



**HAL**  
open science

# Mise en place d'une stratégie de validation d'un procédé de stérilisation de matériel dans le cadre de l'industrialisation d'une nouvelle ligne de répartition aseptique

Antoine Ibarra

## ► To cite this version:

Antoine Ibarra. Mise en place d'une stratégie de validation d'un procédé de stérilisation de matériel dans le cadre de l'industrialisation d'une nouvelle ligne de répartition aseptique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03474364

**HAL Id: dumas-03474364**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03474364v1>**

Submitted on 10 Dec 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.

**U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

Année 2022

Thèse n°18

THESE POUR L'OBTENTION DU

**DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement

Par IBARRA, Antoine

Né le 20/07/1992 à Bayonne

Le 30/11/21

**MISE EN PLACE D'UNE STRATEGIE DE VALIDATION  
D'UN PROCEDE DE STERILISATION DE MATERIEL  
DANS LE CADRE DE L'INDUSTRIALISATION D'UNE  
NOUVELLE LIGNE DE REPARTITION ASEPTIQUE**

Sous la direction de : Sébastien BRANCHU

Membres du jury :

M. SEVENET, Nicolas  
M. MANJONE, Iyad

Président  
Examinateur

# **Titre : Mise en place d'une stratégie de validation d'un procédé de stérilisation de matériel dans le cadre de l'industrialisation d'une nouvelle ligne de répartition aseptique**

## **Résumé :**

L'arrivée croissante de médicaments biotechnologiques sur le marché a des conséquences sur les sites industriels pharmaceutiques. Elle représente un défi de production et elle impacte les procédés de fabrication. Les sites doivent s'adapter à cette nouvelle activité et aménagent leurs lignes de production ou en créent de nouvelles. La fabrication de produits biotechnologiques comprend des spécificités liées à la nature du principe actif. Une étape-clé des procédés de production est le remplissage qui s'effectue dans des conditions aseptiques. Chaque aspect est étudié sous le prisme de la maîtrise, du maintien et de la garantie d'un niveau d'assurance de stérilité du produit fini. L'environnement, les équipements et le matériel nécessaire à la production doivent remplir cette condition. La stérilisation du matériel est un requis primordial quant à la fabrication de ces médicaments. La connaissance du produit et de ses contraintes aide à la définition du processus de remplissage qui, à son tour, conditionne le choix du matériel et le processus de stérilisation de celui-ci. Le prérequis d'utilisation d'un procédé de fabrication est la validation de celui-ci. La validation comprend un ensemble d'activités démontrant la fiabilité et la reproductibilité du processus. Elle garantit la maîtrise du processus, minimise les risques pour le patient et assure la qualité et la sécurité d'emploi du produit fini.

Cette thèse présente un travail de mise en place d'une stratégie de validation d'un procédé de stérilisation de matériel pour une nouvelle ligne de répartition aseptique.

**Mots clés :** Validation de procédés industriels, stérilisation par chaleur humide, autoclave, répartition aseptique, médicaments biotechnologiques injectables.

# **Title : Implementation of a validation strategy for a material sterilization process as part of the industrialization of a new aseptic filling line**

## **Abstract :**

The increasing arrival of biological drugs on the market has consequences for the pharmaceutical industry. This is a challenge for production facilities and it impacts the manufacturing processes. Plants must adapt to this new activity and upgrade their production lines or create new ones. The manufacture of biotechnological products includes distinctive features due to the nature of the active pharmaceutical ingredient. A key unit operation of the manufacturing process is the filling step, which takes place under aseptic conditions. Each aspect is reviewed from the standpoint of achieving and maintaining an assurance level of sterility of the finished product. Environment, equipment and materials necessary for the production must meet this condition. The material sterilization is an essential requirement for the manufacture of these drugs. Knowledge of the product and its constraints helps to define the filling process which determines the choice of material and the sterilization process. The prerequisite for the use of a manufacturing process is its validation. Validation covers activities demonstrating the reliability and robustness of the manufacturing process. It ensures process control, minimizes risk to the patient and ensures the quality and safety of the finished product.

This thesis presents the work of setting up a validation strategy for a material sterilization process for a new aseptic filling line.

**Keywords :** Process validation, moist heat sterilization, autoclave, aseptic parenteral filling, sterility, biological drugs.

## Remerciements

Cette thèse représente l'aboutissement de moult années d'études, d'un parcours construit dans différents lieux d'étude et professionnels, et est issue de rencontres indénombrables ayant impactées directement ou indirectement mon travail. D'avance je ne peux pas tous vous remercier mais vous n'êtes pas oubliés.

Toute ma gratitude aux membres de mon jury pour m'avoir accordé leur temps précieux dans les moments où j'en avais besoin.

Je tiens à remercier particulièrement Mr Sébastien Branchu pour avoir accepté d'être le directeur de ma thèse, pour son investissement personnel sans faille malgré la distance, le recul qu'il m'a apporté lors de ses analyses, pour avoir tiré mon travail vers le haut, pour tous les échanges enrichissants que nous avons pu avoir depuis notre rencontre en Allemagne.

Un grand merci à Mr Iyad Manjone pour la pertinence de ses critiques, pour son professionnalisme en toutes circonstances, pour avoir pu apprendre à ses côtés, pour m'avoir fait prendre conscience de l'importance du management de l'information et m'avoir sensibilisé à l'art de la négociation.

Je remercie Mr Nicolas Sévenet d'avoir présidé mon Jury dans un domaine de pharmacie industrielle lui étant moins familier, pour m'avoir imposé un cadre de recherche et une méthodologie assidue m'ayant permis de faire un travail rigoureux, et pour ses qualités personnelles d'adresse et sportives.

Je mesure la chance que d'avoir été formé dans le service dynamique OMI de LE Trait, merci à eux pour cette belle aventure professionnelle et à son responsable de m'avoir donné cette opportunité. Merci à mon binôme Alexandre pour avoir fait basculer le travail en plaisir. Merci à Sim, Sim et Ben pour tous les moments gourmands passés ensemble.

Merci à tous mes amis, la branlosInc, les albigeois, les rouennais, les S&V, les tartines, les bordelais, les colocs, les basques pour avoir été à mes côtés pendant ces toutes ces années.

Bravo à ceux et celles qui ont partagé et partagent ma vie dans ces moments, vous êtes courageuses voire héroïques.

Je remercie chaleureusement ma famille, tous mes parents qui m'ont toujours soutenu et fait confiance, et surtout ma mère à qui je dois tout. Un profond merci, c'est fait.

# Table des matières

<b>Liste des abréviations.....</b>	<b>7</b>
<b>Liste des figures.....</b>	<b>8</b>
<b>Liste des tableaux.....</b>	<b>10</b>
<b>1 La production de formes injectables biotechnologiques.....</b>	<b>11</b>
<b>1.1 Introduction.....</b>	<b>11</b>
<b>1.2 L'essor des médicaments biotechnologiques.....</b>	<b>11</b>
1.2.1 La médecine de précision .....	11
1.2.2 L'investissement dans les biotechnologies.....	12
<b>1.3 Procédés de fabrication des formes injectables.....</b>	<b>19</b>
1.3.1 Préparation de la solution .....	19
1.3.2 La filtration stérilisante.....	22
1.3.3 La répartition aseptique .....	23
1.3.4 L'inspection visuelle.....	27
1.3.5 Le conditionnement.....	31
<b>1.4 La stérilisation de matériel.....</b>	<b>33</b>
1.4.1 Enjeux .....	33
1.4.2 Les différentes méthodes de stérilisation .....	35
<b>1.5 Validation de procédés .....</b>	<b>36</b>
1.5.1 Origine et objectif de la validation .....	36
1.5.2 Le cycle de la validation.....	37
<b>2 Objectifs .....</b>	<b>38</b>
<b>3 Mise au point d'une approche de validation d'un procédé de stérilisation de matériel .....</b>	<b>39</b>
<b>3.1 Introduction.....</b>	<b>40</b>
<b>3.2 Impact sur le procédé de stérilisation.....</b>	<b>42</b>
<b>3.3 Problématiques.....</b>	<b>43</b>
<b>3.4 Analyse des composantes .....</b>	<b>44</b>
<b>3.5 Matière.....</b>	<b>45</b>
3.5.1 Analyse du besoin.....	45
3.5.2 Simulation du besoin .....	45
<b>3.6 Milieu .....</b>	<b>49</b>
<b>3.7 Matériel.....</b>	<b>51</b>
3.7.1 L'autoclave.....	51
3.7.2 Cycle de stérilisation par chaleur humide .....	52
3.7.3 Les canisters .....	54
3.7.4 Les supports.....	58
3.7.5 Connexion à l'isolateur de remplissage .....	62
3.7.6 Les charges .....	65
<b>3.8 Main d'œuvre .....</b>	<b>67</b>
<b>3.9 Méthode : l'exercice de validation .....</b>	<b>68</b>
3.9.1 Recherche documentaire .....	69
3.9.2 Création d'un groupe de qualification.....	69

3.9.3	Rédaction du protocole .....	71
3.9.4	Fiches de test .....	82
3.9.5	Approbation du protocole .....	85
3.9.6	Formation du personnel .....	85
3.9.7	Préparation des tests .....	85
3.9.8	Réalisation des tests .....	87
<b>4</b>	<b>Résultats.....</b>	<b>90</b>
4.1	<b>Lecture des résultats .....</b>	<b>90</b>
4.1.1	Exploitation des données .....	90
4.1.2	Résultats des tests .....	92
4.2	<b>Gestion des déviations et anomalies .....</b>	<b>93</b>
4.3	<b>Revue de résultats .....</b>	<b>93</b>
4.4	<b>Rédaction du rapport .....</b>	<b>93</b>
4.5	<b>Mise en routine du procédé .....</b>	<b>94</b>
<b>5</b>	<b>Discussion.....</b>	<b>95</b>
<b>6</b>	<b>Conclusion .....</b>	<b>98</b>
	<b>Références .....</b>	<b>99</b>

## Liste des abréviations

R&D = Recherche et Développement  
PA = Principe Actif  
CA = Chiffre d'affaires  
NAS = Niveau d'Assurance de Stérilité  
BPF = Bonnes Pratiques de Fabrication  
ISO = Organisation Internationale de normalisation  
PDA = Parenteral Drug Association  
ZAC = Zone à Atmosphère Contrôlée  
BI = Indicateur Biologique  
IQ = Qualification d'installation  
OQ = Qualification Opérationnelle  
PQ = Qualification de Performance  
AMM = Autorisation de Mise sur la Marché  
DPTE = Double Porte de Transfert étanche  
PQR = Revue Qualité Produit  
THR = Temps Hors Réfrigération  
CQA = Attributs Qualité Critiques  
SUT = Single Use Technologie, matériel à usage unique



## Liste des figures

Figure 1 : Cycle de vie du médicament .....	13
Figure 2 : Classement des 30 premiers groupes européens en termes d'investissements R&D en 2019 – en millions d'euros .....	17
Figure 3 : Etapes de fabrication d'un médicament injectable .....	19
Figure 4 : Procédé de préparation de la solution .....	19
Figure 5 : Cuves et mélangeurs .....	20
Figure 6 : Procédé de filtration stérilisante .....	22
Figure 7 : Exemples de filtres stérilisants Millipore™ .....	22
Figure 8 : schéma de la filtration stérilisante .....	23
Figure 9 : Procédé de répartition aseptique.....	23
Figure 10 : Remplisseuse automatique .....	24
Figure 11 : Tunnel de décontamination .....	24
Figure 12 : Equipements assemblés de la ligne de remplissage.....	25
Figure 13 : Tub de seringues .....	25
Figure 14 : Station de remplissage dans l'isolateur .....	26
Figure 15 : Station de remplissage et bouchage .....	26
Figure 16 : Exemple de manipulation dans l'isolateur .....	27
Figure 17 : Procédé d'inspection visuelle .....	27
Figure 18 : Composants de la seringue au mirage .....	28
Figure 19 : Table de mirage manuel .....	29
Figure 20 : Mireuse semi-automatique .....	29
Figure 21 : Illustrations de mireuse automatique sur site.....	30
Figure 22 : Procédé de conditionnement .....	31
Figure 23 : Ligne de conditionnement sur site .....	31
Figure 24 : Seringue avec la tige piston .....	32
Figure 25 : Positionnement de la stérilisation de matériel dans le processus de fabrication .....	33
Figure 26 : Procédé de stérilisation .....	34
Figure 27 : Roue de Deming cycle PDCA .....	39
Figure 28 : Objectifs à atteindre .....	39
Figure 29 : Etapes du projet d'industrialisation de la nouvelle ligne de remplissage .....	41
Figure 30: Les différentes matières premières à stériliser .....	42
Figure 31 : Etat final à atteindre.....	43
Figure 32 : Diagramme d'Ishikawa .....	44
Figure 33 : Exemple de matériel selon les besoins des services .....	46
Figure 34 : Exemple de matériel poreux : les filtres .....	47
Figure 35 : Exemple de matériel non poreux : un tube d'introduction .....	47
Figure 36 : Matériel non poreux : une tige d'enfoncement .....	48
Figure 37 : Illustrations des types de matériel sur site.....	48
Figure 38 : Plan de la zone de production .....	49
Figure 39 : classification de la zone de production .....	50

Figure 40 : Cycle standard de stérilisation du matériel .....	52
Figure 41 : Profil de température et de pression de la chambre de l'autoclave .....	52
Figure 42 : Cycle de Stérilisation : Caractéristiques du palier .....	53
Figure 43 : Photographie de canister sur site .....	54
Figure 44 : Photographie de la partie inférieure du canister sur site .....	55
Figure 45 : Filtre à air fixé au canister .....	55
Figure 46 : Aiguilles de remplissage au dessus des seringues vides .....	56
Figure 47 : Manipulation de montage de la ligne par l'intermédiaire de gant .....	57
Figure 48 : Position horizontale des canisters dans l'autoclave .....	57
Figure 49 : Canister connecté à l'isolateur .....	58
Figure 50 : Plans 3D de trois supports avec le matériel associé .....	59
Figure 51 : Supports sans matériel .....	60
Figure 52 : Supports avec matériel .....	61
Figure 53 : Vue supérieure de l'intérieur d'un canister avec support et matériel .....	62
Figure 54 : Fonctionnement du système de transfert DPTE® .....	63
Figure 55 : Porte de connexion DPTE® horizontale de l'isolateur sur site : partie alpha .	63
Figure 56 : Intérieur de l'isolateur sur site : partie alpha .....	64
Figure 57 : Ouverture de la porte DPTE® depuis l'intérieur de l'isolateur sur site .....	64
Figure 58 : Porte DPTE® ouverte depuis l'intérieur de l'isolateur sur site .....	65
Figure 59 : Une charge de 6 canisters prêts à être introduits dans l'enceinte de l'autoclave sur site .....	65
Figure 60 : Charge de 6 canisters dans l'autoclave sur site prête à être stérilisée .....	66
Figure 61 : Plan des charges .....	67
Figure 62 : Étapes de l'exercice de validation .....	68
Figure 63 : Groupe de qualification du projet de validation des charges autoclaves .....	70
Figure 64 : Configuration d'une charge minimale : un seul canister dans l'autoclave sur site .....	72
Figure 65 : Filtre évent .....	74
Figure 66 : Aiguille de remplissage avec cotes des diamètres externes .....	74
Figure 67 : Sondes de température .....	77
Figure 68 : BI papier .....	78
Figure 69 : BI épingle inoxydable .....	78
Figure 70 : Système DART .....	79
Figure 71 : Positionnement des moyens de contrôle sur un support canister avec matériel .....	81
Figure 72 : Les différents états du matériel .....	87
Figure 73 : Etapes de la lecture et l'analyse des résultats .....	90
Figure 74 : Enregistrement de la température par les sondes en fonction du temps lors du cycle autoclave .....	91
Figure 75 : Température lors du palier de stérilisation .....	91

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques des médicaments biotechnologiques du point de vue industriel .....	14
Tableau 2 : Fusions et acquisitions dans l'industrie pharmaceutique pour les années 2009 à 2011 .....	14
Tableau 3 : Fusions et acquisitions des dernières années 2018 et 2020.....	15
Tableau 4 : Les principales classes thérapeutiques en 2018 .....	16
Tableau 5 : Les 10 produits les plus vendus en 2020 .....	16
Tableau 6 : Classe en fonction du nombre maximal de particules.....	21
Tableau 7 : Classe en fonction de la charge microbienne .....	21
Tableau 8 : Charges théoriques à valider .....	73
Tableau 9 : Charges minimales.....	74
Tableau 10 : Charges maximales .....	75
Tableau 11 : Plan final des charges à valider.....	75
Tableau 12 : Moyens de contrôle.....	80
Tableau 13 : Critères d'acceptation .....	84
Tableau 14 : Planning des tâches à J-1 .....	88
Tableau 15 : Planning des tâches au Jour J des tests .....	89
Tableau 16 : Conformité des aspects testés.....	92

# 1 La production de formes injectables biotechnologiques

## 1.1 Introduction

Les entreprises du médicament ont pris depuis une vingtaine d'années un tournant biotechnologique. Ces médicaments innovants affluent sur un marché croissant. Les sites industriels de production doivent s'adapter à cette nouvelle activité et aménagent leurs lignes de production ou en créent de nouvelles.

La fabrication de produits biotechnologiques comprend des spécificités liées à la nature du principe actif. Une étape-clé des procédés de production est le remplissage, aussi appelé répartition, qui s'effectue dans des conditions aseptiques. Chaque aspect est étudié sous le prisme de la maîtrise, du maintien et de la garantie d'un niveau d'assurance de stérilité (NAS) du produit fini. L'environnement, les équipements et le matériel nécessaire à la production doivent remplir cette condition. La stérilisation du matériel est un requis primordial quant à la fabrication de ces médicaments.

La connaissance du produit, de ses contraintes et de ses limites aide à la définition du processus de remplissage qui, à son tour, conditionne le choix du matériel et le processus de stérilisation de celui-ci.

## 1.2 L'essor des médicaments biotechnologiques

### 1.2.1 La médecine de précision

La médecine a connu un bouleversement vers la fin des années 1990 avec l'ère de la médecine de précision. Cette nouvelle approche vise à prendre en compte les caractéristiques génétiques des patients et les spécificités moléculaires de la pathologie lors de l'établissement des protocoles thérapeutiques. (1)

Cette évolution s'est faite grâce aux progrès technologiques dans des domaines tels que la génétique, la bio-statistique, la bio-informatique, la biologie moléculaire et la biochimie. C'est notamment suite aux travaux sur le séquençage du génome humain dans le début des années 2000 que s'est développée la médecine personnalisée.(2)

Le diagnostic et la thérapie sont adaptés aux spécificités génétiques de chaque patient. Cette approche cherche à établir des corrélations entre les variations génétiques et le pronostic soit la réponse aux thérapies La médecine de précision vise à adapter une thérapie individualisée au patient a contrario des thérapies systémiques des décennies précédentes. (3)

Les avancées techniques ont permis l'identification de biomarqueurs qui sont des cibles moléculaires pour de nouvelles thérapies. La stratégie de découverte et développement de nouvelles molécules actives se transforme. L'approche traditionnelle du screening à haut débit est complétée par l'approche du drug design. (4)(5)

L'amélioration des connaissances des mécanismes biologiques a permis la conception de nouvelles thérapies : les thérapies ciblées et l'immunothérapie. Ces nouvelles thérapies viennent compléter l'arsenal thérapeutique déjà existant et voient apparaître une nouvelle famille médicamenteuse : les anticorps monoclonaux. Il s'agit de protéines recombinantes issues des biotechnologies. Leur développement a eu un grand impact sur la recherche et développement (R&D) dans l'industrie pharmaceutique. (6)(7) (8)

## 1.2.2 L'investissement dans les biotechnologies

### *1.2.2.1 L'évolution de la stratégie R&D dans l'industrie pharmaceutique*

A l'aube des années 2000, la stratégie R&D de l'industrie pharmaceutique centrée sur la découverte d'un blockbuster, chef de file d'une classe médicamenteuse et ayant un effet sur une majorité de patients, commençait à s'essouffler du fait (4) (9) :

- d'un arsenal de thérapeutique déjà fourni ;
- des coûts de R&D croissants ;
- d'un intérêt thérapeutique parfois discutable à grande échelle avec une balance bénéfice-risque s'amenuisant ;
- des retours sur investissement limités ;
- de la saturation du marché avec l'arrivée des génériques.

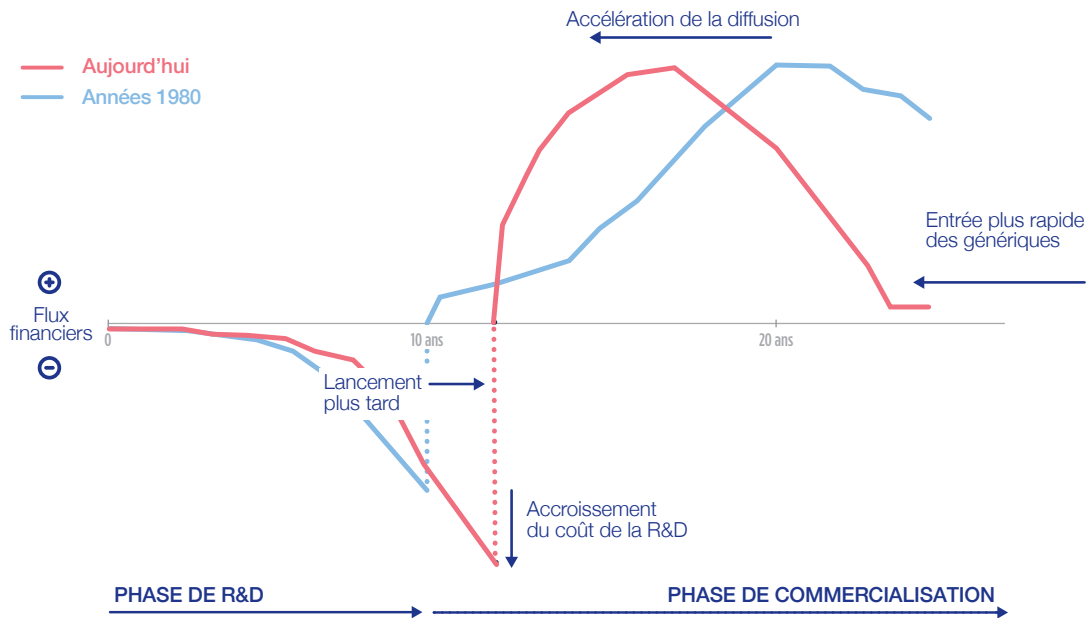


Figure 1 : Cycle de vie du médicament (d'après (10))

Dans le domaine des biotechnologies, les avancées ont permis la production de protéines recombinantes telles que les anticorps monoclonaux qui ont transformé le modèle économique de l'industrie pharmaceutique. (7)

Ces produits représentent de nouveaux défis pour l'industrie pharmaceutique car ils présentent de nombreuses spécificités (4)(9)(11) :

- les populations concernées sont restreintes car les indications sont précises : niches de patients ciblées ;
- l'efficacité sur ces niches est maximisée ;
- ces médicaments ayant une efficacité pour certains types de patient, permettent une prescription optimale et individualisée ;
- les biosimilaires, homologues des génériques pour les biomédicaments, sont difficiles à commercialiser du fait de la variabilité biologique des sources de production.

Avantages	Inconvénients
	Coûts R&D élevés
	Niches de patients
Efficacité optimale	
Difficulté de mise au point des biosimilaires	
Haute valeur ajoutée	
Retour sur investissement	

Tableau 1 : Caractéristiques des médicaments biotechnologiques du point de vue industriel

L'industrie pharmaceutique a revu sa stratégie de mise sur le marché de ces produits innovants en investissant des moyens importants dans la R&D ou en renforçant son portefeuille de produits en rachetant des entreprises biotechnologiques, des start-up, comprenant des biomédicaments ou des cibles potentielles. (12) (13)

2009				
Pfizer	+	Wyeth	→	Pfizer
Merck&Co	+	Schering-Plough	→	Merck&Co
Roche	+	Genentech	→	Roche
Sanofi-Aventis	+	Oenobiol	→	Sanofi-Aventis
Abbott	+	Solvay	→	Abbott
2010				
Novartis	+	Alcon	→	Novartis
Teva	+	Ratiopharm	→	Teva
2011				
Sanofi-Aventis	+	Genzyme	→	Sanofi-Aventis
Takeda	+	Nycomed	→	Takeda
Teva	+	Cephalon	→	Teva

Tableau 2 : Fusions et acquisitions dans l'industrie pharmaceutique pour les années 2009 à 2011 (d'après(14))

Les grands groupes pharmaceutiques ont amorcé leur virage aux biotechnologies dans les années 2000 comme Roche avec l'acquisition de Genentech et Sanofi avec Genzyme.

