calibrées dans le cas où le défaut ne peut être récupéré de la production et que ce type de défaut est difficile à créer.

La taille d'une particule est contrôlée avant sa mise en solution car une fois la particule intégrée en solution dans son contenant il n'est plus possible de mesurer sa taille. Pour un défaut, la taille généralement prise en compte est la plus grande longueur de ce défaut.

Les unités avec défauts peuvent être identifiées de différentes manières : un marquage à l'encre UV (invisible pour l'inspecteur), un code-barres ou une étiquette avec un numéro unique.

Cette identification ne doit pas gêner l'inspection. Elle permet aussi de ne pas fausser les résultats du mirage manuel par une éventuelle reconnaissance des unités par leur identification.

L'ensemble des défauts est validé par un opérateur habilité au mirage manuel avant son intégration dans l'étude de sensibilité.

e) Préparation du kit de sensibilité

Le kit de l'étude de sensibilité est constitué de la manière suivante :

- 10% d'unités non conformes.
- 90 % d'unités conformes.

Ces proportions d'unités conformes et non conformes sont décrites dans l'USP 1790.

Le kit contient plusieurs exemplaires et plusieurs tailles de chaque défaut afin de pouvoir calculer les probabilités de détection.

Avant de mirer le kit de l'étude de sensibilité, les opérateurs sont sensibilisés à la détection des défauts par le mirage d'un kit d'initiation. Ce kit contient un seul exemplaire de chaque type de défaut, de taille/mesure maximale, afin de se familiariser au mirage des défauts à rechercher.

La constitution du kit d'initiation et du kit de sensibilité est réalisé, par la personne encadrant l'étude de sensibilité, en mélangeant les unités conformes et non conformes.

f) Cadence de mirage

Comme indiqué dans la première partie de cette thèse, le mirage manuel est réalisé à une cadence d'environ 1 unité pour 10 secondes : 5 secondes sur fond noir et 5 secondes sur fond blanc. Une tolérance statistique peut être appliquée sur le temps de mirage pour la détection d'un défaut grossier en moins de 10 secondes par exemple.

Les temps de mirage de chaque passage et de chaque opérateur mirant le kit de l'étude de sensibilité sont enregistrés.

La durée totale de mirage doit être comprise entre les temps de mirage maximal et minimal. En cas contraire et en absence de justificatif, le passage est invalidé.

g) Déroulement de l'étude de sensibilité

Avant de dérouler l'exercice de qualification, il est nécessaire de vérifier que les opérateurs habilités au mirage manuel aient leur habilitation ainsi que leur contrôle visuel à jour.

Un protocole d'essai détaillant la méthode et le déroulement de l'étude de sensibilité leur est présenté. Celui-ci n'informe pas du nombre et des caractéristiques des défauts, ni du numéro des unités conformes et non conformes, afin d'éviter d'influencer les résultats.

Une fois la prise de connaissance du protocole d'essai signé, chaque opérateur mire en premier lieu le kit d'initiation puis le kit de sensibilité, jusqu'à 5 fois maximum.

Un même opérateur ne peut mirer le kit de sensibilité qu'une fois par jour.

Les opérateurs impliqués sont répartis sur les différentes équipes (matin, après-midi et/ou soir) afin de mimer la production de routine.

Le mirage manuel du kit de sensibilité est réalisé en statique sur une table de mirage avec un fond noir et un fond blanc. Celle-ci est équipée d'une lampe dont l'intensité lumineuse est comprise entre 2000 et 3750 Lux, sans loupe, selon les Pharmacopées Européenne (EU) et Américaine (USP). Un contrôle de l'intensité lumineuse de la table de mirage est effectué au début et à la fin de chaque passage du kit.

La durée du mirage doit être de maximum 1 heure avant une pause de minimum 5 minutes consécutives.

A la fin de chaque passage, réalisé par un opérateur, les résultats des inspections sont tracés puis enregistrés. Une tolérance de 5% de faux rejets pour les unités conformes est acceptée. Au-delà de 5%, le passage est invalidé.

En cas de casse au cours d'un passage du kit, le mirage est suspendu le temps de remplacer l'unité impactée par une unité équivalente. Ce remplacement est vérifié par un opérateur habilité au mirage manuel.

Après chaque passage du kit, l'opérateur réalise une réconciliation des unités et reconstitue le kit de sensibilité comme initialement. Cette opération est vérifiée par la personne encadrant l'étude.

h) Traitement des résultats de l'étude de sensibilité

Les données de l'étude de sensibilité permettent de calculer :

- La probabilité de détection (ou Probability Of Detection : **POD**) individuelle de chaque unité présentant un défaut.
- L'efficacité de la zone de rejet (ou Reject Zone Efficiency : **RZE**) des unités non conformes.
- Le taux de faux rejet (ou False Reject Rate : **FRR**) des unités conformes rejetées par le mirage manuel.

i. Probabilité de détection

La probabilité de détection (ou **Probability Of Detection** : **POD**) individuelle de chaque unité présentant un défaut est calculée selon la formule suivante :

$$POD(\%) = \frac{\text{Nombre de fois qu'une unité non conforme est éjectée}}{\text{Nombre total d'inspections de l'unité non conforme}} = \frac{n}{N}$$

Avec :

POD = probabilité de détection

n = nombre de fois qu'une unité non conforme (avec un défaut) est éjectée

N = Nombre total d'inspections de l'unité non conforme (30 passages)

Les unités avec défauts ayant une $POD \geq 0,7$ sont considérés comme détectables par les opérateurs. Ils pourront donc être utilisés pour le Knapp test.

ii. Efficacité de la zone de rejet

L'efficacité de la zone de rejet (ou **Reject Zone Efficiency** : **RZE**) est calculée à partir de la moyenne des POD pour chaque type de défaut ou groupe de défauts :

$$RZE (\%)_{\text{pour chaque type de défaut du kit de sensibilité}} = \frac{\text{Somme des POD individuelles des unités éjectées pour ce type de défaut}}{\text{Nombre total d'unités éjectées pour ce type de défaut}}$$

Avec :

- *Somme des POD individuelles des unités éjectées pour ce type de défaut* : somme des POD individuelles des unités avec une $POD \geq 0,7$ à l'issue du mirage manuel d'un type de défaut du kit de sensibilité.

- *Nombre total d'unités éjectées pour ce type de défaut* : nombre d'unités avec une $POD \geq 0,7$ à l'issue du mirage manuel d'un type de défaut du kit de sensibilité.

Exemple de calcul pour RZE :

$$RZE (\%) = \frac{0,7 \times N(0,7) + 0,8 \times N(0,8) + 0,9 \times N(0,9) + 1,0 \times N(1,0)}{\text{Nombre total d'unités éjectées}}$$

iii. Faux rejet

Le taux de faux rejet (ou **False Reject Rate** : **FRR**) des unités conformes éjectées par le mirage manuel du kit de sensibilité est calculé selon la formule suivante :

$$FRR (\%) = \frac{\text{Nombre d'unités conformes éjectées}}{\text{Nombre total d'unités conformes inspectées}}$$

i) Validité de l'étude de sensibilité

Une fois réalisée, l'étude de sensibilité est valable de manière permanente, dans la mesure où aucun nouveau défaut n'est introduit.

Dans le cas contraire, la nécessité de refaire une étude de sensibilité doit être évaluée, au cas par cas, dans le cadre de la revue périodique de l'analyse de risque.

j) Constitution de la défauthèque

La défauthèque, ou bibliothèque de défauts, est un outil essentiel pour une bonne compréhension et maîtrise du procédé de fabrication d'un produit.

Un défaut est défini comme étant une anomalie touchant le produit en lui-même ou son conditionnement. Un défaut mineur peut simplement affecter la présentation cosmétique du produit mais s'il est plus important, majeur ou critique, il peut porter préjudice à la qualité et sécurité du produit.

La défauthèque répertorie et caractérise, de manière précise, l'ensemble des défauts rencontrés lors du procédé de fabrication. Chaque défaut est décrit et classifié selon sa criticité chez le patient. Elle est actualisée à chaque identification d'un nouveau type de défaut (par exemple,

contrôles à réception, déviation qualité ou réclamation client) et est revue à minima une fois par an. La défauthèque doit être exhaustive et représentative de la production de routine.

La défauthèque mirage est utilisée pour la formation du personnel réalisant le mirage manuel mais elle sert aussi pour la fabrication des kits de défauts.

Une fois l'étude de sensibilité terminée, une cartographie de la défauthèque est documentée sous la forme d'un tableau reprenant le numéro de chaque unité avec un défaut, le type de défaut, la taille du défaut ainsi que la POD associée à chaque unité.

Cette défauthèque est utilisée pour la constitution du kit de Knapp test. Les unités non-conformes doivent être contrôlées au préalable par un opérateur habilité au mirage manuel pour vérifier la présence et l'intégrité du défaut.

En résumé, l'étude de sensibilité a permis :

- d'identifier, pour chaque type de défaut à taille variable, la taille à partir de laquelle le défaut est détectable en mirage manuel de référence ;
- d'établir la cartographie des probabilités de détection pour chaque unité avec défaut ;
- de constituer le kit de Knapp test utilisé pour la qualification de performance à partir de cette cartographie.

VI. Le Knapp test

a) Principe de l'étude de Knapp test

La troisième étape de validation d'un procédé de mirage est de réaliser une qualification de performance de détection de l'ensemble des défauts, appelé « Knapp test ». Ce test fait suite à l'étude de sensibilité.

Le « Knapp test » est réalisé selon la méthode *Knapp et Kushner*. Cette méthodologie reconnue compare les probabilités de détection des défauts constatés par l'inspection visuelle manuelle (les résultats de l'étude de sensibilité) aux performances de détection du mirage automatique.

b) Objectifs

L'objectif du Knapp test est de démontrer que le mirage automatique a des performances équivalentes ou meilleures au mirage manuel de référence pour la détection de tous les défauts. Le deuxième objectif est d'établir les critères d'acceptation basés sur le mirage manuel de référence pour l'habilitation périodique des opérateurs et des mireuses électroniques en routine. Le Knapp test sera suivie par un test de validation de performance du procédé mirage avec un lot commercial.

c) Constitution du kit de Knapp test

Le kit de Knapp test est composé de la façon suivante :

- 30% d'unités non conformes.
- 70 % d'unités conformes.

Une unité non conforme est représentative d'un type de défaut. Dans le kit de Knapp test, les défauts doivent être représentatifs au maximum de tous les types et de toutes les tailles de défauts connues par l'étude de sensibilité (dont la $POD \geq 0,7$), et leur positionnement doit être aléatoire et réparti parmi les unités conformes.

Les défauts utilisés dans le cadre du protocole de Knapp test sont idéalement récupérés sur des lots produits. Quand cela n'est pas possible, les défauts sont créés de façon le plus proche possibles des réels défauts de production (taille, couleur, matériau...).

Les défauts du kit de l'étude de sensibilité ayant les caractéristiques requises peuvent être intégrés au kit de Knapp test.

L'ensemble des unités conformes et non conformes est validé par un opérateur habilité au mirage manuel avant leur intégration dans le kit de Knapp test.

d) Déroulement du Knapp test

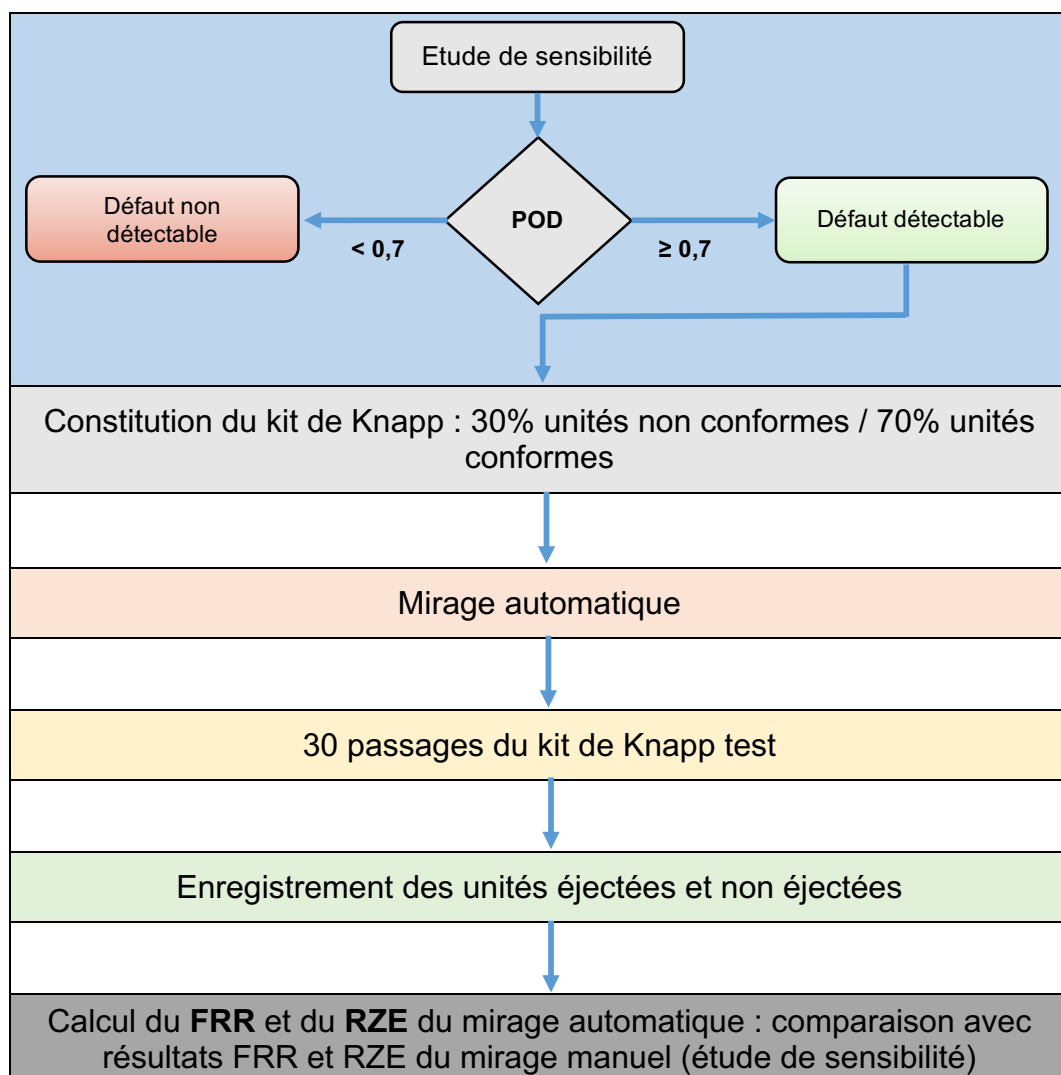
Une fois le kit de Knapp test créé, les unités sont mirées à 100% en mirage automatique.

