



HAL
open science

Qualification d'une laveuse et d'un tunnel de stérilisation dans le cadre de la mise en place d'une ligne de remplissage d'ampoules injectables

Joachim Truong

► To cite this version:

Joachim Truong. Qualification d'une laveuse et d'un tunnel de stérilisation dans le cadre de la mise en place d'une ligne de remplissage d'ampoules injectables. Sciences du Vivant [q-bio]. 2023. dumas-04515286

HAL Id: dumas-04515286

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04515286v1>

Submitted on 21 Mar 2024

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

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

UNIVERSITE DE REIMS CHAMPAGNE-ARDENNE
UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE EN PHARMACIE

ANNEE 2023

N°

THESE

pour le

DIPLÔME D'ETAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

TRUONG Joachim

Né le 11 août 1995 à Reims (Marne)

présentée et soutenue publiquement le 18 septembre 2023

**QUALIFICATION D'UNE LAVEUSE ET D'UN TUNNEL DE
STERILISATION DANS LE CADRE DE LA MISE EN PLACE D'UNE
LIGNE DE REMPLISSAGE D'AMPOULES INJECTABLES**

JURY

Président : Mme EDWARDS Florence
Directeur : M. ABADIE Philippe
Assesseur(s) : Mme CALLEWAERT Maité

M. R. LE NAOUR	DOYEN
MME F. REFFUVEILLE	VICE-DOYEN
M. S. DUKIC	VICE-DOYEN
M. B. FULBERT	VICE-DOYEN ÉTUDIANT

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. A. BELJEBBAR	CHIMIE ANALYTIQUE
M. O. DEBARGE	DROIT PHARMACEUTIQUE
M. J. DEPAQUIT	PARASITOLOGIE
M. S. DUKIC.....	PHARMACOLOGIE - TOXICOLOGIE
MME F. EDWARDS	PHARMACOTECHNIE
MME S. GANGLOFF	BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE
M. D. GUILLAUME	CHIMIE THERAPEUTIQUE
M. M. KALTENBACH.....	PHARMACOLOGIE
M. D. JOUET	BIOCHIMIE
MME C. LAVAUD	PHARMACOGNOSIE
M. R. LE NAOUR	IMMUNOLOGIE -BIOTECHNOLOGIE
M. J-M. MILLOT	CHIMIE ANALYTIQUE
M. H. MORJANI	BIOCHIMIE
M. I. NABIEV	BIOPHYSIQUE-MATHEMATIQUES
M. O. PIOT	BIOPHYSIQUE-MATHEMATIQUES
M. J-H. RENAULT	PHARMACOGNOSIE
M. D. SOCKALINGUM	BIOPHYSIQUE-MATHEMATIQUES
MME L. VOUTQUENNE-NAZABADIOKO	BOTANIQUE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES ÉMÉRITES

MME M-C. ANDRY.....	PHARMACIE GALENIQUE
---------------------	---------------------

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITES

M. A. ALABDULMAGID.	BOTANIQUE
MME H. BERBER	CHIMIE ORGANIQUE
MME E. BOURGUET	CHIMIE ORGANIQUE
MME E. BUACHE.....	BIOLOGIE MOLECULAIRE
MME M. CALLEWAERT.....	PHARMACIE GALENIQUE
MME M. COCHARD	CHIMIE THERAPEUTIQUE
M. M. COLIN	MICROBIOLOGIE
M. G. COLLIN	BIOLOGIE MOLECULAIRE
M. C. DENHEZ	CHIMIE THERAPEUTIQUE

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITES (suite)

MME A. FOLEY	TOXICOLOGIE
M. S. GERARD.....	CHIMIE THERAPEUTIQUE
M. C. GOBINET	BIOPHYSIQUE-MATHEMATIQUES
M. P. LAMEIRAS.....	CHIMIE ORGANIQUE – CHIMIE ANALYTIQUE
M. B. LAMKHIUED	IMMUNOLOGIE - BIOTECHNOLOGIE
MME H. MARTY.....	PHARMACOLOGIE
MME C. MILLOT	PHYSIOLOGIE HUMAINE
MME F. REFFUVEILLE.....	MICROBIOLOGIE
M. S. REMY	PHARMACOGNOSIE
M. C. SABY	BIOCHIMIE
MME E. SERRUROT-MILLEROT.....	TOXICOLOGIE
MME A. TRUSSARDI-REGNIER	BIOLOGIE CELLULAIRE

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITES ÉMÉRITES

M. H. FERTE	PARASITOLOGIE
-------------------	---------------

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITES – PRATICIEN HOSPITALIER

M. B. AZZOUZ.....	PHYSIOLOGIE HUMAINE
MME C. MONGARET	PHARMACIE CLINIQUE
M. F. SLIMANO.....	PHARMACOLOGIE
MME C. TOURNOIS-HIRZEL	HEMATOLOGIE

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

M. N. MATHOT.....	PHARMACIE OFFICINALE
-------------------	----------------------

ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

MME J. CLARENNE.....	PHARMACIE CLINIQUE
MME C. KONECKI.....	PHARMACOLOGIE

ENSEIGNANTS DU SECOND DEGRÉ

MME S. UMARJIKAR.	ANGLAIS
M. F. RANDRIANAMBINTSOA.....	PARASITOLOGIE

ATTACHÉ TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

MME A. AL ASSAAD.....	CHIMIE ANALYTIQUE
M. C-E. CARTERET.....	PHARMACIE GALENIQUE
M. L. DOUDET.....	CHIMIE THERAPEUTIQUE

ATTACHÉ TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE (suite)

MME N. MEKARNIA..... PARASITOLOGIE

ADMINISTRATION

MME V. BRULE PINTAUX..... CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

MME O. DUFOSSE..... CHEF DU SERVICE SCOLARITE

MME A. DE OLIVEIRA..... ACCUEIL SCOLARITE

MME V. GRZESKOWIAK SECRETARIAT DOYEN PHARMACIE

MME E. KREMER..... CONSERVATEUR DE BIBLIOTHEQUE

M. E. DELARBRE--MATHE..... GESTIONNAIRE DE SCOLARITE

M. A. FRIHA GESTIONNAIRE DE SCOLARITE

MME K. HACHIN GESTIONNAIRE DE SCOLARITE

MME S. LINDOR GESTIONNAIRE DE SCOLARITE

MME S. VAYEUR..... GESTIONNAIRE DE SCOLARITE

Dédicaces :

Aux membres du jury,

Merci à Mme Edwards, professeur des universités, de m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse, de l'intérêt porté à mon travail, ainsi que pour ses enseignements.

Merci à Philippe, pharmacien chef de projets, de m'avoir accueilli au sein du service projets de Delpharm Dijon, de m'avoir accompagné avec disponibilité et soutien pendant mon apprentissage et pendant la rédaction de cette thèse, ainsi que de m'avoir formé en tant que professionnel au sein de l'industrie pharmaceutique.

Merci à Mme Callewaert, maître de conférences des universités, de m'avoir fait l'honneur d'accepter d'être membre de mon jury de thèse, de l'intérêt manifesté à l'égard de mon travail, ainsi que pour ses enseignements.

A ma famille,

Merci à mon père, ma mère et ma sœur d'avoir cru en moi pendant mes années d'études.

Merci à ma femme et à mes enfants, de m'avoir aidé à maintenir le cap et de m'avoir soutenu pendant les moments difficiles. Vous êtes ma priorité et ma source de motivation.

Les opinions exprimées dans cette thèse n'engagent que son auteur et en aucun cas
l'UFR de Pharmacie de Reims.

1. Introduction

La qualification d'équipements industriels est une opération destinée à démontrer que le matériel donne les résultats attendus, dans les limites de l'usage auquel il est consacré. Elle est effectuée dans un premier temps lors de l'installation de ces équipements sur le site de production. Par la suite, il y a des requalifications annuelles qui permettent de s'assurer que les équipements ne dysfonctionnent pas.

La qualification d'équipements industriels est une activité qui regroupe plusieurs notions, tant d'un point de vue réglementaire que d'un point de vue technique. Il est nécessaire d'avoir une vision globale du processus et du champ d'application avant d'aborder les détails. Le cadrage de la thèse est très large dans les premières parties, puis se resserre progressivement avant d'aborder les aspects techniques du matériel étudié.

De ce fait, le développement de cette thèse se fera en 4 grandes parties :

- La première partie aborde les généralités sur l'industrie pharmaceutique et plus particulièrement sur le secteur de la production de médicaments. Les équipements industriels sont qualifiés pour pouvoir être utilisés, c'est-à-dire fabriquer et mettre en forme des médicaments. Les notions de risque liés au médicament sont abordées, ainsi que les aspects HSE qui découlent de l'utilisation des machines, tant pour le patient que pour le personnel du site de production.
- La deuxième partie met l'accent sur le respect de l'intégrité des données, approche indispensable pour mener correctement le processus de qualification dans le respect des bonnes pratiques de fabrication.
- La troisième partie pose le contexte des essais de qualification. Ici, il est question de la mise en place d'une ligne de remplissage d'ampoules injectables. Des spécificités s'appliquent donc à la réalisation du procédé de qualification décrit dans cette thèse.
- La quatrième partie décrit précisément les détails techniques et réglementaires de la qualification de la laveuse et du tunnel de stérilisation.

Le développement de cette thèse a pour vocation de décrire une manière de qualifier une laveuse et un tunnel de stérilisation d'un point de vue pratique et fonctionnel, avec comme contexte la mise en place d'une nouvelle ligne de remplissage d'ampoules injectables. Les fils conducteurs de cette thèse sont dans un premier temps, le dégagement des différentes problématiques qui se posent dans le contexte de qualification d'équipements industriels, puis dans un second temps, le développement en détail des essais de qualification pour chaque appareil.

2. Généralités sur la fabrication des médicaments

2.1. L'industrie pharmaceutique

La production pharmaceutique regroupe les différentes étapes qui, à partir de la matière première, aboutissent au produit fini. Cela comprend la fabrication, le conditionnement, la maintenance et la logistique (1), comme schématisé sur la figure 1. La production pharmaceutique regroupe l'ensemble des opérations de transformation des matières premières en produits finis (médicaments). Elle répond à des normes de qualité nationales, européennes et internationales très strictes (les Bonnes Pratiques de Fabrication) garantissant le respect de l'hygiène, de l'environnement et de la sécurité dans le but d'assurer aux patients un standard de qualité très élevée (1). Ces normes constituent un référentiel dont le rôle est de cadrer les étapes de la production de médicaments.

Les étapes de la production de médicaments doivent garantir le respect de l'hygiène, de l'environnement, de la sécurité du patient mais également du personnel travaillant sur le site de production.

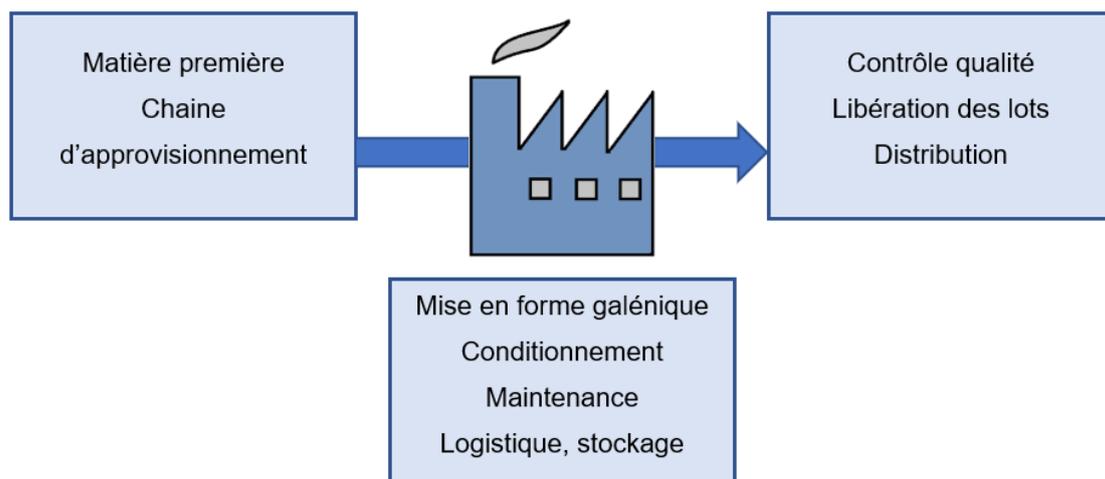


Figure 1 : schématisation du domaine de la production pharmaceutique.

Pour cela, un système qualité est mis en place afin de couvrir tout ce qui peut impacter la qualité du produit fini. Cela comprend l'ensemble des dispositions prises afin de garantir que le produit fini, c'est-à-dire le médicament, soit de qualité requise pour l'usage auquel il est destiné. Chaque élément impliqué dans la fabrication du médicament doit être pris en compte concernant le système qualité, du processus de fabrication à tous ses composants, décrits sur la figure 2.



Figure 2 : formule schématique des composants formant un médicament.

Dans le cadre de la mise en place d'une ligne de production, chaque décision doit comporter un regard qualité, c'est-à-dire que les conséquences doivent être anticipées et évaluées. Cela inclut des objectifs à court et moyen termes, ainsi qu'une vision à long terme.

Produire de la non-qualité entraîne des conséquences qui ne doivent pas être prises à la légère. En plus de l'augmentation du risque pour le patient, cela a pour effet d'induire des coûts supplémentaires pour le site de production. En effet, il est nécessaire de jeter les lots qui ne correspondent pas aux standards qualité. De plus, en cas de déviation importante, une étude rétrospective doit être menée afin de déterminer si les lots stockés en attente de libération doivent faire l'objet d'une quarantaine ou si les lots libérés doivent faire l'objet d'un rappel.

Donc de la matière première, du temps et des moyens humains sont mobilisés pour que le produit soit éventuellement jeté. Gérer de la non-qualité représente un surcoût et une perte de temps non-négligeable. C'est pourquoi, dans une approche qualité, il est important de bien faire dès la première fois (culture du right first-time).

Dans le cadre de la mise en place d'une ligne de production de médicaments, le temps, l'argent et les moyens humains sont des ressources qui ne sont pas illimitées. C'est pourquoi la qualification initiale des équipements industriels doit faire l'objet de l'approche du « right first time », afin d'être dans une démarche de productivité et d'efficacité.

2.2. La sécurité du patient

Idéalement, un médicament utilisé à bon escient ne devrait apporter que des effets bénéfiques au malade, apportant guérison et soulagement. Malheureusement, il n'existe pas de médicament totalement inoffensif. Il existe plusieurs sources de danger pour le patient en provenance de l'administration d'un médicament.

2.2.1. L'iatrogénie médicamenteuse

Le terme iatrogénie provient du grec ancien, *iatrós* signifiant médecine et *gennáô* engendrer. Donc l'iatrogénie médicamenteuse regroupe les effets délétères induits par l'administration de médicaments. Ce sont les effets indésirables, qui peuvent résulter d'une utilisation normale, du mésusage ou d'une erreur médicamenteuse. Tout médicament peut-être à l'origine d'effets indésirables, même administré aux posologies recommandées.

Un effet indésirable correspond à toute réaction nocive due à l'administration d'un médicament. Il existe des effets indésirables graves, c'est-à-dire pouvant entraîner une hospitalisation, une incapacité importante et durable, une malformation congénitale, voire la mort.

Les risques liés à la prise médicamenteuse ne doivent pas être considérés à la légère. Il existe une balance bénéfice/risque qui doit être prise en compte lors de l'administration d'un médicament. La décision qui motive l'indication d'un médicament consiste à envisager les deux côtés de la balance et à faire en sorte que le bénéfice qui en résulte soit plus important que le risque.