Ces dernières années, le renforcement de ces filiales est encore plus manifeste avec le rachat de nombreuses start-up comprenant des produits biotechnologiques en cours de développement. En effet, tous les plus grands rachats des dernières années concernent des firmes biopharmaceutiques. (12)(13)

2018				
Celgene	+	Juno therapeutics	→	Celgene
Sanofi	+	Bioverativ	→	Sanofi
Novartis	+	Avexis	→	Novartis
Sanofi	+	Ablynx	→	Sanofi
GSK	+	Tesaro	→	GSK
Novartis	+	Endocyte	→	Novartis
Takeda	+	Shire	→	Takeda
2020				
AstraZeneca	+	Alexion	→	AstraZeneca

*Tableau 3 : Fusions et acquisitions des dernières années 2018 et 2020 (d'après (14))*

Cependant, l'histoire d'AbbVie résulte du processus inverse. AbbVie correspond à l'activité nouveaux médicaments d'Abbott, une entreprise américaine fondée en 1888. Cette activité a été en partie dominée par le blockbuster biotechnologique Humira™ (adalimumab), un anticorps monoclonal, grâce au succès duquel AbbVie est devenue une firme indépendante suite à la scission avec Abbott le 1er janvier 2013. (15) Cette firme trône actuellement à la plus haute marche des plus grandes entreprises pharmaceutiques mondiales en 2020. (14)



Les anticorps monoclonaux sont au cœur de la R&D car ils représentent une forte part du marché mondial et un puissant levier d'innovation thérapeutique à l'heure actuelle. (1)

Classe thérapeutique	Part de marché
Anti-TNF	5,0%
Antinéoplasiques – anticorps monoclonaux	4,6%
Insulines humaines	4,1%
Antiviraux VIH	3,1%
Antinéoplasiques – inhibiteur de protéine kinase	2,9%
Produits de la sclérose en plaques	2,6%
Antiépileptiques	2,3%
Inhibiteurs directs du facteur Xa	2,1%
Antipsychotiques	1,9%
Antiviraux hépatiques	1,9%

Tableau 4 : Les principales classes thérapeutiques en 2018 (d'après (10))

Parmi les médicaments les plus vendus dans le monde en part de marché en 2020, on retrouve 4 anticorps monoclonaux dont adalimumab qui se classe largement en tête.

Produit	Laboratoire	Classe thérapeutique	Part de marché mondiale
HUMIRA	AbbVie	Antirhumatismes	2,4%
ELIQUIS	BMS	Anticoagulant	1,4%
KEYTRUDA	MSD	Anticancéreux	1,2%
XARELTO	Bayer	Antithrombotique	1,0%
STELARA	Janssen-Cilag	Immunosuppresseur	0,9%
LANTUS	Sanofi	Antidiabétique	0,8%
TRULICITY	Lilly	Antidiabétique	0,8%
ENBREL	Pfizer	Antirhumatismes	0,7%
BIKTARVY	Gilead	VIH	0,7%
OPDIVO	BMS	Anticancéreux	0,7%

Tableau 5 : Les 10 produits les plus vendus en 2020 (d'après (14))

### 1.2.2.2 La R&D dans l'industrie pharmaceutique

En France, l'investissement des entreprises pharmaceutiques et biotechnologiques dans la R&D approche les 10% du chiffre d'affaire (CA) ce qui représente 4,5 milliards d'euros. (14)

Il s'agit d'un des secteurs économiques où la part du budget total consacré à la recherche est la plus importante.

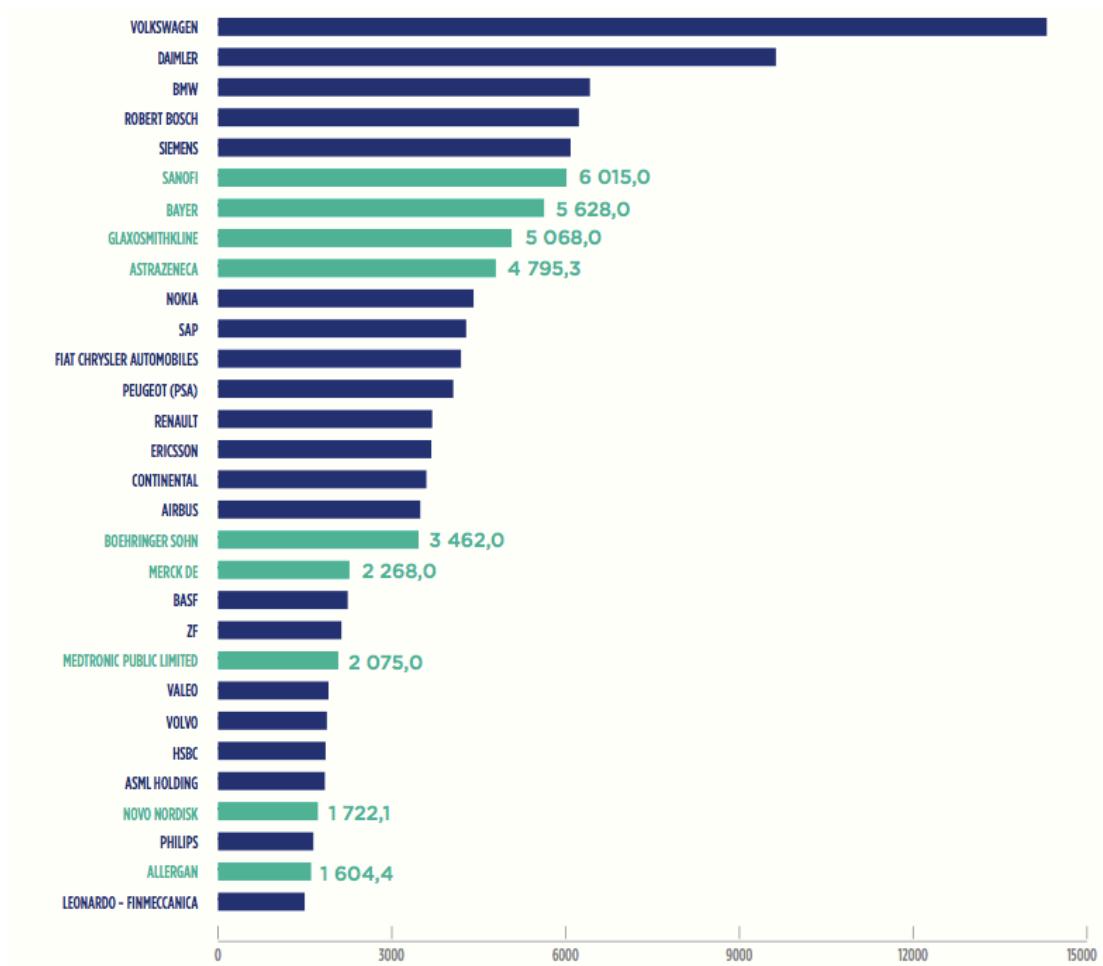


Figure 2 : Classement des 30 premiers groupes européens en termes d'investissements R&D en 2019 – en millions d'euros (14)

A l'échelle européenne, l'industrie pharmaceutique rivalise avec les géants des technologies, de l'automobile, de l'informatique, de la téléphonie. En effet, les entreprises du médicament représentent 9 des 30 groupes les plus importants en termes d'investissements dans le domaine R&D. (16)

Ces données sont représentatives de l'importance de l'effort de recherche et du besoin d'innovation dans ce secteur.

Les biomédicaments sont donc des produits à haute valeur ajoutée qui sont d'intérêt majeur pour l'industrie pharmaceutique. Les médicaments pour thérapies innovantes nécessitent des investissements élevés et rapides pour avoir une rentabilité avant l'arrivée des biosimilaires, aussi retardée soit-elle, qui entraîne une chute des prix sur le marché. (1) (11)

Ces produits provenant des biotechnologies doivent par la suite être mis en forme en médicaments qui garantissent aux patients qualité, efficacité, sécurité.

## 1.3 Procédés de fabrication des formes injectables

La nature protéique des produits biotechnologiques ne permet pas leur administration par voie orale. Leur taille moléculaire et leur susceptibilité aux attaques enzymatiques dans l'appareil digestif rendent impossible l'absorption par voie digestive. (17)

Les biomédicaments sont administrés par voie parentérale (principalement intraveineuse, sous-cutanée, intramusculaire). Ils se présentent généralement sous forme de solution injectable (seringue pré-remplie, stylo injecteur avec cartouche, solution à diluer) ou de poudre lyophilisée à re-solubiliser. (18)(19)

Ces formes comprennent des étapes du processus de fabrication identiques, bien que nous ne traitons ici que de la mise en forme des solutions injectables et plus particulièrement des seringues pré-remplies.

Voici les étapes principales en commun du processus de mise en forme des médicaments injectables (20) :



Figure 3 : Etapes de fabrication d'un médicament injectable

La fabrication de toutes les formes injectables contraint à des exigences telles que la stérilité du produit final. Cette contrainte se ressent à toutes les étapes de fabrication afin de réduire au maximum les risques de contamination bactérienne, particulaire et pyrogène. (21,22)

### 1.3.1 Préparation de la solution

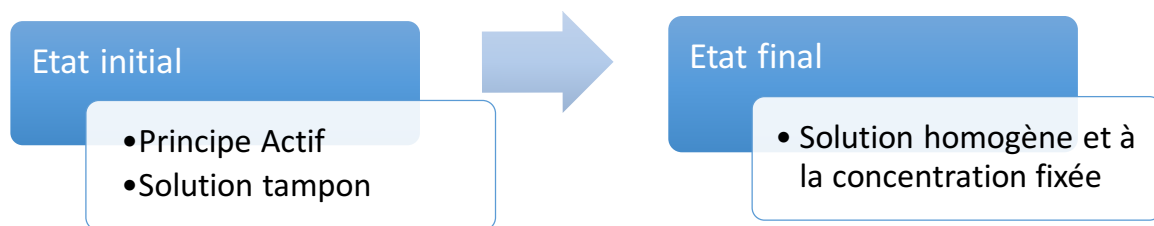


Figure 4 : Procédé de préparation de la solution

**But de l'opération :** Mélanger le principe actif (PA) et la solution tampon afin d'obtenir une solution homogène et à la concentration choisie.

**Équipement :** Cuve en acier inoxydable avec agitateur, avec le plus souvent une double paroi qui permet de réguler la température de la cuve grâce à la circulation d'un fluide. Les agitateurs les plus courants sont les agitateurs à forme d'ancre ou d'hélice pour permettre une homogénéisation optimale du mélange.



*Figure 5 : Cuves et mélangeurs (photographies prises sur site)*

**Description :** Il peut s'agir d'une étape de formulation où une solution tampon est ajoutée au PA afin d'ajuster et stabiliser le pH. En effet le pH doit être voisin du pH plasmatique, la solution doit être également isotonique au sang. Le PA doit être soluble et stable dans la solution tampon. Toutes ces caractéristiques sont requises par la Pharmacopée. La solution obtenue est ensuite mélangée dans des cuves afin d'obtenir un mélange homogène. (23)

Dans certains cas, des bouteilles de PA en solution stable sont réceptionnées congelées. Un suivi de la température est assuré lors du transport et du stockage à l'aide de capteurs. Les bouteilles sont ensuite décongelées en temps voulu en aval de la production. Le contenu des bouteilles est regroupé en un seul et même contenant. Une solution tampon peut être ajoutée afin de permettre une dilution de la solution initiale à la concentration souhaitée. Une solution homogène est finalement obtenue après agitation et mélange dans des proportions définies. (20)

**Paramètres critiques :** Température et pression dans la cuve, vitesse de rotation des pales, temps d'agitation.

### Zone à atmosphère contrôlée :

La production des médicaments injectables doit s'effectuer dans des zones à atmosphère contrôlée (ZAC). La classe de la ZAC correspond à une quantité maximale de particules présentes dans l'air ainsi qu'à une charge microbienne définie.

	Nombre maximal autorisé de particules d'une taille supérieure ou égale à 0,5 µm		
	Au repos (par m <sup>3</sup> )	En activité (par m <sup>3</sup> )	Classification ISO (au repos/en activité)
Classe			
A	3 520	3 520	5/5
B	3 520	352 000	5/7
C	352 000	3 520 000	7/8
D	3 520 000	Non défini	8

*Tableau 6 : Classe en fonction du nombre maximal de particules (d'après (24))*

Classe	Échantillon d'air UFC/m <sup>3</sup>	Boîtes de sédimentation (diamètre 90 mm) UFC/4 heures	Gélose de contact (diamètre 55 mm) UFC/plaque
A	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5
C	100	50	25
D	200	100	50

*Tableau 7 : Classe en fonction de la charge microbienne (d'après (24))*

La classe de la ZAC appropriée est fonction du risque et de la criticité de l'étape de fabrication. Les environnements les plus critiques sont classés A. (25)

**ZAC :** classe A, C ou D. (23)(24)

La préparation de la solution, en fonction du processus et des équipements utilisés, peut être classée A au cœur de l'opération si la solution a déjà été stérilisée, C ou D si l'équipement est hermétique et la filtration stérilisante a lieu en aval.

### 1.3.2 La filtration stérilisante

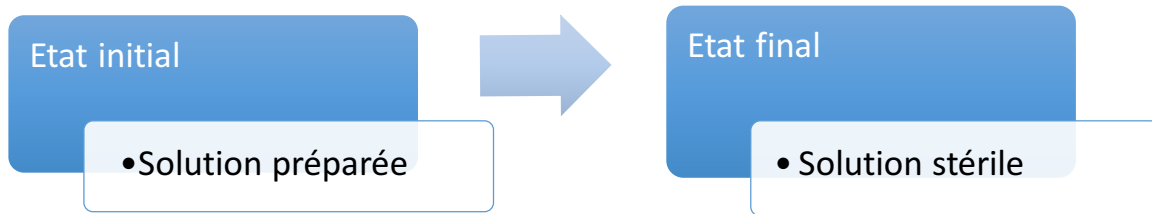


Figure 6 : Procédé de filtration stérilisante

**But de l'opération :** Rendre stérile la solution préparée.

**Équipement :** Filtre stérilisant avec pores de 0,22  $\mu\text{m}$ .



Figure 7 : Exemples de filtres stérilisants Millipore™

**Description :** On appelle filtration stérilisante la filtration qui a lieu juste avant la répartition aseptique. Le filtre, lui-même stérile, présente des pores de tailles  $\leq 0,22 \mu\text{m}$ . C'est une étape critique qui doit avoir lieu le plus tôt possible après la préparation de la solution et au plus proche de la station de remplissage.

La filtration permet de réduire la charge microbienne appelée biocharge dans la solution filtrée. La solution préparée doit être le moins souillée possible avant d'être stérilisée par filtration. Il faut limiter au maximum la contamination initiale. (26)

De ce fait, une pré-filtration ou filtration clarifiante doit avoir lieu juste après la préparation de la solution. Elle est souvent effectuée avec le même type de filtre que celui de la filtration stérilisante, ce qui donne une double filtration stérilisante.(22,23)

**Paramètres critiques :** Taille des pores, intégrité du filtre, pression en amont et aval du filtre, surface de filtration, durée de filtration.

**ZAC :** Classe A si la filtration a lieu dans l'isolateur de remplissage, classe C de la zone si elle est effectuée hors isolateur. (20)

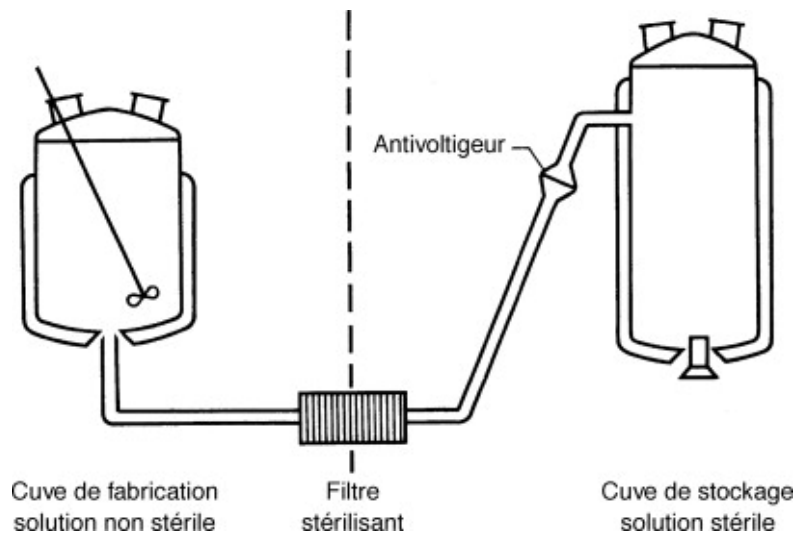


Figure 8 : schéma de la filtration stérilisante

### 1.3.3 La répartition aseptique

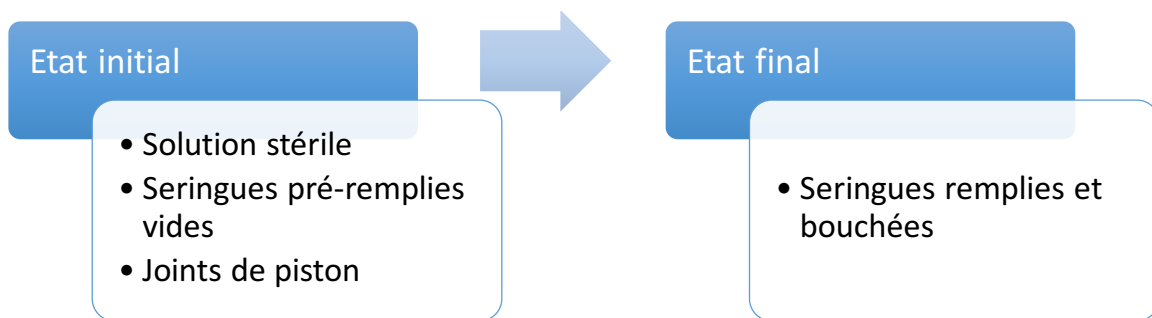


Figure 9 : Procédé de répartition aseptique

**But de l'opération :** Répartir la solution stérile dans un conditionnement primaire hermétique/ scellé.

**Équipements :** remplisseuse automatique, isolateur de remplissage, tunnel de décontamination.(21)





Figure 10 : Remplisseuse automatique (photographie prise sur site)

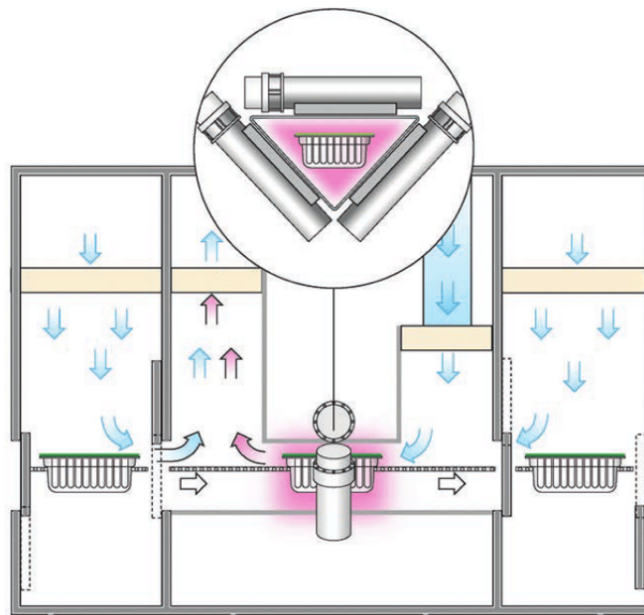


Figure 11 : Tunnel de décontamination



*Figure 12 : Equipements assemblés de la ligne de remplissage (photographie prise sur site)*

**Description :** La répartition aseptique ou remplissage est l'étape la plus technique du procédé de fabrication. Elle se déroule en 2 étapes successives :

- Le remplissage
- Le bouchage

Le remplissage aseptique des seringues pré-remplies s'effectue dans un isolateur en Classe A en surpression. L'isolateur est un espace confiné et clos permettant de maintenir une zone constamment stérile. Ce procédé a la capacité d'éviter toute rupture du confinement des produits fabriqués et ainsi de les protéger des contaminations microbiologiques provenant du milieu de production ou de l'Homme. (21,22)(27)

Les seringues vides reçues stériles sont acheminées dans un tunnel de décontamination à faisceaux d'électrons (e-Beam), puis amenées dans l'isolateur via des contenants appelés tubs.



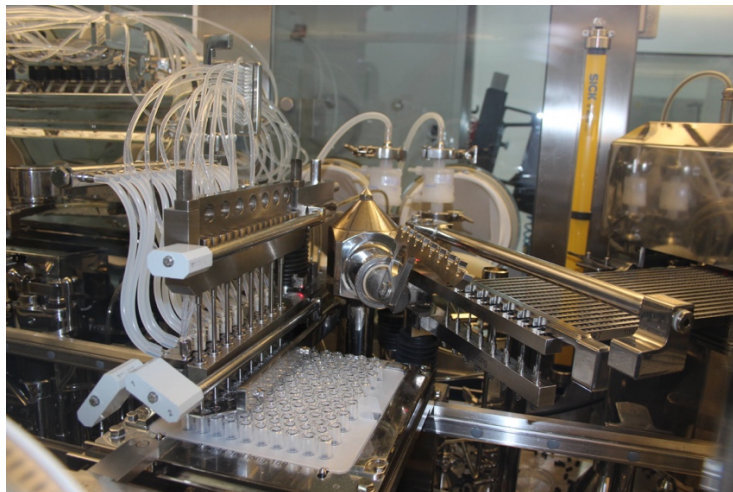
*Figure 13 : Tub de seringues*

La solution filtrée et aseptique est connectée à l'isolateur via un système de connexion spécifique. Le moyen d'acheminement de la solution jusqu'aux aiguilles de remplissage est une pompe.

Une fois les seringues remplies, un système de bouchage appelé le joint de piston permet de refermer la seringue. Il garantit la stérilité du contenu de la seringue. Les seringues remplies et bouchées sont ensuite convoyées via les tubs à l'extérieur de l'isolateur.



*Figure 14 : Station de remplissage dans l'isolateur (photographie prise sur site)*



*Figure 15 : Station de remplissage et bouchage (photographie prise sur site)*

L'intérieur de l'isolateur est accessible aux opérateurs grâce à l'utilisation de gants hermétiques dont l'intégrité est régulièrement contrôlée. Les emplacements de ces gants sont tels qu'ils permettent d'accéder aux zones critiques de l'isolateur.