Le nombre de passages du kit de Knapp test en mirage automatique est de 30 afin d'être statistiquement comparable au mirage manuel de référence.

Un rapport de test, avec la détection ou non du défaut par la mireuse électronique, est édité à la fin de chaque passage sur la mireuse électronique.

Ainsi, on compare les performances de détection des défauts entre le mirage manuel de référence (résultats de l'étude de sensibilité) et le mirage automatique (résultats du Knapp test sur la mireuse électronique).

Figure 8 : Déroulement du Knapp test



e) Traitement des résultats

À l'issue des 30 passages du kit de Knapp test sur la mireuse électronique, on calcule les indicateurs **RZE** et **FRR** que l'on compare aux indicateurs du mirage manuel de référence.

❖ L'indicateur d'efficacité du procédé (RZE) :

Pour le mirage manuel de référence :

$$RZE_m (\%) = \frac{\text{Somme des POD individuelles des unités éjectées}}{\text{Nombre total d'unités éjectées}}$$

Avec :

- *Somme des POD individuelles des unités éjectées* : somme des POD individuelles des unités avec une $POD \geq 0,7$ à l'issue du mirage manuel du kit de sensibilité.
- *Nombre total d'unités éjectées* : nombre d'unités avec une $POD \geq 0,7$ à l'issue du mirage manuel du kit de sensibilité.

Pour le mirage automatique :

$$RZE_a (\%) = \frac{\text{Somme de chaque POD des unités éjectées}}{\text{Nombre total d'unités éjectées}}$$

Avec :

- *Somme de chaque POD des unités éjectées* : somme de chaque POD des unités (issues de l'étude de sensibilité avec une $POD \geq 0,7$) éjectées après passage du kit de Knapp test sur la mireuse électronique.
- *Nombre total d'unités éjectées* : nombre d'unités avec une $POD \geq 0,7$ à l'issue du mirage manuel du kit de sensibilité.

Le nombre total d'unités éjectées reste le même pour le calcul du RZE du mirage manuel de référence et pour le mirage automatique.

Exemple de calcul pour RZE_a :

$$RZE_a (\%) = \frac{0,1x N(0,1) + 0,2x N(0,2) + 0,3x N(0,3) + 0,4x N(0,4) + 0,5x N(0,5) + 0,6x N(0,6) + 0,7x N(0,7) + 0,8x N(0,8) + 0,9x N(0,9) + 1,0x N(1,0)}{\text{Nombre total d'unités éjectées avec une } POD \geq 0,7 \text{ à l'issue du mirage manuel du kit de sensibilité}}$$

❖ Le taux de faux rejet (FRR) :

Pour le mirage manuel de référence :

$$FRR_m(\%) = \frac{\text{Nombre d'unités conformes éjectées}}{\text{Nombre total d'unités conformes inspectées}}$$

Avec :

- *Nombre d'unités conformes éjectées* : nombre d'unités conformes éjectées par les opérateurs habilités au mirage manuel après mirage du kit de sensibilité.
- *Nombre total d'unités conformes inspections éjectées* : nombre d'unités conformes du kit de sensibilité inspectées par les opérateurs habilités au mirage manuel.

Pour le mirage automatique :

$$FRR_a(\%) = \frac{\text{Nombre d'unités conformes éjectées}}{\text{Nombre total d'unités conformes inspectées}}$$

Avec :

- *Nombre d'unités conformes éjectées* : nombre d'unités conformes éjectées par la mireuse électronique après mirage du kit de Knapp test.
- *Nombre total d'unités conformes inspections éjectées* : nombre d'unités conformes du kit de Knapp test inspectées par la mireuse électronique.

Les RZE_m et FRR_m seront utilisés pour les procédés d'habilitation des opérateurs au mirage manuel et de requalification périodique des mireuses automatiques.

f) Critères d'acceptation

Le mirage automatique est défini comme étant au moins aussi performant que le mirage manuel de référence si les deux critères suivants sont remplis :

- $RZE_a \geq RZE_m$
- $FRR_a \leq FFR_m \leq 5\%$

Dans le cas où $RZE_a < RZE_m$ et/ou $FRR_a > FFR_m$ une investigation est réalisée afin de statuer sur l'équivalence des méthodes de mirage.

VII. Habilitation au mirage manuel

Les opérateurs, participant aux activités de mirage manuel en routine, doivent être habilités à détecter visuellement l'ensemble des défauts définis précédemment. Cette étape s'effectue en parallèle de la qualification de performance des défauts en mirage automatique (cf. Annexe 1).

Le kit d'habilitation au mirage manuel est composé du kit de Knapp test Machine et d'un kit complémentaire. Ce kit complémentaire contient la même proportion d'unités conformes et non conformes (70%/30%) que le kit de Knapp test. Les unités non conformes du kit complémentaire sont les défauts pour lesquels la mireuse électronique n'est pas qualifiée (par exemple, la coloration de la solution).

Ainsi, ce kit complémentaire associé à son kit de Knapp test Machine respectif permet l'habilitation au mirage manuel du produit correspondant.

a) Habilitation initiale

L'habilitation initiale au mirage manuel se déroule en plusieurs étapes :

- Introduction à la méthode générale d'inspection visuelle.
- Description des défauts typiques corroborés par des photos et des défauts réels collectés dans la défauthèque mirage.
- Introduction aux catégories de défauts et aux valeurs NQA associées.
- Démonstration de la méthode d'inspection visuelle par le formateur.
- Réalisation d'un examen visuel médical.
- Passage du kit d'habilitation avec succès trois fois.

La validité du passage du kit d'habilitation repose sur la performance de détection des défauts : le niveau de détection attendu pour chaque catégorie de défaut (critique, majeur et mineur) est évalué en comparant l'efficacité de détection des unités de chaque catégorie de défaut avec celle du mirage manuel de référence.

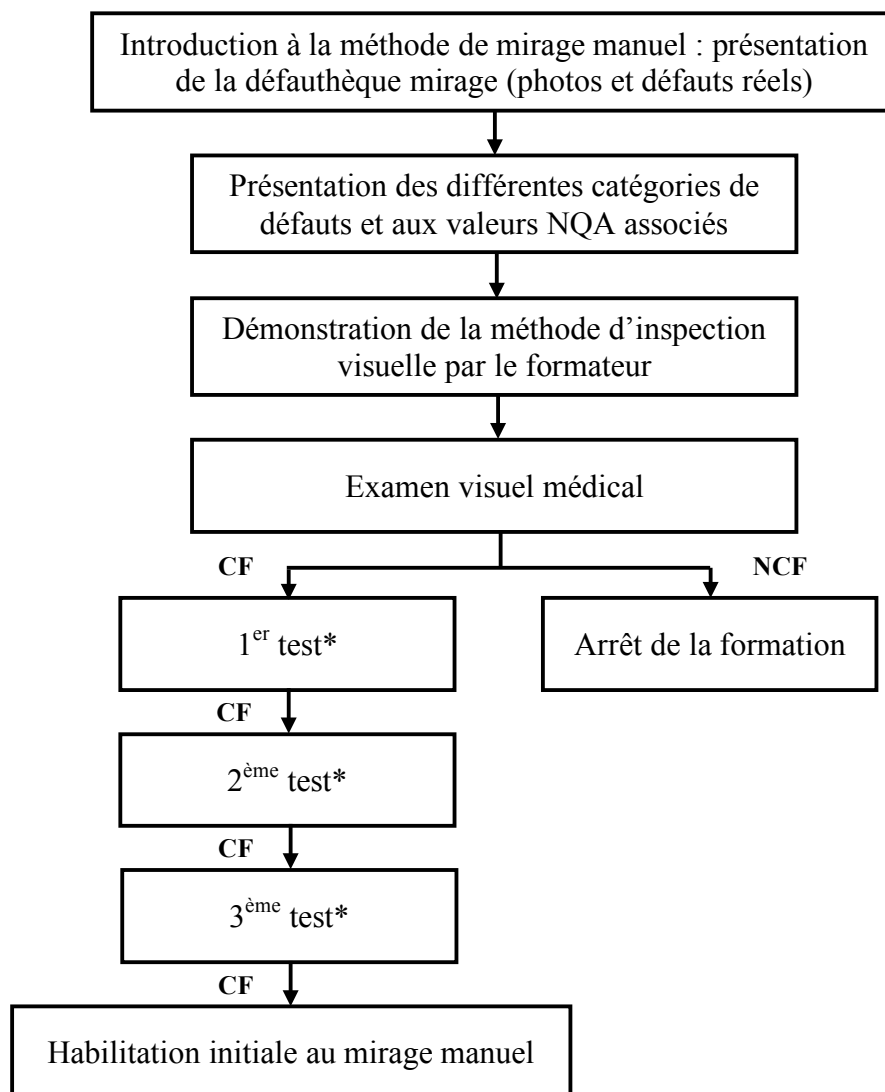
L'habilitation au mirage manuel doit prendre en compte la fatigue visuelle de l'opérateur.

Ainsi, les tests sont effectués en fin de la période de travail de l'opérateur.

Si un test n'est pas réussi, une investigation est réalisée. Les défauts non détectés par l'opérateur sont revus en présence du formateur et une re-sensibilisation à la méthode de mirage manuel est effectuée.

Après deux tests consécutifs non réussis, un examen visuel médical est réalisé si le dernier examen visuel date de plus de trois mois.

Figure 9 : Récapitulatif des étapes en vue de l'habilitation au mirage manuel



***Si un test est non conforme (NCF) :** investigation, revue des défauts non détectés en présence du formateur et re-sensibilisation à la méthodologie d'inspection visuelle.

Le kit d'habilitation au mirage manuel est contrôlé périodiquement par un opérateur habilité afin de :

- Vérifier la présence du défaut attendu sur les unités non conformes (défauts intègres et visibles). Dans le cas où les défauts sont dégradés et/ou plus visibles, les unités concernées sont remplacées par des unités présentant des défauts similaires.

- Vérifier l'absence de défaut sur les unités conformes. Dans le cas où les unités conformes sont dégradées, les unités concernées sont remplacées après vérification des unités conformes de remplacement.

b) Réhabilitation

Les opérateurs sont réhabilités au moins une fois par an. La réhabilitation au mirage manuel comprend un examen visuel médical et un passage du kit d'habilitation. En effet, un seul passage réussi suffit pour être requalifié.

Une réhabilitation anticipée est nécessaire :

- En cas d'absence prolongée de l'opérateur supérieure à six mois.
- En cas de non pratique du mirage manuel pendant une période prolongée (par exemple, trois mois).
- En cas de changement de process, de technique ou de modification réglementaire.
- En cas d'écart lors de l'examen visuel médical ou de changement de verres correcteurs.
- En cas d'écart observé lors de l'inspection de routine.
- En cas de déviation récurrente.

Si l'opérateur échoue au test de réhabilitation, une investigation est menée pour identifier la cause fondamentale et un examen visuel médical peut être nécessaire. Une fois ce processus terminé, l'opérateur peut tenter de réaliser une nouvelle fois le test d'habilitation.

L'ensemble des résultats des tests d'habilitation sont archivés.

VIII. La validation de performance du procédé mirage

a) Principe

La dernière étape de validation d'un procédé mirage est de réaliser une validation de performance du procédé. Cet exercice de validation fait suite au Knapp test sur mireuse électronique. Le Knapp test a permis de démontrer que le mirage automatique est au moins aussi performant que le mirage manuel de référence pour la détection de tous les défauts et d'établir les critères d'acceptation basés sur le mirage manuel de référence (RZE et FRR) pour l'évaluation périodique de performance de la mireuse électronique en routine.

La validation de performance consiste à mirer un lot de taille industrielle selon le procédé de routine et à contrôler la qualité des unités mirées par :

- Un contrôle statistique après mirage à un niveau de qualité acceptable (NQA) augmenté par rapport à celui envisagé pour la routine,
- Le suivi des contrôles qualité (IPC ou contrôle libératoire) effectués en routine au stade mirage.

b) Objectifs

L'objectif de la performance du procédé mirage est de démontrer que le procédé mirage de routine déroulé sur un lot de produits de taille industrielle, contenant des défauts « naturels », permet de délivrer de façon reproductible un produit conforme aux spécifications définies (NQA).

c) Déroulement de la validation de performance

La validation de performance du procédé mirage doit se dérouler selon le procédé mirage classique de routine décrit dans la partie 1 (§ III.b.iii).

i. Etapes préliminaires

Avant démarrage de la validation de performance du procédé sur la mireuse électronique, les étapes préliminaires suivantes sont effectuées :

- Un vide de ligne complet ainsi qu'une vérification des points critiques de la ligne de mirage automatique sont réalisés par un opérateur habilité au fonctionnement de la mireuse électronique.

- Une vérification de la validité du nettoyage mensuel de la ligne mirage est contrôlée.
- Les opérations de lancement, avec le chargement de la recette qualifiée lors du Knapp test ainsi que le test de bon fonctionnement de la mireuse électronique, sont exécutées.

L'ensemble de ces étapes doit être conforme avant de démarrer le lancement du lot.

ii. Conduite de qualification

Les opérateurs, participant au mirage du lot désigné pour la validation de performance du procédé, doivent être habilités au fonctionnement de la mireuse électronique.

Les mêmes opérations qu'en production de routine sont appliquées par les opérateurs.

iii. Contrôles au cours du mirage du lot

Au cours du mirage du lot, des contrôles qualité sont effectués, comme le suivi des taux de rejets particuliers et cosmétiques afin de s'assurer que ces taux ne dépassent pas les seuils d'alarme ou d'alerte.