2.2.2. Les risques liés à la fabrication du médicament

Les raisons éventuelles qui peuvent mener à une mauvaise fabrication d'un médicament sont multiples, surtout dans le domaine de l'injectable :

- Contamination microbiologique.
- Contaminations croisées.
- Contamination par des matériaux étrangers, tels que des métaux ou du verre.
- Mauvaise formulation.
- Conditions inadéquates de transport ou de conservation des matières premières.

Les conséquences d'une fabrication hasardeuse d'un médicament peuvent être dramatiques. C'est pourquoi leur fabrication doit être soumise à des règles strictes, de même que la prescription et la vente de médicaments. Les instances de législation telles que l'ANSM à l'échelle nationale, l'EMA ou la FDA à l'échelle internationale apportent un cadre strict à la production de médicaments et des produits de santé.

De plus, les sites de productions déploient beaucoup d'efforts pour mettre en place un système qualité rigoureux afin de contrôler toutes les étapes du processus de fabrication. Cela consiste en la traçabilité des matières premières, des lots produits, des étapes de qualification et de

toutes les étapes de fabrication. Le contrôle qualité et la formation du personnel en font partie également.

Toutefois, la population générale a besoin de médicaments. La régulation de leur fabrication est donc une évidence, mais il ne faut pas tomber dans l'excès au risque de ne plus être à même de répondre au besoin de la population. Il faut trouver un juste équilibre entre la productivité et les règles de fabrication. Le risque fait intrinsèquement partie de la nature des médicaments, mais il doit être qualifié, quantifié et sous contrôle. La qualification des équipements industriels a également pour rôle de faire baisser le risque lié à la fabrication de médicaments en contrôlant le procédé de fabrication.

2.3. La sécurité du personnel

2.3.1. Informer du danger

La commande d'une laveuse et d'un tunnel de stérilisation-dépyrogénéation comporte des risques pour le personnel du site de production. A l'intérieur des machines, il y a un risque élevé dû aux masses en mouvement et aux pièces chaudes ou en rotation. Les cheveux longs, les vêtements trop amples, les bijoux ou similaires risquent de se prendre dans les pièces en rotation. Des blessures d'une extrême gravité peuvent en résulter.

Les pictogrammes de danger sont affichés à divers endroits de la zone de travail afin de signaler tout risque d'accident corporel, de dommage matériel ou de pollution de l'environnement. Les risques liés à l'installation et à l'utilisation de la laveuse et du tunnel sont listés ci-dessous, et représentés par les pictogrammes en figures 3 à 8.



Le risque d'explosion : les systèmes pneumatiques, hydrauliques et de vapeur sont sous pression. Tout démontage incorrect peut provoquer leur explosion et des accidents graves. Il est nécessaire de mettre tous les systèmes précités hors pression avant de les démonter.

Figure 3 : pictogramme danger d'explosion.

En cas de contact avec des conduites ou des composants sous tension, il y a danger de mort. Les dangers liés à l'électricité sont les risques d'électrisation, d'électrocution et de brûlure. Ces



dangers ont pour origines des contacts directs ou indirects et des arcs électriques. Avant de commencer des travaux sur les équipements électriques, l'ensemble de l'installation doit être débranchée du secteur. Pour cela, il est possible de mettre le commutateur principal hors tension.

Figure 4 : pictogramme dangers liés à l'électricité.

Les tuyauteries et les éléments des machines sont chauffés jusque 150°C pour la laveuse et



300°C pour le tunnel. Le fait de toucher des pièces chaudes peut provoquer des brûlures. Il est nécessaire de s'assurer que les équipements soient froids avant de les toucher, ou de porter des équipements de protection individuelle appropriés.

Figure 5 : pictogrammes liés au risque de brûlure.



Lors du fonctionnement de la machine en conditions de production, des ampoules en verre sont lavées et séchées. Le risque que les ampoules se brisent existe. Le verre brisé peut engendrer des coupures à conséquences graves au niveau de la peau et des yeux. Il est donc nécessaire de porter des gants et des lunettes de protection prévue à cet effet.

Figure 6 : pictogramme danger de coupure.



Pendant la rotation de la vis sans fin de la laveuse ou lors de l'avancée du tapis du tunnel, le risque d'écrasement lié à des engrenages lisses ou rouleaux existe.

Figure 7 : danger d'écrasement.



Lorsque le carter principal de la laveuse est en position haute, il y a un risque de se cogner la tête. Ce danger est d'autant plus présent en zone technique, là où le port d'un casque de sécurité est obligatoire.

Figure 8 : risque de choc à la tête.

2.3.2. Les équipements de protection individuelle

Pour effectuer des travaux à proximité des machines, le port d'équipements de protection individuelle (EPI) est obligatoire. Selon le type de danger auquel le personnel est exposé, l'équipement en question doit être adapté.



Figure 9 : les différents gants de protection et le casque insonorisant.

Il existe différents types de gants de protection. Sur la figure 9, les gants sont présentés de gauche à droite : les gants de protection contre l'eau chaude, gants anti-coupure, gants de protection contre les surfaces chaudes. Chaque type de gant protège efficacement contre un type de danger. Il est important d'adapter le type de gant au danger auquel la personne s'expose car il n'existe pas de gant qui protège contre tous les risques.

En haut la figure 9, se trouve le casque insonorisant afin de protéger l'audition du personnel. Les machines en fonctionnement émettent un bruit continu pouvant fatiguer le personnel lors d'une exposition prolongée, voire endommager l'audition. Le port du casque anti-bruit est nécessaire pour prévenir cela. A défaut, des bouchons d'oreille jetables sont à utilisables. Il est également possible d'avoir ses bouchons d'oreille réutilisables personnalisés, c'est-à-dire fabriqués sur mesure.



Figure 10 : lunettes de protection et surlunettes de protection.

Sur la figure 10, de gauche à droite : lunettes de protection et surlunettes de protection, indiquées lorsque la personne porte déjà des lunettes de vue. Ces EPI protègent les yeux des coupures par éclats de verre, éventuellement générés par des ampoules qui se brisent lorsque la laveuse et le tunnel sont en fonctionnement.

2.3.3. Le bon comportement à adopter

Avant n'importe quel pictogramme ou équipement de protection, c'est le comportement de tout un chacun qui garantit la sécurité de tous. L'utilisation correcte d'une machine industrielle, le port adapté d'un EPI, le fait d'alerter ses collègues en cas de danger sont des comportements à adopter et qui permettent d'éviter des accidents.

La formation du personnel contre les risques est donc importante, mais le bon sens et la responsabilisation sont autant de barrières contre le déclenchement d'un accident. Sur un site de production, chacun est responsable de sa propre sécurité.

3. Généralités sur la qualification

3.1. Le processus de qualification

Le processus de qualification est régi par un cadre particulier, décrit par l'annexe 15 des BPF. Cette annexe décrit les principes de qualification et de validation qui s'appliquent aux installations, aux équipements, aux utilités et aux procédés utilisés pour la fabrication de médicaments. (2)

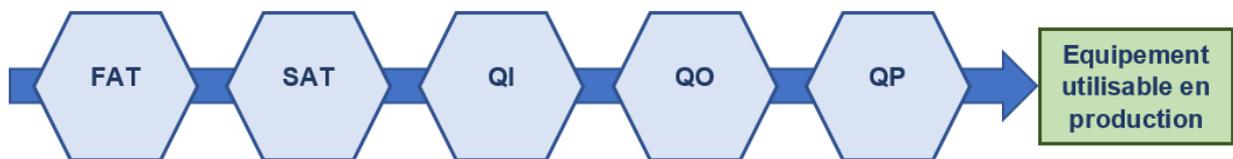


Figure 11 : Le processus de qualification selon l'annexe 15 des BPF(2).

Les bonnes pratiques de fabrication imposent un enchaînement précis des étapes de qualification. Cet enchaînement est logique dans la mesure où l'équipement doit d'abord être installé et mis sous tension (QI) avant de pouvoir vérifier s'il fonctionne correctement (QO) et qu'il donne les résultats escomptés (QP). La FAT et la SAT sont des étapes importantes avant de qualifier l'équipement. La FAT permet de s'assurer que l'équipement est complet et correspond au cahier des charges, sur le site du fournisseur, avant qu'il soit déplacé sur le site de production. La SAT permet de vérifier que l'équipement est toujours intègre après le transport et peut être installé correctement. Les détails concernant ces étapes sont développés dans la partie ci-dessous :

FAT : Factory Acceptance Test ou test d'acceptation en usine. Il s'agit de certifier que l'équipement est conforme au cahier des charges, par la réalisation d'une description

fonctionnelle chez le fournisseur, la réalisation de certains tests et par une revue documentaire, avant la livraison.

SAT : Site Acceptance Test ou test d'acceptation sur site. Après réception de l'équipement sur le site de fabrication, la SAT permet de s'assurer que le transport n'a pas eu d'incidence sur la fonctionnalité de l'équipement.

QI : La qualification d'installation doit être effectuée sur l'équipement mais aussi sur les utilités et les systèmes informatisés. Elle doit à minima comporter :

- La vérification de l'installation correcte de l'équipement, des composants, des canalisations et des utilités selon les schémas techniques, des spécifications du fournisseur et de celles de la réglementation.
- Vérification de la conformité de l'installation selon les critères prédéfinis.
- La vérification des matériaux de construction (certificats matière).
- Etalonnage des instruments (certificats d'étalonnage).

QO : La qualification opérationnelle est normalement effectuée après la qualification d'installation. Mais selon la complexité des équipements, il est envisageable de l'effectuer en même temps que la qualification d'installation (QIQO).

La QO doit à minima comporter les éléments suivants :

- Tests développés à partir des connaissances du procédé, du système informatisé et de l'équipement pour garantir que l'appareil fonctionne bien comme prévu.
- Tests confirmant les limites supérieure et inférieure d'utilisation, et/ou les conditions définissant le pire cas (« worst case »).
- Une QO menée à bien doit permettre la finalisation des procédures standards de fonctionnement et de nettoyage, des exigences en matière de formation des opérateurs et de maintenance préventive.

QP : La qualification performance doit normalement être effectuée après la qualification opérationnelle. C'est l'étape de qualification qui, idéalement, doit mimer les conditions de production et donc être intellectuellement au plus près de la production de médicaments.

La QP doit à minima comporter les éléments suivants :

- Tests de simulation, utilisant les matériaux de production (matière première, matériaux de conditionnement) dans des conditions équivalentes à celles de la routine de production. C'est-à-dire que les paramètres de l'équipement, la taille des lots, la fréquence d'échantillonnage utilisés ainsi que les conditions « worst case »

déterminées doivent être justifiées selon le procédé de production qui sera mis en pratique.

- Les essais mis en place doivent couvrir le fonctionnement du procédé visé dans sa globalité, dans le but d'obtenir la maîtrise du matériel dans le cadre des conditions de production.

Avant toute étape de qualification, certains points doivent être traités. Il s'agit de documents et d'étapes nécessaires avant les étapes de qualification. Ces points de préqualification sont détaillés ci-dessous.

Le cahier des charges est le point de départ de toute qualification. Il correspond à l'expression écrite des besoins et des exigences en tenant compte de l'environnement et des réglementations applicables. Ce cahier des charges est transmis au fournisseur avant l'achat de l'équipement afin de lui transmettre les spécifications des besoins émis par les utilisateurs, c'est-à-dire les services de production et de qualité du site de production.

Le fournisseur peut ainsi rendre un rapport qui traite l'état de conformité entre ce qui est requis par le cahier des charges et ce que propose le fournisseur par de biais de l'équipement qu'il vend. Chaque point du cahier des charges est traité. Cela doit être fait avant l'achat de l'équipement. A cette étape, la qualification de la conception (QC) peut être réalisée. La QC correspond au processus de vérification visant à confirmer que la spécification pour l'installation, l'équipement ou le système répond aux attentes pour l'usage prévu.

Le plan maître de validation a pour but de justifier l'approche de qualification et de validation, de décrire le périmètre de qualification et validation, l'ensemble de la documentation à fournir, les responsabilités ainsi que les critères d'acceptation à remplir pour démontrer que l'équipement fonctionne de manière reproductible et cohérente, conformément aux besoins des utilisateurs et aux exigences réglementaires.

3.2. Les objectifs de la qualification

Dans le secteur de la production de l'industrie pharmaceutique, afin de garantir la sécurité des patients, l'efficacité d'un procédé et la conformité vis-à-vis des règles en vigueur, tout équipement doit être qualifié et faire l'objet d'une traçabilité optimale. Pour cela, il est nécessaire de démontrer, par des tests appropriés, que l'équipement répond aux exigences attendues et que sa future utilisation sera fiable, dans les limites spécifiées au préalable.

La qualification de performance constitue l'étape de confirmation de la robustesse d'un procédé. Elle établit la preuve documentée qu'un procédé spécifique est capable d'obtenir

avec un haut degré d'assurance et de façon reproductible, un produit ou un résultat qui satisfait des spécifications prédéfinies pour des critères de qualité requis.

La qualification de performance peut être conjointe à la validation, dans ce cas cela doit être précisé dans le plan de validation. Dans ce cas, les résultats de la QP sont jugés fiables, significatifs et reproductibles après l'obtention de 3 résultats consécutifs conformes. Les limites de l'utilisation de l'équipement sont testées par le moyen d'essais dits Worst Case, ou pire cas. Il s'agit, notamment dans le cadre d'une QP, de la réalisation d'une étape du processus de production dans des conditions les plus défavorables. Il faut que les conditions défavorables aient une probabilité de se réaliser en production pour que l'essai Worst Case ait une utilité. Des conditions défavorables qui peuvent se produire en routine de production peuvent être par exemple : une chute de pression de l'eau PPI de la laveuse ou encore une chute de température de la zone chaude du tunnel.

Les essais Worst Case permettent de valider ou d'invalider l'efficacité du procédé si les conditions défavorables apparaissent en cours de production et d'en définir la limite. Par exemple, pour un tunnel de stérilisation qui doit fonctionner à 300°C, définir un essai Worst Case qualifiant l'efficacité de la stérilisation du tunnel à 290°C permet de valider l'efficacité du procédé en cas de chute inférieure ou égale à 10°C en cours de production.

La marge de l'écart des paramètres par rapport à la normale (par la normale, comprendre les conditions de production basées sur les recommandations du fournisseur qui seront qualifiées et validées) doit être raisonnable et au plus proche de ce qui pourrait se produire en réalité et des précautions indiquées par le fournisseur de l'équipement.

3.3. Intégrité des données

3.3.1. Conceptualisation de la génération de données

La retranscription de la réalité en données est faite par un système générant des données. Ce système peut être une machine (une centrale de mesure, un ordinateur, ...) ou bien une personne. C'est ce qui aboutit à la génération de la donnée.

Dans certains cas, les données originales ne peuvent être conservées dans leur état d'origine. Par exemple, dans le cas des manomètres permettant de mesurer la pression de l'air à l'intérieur du tunnel, la valeur de pression positive (en Pascal) est indiquée par l'aiguille sur le manomètre lorsque le tunnel fonctionne. Cette valeur peut être lue puis reportée sur un logbook ou un tableur, ou le manomètre peut être pris en photo. Il s'agit d'un report de donnée. La donnée originale, qui correspond à l'aiguille du manomètre positionnée sur la valeur de

pression, si elle n'est pas reportée, est perdue. Elle doit être enregistrée sur un support de sauvegarde afin d'être conservée.

La donnée originale, c'est-à-dire l'aiguille positionnée sur la valeur de pression à un instant précis, n'existe plus. Mais il en reste une trace, le logbook ou le tableur, qui permet de la reconstituer.

Ce qui est important est de pouvoir reconstituer de manière fidèle ce qui s'est déroulé. C'est pourquoi, la traçabilité des données de manière conforme à la réalité est importante, afin de pouvoir en tirer des informations correctes et de prendre les bonnes décisions à partir de ces informations.