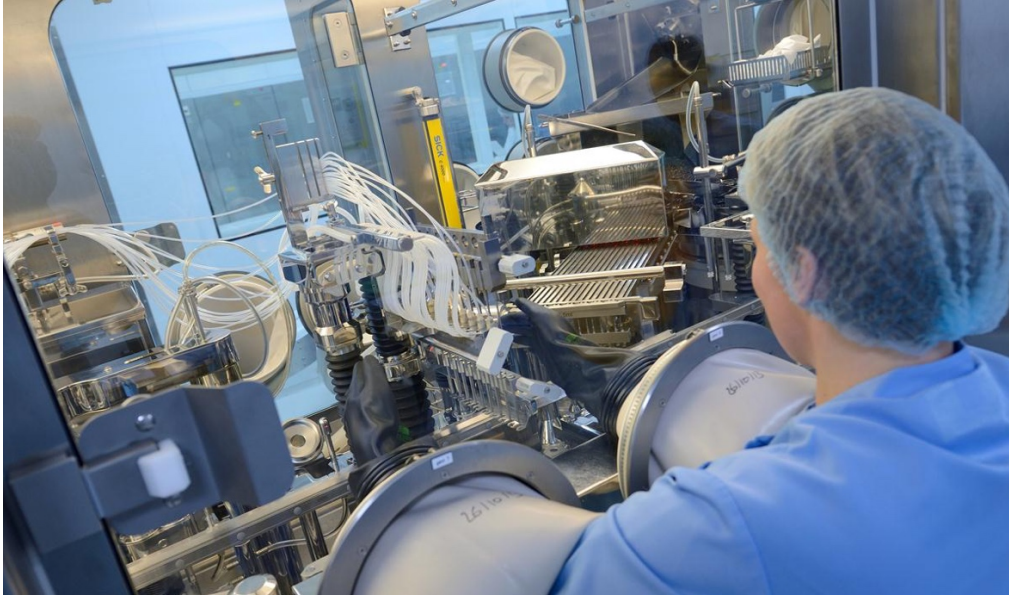


Figure 16 : Exemple de manipulation dans l'isolateur (photographie prise sur site)

**Paramètres critiques :** Volume de remplissage, masse des seringues remplies.

**ZAC :** Intérieur de l'isolateur : classe A  
Environnement de l'isolateur : D à minima. (24)

### 1.3.4 L'inspection visuelle

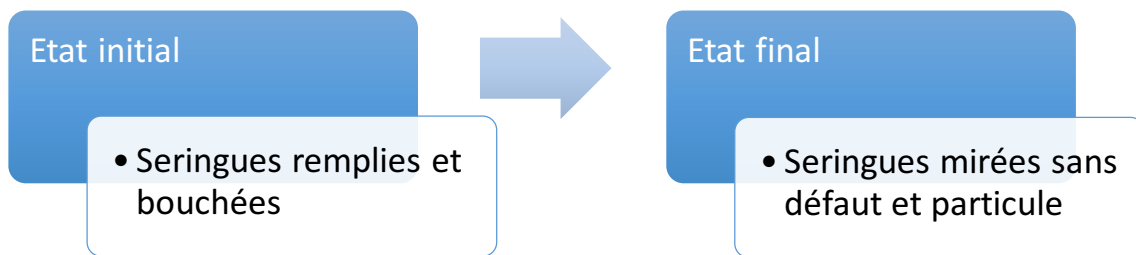


Figure 17 : Procédé d'inspection visuelle

**But de l'opération :** Détecter visuellement la présence de particules ou les défauts de composants de la seringue.

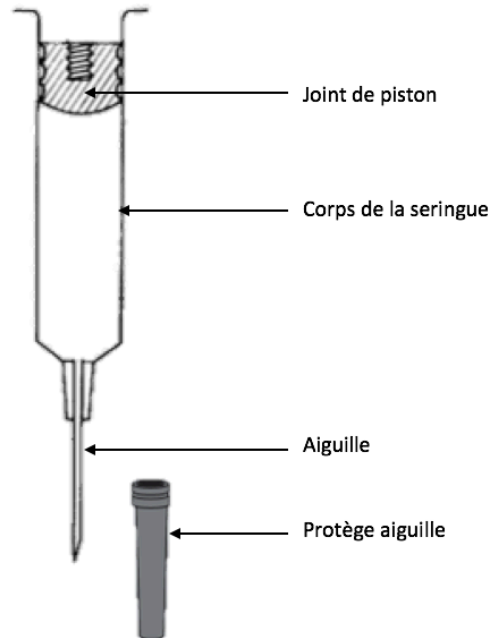


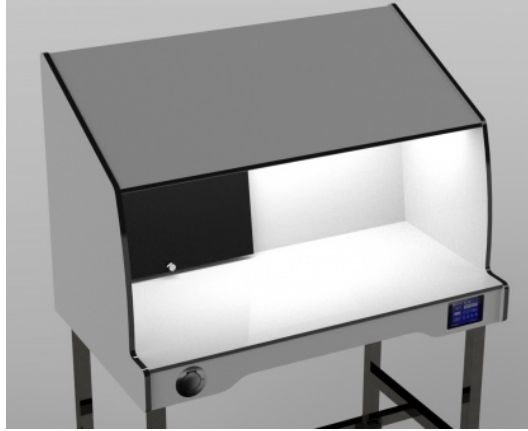
Figure 18 : Composants de la seringue au mirage

**Équipement :** Selon le type de mirage.

**Description :** Les seringues remplies et bouchées sont ensuite mirées c'est à dire inspectées visuellement par des opérateurs ou par une mireuse automatique. Chaque seringue est inspectée individuellement pour écarter les seringues non-conformes afin d'expédier des seringues exemptes de particules visibles ou de défauts d'intégrité des composants primaires (seringue, aiguille, protège aiguille et joint de piston).

Il existe 3 types de mirage (20–23) :

- **Mirage manuel :** la méthode de référence est la vue humaine. Elle est assurée par des opérateurs habilités et s'effectue à l'œil nu. Toutes les seringues remplies sont contrôlées visuellement sur un fond blanc et un fond noir sous une luminosité spécifique pour détecter les différents types de défauts. La cadence de cette méthode de référence est faible.



*Figure 19 : Table de mirage manuel*

- Mirage semi-automatique : l'inspection est également faite visuellement par des opérateurs mais le transport des seringues est effectué par un convoyeur automatisé. Celui-ci achemine les seringues directement dans le champ de vision de l'opérateur. Cette méthode peut disposer de moyens grossissants et elle présente un système d'éjection. La cadence de cette technique est supérieure à celle du mirage manuel.



*Figure 20 : Mireuse semi-automatique*

- Mirage automatique : pas de contrôle visuel par le personnel mais le procédé est entièrement automatisé et réalisée par une mireuse automatique munie de multiples capteurs et caméras. Les images sont ensuite analysées par des logiciels de traitement d'image et les seringues détectées non conformes sont éjectées en sortie. La cadence du mirage automatique est nettement supérieure à celle des deux autres.



*Figure 21 : Illustrations de mireuse automatique sur site*

Pour être mise en œuvre, les mirages automatique et semi-automatique doivent démontrer une efficacité au moins égale au mirage manuel.

Les types de défauts recherchés concernent (23) :

- L'aspect : la solution doit être limpide ;
- La présence de particules : la solution doit en être exempte ;
- Le volume : sous-dosage, sur-dosage ;
- L'intégrité des composants :
  - Corps de seringue : collerette cassée, fissure, rayure, salissure ;
  - Joint de piston : absence, doublon, hauteur et positionnement, défaut, présence de liquide au sein du joint ;
  - Protège-aiguille : absence, mauvais positionnement, défaut, aiguille traversante.

Ce procédé est une étape de contrôle non destructive vis à vis du produit fini. Seules les seringues non conformes sont détruites.

**Paramètres critiques** : Nombre de particules et de défauts, temps de mirage.

**ZAC** : Non classée.

### 1.3.5 Le conditionnement

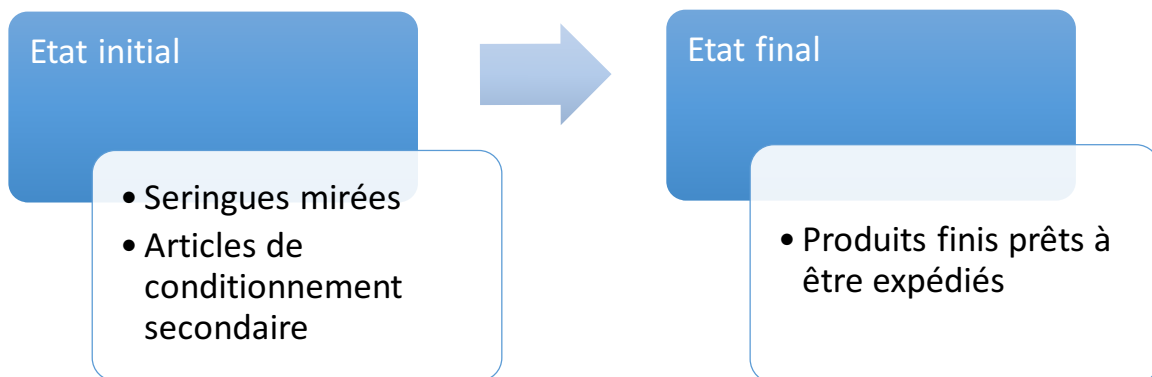


Figure 22 : Procédé de conditionnement

**But de l'opération :** Intégrer les articles de conditionnement secondaire pour obtenir un produit fini prêt à être expédié.

**Equipement :** Le type d'articles de conditionnement va définir les équipements de la ligne de conditionnement.



Figure 23 : Ligne de conditionnement sur site

**Description :** Une ligne de conditionnement est divisée en plusieurs postes. Les postes et les étapes du procédé diffèrent selon le type de conditionnement à effectuer. On retrouve fréquemment (20) :

- Un poste avec une alimentation en vrac pour les seringues, une assembleuse tige-piston et une étiqueteuse ;



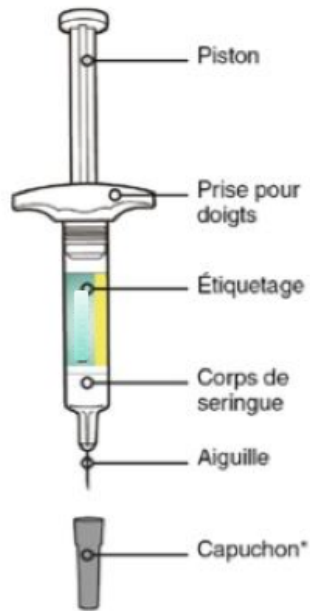


Figure 24 : Seringue avec la tige piston

- Un poste qui comporte une thermoformeuse pour la formation des blisters ;
- Un poste qui contient une étuyeuse pour la mise sous étui des blisters, une trieuse pondérale, une mise en bloc, une encartonneuse pour la mise en carton et un palettiseur.

Une fois le conditionnement terminé, les produits finis sont stockés en quarantaine en attendant la libération du lot et ils pourront ensuite être expédiés.

**Paramètres critiques** : cadence

**ZAC** : Non classée.

(24)

## 1.4 La stérilisation de matériel

La stérilisation de matériel est une étape critique du processus de fabrication des médicaments injectables. Elle est effectuée en parallèle de la préparation de la solution et elle est nécessaire pour commencer la répartition aseptique. (22)

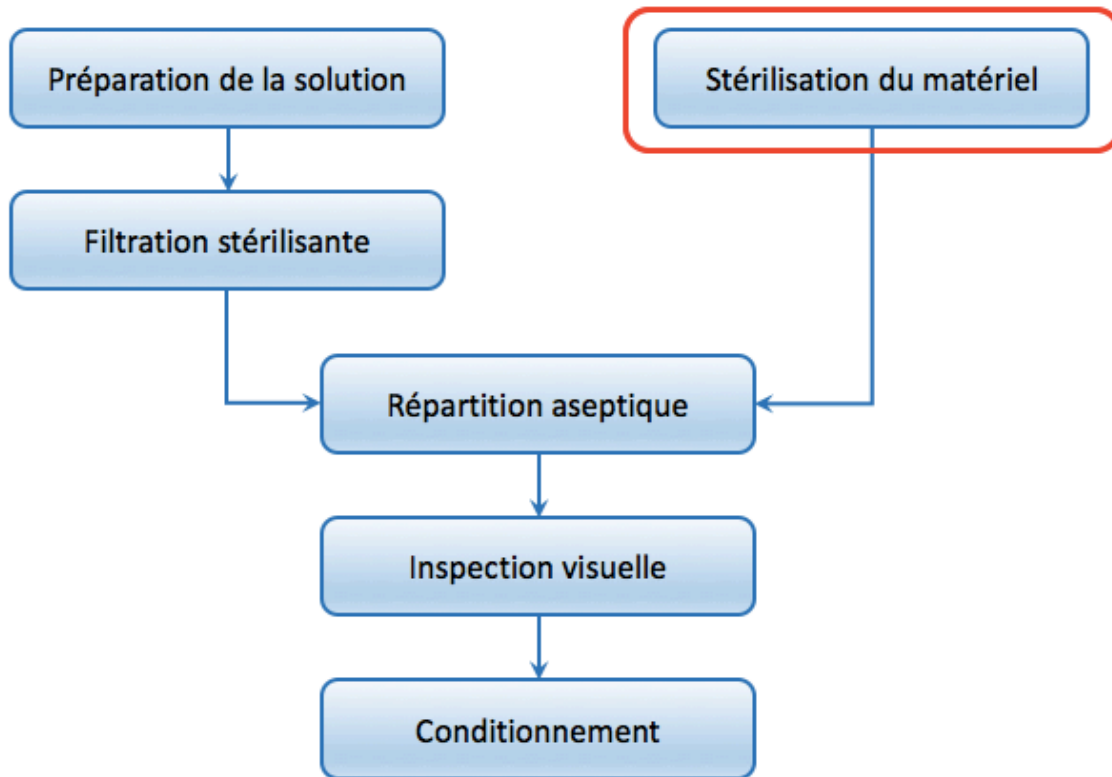
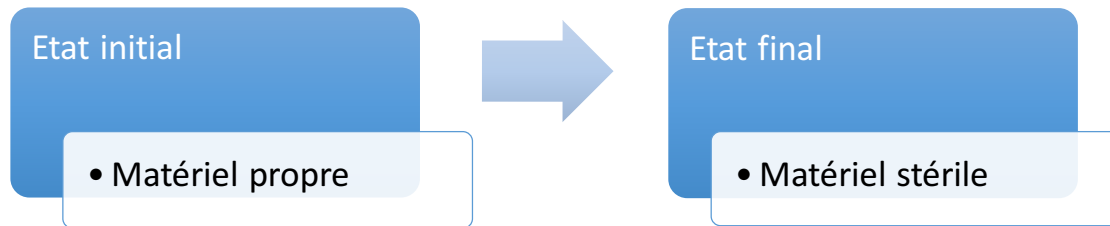


Figure 25 : Positionnement de la stérilisation de matériel dans le processus de fabrication

### 1.4.1 Enjeux

La stérilité dans le secteur de l'industrie pharmaceutique injectable est une priorité et une exigence qualité-règlementaire. En effet, la production en milieu aseptique d'un lot de seringues est requise et contrôlée. Si une seule seringue d'un lot est testée non-stérile, le lot sera alors non-conforme ce qui entraîne la destruction totale du lot. La destruction d'un lot a un impact sur l'approvisionnement du marché, donc sur le patient et un impact financier conséquent. Un lot de médicaments de produits biotechnologiques peut coûter jusqu'à plusieurs millions d'euros. (28)

Ainsi, la stérilité du lot est primordiale. Il est donc nécessaire que les pièces de formats, les outils et les divers accessoires utiles au bon fonctionnement de la ligne et permettant des interventions de production et maintenance soient apportés de manière stérile dans l'isolateur.(29)



*Figure 26 : Procédé de stérilisation*

**But de l'opération** : Atteindre l'état de stérilité du matériel afin de maintenir l'asepsie de l'isolateur lors de son utilisation.

**Equipement** : Selon le type de stérilisation. Exemple : autoclave ; four à chaleur ; tunnel de stérilisation.

**Description** : Le matériel propre, lavé en amont, est introduit dans l'enceinte de l'équipement où il va subir un cycle de stérilisation, préalablement programmé.

**Paramètres critiques** : Temps d'action de l'agent stérilisateur, température, pression

**ZAC** : C

## 1.4.2 Les différentes méthodes de stérilisation

### 1.4.2.1 *Traitement Thermique*

#### 1.4.2.1.1 Chaleur humide

Il s'agit de la méthode privilégiée et la plus répandue. De la vapeur saturée est injectée dans l'enceinte de l'autoclave tout au long d'un cycle. Le cycle de stérilisation comporte différentes phases avec des températures, pressions et durées précises.

La phase la plus importante du cycle est appelée palier de stérilisation (29)(30). Selon la Pharmacopée Européenne, le cycle de référence comprend un palier d'au moins 15 minutes à une température minimale de 121°C. (31)

#### 1.4.2.1.2 Chaleur sèche

Le matériel est disposé dans une enceinte, une étuve, un four, au contact d'air chaud et sec. L'état de stérilité est conditionné par le couple température/temps. La température à atteindre pour le palier de cette méthode est plus élevée que celle par chaleur humide, le cycle est plus énergivore et coûteux. (29)(32)

### 1.4.2.2 *Méthode chimique*

#### 1.4.2.2.1 Oxyde d'éthylène

Des gaz alkylants tel l'oxyde d'éthylène peuvent être employés dans certains cas. Ils possèdent une activité bactéricide en dénaturant les acides nucléiques par des réactions d'alkylation et hydrolyse. L'oxyde d'éthylène est utilisé car il s'agit d'un gaz très diffusible à température ambiante. Cette méthode n'est utilisée que si les autres méthodes ne peuvent être utilisées en raison du coût des installations nécessaires et de la toxicité de ce produit. (29)(33)

#### 1.4.2.2.2 Peroxyde d'hydrogène

Les radicaux libres HO° et H° générés par le peroxyde d'hydrogène permettent de dénaturer les micro-organismes, on parle alors de stérilisation de surface ou de bio-décontamination. (29)

Cette méthode est notamment utilisée dans l'isolateur de remplissage en début de production et entre les lots pour le matériel en place non mobile. En revanche comme elle ne possède pas un pouvoir bactéricide aussi important que les autres méthodes, elle ne peut être employée sur le matériel sensible en contact direct avec le produit. (31) (34) (35)

### 1.4.2.3 Rayonnement ionisant

La radiostérilisation peut être utilisée dans des cas où le matériel est sensible à la chaleur. Le matériel est exposé à un rayonnement ionisant pouvant être de type gamma ou beta. Le paramètre critique de ce moyen de stérilisation est la dose absorbée devant être  $\geq 25$  kGy. (34)(36)

Cette méthode est fréquemment utilisée en stérilisation finale, mais le développement d'e-beam (accélérateur d'électrons) dans l'industrie a augmenté son utilisation pour du matériel médical comme les seringues juste avant leur entrée dans l'isolateur de remplissage. (29)(37)

## 1.5 Validation de procédés

### 1.5.1 Origine et objectif de la validation

Les instances de régulation du médicament encadrent l'activité de l'industrie pharmaceutique.

La validation fait partie de la réglementation des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) mises en place dans les années 1970. Du point de vue des agences gouvernementales, les BPF constituent une mesure majeure visant à la réduction du risque patient. Les BPF, et notamment la validation, consistent pour les autorités à réglementer les moyens de production eux-mêmes, en particulier la conception des usines, la conception des lignes de production, la conception des procédés de production et les systèmes de maîtrise des procédés. Cette réglementation affecte donc directement des activités industrielles situées très en amont des analyses de contrôle qualité traditionnelles. (38)

La réglementation relative aux BPF et en particulier à la validation élargit considérablement la notion de qualité des médicaments, dont le contrôle qualité traditionnel n'est plus qu'une des nombreuses composantes. L'existence d'une telle réglementation se traduit par un transfert de la charge de la preuve vers les fabricants ; c'est-à-dire que la qualité du produit pourra être jugée défectueuse dès lors qu'une entreprise n'aura pas pu démontrer aux autorités qu'elle a pris toutes les mesures raisonnables, y compris relatives à l'organisation de ses moyens de production, pour minimiser le risque patient.

La validation comprend un ensemble d'activités liées ou consécutives démontrant l'efficacité, la fiabilité et la reproductibilité de systèmes de production assurant la qualité et la sécurité d'emploi du produit (39). Elle est définie dans les manuels qualité de

référence (BPF, GMPc). Elle est un requis réglementaire pour la rédaction du module 3 de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) (40).

### 1.5.2 Le cycle de la validation

La validation de procédés cherche à établir la preuve que les processus de fabrication sont robustes et répétables (41). Elle comporte différentes étapes avec des phases de tests et d'analyses des données. Tout ce qui a été effectué, les tests, les paramètres choisis, les résultats, est tracé dans des rapports de validation. C'est par l'approbation de ces rapports que le procédé est considéré validé et utilisable en production pour la fabrication de médicaments à destination du marché. Cette documentation peut être la source d'inspection lors des futurs audits. (42)

Elle se décline en 3 stades (43) :

- Stade 1 – Design : définition et développement du procédé ;
- Stade 2 – Qualification de Performance : évaluation de la reproductibilité du procédé ;
- Stade 3 – Vérification continue : en production des contrôles de routine sont effectués et analysés. Une étude annuelle est effectuée afin de vérifier les tendances et prévenir des dérives. Il s'agit de la revue qualité produit (PQR).

Nous allons maintenant illustrer cette notion de validation de procédé par la présentation de notre méthode. Cette thèse présente un travail de mise en place d'une stratégie de validation d'un procédé de stérilisation de matériel pour une nouvelle ligne de répartition aseptique.

## 2 Objectifs

Les objectifs de ce travail ont été de :

- mettre au point une stratégie de validation de stérilisation de matériel par autoclave ;
- justifier les choix ;
- évaluer la stratégie de validation ;
- mettre en place des moyens de contrôle du procédé de stérilisation et établir des critères d'acceptation ;
- rendre le procédé apte à la mise en routine ;
- effectuer le suivi post implémentation.

Le but du procédé de stérilisation est de garantir l'absence de micro-organisme viable et d'atteindre un niveau de qualité requis. Le NAS atteint est le résultat du procédé qui doit être reproductible et répétable.

De plus, cette fiabilité de résultat doit être formalisée et argumentée dans différents protocoles et documents. Ces sources d'informations représentent les preuves écrites du travail qui a été fait. Elles sont par la suite susceptibles d'être inspectées par des autorités de santé ou auditées par différents organismes.

La finalité de notre activité de validation était de permettre la mise œuvre du matériel stérilisé nécessaire à la répartition aseptique.

Ma responsabilité dans ce travail fut celle du chargé du projet : atteindre tous les objectifs précédemment cités.

### 3 Mise au point d'une approche de validation d'un procédé de stérilisation de matériel

Durant le développement de notre stratégie et la mise en œuvre de notre méthode et pour réussir à atteindre nos objectifs, nous avons utilisé l'outil de gestion de qualité et d'amélioration la roue de Deming ou cycle PDCA : Plan, Do, Check, Act. (44)

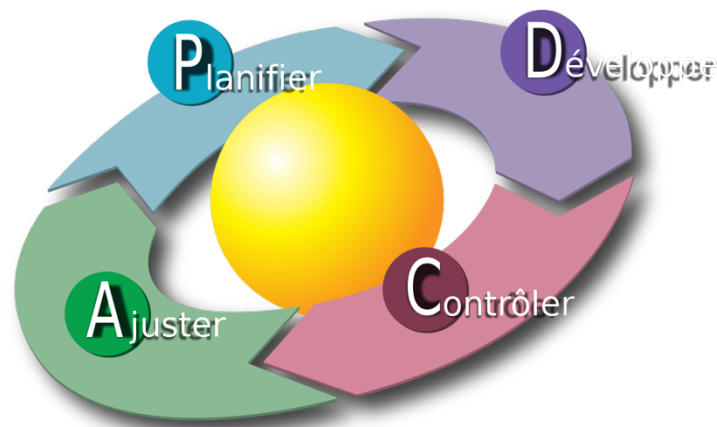


Figure 27 : Roue de Deming cycle PDCA

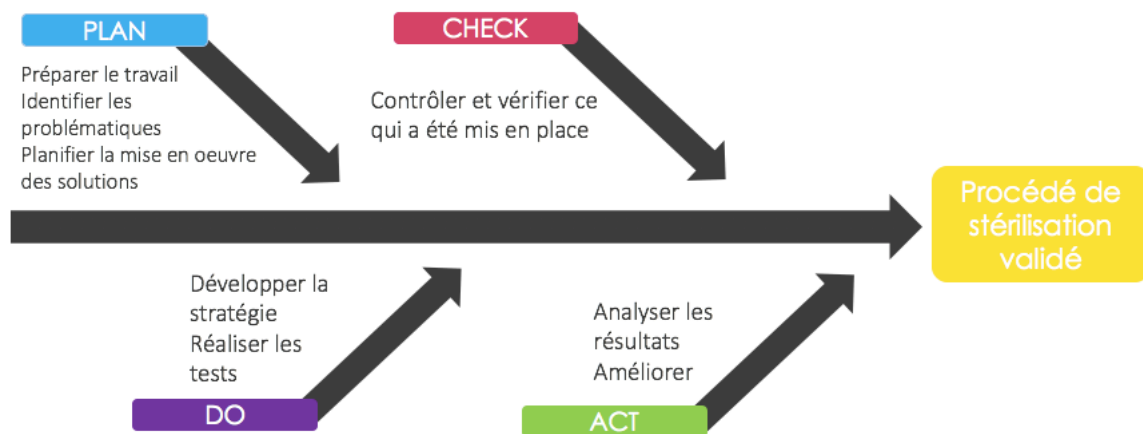


Figure 28 : Objectifs à atteindre



### 3.1 Introduction

L'arrivée de nouveaux produits innovants a des conséquences à tous les niveaux sur un site industriel pharmaceutique. Dans notre cas, l'ensemble des services fut impacté :

- Règlementaire : cette nouvelle activité doit être déclarée aux autorités via le dépôt de l'AMM. De plus, selon le produit, le fabricant peut être sous-traitant, titulaire, co-titulaire de l'AMM. Cette dernière notion implique des singularités d'échanges avec l'autre partie concernant la rédaction du dossier d'AMM et sur la politique de gestion qualité.
- Logistique : mise en place d'un nouveau flux : le principe actif est réceptionné sous bouteilles congelées afin de préserver son activité. Le maintien de cette chaîne du froid jusqu'au cœur de la production est crucial.
- Qualité : introduction de nouveaux attributs qualité critiques (CQA) tel que le temps hors réfrigération (THR) du principe actif qui modifie l'organisation de la production. Ce critère est d'autant plus important que le PA présente un coût élevé et le rendement de production doit être optimal.
- Production : de nouveaux procédés voient le jour (décongélation avec agitation), des procédés existants sont adaptés (filtration stérilisante), une nouvelle approche sur le matériel est introduite (single use technologie / matériel réutilisable). L'activité et la charge de production sont augmentées en fonction de la position sur le marché du produit.

Nous avons établi notre raisonnement et effectué cette activité au sein d'un site industriel avec la création de cette ligne comprenant de nouvelles technologies, différents types de matériel indispensables au fonctionnement de la ligne et aux contrôles en cours de production.

La mise en place de la nouvelle ligne de remplissage est un projet qui se divise en plusieurs étapes afin que les équipements soient qualifiés et les procédés soient validés.