Un suivi des interventions de maintenance sur la mireuse électronique est également effectué dans le but de contrôler qu'il n'y ait pas d'intervention sur les caméras pouvant modifier les paramètres qualifiés.

iv. Contrôles après mirage du lot

Le contrôle qualité des unités mirées du lot désigné pour la qualification de performance du procédé mirage est effectué par :

- Un contrôle statistique après mirage à un niveau de qualité acceptable (NQA) renforcé de niveau 3 par rapport à celui envisagé pour la routine selon la norme ISO 2859-1 : « Règles d'échantillonnage pour les contrôles par attributs – Partie 1 : Procédures d'échantillonnage pour les contrôles lot par lot, indexés d'après le niveau de qualité acceptable (NQA). »
- Un contrôle de la qualité de la solution par la totalité des analyses libératoires concernant la solution.

Après avoir décrit le déroulement général de la qualification et la validation d'un procédé mirage automatique et manuel, la partie suivante sera consacrée à son application au sein d'un service mirage d'ampoules injectables dans une industrie pharmaceutique.

Troisième partie

**Application au sein d'un service mirage d'ampoules injectables
d'une industrie pharmaceutique.**

La stratégie de qualification et validation d'un procédé mirage décrite dans la partie précédente a été développée dans un service mirage d'ampoules injectables d'une industrie pharmaceutique. Dans cette partie sera expliquée l'application de la stratégie, en abordant tout d'abord les spécificités du mirage d'ampoules injectables puis les différentes étapes de qualification et validation de ce procédé mirage.

I. Les ampoules injectables

a) Généralités

Certains médicaments injectables (anticoagulant, antiarythmique...) sont contenus dans des ampoules en verre dont on casse une extrémité. Ces ampoules injectables sont principalement de type « bouteille » et fabriquées dans une verrerie spécialisée. Elles sont livrées vides, à col ouvert, au laboratoire pharmaceutique. Celui-ci se charge de les remplir avec la solution du produit puis de les sceller.

Figure 10 : Différents types d'ampoules vides à col ouvert



b) L'ampoule injectable de type « bouteille »

L'ampoule injectable « bouteille » schématisée ci-dessous permet de visualiser les éléments la composant :

- La tête : partie haute de l'ampoule scellée lors du remplissage.
- L'OPC (One Point Cut) : système d'ouverture de l'ampoule à partir d'un seul point.

- L'anneau (si nécessaire) : permet de distinguer les différents produits avec le même format d'ampoule.
- L'étranglement : zone de diamètre inférieur qui relie la tête et le corps de l'ampoule. L'ampoule s'ouvre à cet endroit au moment de son utilisation.
- Le corps : partie basse de l'ampoule de forme cylindrique contenant la solution.
- Le fond : de forme plate à légèrement bombé vers l'intérieur permettant le maintien de l'ampoule en position droite.

Figure 11 : Ampoule injectable de type « bouteille »

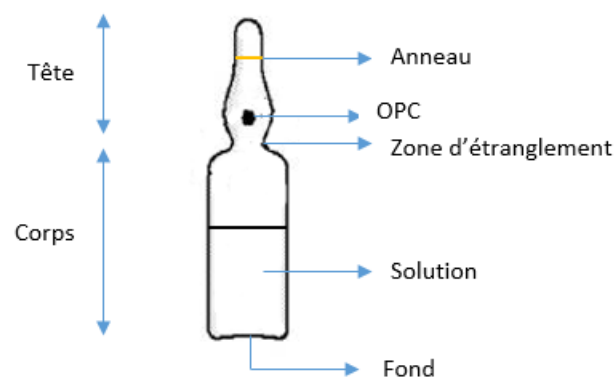
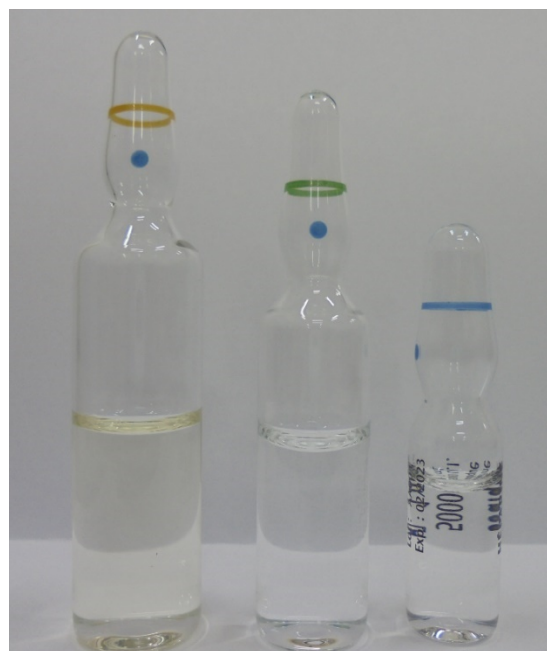


Figure 12 : Différents types d'ampoules remplies et scellées



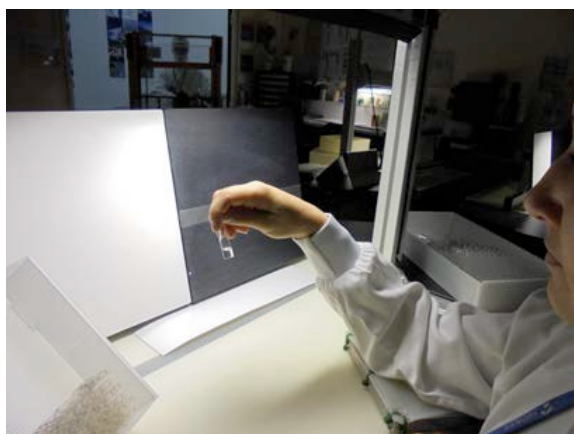
II. Le mirage manuel des ampoules injectables

Conformément à la Pharmacopée Européenne, le mirage par inspection visuelle manuelle est la méthode de mirage de référence. L'environnement d'inspection, le poste d'observation, l'intensité lumineuse et le temps de mirage sont décrits dans la partie 1 (§ III.b.i).

Les étapes du mode opératoire du mirage manuel d'une ampoule injectable sont énumérées ci-dessous :

- L'opérateur, installé à son poste d'observation, commence par prendre une ampoule dans la boîte contenant les ampoules à mirer.
- Il positionne l'ampoule devant lui en tenant l'ampoule par le corps. Si nécessaire il essuie la tête de l'ampoule avec des gants en coton ou avec un chiffon humide.
- Il contrôle, sur fond noir puis sur fond blanc, la conformité de la tête de l'ampoule (absence de tête déformée, anneau conforme, présence de l'OPC...) en faisant tourner doucement l'ampoule entre le pouce et l'index.
- Puis, il prend l'ampoule par la tête et la positionne devant lui face au fond noir puis au fond blanc afin d'inspecter le corps de l'ampoule (vérification du niveau de remplissage, de la sérigraphie conforme...).
- Il pivote l'ampoule vers lui de manière à vérifier le fond de l'ampoule.
- L'opérateur tient ensuite l'ampoule par la tête, et par une rotation vigoureuse du poignet, crée un mouvement circulaire de la solution permettant de détecter les particules. Cette opération s'effectue également sur fond noir puis sur fond blanc.
- Les ampoules présentant un défaut sont placées dans le contenant des ampoules mirées avec défauts.
- Les ampoules mirées conformes sont déposées dans le contenant des ampoules mirées.
- Une fois le mirage terminé, l'opérateur retranscrit les résultats de l'inspection puis vérifie que le poste d'observation ne contient plus aucune ampoule.

Figure 13 : Opératrice habilitée en cours de mirage manuel



III. Le mirage automatique des ampoules injectables

Le mirage automatique des ampoules injectables est détaillé ci-dessous avec une mireuse électronique de type EISAI®.

Figure 14 : Vue générale d'une mireuse électronique EISAI®



a) Description de la mireuse électronique EISAI®

La mireuse électronique EISAI® est conçue pour détecter les défauts suivants dans les ampoules de verre :

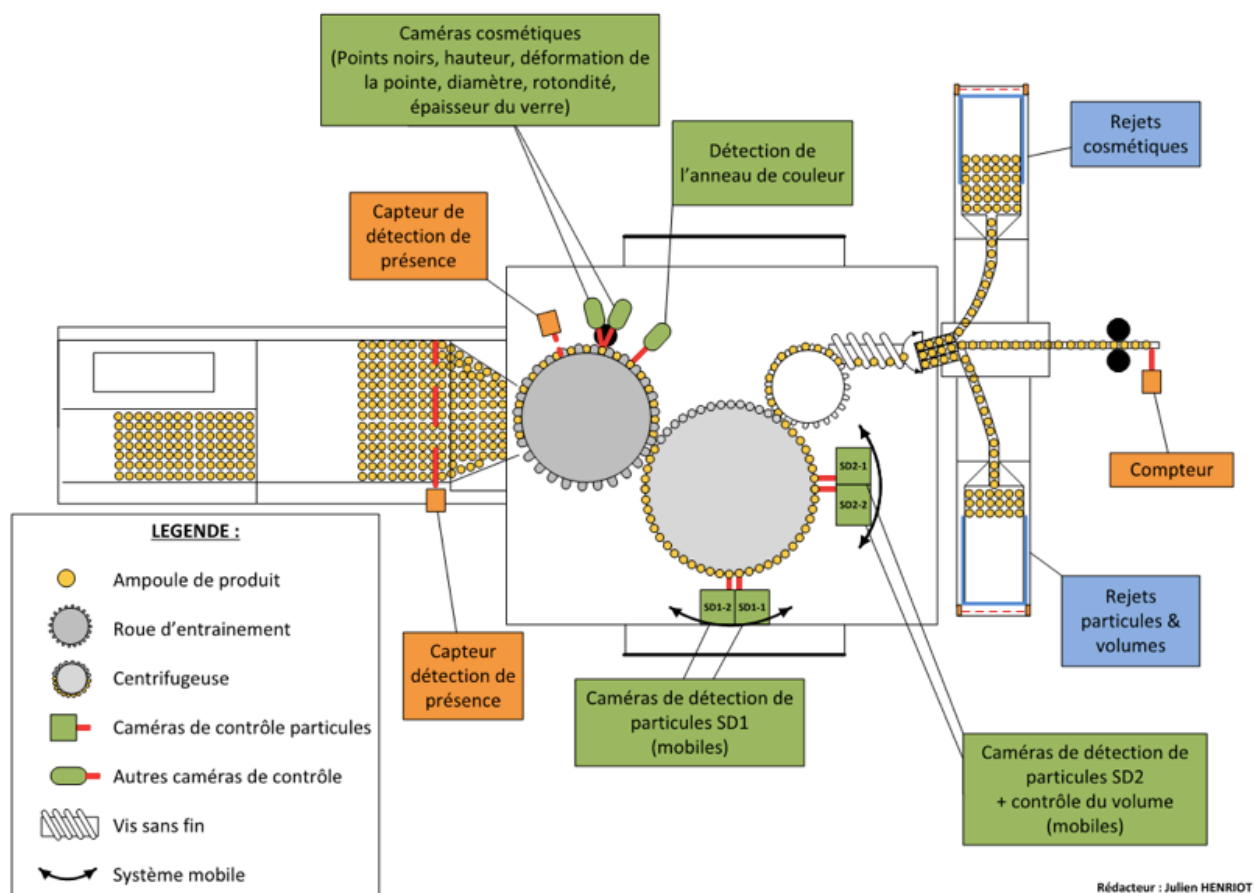
- Au niveau de la tête de l'ampoule : les déformations ou malformations (tête ballon, tête plate, tête pic), la présence de points noirs dans la tête, la différence d'hauteur d'ampoule, l'absence de l'OPC et la non-conformité de l'anneau de couleur.
- Au niveau de la solution : les impuretés et les particules étrangères présentes dans la solution et le mauvais niveau de remplissage.

La machine automatique est équipée d'une tourelle principale et secondaire :

- Au niveau de la tourelle principale, deux blocs de caméras mobiles sont séparés à 90°. Ces deux caméras fonctionnent séparément l'une de l'autre pour une double vérification de l'ampoule. Elles permettent de détecter les particules en solution. Au niveau de la seconde station d'inspection, le niveau de remplissage est contrôlé en même temps. Les deux dispositifs d'éclairage sont situés dans la partie inférieure de la machine.

- Au niveau de la tourelle secondaire, trois blocs de caméras sont fixés. Ces caméras permettent de détecter les défauts cosmétiques, tels que les défauts au niveau de la tête de l'ampoule et la conformité de l'anneau de couleur.

Figure 15 : Schéma d'une mireuse électronique EISAI® d'ampoules injectables



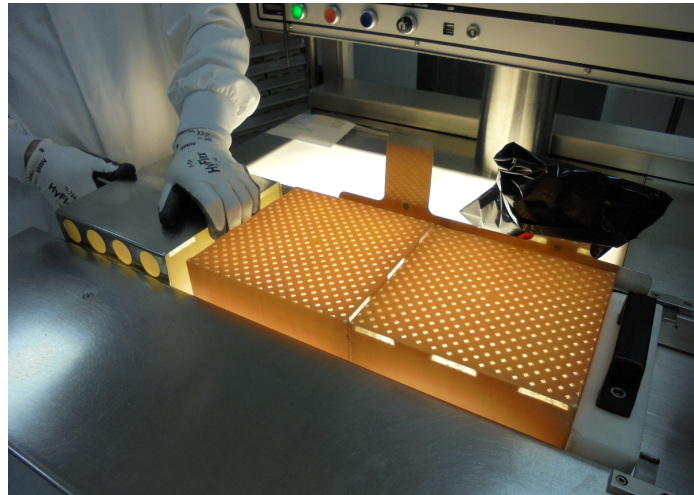
Chaque caméra inspecte une ampoule par une ampoule avec des vis sans fin et un frein. Le moment de l'immobilisation devant la caméra est variable et peut être adapté selon la viscosité du produit.