Il y a plusieurs manières de générer des données :

- Capture automatique d'une donnée mesurée par un équipement.
- Retranscription manuelle d'une mesure.
- Encodage manuel dans un système informatisé.

Dans tous les cas, les données brutes doivent être conservées et accessibles. La suppression de données, même erronées ou inutiles à première vue, est proscrite. Une donnée supprimée engendre un vide dans la chronologie de récupération des données qui sera détecté à posteriori. A ce moment, cela soulèvera un questionnement. Pourquoi la donnée a-t-elle été supprimée ? Était-ce pour camoufler une non-conformité ? Était-ce accidentel ou volontaire ?

La retranscription des données doit être claire et transparente. Il faut qu'une personne extérieure à l'environnement de travail puisse reconstituer fidèlement tout ce qui s'est passé. Le but est de prendre des décisions correctes à partir des informations obtenues sur les données générées et d'aller dans la bonne direction. Ce raisonnement est représenté en figure 12 sous forme de schéma.

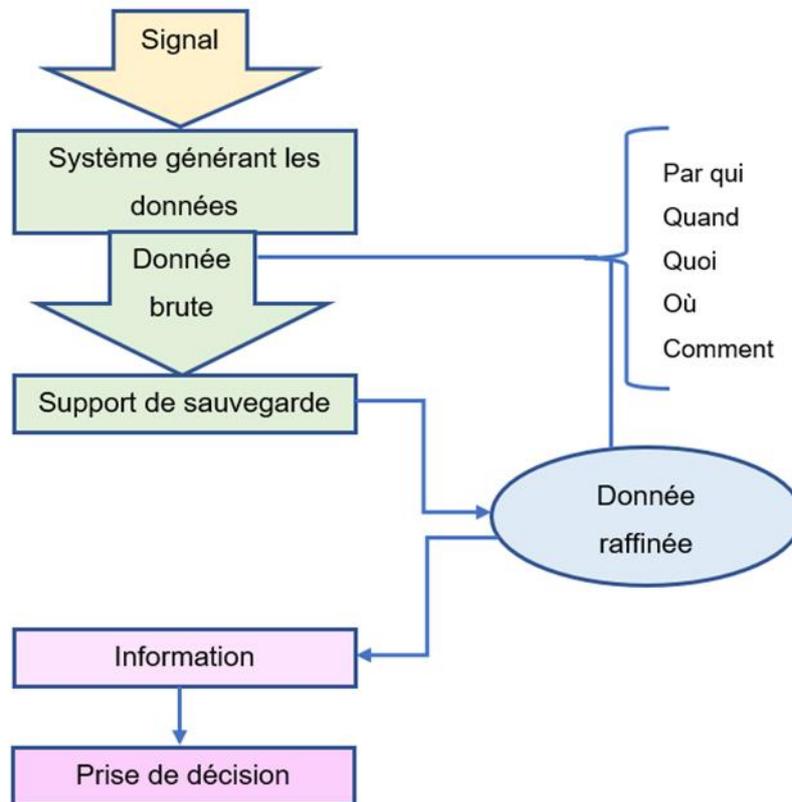


Figure 12 : le traitement des données en cours de qualification.

3.3.2. La récupération des données

Un des objectifs de la qualification, en particulier de la QP, est de donner un référentiel sur lequel s'appuyer lorsque l'équipement fonctionnera en production, éventuellement avec des protagonistes différents de ceux qui ont mené les essais de qualification. Chaque donnée générée doit donc être soigneusement conservée et la logique derrière les décisions prises à partir des données doit être correctement retranscrite.

Les données doivent être attribuables, lisibles, contemporaines, originales et précises. Cela est représenté par l'acronyme ALCOA (attribuable, lisible, contemporaneous, original, accurate).

- Attribuable : la donnée doit être attachée à son origine.
- Lisible : il faut qu'elle soit compréhensible et sans source d'erreur.
- Contemporaine : elle doit être relevée en temps réel.
- Originale : elle ne doit pas être la copie d'une autre donnée déjà relevée.
- Précise : la précision de la donnée doit être la plus élevée possible.

La notion d'ALCOA+ recommande que les données soient également complètes, cohérentes, durables et disponibles.

- Complète : les données brutes ne doivent pas être tronquées.
- Cohérente : la date et l'heure de l'acquisition de la donnée doit être indiqué. Ainsi, dans une chronologie, les données manquantes peuvent être mises en évidence.
- Durable : les données doivent être stockées sur un support qui dure dans le temps.
- Disponibles : les données doivent être rapidement accessibles à tout moment.

Largement répandus à l'échelle de l'industrie pharmaceutique, ces acronymes permettent de définir un cadre afin de garantir l'intégrité des données.

Ce principe doit être mis en application par des outils concrets lors d'une qualification :

- Journal d'audit ou audit trail : c'est un enregistrement chronologique d'une série d'actions réalisées sur la machine ou une série d'évènements. Ce document, couplé à la liste des alarmes, permet de reconstituer l'environnement opérationnel. Ce document est important en cas de problème technique sur la machine, afin de comprendre ce qu'il s'est passé et d'être en mesure de résoudre le problème.
- Liste des alarmes ou alarm list : toutes les alarmes qui se déclenchent lors de l'utilisation de la machine, qu'elles soient critiques ou non, sont consignées dans ce registres dans leur ordre chronologique.

L'audit trail et l'alarm list constituent des données brutes, qu'il est nécessaire de conserver dans le rapport de qualification.

Pendant le déroulement des essais de qualification, la récupération et la retranscription des données sur les fiches d'essai doivent faire l'objet de la notion d'ALCOA+. Cela est valable également pour la production de routine et le remplissage du dossier de lot en cours de fabrication.

3.4. Le protocole de qualification

3.4.1. Les intervenants dans la rédaction du protocole

Les essais de qualification doivent être tracés dans un protocole de qualification qui doit être rédigé dans le cadre d'une collaboration avec différents services.

Les principaux services :

- Le service de la production a la responsabilité du déroulement des essais. Il faut donc s'assurer en amont que les essais soient techniquement réalisables et que la traçabilité de leur déroulement puisse se faire de manière optimale. Ce détachement est constitué des opérateurs, de leur responsable d'équipes, ainsi que des réglers qui interviennent lorsqu'un réglage complexe des équipements est nécessaire, ou lors du changement des pièces de format sur les machines.
- Le service qualification et validation permet de valider la pertinence des essais d'un point de vue qualité, tant dans leur réalisation que dans les résultats qu'ils permettent d'obtenir.

Selon le type de situation, d'autres intervenants doivent être consultés :

- Le service HSE (Hygiène, Sécurité, Environnement) permet de cadrer les conditions de déroulement des essais s'il existe un risque particulier lié à leur exécution (installation des pictogrammes de danger par exemple).
- Le service projets intervient en tant qu'aidant dans le cadre de la mise en place d'une nouvelle ligne de remplissage. C'est le service qui orchestre le process de qualification dans ce cas précis et qui joue le rôle d'organisateur et de facilitateur.

Pour définir la nature des essais qui seront déroulés dans le cadre de la qualification des équipements, le besoin doit d'abord être défini. Selon l'étape du processus de qualification (QI, QO et QP), le besoin peut être similaire d'un équipement à l'autre ou complètement différent.

3.4.2. Les besoins à l'origine de la qualification d'installation

Les QI d'une laveuse et d'un tunnel de stérilisation découlent de besoins similaires. L'équipement doit être correctement installé, relié aux utilités et les machines doivent être raccordés entre elles. La documentation technique relative au fournisseur doit être présente, comme le certificat matière. Les appareils industriels sont composés majoritairement d'acier inoxydable, or il en existe plusieurs types de différentes qualités. Il faut s'assurer que le type d'inox qui compose la machine corresponde à la qualité attendue. L'inox dit 316L est la qualité d'inox la plus utilisée dans l'industrie pharmaceutique et est considérée comme le standard industriel (3). Lors du choix d'un type d'inox, il convient de prendre en compte le système de nettoyage et les produits détergents utilisés.

La documentation technique comprend également, entre autres, les schémas électriques, les schémas PID, le plan global d'installation de la ligne, les schémas pneumatiques et les

certificats de conformité, qui atteste que l'équipement est conforme aux règles techniques qui lui sont applicables. Tous les documents doivent être à jour et conformes à la réalité. L'ensemble de la documentation technique permet de maîtriser la structure de l'équipement industriel en détail, son implémentation sur la ligne et de s'assurer qu'il répond aux normes en vigueur.

3.4.3. Les besoins à l'origine de la qualification opérationnelle

En QO, l'équipement industriel peut fonctionner dans des conditions qui se rapprochent plus des conditions de production. Les premières versions de recettes peuvent être validées. Il s'agit des paramètres appliqués par la machine lorsqu'elle fonctionne. Le fournisseur met à disposition une première version de recettes applicables aux équipements. Selon certaines spécificités telles que la nature du produit, la conformation des locaux et des besoins en termes de production, les paramètres des recettes seront modifiés.

Il existe deux types de recettes pour chaque machine :

- Recette machine : recense les paramètres liés au fonctionnement de base de la machine. Ces paramètres, une fois validés, ne changent plus en conditions de production.
- Recette produit : recense les paramètres liés à la fabrication d'un médicament. Selon la nature du médicament ou son format, les paramètres peuvent varier. Il faut donc valider plusieurs recettes, une pour chaque type de produit.

Les QO, toutes les fonctions des équipements testés sont expérimentées. Il s'agit de vérifier que tout fonctionne sans générer d'anomalies. En pratique, des anomalies sont générées. Elles doivent être traitées, par la modification d'un paramètre de l'équipement, d'une valeur de réglage, ou d'un paramètre lié aux utilités.

Lors du fonctionnement des machines lors du déroulement des essais de QO, les différentes valeurs de paramètre de consigne doivent être atteintes, ainsi que les périodes pendant lesquelles ces valeurs sont atteintes, si cela est nécessaire. Il faut différencier valeur de consigne et valeur réelle. Une valeur de consigne est la valeur paramétrée dans la recette. C'est la valeur qui est ordonnée à la machine. La valeur réelle est la valeur qui sera atteinte en réalité par la machine (exemple : la température de consigne de la zone chaude du tunnel est de 300°C, mais la valeur de température lue par les sondes de température est de 299,8°C). En QO, un écart est toléré mais il doit être caractérisé et connu. Il faut ensuite décider si cela fait l'objet d'une anomalie ou si cela relève du fonctionnement dit normal du tunnel.

Pour la laveuse, il est nécessaire de s'assurer que la température de l'EPPI atteigne la température et la pression recommandées lors du lavage des ampoules. Pour le tunnel, les flux d'air doivent être à la bonne vitesse et dans le bon sens (de la remplisseuse vers le local laveuse-tunnel, afin qu'il n'y ait pas de particules éventuelles introduites vers la zone stérile). Le palier de température nécessaire à la stérilisation et la dépyrogénéation des ampoules doit être atteint, c'est-à-dire que la chaleur doit être assez élevée pendant un temps donné. Il faut que les pressions à l'intérieur du tunnel soient maintenues. Une chute de la pression peut apparaître, notamment lors de l'ouverture des portes du local contenant le tunnel et la laveuse. Il faut que le tunnel soit capable de maintenir sa surpression par rapport au local laveuse-tunnel afin de conserver sa classe particulaire en conditions de production.

3.4.4. Les besoins à l'origine de la qualification performance

Concernant la QP, les tests viseront à s'assurer que les fonctions des équipements permettent d'obtenir les résultats attendus en production. Plus précisément, la laveuse doit laver correctement les ampoules en les débarrassant des particules visibles et subvisibles. Elle ne doit pas apporter de particule ou de micro-organismes dans les ampoules. Le tunnel de stérilisation-dépyrogénéation doit rendre les ampoules stériles et exemptes de pyrogènes. Pour les deux machines, les critères de conformité des essais reposent sur ce qui est attendu au niveau du produit fini en conditions de production. Lors de la rédaction des protocoles de qualification, chacune des fiches d'essai a pour objectif de répondre au besoin émis pour maîtriser la machine et couvrir tous les aspects de son fonctionnement en conditions de production.

3.4.5. La construction du protocole de qualification

Le protocole de qualification peut être rédigé en vue de comporter les parties suivantes, mentionnées dans le tableau 1. Ce tableau ne sert qu'à titre d'exemple, les parties pouvant varier selon les entreprises, le besoin et la nature de l'équipement.

Tableau 1 : exemple de parties contenues dans un protocole de qualification performance.

Nom de la partie	Utilité de la partie	Exemple
Présentation du document		
Titre du document.	Le titre doit contenir toutes les informations permettant de connaître la nature du document, dans une phrase la plus courte possible.	Protocole de qualification performance de la laveuse d'ampoules de la ligne n°X.
Objet du document.	La nature du document est spécifiée ici.	Le présent document est un protocole de qualification performance.
Champ d'application.	Les limites du champ d'application doivent être mentionnées dans cette partie.	Le site de production, le numéro de la ligne de production, les locaux ou les services pour lesquels s'appliquent le protocole de qualification.
Documents de référence.	Cette partie contient les noms de tous les documents sur lesquels s'appuient la rédaction du protocole.	L'édition en vigueur des Bonnes Pratiques de fabrication ainsi que les rapports des qualifications précédentes doivent être mentionnées, ainsi que des documents inhérents au système qualité de l'entreprise. D'autres documents telles que des protocoles ou procédures peuvent être mentionnées.
Glossaire.	Les sigles et les acronymes doivent être développés dans cette partie. Toute personne lisant le protocole doit être en mesure de les comprendre.	QI : qualification d'installation. QO : qualification opérationnelle. QP : qualification performance. FA : fiche d'anomalie.

Nom de la partie	Utilité de la partie	Exemple
Responsabilités		
<p>Il y a au moins trois intervenants dans la rédaction du protocole de qualification. Le rédacteur, le vérificateur et l'approbateur. Le rédacteur et le vérificateur peuvent faire partie de n'importe quel service concerné par le protocole de qualification (le service production, le service qualification et validation ou encore le service projets). Toutefois, seul un intervenant du service qualification et validation doit être en mesure de signer le protocole en tant qu'approbateur.</p>		
Méthodologie		
<p>Prérequis à la qualification.</p>	<p>De manière générale, le protocole doit être approuvé par l'assurance qualité avant d'être mis en application. D'autres règles spécifiques à l'appareil peuvent être définies par l'assurance qualité.</p>	<p>Le système de monitoring doit être qualifié.</p>
<p>Exécution d'une fiche d'essai.</p>	<p>Les modalités de remplissage d'une fiche d'essai sont spécifiées.</p>	<p>Au stylo bleu, de manière lisible, daté et signé, écrit au moment de la réalisation, ne pas laisser de case vide.</p>
<p>Organigramme.</p>	<p>Les différentes étapes du processus de qualification, de l'identification du matériel à la fin de la qualification sont spécifiées, avec la conduite à tenir en cas de conformité ou non des critères d'acceptation de chacune des étapes.</p>	<p>Un organigramme indiquant la chronologie des étapes de qualification, en partant de l'équipement à qualifier, jusqu'à l'autorisation en passage en production, en passant par l'exécution des tests, la clôture des fiches d'anomalies et la rédaction des rapports de qualification.</p>

Nom de la partie	Utilité de la partie	Exemple
Méthodologie		
Gestion des annexes.	Il est spécifié que les annexes doivent être identifiées et paginées au fur et à mesure de leur édition. Ces annexes sont ensuite indexées au rapport de qualification.	Numéro de l'annexe, numéro du rapport, page de l'annexe.
Résultats et critères d'acceptation.	Les critères d'acceptation sont mentionnés dans chacune des fiches d'essai.	Critère de conformité spécifié dans la fiche d'essai.
Gestion des écarts et des anomalies.	L'ouverture d'une fiche d'anomalie et la manière dont elle doit être clôturée est spécifiée dans cette partie.	La nature bloquante ou non bloquante de la fiche d'anomalie doit être spécifiée. Le service qualification et validation doit être consulté pour la clôture de toute fiche d'anomalie.
Reprise des essais.	Une non-conformité peut mener à la réexécution de l'essai lorsqu'elle remet en cause l'exécution qui a généré la non-conformité.	Il faut donc imprimer une nouvelle fiche d'essai pour la réexécution du test non conforme ou utiliser une version révisée de la fiche d'essai préalable.
Description de l'équipement		
Identification de l'équipement	L'équipement pour lequel s'applique le protocole est identifié.	Laveuse d'ampoules de la ligne n°X, avec le numéro de série.
Principe de fonctionnement de l'équipement	Le principe de fonctionnement de l'équipement est mentionné dans cette partie.	Cycle de lavage de la laveuse d'ampoules (voir partie 4.5.2. de ce document).