Nous avons exécuté ce travail de validation de procédé de stérilisation du matériel qui se situe entre deux grandes étapes :

- la fin de la qualification des équipements ;
- le début de la validation des procédés de remplissage.

Voici un schéma récapitulatif des étapes clés de la mise en place d'une nouvelle ligne :



*Figure 29 : Etapes du projet d'industrialisation de la nouvelle ligne de remplissage*

De plus, tout procédé impacté par l'arrivée d'un nouveau produit, d'une nouvelle technologie, ou d'un changement majeur sur le procédé doit être validé. (45)

C'est dans ce cadre que nous avons développé cette approche.

### 3.2 Impact sur le procédé de stérilisation

Les produits biotechnologiques sont des produits thermosensibles ce qui induit qu'une stérilisation finale de la seringue remplie de produit ne peut être effectuée au risque de dénaturer le produit et donc d'altérer ses propriétés actives. (24)

De ce fait chaque élément du produit fini doit être stérilisé indépendamment en amont du remplissage de la seringue. (22)

Les excipients et les principes actifs sous forme liquide sont stérilisés par filtration stérilisante avec des filtres comprenant des pores de tailles 0,22µm. (46)

Les seringues vides et les joints de piston sont au préalable stérilisés avant d'être introduits dans l'isolateur.

Le matériel nécessaire au fonctionnement de l'étape de production de remplissage sous isoloateur doit également être stérilisé en amont. Ce procédé est primordial dans l'assurance de stérilité et la qualité du produit fini. (24)

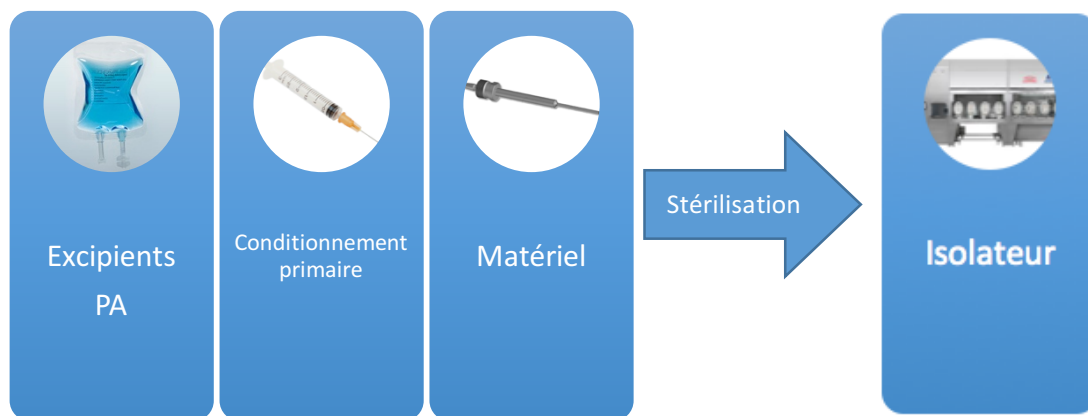


Figure 30: Les différentes matières premières à stériliser

Notre approche consiste à valider le procédé permettant de stériliser et d'apporter tout le matériel nécessaire à la production, la maintenance, aux changements entre les lots, aux changements de séries dans l'isoloateur de remplissage avant ou pendant la production.

En effet, en routine, la production d'injectables s'effectue dans un isolateur stérile. Il est nécessaire d'apporter du matériel, des pièces et outils stériles dans l'isolateur. Ce matériel est stérilisé à l'extérieur de l'isolateur par le biais d'un autoclave et transporté jusqu'à l'intérieur de l'isolateur sans rompre la stérilité de celui-ci.

De plus, l'équipement utilisé pour la stérilisation de matériel est qualifié. Il est déjà utilisé en production pour d'autres produits.

Il est alors nécessaire de développer des méthodes de stérilisation pour ce matériel, associées à cet équipement précédemment qualifié, et de valider ce procédé par une qualification de performance (PQ). (47)

### 3.3 Problématiques

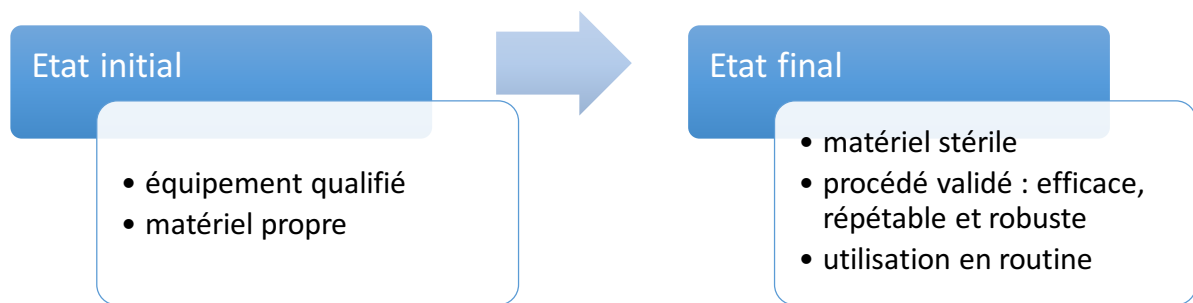


Figure 31 : Etat final à atteindre

Nous avons identifié les problématiques suivantes :

- Quel est le besoin en matériel ?
- Comment garantir le niveau de stérilité exigé ?
- Comment s'assurer de la robustesse et de la répétabilité du processus ?
- Comment maintenir la stérilité de l'isolateur en apportant du matériel sur la ligne de fabrication ?
- Comment valider les solutions apportées d'un point de vue qualité et réglementaire pour permettre leurs implémentations en routine ?

C'est à partir de toutes ces questions que nous avons construit notre approche. En effet, toutes ces problématiques vont être développées puis traitées successivement à travers notre raisonnement dans ce document.

### 3.4 Analyse des composantes

Les problématiques de stérilisation du matériel peuvent être regroupées et décomposées selon une analyse 5M :

- **Matière** : concerne le matériel que l'on va stériliser. Ce matériel doit être identifié et défini sous la forme d'une charge de matériel à stériliser ;
- **Milieu** : l'environnement dans lequel s'effectue la stérilisation, quelle est la classification de zone ;
- **Matériel** : avec quels équipements le procédé va être effectué ;
- **Main d'œuvre** : des opérateurs sont nécessaires afin de mener à bien ce procédé, leur formation devra également être prise en compte ;
- **Méthode** : comment valider un programme de stérilisation, rédaction du protocole, réalisation des tests.

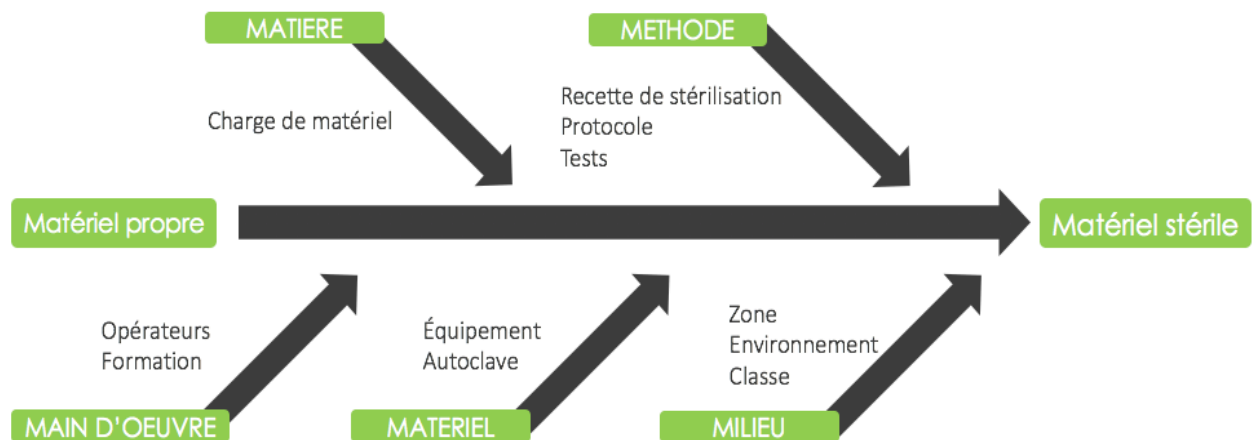


Figure 32 : Diagramme d'Ishikawa

## 3.5 Matière

### 3.5.1 Analyse du besoin

**Problématique** : Quel est le besoin en matériel ?

**Objectif** : identifier le besoin à stériliser sous forme de charge de matériel.

La technologie de la nouvelle ligne de remplissage est récente et elle a évolué par rapports aux autres lignes présentes. Le matériel correspondant est nouveau et spécifique. Le matériel à stériliser des autres lignes ne correspond donc pas au matériel de cette nouvelle ligne. Le besoin correspondant doit donc être entièrement défini.

Le matériel à stériliser dépend de plusieurs acteurs qui sont impliqués dans le remplissage du médicament en seringue. Dans un premier temps, il faut analyser :

- le procédé de fabrication ;
- les acteurs intervenants dans ce procédé ;
- les manipulations techniques à effectuer dans l'isolateur pour monter les équipements avant de lancer la production, les opérations de maintenance, les actions entre deux productions c'est à dire à chaque changement de lots.

Afin de comprendre les besoins, il faut réunir les différents secteurs impactés pour définir les besoins de chacun :

- les opérateurs de la production ;
- les techniciens de la maintenance ;
- les chefs de projet qualifiant les différents équipements de l'isolateur ;
- les représentants du secteur microbiologie.

### 3.5.2 Simulation du besoin

Une fois le besoin compris, il a été nécessaire de reproduire de manière fictive la production.

Nous avons donc simulé une campagne de production représentative de la routine, cela nous a permis de vérifier la faisabilité technique des études antérieures.

Différents paramètres ont été pris en compte :

- le temps de production ;
- la taille des lots produits ;
- les éventuels réglages techniques de maintenance de la machine (et les outils associés) ;
- les risques de casse de matériel en cours de production ;
- les erreurs de manipulation.

## Production

- **Pièces devant être montées dans l'isolateur afin de permettre le fonctionnement de la ligne de production :**
  - pièces de format ;
  - ventouses ;
  - clamps ;
  - joints.
- **Outils nécessaires au montage des pièces de l'isolateur :**
  - différents types de pinces ;
  - ciseaux.
- **Pièces de remplissage en contact avec le produit :**
  - aiguilles de remplissage ;
  - tiges d'enfoncement ;
  - tubes d'introduction de joints de piston.

## Maintenance

- **Les outils utiles à une opération de maintenance en cours de production doivent être anticipés afin de ne pas casser la stérilité de l'isolateur :**
  - clés plates ;
  - clés Allen ;
  - tournevis ;
  - pinces.

## Microbiologie

- **Matériel de microbiologie permettant de s'assurer de la stérilité, le taux de microorganismes et particules de l'isolateur :**
  - différents filtres ;
  - supports pour gélose ;
  - coudes de fixation.

Figure 33 : Exemple de matériel selon les besoins des services

Nous avons pu remarquer que, malgré les différences de technologies entre les lignes de remplissage, le besoin des outils de maintenance demeurerait le même ce qui a permis par la suite de mutualiser leur utilisation.

Il est à noter que les besoins de chacune de ces composantes ont constamment évolué en fonction de l'avancée du projet global de qualification de la ligne de remplissage. Le type et le nombre de pièces nécessaires à la routine ont été remis en question de nombreuses fois. Tout était donc très fortement lié au projet global de qualification de la ligne. Les décisions prises sur le projet global ont pu parfois remettre en question tout ce qui avait été établi.

Le type de matériel à stériliser pour la nouvelle ligne de remplissage se décompose en deux catégories majeures (48) :

- matériel poreux, par exemple : les filtres ;
- matériel non-poreux, par exemple : les aiguilles de remplissage, les outils.



*Figure 34 : Exemple de matériel poreux : les filtres (photographie prise sur site)*



*Figure 35 : Exemple de matériel non poreux : un tube d'introduction (photographie prise sur site)*





Figure 36 : Matériel non poreux : une tige d'enfoncement (photographie prise sur site)

Toutes les pièces métalliques sont en acier inoxydable 316L. Cette qualité de matériau est très résistante à la chaleur, à la corrosion et au relargage de particules.

La charge de matériel à stériliser est conséquente et elle représente un total de 200 pièces.



Figure 37 : Illustrations des types de matériel sur site

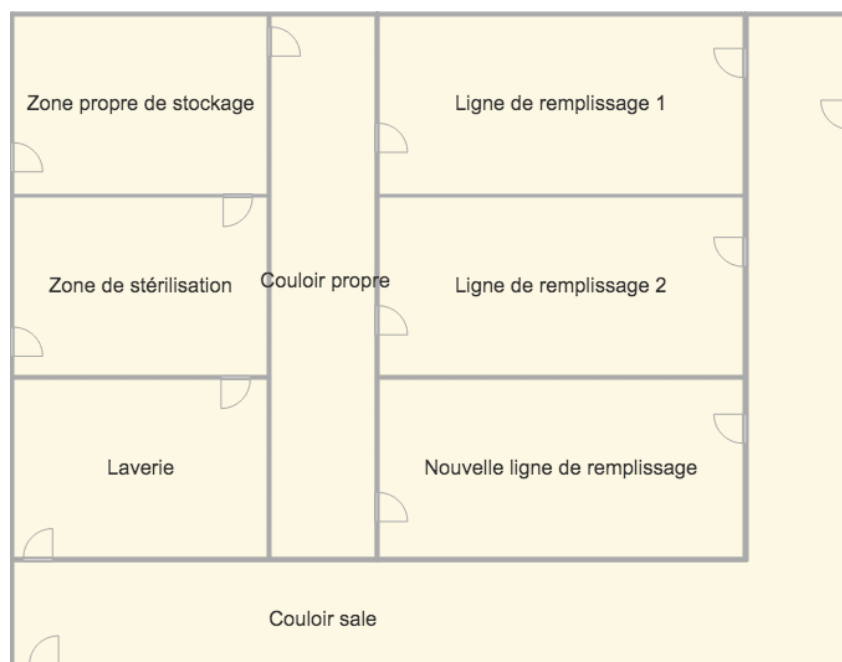
### 3.6 Milieu

#### **Problématique :**

Dans quelle zone et dans quelles conditions stériliser le matériel ?  
Quelle classification pour cette zone ?

**Objectif :** Identifier le flux du matériel et les différentes zones des étapes du procédé.

Voici une représentation schématique de la zone de production concernée :



*Figure 38 : Plan de la zone de production*

Il faut noter que les lignes de remplissages et la zone de stérilisation ne sont pas contigües. En effet, chaque ligne de remplissage ne possède pas sa propre zone de lavage et de stérilisation, mais ces dernières sont regroupées dans un même service pour toutes les lignes de production afin de centraliser ces activités et réduire les coûts. (21)

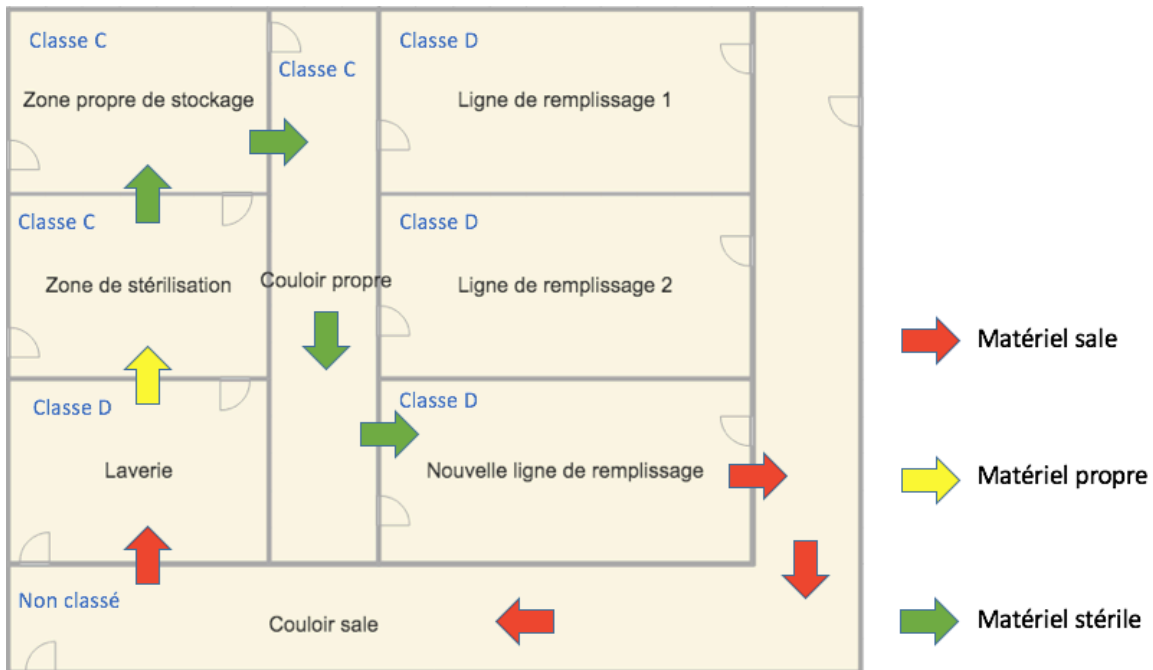


Figure 39 : classification de la zone de production

Le matériel stérile est utilisé sur les lignes de remplissage situées les unes proches des autres en dérivation. Une fois la production terminée, ce matériel sale est acheminé en laverie afin d'être nettoyé. Une fois lavé et séché, le matériel propre est apporté en zone de stérilisation. Une fois stérile la charge de matériel est stockée en zone propre. Puis lors de la prochaine production, le matériel est transporté sur la ligne de remplissage correspondant. Les flux de matériel sale, propre ou stérile ne se croisent pas. (49)

Les zones où le matériel est sale sont classées D. Les zones où le matériel est propre ou stérile sont classées C. L'environnement des lignes de remplissage est en classe D car l'isolateur est une structure hermétique qui maintient une classe A en son intérieur. (24) (25)

## 3.7 Matériel

### **Problématique :**

Avec quel équipement effectuer la stérilisation ?

Comment stériliser le matériel et garantir le niveau de stérilité ?

Comment transporter le matériel de la zone de stérilisation à la zone de remplissage ?

Comment maintenir la stérilité de l'isolateur en apportant du matériel sur la ligne de fabrication ?

### **Objectif :**

- Définir le moyen et la méthode de stérilisation du matériel ;
- Assurer le transport du matériel jusqu'à l'intérieur de l'isolateur et maintenir le niveau de stérilité.

#### 3.7.1 L'autoclave

Le moyen de stérilisation du matériel industriel le plus courant est l'autoclavage.

L'autoclave est un équipement assurant la stérilisation avec de la vapeur propre saturée.  
(50)

L'autoclave utilisé se compose d'une chambre de stérilisation d'une capacité de 800L, d'une interface homme/machine et d'une zone technique permettant d'effectuer la maintenance.

Le choix de l'autoclave utilisé a été défini en fonction du taux d'occupation des autoclaves de l'usine. En effet, l'autoclave avec la plus grande disponibilité a été choisi pour fournir le matériel stérile nécessaire à la nouvelle ligne de remplissage.

L'autoclave choisi n'est pas situé dans la zone de la ligne de remplissage. Il est situé dans la zone du service de stérilisation du matériel qui n'est pas à proximité de la nouvelle ligne de remplissage.

Cet autoclave est un équipement déjà qualifié et utilisé en routine de production.

### 3.7.2 Cycle de stérilisation par chaleur humide

Un cycle standard de stérilisation de matériel comporte les phases suivantes :

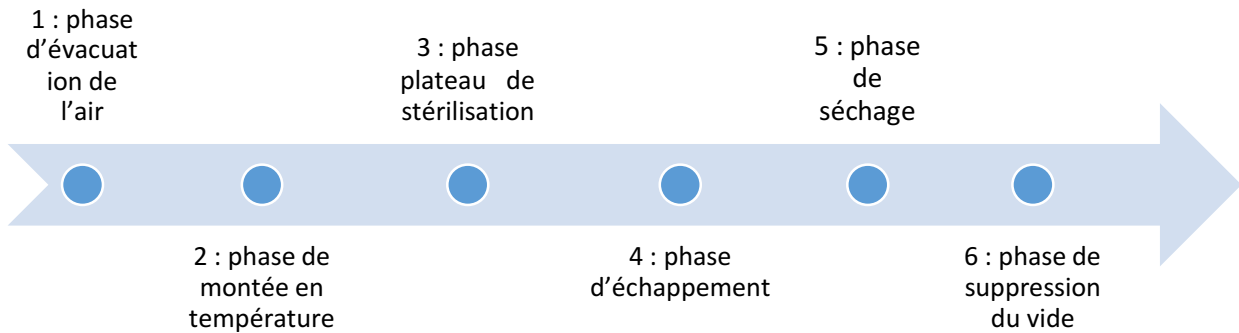


Figure 40 : Cycle standard de stérilisation du matériel

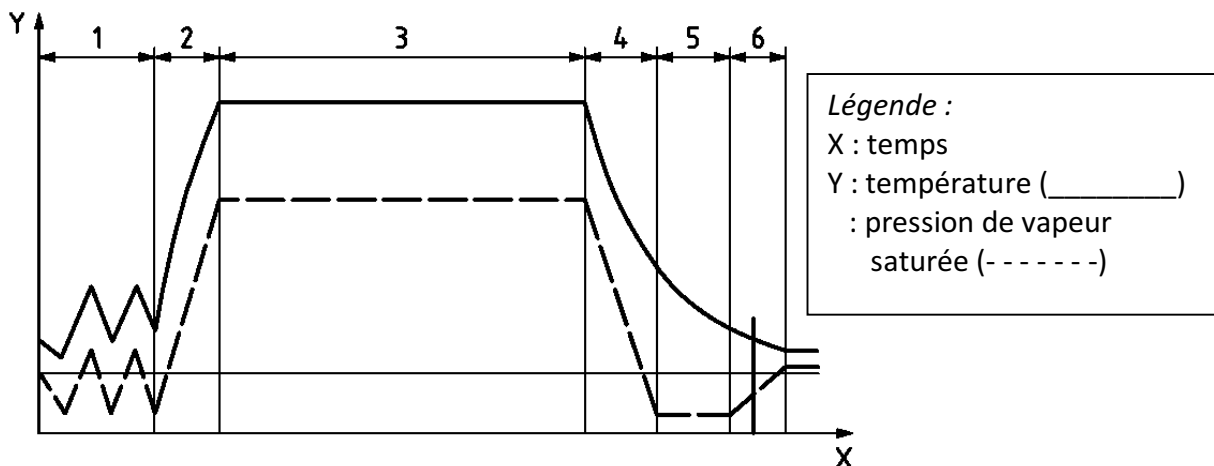


Figure 41 : Profil de température et de pression de la chambre de l'autoclave

1. Durant la phase 1, le vide est fait dans l'enceinte de l'autoclave à l'aide d'une pompe à vide pour permettre la distribution homogène de la vapeur. Cette opération est répétée plusieurs fois en injectant de la vapeur d'eau afin de chasser au mieux les poches d'air résiduelle. Nous pouvons observer sur le schéma ci dessus 3 tirages au vide qui sont des phases de dépression (pic descendant), 2 pulses de vapeur (pic ascendant). Cette phase se finit par un dernier tirage au vide (le troisième dans ce cas) précédant la phase 2.
2. Pendant la phase 2, la température de l'autoclave augmente progressivement. De la vapeur d'eau est également injectée en surpression afin qu'elle se dissipe dans les moindres recoins de l'enceinte, à l'intérieur des canister au niveau du matériel. Dans cette phase la vapeur d'eau sert de véhicule pour l'énergie par sa capacité calorifique et son enthalpie de vaporisation élevées : en effet l'énergie apportée

pour augmenter la température est absorbée et transportée par la vapeur qui va se distribuer dans l'enceinte. Une fois la température de 121°C atteinte dans l'enceinte la phase 3 commence.