Une fois les ampoules passées devant les caméras, elles sont transportées par une roue en étoile et par une vis transporteuse de sortie vers l'aiguillage d'évacuation. Les ampoules sont distribuées vers les goulottes des « rejets particules et volume », des « rejets cosmétiques » ou des ampoules conformes en fonction du résultat de l'inspection.

b) Principe de fonctionnement de la mireuse électronique EISAI®

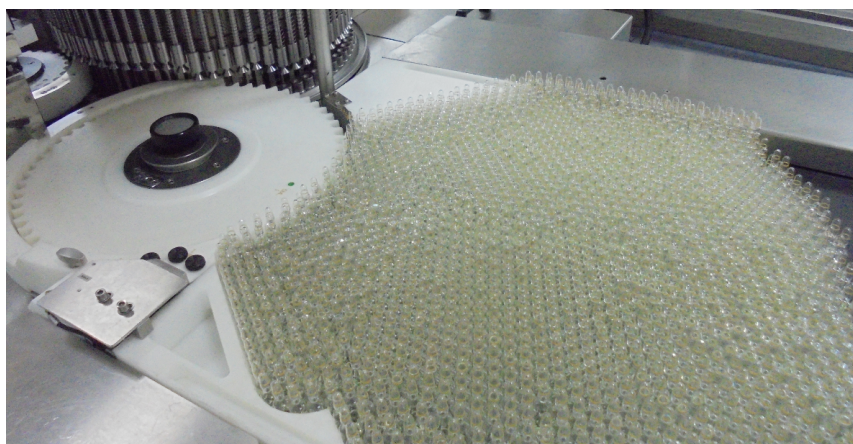
Les ampoules scellées, issues de l'étape précédente du remplissage, sont dans les cristallisoirs d'approvisionnement la tête vers le bas. L'opérateur effectue une rotation manuelle du cristallisoir afin que les ampoules se retrouvent avec la tête vers le haut. Ce retournement de cristallisoir doit s'effectuer délicatement afin de ne pas créer de bulles dans la solution.

Figure 16 : Ampoules scellées dans les cristallisoirs d'approvisionnement



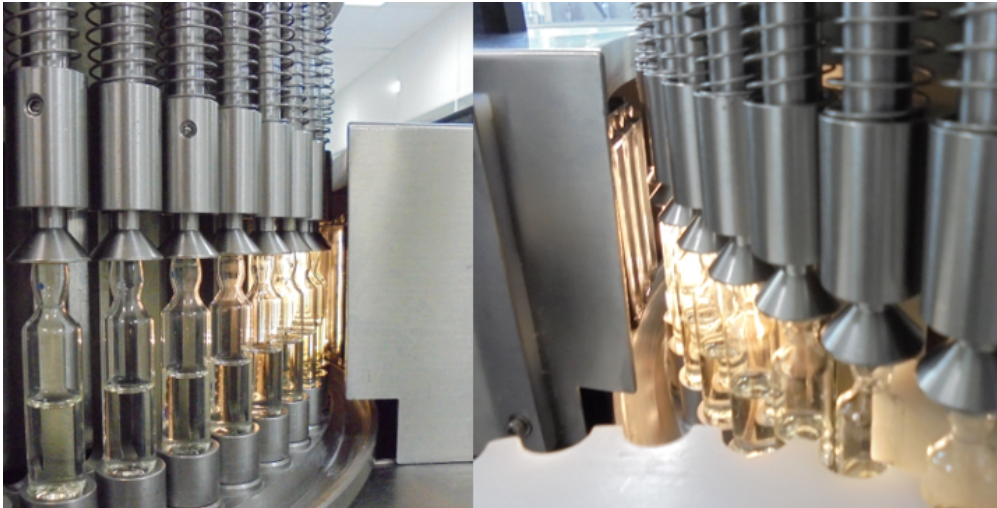
Les ampoules sont ensuite placées sur le tapis d'alimentation de la mireuse électronique. Ce tapis transporte les ampoules vers une roue d'entraînement qui les insère séparément dans les pinces du tambour de transport. Les ampoules sont tenues individuellement dans les pinces et passent devant les différentes caméras.

Figure 17 : Ampoules sur le tapis d'alimentation de la mireuse électronique



Toute unité, dans laquelle la présence d'un défaut particulière ou cosmétique est détectée par au moins une caméra, est éjectée par la mireuse électronique. Une seule détection suffit pour rejeter l'ampoule.

Figure 18 : Ampoules en cours d'inspection sur la mireuse électronique



La probabilité de détection des défauts peut être affectée par la quantité de solution, la viscosité du produit, le diamètre et la hauteur de l'ampoule. Tous ces paramètres nécessitent des réglages appropriés au produit. Ainsi, les valeurs de vitesse de pré-rotation, de rotation, de temps de freinage, de lumière et de sensibilité doivent être déterminées pour chaque produit.

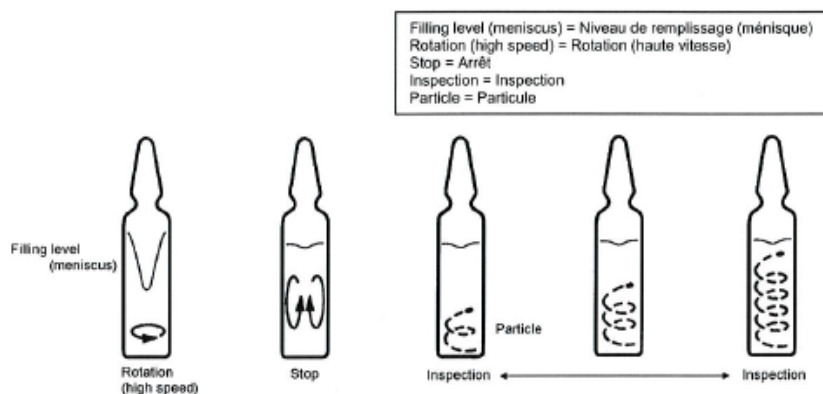
D'autre part, les réglages des mireuses électroniques ne peuvent éviter l'éjection de faux rejets (par exemple, la présence de bulles dans la solution). Dans ce cas, le remirage des rejets peut être envisagé sous certaines conditions (cf. partie 1 § III.b.iii).

c) Détection des particules en solution

L'analyse particulaire est effectuée par rotation de l'ampoule, provoquant ainsi une agitation tourbillonnante du liquide. Le freinage brusque qui suit engendre des turbulences du liquide mettant en mouvement les particules même les plus lourdes.

La séquence de mouvement des particules dans la solution d'une ampoule injectable en cours d'inspection est illustrée par le schéma ci-dessous.

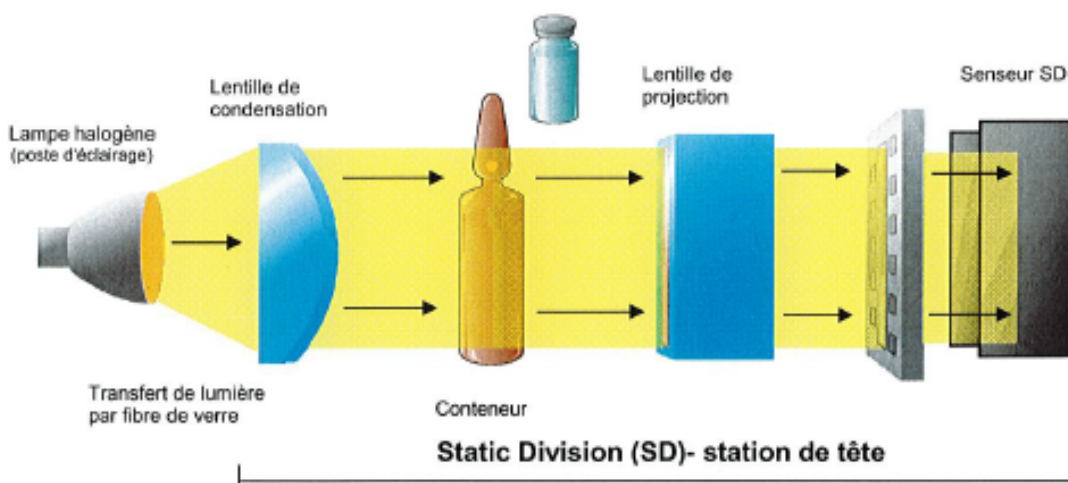
Figure 19 : Principe de rotation d'une ampoule injectable en cours d'inspection



L'inspection particulière se fait à partir de caméras SD (Division Statique) qui se basent sur des photodiodes utilisées comme des capteurs de lumière. La lumière passe à travers l'ampoule via un faisceau de fibres optiques et de lentilles électrostatiques. Celle-ci est ensuite projetée sur des diodes photosensibles, disposées verticalement, qui convertissent l'amplitude de lumière en niveau de tension. Toute particule présente dans la solution va rester en mouvement lorsque l'ampoule est présentée devant la caméra d'inspection visuelle. Ainsi, la particule projette une ombre sur une ou plusieurs photodiodes des capteurs SD et provoque l'entrée de différentes quantités de lumière dans l'objectif. Il en résulte une fluctuation du voltage des diodes, qui est détectée et évaluée.

Cette fluctuation, permet à la caméra, de faire la distinction entre une matière sous forme de particules bougeant dans la solution et les images statiques comme la sérigraphie sur le corps de l'ampoule.

Figure 20 : Schéma de la technologie des caméras SD



En revanche avec ce type de mireuse électronique, il n'est pas possible de détecter correctement les particules si :

- Les particules ne sont pas en mouvement (par exemple, collées à la paroi du verre).
- Les particules restent à la surface du liquide dans la zone du ménisque pendant le temps d'inspection car le ménisque du liquide projette sa propre ombre sur les photodiodes.
- La solution contient des bulles d'air car celles-ci peuvent faire varier la quantité de lumière entrant dans les photodiodes. Ces variations déclenchent des signaux de défaut pendant la période d'inspection et créent du faux rejet.

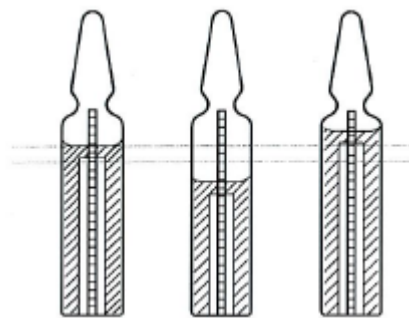
- Le récipient n'est pas transparent car l'opacité des récipients affecte la probabilité de détection. Ainsi, pour les contenants en verre coloré, il est nécessaire d'augmenter la sensibilité de détection.

d) Vérification du niveau de remplissage

Pour mesurer le niveau de remplissage, le même principe que pour la détection de particules est utilisé puisque le niveau de remplissage crée également une zone d'ombre. L'ampoule est correctement remplie lorsque l'ombre de son ménisque se trouve à l'intérieur de la zone de niveau de remplissage.

En revanche, l'ampoule trop ou pas assez remplie génère une ombre de ménisque en dehors de la zone de niveau de remplissage et sera alors rejetée par la mireuse électronique.

Figure 21 : Principe de détection du niveau de remplissage d'une ampoule injectable

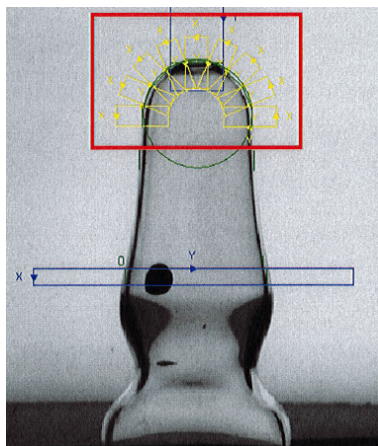


Le niveau de remplissage peut ne pas être correctement détecté lorsque la solution de l'ampoule est de couleur sombre (par exemple : trouble de la solution) et affecte le passage de la lumière à travers l'ampoule.

e) Détection des défauts cosmétiques

L'inspection cosmétique se base sur un ensemble de technologies comprenant des caméras, des sources stables de lumière, des modules de processeur d'image et un logiciel de traitement d'image. Pendant la phase de contrôle, les caméras équipées de capteurs détectent les défauts qui ont préalablement été définis par les programmes de vision de la machine.

Figure 22 : Contrôle de la déformation de la tête d'ampoule



La mireuse électronique EISAI® possède deux caméras complémentaires contrôlant l'absence de points noirs au niveau de la tête de l'ampoule, la hauteur d'ampoule fixe ainsi que les défauts « têtes déformées ou mal formées ». Une caméra spécifique contrôle les anneaux de couleur.

Figure 23 : Ampoules avec le défaut « point noir » au niveau de la tête

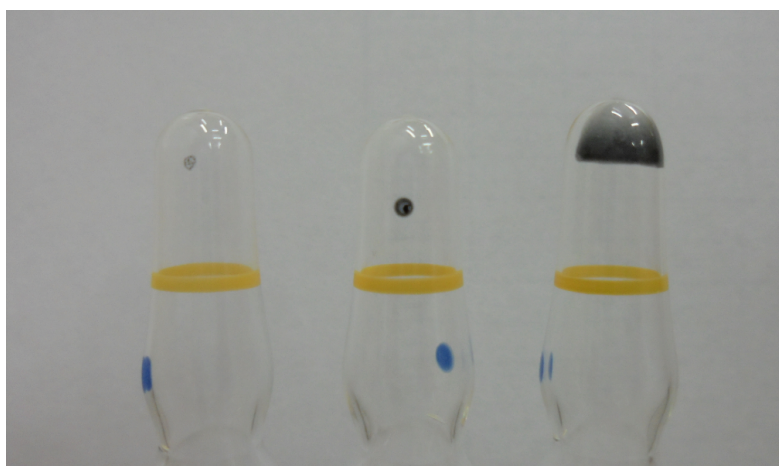
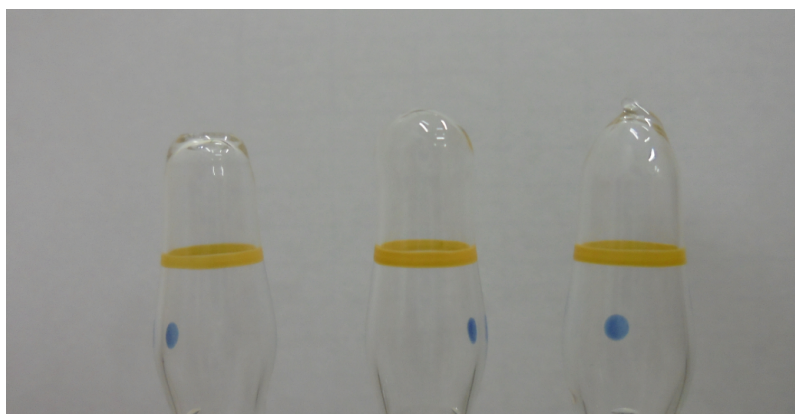


Figure 24 : Ampoules avec le défaut « tête déformée ou mal formée »



IV. Application de la stratégie de qualification et validation d'un procédé mirage aux ampoules injectables

a) Réalisation d'une analyse de risque de type AMDEC

Dans le cadre de la qualification et validation du procédé mirage d'ampoules injectables, une AMDEC (Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité) est réalisée pour chaque produit fabriqué sur le site pharmaceutique afin de définir les défauts à rechercher sur ces ampoules lors de l'étape de mirage.