Nom de la partie	Utilité de la partie	Exemple
Déroulement des essais		
Justification du plan de test.	L'ordre des essais et la justification de chacun des essais peut être spécifiées dans cette partie.	Le raisonnement derrière le choix d'un Worst Case doit y être justifié.
Liste des fiches d'essais.	Les noms de toutes les fiches d'essais sont listés dans cette partie.	QP-01 : détermination de la cadence. QP-02 : vérification de l'intégrité des ampoules. ...
Détail des fiches d'essai		
<p>C'est la partie la plus fonctionnelle du protocole de qualification performance. Elle consiste en un tableau à remplir après la prise de connaissance des fiches d'essai. Il faut y consigner les noms, les fonctions, les visa des personnes participant au déroulement des fiches d'essai, ainsi que la date de signature du tableau.</p> <p>A la suite de ce tableau, les corps des fiches d'essai, qui se succèdent les unes à la suite des autres, figurent dans le protocole. C'est cette partie qui sera complétée lors du déroulement des tests de qualification, dans les règles de l'intégrité des données. Chacune des fiches d'essai se termine par l'état de conformité de chaque essai.</p>		
Synthèse des fiches d'essai		
<p>Cette partie est constituée d'un tableau récapitulatif qui sera rempli à la fin des essais de qualification. Elle reprend les titres de toutes les fiches d'essai, ainsi que le statut fiche complétée ou non, essai conforme ou non, présence de fiche d'anomalie ou non et une case commentaire. Ce tableau permet d'avoir une vision globale sur l'état de conformité de l'ensemble de la qualification.</p>		
Synthèse des fiches d'anomalies		
<p>Cette partie est aussi sous la forme d'un tableau. Les fiches d'anomalies éventuelles qui seraient ouvertes lors de la qualification sont résumées dans ce tableau. Le numéro de la fiche d'anomalie, le numéro de l'essai associé, la description de l'anomalie, l'état bloquant ou non pour la production ainsi que la date de clôture y sont consignés.</p>		
Conclusion sur la qualification		
<p>Cette partie constitue la validation finale ou non des essais de QP. L'état conforme ou non de l'ensemble de la qualification y est indiqué. Le nombre total d'annexes et de fiches d'anomalies y est renseigné.</p>		

Autorisation de l'utilisation de l'équipement

Cette partie est à remplir par le service qualification et validation. Il s'agit de confirmer si oui ou non l'équipement peut être utilisé en production. La présence de fiches d'anomalies non clôturées à propos d'anomalies bloquantes fait l'objet d'une décision négative. En cas de fiches d'anomalies ouvertes, le rapport de qualification est un rapport intermédiaire. Pour que le rapport final soit rédigé, il faut que tous les essais de qualification soient conformes ou que les fiches d'anomalies éventuellement ouvertes soient clôturées.

3.4.6. Les anomalies

Une anomalie détectée lors du déroulement des fiches d'essais de qualification fait l'objet d'une fiche d'anomalie. Les anomalies peuvent être un simple document manquant ou un problème technique du matériel.

Dans un contexte de traçabilité, cette fiche permet de décrire l'anomalie, de déterminer une action corrective avec un leader chargé de résoudre l'anomalie, de déterminer un délai et de consigner les résultats de la mesure curative et corrective. Chacune des fiches d'anomalies doivent être signées par un correcteur et un vérificateur. Le correcteur est la personne qui ouvre la fiche d'anomalie et le vérificateur est une personne du service qualification et validation. Les fiches d'anomalies sont toutes prises en compte par le service qualification et validation et sont toutes tracées et suivies. Cela fait partie du système qualité du site de production.

Une anomalie peut être bloquante ou non bloquante, selon la définition qu'on lui donne :

- Anomalie bloquante : anomalie qui empêche l'utilisation de l'équipement dans un processus de production. Les anomalies bloquantes sont liées à l'intégrité des données, la sécurité du personnel ou la qualité d'un produit.
- Anomalie non bloquante : anomalie qui n'empêche pas l'utilisation de l'équipement dans un processus de production.

Le service qualification et validation statue sur la nature bloquante ou non bloquante de l'anomalie lors de l'ouverture de la fiche d'anomalie. Les anomalies rencontrées peuvent être bloquantes pour la production, mais ne pas empêcher la suite du processus de qualification. Elles doivent tout de même être traitées, mais le délai peut être plus long.

3.5. Le rapport de qualification

A la fin des essais de qualification, un rapport de qualification doit être rédigé afin de retranscrire avec précision les faits qui se sont déroulés au cours de la qualification. L'objectif d'un rapport de qualification est de fournir les preuves documentées que l'équipement répond aux spécificités requises selon l'étape du processus de qualification et selon les règlements en vigueur et aux recommandations du fournisseur.

Le rapport relate le déroulement des essais de qualification, les conclusions de chacun des essais, les difficultés éventuellement rencontrées et les paramètres validés à la fin de la qualification. Un tableau de synthèse peut être réalisé, avec un code couleur selon l'état conforme ou non des essais. Chacune des fiches d'anomalies doivent être décrites et leur état clôturé ou non doit être précisé, avec la date de clôture éventuelle. Les fiches d'anomalies ouvertes pendant le déroulement des essais de qualification doivent être clôturées pour rédiger le rapport final.

Si les fiches d'anomalies ne sont pas toutes clôturées, un rapport intermédiaire peut être rédigé dans l'attente du rapport final. La liste des annexes doit également figurer dans le rapport, ainsi qu'une conclusion globale sur la qualification. La conclusion du rapport peut contenir les paramètres de réglage qui ont été validés, notamment s'il s'agit d'un rapport de QP, ainsi que les noms recettes validées (qui doivent être annexées au rapport). La mention indiquant si tous les essais du protocole ont été réalisés et l'état de clôture des fiches d'anomalies éventuelles.

Un intervenant extérieur (un auditeur par exemple, ou un collaborateur qui n'a pas contribué aux essais de qualification) doit être en mesure de comprendre facilement ce qui s'est déroulé. La lecture du rapport doit être la plus claire possible et doit soulever un minimum de questionnement.

4. Contexte des essais de qualification

4.1. Le produit

La ligne de remplissage est destinée à produire des ampoules injectables, avec comme excipients un mélange d'alcool et d'huile végétale.

La ligne de remplissage est destinée à fonctionner avec deux formats d'ampoules :

- Format 1 mL.
- Format 5 mL.

Tableau 2 : caractéristiques des deux formats d'ampoules.

Objet n°	Dimensions d x l ₁ x l ₂ (mm)	Volume de remplissage (mL)	Ampoule avant et après scellage
1	10,75 x 70 x 47	1mL	
2	14,75 x 100 x 75	5mL	

4.2. La ligne de remplissage

La ligne de remplissage des ampoules consiste en une laveuse, un tunnel de stérilisation-dépyrogénéation, un isolateur et une remplisseuse. La laveuse et le tunnel sont en classe D, alors que la remplisseuse est en classe C.

Les ampoules non scellées entrent sur la ligne par la laveuse en classe D, elles seront lavées à l'EPPI (eau pour préparation injectable) et séchées. Les ampoules s'accumulent en sortie de laveuse, c'est-à-dire à l'entrée du tunnel. Le tapis roulant du tunnel entraîne les ampoules à l'intérieur du tunnel de stérilisation-dépyrogénéation. Elles y sont stérilisées et débarrassées de leurs pyrogènes éventuels par de la chaleur sèche.

En sortie de tunnel, les ampoules s'accumulent à l'entrée de la remplisseuse, sous l'isolateur. L'unité isolateur-remplisseuse est située au sein d'une classe C. Sous l'isolateur règne une classe A.

Elles sont remplies sous l'isolateur qui fonctionne sous azote afin de maintenir un taux de dioxygène suffisamment bas pour éliminer le risque d'explosion lié à l'alcool, un des excipients du produit, et aux chalumeaux permettant de sceller les ampoules.

Les ampoules scellées sortent de l'isolateur par le trou de souris en fin de remplisseuse et s'accumulent dans des cristallisoirs en acier inoxydable.

La ligne de remplissage d'ampoules est agencée de la manière représentée sur les figures 13 et 14 ci-dessous :

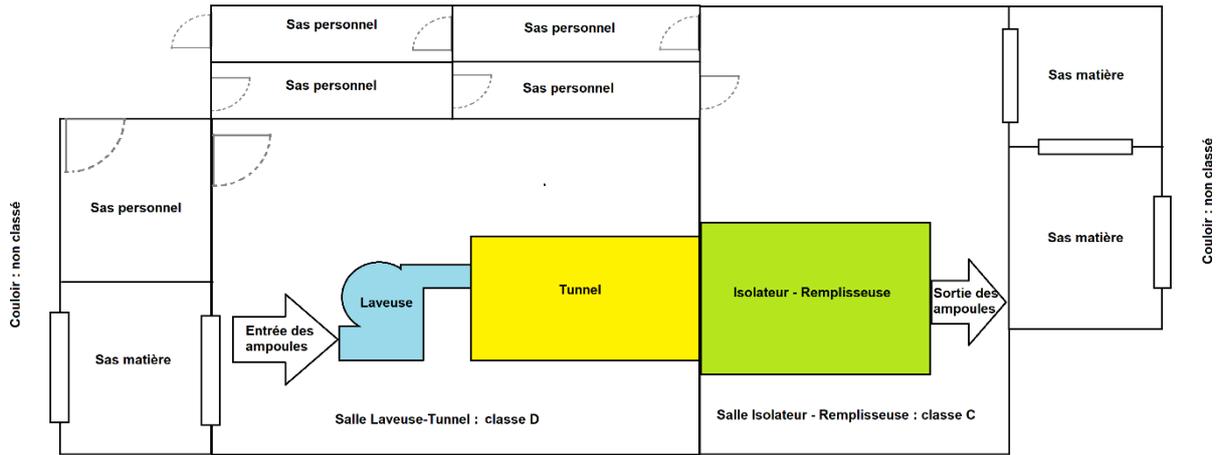


Figure 13 : la ligne de remplissage des ampoules.

Le préparatoire n'apparaît pas sur le plan de la ligne car il est situé dans un local à part. Il est composé de la cuve de mélange, de la cuve de stockage, du skid de filtration, du skid utilités et d'une ligne de transfert. Son rôle est de préparer le produit (principe actif et excipients) et de le filtrer avant qu'il n'arrive dans la remplisseuse. Les flux personnel et matériel ont été pensés de la manière imagée en figure 14 :

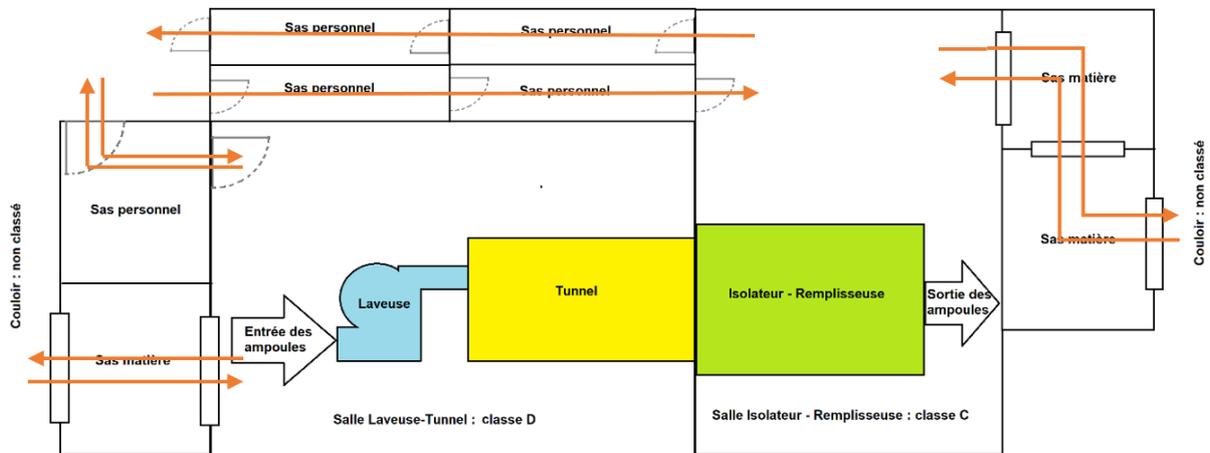


Figure 14 : flux personnel et matière au sein de la ligne de remplissage.

4.3. Les classes environnementales

Le local dans lequel se situent la laveuse et le tunnel de stérilisation n'est pas encore classé au moment des qualifications initiales. A l'avenir et avant la production, ce local sera classé D, comme indiqué sur la figure 14. La classification des salles est fonction des activités prévues et sont décrites dans le tableau 2. En effet, les ampoules ouvertes, qui seront remplies de manière aseptique, seront au préalable lavées par la laveuse puis stérilisées et dépyrogénées

par le tunnel de stérilisation. Il n'est donc pas nécessaire d'avoir une classe plus élevée pour les locaux ce types de machines.

Le local isolateur-remplisseuse sera classé C, la remplisseuse et l'isolateur sont classés A. L'espace de remplissage, c'est-à-dire l'intérieur de la remplisseuse et sous l'isolateur, doit être en classe A. L'isolateur en question est relié au tunnel de stérilisation par une trappe, donc il s'agit d'un isolateur ouvert. Il doit être présent dans une classe C, comme le stipule l'annexe 1 des BPF (4).

Un minimum de particules et une absence totale de micro-organismes sont requis dans le cadre du remplissage aseptique, d'où la classe A. Un flux laminaire est également requis dans l'isolateur.

Tableau 3 : concentrations maxima de particules autorisées selon la classification des locaux, selon l'annexe 1 des BPF (4).

Classe	Limite maximum de particules totales $\geq 0,5 \mu\text{m}^3$		Limite maximum de particules totales $\geq 0,5 \mu\text{m}^3$	
	Au repos	En activité	Au repos	En activité
A	3 520	3 520	20	20
B	3 520	352 000	29	2 900
C	352 000	3 520 000	2 900	29 000
D	3 520 000	Non déterminé	29 000	Non déterminé

Selon la classe particulière dans laquelle le local se trouve, un nombre de micro-organismes maximum autorisé est associé à chaque classe, comme décrit dans le tableau 4. Cela doit être pris en compte pendant les qualifications performances des machines.

Tableau 4 : niveaux de contaminations microbienne maximum lors de la qualification des locaux, selon l'annexe 1 des BPF (4).

Classe	Echantillon d'air (CFU/m ³)	Gélose de sédimentation de 90 mm de diamètre (UFC/4 heures)	Gélose de contact de 55 mm de diamètre (UFC/gélose)	Empreintes de gants (5 doigts) (UFC/gant)
A	Absence de pousse.			
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Comme en atteste le tableau 4 extrait de l'annexe 1 des BPF, aucune contamination microbienne n'est tolérée dans un produit fini injectable et donc l'espace de travail en contact avec le produit correspond à de la classe A. Cette information doit être prise en compte pour les qualifications performances des équipements.