3. Le palier de stérilisation est la phase critique du cycle. C'est lors cette phase que la stérilisation est effective. Le palier commence lorsque la température de la chambre est homogène et qu'en tout point  $T > 121^\circ\text{C}$ . La température et la pression sont maintenues durant cette phase qui se termine quand la température est inférieure à  $121^\circ\text{C}$ . Dans cette phase l'action de la vapeur d'eau est chimique : elle sert d'agent stérilisant et retransmet l'énergie au contact du matériel. Cette partie du procédé est particulièrement monitorée par de nombreux critères. Selon la Pharmacopée Européenne, le cycle de référence comprend un palier d'au moins 15 minutes à une température minimale de  $121^\circ\text{C}$  (51). Nous verrons par la suite quelle stratégie adopter pour la durée du palier lors de la validation de ce procédé.
  4. Il s'en suit une phase d'évacuation de la vapeur par le vide correspondant à la phase 4.
  5. La phase de séchage est également critique car le séchage doit être efficace. En effet le matériel introduit dans l'isolateur de remplissage doit être sec pour ne pas augmenter le risque de contamination. Durant cette phase la température diminue lentement pour ne pas créer de condensat.
  6. La dernière phase du cycle correspond au retour à pression atmosphérique.
- (50) (52)

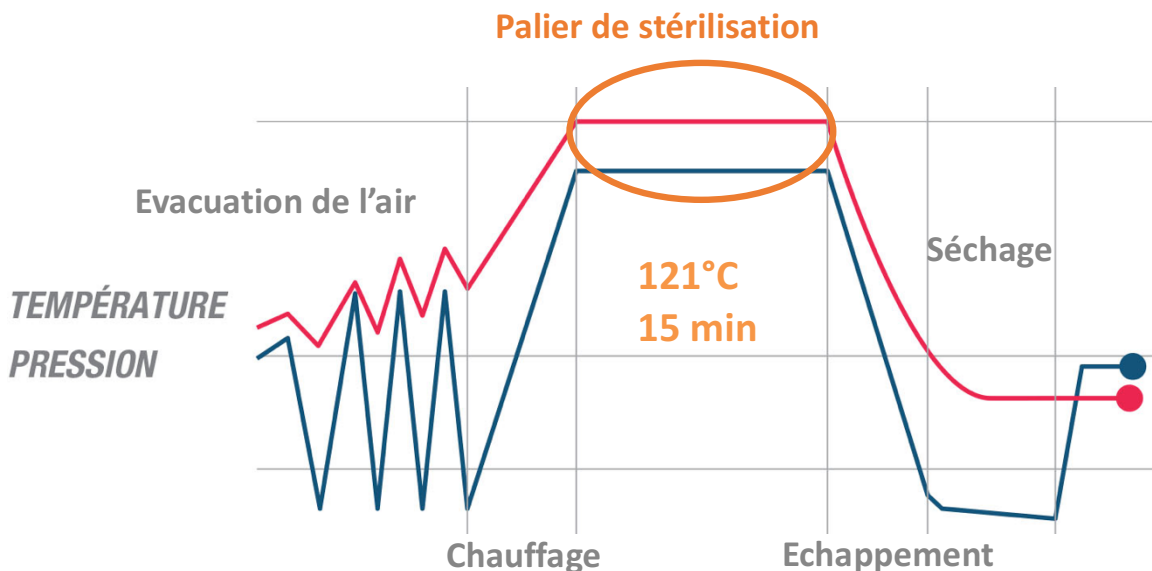


Figure 42 : Cycle de Stérilisation : Caractéristiques du palier

La zone de stérilisation et la zone de remplissage ne se situent pas à côté mais dans des zones éloignées, il faut être capable d'assurer le transport en conditions stériles de la salle de l'autoclave jusqu'à la ligne de production. (24)

### 3.7.3 Les canisters

#### 3.7.3.1 Définition

Une solution pour transporter le matériel autoclavé tout en gardant son asepsie jusqu'à la ligne de remplissage sous isolateur stérile s'effectue par l'utilisation de canisters.

Un canister est un container autoclavable en acier inoxydable, constituant un contenant. Il contient le matériel et il est disposé dans l'autoclave pour être stérilisé avec son contenu.

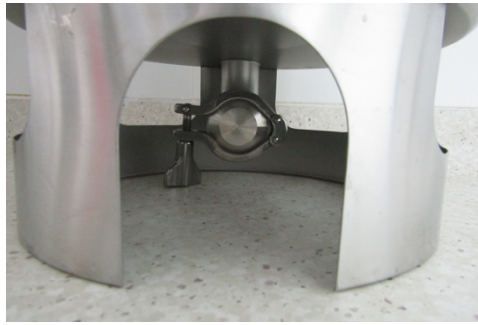
Les canisters sont identiques entre eux.



Figure 43 : Photographie de canister sur site

Un canister est fermé hermétiquement par un couvercle jointé sur la partie supérieure. La partie inférieure est connectée à un filtre ayant une double spécificité et ainsi deux rôles distincts. Ce filtre possède :

- une partie hydrophile : il permet le passage de vapeur jusqu'à l'intérieur du canister où se situe le matériel ;
- une partie hydrophobe : il garantit l'intégrité de la stérilité du matériel dans le canister : il empêche l'air ambiant de pénétrer à l'intérieur du canister.



*Figure 44 : Photographie de la partie inférieure du canister sur site*

C'est par la partie inférieure où est fixé un filtre à air que la vapeur va pénétrer pour stériliser le matériel à l'intérieur du canister.



*Figure 45 : Filtre à air fixé au canister (photographie prise sur site)*

**Contrainte :**

Une contrainte physique est imputée aux canisters : leur dimension unique. Les canisters sont caractérisés par :

- un diamètre interne de 27 cm ;
- une longueur interne de 42 cm.

C'est à partir de cette contrainte que se sont ensuite construits notre raisonnement et nos choix.

*3.7.3.2 Répartition du matériel dans les canisters*

**Problématique :**

Combien de canisters sont nécessaires pour répartir le matériel à stériliser ?

**Objectif :**

Répartir le matériel dans différents canisters.



Le matériel a été regroupé selon les critères suivants :

- par type de matériel ;
- selon la fonction du matériel ;
- par besoin chronologique et successif du matériel lors de la production.

Nous avons donc choisi de répartir le matériel dans 7 canisters différents :

- 1 canister dédié aux pièces pour le montage de la machine et aux pièces de format ;
- 1 canister dédié aux pièces de remplissage ;
- 2 canisters dédiés aux pièces utiles à la microbiologie ;
- 1 canister dédié aux outils de maintenance ;
- 1 canister dédié aux outils de production ;
- 1 canister dédié aux pièces de rechange et de remplacement.

**Contrainte :**

Le matériel ne peut être disposé « en vrac » à l'intérieur du canister.

Plusieurs facteurs sont à prendre en compte pour répartir de manière optimale le matériel à l'intérieur des canisters.

La réflexion quant à la disposition du matériel s'est faite en considérant les différents points suivants :

1) Le matériel à stériliser est fragile, par exemple : les aiguilles de remplissage permettant le remplissage du produit dans les seringues.



*Figure 46 : Aiguilles de remplissage au dessus des seringues vides (photographie prise sur site)*

2) Pour une stérilisation effective, les pièces à stériliser doivent avoir un maximum de surface libre pour garantir la pénétration de la vapeur. En effet, il est important que la vapeur d'eau saturée soit capable d'entrer en contact avec toutes les surfaces du matériel à stériliser.

La surface disponible doit être la plus importante possible pour valider la stérilisation et assurer une asepsie optimale du matériel.

3) Les pièces avec des zones pouvant entraîner une rétention d'eau lors de la condensation de la vapeur doivent être inclinées vers le bas. Il est important d'éviter tout risque de rétention. Suite à la stérilisation, le matériel doit être sec.

4) Les pièces doivent être facilement accessibles afin d'être introduite du canister vers l'isolateur. Le but est de faciliter les manipulations des opérateurs car celles-ci s'effectuent par l'utilisation de gants dans l'isolateur. Les gants permettent aux opérateurs de manipuler à l'intérieur de l'isolateur tout en gardant la stérilité (montage de l'équipement, maintenance, changement de lots etc.).



*Figure 47 : Manipulation de montage de la ligne par l'intermédiaire de gant (photographie sur site)*

5) La position des canisters lors de la stérilisation dans l'autoclave est verticale.



*Figure 48 : Position horizontale des canisters dans l'autoclave (photographie prise sur site)*

En revanche, la position de branchement du canister à l'isolateur est horizontale.



*Figure 49 : Canister connecté à l'isolateur (photographie prise sur site)*

Ce changement d'axe impose au matériel d'être stable et fixé à la fois en positions horizontale et verticale à l'intérieur du canister.

Le changement d'axe du matériel représentait la contrainte majeure de cette partie du projet.

#### **Solution :**

Afin de loger le matériel dans les canisters, la solution appropriée est l'utilisation de supports permettant de maintenir le matériel à l'intérieur des canisters. Pour rappel, le matériel à stériliser défini pour la nouvelle ligne de fabrication étant unique et très spécifique, aucun support disponible sur le site n'a pu être utilisé.

La conception et la fabrication de ces nouveaux supports se sont faites en fonction des points et contraintes décrits ci dessus.

### **3.7.4 Les supports**

#### *3.7.4.1 Conception des supports*

Le design et la fabrication des supports ont été sous-traités à une entreprise extérieure spécialisée.

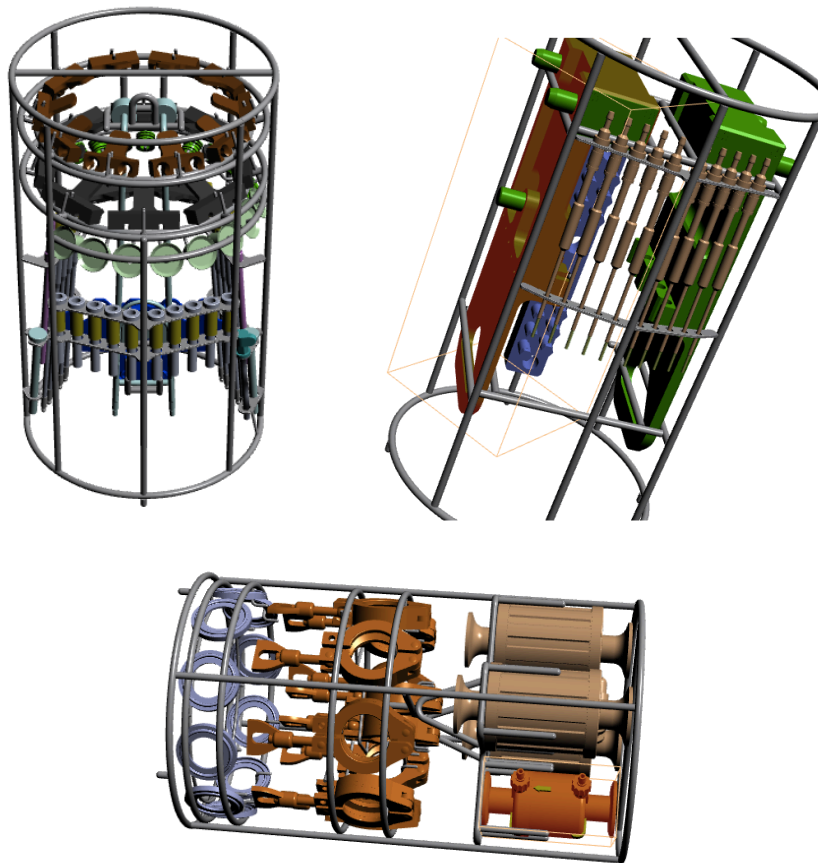
Il a été de notre responsabilité de coordonner les activités et de gérer les relations avec le sous-traitant afin de recevoir en temps voulu les supports.

Dans un premier temps, il a fallu établir un cahier des charges en prenant en compte :

- les différentes contraintes énoncées ;
- les délais imposés ;
- le matériau de qualité pharmaceutique pour concevoir les supports : acier inoxydable 316L.

Afin de réaliser au mieux la demande, les activités du sous-traitant ont été de :

- prendre les mesures toutes les pièces requises à la stérilisation ;
- mesurer le volume interne du canister ;
- dimensionner et numériser les pièces et le support sur un logiciel spécifique ;
- établir des plans 3D des pièces sur les supports associés par type de canister (7 plans de supports au total car 7 types de canisters énoncés précédemment).



*Figure 50 : Plans 3D de trois supports avec le matériel associé*

Les interactions avec l'entreprise extérieure ont été quotidiennes pour :

- échanger sur la localisation du matériel dans les canisters ;
- discuter des problèmes rencontrés ;
- rappeler les contraintes à respecter : insister notamment sur le changement d'axe et le passage de la verticalité à l'horizontalité du matériel ;
- effectuer des modifications en fonction de l'évolution du projet (changement de certaines pièces).

Une fois les plans 3D des supports réalisés, un groupe d'experts a été créé afin de revoir ces plans avec :

- l'expert technique ;
- l'expert en assurance de stérilité ;
- le Responsable du service de la stérilisation du matériel en routine.

Certains positionnements de pièces ont été remis en question. A titre d'exemple : nous avons décidé de modifier l'emplacement d'un filtre afin d'améliorer la pénétration de la vapeur lors de la stérilisation. De plus, des pièces ont également été pivotées pour éviter au maximum la rétention d'eau.

### *3.7.4.2 Test des supports*

**Objectif :**

Tester les supports réalisés par le sous-traitant.

Une fois toutes les modifications prises en compte et la commande finale passée, les supports ont été réceptionnés.



*Figure 51 : Supports sans matériel (photographies prises sur site)*

Avec les opérateurs de production, qui seront par la suite les premiers utilisateurs, nous avons testé sur la ligne les 7 supports conçus avec le matériel correspondant afin de s'assurer que les points cités auparavant étaient correctement respectés.

De nombreux défauts pour chacun des supports ont été constatés. En effet, certaines pièces ne logeaient pas dans l'emplacement prévu. Mais le défaut le plus fréquent était le non-maintien des pièces lors du changement d'axe du fait de la complexité physique de certaines pièces.

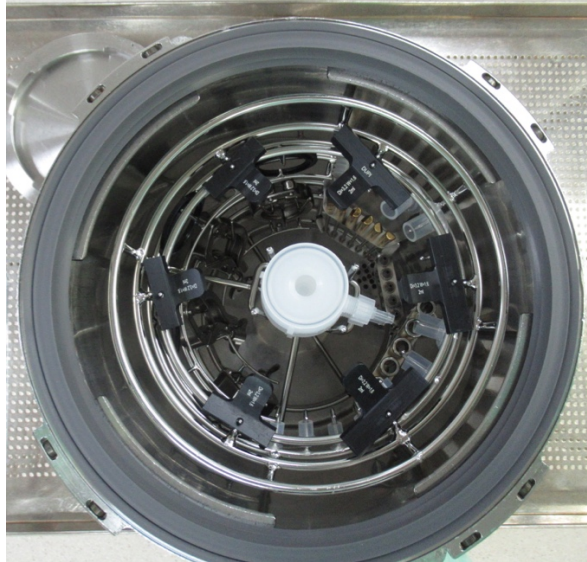
En collaboration avec l'expert technique et l'entreprise sous-traitante, nous avons alors réfléchi aux différentes modifications ingénieuses à effectuer directement sur les supports afin d'éviter de concevoir à nouveaux ces supports.

Cependant, de nombreux allers-retours des supports modifiés ont eu lieu entre le sous-traitant et l'entreprise. Nous avons toujours testé les différentes modifications afin d'obtenir les supports les plus optimaux possibles.

Une fois les modèles correctement conçus et validés, nous avons commandé 3 jeux complets de supports. Il ne s'agit pas d'un besoin du projet de validation mais pour permettre de supporter l'activité de routine à des fins organisationnelles.



*Figure 52 : Supports avec matériel (photographies prises sur site)*



*Figure 53 : Vue supérieure de l'intérieur d'un canister avec support et matériel (photographie prise sur site)*

Les supports servent ainsi à la fois à :

- permettre la pénétration de la vapeur au contact du matériel ;
- faciliter le déchargement du matériel à l'intérieur de l'isolateur ;
- maintenir le matériel en place lors du changement d'axe de la verticale à l'horizontale.

### 3.7.5 Connexion à l'isolateur de remplissage

Une fois le matériel stérile, sur le support et dans le canister fermé hermétiquement, ce dernier est transporté jusqu'à l'isolateur. Le canister est rattaché à l'isolateur par une connexion spécifique appelée DPTE® (double porte de transfert étanche). Cette technologie, comprenant une porte à double enveloppe, garantit un transfert du matériel de l'intérieur du canister à l'intérieur de l'isolateur sans rompre la stérilité des 2 enceintes.

(24)

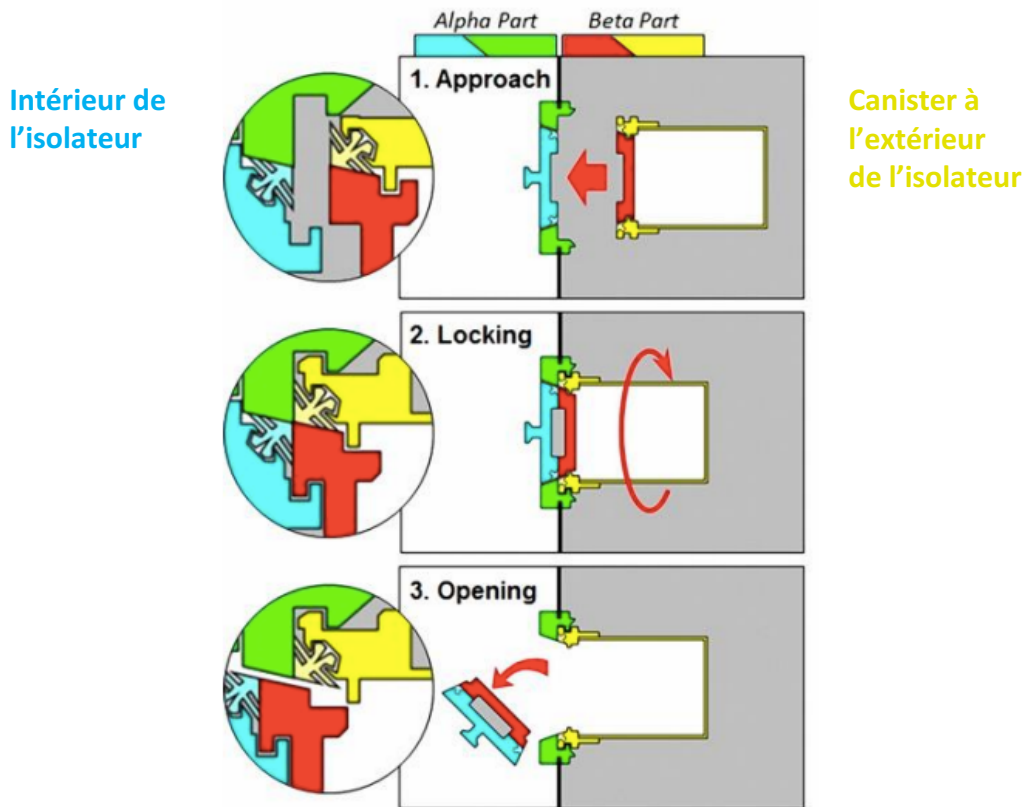


Figure 54 : Fonctionnement du système de transfert DPTE® (d'après (53))

1. La partie grisée sur la droite correspond à l'air ambiant non stérile. La partie blanche sur la droite correspond au canister. La partie blanche sur la gauche est l'intérieur de l'isolateur stérile. Le canister est branché avec la partie bêta du système DPTE® à la partie alpha de l'isolateur. Le couvercle du canister, la partie bêta en rouge, est maintenu par les gonds du canister en jaune.

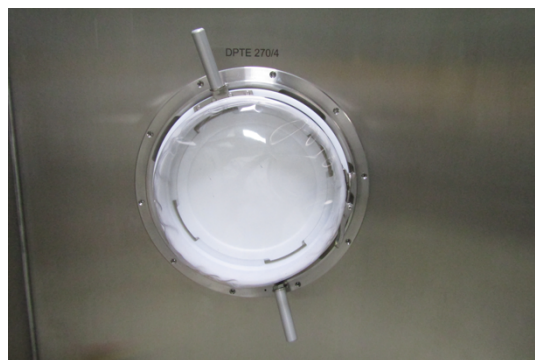


Figure 55 : Porte de connexion DPTE® horizontale de l'isolateur sur site : partie alpha

2. Rotation du canister de 45° vers la droite afin de verrouiller la partie alpha et bêta du système. La partie bêta en rouge est désormais maintenue par la partie alpha



en rouge. Sur le schéma, une partie grise non stérile d'air est enfermée hermétiquement entre les parties externes non stérile du système : la partie alpha et bêta. Cette poche d'air est maintenue confinée durant toute la durée du transfert puis sera libérée une fois le canister déconnecté.

3. Ouverture de la partie alpha depuis l'intérieur de l'isolateur à l'aide d'un gant prévu pour cette intervention. Le support est alors tiré depuis l'intérieur du canister, matériel est ensuite déchargé puis utilisé. La stérilité durant ce transfert n'a pas été interrompue.



*Figure 56 : Intérieur de l'isolateur sur site : partie alpha*



*Figure 57 : Ouverture de la porte DPTE® depuis l'intérieur de l'isolateur sur site*



*Figure 58 : Porte DPTE® ouverte depuis l'intérieur de l'isolateur sur site*

### 3.7.6 Les charges

Une charge autoclave correspond à l'ensemble des éléments (canisters, supports, matériel) stérilisé par un cycle dans l'enceinte de stérilisation. Il est nécessaire d'établir des plans de chargement qui doivent être validés. (21) (50)



*Figure 59 : Une charge de 6 canisters prêts à être introduits dans l'enceinte de l'autoclave sur site*

L'enceinte de stérilisation de l'autoclave peut contenir une charge de 6 canisters au maximum. Pour rappel, le matériel a été reparti en 7 canister différents. Cela signifie que 2 charges doivent être constituées pour permettre l'intégration à l'autoclave des 7 canisters.



*Figure 60 : Charge de 6 canisters dans l'autoclave sur site prête à être stérilisée*

Afin de constituer ces 2 charges de la manière la plus optimale possible, cette nouvelle contrainte nous a amenés à anticiper la fréquence des besoins pour chaque canister :

- 1) Les outils ne sont utilisés que pour le montage du matériel à l'intérieur de l'isolateur en début de production et ils restent dans l'isolateur en cours de production des lots. Ces outils et ces pièces serviront ensuite à changer d'autre matériel entre les lots. Le besoin des canisters contenant ce matériel est donc unique, seulement en début de production.
- 2) Le matériel telles que les aiguilles de remplissage doit être changé à chaque lot. Le besoin des canisters incluant ce matériel est donc un besoin en début de la production et tout au long de la production pour chaque lot. Un premier jeu est utilisé lors du montage de la machine en début de campagne de production puis à chaque changement de lots.
- 3) Le matériel de rechange est également prévu pour anticiper tout problème n'entraînant pas une casse de stérilité en cours de production c'est à dire une intervention tout en maintenant la stérilité de l'isolateur. Ce besoin prévisionnel est fixé en début de production. Il peut ne pas être utilisé et être conservé pour le lot suivant. Une durée de conservation du matériel stérile au sein du canister est validée à 40 jours.

Deux charges différentes ont été établies, chacune comprenant 6 canisters :

- la charge 1 est nécessaire en début de production pour le montage de l'isolateur. Elle comprend les outils nécessaires au montage, les outils de maintenance, le matériel de remplissage, le matériel pour la microbiologie et tout le matériel qui reste en place lors d'un changement de lot ;
- la charge 2 correspond au matériel de rechange et au matériel nécessaire à un changement de lot. Certains types de canisters se retrouvent alors dans les 2 charges : celui avec les pièces de format et celui avec le matériel de remplissage. De plus, des canisters communs aux autres lignes du site ont été rajoutés et ils peuvent être utilisés sur les autres lignes. Il s'agit de canisters comprenant un gant de rechange pour isolateur et du matériel de nettoyage.

Plan des charges de la nouvelle ligne de remplissage	
Charge n°1	Charge n°2
<b>Canister :</b>	<b>Canister :</b>
Montage + pièces format	Montage + pièces format
Remplissage	Remplissage
Microbiologie 1	Rechange
Microbiologie 2	Gant
Outils Maintenance	Nettoyage
Outils Production	Nettoyage

Figure 61 : Plan des charges

Un cycle d'autoclave est coûteux, il est chronophage et nécessite des ressources. C'est pour cela que les charges ont été validées en lien avec les capacités maximales de l'autoclave soit 6 canisters et ceci afin de rentabiliser le cycle et d'anticiper les besoins à venir.

### 3.8 Main d'œuvre

**Problématique :** Combien de personnes faut-il pour mener à bien le projet de validation de stérilisation et pour mener cette activité en routine de production ?

**Objectif :** Identifier les ressources nécessaires au projet et anticiper celles pour la routine.

Ressources pour le projet :

- 1 chef de projet : pour mener à bien la totalité du projet et le coordonner ;
- 1 second chargé de projet : pour assister lors de la préparation et réalisation des tests, pour servir de back-up ;
- 2 opérateurs en production : pour la préparation du matériel ;
- 2 opérateurs du service de stérilisation du matériel : afin d'effectuer le montage des canisters, le test des filtres des canisters, la programmation de l'autoclave, le lancement du cycle autoclave et le déchargement des canisters ;
- 1 technicien du service microbiologie : pour la mise en incubation et la lecture des résultats microbiologiques.

En routine de production, cette activité est prise en charge par le service de stérilisation du matériel. Les ressources à attribuer à cette charge de travail ont été calculées en

fonction de l'activité du projet : 2 opérateurs du service de stérilisation ont été alloués à ces tâches.

Maintenant que la matière, le milieu, le matériel et la main d'œuvre sont définis, comment rendre utilisable ce procédé en routine ?