Cette AMDEC a pour premier objectif de recenser des défauts qui peuvent être générés sur l'ensemble des étapes de production avant la libération du lot. Ces défauts peuvent provenir des composants fournis par les fournisseurs et des étapes de préparation, de remplissage, de mirage, d'étiquetage, de conditionnement ou encore de stockage.

Le second objectif de cette analyse de risque est la classification de tous les défauts qui ont été répertoriés précédemment.

Le troisième objectif est de déterminer un Niveau de Qualité Acceptable (NQA) à chaque défaut qui leur sera associé lors du contrôle statistique.

Enfin, l'AMDEC permet d'évaluer le risque associé à un défaut pour déterminer si nécessaire les actions à mettre en place.

Pour réaliser cette AMDEC, une équipe projet est créée. Elle est composée des responsables Assurance Qualité Produit, Production Injectable, Qualification, Maintenance et du chef de projet Mirage. Le groupe de travail réalise l'analyse de risque selon la méthode décrite dans la partie 2 § IV.b.

i. Recherche des défaillances

Tout d'abord, un brainstorming est réalisé afin de déterminer les risques liés au procédé de fabrication des unités à mirer :

- Les défauts « composants » pouvant être générés par le fournisseur,
- Les défauts « procédé » pouvant être générés par les procédés de préparation, de répartition, de mirage, d'étiquetage, de conditionnement et de stockage.
- Les défauts pouvant être apportés par l'environnement,
- Les défauts « produit ».

ii. Notation des défauts

Pour chaque critère (sévérité, occurrence, détectabilité), plusieurs niveaux différents sont établis selon le principe décrit dans la partie 2 § IV.c. et permettent de noter la criticité de chaque défaut.

➤ Sévérité

La sévérité patient et/ou professionnel de santé est définie selon une grille qualitative classant le risque patient et/ou professionnel de santé à 1, 3, 5 ou 10 selon un impact croissant. Tous les défauts pouvant mettre en péril la stérilité du produit sont classés avec un niveau de sévérité critique. La classification est basée sur le tableau ci-dessous :

Tableau 5 : Grille de cotation de la sévérité patient et/ou professionnel de santé

Cotation	Impact patient et/ou professionnel de santé	Classification
1	Défaut sans impact sur la performance du produit. Absence de risque pour le patient et/ou le professionnel de santé. Absence de modification de l'aspect de l'ampoule pouvant entraîner une suspicion du patient et/ou du professionnel de santé. L'utilisation du produit n'est pas affectée. → Pas d'impact potentiel sur la santé du patient et/ou du professionnel de santé.	Acceptable (Acc)
3	La performance du produit est réduite. Le patient et/ou le professionnel de santé peut ressentir des effets tolérables, sans impact significatif sur sa santé et sa sécurité. L'utilisation du produit peut être faiblement impactée. → Faible impact sur la santé du patient et/ou du professionnel de santé.	Mineur (III)
5	La performance du produit est réduite au point de diminuer son efficacité ou sa capacité à respecter l'utilisation prévue. Certains risques concernant la santé et la sécurité du patient et/ou du professionnel de santé existent, et peuvent entraîner une conséquence grave. L'utilisation du produit est fortement impactée. → Impact majeur sur la santé du patient et/ou du professionnel de santé.	Majeur (II)
10	Perte immédiate ou soudaine des fonctions du produit entraînant des blessures graves, voire la mort, pour l'utilisateur final ou le patient. Le produit ne peut pas être utilisé avec une efficacité totale. Défaut pouvant mettre en péril la stérilité et/ou l'intégrité du produit, et/ou participer à la dégradation du produit. → Impact critique sur la santé du patient et/ou du professionnel de santé.	Critique (I)

La notation de la sévérité patient et/ou professionnel de santé est généralement choisie comme base pour classer les défauts et leur attribuer un Niveau de Qualité Acceptable (NQA) lors du contrôle statistique.

➤ Occurrence

L'occurrence est un critère qui définit la fréquence d'apparition d'un défaut spécifique pour une ampoule. La fréquence d'occurrence (en ppm) est calculée de la manière suivante :

$$\text{Fréquence (ppm)} = \frac{\sum_{\text{sur tous les lots}} \frac{\text{Quantité de défauts rejetés sur un lot}}{\text{Nombre d'ampoules inspectées sur un lot}} \times 10^6}{\text{Nombre de lots inspectés}}$$

Le niveau d'occurrence est réparti en quatre niveaux attribuant une note de 1, 2, 3 ou 4 ; 4 étant la note d'occurrence la plus élevée.

Tableau 6 : Grille de cotation de l'occurrence des défauts ampoules injectables

Cotation	Définition occurrence	Fréquence associée (en ppm)
1	Occurrence faible	$0 \leq \text{fréquence} \leq 1000$
2	Occurrence modérée	$1000 < \text{fréquence} \leq 5000$
3	Occurrence élevée	$5000 < \text{fréquence} \leq 10000$
4	Occurrence très élevée	$\text{fréquence} > 10000$

Les fréquences (en ppm) sont calculées selon l'analyse de tendance mirage, l'examen des rejets particules et cosmétiques, les défauts trouvés suite à un NQA non conforme et les défauts issus des réclamations ayant pu être détectés au mirage.

➤ Détectabilité

Les moyens de détection du défaut prennent en compte le niveau de maîtrise sur l'ensemble des étapes de production avant la libération du lot.

Le niveau de détection est classé en quatre groupes présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 7 : Grille de cotation de la détectabilité

Cotation	Niveau de détectabilité
1	Très haute : le défaut a une très haute probabilité d'être détecté au cours du process de fabrication. ⇒ Contrôle à 100% des ampoules avec un taux de détection challengé (Knapp test) ⇒ Défaut contrôlé lors du contrôle statistique après mirage (NQA)
3	Haute : le défaut a une haute probabilité d'être détecté en utilisant les méthodes actuellement disponibles. ⇒ Contrôle à 100% des ampoules avec un taux de détection non challengé ⇒ Défaut contrôlé lors du contrôle statistique après mirage (NQA)
5	Moyenne : le défaut a une probabilité moyenne d'être détecté en utilisant les méthodes actuellement disponibles. ⇒ Pas de contrôle à 100% des ampoules. Contrôle uniquement sur un échantillon du lot au cours d'une ou plusieurs étapes du process ⇒ Défaut contrôlé lors du contrôle statistique après mirage (NQA)
10	Basse : le défaut a une faible probabilité d'être détecté en utilisant les méthodes actuellement disponibles. ⇒ Défaut non contrôlé lors du contrôle statistique après mirage (NQA)

Les principaux contrôles sur l'ensemble des étapes de production sont les suivants :

- Contrôle statistique du Contrôle Qualité Réception,
- IPC remplissage,
- IPC mirage,
- Contrôle statistique,
- Contrôle libératoire.

➤ Evaluation de la criticité

Dans la méthode AMDEC, l'indice de criticité (R) associé à chaque défaut, qui conjugue les trois paramètres définis précédemment, est calculé par la formule suivante :

$$R = S \text{ (sévérité)} \times O \text{ (occurrence)} \times D \text{ (détectabilité)}$$

La matrice du facteur de risque n°1 est présentée ci-dessous :

Tableau 8 : Grille de cotation du facteur de risque n°1

		OCCURENCE			
		1	2	3	4
SÉVÉRITÉ	10	10	20	30	40
	5	5	10	15	20
	3	3	6	9	12
	1	1	2	3	4

Risque faible : ≤ 3
Risque moyen : 4 - 10
Risque élevé : ≥ 11

La matrice du facteur de risque n°2 est présentée ci-dessous :

Tableau 9 : Grille de cotation du facteur de risque n°2

		DÉTECTABILITÉ			
		1	3	5	10
SÉVÉRITÉ X OCCURRENCE	40	40	120	200	400
	30	30	90	150	300
	20	20	60	100	200
	15	15	45	75	150
	12	12	36	60	120
	10	10	30	50	100
	9	9	27	45	90
	6	6	18	30	60
	5	5	15	25	50
	4	4	12	20	40
	3	3	9	15	30
	2	2	6	10	20
	1	1	3	5	10

Criticité élevée : ≥ 31	Des actions de détection sont requises. Si le risque ne peut être réduit, une acceptation formelle du risque par la qualité doit être réalisée, justifiée et documentée.
Criticité moyenne : 10 - 30	Une investigation doit être réalisée afin de déterminer si le risque peut être réduit. Dans le cas contraire, le risque peut être accepté, et une telle décision doit être documentée.
Criticité faible : ≤ 9	Le risque est acceptable, aucune action n'est requise.

Ces matrices des facteurs de risque n°1 et n°2 sont définis par l'équipe projet.

L'indice de criticité permet de définir le seuil à partir duquel il est nécessaire d'engager des actions correctives. Les résultats de ce produit permettent de classer les défauts en fonction de leur criticité ainsi que de définir les défauts à traiter en priorité.

Un exemple d'analyse de risque d'ampoules injectables est présenté en **Annexe 1** ainsi que les mesures d'atténuation mises en place afin de réduire la criticité des défauts en **Annexe 2**.

iii. Revue de l'AMDEC

L'analyse de risque doit à minima être réévaluée tous les deux ans. Lors de cette revue, les grilles de cotation sont révisées si besoin. La sévérité d'un défaut étant définie selon l'impact sur la santé du patient et/ou du professionnel de santé, ce critère peut rarement être modifié.

Seules l'occurrence et la détectabilité d'un défaut peuvent être corrigés en fonction de l'analyse de tendance du mirage sur les deux années précédentes et la revue des moyens de détection des défauts. S'il n'y a pas de changements modifiant l'analyse de risque, elle reste figée.

La revue de l'AMDEC permet également de vérifier si les défauts identifiés sont sous contrôle ou s'ils ne sont toujours pas acceptables. Dans ce cas, les mesures d'atténuation doivent être adaptées ou de nouvelles mesures doivent être prises afin de réduire la criticité du défaut.

b) Réalisation d'une étude de sensibilité

Suite à l'analyse de risque par produit, une étude de sensibilité est menée. Cette étude va permettre d'identifier, pour chaque type de défaut, la taille à partir de laquelle le défaut est visible en mirage manuel de référence. Un défaut est considéré détectable dès lors que sa probabilité de détection (POD) est supérieure ou égale à 0,7.

Cette probabilité de détection, propre à chaque ampoule, est nécessaire pour constituer ensuite le kit de Knapp test ainsi que la défauthèque. L'étude de sensibilité se déroule selon la méthode décrite dans la partie 2 § V.

i. Préparation des kits de défauts

Deux types de kits sont créés :

- Le kit d'initiation contenant un exemplaire de chaque défaut pour familiariser l'opérateur de mirage à rechercher ces défauts. L'unité représentative de chaque catégorie de défaut présentera la taille/mesure maximale.
- Le kit de sensibilité contenant plusieurs exemplaires et plusieurs tailles de chaque défaut pour calculer les probabilités de détection.

Tous les défauts issus de l'analyse de risque du produit doivent apparaître dans les kits.

Les défauts utilisés dans le cadre de l'étude de sensibilité sont idéalement récupérés sur des lots produits. Dans le cas où ce n'est pas possible, les défauts sont créés selon les spécifications définies dans l'analyse de risque.

Dans cette industrie, les défauts sont étiquetés par un numéro unique, collés sur la partie vierge de l'ampoule. Celles-ci sont positionnées au-dessus du volume de remplissage afin de ne pas interférer le mirage.

Tableau 10 : Exemple du contenu du kit de sensibilité

Criticité défaut	Défaut	Description	Spécification
Critique	Contenu ampoule	Trouble	Trouble de faible intensité Trouble de moyenne intensité Trouble de forte intensité
		Sur volume	Spécification max +0,1 mL Spéc max +0,2 mL Spéc max +0,3 mL Spéc max +0,4 mL Spéc max
		Sous volume	Spécification min - 0,1 mL Spéc min - 0,2 mL Spéc min - 0,3 mL Spéc min - 0,4 mL Spéc min
Majeur		Particule de verre	50 à 300 µm 300 à 500 µm 500 à 700 µm 700 à 1000 µm 1000 à 2000 µm
		Particule de PTFE	50 à 300 µm 300 à 500 µm 500 à 700 µm 700 à 1000 µm 1000 à 2000 µm
		Particule de fibre	100 à 300 µm 300 à 500 µm 500 à 700 µm 700 à 1000 µm 1000 à 2000 µm
Mineur		Point noir tête	Point faible intensité minimum 0,5 mm (Largeur) / 0,5 mm (Hauteur)
			Point forte intensité minimum 0,5 mm (Largeur) / 0,5 mm (Hauteur)
			Trace minimum 0,5 mm (Largeur) / 3 mm (Hauteur)
Critique	Contenant ampoule	Fissure	< 0,5 cm Entre 0,5 et 1 cm Entre 1 et 2 cm
		Couleur incorrecte de l'anneau	Couleur différente de l'attendu
Majeur		Tête ampoule mal formée ou déformée	Tête plate Tête ballon Tête pic (non ouverte)
Mineur		Rayure	< 0,5 cm Entre 0,5 et 1 cm Entre 1 et 2 cm

L'ensemble des défauts sont validés par un opérateur habilité au mirage manuel avant son intégration dans les kits d'initiation et de sensibilité.

ii. Déroulement de l'étude de sensibilité

Chaque opérateur participant au mirage mire en premier lieu le kit d'initiation une fois. Il doit rejeter tous les défauts à 100% et obtenir un taux de faux rejets inférieur à 5%. Le taux de faux rejet est calculé uniquement à titre informatif afin d'évaluer le risque économique de ne pas pouvoir conditionner l'unité. En cas d'échec, le kit d'initiation peut être de nouveau miré jusqu'à trois passages.