4.4. Les utilités

4.4.1. L'eau pour préparation injectable (EPPI)

Elle est produite par deux distillateurs. Cette eau est stockée dans une cuve de 8 000 L permettant de maintenir une température de stockage de plus de 80°C. La conductivité est mesurée en continu en retour de chaque boucle. Si la valeur de conductivité est différente de la valeur de référence, il faut suspecter la présence de métaux lourds au retour de chaque boucle. La cuve de stockage alimente deux boucles. Ces boucles d'eau desservent des sous boucles de distribution.

Les sous boucles de distribution de l'EPPI alimentent des endroits spécifiques de l'usine, tels que les laveries, les préparatoires et les lignes de production.

La cuve de stockage, constituée d'acier inox, est calorifugée et sous pression pour alimenter les boucles d'EPPI. La température et la pression à laquelle la cuve est maintenue sont des paramètres contrôlés par des sondes reliées à une supervision. Le niveau de remplissage de la cuve est également contrôlé.

La cuve est alimentée en EPPI venant des deux distillateurs et en vapeur propre en provenance d'un autre distillateur.

La stérilisation des tuyauteries du réseau d'EPPI est automatique. Durant un temps déterminé, les distillats provenant des distillateurs sont envoyés à l'égout par des vannes automatiques. Au bout d'un temps déterminé, les vannes se ferment et d'autres s'ouvrent, permettant à l'eau distillée de remplir la cuve de stockage. La stérilisation du filtre est effectuée avec la vapeur pure, stérile. Une sonde de température reliée à la supervision enregistre en continu le traçage du filtre.

Les tuyauteries sont en inox 316 L, avec une pente pour permettre la vidange totale de la boucle au niveau des puisages. L'ensemble de la tuyauterie de l'EPPI est calorifugé pour éviter les risques de brûlure.

La qualité de l'EPPI est conditionnée par :

- La température au retour de la boucle.
- La conductivité eu retour de la boucle.
- La valeur COT (Carbone Organique Total).
- La vitesse au retour de la boucle.

4.4.2. Electricité

L'installation est alimentée par le réseau ERDF. En cas de coupure courant du réseau, deux groupes électrogènes de secours permettent l'alimentation des équipements sur le réseau dit « secouru ». A la perte d'alimentation secteur sur le réseau, les groupes électrogènes se mettent en marche, les disjoncteurs normal/secours permutent (ouverture du disjoncteur normal et fermeture du disjoncteur secours). L'alimentation électrique de l'installation est ainsi maintenue.

L'installation électrique est étudiée par une analyse de risque et des tests qualifiant, permettant de garantir :

- La sécurité des personnes, la continuité d'enregistrement des données, afin d'éviter toute perte de traçabilité.
- Empêcher la contamination du produit et donc permettre l'intégrité des produits en cours de fabrication.
- La sécurisation du maintien des alimentations électriques des équipements critiques.
- Le bon fonctionnement des bascules des disjoncteurs normal/secours permettant la mise en route des groupes électrogènes.
- Le maintien des pressions des locaux en salle laveuse-tunnel et en salle remplisseuse.
- Le maintien des classes particulières et microbiologiques en salle laveuse-tunnel et en salle remplisseuse.

4.4.3. Flux d'air comprimé

La production d'air comprimé est assurée par des compresseurs, des stockages tampon (ce sont des ballons en acier galvanisé dont le rôle est de stocker de l'air comprimé afin de maintenir une pression constante) et des sècheurs d'air par absorption régénérés à l'air chaud. L'air est filtré par des filtres HEPA (high efficiency particulate air) en sortie de sécheur.

L'air comprimé arrive jusqu'à la laveuse à travers un tube en acier inoxydable, une vanne, puis passe à travers un filtre, représenté sur la figure 15. La pression en amont du filtre est mesurée par un manomètre.



Figure 15 : arrivée d'air comprimé en laveuse.

4.5. La laveuse d'ampoules

4.5.1. Présentation de l'appareil

Il s'agit d'une laveuse de la marque BOSCH, de modèle RRU 3085. Son année de fabrication est 2012. Il s'agit de matériel de seconde main. Elle a été installée dans les locaux de Delpharm Dijon en 2016.

L'objectif de la laveuse d'ampoules est de réduire la contamination particulaire et microbiologique à l'intérieur et à l'extérieur des ampoules vides avant leur entrée dans le tunnel de dépyrogénéation.

La laveuse est équipée de :

- Un système de préhension unitaire des ampoules par pince limitant la casse au niveau de la laveuse.

- Un dispositif de soufflage à l'air comprimé filtré des tuyauteries pour évacuer en fin de journée l'eau résiduelle dans les tuyauteries.
- Un carter de protection des ampoules entre la laveuse et l'entrée du tunnel contre les contaminations extérieures.
- Des pièces de format 1mL et 5mL.



Figure 16a : photo de la laveuse, vue générale de gauche.

Sur la figure 16a, les différents carters de sécurité protégeant les aiguilles du carousel et la sortie des ampoules sont visibles. La laveuse débouche sur le tunnel de stérilisation à gauche. Les tubes verticaux à droite de la photo et qui débouchent sur le skid utilisé de la laveuse correspondent à l'arrivée d'EPPI et d'air comprimé.



Figure 16b : photo de la laveuse, vue générale de devant

Sur la figure 16b, le skid utilité en premier plan est visible. Les trois manomètres permettent de contrôler la pression d'éjection de l'air comprimé qui sèche les ampoules, ainsi que les pressions d'EPPI en amont du préfiltre et en amont du filtre. La télécommande jaune permet d'utiliser le mode coup par coup de la laveuse, afin de faire progresser les ampoules et de faire tourner le carrousel petit à petit. Cette fonction est utilisée lors de réglages ou lors de changements de format.



Figure 16c : photo de la laveuse, vue générale de droite

4.5.2. Fonctionnement détaillé de l'appareil

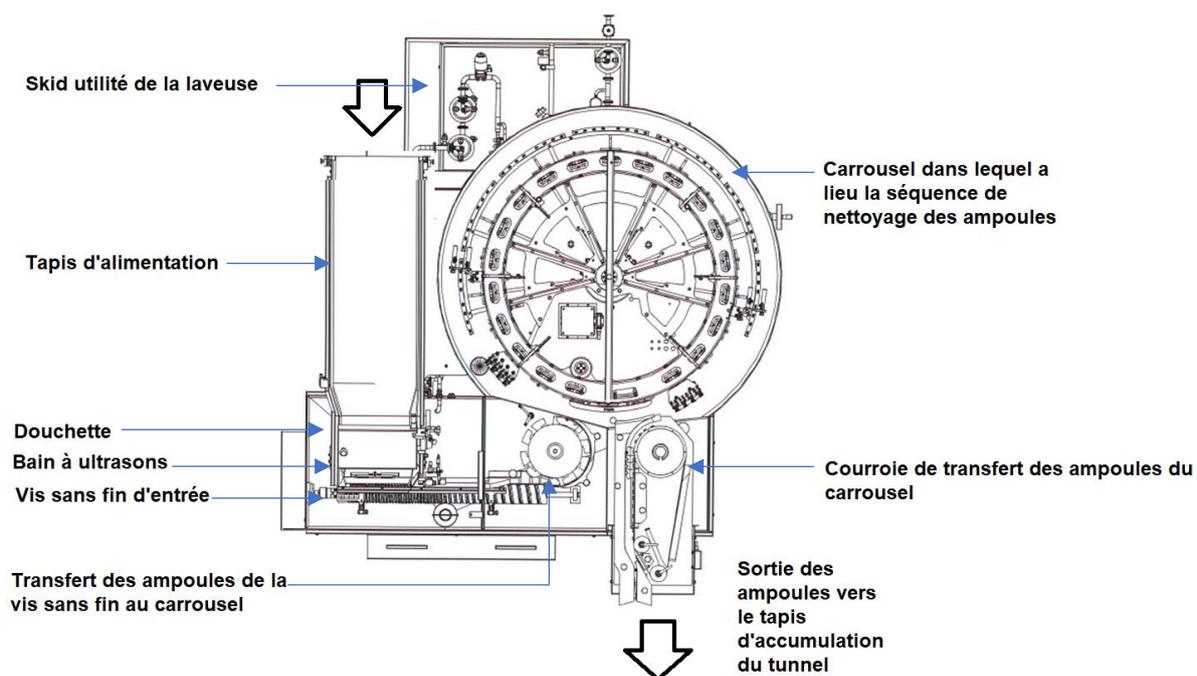


Figure 17 : schéma annoté vue de dessus de la laveuse

La laveuse est installée dans un local classé D. Le principe général de fonctionnement de la laveuse est de laver, sécher les ampoules et de les emmener sur le tapis d'accumulation en entrée de tunnel. Elles sont lavées par de l'EPPI recyclée. Elles subissent un rinçage final avec de l'EPPI neuve, donc la plus propre possible. Chacun des composants de la laveuse sont visibles sur la figure 17.

L'alimentation de la laveuse en ampoules est faite manuellement par un opérateur. Elles sont déposées sur le tapis d'alimentation. Elle est équipée d'un bain ultrasons pour le pré-nettoyage des ampoules et d'une douchette pour remplir les ampoules d'eau PPI afin qu'elles ne remontent pas à la surface lorsqu'elles entrent dans le bain ultrasons. Elles sont ensuite emmenées vers le carrousel par une vis sans fin et une unité de transfert des ampoules de la vis sans fin vers le carrousel.

Le carrousel effectue un mouvement de rotation pour placer les ampoules en face des aiguilles de la laveuse. C'est dans le carrousel que s'effectue la séquence de lavage des ampoules. Certaines aiguilles soufflent de l'air comprimé filtré, d'autres aiguilles injectent de l'EPPI recyclée et de l'EPPI neuve.

Afin de réduire la consommation d'eau, un système de recirculation à réservoir et pompe est installé avec son dispositif de chauffage. Le transport des ampoules est automatique via une courroie de transfert vers le tunnel de stérilisation, en sortie de laveuse.

L'air comprimé filtré est soufflé à l'intérieur des ampoules dans un premier temps pour chasser les éventuelles particules. Quand l'air comprimé est de nouveau soufflé, il s'agit de chasser l'EPPI recyclée qui a été injectée dans l'ampoule pour la laver, puis pour chasser l'EPPI neuve qui a été injectée dans l'ampoule. Finalement, le soufflage final permet de sécher l'ampoule avant qu'elle n'arrive en entrée de tunnel.

Le programme de lavage des ampoules est le suivant :

- Soufflage d'air comprimé filtré à l'intérieur des ampoules.
- Lavage de l'intérieur et de l'extérieur des ampoules avec de l'EPPI recyclée.
- Lavage de l'intérieur des ampoules avec de l'EPPI recyclée.
- Soufflage d'air comprimé filtré à l'intérieur des ampoules.
- Lavage de l'intérieur des ampoules avec de l'EPPI neuve.
- Soufflage d'air comprimé filtré à l'intérieur des ampoules.
- Soufflage d'air comprimé filtré à l'intérieur et à l'extérieur des ampoules.

Les différents paramètres tels que la température de l'eau ou la pression appliquée à l'air comprimé font l'objet de ce qui s'appelle une recette. La recette machine concerne les paramètres généraux de la machine (température de l'EPPI, pression de soufflage), tandis

que les recettes produit sont spécifiques à chaque format d'ampoules (cadence de la machine, vitesse de marche du tapis d'entrée).

4.6. Le tunnel de stérilisation-dépyrogénéation

4.6.1. Présentation de l'appareil

Le tunnel de stérilisation-dépyrogénéation de modèle HQL3440 est conçu pour stériliser les ampoules et de détruire les pyrogènes lors de leur passage au sein du tunnel. En effet, la stérilisation des ampoules est nécessaire pour s'assurer de l'absence de microorganismes. Mais les bactéries gram – peuvent libérer des endotoxines qui sont pyrogènes, lorsqu'elles sont détruites. Le tunnel permet de non seulement stériliser mais aussi de détruire les endotoxines bactériennes résiduelles par de la chaleur sèche. Il est installé dans le local en classe D, en sortie de laveuse.

4.6.2. Fonctionnement détaillé de l'appareil

Le tunnel fonctionne sur le principe suivant : après accumulation suffisante des ampoules à l'entrée du tunnel, visible à gauche de la figure 13, le tapis horizontal se met en mouvement. Leur vitesse est limitée par la cadence de la laveuse qui a été mise en marche ainsi que la cadence remplisseuse. Les ampoules sont protégées tout au long du trajet dans le tunnel par un flux laminaire vertical délivré par les trois plénums (zone de chauffage, de stérilisation et de refroidissement), schématisé en figure 14.

La séparation des différentes zones sont visibles sur la figure 13 grâce aux carters de sécurité. A l'intérieur du tunnel, des trappes s'ouvrent au fur et à mesure que les ampoules progressent sur le tapis roulant. Le rôle de ces trappes est de maintenir une surpression entre l'intérieur du tunnel et le local de la laveuse et du tunnel.



Figure 18 : vue d'ensemble du tunnel de stérilisation-dépyrogénéation.

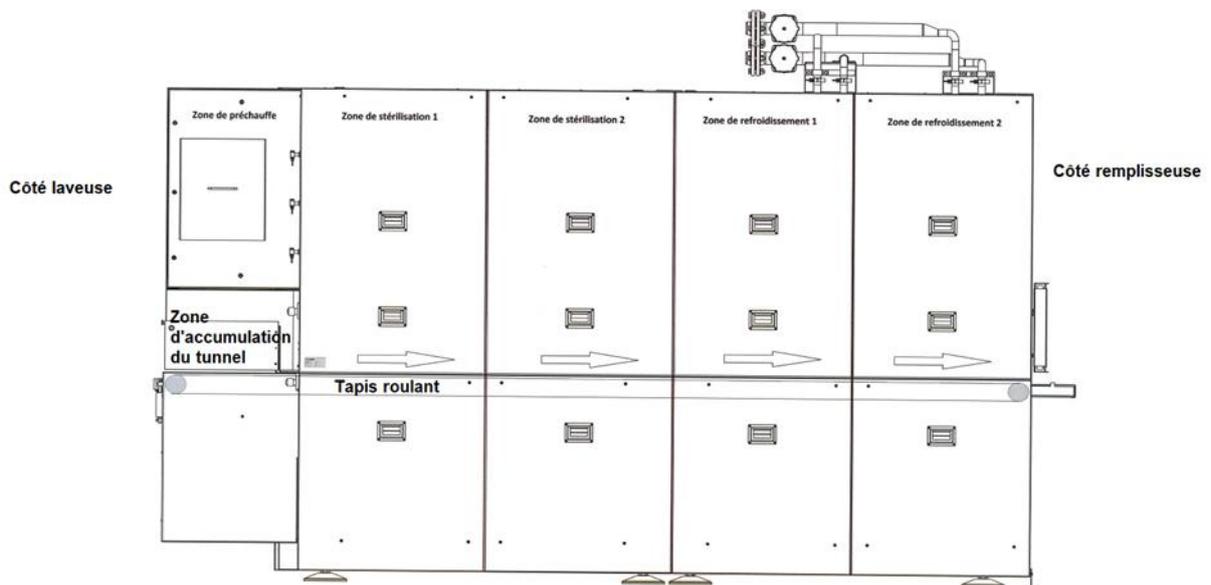


Figure 19 : schéma annoté du tunnel de stérilisation-dépyrogénéation.

En zone d'entrée, l'air se déplace dans un canal de circulation et passe à travers un filtre HEPA avant d'atteindre les ampoules. L'air circulant est réchauffé par la chaleur radiante de la zone de stérilisation.