### 3.9 Méthode : l'exercice de validation

Dans l'industrie pharmaceutique, chaque étape d'un procédé est cadrée et documentée. De nombreuses étapes sont nécessaires avant de pouvoir utiliser les équipements ou méthodes proposées. Cette période de validation peut durer plusieurs mois ou années. Dans le cas de la stérilisation par autoclave, voici les étapes principales de l'exercice de validation appelé qualification de performance (PQ).

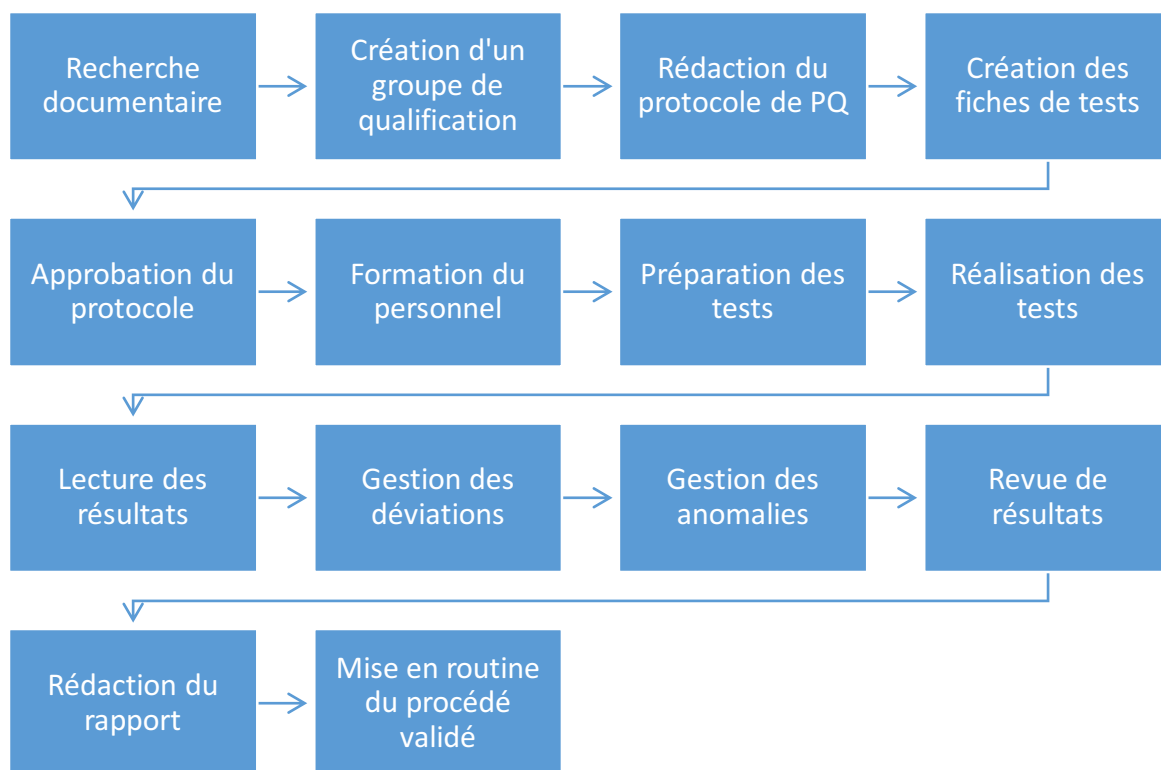


Figure 62 : Étapes de l'exercice de validation

### 3.9.1 Recherche documentaire

Dans un premier temps, il faut se documenter sur le sujet à traiter :

- lire les précédents protocoles et les rapports de validation sur la stérilisation de charges canisters par autoclave ;
- apprendre auprès des personnes ayant rédigé ces documents ou avec celles se chargeant d'activités similaires sur le site ;
- synthétiser les normes françaises, les normes ISO (Organisation internationale de normalisation), les rapports du PDA (Parenteral Drug Association), les directives globales de l'entreprise et les procédures du site afin d'en retirer toutes les informations utiles et indispensables pour mener à bien les tests conformément à la réglementation et aux requis du site.

Voici les principaux points indispensables à respecter :

- le palier de stérilisation doit être d'au moins 15 minutes à une température  $\geq 121^{\circ}\text{C}$  (54) ;
- des indicateurs biologiques (BI's) et physiques doivent être utilisés au cours du cycle autoclave (55) ;
- un minimum de 15 sondes d'enregistrement de température doivent être positionnées (procédure qualité interne).

L'ensemble des exigences qualités et réglementaires a été pris en compte dans le protocole afin de les appliquer lors de la réalisation des tests.

### 3.9.2 Création d'un groupe de qualification

Un groupe de travail transversal et pluridisciplinaire dit groupe de qualification a été constitué pour mener à bien l'exercice de validation. (56)

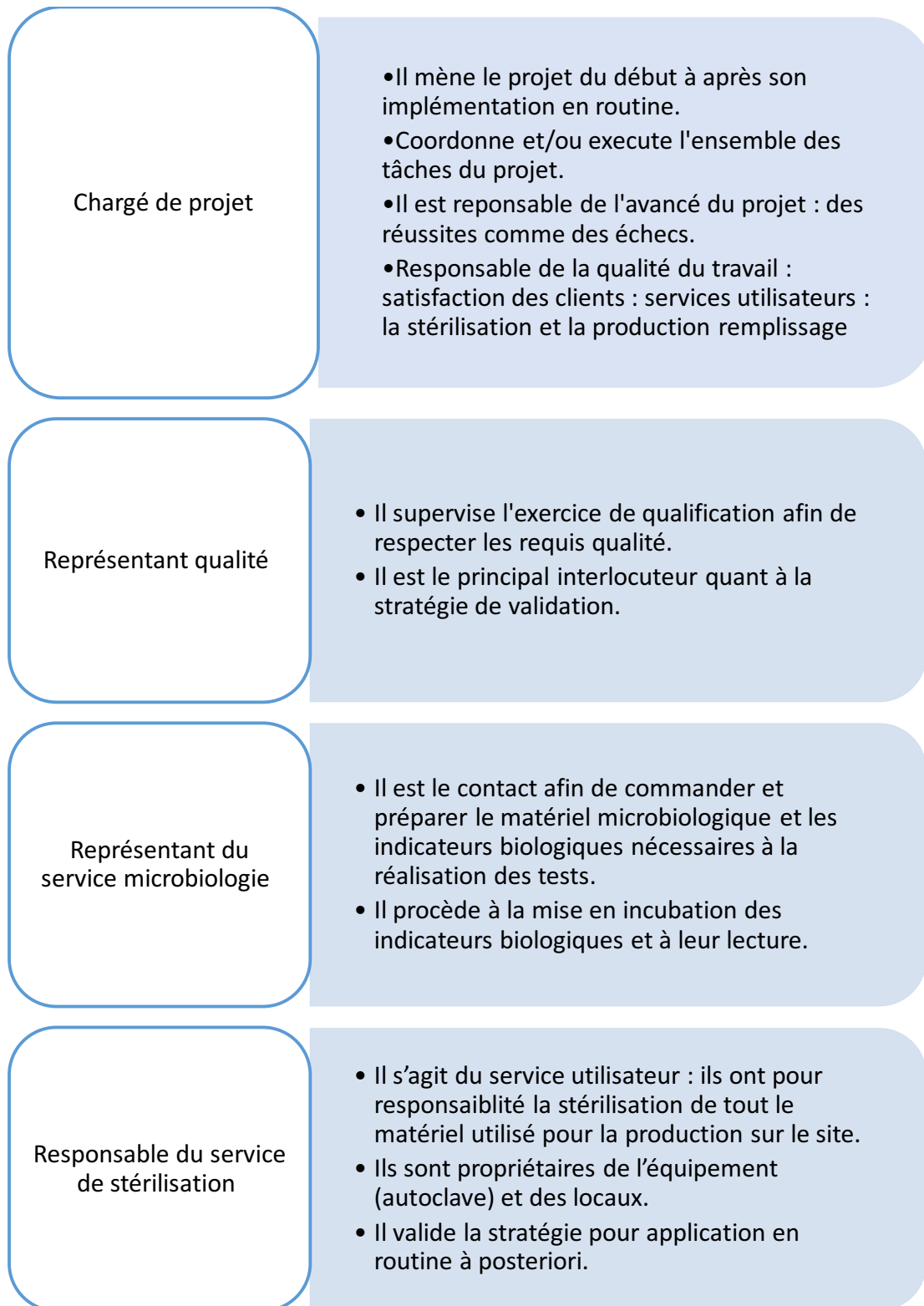


Figure 63 : Groupe de qualification du projet de validation des charges autoclaves

### 3.9.3 Rédaction du protocole

Le protocole de validation est un document standardisé protocole. Une trame est imposée selon une procédure interne.

La rédaction du protocole est l'activité la plus longue car tout doit être documenté. Tout ce qui doit être écrit doit être fait, tout ce qui n'est pas écrit n'est pas fait.

De plus, il s'agit d'un travail de longue haleine car certaines informations peuvent mettre plusieurs semaines avant d'être récoltées.

Lors de l'élaboration du protocole, de nombreuses réunions au minimum hebdomadaires ou plus fréquentes si besoin entre le chargé de projet et le représentant qualité ont lieu pour discuter des points sensibles et bloquants ainsi que de la stratégie à mettre en place, des données manquantes mais également pour communiquer sur l'avancée du projet.

Tout ce qui est décrit dans mon protocole est discuté et argumenté avec le représentant qualité. La tournure des phrases est également un point important car il s'agit d'un document faisant l'objet d'attention lors des inspections par les autorités de santé. Il est alors primordial d'être clair, transparent et que le contenu ne soit pas laissé à libre interprétation.

#### 3.9.3.1 Objectif du protocole

L'objectif du protocole est de décrire la méthodologie, les tests à effectuer et les critères d'acceptation à définir pour qualifier la performance des cycles d'autoclavage utilisés pour la stérilisation et le séchage des charges de matériel disposées en canister de la nouvelle ligne de remplissage aseptique. (57)

L'exercice de validation a pour but de vérifier la robustesse de ces cycles et de valider la recette utilisée par 3 essais successifs pour chaque charge. (55)

#### 3.9.3.2 Stratégie de validation

##### 3.9.3.2.1 Le cycle de stérilisation

En routine, la durée du palier de stérilisation utilisée pour des charges canisters est de 30 min à 121°C (normes internes qualité).

En validation, l'objectif est de tester les limites des paramètres. Les cycles de stérilisation du matériel sont réalisés en mode dégradé : la durée du palier de stérilisation est inférieure à celui en routine. La durée du palier est réduite à 25 minutes.

Cette stratégie appelée worst case (cas le plus défavorable) (58) permet d'obtenir une marge de sécurité. En effet un cycle avec palier de stérilisation 25 minutes est validé. Tout cycle avec un cycle supérieur à 25 minutes est considéré conforme. Un cycle avec un palier de 30 minutes utilisé est ainsi conforme.



Par exemple si lors d'un cycle en routine le palier de stérilisation à 30 minutes n'est pas atteint et est de 28 minutes, le cycle sera alors considéré comme valide car le palier de 25 minutes a été validé lors des exercices de validation. La Logique inverse n'est pas réciproque.

Afin de vérifier la performance et la robustesse de la recette de stérilisation, 3 cycles de stérilisation sont effectués en mode dégradé par charge de canisters.

#### 3.9.3.2.2 Les charges

Si les charges diffèrent, chacune doit être validée par 3 cycles autoclave successifs. (55)

Afin de permettre une certaine flexibilité en routine, la validation s'effectue sur (50) :

- des charges minimales ;
- des charges en configuration maximales.

La charge maximale correspond à la charge comportant les 6 canisters, chaque canister contenant l'ensemble du matériel.

La charge minimale comprend un seul canister contenant une seule pièce correspondant à la pièce la plus difficile à stériliser de la charge.



*Figure 64 : Configuration d'une charge minimale : un seul canister dans l'autoclave sur site*

En routine, une fois la charge maximale et la charge minimale validées, il est possible de faire varier le matériel de la charge à stériliser car celui-ci sera considéré comme validé. (54)

Charge n° 1		Charge n° 2	
Type de charge	Configuration	Type de charge	Configuration
Charge maximale	6 canisters avec tout le matériel	Charge maximale	6 canisters avec tout le matériel
Charge minimale poreuse	1 seul canister avec uniquement l'élément poreux le plus difficile à stériliser	Charge minimale poreuse	1 canister avec uniquement l'élément poreux le plus difficile à stériliser
Charge minimale non poreuse	1 canister avec uniquement l'élément non poreux le plus difficile à stériliser	Charge minimale non poreuse	1 canister avec uniquement l'élément non poreux le plus difficile à stériliser

*Tableau 8 : Charges théoriques à valider*

En effet, le besoin ne correspondra pas toujours à tout le matériel réparti dans les différents canisters. Il peut s'avérer que le besoin ne représente pas tout le matériel présent dans un canister, par exemple des joints supplémentaires pourraient être nécessaires en urgence mais pas tout le reste du matériel validé avec ces joints dans le canister. Il serait alors utile de ne stériliser que le canister comprenant uniquement les joints d'intérêt. C'est pourquoi il est nécessaire d'élaborer une stratégie de validation faisant varier le matériel d'une charge minimale à une charge maximale.

Pour mettre en place cette stratégie, nous avons déterminé pour chacune des charges (1 et 2) quelles sont les charges minimales c'est à dire est le matériel considéré comme le plus difficile à stériliser pour les deux types de matériel : poreux et non poreux. (50)

Les éléments constituant la charge minimale poreuse et non poreuse sont sélectionnés parmi l'ensemble du matériel des différentes charges définies en considérant les critères de choix suivants :

- premier critère : matériel creux présentant un volume interne avec le plus petit diamètre. Ce matériel offre ainsi un passage réduit à la vapeur lors du cycle de stérilisation ;
- second critère : matériel présentant la plus grande taille ou longueur parmi le matériel sélectionné selon le premier critère.

En tenant compte de ces critères de sélection et en étudiant et comparant le matériel, voici les charges minimales :

Définition des charges minimales			
Charge n° 1		Charge n° 2	
Charge minimale poreuse	Charge minimale non poreuse	Charge minimale poreuse	Charge minimale non poreuse
Filtre évent	Aiguille de remplissage	Filtre évent	Aiguille de remplissage

Tableau 9 : Charges minimales



Figure 65 : Filtre évent (photographie prise sur site)

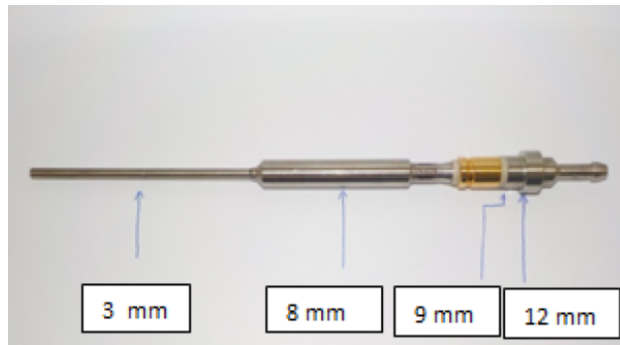


Figure 66 : Aiguille de remplissage avec cotes des diamètres externes

Définition des charges minimales			
Charge 1 minimale = Charge 2 minimale			
Charge minimale poreuse	Nombre de cycles à effectuer	Charge minimale non poreuse	Nombre de cycles à effectuer
Filtre évent	3	Aiguille de remplissage	3

*Tableau 10 : Charges maximales*

Les charges minimales poreuses et non poreuses sont identiques pour les deux charges.

La charge minimale poreuse comprend un seul canister et dans ce canister un filtre évent. La charge minimale non poreuse comprend un seul canister avec une seule aiguille.

Voici un récapitulatif des charges à valider et du nombre de cycle à effectuer afin de valider la charge :

Charges à valider		
Charge	Matériel	Nombre de cycles
Charge 1 maximale	6 canisters avec tout le matériel par canister	3
Charge 2 maximale	6 canisters avec tout le matériel par canister	3
Charge minimale poreuse	1 seul canister contenant 1 filtre évent	3
Charge minimale non poreuse	1 seul canister contenant 1 aiguille de remplissage	3

*Tableau 11 : Plan final des charges à valider*

### 3.9.3.2.3 Méthodologie

Le cycle de stérilisation repose sur une approche « overkill » (sur-extermiation) permettant d'atteindre le niveau le plus élevé en termes d'assurance de la stérilité. Ne connaissant pas l'exactitude quantification de la charge microbiologique à détruire, cette méthode est basée sur une charge biologique maximale afin de déterminer la létalité nécessaire pour atteindre une probabilité d'au plus une unité non stérile sur 1 million (niveau d'assurance de stérilité de  $10^{-6}$ ) sur ou à l'intérieur d'élément à stériliser. (55)(59)

### 3.9.3.2.4 Recette du cycle de stérilisation

La recette de stérilisation est le programme de l'autoclave comprenant tous les paramètres des différentes phases du cycle.

L'autoclave choisi étant déjà qualifié et utilisé en routine, il possède plusieurs recettes pour des charges et des produits différents.

Afin de choisir la recette de stérilisation à valider, il a fallu étudier les recettes fonctionnelles et comparer les charges des recettes existantes aux nouvelles charges à valider. La recette choisie comprend une durée de palier de 25 minutes avec une température supérieure à 121°C.

A l'issue des tests, c'est la recette choisie qui sera validée et donc utilisée en routine. Cas échéant, si les tests s'avèreraient non-concluants, c'est la recette qui sera remise en question et il sera donc nécessaire de choisir ou de développer une nouvelle recette.

### 3.9.3.2.5 Contrôles

Pour garantir et valider la stérilisation du matériel, il est indispensable d'avoir des moyens de contrôle et des critères d'acceptation de ces contrôles mis en place.

Trois moyens différents sont nécessaires pour s'assurer de la stérilisation du matériel :

- les indicateurs physiques : les sondes de température (60) ;
- les indicateurs biologiques appelés BI's (61) (62) ;
- les indicateurs physico-chimiques : les systèmes Daily Air Removal Test (DART). (63)

#### **Sondes de température :**

Les sondes de température permettent de vérifier la distribution et l'homogénéité de la température dans la charge ainsi que la pénétration de la vapeur.

Elles doivent être judicieusement positionnées dans les canisters de la charge. Elles vont subir le cycle autoclave en enregistrant des données de température toutes les 10 secondes. Les données sont ensuite récupérées et exploitées à la fin du cycle.

Le nombre de sondes varie en fonction du volume de l'enceinte et du type de charge. Lors des tests, au cours de chaque cycle de stérilisation, sont positionnées un minimum de :

- 12 sondes de pénétration de la température : sondes positionnées au cœur de la charge, dans les canisters ;
- 3 sondes de distribution de la température dans la chambre de l'autoclave.



Figure 67 : Sondes de température

Un minimum de deux sondes est affecté dans chacun des canisters : une sonde en haut et une sonde en bas du canister. En effet, ainsi positionnées les sondes recueillent les données permettant d'analyser le différentiel de température aux extrémités du canister. D'autres sondes peuvent être placées dans des zones où la pénétration de la vapeur serait rendue difficile de part la forme du matériel. Ces zones critiques sont essentielles à challenger et il est nécessaire d'avoir des données pour s'assurer que la stérilisation est efficace en tout point.

### **Indicateurs biologiques :**

Les BI's sont positionnés aux endroits stratégiques dans les canisters. Ils permettent de vérifier l'efficacité stérilisatrice.

Les BI's utilisés pour les tests d'efficacité stérilisatrice utilisent la souche de référence *Geobacillus stearothermophilus* d'une population  $\geq 1.10^6$ . Ils se présentent sous la forme de bandelette papier ou d'une épingle inoxydable.



Figure 68 : BI papier



Figure 69 : BI épingle inoxydable

Les indicateurs biologiques « épingle inoxydable » permettent leur insertion dans des zones à espace réduit (notamment dans les aiguilles de remplissage dont le diamètre est de l'ordre du millimètre).

Les BI's en papier sont placés en haut et en bas du support canister pour s'assurer que la les parties supérieures et inférieures internes du canister sont stériles. De plus, au sein de ce différentiel de hauteur, des BI's supplémentaires peuvent être positionnés selon la configuration du canister, selon le matériel qu'il contient. Cela fait partie de la stratégie de validation et ces choix doivent être argumentés.

Le nombre de BI's papier ou épingle inoxydable est donc variable en fonction du matériel de la charge concernée. Dans notre cas, une vingtaine de BI's ont été placés par charge maximale.

Les BI's inoculés de bactéries subissent le cycle d'autoclave avec le matériel. Ils sont récupérés à l'issue du cycle et ils sont mis en incubation en milieu de culture pendant 7 jours. Une lecture est faite chaque jour pour vérifier la pousse éventuelle de colonies.

- pousse de colonies : le BI est dit positif : le cycle de stérilisation n'est pas suffisant pour faire disparaître la charge bactérienne présente sur le BI. La stérilité du

matériel et de la zone où est positionnée le BI n'est pas assurée, le cycle n'est pas conforme ;

- absence de développement de colonie : le BI est dit négatif : le cycle de stérilisation a permis la destruction totale des bactéries présentes sur le BI. Le matériel et la zone concernée sont stériles. (64)

Tous les BI's doivent être détruits afin de garantir une efficacité suffisante du cycle.

De plus, des BI's témoins positifs et négatifs sont utilisés pour vérifier les conditions de stockage et de transport.

### **Indicateurs physico-chimiques (65) :**

Afin de contrôler la pénétration de vapeur, un système Daily Air Removal Test (DART), indicateur physico-chimique de pénétration vapeur, est placé dans chacun des canisters de la charge. Un DART additionnel est également placé dans l'enceinte de l'autoclave à l'extérieur des canisters.

Le changement de couleur du jaune au noir des bandelettes du DART est l'indicateur de la pénétration de la vapeur.



*Figure 70 : Système DART*

### **Positionnement des sondes et des BI's :**

Les sondes et indicateurs biologiques sont répartis de façon à tester l'ensemble de la charge et des points critiques :

- aux endroits les moins accessibles à la vapeur correspondant aux éléments pour lesquels l'évacuation de l'air lors de la phase de pré-vide est la plus difficile. Ces éléments se retrouvent notamment sur le matériel poreux, tubes, aiguilles de remplissage ;
- au niveau du matériel directement en contact avec le produit à remplir (aiguille de remplissage) ;



- au niveau du matériel directement en contact avec l'environnement de remplissage ;
- au niveau du matériel directement en contact avec les seringues à remplir.

Des groupes de travaux d'experts ont été mis en place afin de réfléchir sur le nombre optimum et l'emplacement des BI's représentatif de la distribution de la vapeur.

A partir de ces critères et des avis recueillis, un rationnel par charge et par canister a été élaboré pour déterminer l'emplacement, le nombre de sondes de température et de BI's qu'il a fallu ensuite présenter au groupe de qualification.

Il s'agit d'une étape critique :

- elle a des conséquences qualités et réglementaires importantes ;
- elle fait l'objet d'attention particulière des autorités de santé puisque cette validation sera déposée pour obtenir l'approbation d'utiliser la ligne de remplissage. Le choix de placement des BI's est également vérifiable lors d'une inspection des autorités de santé sur le site ;
- elle peut remettre en cause la validité du protocole et des tests réalisés.