Le taux de faux rejet se calcule de la manière suivante :

$$\text{Faux rejet (\%)} = \frac{\text{Nombre d'ampoules CF éjectées}}{\text{Nombre d'ampoules CF}} \times 100$$

Les opérateurs ayant réussi le passage du kit d'initiation participent à la réalisation de cette étude de sensibilité. Chaque opérateur mire le kit de sensibilité 5 fois minimum, avec un nombre total du mirage du kit de 30 fois, nombre de passages statistiquement représentatif.

Une tolérance de 5 % de faux rejets pour les ampoules sans défaut est acceptée sinon le passage est invalidé.

iii. Analyse des résultats de l'étude de sensibilité

A la fin de chaque passage du kit de sensibilité réalisé par l'opérateur, les résultats des inspections sont enregistrés, par la personne encadrant l'étude de sensibilité, selon le mode suivant :

- Le chiffre 1, pour une ampoule éjectée.
- Le chiffre 0, pour une ampoule non éjectée.

La Probabilité de Détection (POD) est calculée pour chaque ampoule non-conforme et un taux de faux rejet (FRR) est calculé après chaque passage.

Les catégories d'ampoules non-conformes présentant une POD moyenne $\geq 0,7$ sont considérées comme des défauts détectables. Le respect de la cadence de mirage est également vérifié.

Une réconciliation des ampoules est effectuée après chaque passage du kit.

Tableau 11 : Exemple résultats étude de sensibilité catégorie « particules de verre »

PARTICULE DE VERRE				
TAILLE	Nombre de passage	Nombre de rejets	POD individuelle	POD moyenne
50 à 300 µm	30	15	0,5	0,5
	30	16	0,5	
	30	17	0,6	
300 à 500 µm	30	25	0,8	0,8
	30	25	0,8	
	30	26	0,9	
500 à 700 µm	30	23	0,8	0,9
	30	25	0,8	
	30	29	1,0	
700 à 1000 µm	30	28	0,9	0,9
	30	28	0,9	
	30	24	0,8	
1000 à 2000 µm	30	30	1,0	1,0
	30	29	1,0	
	30	28	0,9	

L'efficacité de la zone de rejet (RZE) est calculée à partir des POD individuelle pour chaque type de défaut. D'après le tableau 11 « Exemple résultats étude de sensibilité catégorie particules de verre » ci-dessus, le RZE se calcule de la manière suivante :

$$RZE_m(\%)_{particules\ de\ verre} = \frac{\text{Somme des POD individuelles des unités éjectées}}{\text{Nombre total d'unités éjectées}}$$

Avec :

- *Somme des POD individuelles des unités éjectées* : somme des POD individuelles des unités avec une $POD \geq 0,7$ à l'issue du mirage manuel de la catégorie de défaut « particules de verre » du kit de sensibilité.
- *Nombre total d'unités éjectées* : nombre d'unités avec une $POD \geq 0,7$ à l'issue du mirage manuel de la catégorie de défaut « particules de verre » du kit de sensibilité.

$$RZE_m(\%)_{particules\ de\ verre} = \frac{0,7 \times 0 + 0,8 \times 5 + 0,9 \times 4 + 1,0 \times 3}{12} = 88 \%$$

Ainsi, la mireuse électronique doit détecter au moins à 88% les particules de verre afin de démontrer des performances équivalentes ou meilleures au mirage manuel de référence pour la détection de ce type de défaut.

Le taux de faux rejet (ou **False Reject Rate** : **FRR**) des ampoules conformes rejetées par le mirage manuel du kit de sensibilité est calculé selon la formule suivante :

$$FRR_m (\%) = \frac{\text{Nombre d'ampoules conformes éjectées}}{\text{Nombre total d'ampoules conformes inspectées}}$$

Ce FRR_m doit être inférieur à 5%.

c) Réalisation d'un Knapp test sur mireuse électronique

Suite à l'étude de sensibilité menée sur les ampoules injectables, un Knapp test sur la mireuse électronique EISAI® est réalisé. Le Knapp test est effectué selon la méthode *Knapp et Kushner* décrite dans la partie 2 § VI.

i. Préparation du kit de Knapp test

La constitution du kit de Knapp test est réalisée par la personne encadrant le test. Le kit de Knapp test est composé de 30% d'ampoules non conformes et de 70% d'ampoules conformes. Dans le kit de Knapp test, les défauts doivent être représentatifs au maximum de tous les types et de toutes les tailles de défauts connues par l'étude de sensibilité. Une ampoule non conforme est représentative d'un type de défaut.

Tableau 12 : Exemple de répartition des ampoules dans le kit de Knapp test

Contenu ampoule	Contenant ampoule
Quantité d'ampoules	Kit Knapp test
Total d'ampoules avec défauts en fonction de la localisation du défaut sur l'ampoule	25
	10
Total d'ampoules avec défauts	35
Total d'ampoules sans défaut	82
Total d'ampoules dans le kit	117

ii. Déroulement du Knapp test

En l'absence du facteur humain sur la mireuse électronique, la séquence de passage des ampoules conformes et non conformes n'impacte pas la détection. En revanche, les paramètres vision étant liés à une caméra, il apparaît plus cohérent et efficace de regrouper les défauts par caméra.

La répartition des défauts par caméra sur la mireuse électronique EISAI® est présentée dans le tableau ci-dessous.

Tableau 13 : Répartition des défauts selon les caméras sur la mireuse électronique

N° groupe	Groupe 1		Groupe 2		Groupe 3
Caméras	SD 1 + SD 2	Niveau	Couleur Anneaux	Tête déformée + point noir tête	Toutes les caméras
Tourelle	Principale		Secondaire		Principale + Secondaire
Types de défauts	Particule de verre	Sur volume	Anneau incorrect	Tête déformée (pic, plat, ballon)	Ampoules conformes
	Particule de fibre				
	Particule de PTFE			Point noir tête (faible, moyenne, forte intensité)	

Lors du passage du kit de Knapp test, deux modes sont utilisés pour réaliser les différents passages des ampoules conformes et avec défauts :

- Le mode « test » consiste à effectuer les 30 passages de l'ampoule sur la tourelle d'inspection en continu. Il est utilisé dans le cas où les caméras des défauts testés sont situées sur la tourelle (principale ou secondaire) :
 - Les ampoules avec défauts « particules » et « volume » (Groupe 1) passent sur la tourelle principale avec les caméras « SD1/SD2 » et « niveau » activées.
 - Les ampoules avec défauts « cosmétiques » de type « anneau incorrect », « tête déformée » et « point noir tête » (Groupe 2) passent sur la tourelle secondaire avec la caméra « couleur anneaux » et les 2 caméras « têtes déformées/points noirs » activées.
- Le mode « production » consiste à effectuer un passage de l'ampoule devant toutes les caméras mimant la production de routine. L'opération est reproduite 30 fois afin que les résultats soient comparables au mode « test ». Il est utilisé dans le cas où les ampoules sont déposées sur le tapis d'entrée de la mireuse électronique et récupérées en fin de ligne. Les ampoules conformes (Groupe 3) passent en mode « production ».

Pour que les résultats du kit de Knapp test sur la mireuse électronique puissent être comparés aux résultats du kit de sensibilité, chaque groupe du kit de Knapp test effectue 30 passages. A

l'issue de chaque passage, les ampoules présentant un défaut qui ont été rejetées par la mireuse électronique, sont considérées comme détectées.

La cadence de la mireuse électronique EISAI® est adaptée en fonction du nombre d'opérateur sur la ligne de production. Les tests sont donc réalisés en « petite vitesse » et « grande vitesse » afin de mimer les conditions de production de routine.

En cas de casse d'ampoule au cours d'un test, l'ampoule est remplacée par une ampoule équivalente. Le mirage est suspendu le temps de remplacer l'ampoule impactée. Ce changement d'ampoule est effectué par un opérateur habilité au mirage manuel.

iii. Analyse des résultats du Knapp test

À l'issue du passage des 3 groupes du kit de Knapp test sur la mireuse électronique en petite et grande vitesse, l'ensemble des résultats sont enregistrés et les rapports de tests, imprimés.

La Probabilité de Détection (POD) est calculé pour chaque ampoule non-conforme et conforme. Puis, les indicateurs du mirage automatique par regroupement de défauts par caméra sont calculés, à savoir :

- L'Efficacité de la Zone de Rejet (ou Reject Zone Efficiency : **RZE**)
- Le taux de faux rejet (ou False Reject Rate : **FRR**) des ampoules conformes rejetées par le mirage automatique.

Ces calculs sont comparés aux indicateurs du mirage manuel de référence, en se référant aux résultats de l'étude de sensibilité.

Tableau 14 : Exemple résultats Knapp test catégorie « particules de verre »

Type de défaut	Spécification	Grande vitesse		Petite vitesse	
		Nombre de rejets	POD individuelle	Nombre de rejets	POD individuelle
Particule de verre	300 à 500 µm	27	0,9	28	0,9
		25	0,8	27	0,9
		26	0,9	25	0,8
	500 à 700 µm	28	0,9	29	1,0
		29	1,0	29	1,0
		28	0,9	28	0,9
	700 à 1000 µm	29	1,0	30	1,0
		30	1,0	29	1,0
		30	1,0	30	1,0
	1000 à 2000 µm	29	1,0	30	1,0
		30	1,0	30	1,0
		30	1,0	30	1,0

D'après le tableau 14 « Exemple résultats Knapp test catégorie « particules de verre » » ci-dessus, le RZE_a se calcule de la manière suivante :

$$RZE_a(\%)_{particules\ de\ verre} = \frac{\text{Somme de chaque POD des ampoules éjectées}}{\text{Nombre total d'ampoules éjectées}}$$

Avec :

- *Somme de chaque POD des ampoules éjectées* : somme de chaque POD des ampoules (issues de l'étude de sensibilité avec une $POD \geq 0,7$) éjectées après passage de la catégorie de défaut « particules de verre » du kit de Knapp test sur la mireuse électronique.
- *Nombre total d'ampoules éjectées* : nombre d'ampoules avec une $POD \geq 0,7$ à l'issue du mirage manuel de la catégorie de défaut « particules de verre » du kit de sensibilité.

➤ En « petite vitesse » :

$$RZE_a(\%)_{particules\ de\ verre} = \frac{0,8 + 0,9 \times 4 + 7}{12} = \frac{11,4}{12} = 95 \%$$

➤ En « grande vitesse » :

$$RZE_a(\%)_{particules\ de\ verre} = \frac{0,8 + 0,9 \times 3 + 8}{12} = \frac{11,5}{12} = 96 \%$$

Tableau 15 : Comparaison RZE mirage manuel vs mirage automatique catégorie « particules de verre »

Reject Zone Efficiency (RZE)					
Défaut	RZE_m	RZE_a		Spécification	Conformité
		Grande vitesse	Petite vitesse		
Particules de verre	88 %	95 %	96 %	$RZE_a \geq RZE_m$	<input checked="" type="checkbox"/> CF <input type="checkbox"/> NCF

D'après l'exemple du tableau 15, la comparaison des RZE entre le mirage manuel et automatique pour la catégorie de défaut « particules de verre » correspond aux spécifications requises donc le test est conforme.

Suivant le tableau 12 « *Exemple de répartition des ampoules dans le kit de Knapp test* », le nombre d'ampoules conformes dans le kit de Knapp test est égal à 82.

Les ampoules conformes sont passées sur la mireuse électronique en mode « production » à « petite et grande vitesse ».

Donc le nombre total d'ampoules conformes inspectées par la mireuse électronique est égal à :

$$30 \text{ passages} \times 82 \text{ ampoules conformes} = 2460 \text{ ampoules inspectées}$$

Le FRR_a se calcule de la manière suivante :

$$FRR_a(\%) = \frac{\text{Nombre d'ampoules conformes éjectées}}{\text{Nombre total d'ampoules conformes inspectées}}$$

Avec :

- *Nombre d'ampoules conformes éjectées* : nombre d'ampoules conformes éjectées par la mireuse électronique après les 30 passages du groupe 3 du kit de Knapp test.
- *Nombre total d'ampoules conformes inspectées* : nombre d'ampoules conformes inspectées par la mireuse électronique après les 30 passages du groupe 3 du kit de Knapp test.

Le test est conforme si le FRR_a est inférieur ou égal à 5%, ce qui correspond à un nombre maximum d'ampoules conformes éjectées par la mireuse électronique égal à 123.

$$FRR_a(\%) = \frac{123}{2460} = 5 \%$$

Tableau 16 : Exemple de comparaison FRR mirage manuel vs mirage automatique

Taux de faux rejets (FRR)				
FRR_m	FRR_a		Spécification	Conformité
	Grande vitesse	Petite vitesse		
2 %	1,8 %	1,5 %	$FRR_a \leq FRR_m \leq 5\%$	<input checked="" type="checkbox"/> CF <input type="checkbox"/> NCF

D'après l'exemple du tableau 16, la comparaison des FRR entre le mirage manuel et automatique correspond aux spécifications requises donc le test est conforme.

d) Habilitation des opérateurs au mirage manuel

En parallèle de la réalisation du Knapp test Machine, les opérateurs sont habilités à détecter visuellement les défauts définis dans l'analyse de risque produit mirage. L'habilitation au mirage manuel est effectuée selon la méthode décrite dans la partie 2 § VII.

L'habilitation comprend le mirage manuel du kit de Knapp test ainsi que le kit complémentaire associé au produit. Le kit d'habilitation est composé de 30% d'ampoules non conformes et de 70% d'ampoules conformes. Un exemple de la composition du kit d'habilitation est présenté dans le tableau ci-dessous.