En zones de stérilisation, les ampoules sont réchauffées et stérilisées par un flux d'air unidirectionnel à 300°C et filtré à travers un filtre HEPA. Des sondes de température surveillent et contrôlent la température présélectionnée. Le passage des ampoules par ces zones permet une stérilisation apyrogène.

En zones de refroidissement, les ampoules sont refroidies par un flux d'air vertical et régulier (flux laminaire). Cette zone de refroidissement est stérilisable en place par un flux d'air chaud.

Le tunnel est en surpression par rapport à la pièce environnante et l'isolateur. D'une part, cela permet de conserver la stérilité et la classe particulière à l'intérieur du tunnel et d'autre part, cela empêche l'atmosphère contenant > 96 % de diazote régnant dans l'isolateur de se déverser dans les locaux de la salle laveuse. Des sondes de pression permettent de surveiller et de contrôler cette différence de pression.

Les manomètres, appelés magnehelics, permettent de mesurer la pression de l'air en amont de chaque filtre du tunnel. Ainsi, selon la spécification pour chaque filtre, si la pression augmente de trop, cela signifie que le filtre est colmaté et doit être remplacé. Ils sont représentés sur la figure 20. Toutes les pressions sont à 0 Pa car le tunnel est à l'arrêt au moment où la photo a été prise.



Figure 20 : manomètres du tunnel de stérilisation-dépyrogénéation.

5. Qualification d'une laveuse

5.1. Les protocoles de qualification

5.1.1. Protocole d'essais de qualification prévisionnels

Au vue des éléments de design et de fonctionnalité de la laveuse, les essais de qualification prévisionnels identifiés sont listés dans le tableau 5 ci-dessous :

Tableau 5 : essais de qualification prévisionnels de la laveuse

Etape de qualification		Titre de la fiche d'essai
	Qualification d'installation	Vérification documentaires
		Vérifications électriques
		Vérifications visuelles
Qualification mécanique	Qualification opérationnelle	Calibration des sondes
		Pressions d'alimentation de la laveuse
		Vérification de la mise en marche de la machine
		Vérification des utilités
		Vérification de la séquence de lavage
		Relevé des paramètres recettes
Qualification des systèmes informatisés	Qualification opérationnelle	Vérification des programmes
		Vérification des recettes
		Vérification de l'audit trail
		Vérification des connexions
		Vérification des sauvegardes et rapports
		Test de perte de communication
Qualification de performance	Qualification opérationnelle	Vérification des alarmes
		Vérification du nettoyage des ampoules

Les essais de QIQO d'une laveuse correspondent à ce qui est indiqué dans le tableau 5, ainsi que les essais de QO des SI (qualification opérationnelle des systèmes informatisés). La QO des SI consiste à tester toutes les fonctions de l'IHM de la laveuse, y compris le déclenchement des alarmes. La rédaction des fiches d'essai des protocoles de qualification doivent permettre de tester les fonctions de la machine et la présence de la documentation requise.

Concernant la QP, elle est résumée en une ligne dans le tableau 5 : vérification du nettoyage des ampoules. En réalité, cette simple ligne implique un certain nombre de paramètres que

nous allons développer dans la partie suivante. Le but d'une QP est de tester les capacités et les limites d'un appareil tout en se rapprochant au maximum des conditions de production.

5.1.2. Réflexions sur la qualification performance de la laveuse

Une laveuse d'ampoules injectables, un appareil plutôt simple au premier abord, nécessite une bonne compréhension de son fonctionnement et des objectifs de son activité pour être qualifiée correctement.

Son rôle est de nettoyer les ampoules et de les débarrasser des particules. Son rôle n'est pas de stériliser les ampoules, c'est pourquoi elle est située en classe D. Le tunnel de stérilisation-dépyrogénéation, dont l'entrée est en classe D et la sortie en classe A (sous l'isolateur), a la charge de ce rôle. Toutefois, les ampoules qui sortent de la laveuse doivent être suffisamment propres et sèches pour être correctement stérilisées par la suite. Il faut donc que les ampoules soient propres, sèches et intègres, c'est-à-dire non-brisées ou non-fêlées.

Pour s'assurer que les ampoules qui entrent dans la laveuse en ressortent propres, il est nécessaire de contaminer volontairement les ampoules entrantes avec une substance et de vérifier la présence ou l'absence de cette substance dans les ampoules sortantes.

La riboflavine, ou vitamine B2, est une vitamine hydrosoluble et fluorescente en vert sous UV. L'éventualité de son utilisation en QP a été hypothétisée. En effet, il est imaginable de contaminer un certain nombre d'ampoules avec de la riboflavine, de les faire passer dans la laveuse et de les observer en sortie de laveuse avec une lampe UV afin de détecter les traces de riboflavine dans les ampoules ainsi lavées. L'absence totale de riboflavine sur les ampoules en sortie de laveuse aurait pu être un critère de validation de la QP de la laveuse. Mais, après considération, nous avons vu dans la description du fonctionnement de la laveuse que l'EPPI est recyclée dans le circuit de lavage. Il est donc possible de contaminer le circuit d'EPPI avec de la riboflavine et il serait difficile de s'en débarrasser par la suite. Il est donc préférable d'utiliser d'autres moyens afin de vérifier l'efficacité du lavage des ampoules par la laveuse.

Le rôle attribué à la laveuse est d'enlever les particules éventuellement présentes sur les ampoules avant d'être lavées. Il est donc possible de qualifier l'efficacité du lavage en contaminant les ampoules au préalable non pas par de la riboflavine mais par des matériaux déjà présents dans l'environnement et qui vont inévitablement à l'avenir contaminer des ampoules non scellées. Pour cela, deux tests complémentaires vont être élaborés :

- Pour les particules visibles, le test utilisé est la vérification du lavage des ampoules par contamination exogène. Ce test consiste en la contamination d'ampoules non scellées

avant lavage par des particules de charlotte et de cache barbe (équipements portés par les opérateurs pendant la production), de cristalliseur plastique (contenant dans lequel les ampoules sont conditionnées lors de la livraison), d'éclats de verre (il est possible que des ampoules cassées viennent contaminer les ampoules voisines intactes), de morceaux de cartons (de telles particules peuvent provenir de l'environnement de travail) et de morceaux de gants anti-coupures (EPI porté par les opérateurs en cours de production).

- Pour les particules subvisibles, le test utilisé est la vérification du lavage des ampoules par contrôle particulaire : le dénombrement des particules dans les ampoules avant et après lavage permettent d'avoir une bonne appréciation de la capacité de lavage de la laveuse.

Une vérification de la charge microbiologique est également envisagée, car il est nécessaire de s'assurer que la laveuse n'apporte pas de contamination microbienne dans les ampoules via l'eau PPI.

Ces essais de QP possèdent une version en conditions de production et une version Worst Case, c'est-à-dire que les conditions les plus défavorables de conformité doivent être évaluées.

5.2. La qualification performance de la laveuse : déroulement des essais

5.2.1. Le planning prévisionnel

Ces tests listés dans le tableau 6 seront déroulés selon un planning défini au préalable, le tableau 7. Les différents intervenants sont mobilisés à l'avance (les opérateurs et le laboratoire de contrôle par exemple), afin que chacun sache ce qu'il doit faire et que la réalisation des essais se déroulent dans les meilleures conditions.

Trois exécutions successives conformes sont nécessaires pour les conditions Worst Case, tandis qu'une exécution conforme est nécessaire pour les essais en conditions de production et cela pour chacun des deux formats d'ampoules (1 mL et 5 mL). Il faut aussi prévoir le temps du changement de format de 1 mL vers le 5 mL.

Le planning des essais est également un outil de communication pour tenir informer les collaborateurs de l'avancée des essais de qualification. Un code couleur peut être utilisé, afin que le compte-rendu à la fin de chaque journée d'essai soit facilement compréhensible.

Les essais de QP de la laveuse sont listés dans le tableau 6 ci-dessous :

Tableau 6 : essais de QP laveuse.

Numéro	Titre de la fiche d'essai
1	Relevé des valeurs de réglage
2	Relevé des valeurs d'alarme
3	Détermination de la Cadence
4	Vérification de l'intégrité des ampoules après lavage
5	Vérification de l'efficacité du lavage par contamination exogène
6	Vérification de l'efficacité du lavage par contamination exogène en Worst Case
7	Vérification de l'efficacité du lavage par contrôle particulaire
8	Vérification de l'efficacité du lavage par contrôle particulaire en Worst Case
9	Vérification de la charge microbiologique des ampoules lavées

Tableau 7 : planning prévisionnel des essais de qualification performance de la laveuse.

Planning de qualification performance de la laveuse						
	Format 1mL	Lundi	Mardi	Mercredi	Jeudi	Vendredi
Semaine 1	Matin	Relevé des valeurs de réglage et des paramètres d'alarmes.	Efficacité du lavage par contamination particulaire (préparation)	Efficacité du lavage par contamination particulaire (vérification)	Efficacité du lavage par contrôle particulaire	Charge microbiologique
	Pause					
	Après-midi	Cadence + intégrité des ampoules	/	Efficacité du lavage par contamination particulaire WC1, 2, 3 (vérification)	Efficacité du lavage par contrôle particulaire WC1, 2, 3	Changement de format
Semaine 2	Format 5mL	Lundi	Mardi	Mercredi	Jeudi	Vendredi
	Matin	Relevé des valeurs de réglage et des paramètres d'alarmes.	Efficacité du lavage par contamination particulaire (préparation)	Efficacité du lavage par contamination particulaire (vérification)	Efficacité du lavage par contrôle particulaire	Charge microbiologique
	Après-midi	Cadence + intégrité des ampoules	/	Efficacité du lavage par contamination particulaire WC1, 2, 3	Efficacité du lavage par contrôle particulaire WC1, 2, 3	/

Des demi-journées de battement sont prévues afin de garder une certaine souplesse sur le planning. Ce temps de battement peut être déplacé n'importe où dans le planning, si le déroulement des essais l'exige. Il est possible d'y prévoir une réexécution d'un essai non-conforme ou bien d'y avancer le prochain essai si les essais ont un résultat conforme.

La difficulté est de prévoir un planning juste. Il doit être assez serré pour être efficace, mais il ne faut pas être trop ambitieux car à l'échelle du site de production, d'autres actions se planifient avec les équipements et le planning ne doit pas être dépassé pour ne pas empiéter sur les autres événements.

5.2.2. Détermination de la cadence

La cadence a été testée afin de vérifier que la laveuse soit capable de fournir assez d'ampoules de format 1 mL et 5 mL à la remplisseuse. Selon le constructeur, sa cadence maximum est de 400 ampoules/minutes (24 000 ampoules/heures) pour le format 1 mL et 300 ampoules/minutes (18 000 ampoules/heures) pour le format 5 mL. La laveuse ne comporte pas de compteur d'ampoules intégré. La méthode utilisée est donc la suivante :

- La laveuse doit être chargée en ampoules, jusqu'à la zone d'entrée du tunnel. La zone d'entrée du tunnel ne doit pas contenir d'ampoules.
- Avec la supervision d'un chronomètre, la laveuse est mise en route pendant une minute. Les ampoules sont récupérées dans la zone d'accumulation en entrée de tunnel avec un cristalliseur.
- Cet essai est réalisé 3 fois avec un espace de temps de 10 minutes pendant lequel la machine fonctionne entre chaque essai. Une moyenne des trois prélèvements est réalisée.
- Un minimum de 95% de la valeur attendue pour chaque format est requise afin que le test soit déclaré conforme, soit ≥ 380 ampoules/minutes pour le format 1 mL et ≥ 285 ampoules/min pour le format 5 mL.

5.2.3. Vérification de l'intégrité des ampoules après lavage

Cet essai doit être exécuté selon la norme ISO 2859-1. Les règles de prélèvement statistiques pour vérifier les caractéristiques sur un échantillon représentatif suivent la norme ISO 2859-1, plan d'échantillonnage simple, contrôle normal.

L'échantillon représentatif doit être composé d'unités prises au hasard sur chaque lot, et éventuellement chaque sous-lot. L'échantillon peut être pris après réunion des unités constitutives du lot ou pendant la production du lot. Si on considère que la laveuse fonctionne pendant une heure, la taille d'un lot est de 18 000 pour le format 5 mL et 24 000 ampoules pour le format 1 mL.

Il existe trois niveaux de contrôle : normal, réduit, renforcé. Le niveau de contrôle est choisi en fonction de la confiance attribuée quant à la robustesse du procédé. Dans un cadre de qualification performance, c'est ce niveau de robustesse qui doit être déterminé par les essais de qualification. Le niveau de contrôle choisi est donc le niveau III, le contrôle renforcé.

Le niveau de qualité admis ou acceptance quality level (AQL) est déterminé en fonction de la criticité du défaut et de la nature du produit fini.

Niveaux de criticité attribuables aux défauts :

- Rédhibitoires : un défaut rédhibitoire est un défaut rendant impossible l'utilisation de l'unité de produit fini.
- Critique : un défaut critique est un défaut qui peut entraîner un risque pour la santé des personnes, qui est susceptible de conduire à un manque de sécurité, qui peut conduire à des risques d'accidents pour les utilisateurs, qui peut empêcher l'utilisation de l'unité de dose pour le but qui lui est assigné, qui implique le non-respect d'une clause réglementaire.
- Majeurs : un défaut majeur est un défaut qui peut causer une défaillance ou réduire de façon importante la possibilité d'utilisation l'unité de produit fini pour le but qui lui est assigné.
- Mineurs : un défaut mineur est un défaut qui ne réduira vraisemblablement pas beaucoup la possibilité d'utilisation de l'unité de dose pour le but qui lui est assigné ou qui traduit, par rapport aux normes établies, une divergence n'entraînant pas de conséquences appréciables sur l'utilisation ou le fonctionnement efficace de l'unité de dose.

Les critères d'acceptation du test statistique sont classés selon le tableau 8 ci-dessous.

Tableau 8 : défauts des ampoules et niveaux limites d'acceptation associés, sur un échantillon de 500 ampoules.

AQL	Défaut rédhibitoire AQL = 0	Défaut critique AQL = 0,25	Défaut majeur AQL = 0,40	Défaut majeur AQL = 0,65	Défaut mineur AQL = 1,5
Critères	Ampoule étrangère au lot. Corps étranger dans l'ampoule.	Ampoule cassée, fêlée ou fendue.	Présence de particules dans l'ampoule.	Ampoule vide.	Propreté extérieure de l'ampoule non satisfaisante Imperfection du verre sans manque d'intégrité.
A : accepté	A = 0	A = 3	A = 5	A = 7	A = 14
R : refusé	R = 1	R = 4	R = 6	R = 8	R = 15

Tableau 9a : table d'échantillonnage de la norme ISO 2859 – taille échantillons (5) :

SAMPLE SIZE CODE LETTERS							
Lot Size	General Inspection Levels			Special Inspection Levels			
	I	II	III	S1	S2	S3	S4
2 to 8	A	A	B	A	A	A	A
9 to 15	A	B	C	A	A	A	A
16 to 25	B	C	D	A	A	B	B
26 to 50	C	D	E	A	B	B	C
51 to 90	C	E	F	B	B	C	C
91 to 150	D	F	G	B	B	C	D
151 to 280	E	G	H	B	C	D	E
281 to 500	F	H	J	B	C	D	D
501 to 1200	G	J	K	C	C	E	E
1201 to 3200	H	K	L	C	D	E	F
3201 to 10000	J	L	M	C	D	F	G
10001 to 35000	K	M	N	C	D	F	H
35001 to 150000	L	N	P	D	E	G	J
150001 to 500000	M	P	Q	D	E	G	J
500001 and over	N	Q	R	D	E	H	K

ANSI/ASQ Standard Z1.4 - 2008

Tableau 9b : table d'échantillonnage de la norme ISO 2859 – AQL (5) :

SINGLE SAMPLING PLANS FOR NORMAL INSPECTION																							
Sample Size Code Letter	Sample Size	Acceptable Quality Levels (Normal Inspection)																					
		0.065		0.10		0.15		0.25		0.40		0.65		1.0		1.5		2.5		4.0		6.5	
		Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re
A	2																						
B	3																						
C	5																						
D	8																						
E	13																						
F	20																						
G	32																						
H	50																						
J	80																						
K	125																						
L	200																						
M	315																						
N	500																						
P	800																						
Q	1250																						
R	2000																						

↑ Use first sampling plan above arrow, if sample size equals or exceeds lot or batch size, do 100 percent inspection.
 ↓ Use first sampling plan below arrow AC : Acceptance number Re : Rejection number

L'AQL pour un défaut majeur sur un produit injectable est définis à 0,65. Pour un échantillon de 500 ampoules, cela signifie que 7 ampoules ou moins peuvent présenter le défaut majeur pour que le test soit accepté. Si 8 ampoules ou plus présentent ce défaut, le test est rejeté. Trois exécutions conformes d'un test doivent être effectuées pour qu'il soit validé. Donc trois échantillons de 500 ampoules sont prélevés au hasard, sur le fonctionnement d'une heure. Le test s'effectue indépendamment sur les trois échantillons. Il faut que les trois échantillons soient acceptés pour que le test soit déclaré conforme.