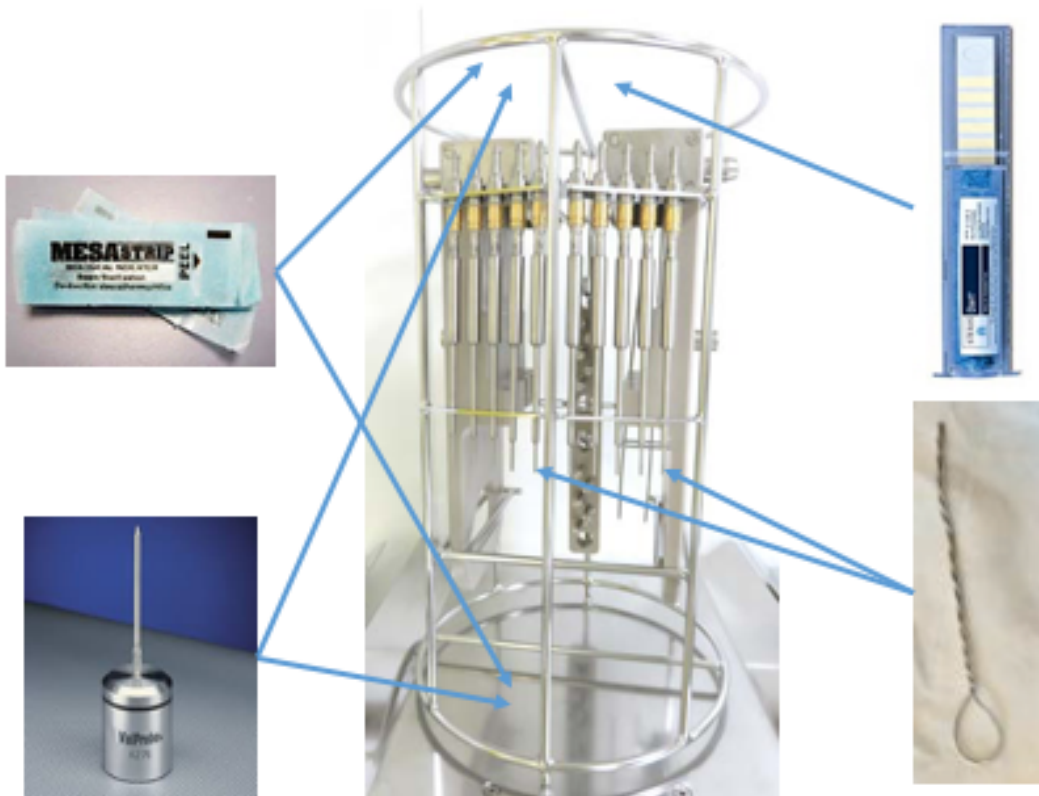
Indicateur	Aspect	Nombre par canister	Nombre par cycle	Critère testé	Critère d'acceptation
Sonde T°		Minimum 2	Minimum 15	Homogénéité T°	121°C < T° < 125°C (pendant le palier)
BI		Selon le matériel	Selon la charge	Efficacité stérilisatrice	Absence de pousse lors de l'incubation
DART		1	7	Pénétration Vapeur	Passage des bandelettes du jaune au noir

Tableau 12 : Moyens de contrôle

**Exemple :**



*Figure 71 : Positionnement des moyens de contrôle sur un support canister avec matériel*

Prenons pour exemple le support comportant le matériel le plus critique : les aiguilles de remplissage :

- Sondes de température : une sonde est positionnée en haut du support, une sonde est mise en bas du support afin d'étudier l'éventuel différentiel de température ;
- BI's papier : un BI papier est positionné en haut du support, un BI papier est mis en bas du support pour s'assurer de l'efficacité stérilisatrice dans le canister ;
- BI's épingle inoxydable : un BI épingle est positionné dans une aiguille de remplissage du côté gauche, un BI est mis dans une aiguille du côté droit ;
- DART : un système DART est fixé en haut du support.

### 3.9.4 Fiches de test

#### **Contenu :**

Les fiches de tests sont les documents remplis en temps réel lors de la réalisation des tests. Il s'agit de la preuve documentée où sont reportées les données brutes.

Leur création représente une étape clé du projet. Un travail préparatoire en amont est primordial : il va permettre d'anticiper le déroulement des tests et d'avoir une idée sur leur issue.

Une fiche de test doit comprendre :

- les références du protocole ;
- le canister et la charge concernée ;
- l'aspect testé et l'objectif du test ;
- des photos et des schémas explicatifs ;
- les données brutes récoltées ;
- les critères d'acceptation ;
- la conformité du test ;
- la date et le visa de la personne qui remplit la fiche de test ;
- la date et le visa de la personne qui a vérifié ce qui a été rempli par la première personne ;
- une zone de commentaire.

Une centaine de fiches de tests relatifs à cet exercice ont été créées.

### Aspects testé (66) :

- Température : durant le palier de stérilisation, phase critique du cycle, toutes les sondes de températures de pénétration dans les canisters et les sondes de distribution dans la chambre de l'autoclave doivent enregistrer des  $T^{\circ} > 121^{\circ}\text{C}$  et n'excédant pas  $125^{\circ}\text{C}$ .
- Homogénéité : les données de chacune des sondes sont analysées et sont comparées entre elles afin de s'assurer que la température dans la chambre est homogène. A un instant t, un écart de  $2^{\circ}\text{C}$  maximum est accepté entre la sonde ayant la température minimale et la maximale.
- Durée du le palier de stérilisation : il se termine quand la température d'une des sondes passe en dessous de  $121,0^{\circ}\text{C}$ . Le temps de ce palier doit être de 25 min.
- Pression : au cours du palier elle est également suivie et encadrée.
- Efficacité stérilisatrice : tous les BI's papier ou fil acier doivent être détruits en intégralité : aucune pousse ne doit être observée dans les milieux d'incubation.
- Pénétration de la vapeur : tous les bandelettes des systèmes DART doivent avoir virés du jaune au noir.
- Séchage : il doit être efficace, il ne doit pas persister des condensats d'eau.
- Intégrité des filtres : les filtres permettant à la fois le passage de la vapeur sous les canisters et de garantir le maintien de la stérilité du matériel sont testés avant et après utilisation pour vérifier leur intégrité. Ce test appelé test point bulle repose sur une mesure indirecte de pression dans le filtre qui est mesurée à l'aide d'un équipement adapté et qui est comparée à une spécification établie par le fournisseur. (24)

### Critères d'acceptation (54) :

Voici un tableau récapitulatif des principaux aspects testés avec leurs critères d'acceptation d'au cours de la qualification de performance :

Aspect testé	Objectif du test	Méthode	Critères d'acceptation
<b>Pénétration, distribution de la vapeur et homogénéité de la température du palier</b>	Vérifier le respect de la température pendant le palier de stérilisation	Réaliser 3 cycles de stérilisation pour chaque charge définie	$121^{\circ}\text{C} \leq T \leq 125^{\circ}\text{C}$
	Vérifier la durée du palier		25 min +/- 1 min
	Vérifier l'homogénéité de la température dans la chambre pendant le palier de stérilisation		Ecart maximal instantané entre les sondes de validation $\leq 2^{\circ}\text{C}$
<b>Pression en cours de palier</b>	Vérifier la pression de la chambre durant le palier de stérilisation		$1,95 \leq P \text{ (bar)} \leq 2,35$
<b>Efficacité stérilisatrice</b>	Vérifier l'efficacité stérilisatrice au moyen d'indicateurs biologiques		Destruction totale des indicateurs biologiques placés dans les charges
<b>Pénétration de la vapeur</b>	Vérifier la pénétration de la vapeur à l'aide d'un système DART		Virage colorimétrique complet
<b>Séchage</b>	Vérifier visuellement que le contenu de chaque canister est sec visuellement		Matériel du canister sec
<b>Intégrité des filtres sur chaque canister</b>	Vérifier par un test d'intégrité que le filtre positionné sur chacun des canisters est intègre avant et après autoclavage		Conformité des tests d'intégrité selon procédure interne

Tableau 13 : Critères d'acceptation

### 3.9.5 Approbation du protocole

Une fois le protocole rédigé, il doit être relu par le groupe de qualification pour permettre sa mise en ligne dans le système documentaire interne et ainsi permettre sa mise en vigueur. Ce système permet au document de suivre un flux de signatures.

Il doit être approuvé par :

- le représentant qualité ;
- le directeur qualité du site.

Cette étape est généralement critique car sans l'approbation du protocole par les différents signataires, les tests ne peuvent pas commencer.

### 3.9.6 Formation du personnel

En projet, il est délicat de mobiliser des ressources en personnel car les personnes ont également leur propre charge de travail et un emploi du temps déjà établi. Il faut alors faire preuve de souplesse pour arranger les besoins de chacun et à la fois de fermeté pour imposer ses conditions car le projet est tenu par des délais très exigeants.

Des modules de formation doivent être anticipés pour chaque personne concernée selon son degré d'implication dans l'exercice en expliquant l'objectif, les enjeux et chaque action détaillée qu'elle devra réaliser. A l'issue des formations chaque personne intervenant doit signer la prise de connaissance du protocole. Il s'agit d'un document qualité de traçabilité.

Un point critique de la formation pour le technicien de la microbiologie est la contrainte de temps de prise en charge des BI's qui est imposée. La prise en charge de l'indicateur biologique est au maximum de 4 heures à partir de la fin du cycle de l'autoclave. Si la condition de mettre à incuber l'indicateur une fois le cycle terminé dans les 4 heures n'est pas respectée, cela peut remettre en cause la validité des BI's et celle de l'exercice.

### 3.9.7 Préparation des tests

La préparation des tests s'est faite à différents niveaux :

#### **Stock et disponibilité du matériel défini dans les charges :**

Il faut constamment rester informé de l'activité de la ligne et s'organiser avec la production afin de vérifier la disponibilité du matériel en fonction des stocks. Il s'agissait de la première contrainte afin d'organiser le planning.

#### **Disponibilité de l'autoclave :**

Il a fallu tenir régulièrement au courant le responsable du service de stérilisation du matériel des avancées du projet afin d'anticiper et trouver un créneau nécessaire aux

tests malgré son activité de routine. Il s'agissait de la deuxième contrainte de planification des tests.

#### **Utilisation des sondes de température :**

Des formations quant à l'utilisation, la programmation et la lecture des sondes d'enregistrement de température ont été nécessaires. Les sondes doivent être programmées avant les tests : il faut rentrer les bons paramètres d'enregistrement conformément à ce qu'il a été décidé dans le protocole, puis récupérer les données et exploiter les résultats. Il s'agit d'une étape critique.

#### **Stock et disponibilité des sondes de température :**

Il faut s'assurer de la disponibilité du nombre de sondes nécessaires. Le service propriétaire de ces sondes est la métrologie. D'autres essais sont menés sur le site avec ces sondes. Il faut s'organiser et s'arranger avec les autres chefs de projet utilisant les sondes en même temps. Il s'agissait de la troisième contrainte à prendre en compte pour ajuster les journées de tests.

#### **Habilitation d'habillage en ZAC :**

Des habilitations spécifiques sont nécessaires pour entrer dans les différentes zones à atmosphères contrôlées, notamment la zone de stérilisation qui est classée C. Plusieurs opérations d'habillage très strictes d'environ 20 minutes sont nécessaires.

#### **Organisation des ressources du service de stérilisation :**

La semaine précédant les tests, nous avons discuté avec le responsable de ce service du déroulement des tests et de la nécessité de réorganiser le planning de production pour ajouter cette activité sans impacter la charge quotidienne. Nous avons traité avec lui cette répartition des tâches.

#### **Préparation des BI's :**

Il a fallu anticiper et informer suffisamment à l'avance le service de microbiologie pour commander et préparer le nombre de BI's nécessaire en prenant en compte un stock de sécurité assez important, pour prévoir les aléas de manipulation, et suffisamment juste pour réduire les coûts. Dans un second temps, il faut planifier avec le représentant de ce service la prise en charge des BI's à la fin des journées de tests pour une optimisation des délais de mise en incubation des BI's au maximum dans les 4 heures après la fin du cycle de stérilisation.

#### **Préparation du matériel :**

La veille du premier jour des tests il faut préparer, nettoyer et répartir le matériel selon le type de canister. Le matériel a ensuite été pris en charge par le service de stérilisation afin d'être lavé dans la nuit avant d'être autoclavé. En effet, un matériel ne peut pas être stérilisé à l'état « sale ». Dans l'objectif de reproduire une stérilisation dans les conditions

futures de routine et d'atteindre un niveau de stérilité précis, le matériel doit être préalablement « propre ». Voici le flux que suit le matériel pour devenir stérile :

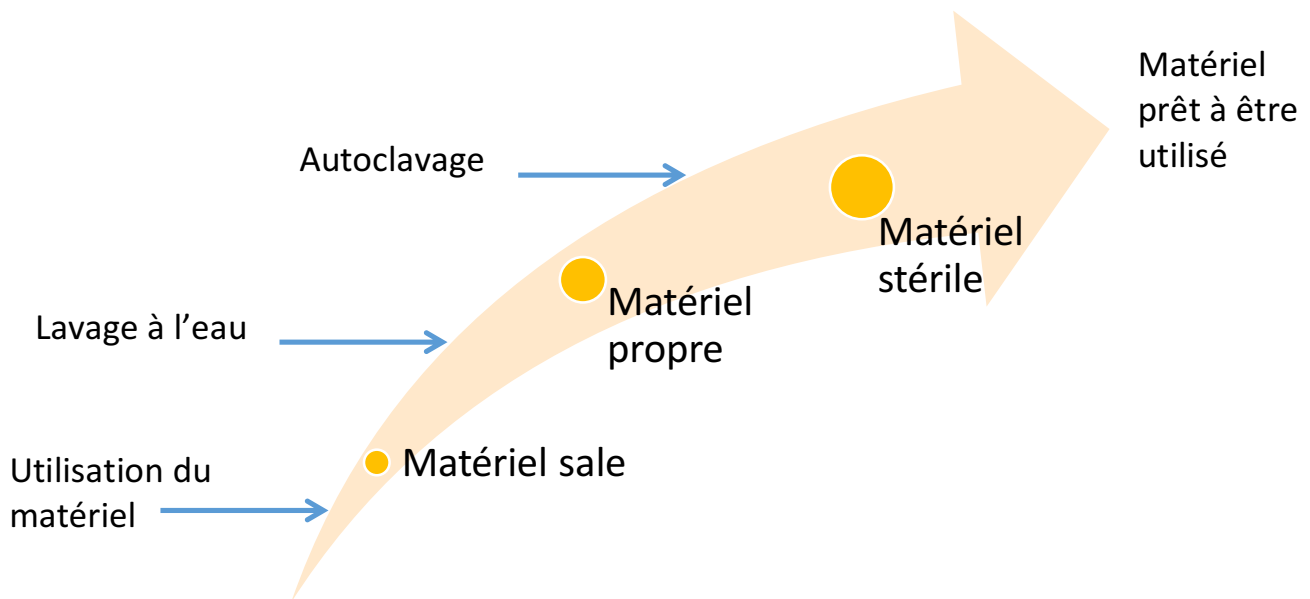


Figure 72 : Les différents états du matériel

### 3.9.8 Réalisation des tests

Voici le raisonnement pour la planification des tests :

#### **Charges maximales :**

- l'exercice comprend 2 charges maximales à valider ;
- la validation de chaque charge est vérifiée par 3 cycles à l'autoclave ;
- il faut alors effectuer 6 cycles ;
- 1 seul cycle par jour peut être effectué ;
- 6 jours de tests sont nécessaires dans le meilleur des cas.

#### **Charges minimales :**

- les charges minimales poreuses et non poreuses sont identiques pour les 2 charges à valider ;
- l'exercice comprend ainsi 2 charges minimales ;
- la validation de chaque charge est vérifiée par 3 cycles à l'autoclave ;
- il faut alors effectuer 6 cycles ;
- 1 seul cycle par jour peut être effectué ;
- 6 jours de tests sont nécessaires dans le meilleur des cas.



Au total, 12 jours de tests sont nécessaires dans ce cas là, si tout se passe bien en amont et pendant les tests. Certains événements ou défaillances avant même l'obtention des résultats peuvent donner lieu à de nouveaux tests comme un cycle d'autoclave qui échoue. De plus, selon les résultats obtenus de nouveaux tests peuvent être également requis.

Le choix de quelle charge valider quel jour est libre et peut être décidé en fonction de la disponibilité du matériel et de l'autoclave.

Pour répondre aux attentes des différentes personnes impliquées, un planning d'intervention des personnes a été créé pour attribuer des plages horaires à chaque activité.

Voici le descriptif des tâches planifiées pour la journée de préparation des tests, jour des tests -1 :

<b>Acteurs</b>	<b>Tâches</b>	<b>Horaire</b>
Chargé de projet	Récupération et préparation des BI's et du matériel microbiologique.	13h-14h
Chargé de projet	Vérification des sondes de température.	14h-15h
Chargé de projet et opérateurs de production	Récupération de l'ensemble du matériel à stériliser dans les canisters. Matériel à préparer par type de canister. Nettoyage du matériel à l'alcool afin d'entrer le matériel dans le service de stérilisation.	15h-17h
Chargé de projet	Impression du protocole et des fiches de tests.	17h-18h
Technicien du service de stérilisation du matériel	Lavage manuel du matériel, préparation des filtres pour les canisters.	18h-21h

*Tableau 14 : Planning des tâches à J-1*

Voici le descriptif des tâches planifiées pour la journée des tests :

Acteurs	Tâches	Horaire
Chargé de projet et second chargé de projet	Programmation des sondes de température.	7h30-11h30
	Entrée en zone de production, transmission des consignes au responsable du service de stérilisation. Habillage et entrée en zone de stérilisation.	
	Montage du matériel sur les supports canister.	
	Positionnement des sondes de température, des BI's et système DART selon le protocole de validation dans les canisters.	
	Chargement des canisters, montage des filtres dans l'autoclave.	
Chargé de projet et Technicien du service de stérilisation du matériel	Programmation de la recette. Lancement du cycle.	11h30-12h
Aucun	Temps de process équipement : cycle d'autoclavage.	12h-14h
Chargé de projet + second chargé de projet + Technicien du service de stérilisation du matériel	Déchargement des canisters et du matériel.	14h-14h30
Chargé de projet et second chargé de projet	Récupération des sondes de température, BI's et systèmes DART.	14h30-15h30
Chargé de projet	Identification des BI's et transport des BI's jusqu'au service microbiologie.	15h30-16h30
Technicien microbiologie	Mise en incubation des BI's.	16h30-17h30
Chargé de projet et second chargé de projet	Rangement du matériel et nettoyage de la salle de stérilisation utilisée.	16h30-17h30
Chargé de projet	Récupérer et lire les informations des sondes de température. Analyse globale des données récoltées pour statuer de l'absence de non-conformité et pouvoir réaliser un nouveau cycle le lendemain.	17h30-19h30

Tableau 15 : Planning des tâches au Jour J des tests

Malgré les problèmes rencontrés, le planning était en adéquation avec la charge de travail et nous l'avons correctement appliqué. Tous les tests ont été effectués et se sont correctement déroulés.

## 4 Résultats

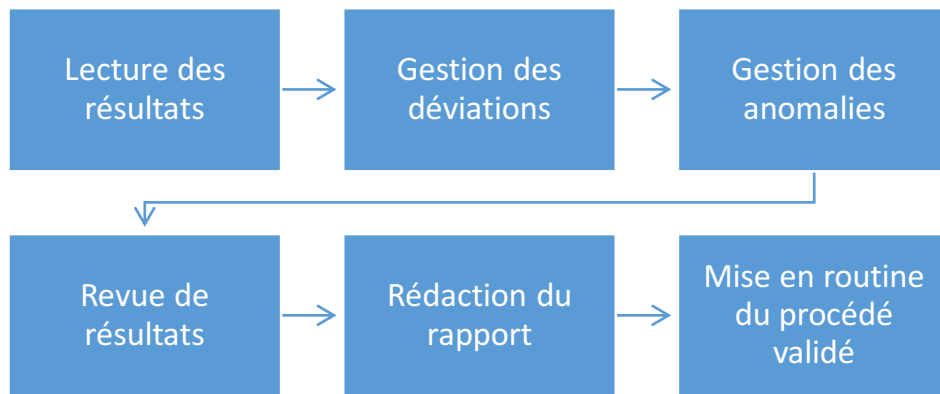


Figure 73 : Etapes de la lecture et l'analyse des résultats

### 4.1 Lecture des résultats

#### 4.1.1 Exploitation des données

Les premiers résultats sont disponibles après le cycle autoclave tels que :

- le séchage du matériel ;
- les données du procédé : sondes températures et sonde pression de l'autoclave ;
- la pénétration de la vapeur : virage colorimétrique des indicateurs DART ;

Les filtres se situant sous les canisters sont testés avant et après chaque cycle pour vérifier leur intégrité. Les données tests d'intégrité après utilisation sont récupérées le lendemain des tests du cycle de stérilisation.

Il faut également programmer les sondes en fin de journée pour arrêter l'enregistrement, décharger et stocker les données. Une fois les données récupérées, les différentes courbes de température de chacune des sondes peuvent être analysées. Il s'agit de l'étape la plus complexe quant à l'analyse des données. Une attention particulière est portée au palier de stérilisation, période critique du cycle.

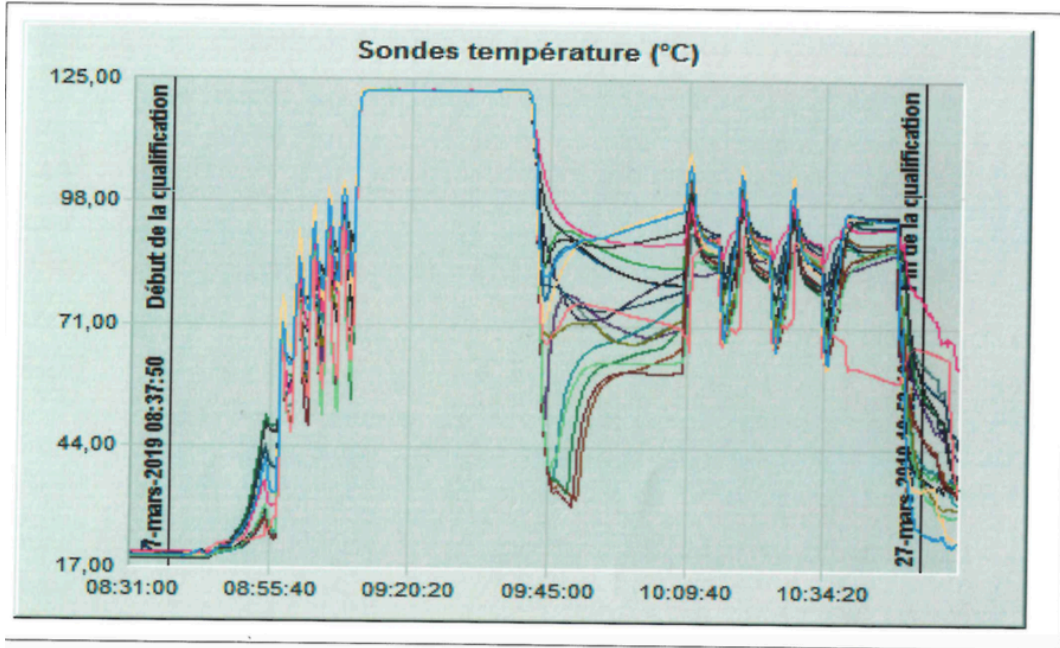


Figure 74 : Enregistrement de la température par les sondes en fonction du temps lors du cycle autoclave

Les données des sondes externes et des sondes de l'autoclave sont comparées pour vérifier la cohérence et l'homogénéité de la température dans l'autoclave. L'allure de l'ensemble du cycle est vérifié. Le palier de stérilisation est déterminé et scruté.

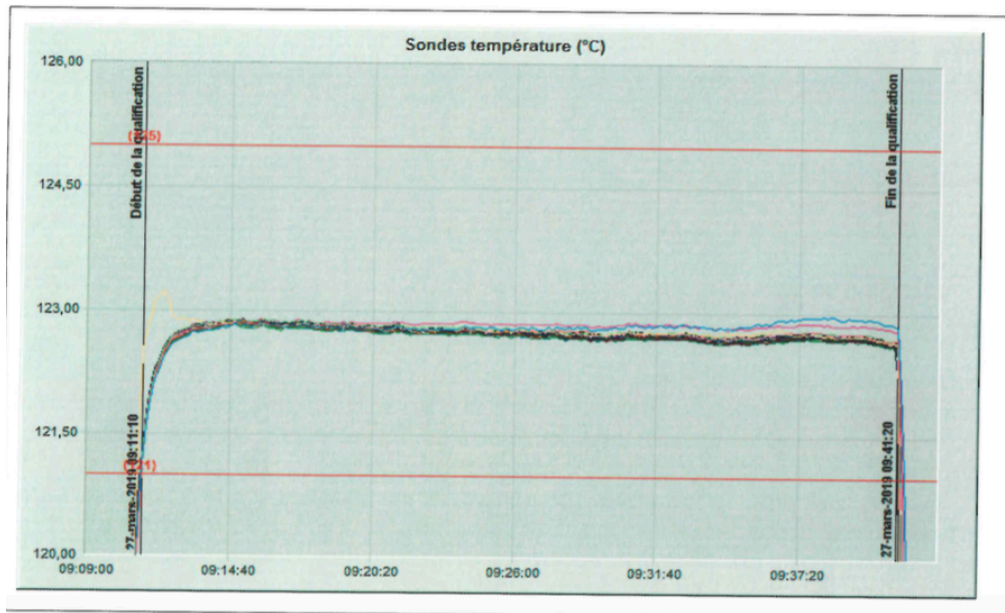


Figure 75 : Température lors du palier de stérilisation

Les données microbiologiques, lectures de pousse ou non des BI's, peuvent être récupérées et analysées une semaine après leur mise en incubation.