Tableau 17 : Exemple du contenu du kit d'habilitation au mirage manuel

Kit d'habilitation au mirage manuel			
Composition		Nombre d'ampoules	
		Kit du Knapp test	Kit complémentaire
Particules en solution	Particules de verre	5	-
	Particules de téflon	5	-
	Particule de fibre	5	-
Défauts critiques	Sur-volume	5	-
	Sous-volume	5	-
	Couleur anneau incorrect	5	-
	Fissure	-	5
	Trouble en solution	-	5
Défauts majeurs	Tête déformée	-	5
Défauts mineurs	Rayure	-	5
	Point noir tête	5	-
Ampoules conformes		82	47
TOTAL		117	67
		184	

Les critères d'habilitation sont définis d'après les résultats de l'étude de sensibilité (mirage manuel de référence). Un exemple des calculs des RZE_m retenus après mirage manuel du kit de sensibilité est décrit dans le tableau ci-dessous.

Tableau 18 : Exemple RZE_m retenus après mirage manuel du kit de sensibilité

Criticité défaut	Groupes de défaut	RZE_m (%)
RZE particules en solution	Particule de verre Particule de téflon Particule de fibre	89%
RZE critique	Sur-volume Sous-volume Couleur anneau incorrecte Fissure Trouble en solution	96%
RZE majeur	Tête déformée	100%
RZE mineur	Rayure Point noir	86%

Les résultats de l’habilitation opérateur au mirage manuel doivent être au moins supérieurs ou égaux aux RZE_m pour que le test soit conforme.

De plus, le test est validé si le taux de faux-rejet (FRR) est inférieur à 5%.

Pour une habilitation initiale, le kit d’habilitation doit être passé et miré avec succès 3 fois.

L’opérateur doit être habilité avant la finalisation de la qualification de performance pour le produit correspondant.

e) Réalisation d’une validation de performance du procédé mirage

Suite au Knapp test Machine et à l’habilitation au mirage manuel conformes, on effectue la validation de performance du procédé mirage avec un lot de produits commerciaux selon la méthode décrite dans la partie 2 § VIII.

Avant de démarrer la validation de performance du procédé, un test de bon fonctionnement de la mireuse électronique est effectué. Ce test a pour objectif de vérifier que toutes les positions des caméras sur la machine sont opérationnelles avant le démarrage.

Pour réaliser ce test, un « kit de démarrage » est utilisé. Celui-ci est constitué d’une ampoule par type de défaut recherché par caméra et par position sur chaque caméra.

Comme pour les autres kits précédemment cités, les ampoules sont idéalement récupérées sur des lots produits ou créés si cela n’a pas été possible. L’ensemble du kit est vérifié par un opérateur habilité au mirage manuel avant sa première utilisation puis vérifié périodiquement.

Un exemple de la composition d’un kit de démarrage est présenté dans le tableau ci-dessous.

Tableau 19 : Exemple composition d'un kit de démarrage

Kit de démarrage		
Nombre de caméras	Type de défaut recherché	Nombre d'ampoules dans le kit
2 caméras « particules » avec chacune 2 positions d'inspection	Ampoule avec particules en solution (verre, téflon ou fibre).	2 ampoules particules en solution
1 caméra « volume » avec 2 positions d'inspection	Ampoule avec un sur-volume ou un sous-volume.	1 ampoule avec un volume haut et 1 ampoule avec volume bas
2 caméras « point noir tête » avec chacune une position d'inspection	Ampoule avec un point ou une trace noir sur la tête de l'ampoule.	2 ampoules avec un point noir de faible ou forte intensité ou une trace
2 caméras « tête déformée » avec chacune une position d'inspection	Ampoule avec une déformation ou malformation de la tête de l'ampoule.	2 ampoules avec une tête pic, plate ou ballon
1 caméra « anneaux couleur » avec une seule position d'inspection	Ampoule avec un anneau de couleur différent de l'attendu.	1 ampoule avec un anneau de couleur incorrect
Passage devant toutes les positions des caméras	NA	2 ampoules conformes
Total ampoules kit de démarrage		11

Une fois le passage du kit de démarrage validé, la validation de performance du procédé mirage se déroule selon le procédé mirage de routine.

Les résultats des aspects testés de la validation du procédé mirage sur la mireuse électronique EISAI® sont enregistrés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 20 : Résultats des aspects testés lors de la validation de performance du procédé mirage sur la mireuse électronique

Aspects testés	Objectif	Critère d'acceptation	Conformité du test	Test accepté par	VISA	DATE
Vide de ligne	S'assurer qu'il ne subsiste plus aucun élément de produit précédemment miré sur le ligne de mirage.	Vide de ligne conforme.	<input type="checkbox"/> CONFORME <input type="checkbox"/> NON CONFORME	Encadrement mirage		
Nettoyage mensuel	S'assurer que le nettoyage mensuel a bien été réalisé.	Date de mirage du lot antérieure à la date de péremption du nettoyage mensuel.	<input type="checkbox"/> CONFORME <input type="checkbox"/> NON CONFORME	Encadrement mirage		
Vérification des étapes de lancement dont le chargement de la recette	S'assurer que la validation de performance du procédé mirage s'effectue avec la recette validée par Knapp test.	Les étapes de lancement soient enregistrées et conformes dans le dossier de lot.	<input type="checkbox"/> CONFORME <input type="checkbox"/> NON CONFORME	Encadrement mirage		
Kit de démarrage	S'assurer que les caméras d'inspection soient opérationnelles.	Résultats du kit démarrage conformes.	<input type="checkbox"/> CONFORME <input type="checkbox"/> NON CONFORME	Encadrement mirage		
Habilitation opérateur au mirage manuel	S'assurer que l'opérateur est habilité au mirage manuel du produit pour pouvoir réaliser le CT du lot.	Habilitation au mirage manuel conforme et en cours de validité.	<input type="checkbox"/> CONFORME <input type="checkbox"/> NON CONFORME	Encadrement mirage		
Validité du CT	S'assurer de la qualité du lot selon la norme ISO 2859-1, application d'un niveau 3 renforcé.	CT conforme.	<input type="checkbox"/> CONFORME <input type="checkbox"/> NON CONFORME	AQP		
Vérification des interventions de maintenance.	S'assurer qu'il n'y ait pas d'intervention sur les caméras pouvant modifier les paramètres qualifiés.	Pas d'intervention sur les caméras.	<input type="checkbox"/> CONFORME <input type="checkbox"/> NON CONFORME	Encadrement mirage		
Vérification du FRR	S'assurer que le taux de faux-rejets du lot respecte la norme.	$FRR \leq 5\%$	<input type="checkbox"/> CONFORME <input type="checkbox"/> NON CONFORME	Encadrement mirage		
Validité de la qualité de la solution (analyses libératoires)	S'assurer de la qualité du lot.	Conformité des résultats.	<input type="checkbox"/> CONFORME <input type="checkbox"/> NON CONFORME	AQP		

L'ensemble des tests respecte les critères de conformité de la validation de performance du procédé mirage sur la mireuse électronique EISAI® avec le lot commercial utilisé.

Nous pouvons conclure que la qualification et la validation du procédé mirage développée dans ce service mirage d'ampoules injectables a respecté la stratégie décrite dans la deuxième partie. Ainsi, la mireuse électronique EISAI® est qualifiée au mirage automatique des produits du site et les opérateurs sont habilités au mirage manuel de ces mêmes produits.

Conclusion

De nos jours, les laboratoires pharmaceutiques sont confrontés à de multiples défis. Parmi eux, maîtriser et contrôler toutes leurs opérations de fabrication critiques ainsi que leurs sources de variabilité. C'est notamment grâce à de solides connaissances scientifiques couplées à une bonne gestion des risques qualité, dans laquelle sont inclus la qualification des équipements et la validation des procédés, que ces objectifs sont réalisés.

La mise en place d'une validation de procédé ne doit pas être un exercice uniquement réglementaire dans le respect des Bonnes Pratiques de Fabrication. Elle doit aussi prendre en compte l'obligation éthique que possède l'industrie pharmaceutique, de mettre à disposition des patients et des professionnels de santé, des produits dont elle est capable de garantir la qualité. Cet enjeu revêt également un aspect économique obtenu par la diminution du risque d'apparition de produits non conformes.

Outre l'aspect réglementaire et éthique, la qualification et validation d'un procédé mirage comportent aussi un aspect d'amélioration continue. En effet, les industriels se doivent d'optimiser en permanence les performances de leurs lignes de production. Grâce aux meilleurs connaissances et suivis de maintenance des équipements de production ainsi qu'à l'analyse de tendance mirage et l'examen des rejets, la validation du procédé mirage contribue à cette démarche de progrès.

La méthodologie de validation d'un procédé présentée dans cette thèse a été développée dans un service « mirage » d'ampoules injectables. Elle peut être applicable et adaptable à d'autres formes pharmaceutiques, comme les seringues ou flacons injectables. Aussi, d'autres domaines industriels peuvent adopter ce type de stratégie en impliquant le personnel de différents services dans cette démarche.

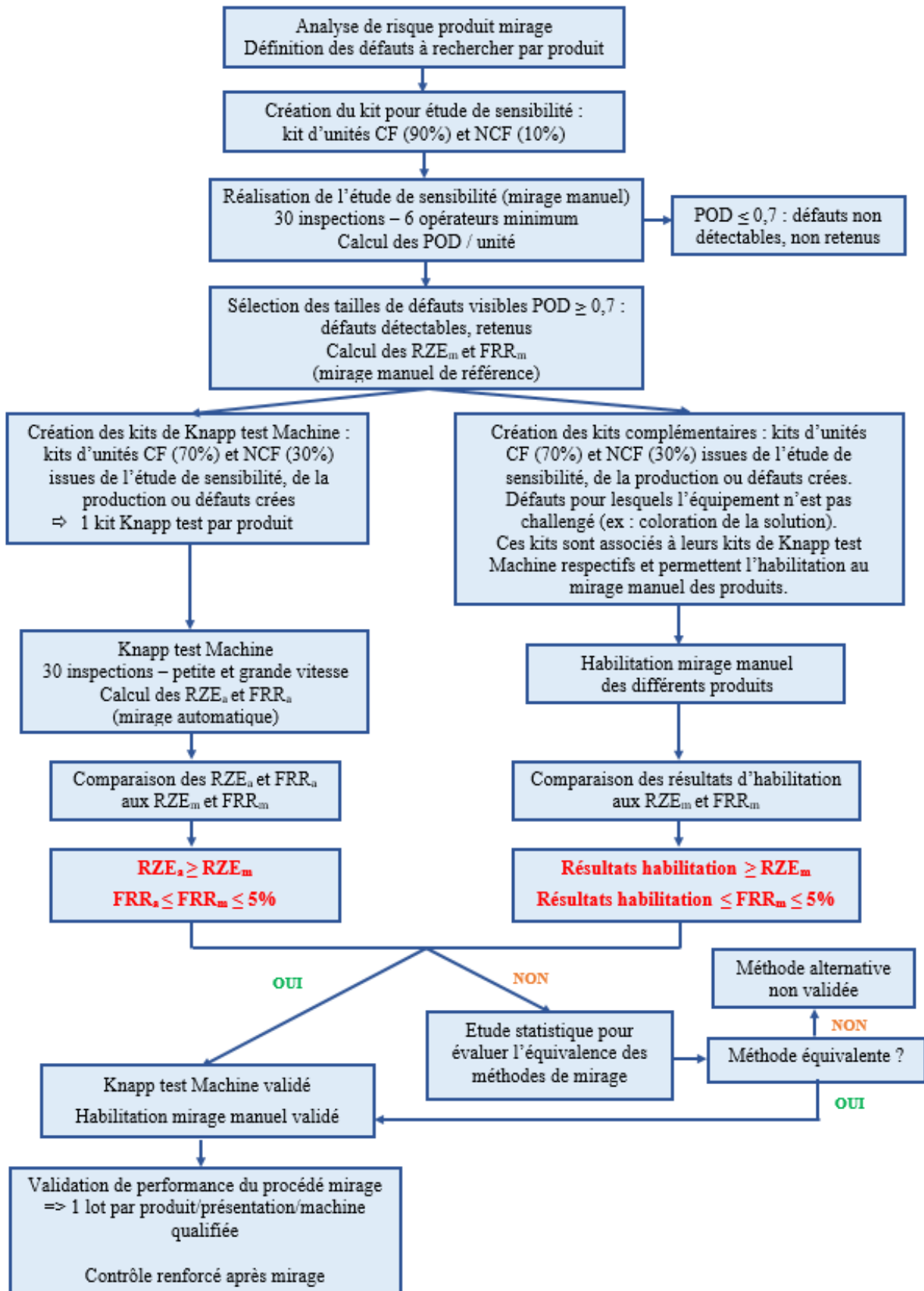
Bibliographie

1. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, « Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication », 2019 [En ligne]. Disponible sur : https://www.ansm.sante.fr/content/download/108495/1374645/version/4/file/Guide-BPF_Mai+2019_4.pdf
2. Borchert SJ & All. Journal of Parenteral Science and Technology, Vol 40 (6), « Standard Particulate sets for Visual Inspection Systems : Their Preparation, Evaluation and Application ». 1986.
3. Caire-Maurisier F. & All. STP-Pharma Pratiques, Vol. 24 (6), « Qualification of visual inspection of parenteral products ». 2014.
4. Commission Européenne. Eudralex Volume 4. EU Guidelines to Good Manufacturing Practice, Medical Products for Human and Veterinary Use – Annex 1 : « Manufacture of Sterile Medicinal Products », 2003.
5. Direction Européenne de la qualité du médicament et des soins de santé, « Pharmacopée Européenne 10.0 : Préparations parentérales », 2019.
6. E.Levacher, Phi 41 : Pharmacotechnie Industrielle, 3^{ème} édition. I.M.T. Editions, 2014.
7. European Medicines Agency. Committee for Human Medicinal Products, « ICH guideline Q9 on quality risk management ». 2015.
8. Food and Drug Administration, « Compliance Program Guidance Manual – Program 7356.002A – Sterile Drug Process Inspections ». 2015.
9. Food and Drug Administration, Guide for Industry, « Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing / Current Good Manufacturing Practice ». 2004.
10. Hamlin W.E. Parenteral Drug Association, Journal of Pharmaceutical Science and Technology, Vol 32 (2), « General Guidelines for the Visual Inspection of Parenteral Products in Final Containers and In-Line Inspection of Container Components ». 1978.
11. « Injections, Pharmacopée Américaine <1> ». Etats-Unis, 2012.
12. « Insoluble Particulate Matter Test for Injection, Pharmacopée Japonaise 17^{ème} édition, Chapitre 6.06 ». Japon, 2016.
13. International Organization for Standardization, ISO 2859-1 : « Règles d'échantillonnage pour les contrôles par attributs – Partie 1 : Procédures d'échantillonnage pour les contrôles lot par lot, indexés d'après le niveau de qualité acceptable (NQA) ». 1999.
14. Knapp JZ, Kushner HR. Parenteral Drug Association, Journal of Pharmaceutical Science and Technology, Vol 34 (1), « Generalized methodology for evaluation of parenteral inspection procedures ». 1980.