5.2.4. Vérification de l'efficacité du lavage par contamination exogène

L'objectif est de vérifier que la laveuse est capable d'éliminer correctement les particules visibles des contaminations exogènes pouvant provenir de la manipulation des ampoules. Des ampoules de 1 mL et de 5 mL ont été préparées de façon à contenir des contaminant issu de matériel présent dans le local de la laveuse de la ligne de production.

Ainsi, ont été préparés pour les 2 formats, 10 ampoules avec des particules de verre, 10 ampoules contenant des particules de carton, 10 ampoules contenant des particules issues de charlotte, 10 ampoules contenant des particules issues de gant gris anti-coupure et 10 ampoules contenant des particules issues de cristalliseur plastique. Les ampoules doivent être marquées avant d'être mises dans la laveuse, afin de pouvoir les suivre facilement et de pouvoir les récupérer en sortie de laveuse.

Le test se déroule pendant fonctionnement de la laveuse sur un cycle d'heure. Donc 10 ampoules de chaque contaminant sont placées dans la laveuse en début, milieu et fin de cycle. La vérification visuelle de l'absence des particules après le lavage permet d'établir la conformité du test.

Ce test est également réalisé en conditions Worst Case. Les conditions Worst Case pour ce test consistent en limiter au maximum l'efficacité du lavage. Donc la consigne de température du bac d'eau recyclée a été baissée à 50°C. Les niveaux de pression d'EPPI et d'eau recyclé des aiguilles de lavage ont été baissés au minimum, c'est-à-dire à la valeur supérieure au seuil bas de l'alarme qui indique une pression insuffisante de l'eau projetée par les aiguilles de lavage.

5.2.5. Vérification de l'efficacité du lavage par contrôle particulaire

L'objectif de ce test est de vérifier que la laveuse est capable d'éliminer correctement les particules sub-visibles des ampoules. Ce test complète le précédent. La vérification de l'efficacité de lavage par contamination exogène consiste en un contrôle visuel et la vérification de l'efficacité du lavage par contrôle particulaire consiste en un contrôle des particules de calibre trop petit pour être visibles à l'œil nu.

Ce test requiert l'utilisation d'un compteur de particule, qui calibre et compte les particules. Il est utilisé en coordination avec un logiciel informatique qui analyse les données. Le logiciel traite les résultats : il les collecte auprès du compteur de particules, les stocke et les transmet sur demande à l'écran.

Pour ce test, un nombre d'ampoules spécifique doit être contrôlé. Cela correspond aux spécifications de la pharmacopée européenne, chapitre 2.9.19. (6) :

- 25 ampoules de 1 mL sont prélevées en début, milieu et fin de cycle, avant lavage et après lavage.
- 15 ampoules de 5 mL sont prélevées en début, milieu et fin de cycle, avant lavage et après lavage.

Le résultat attendu est < 10 particules/ml pour les particules $\geq 10 \mu\text{m}$, < 5 particules/mL pour les particules $\geq 25 \mu\text{m}$ et une absence de particules visibles sur les ampoules échantillonnées.

Le nombre requis d'ampoules est prélevé à l'aide de pinces stériles et bouchées avec du parafilm. Elles sont identifiées et transportées dans des sacs stériles jusqu'au laboratoire de contrôle qualité.

Ce test est également réalisé en conditions Worst Case. Les conditions Worst Case pour ce test consistent en limiter au maximum l'efficacité du lavage. Donc la consigne de température du bac d'eau recyclée a été baissée à 50°C . Les niveaux de pression d'EPPI et d'eau recyclé des aiguilles de lavage ont été baissés au minimum, c'est-à-dire à la valeur supérieure au seuil bas de l'alarme qui indique une pression insuffisante de l'eau projetée par les aiguilles de lavage.

5.2.6. Vérification de la charge microbiologique des ampoules lavées

L'objectif de ce test est de vérifier que la charge microbiologique des ampoules soit correctement réduite avant leur entrée dans le tunnel et que la laveuse n'induit pas une contamination microbiologique exogène au cours du lavage.

Les ampoules prélevées Il s'agit de réaliser 3 prélèvements de chaque type d'ampoules, 1 prélèvement correspondant à 34 ampoules de 1 mL, ou 7 ampoules de 5 mL, afin d'obtenir au moins 100 mL d'ampoules en additionnant les 3 prélèvements. Les prélèvements sont réalisés au hasard, de manière aseptique, sur une durée de fonctionnement de la laveuse d'une heure.

- Prélever aseptiquement 34 ampoules de 1 mL trois fois.
- Prélever aseptiquement 7 ampoules de 5 mL trois fois.

Ces ampoules sont transportées jusqu'au laboratoire de contrôle qualité du site pour la réalisation de l'essai en question. Chaque ampoule est rincée individuellement 3 fois à l'aide d'environ 1mL d'eau peptonée stérile. Le volume est filtré à chaque rinçage d'ampoule. Le filtre est déposé sur une gélose TSA (trypto caséine soja) sur une cassette de filtration Millipore.

L'incubation se fait à $30-35^{\circ}\text{C}$ pendant 5 jours. Le nombre de microorganismes est dénombré en UFC (unité formant colonie) et identifiés. Le critère d'acceptation est de ≤ 10 UFC/100 ml correspondant au critère d'acceptation de l'EPPI, selon la monographie 0169 de la pharmacopée Européenne (7).

6. Qualification d'un tunnel de stérilisation-dépyrogénisation

6.1. Les protocoles d'essais de qualification prévisionnels

Tenant compte des éléments caractéristiques du tunnel, les essais à prévoir sont mentionnés dans le tableau 10 ci-dessous.

Tableau 10 : essais de qualification prévisionnels du tunnel de stérilisation-dépyrogénation

Etape de qualification		Titre de la fiche d'essai
	Qualification d'installation	Vérification documentaires
		Vérifications électriques
		Vérifications visuelles
		Vérification du raccordement laveuse-tunnel
Qualification mécanique	Qualification opérationnelle	Calibration des sondes
		Intégrité des filtres
		Maintien des pressions
		Mesure des vitesses d'air
		Comptage particulaire
		Epreuve de distribution de la chaleur à vide
		Test du bon déroulement de la stérilisation de la zone de refroidissement
Qualification des systèmes informatisés	Qualification opérationnelle	Relevé des paramètres de recette
		Vérification des programmes
		Vérification des recettes
		Vérification de l'audit trail
		Vérification des connexions
		Vérification des sauvegardes et rapports
		Test de perte de communication
Qualification de performance	Qualification opérationnelle	Vérification des alarmes
		Vérification de la dépyrogénation des ampoules
		Performance de la stérilisation de la zone de refroidissement du tunnel

6.2. Qualification performance du tunnel

La QP tunnel se divise en deux protocoles de QP : la QP tunnel à proprement parler et la QP stérilisation de la zone de refroidissement du tunnel. Nous aborderons dans un premier temps la QP tunnel à proprement parler, puis dans un second temps, la QP de la stérilisation de la zone de refroidissement du tunnel.

6.2.1. La centrale KAYE

Pour qualifier un tunnel de stérilisation, l'ensemble des valeurs de température régnant au sein du tunnel doivent être maîtrisées, donc il est nécessaire de se munir d'une centrale d'acquisition des données de température. En effet, le tunnel possède des sondes de pression et de températures permettant de connaître la température et la pression régnant dans les différentes zones du tunnel. Toutefois, ces sondes ont un rôle de régulation de la température du tunnel. Il est nécessaire d'avoir des sondes de température indépendantes du processus de régulation du tunnel pour acquérir les données brutes relatives à la qualification. C'est le rôle de la centrale KAYE.

Cette centrale d'acquisition fournira une partie des données brutes sur lesquelles s'appuyer pour qualifier le tunnel. Cette centrale d'acquisition est de la marque KAYE® et donc sera nommée sous la dénomination de centrale KAYE. Cette centrale est équipée de sondes de température, ou thermocouples de type T. Ces thermocouples doivent être étalonnés avant leur utilisation, pour cela un four et une sonde IRTD sont utilisés.

L'IRTD (Intelligent Resistant Temperature Device) est une norme de température traçable de haute précision utilisée dans le cadre des systèmes de validation Kaye pour l'étalonnage des capteurs. Lors de l'étalonnage et de la vérification du capteur, les capteurs sont comparés à l'IRTD et les décalages sont automatiquement calculés et stockés, sous forme de rapport d'étalonnage (8).

Pour se faire, la sonde IRTD est placée dans le four, avec les thermocouples qui seront utilisés pour qualifier le tunnel. La consigne de température du four KAYE doit être la même que celle du tunnel en conditions de production, c'est-à-dire 300°C. L'étalonnage des thermocouples se base sur un point bas à 170°C, un point haut à 330°C et une valeur cible de 300°C. A la fin de l'étalonnage, la précision des thermocouples sera la plus élevée pour une température à 300°C. Les écarts de mesure des sondes par rapport à la température de référence seront détectés et consignés dans le rapport d'étalonnage.

L'étalonnage des sondes de la centrale KAYE doit être tracé fait l'objet d'une fiche d'essai dans le protocole de qualification performance du tunnel.

6.2.2. Justification du plan de test

Les étalonnages des sondes de la centrale de mesure avant et après qualification sont nécessaires pour s'assurer que les données de température obtenues lors de la série de tests sont interprétables. Les valeurs de réglage et d'alarme définies lors de la QO doivent être relevées pour la QP, afin d'être maîtrisées et éventuellement réévaluées en cas de non-conformité.

La vitesse du flux d'air doit être évaluée afin de s'assurer que le flux d'air circulant dans le tunnel est bien laminaire. Il est nécessaire de réexécuter ce test tous les 6 mois.

Les tests pénétration de la chaleur et challenge endotoxines peuvent être réalisés en même temps. Le premier test a pour but de s'assurer que les zones chaudes et les zones de refroidissement sont aux bonnes températures. Le second a pour but de s'assurer que le tunnel dépyrogénise correctement les ampoules. Le tunnel chauffe en théorie à 300°C, mais en pratique, il peut exister des écarts de quelques degrés. C'est pourquoi le Worst Case est choisi à 290°C, afin de s'assurer que le tunnel remplisse ses objectifs même lorsqu'il fonctionne en Worst Case. Les essais Worst Case sont réalisés 3 fois car il s'agit d'une qualification initiale, tandis que les essais en conditions normales sont réalisés 1 fois.

La terminologie « début », « milieu », « fin » a pour signification dans le cas du tunnel et comme schématisé figure 21 :

- Début : désigne les ampoules qui entrent en premier dans le tunnel. Il n'y a donc pas d'ampoules au préalable dans le tunnel.
- Milieu : désigne les ampoules qui sont encadrées par les ampoules « début » et les ampoules « fin ».
- Fin : désigne les dernières ampoules à entrer dans le tunnel. Il n'y a pas d'ampoules après celles-ci dans le tunnel.

Le test d'intégrité des ampoules a pour but de s'assurer que le tunnel n'abîme pas les ampoules lors de son fonctionnement.

6.2.3. Etalonnage des sondes de la centrale de mesure avant qualification

L'objectif de cet essai est de s'assurer que les thermocouples de la centrale KAYE, utilisées pour mesurer la température du tunnel, indiquent des valeurs exactes. Il est donc nécessaire de les étalonner avant de les utiliser. Le nombre de thermocouples à utiliser est déterminé en fonction de la largeur du tapis roulant du tunnel. Toute la zone contenant les ampoules doit

être cartographiée par la centrale KAYE. La largeur du tapis du tunnel est suffisante pour placer 8 thermocouples au maximum.

10 thermocouples au total sont étalonnés. 8 sont nécessaires pour la QP, 2 de plus sont étalonnés en plus en cas de défaillance d'un des thermocouples. Pour chaque sonde, à la température de référence de 300°C, les écarts-maximum entre la température détectée et la consigne sont mesurés. L'écart maximum de température doit être $\leq 0,5$ °C pour que le test soit conforme.

6.2.4. Relevé des valeurs de réglage

L'objectif de cet essai est de consigner les valeurs de réglage utilisé lors de la QP, qui doivent être annexées dans le rapport de qualification.

6.2.5. Essai de répartition de la chaleur

Définition de la F_H : La valeur stérilisatrice de référence F_0 correspond au nombre de minutes nécessaire pour tuer un nombre déterminé de micro-organismes à une température donnée. Calculer la valeur de stérilisation (F_H) de chaque sonde de référence placée dans la charge en mesurant la température (T) pour chaque intervalle de temps Δt , selon la formule :

$$F_H = \int 10^{\left(\frac{T - T_{réf}}{Z}\right)} . dt$$

Avec $T_{réf} = 160^\circ\text{C}$ et $Z = 54^\circ\text{C}$

T : température relevée l'instant t.

Tref : température de référence.

Z : facteur de réduction décimale.

Pour la chaleur sèche, la Pharmacopée Européenne préconise le barème suivant : 160°C pendant 2 heures (120 minutes).

Le temps équivalent à 240°C (pour une valeur de Z de 54°C) est alors de 4 minutes. (En effet, $F_H = \int 10^{((T - T_{réf}) / z)} . dt$ donne $10^{(240-160)/54} \times 4 = 120$ minutes).

Pour la QP du tunnel, nous utilisons une température de référence de 170°C et $Z = 20^\circ\text{C}$ et donc la valeur minimale de F_H à atteindre est de 4 minutes d'après la formule. Or, pour des raisons de sécurité, la valeur de F_H requise lors d'une qualification ne peut être inférieure à 30 minutes. **La valeur de F_H à atteindre est donc de 30 minutes pour cet essai.**

L'objectif de cet essai est de s'assurer que la chaleur stérilisante se répartit correctement dans la zone chaude du tunnel et qu'elle permet d'atteindre les valeurs de létalité requises, dans les conditions Worst Case. 3 exécutions conformes successives sont nécessaires pour valider cet essai.

Pour les formats 1 et 5 mL, 3 passages sont effectués : un passage appelé « début », un passage appelé « milieu » et un passage appelé « fin », comme schématisé figure 21. A chaque passage, 8 thermocouples assemblés en fagots d'ampoules sont placés en entrée de tunnel, au sein du tapis d'ampoules, comme représenté sur la figure 21. Les 8 thermocouples avancent dans le tunnel en même temps que le tapis d'ampoules et sont récupérées à la fin de chaque passage, lorsqu'ils arrivent en entrée de remplisseuse. Cet essai est effectué en même temps que l'essai appelé challenge endotoxines, qui sera détaillé dans la partie suivante.