#### 4.1.2 Résultats des tests

Aspect testé	Objectif du test	Critères d'acceptation	Conformité du test
<b>Pénétration, distribution de la vapeur et homogénéité de la température du palier</b>	Vérifier le respect de la température pendant le palier de stérilisation	$121^{\circ}\text{C} \leq T \leq 125^{\circ}\text{C}$	Conforme
	Vérifier la durée du palier	25 min +/- 1 min	Conforme
	Vérifier l'homogénéité de la température dans la chambre pendant le palier de stérilisation	Ecart maximal instantané entre les sondes $\leq 2^{\circ}\text{C}$	Conforme
<b>Pression en cours de palier</b>	Vérifier la pression de la chambre durant le palier de stérilisation	$1,95 \leq P \text{ (bar)} \leq 2,35$	Conforme
<b>Efficacité stérilisatrice</b>	Vérifier l'efficacité stérilisatrice au moyen d'indicateurs biologiques	Destruction totale des indicateurs biologiques placés dans les charges	Conforme
<b>Pénétration de la vapeur</b>	Vérifier la pénétration de la vapeur à l'aide d'un système DART	Virage colorimétrique complet	Conforme
<b>Séchage</b>	Vérifier visuellement que le contenu de chaque canister est sec visuellement	Matériel du canister sec	Conforme
<b>Intégrité des filtres sur chaque canister</b>	Vérifier par un test d'intégrité que le filtre positionné sur chacun des canisters est intègre avant et après autoclavage	Conformité des tests d'intégrité selon procédure interne	Conforme

Tableau 16 : Conformité des aspects testés

Chacun des aspects testés a obtenu des résultats dans les critères d'acceptation. Tous les tests sont conformes.

## 4.2 Gestion des déviations et anomalies

Une déviation correspond à un écart par rapport au protocole.

Une anomalie correspond à un écart de résultats par rapport aux critères d'acceptation.

### **Exemple :**

- Une erreur de programmation des sondes est une déviation car le protocole n'a pas été correctement suivi ;
- Une température  $T^{\circ} < 121,0^{\circ}\text{C}$  pendant le palier de stérilisation est une anomalie car le résultat obtenu n'est pas conforme.

Tous les problèmes rencontrés au cours des exercices ont été résolus en apportant et en implémentant des solutions en adéquation avec la politique de validation du site et en respectant les exigences qualités.

## 4.3 Revue de résultats

Il s'agit d'un document qualité comprenant l'ensemble des données de l'exercice synthétisé en résultats par rapport aux aspects testés. Il est revu par des tierces personnes afin d'effectuer une double voire triple vérification des résultats.

## 4.4 Rédaction du rapport

Le rapport reprend l'ensemble de l'activité, tout ce qui a été rédigé et tout ce qui est nécessaire à la compréhension du sujet.

Il comprend :

- le protocole de qualification ;
- les fiches de tests ;
- les données brutes ;
- les tickets de tests ;
- les résultats ;
- les analyses de résultats ;
- la revue de résultats ;
- les formulaires ;
- les anomalies et déviations associés ;
- des annexes.

Il s'agit du regroupement de toutes les preuves documentées concernant la qualification et qui peut être par la suite présenté lors d'inspections.

Le rapport a été approuvé puis archivé.

## 4.5 Mise en routine du procédé

Le procédé a été validé puis utilisé en routine pour d'autres exercices de validation nécessitant le remplissage en milieu aseptique donc du matériel stérile, pour les lots de validation et pour de lots de production industriels.

## 5 Discussion

La mise au point de notre méthode a été un succès et les choix effectués concluants.

Les choix se sont portés sur :

- Matière : le matériel, la répartition du matériel dans les canisters
- Matériel : les canisters, les supports, l'autoclave
- Méthode : les charges, la recette de stérilisation, la durée du palier du cycle, les aspects testés et les moyens de contrôles
- Main d'œuvre : l'équipe de travail, les ressources nécessaires aux tests
- Milieu : l'organisation des flux

Les résultats obtenus sont considérés fiables car les équipements utilisés ainsi que les instruments de mesure sont tous qualifiés et vérifiés périodiquement. Il en est de même pour les logiciels de traitement de données. Les méthodes microbiologiques sont également validées et des études témoins sont menées en parallèle. Différents moyens de contrôle ont été utilisés : physiques, biologiques, physico-chimiques.

Pour que le procédé soit considéré validé, chacun des aspects testés doit être en conformité avec les critères d'acceptation, ce qui a été le cas pour chacun des tests.

Si un aspect testé comporte plusieurs paramètres d'évaluation et qu'un résultat hors spécifications survient, la conformité du test peut être discutée. En effet, un résultat hors spécifications peut être critique s'il a un impact direct ou indirect sur la qualité du produit fini ou discutable s'il s'agit d'un paramètre de maîtrise du procédé. Ici pour l'évaluation de la pénétration de la vapeur et de la distribution de vapeur lors du palier, la durée du palier et le respect de la température influent directement sur l'efficacité de la stérilisation et impactent indirectement le produit. En revanche, l'homogénéité de température relève plus de la maîtrise du procédé. Un résultat d'écart instantané supérieur à 2°C, si la température reste comprise entre 121°C et 125°C, n'aura pas d'impact qualité. Une étude complémentaire devrait être menée et selon la conclusion de l'analyse, des justifications complémentaires seraient ajoutées sous la forme d'un argumentaire en accord avec le service qualité.

Lors de cette étude, on aurait alors pu envisager de :

- localiser des sondes concernées : quels canisters sont concernés et donc quel matériel est impacté ;
- analyser toutes des données à cet instant : comparer l'ensemble des données des sondes de l'autoclave aux données des sondes externes ;
- vérifier l'état des filtres des canisters : se pencher sur les résultats des tests d'intégrité, s'ils sont proches des limites d'acceptation ;
- comparer les résultats de ce test de cette charge de l'exercice de validation :
  - aux résultats des 2 autres tests de la même charge de cet exercice ;
  - aux résultats de l'autre charge ;



- aux résultats des autres exercices de validation sur le même autoclave.

Les hypothèses concernant la cause pourraient être par exemple :

- si les sondes d'une zone tendent vers la température minimale : un point froid au sein de la charge ;
- si les sondes dont l'enregistrement des températures minimales et maximales sont dans 2 canisters différents : une différence de masse de matériel trop importante entre 2 canisters ;
- une mauvaise régulation d'automatisme de l'autoclave ;

Au vu de l'analyse de l'ensemble des résultats et de l'argumentaire établi, la conformité de ce test pourrait être jugée « acceptable », avec ou non la mise en place d'actions comme le suivi des premiers lots de routine pour conclure s'il s'agissait d'un évènement ponctuel ou récurrent. Le cas échéant, il faudrait refaire un autre test de validation conforme.

Bien que nous n'ayons pas eu de non conformité au cours des tests, des difficultés ont été rencontrées et des déviations ont été générées :

- Une fois le cycle effectué, lors de l'ouverture des canisters, certains présentaient de l'humidité résiduelle contre les parois au fond du canister. Le matériel étant sec et seul le fond du canister étant impacté, le test a été statué conforme. En effet, la qualité de la stérilisation n'est pas remise en cause mais l'efficacité de la phase de séchage est assignée. L'humidité résiduelle provient de la vapeur d'eau injectée et donc stérile, elle ne constitue pas une source de contamination. Un suivi à l'ouverture des canisters a été mis en place sur les cycles suivants pour observer la récurrence du phénomène, essayer d'évaluer la quantité d'eau résiduelle, fixer d'éventuelles limites d'acceptation ou travailler sur une optimisation de la phase de séchage : augmenter la puissance de tirage au vide ou augmenter la durée de la phase pour avoir une diminution plus progressive. Il pourrait alors être décidé d'améliorer la recette de l'autoclave utilisée pour optimiser la phase de séchage.
- Lors de l'exploitation des données de température des sondes externes d'un cycle, une courbe de température était incomplète. L'enregistrement de la température de sonde s'est arrêté au cours du cycle. Cet arrêt s'est produit après le palier de stérilisation. La sonde était localisée dans le fond d'un canister. Nous disposons donc des données :
  - de la même sonde des autres cycles de la même charge ;
  - de la sonde en haut du canister du même cycle.

Nous avons conclu que ce manque de données est sans impact et est dû à une défaillance du matériel. Il s'agit d'un évènement connu car les sondes sont fragiles et peuvent parfois être endommagées par une chute lors de manipulation. De

plus, lors des exercices de validation, l'emploi d'un grand nombre de sondes augmente la probabilité de défaillance de l'une d'entre elles, c'est pourquoi certains doublons sont placés dans certaines zones critiques.

La sonde concernée a été retournée au service métrologie et n'a plus été utilisée pour la suite des tests.

Au-delà de cet exercice, il pourrait alors être intéressant d'élargir l'analyse de ces déviations, d'en établir la cause, de mettre en place des actions préventives et correctives. En effet, chaque déviation est traitée de manière indépendante. Théoriquement, il en survient plus au cours d'un exercice de validation que pendant un lot de production, car les conditions sont plus strictes, les contrôles plus nombreux, que l'origine de leur survenue peut être définitivement résolue. Ces déviations générées pourraient ainsi constituer une base de données qui pourrait être classée par exemple selon la roue de causes par les 5 M. Une aide décisionnelle sous forme de matrice en fonction de la cause, des résultats obtenus et de l'impact de la déviation pourrait être établie. Lors du passage en routine, l'axe de formation principal est basé sur les pratiques et le procédé. Il pourrait ainsi comprendre la connaissance de ses défaillances. De plus, avec le nombre de répétitions du procédé important et la fréquence de survenue des déviations, la standardisation de la gestion de certaines déviations pourrait être renforcée.

Néanmoins, cet axe d'amélioration induit une augmentation de ressources en qualité et pointe directement les défaillances du système qualité, une aubaine pour un audit.

Malgré la réussite de cet exercice, l'étude comprend la limite des conditions de tests. Il serait ainsi intéressant d'avoir plus de recul pour disposer de plus de données de routine pour parfaire la maîtrise du procédé et avoir des retours au long terme de l'adéquation des charges validées.

En effet, le procédé de stérilisation par autoclave ne comprenait pas de carte de contrôle permettant le calcul de capacité. Hors de l'étude, il serait intéressant de se pencher avec le service de production sur cet aspect pour pousser sa maîtrise et son contrôle en routine et ainsi assurer le suivi de validation de stade 3.

Nous avons utilisé une approche traditionnelle avec 3 lots de la validation avec le déroulement de 3 essais conformes. Aujourd'hui, l'approche des méthodes actuelles doivent être basées sur le risque. En effet, le point de départ ne devrait plus être le procédé et ses paramètres critiques mais l'impact du procédé et les risques qu'il présente sur la qualité du produit. L'analyse de ces risques permet l'identification de moyens de contrôle, d'attributs qualité et de paramètres critiques du procédé. Le nombre de tests à effectuer par exercice de validation est ainsi déterminé selon la cotation du risque et l'évaluation de sa gestion. Le nombre de lots de validation revient à 3 lots mais il peut être surévaluer. L'approche de la méthodologie change mais, en somme, le résultat serait probablement le même.

## 6 Conclusion

Au terme de notre travail, que comprend la validation de cet exercice ?

La méthode de chargement : la charge de matériel par canister, les charges autoclaves ; la recette de stérilisation ; le moyen de transport jusqu'à l'isolateur de remplissage.

Les différents objectifs fixés lors de notre travail ont été atteints. Nous avons développé une approche stratégique pour la validation de stérilisation de matériel par autoclave. Des lots de validation ont été effectués et évalués par différents moyens de contrôle. Les résultats obtenus ont tous été conformes aux critères d'acceptation établis. Les rapports associés ont été rédigés et approuvés. Cette documentation assure la traçabilité de tout ce qui a été fait lors de cet exercice. Le procédé a été validé et nous avons pu assurer son suivi lors de sa mise en œuvre au cours d'autres exercices de validation de la nouvelle ligne de répartition aseptique.

Néanmoins, à l'issue des résultats des tests, aucun axe amélioration n'a pu être déployé par manque de recul et de temps. Le délai imposé était la ligne directrice de ce projet. En effet, tout retard impactait la globalité du projet de mise en place de la ligne de remplissage, la production et la mise sur le marché du médicament. Cela m'a permis de prendre de conscience l'impact du respect d'un délai et de ses conséquences confrontées à la perfectibilité de son propre travail.

Cet exercice a été réalisé avec de nombreux services de l'entreprise, tels la qualité, le service réglementaire, la maintenance, l'équipe projet, la production, la validation. Cette approche et cette méthodologie peuvent servir de base de travail aux autres équipes et à d'autres lignes de remplissage.

Dans l'industrie le développement des procédés a pour but de remplir les objectifs de production tout en satisfaisant les exigences fixées par les référentiels qualité et réglementaires, y compris quant à la maîtrise du procédé et en justifiant les événements ou résultats non attendus.

Bien que, la stérilisation de matériel comprenne des méthodes de stérilisation connues et fiables, la validation de ce procédé est une notion beaucoup plus large que le simple choix du type de stérilisation. Les enjeux sont primordiaux car ils impactent directement la qualité du produit fini. Avec l'arrivée croissante sur le marché de médicaments biotechnologiques injectables, la maîtrise de l'assurance de stérilité est d'autant plus challengée lors des inspections par les autorités que la validation de tels procédés doit être exemplaire.

## Références

1. Kinch MS. An overview of FDA-approved biologics medicines. *Drug Discov Today*. 1 avr 2015;20(4):393-8.
2. Scheen AJ. Médecine conventionnelle, médecine factuelle, médecine personnalisée : trois approches complémentaires. *Rev Med Liège*. :4.
3. Scheen AJ. nouveaux défis pour le praticien. *Rev Med Liège*. :5.
4. Guchet X. La médecine personnalisée: un essai philosophique. 2016.
5. Biofutur : Article pp.52-56 du Vol.24 n°258 (2005) [Internet]. [cité 28 oct 2021]. Disponible sur: <https://biofutur.revuesonline.com/article.jsp?langue=fr&articleId=6690>
6. Watier H. Biothérapies, immunothérapies, thérapies ciblées, biomédicaments... - De quoi faut-il parler ? *médecine/sciences*. 1 mai 2014;30(5):567-75.
7. Bonnefoi M. Médecine personnalisée : jusqu'où peut-on aller ? Un réel enjeu de recherche pour l'industrie pharmaceutique et ses partenaires. *Ann Mines - Realites Ind*. 22 févr 2017;Février 2017(1):39-43.
8. Les-therapies-ciblees-dans-le-traitement-du-cancer-en-2015\_2016.pdf.
9. Scheen AJ. L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE FACE À LA MÉDECINE PERSONNALISÉE : *Rev Med Liège*. :5.
10. BilanEco2019corrigé\_5.pdf [Internet]. [cité 10 oct 2019]. Disponible sur: [https://www.leem.org/sites/default/files/2019-10/BilanEco2019corrig%C3%A9\\_5.pdf](https://www.leem.org/sites/default/files/2019-10/BilanEco2019corrig%C3%A9_5.pdf)
11. Médicaments biosimilaires - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 23 oct 2019]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Medicaments-biosimilaires-Point-d-information>
12. Malerba F, Orsenigo L, Selosse S. Biotechnologies et industrie pharmaceutique. *Rev OFCE*. 2006;no96(1):157-209.
13. Sadi NE. Le financement des firmes de biotechnologie santé Un enjeu économique. :14.
14. Bilan Eco 2021.pdf.
15. Abbott board paves way for split of company. *Reuters* [Internet]. 28 nov 2012 [cité 30 oct 2021]; Disponible sur: <https://www.reuters.com/article/us-abbott-abbvie-idUSBRE8AR1EV20121128>
16. van Pottelsberghe B. Europe's R&D: Missing the Wrong Targets? *Intereconomics*. 1 févr 2008;43.
17. chimie I. De la difficulté de formuler les bioproduits. 12 janv 2009 [cité 1 nov 2021]; Disponible sur: <https://www.info-chimie.fr/de-la-difficulte-de-formuler-les-bioproduits,25114>
18. Cui Y, Cui P, Chen B, Li S, Guan H. Monoclonal antibodies: formulations of marketed products and recent advances in novel delivery system. *Drug Dev Ind Pharm*. avr 2017;43(4):519-30.
19. Biomédicaments immunomodulateurs (et autres anticorps et protéines de fusion) - Prise en charge - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 25 oct 2019]. Disponible sur: [https://evidal.vidal.fr/recos/details/4042/biomedicaments\\_immunomodulateurs\\_et\\_autres\\_antikorps\\_et\\_proteines\\_de\\_fusion/prise\\_en\\_charge](https://evidal.vidal.fr/recos/details/4042/biomedicaments_immunomodulateurs_et_autres_antikorps_et_proteines_de_fusion/prise_en_charge)
20. pharma I. Sécuriser chaque étape du process. 1 mai 2013 [cité 11 déc 2019];

Disponible sur: /securiser-chaque-etape-du-process,46577

21. Blanchard D. Les bonnes pratiques de fabrication pharmaceutique: textes français et européens. 2012.
22. Pharmacie galénique: bonnes pratiques de fabrication des médicaments. 2016.
23. Wehrlé P. Pharmacie galénique: formulation et technologie pharmaceutique. Paris: Maloine; 2012.
24. Guide des Bonnes pratiques de fabrication - ANSM - 2019.
25. ISO 14698-1:2003(fr), Salles propres et environnements maîtrisés apparentés — Maîtrise de la biocontamination — Partie 1: Principes généraux et méthodes [Internet]. [cité 30 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:14698:-1:ed-1:v1:fr>
26. Mcburnie L, Bardo B. Validation of Sterile.
27. July 7 P, Tweet 2014. Mitigating Risks Associated with Aseptic Parenteral Filling [Internet]. [cité 24 oct 2019]. Disponible sur: <http://www.americanpharmaceuticalreview.com/Featured-Articles/164763-Mitigating-Risks-Associated-with-Aseptic-Parenteral-Filling/>
28. Farid SS. Process economics of industrial monoclonal antibody manufacture. J Chromatogr B. 15 mars 2007;848(1):8-18.
29. Levacher É. [Phi] 41, pharmacotechnie industrielle. 2e éd. Tours [Orléans]: IMT éd. GREPIC; 2006.
30. Agalloco J, Akers J, Madsen R. Revisiting the Moist Heat Sterilization Myths. PDA J Pharm Sci Technol. 2009;63(2):16.
31. The International Pharmacopoeia - Eighth Edition.
32. Johnson A. Methods of sterilisation. Int J Nurs Stud. déc 1966;3(4):219-37.
33. 14:00-17:00. ISO 11135:2014 [Internet]. ISO. [cité 31 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.iso.org/cms/render/live/fr/sites/isoorg/contents/data/standard/05/61/56137.html>
34. guideline-sterilisation-medicinal-product-active-substance-excipient-primary-container\_en.pdf [Internet]. [cité 24 oct 2019]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-sterilisation-medicinal-product-active-substance-excipient-primary-container\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-sterilisation-medicinal-product-active-substance-excipient-primary-container_en.pdf)
35. Hubbard A, Roedl T, Hui A, Knueppel S, Eppler K, Lehnert S, et al. Vapor Phase Hydrogen Peroxide Decontamination or Sanitization of an Isolator for Aseptic Filling of Monoclonal Antibody Drug Product—Hydrogen Peroxide Uptake and Impact on Protein Quality. PDA J Pharm Sci Technol. 1 juill 2018;72(4):348-66.
36. 14:00-17:00. ISO 11137-1:2006 [Internet]. ISO. [cité 31 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.iso.org/cms/render/live/fr/sites/isoorg/contents/data/standard/03/39/33952.html>
37. SiLiNdiR M, Özer AY. Sterilization Methods and the Comparison of E-Beam Sterilization with Gamma Radiation Sterilization. 2009;12.
38. Ahir DKB, Singh KD, Yadav SP, Patel HS, Poyahari CB. Overview of Validation and Basic Concepts of Process Validation. :13.
39. Guideline on process validation for finished products - information and data to be provided in regulatory submissions. :15.
40. international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-

- pharmaceuticals-human-use\_en-11.pdf [Internet]. [cité 2 nov 2021]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use\\_en-11.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-11.pdf)
41. Glodek M, Liebowitz S, Squibb B-M, McCarthy R, Sundararajan M, Vorkapich R, et al. Process Robustness – A PQRI White Paper. 2006;11.
  42. Vignaud C, Besset J, Desreumaux M, Bigot R, Duffort S, Martinez A, et al. Qualification & validation dans l'industrie pharmaceutique. 2017.
  43. Process Validation: General Principles and Practices. :22.
  44. Moen R, Norman C. Evolution of the PDCA Cycle. :11.
  45. ICH guideline Q10 on pharmaceutical quality system - Step 5. :20.
  46. Walsh SE, Denyer SP. Filtration Sterilization. In: Russell, Hugo & Ayliffe's [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2013 [cité 1 nov 2021]. p. 343-70. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781118425831.ch15e>
  47. Annexe 15 Bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain et vétérinaire : Qualification et Validation [Internet]. [cité 24 oct 2019]. Disponible sur: [https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/0ed32ba29987f71155015ce81b523221.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0ed32ba29987f71155015ce81b523221.pdf)
  48. La Pharmacopée Européenne (Ph. Eur.) 10e Édition | EDQM - Direction européenne de la qualité du médicament [Internet]. [cité 2 nov 2021]. Disponible sur: [https://www.edqm.eu/fr/Pharmacopée\\_Européenne\\_10e\\_Edition](https://www.edqm.eu/fr/Pharmacopée_Européenne_10e_Edition)
  49. Miczek S, Sobaszek A. Aptitude à travailler en zone contrôlée d'un service de stérilisation. Arch Mal Prof Environ. 1 oct 2009;70(5):602.
  50. Galtier F. La stérilisation. Paris: Arnatte-Blackwell; 1996. (Pharmacopie, soins et thérapies).
  51. European Pharmacopoeia Online [Internet]. [cité 31 oct 2021]. Disponible sur: <https://pheur.edqm.eu/home>
  52. Sandle T. Sterility, Sterilisation and Sterility Assurance for Pharmaceuticals: Technology, Validation and Current Regulations. Elsevier; 2013. 370 p.
  53. Future evolution of rapid transfer port systems [Internet]. [cité 10 nov 2021]. Disponible sur: [https://www.manufacturingchemist.com/news/article\\_page/future\\_evolution\\_of\\_rapid\\_transfer\\_port\\_systems/107305](https://www.manufacturingchemist.com/news/article_page/future_evolution_of_rapid_transfer_port_systems/107305)
  54. ISO TS 17665-2 Stérilisation des produits de santé - Chaleur humide - Partie 2.pdf.
  55. NF EN ISO 17665-1 Stérilisation des produits de santé - Chaleur humide - Partie 1.pdf.
  56. Moldenhauer J. Validation of Moist and Dry Heat Sterilization. In: Kolhe P, Shah M, Rathore N, éditeurs. Sterile Product Development: Formulation, Process, Quality and Regulatory Considerations [Internet]. New York, NY: Springer; 2013 [cité 2 nov 2021]. p. 535-74. (AAPS Advances in the Pharmaceutical Sciences Series). Disponible sur: [https://doi.org/10.1007/978-1-4614-7978-9\\_21](https://doi.org/10.1007/978-1-4614-7978-9_21)
  57. (PDF) PHARMACEUTICAL PROCESS VALIDATION: AN OVERVIEW [Internet]. [cité 2 mai 2019]. Disponible sur: [https://www.researchgate.net/publication/264634497\\_PHARMACEUTICAL\\_PROCESS\\_VALIDATION\\_AN\\_OVERVIEW](https://www.researchgate.net/publication/264634497_PHARMACEUTICAL_PROCESS_VALIDATION_AN_OVERVIEW)

58. Rodrigues LT, Luna AS, Henriques A. STRATEGIES FOR THE VALIDATION OF STEAM STERILIZATION PROCESS IN AUTOCLAVES FROM THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY. *Anal Chem.* 2(4):9.
59. Boca BM, Pretorius E, Gochin R, Chapoullie R, Apostolides Z. An Overview of the Validation Approach for Moist Heat Sterilization, Part I. :6.
60. Boca BM, Pretorius E, Gochin R, Chapoullie R, Apostolides Z. An Overview of the Validation Approach for Moist Heat Sterilization, Part II. :18.
61. 14:00-17:00. ISO 11138-1:2017 [Internet]. ISO. [cité 2 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.iso.org/cms/render/live/fr/sites/isoorg/contents/data/standard/06/64/66442.html>
62. 14:00-17:00. ISO 11138-3:2017 [Internet]. ISO. [cité 2 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.iso.org/cms/render/live/fr/sites/isoorg/contents/data/standard/06/64/66446.html>
63. 14:00-17:00. ISO 11140-5:2007 [Internet]. ISO. [cité 2 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.iso.org/cms/render/live/en/sites/isoorg/contents/data/standard/04/01/40141.html>
64. 14:00-17:00. ISO 11138-7:2019 [Internet]. ISO. [cité 2 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.iso.org/cms/render/live/fr/sites/isoorg/contents/data/standard/07/41/74113.html>
65. 14:00-17:00. ISO 11140-4:2007 [Internet]. ISO. [cité 2 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.iso.org/cms/render/live/fr/sites/isoorg/contents/data/standard/04/21/42129.html>
66. Gibory V, Robelet A, Riou J, Lebellet Dehaut A-V. Étude de la reproductibilité du procédé de stérilisation et proposition d'un protocole de requalification des stérilisateur. *Ann Pharm Fr.* 1 mars 2018;76(2):129-38.