15. Knapp JZ, Kushner HR, Abramson LH. Parenteral Drug Association, Journal of Pharmaceutical Science and Technology, Vol 35 (4), « Particulate Inspection of Parenterals : An Assessment ». 1981.
16. Knapp JZ, Kushner HR, Parenteral Drug Association, Journal of Pharmaceutical Science and Technology, Vol 53 (6), « The Scientific Basis for Visible Particle Inspection ». 1999.
17. Langille SE. Parenteral Drug Association Journal or Pharmaceutical Science and Technology, Vol 67 (3), « Particulate Matter in Injectable Drug Products ». 2013.
18. La Vague, Association A3P. Pierre LE FUR, AKTEHOM : « Quels sont les enjeux d'une défautheque de mirage ? ». 2020. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.a3p.org/enjeux-defautheque-mirage/> [Consulté le : 13-juil-2020].
19. Madsen RE & All. Pharmacopoeial Forum, Vol. 35 (5), « Visible Particulates in Injections – A History and a Proposal to Revise USP General Chapter <1> Injections ». 2009.
20. Melchore JA, AAPS PharmSciTech, Vol.12 (1), « Sound Practices for Consistent Human Visual Inspection ». 2011.
21. Parenteral Drug Association, Technical Report n°43 : Identification and Classification of Nonconformities in Molded and Tubular Glass Containers for Pharmaceutical Manufacturing : Covering Ampoules, Syringes and Vials. 2013.
22. Parenteral Drug Association, Technical Report n°79 : Particulate Matter Control in Difficult to Inspect Parenterals. 2018.
23. Shabushnig JG. Parenteral Drug Association. « A Survey of Visual Inspection Practices for Injectable Drug Products : Final results for the period August 15 to November 1, 2014 ». 2015
24. Shabushnig JG & All. Parenteral Drug Association Task Force. PDA Survey : « 2014 Visual Inspection ». 2015.
25. Tasserit JM & All. STP-Pharma Pratiques, Vol. 25 (5), « Automatic visual inspection of injectable products ». 2015.
26. « Visual Inspection of Injections, Pharmacopée Américaine <1790> », Etats-Unis, 2017.
27. « Visible Particulates in Injections. Pharmacopée Américaine <790> », Etats-Unis, 2014.

Annexes

Annexe 1 : Flowchart des étapes de qualification et validation du procédé mirage



ANNEXE 2 : Analyse de risque d'ampoules injectables

Type de défauts	Description du défaut		Origine du défaut					Sévérité	Occurrence	Facteur de risque 1	Déteçtabilité	Facteur de risque 2 (Criticité)	Recherche de défauts		Classification du défaut	Commentaires / justifications
			Fournisseur	Préparation	Remplissage	Mirage	Stockage						Étiquetage / conditionnement	Mirage automatique		
Défauts contenus dans l'ampoule	1	Coloration non conforme ou trouble en solution						10	1	10	5	50			I	<i>Défaut pouvant indiquer une dégradation potentielle du produit (produit non stabilisé). Mireuse électronique non qualifiée pour ce type de défaut. Défaut recherché lors du contrôle statistique.</i>
	2	Particule de verre						5	2	10	1	10			II	<i>Particules intrinsèques : aucun impact potentiel sur la stérilité du produit. Mireuse électronique qualifiée pour détecter les particules en solution.</i>
	3	Particule de fibre						5	1	5	3	15			II	<i>Tout type de particule est recherché lors du contrôle statistique.</i>
	4	Particule de téflon/PTFE						5	1	5	3	15			II	<i>Ampoules lavées avant répartition : origine fournisseur exclue.</i>

Type de défauts	Description du défaut		Origine du défaut					Sévérité	Occurrence	Facteur de risque 1	Déteçtabilité	Facteur de risque 2 (Criticité)	Recherche de défauts		Classification du défaut	Commentaires / justifications				
			Fournisseur	Préparation	Remplissage	Mirage	Stockage						Etiquetage / conditionnement	Mirage automatique			NQA			
Défauts contenus dans l'ampoule	5	Particule liée aux matériaux d'emballage										10	1	10	3	30			I	<i>Les particules extrinsèques peuvent présenter un risque de contamination microbologique par rapport aux particules intrinsèques : impact potentiel sur la stérilité du produit.</i>
	6	Particule liée au personnel										10	1	10	3	30			I	<i>Mireuse électronique qualifiée pour détecter les particules en solution.</i>
	7	Particule liée à l'environnement										10	1	10	3	30			I	<i>Tout type de particule est recherché lors du contrôle statistique. Ampoules lavées avant répartition : origine fournisseur exclue.</i>
	8	Point noir tête										3	1	3	3	9			III	<i>Mireuse électronique qualifiée pour détecter les points noirs têtes. Défaut recherché lors du contrôle statistique.</i>

Type de défauts	Description du défaut		Origine du défaut					Sévérité	Occurrence	Facteur de risque 1	Déteçtabilité	Facteur de risque 2 (Criticité)	Recherche de défauts		Classification du défaut	Commentaires / justifications
			Fournisseur	Préparation	Remplissage	Mirage	Stockage						Etiquetage / conditionnement	Mirage automatique		
Défauts contenus dans l'ampoule	9	Ampoule vide						5	2	10	3	30			II	Le patient ne peut pas utiliser le produit et ne recevra pas la dose de médicament attendue.
	10	Volume trop bas						10	2	20	3	60			I	Le patient ne recevra pas la dose de médicament attendue, risque sur sa pathologie. Mireuse électronique qualifiée pour détecter le niveau de remplissage.
	11	Volume trop haut						10	2	20	3	60			I	Le patient recevra une dose de médicament supérieur à celle attendue, risque sur sa pathologie. Mireuse électronique qualifiée pour détecter le niveau de remplissage.
Défaut tête ampoule	12	Tête déformée ou mal formée						3	2	6	3	18			III	Mineur : si aucun impact sur l'utilisation de l'ampoule.
							5	10		30		II	Majeur : si cela peut affecter l'utilisation de l'ampoule.			

Type de défauts	Description du défaut		Origine du défaut					Sévérité	Occurrence	Facteur de risque 1	Déteçtabilité	Facteur de risque 2 (Criticité)	Recherche de défauts		Classification du défaut	Commentaires / justifications
			Fournisseur	Préparation	Remplissage	Mirage	Stockage						Etiquetage / conditionnement	Mirage automatique		
Défaut tête ampoule	13	Anneau de couleur illisible ou manquant						10	1	10	3	30			I	Risque de confusion avec un autre produit.
	14	Couleur anneau incorrecte						10	1	10	3	30			I	Mix-up d'ampoules. Mireuse électronique qualifiée pour détecter l'anneau de couleur.
	15	Absence OPC						3	1	3	5	15			III	Absence de marquage pour repérer le sens d'ouverture de l'ampoule. Risque d'une mauvaise ouverture de l'ampoule.
Défaut corps ampoule	16	Corps fissuré						10	1	10	3	30			I	Les fissures peuvent nuire à l'intégrité de l'ampoule. Les risques importants pour la santé des patients sont les fuites potentielles ou la contamination microbiologique.
	17	Corps rayé						3	2	6	5	30			III	Aucun risque d'intégrité de l'ampoule.

ANNEXE 3 : Mesures d'atténuation suite à l'analyse de risque d'ampoules injectables

Type de défauts	Criticité	Mesures d'atténuation	Prévision du risque après mesures d'atténuation				
			Sévérité	Occurrence	DéTECTABILITÉ	Classification du défaut	Criticité défaut
1 Coloration non conforme ou trouble en solution	50	Aucune occurrence pour ce type de défaut. Défaut faisant parti du kit d'habilitation au mirage manuel. Acception du risque en l'état.	10	1	5	I	50
2 Particule de verre	10	Défaut que l'on retrouve en production de routine. Défaut faisant parti du kit d'habilitation au mirage manuel et du kit de knapp test machine. Acception du risque en l'état.	5	2	1	II	10
3 Particule de fibre	15	Occurrence faible. Ajout du défaut « particule de fibre » dans le kit de knapp test machine pour challenger la détection de ce type de particule.	5	1	1	II	5
4 Particule de téflon/PTFE	15	Occurrence faible. Ajout du défaut « particule de fibre » dans le kit de knapp test machine pour challenger la détection de ce type de particule.	5	1	1	II	5

Type de défauts		Criticité	Mesures d'atténuation	Prévision du risque après mesures d'atténuation				
				Sévérité	Occurrence	Déteçtabilité	Classification du défaut	Criticité défaut
5	Particule liée aux matériaux d'emballage	30	Actuellement, seules les particules de verre sont présentes dans le kit de knapp test machine. Introduction des particules de PTFE et particules de fibre permettant une amélioration de la diversité des particules détectées. Ajout de ces deux types de particules dans le kit de knapp test machine.	10	1	1	I	30
6	Particule liée au personnel	30	Les méthodes procédurées d'entrée en zone stérile (personnel / matériel) ainsi que la méthode de nettoyage des locaux permettent de limiter l'occurrence de particules extrinsèques en solution.	10	1	1	I	30
7	Particule liée à l'environnement	30	De plus, aucune occurrence pour particule en solution de nature extrinsèque découvert lors de contrôle statistique. Acceptation du risque en l'état.	10	1	1	I	30
8	Point noir tête	9	Ajout du défaut « point noir tête » dans le kit de knapp test machine pour challenger la détection de ce type de défaut. Cette catégorie de défaut comprendra les défauts « point noir de faible intensité », les défauts « point noir de forte intensité » et les défauts « traces » selon une taille définie.	3	1	1	III	3
9	Ampoule vide	30	Le défaut « ampoule vide » est associée au défaut « volume trop bas ».	5	2	1	II	10
10	Volume trop bas	60	Ajout du défaut « volume trop bas » dans le kit de knapp test machine pour challenger la détection de ce type de défaut.	10	2	1	I	20

Type de défauts		Criticité	Mesures d'atténuation	Prévision du risque après mesures d'atténuation				
				Sévérité	Occurrence	Déteçtabilité	Classification du défaut	Criticité défaut
11	Volume trop haut	60	Ajout du défaut « volume trop haut » dans le kit de knapp test machine pour challenger la détection de ce type de défaut.	10	2	1	I	20
12	Tête déformée ou mal formée	18	Les ampoules avec tête ampoules déformées / malformées sont éliminées lors du chargement de la mireuse automatique.	3	2	1	III	6
		30	Ajout du défaut « tête déformée ou mal formée » dans le kit knapp test machine. Cette catégorie de défaut comprendra les défauts tête d'ampoule plate, tête d'ampoule ballon et tête d'ampoule avec pic.	5			II	10
13	Anneau de couleur illisible ou manquant	30	Défaut critique présentant la même conséquence d'une couleur d'anneau incorrecte. Ajout du défaut « couleur anneau incorrecte » dans le kit de knapp test machine.	10	1	1	I	10
14	Couleur anneau incorrecte	30	Ajout du défaut « couleur anneau incorrecte » dans le kit de knapp test machine pour challenger la détection de ce type de défaut.	10	1	1	I	10
15	Absence OPC	15	Risque d'une mauvaise ouverture de l'ampoule avec plus de particule de verre. Pas de réclamation pour ce défaut. Risque accepté en l'état.	3	1	5	III	15

Type de défauts		Criticité	Mesures d'atténuation	Prévision du risque après mesures d'atténuation				
				Sévérité	Occurrence	Défectabilité	Classification du défaut	Criticité défaut
16	Corps fissuré	30	Présence d'un détecteur de fissure qualifié en sortie ligne mirage. Ajout du défaut « corps fissuré » dans le kit d'habilitation au mirage manuel.	10	1	3	I	30
17	Corps rayé	30	Défaut cosmétique sans impact sur l'intégrité de l'ampoule. Défaut ne pouvant être détecté par la mireuse électronique. Ajout de ce défaut dans le kit d'habilitation au mirage manuel.	3	2	5	III	30

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.



DEVAUX Louise (JOURDAIN)

**Qualification et validation du procédé mirage manuel et automatique :
application au sein d'un service mirage d'ampoules injectables**

Th. D. Pharm., Rouen, 2020, 102 p.

RESUME

L'inspection visuelle, appelée mirage, est une étape essentielle de la fabrication des médicaments injectables. Son rôle est d'évaluer la qualité de la production obtenue et d'assurer la conformité des produits. La maîtrise du procédé mirage manuel et automatique est une exigence réglementaire imposée aux fabricants par les autorités de santé.

La qualification des équipements et la validation du procédé mirage vont permettre d'établir, sur la base de preuves scientifiques, qu'un procédé est capable de fabriquer un produit de qualité requise, de manière reproductible. Pour y parvenir, la méthodologie de qualification et validation de ce procédé comprend cinq étapes : la qualification des équipements, la réalisation d'une étude de sensibilité, la qualification de performance (Knapp test), l'habilitation au mirage manuel et la validation de performance du procédé mirage.

Cette méthodologie a été mise en place au sein d'un service « mirage » d'ampoules injectables d'un site de production pharmaceutique. Ce travail sera présenté à titre d'exemple.

MOTS CLES : Pharmacie industrielle – Qualification – Validation – Mirage – Injectables

JURY

Président : Mme SKIBA Malika, Docteur en Pharmacie, Maitre de Conférences

Membres : Mme VIGNAU Dominique, Docteur en Pharmacie, Responsable Production

Mme TARLIER Chrystelle, Responsable Production

M. BOUNOURE Frédéric, Maitre de Conférences

DATE DE SOUTENANCE : 21 octobre 2020