La centrale KAYE nous permet d'obtenir les courbes de températures, les courbes de létalité, ainsi que les matrices de températures à partir desquelles les plages de températures pendant le fonctionnement du tunnel peuvent être visualisées. Chacune des données brutes (rapports de centrale KAYE) doivent être conservées pour garder l'intégrité des données.

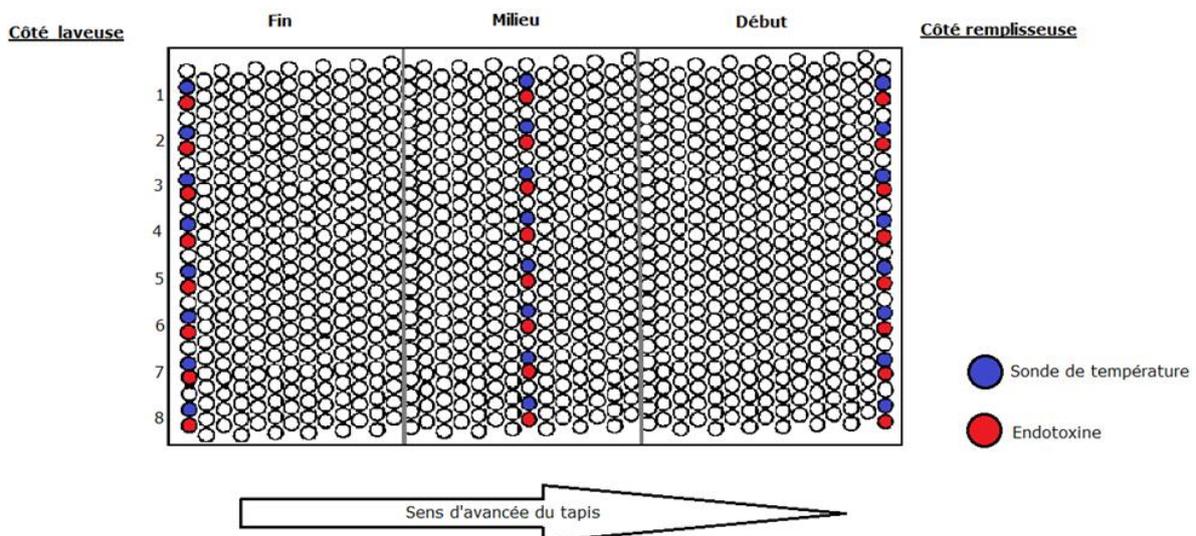


Figure 21 : schéma du placement des thermocouples et des ampoules d'endotoxines dans le tunnel.

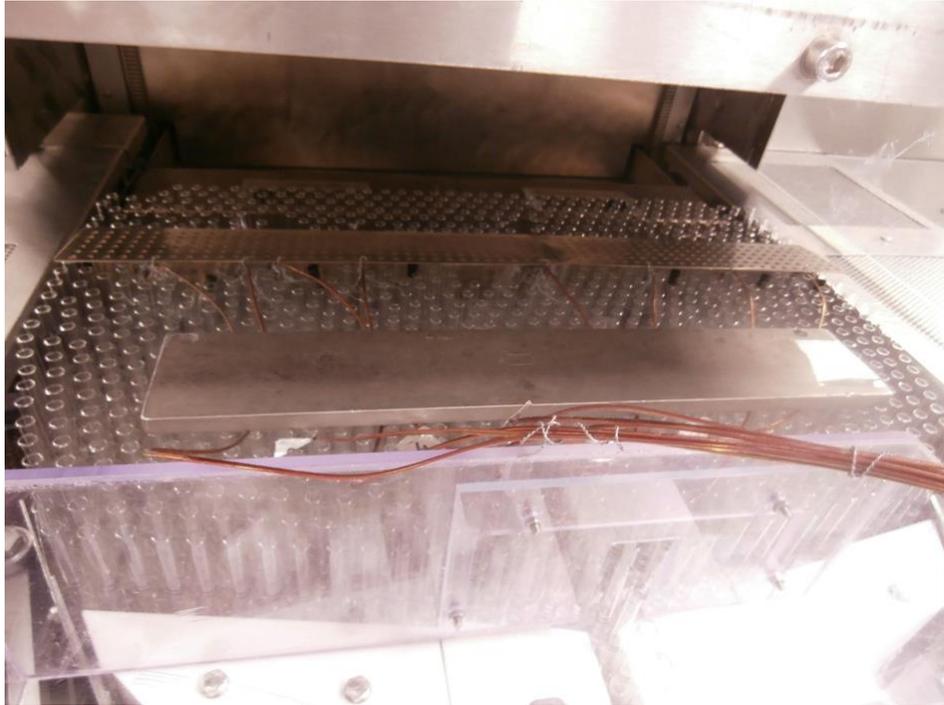


Figure 22 : placement des thermocouples et des ampoules d'endotoxines en entrée de tunnel.

Les fils des thermocouples de la centrale KAYE sont visibles sur la figure 22. Une pièce métallique maintient l'ensemble du montage pendant la progression des ampoules sur le tapis roulant du tunnel.

6.2.6. Challenge endotoxines.

L'objectif de cet essai est de s'assurer que les valeurs de températures atteintes dans les zones chaudes du tunnel permettent de stériliser et de dépyrogéner correctement les ampoules. Cet essai est réalisé en même temps l'essai de répartition de la chaleur, comme schématisé sur la figure 21 (les sondes de températures sont placées à côté des ampoules d'endotoxines).

Des ampoules chargées en endotoxines puis séchées ont été associées aux fagots d'ampoules contenant les thermocouples de la centrale KAYE. 3 témoins sont réalisés, ainsi que 8 ampoules pour chaque passage (début, milieu, fin) et pour chaque format (1 et 5 mL). 3 exécutions conformes successives sont nécessaires pour valider cet essai.

Après chaque passage, les ampoules d'endotoxines sont récupérées en sortie de tunnel puis envoyées au laboratoire de contrôle qualité pour analyse des résultats. Les résultats sont

exprimés en UI d'endotoxines. Le résultat obtenu pour chaque ampoule d'endotoxines doit être < 0,0500 UI.

6.2.7. Vitesse des flux d'air, intégrité des filtres et contrôle particulaire

L'objectif de ce test est de contrôler, par l'intervention d'un sous-traitant de qualification, les paramètres des essais suivants :

- Vitesse du flux d'air du tunnel.
- Comptage particulaire à l'intérieur du tunnel.
- Intégrité des filtres du tunnel.

Cet essai doit être réalisé lorsque le tunnel est à froid. Les vitesses du flux d'air doivent être évaluées afin de s'assurer que le flux d'air circulant dans le tunnel est bien laminaire. Les spécifications du flux d'air sont basées sur des valeurs données par le fabricant. Le comptage particulaire à l'intérieur du tunnel doit être effectué, selon les spécifications correspondantes à la classe A. En effet, le tunnel représente la barrière stérile entre la classe A de l'isolateur et la classe D du local de la laveuse. Les filtres HEPA du tunnel correspondent à des filtres H13 et H14. Donc les essais d'intégrité des filtres doivent répondre aux spécifications correspondantes à ces types de filtres.

6.2.8. Vérification de l'étalonnage des sondes de la centrale KAYE

L'objectif de cet essai est de vérifier que l'étalonnage des thermocouples soit toujours acceptable après les essais de distribution de la chaleur. Les valeurs de température ainsi que les écarts maximums entre les valeurs sont relevés à partir du rapport de vérification de l'étalonnage, généré après l'exécution des fiches d'essai. Les écarts maxima doivent être inférieurs ou égaux à + ou - 2°C pour ne pas remettre en cause les essais précédents.

6.2.9. Intégrité des ampoules après pyrogénéation

L'objectif de cet essai est de s'assurer que le tunnel n'altère pas la qualité des ampoules après leur passage à 300°C. Ce test s'est déroulé en même temps que les essais de répartition de la chaleur et du challenge endotoxines en conditions de production.

Critères d'acceptation :

- Selon la norme ISO 2859 et avec AQL = 0,65 (acceptable quality limit), 7 ampoules défectueuses sur 500 prélevées sont acceptées. S'il y en a 8 sur 500, le test induit le rejet de la conformité de l'essai.
- Deux caractères ont été recherchés : ampoules ébréchées et ampoules brisées.

500 ampoules de chaque passage (début, milieu et fin) pour chacun des formats ont été prélevées et observées. Une moyenne a été calculée à partir des trois valeurs de chaque format.

6.3. La QP stérilisation de la zone de refroidissement du tunnel

6.3.1. Justification du plan de test

Le nombre de thermocouples à utiliser est évalué en fonction des points critiques déterminés à l'avance. Ils correspondent aux points les moins susceptibles d'être stérilisés lors de la stérilisation de la zone de refroidissement du tunnel. Ce sont des zones à risque, susceptibles d'être des points froids pendant la stérilisation.

Lors de la stérilisation de la zone froide du tunnel, la zone est chauffée à 250°C, alors qu'elle fonctionne à environ 20-25°C en conditions de production (cela est possible grâce à un système de refroidissement à l'eau glacée).

Les étalonnages des sondes de la centrale de mesure avant et après qualification sont nécessaires pour s'assurer que les données de température obtenues lors de la série de tests sont interprétables.

L'essai de distribution de la chaleur a pour objectif de s'assurer que la température stérilisante est correctement répartie dans les zones froides du tunnel. Le choix de l'emplacement des sondes se justifie de la manière suivante :

- L'espace occupé par les ampoules doit être contrôlé, c'est pourquoi il est nécessaire de cartographier le du tapis d'accumulation.
- Les conduites d'air des deux zones froides doivent être contrôlées également (sondes de températures et indicateurs biologiques). Ce système de recirculation d'air a pour rôle de réguler la température de la zone de refroidissement de la zone de refroidissement du tunnel et donc est plus frais que le reste de la zone. C'est donc un point froid du système à contrôler.

Le contrôle des indicateurs biologiques a pour but de s'assurer que le cycle de stérilisation de la zone froide élimine correctement les micro-organismes éventuels. Les essais de distribution de la chaleur et des indicateurs biologiques se feront trois fois en Worst Case (215°C), une fois en conditions normales de production (250°C). L'IB choisi est *Bacillus atropheus*, du fait qu'il soit préconisé pour de la chaleur sèche.

6.3.2. Etalonnage des sondes de la centrale KAYE

L'objectif de cet essai est de s'assurer que les thermocouples de la centrale KAYE indiquent des valeurs de températures exactes. Il est donc nécessaire de les étalonner avant de les utiliser. Les certificats d'étalonnage du matériel, ainsi que le rapport d'étalonnage doivent être joints au rapport de qualification. Chacune des informations concernant l'identification du matériel et du certificat d'étalonnage sont relevées sur la fiche d'essai.

La température de référence est de 215°C, avec un point bas à 170°C et un point haut à 250°C et une fréquence d'un enregistrement toutes les 30 secondes est paramétrée.

12 thermocouples sont étalonnés. 10 sont nécessaires pour réaliser la QP, mais nous en étalonnons 2 de plus en cas d'un éventuel remplacement d'un thermocouple défaillant en cours de qualification.

Pour chaque sonde, à la température de référence de 215°C, les écarts-maximum entre la température détectée et la consigne sont mesurés. La tolérance est inférieure à + ou - 0,5°C pour que le test soit conforme.

6.3.3. Distribution de la chaleur

Définition de la F_H : La valeur stérilisatrice de référence F_0 correspond au nombre de minutes nécessaire pour tuer un nombre déterminé de micro-organismes à une température donnée. Calculer la valeur de stérilisation (F_H) de chaque sonde de référence placée dans la charge en mesurant la température (T) pour chaque intervalle de temps Δt , selon la formule :

$$F_H = \int 10^{\left(\frac{T - T_{réf}}{Z}\right)} . dt$$

Avec $T_{réf} = 170^\circ\text{C}$ et $Z = 20^\circ\text{C}$

T : température relevée l'instant t .

Tref : température de référence.

Z : facteur de réduction décimale.

Pour la chaleur sèche, la Pharmacopée Européenne préconise le barème suivant : 160°C pendant 2 heures (120 minutes).

Le temps équivalent à 170°C (pour une valeur de Z de 20°C) est alors de 30 minutes.

Pour la QP stérilisation de la zone froide, nous utilisons une température de référence de 170°C et Z = 20°C et donc la valeur minimale de F_H à atteindre est de 38 minutes. (En effet, $F_H = \int 10^{((T - T_{ref}) / z)} dt$ donne $10^{(170-160)/20} \times 38 = 120$ minutes).

L'objectif de cet essai est de s'assurer que la chaleur se répartit correctement dans la zone froide du tunnel lors de la stérilisation et qu'elle permet d'atteindre les valeurs de létalité requises, dans les conditions Worst Case (215°C).

3 exécutions sont nécessaires pour valider les conditions Worst Case de cet essai. Les 10 thermocouples sont placés aux endroits de la zone de refroidissement définis dans la figure 21. Chacune des exécutions est réalisée en même temps que le contrôle des indicateurs biologiques.

Le critère de conformité de cet essai est d'obtenir une valeur de létalité F_H minimum de 38 minutes, pour T_{ref} = 170°C et Z=20°C.

6.3.4. Contrôle des indicateurs biologiques

L'objectif de cet essai est de s'assurer que la zone de refroidissement du tunnel est correctement stérilisée dans les conditions Worst Case (215°C au lieu de 250°C). 10 indicateurs biologiques sont utilisés et couplés à 10 sondes de température.

Les indicateurs biologiques utilisés pour qualifier la stérilisation de la zone de refroidissement du tunnel sont sous formes de bandelettes contenant des spores de *Bacillus atropheus*. Ce micro-organisme est le plus indiqué en cas de qualification d'un procédé de stérilisation par de la chaleur sèche.

Les critères des IB requis à la qualification d'un procédé de stérilisation par de la chaleur sèche sont les suivants :

- **Innocuité du microorganisme.** Cela ne doit pas arriver, mais s'il devait rester des traces de microorganismes dans les appareils utilisés pour fabriquer des médicaments, il est nécessaire que l'organisme ne présente aucun danger pour la santé humaine. Toutefois, cette éventualité n'est pas acceptable pour des médicaments injectables. Il ne doit pas rester de trace de microorganisme dans le produit fini.
- **Résistance élevée vis-à-vis du procédé de stérilisation.** Différents microorganismes possèdent des sensibilités différentes face à la chaleur sèche ou à la chaleur humide. Pour envisager le pire cas, il faut que le microorganisme considéré possède la résistance la plus élevée possible face à la chaleur sèche. Cela permet de considérer que tous les autres microorganismes (pathogènes ou non) présents dans les ampoules sont également détruits, si l'IB est détruit.
- **Capacité à sporuler.** Les microorganismes ayant la capacité de sporuler présentent une plus grande résistance aux agressions environnementales. Donc les IB choisis doivent contenir des spores de bactéries.

Un témoin positif qui pousse lors des lectures permet de valider la recevabilité des résultats. Le critère de conformité est une réduction de 6 log et l'absence de pousse des IB lors des lectures des résultats.

Le F0 bactérien, le kill time (KT) et le survival time (ST) sont renseignés à titre informatif.

Définition de la F0 : la valeur stérilisatrice de référence F0 correspond au nombre de minutes nécessaires pour tuer un nombre déterminé de micro-organismes à une température de 121°C. Elle prend en compte la quantité initiale du micro-organisme présent, sa D-value et la destruction escomptée (dans le cas de la stérilisation, on demande un niveau d'assurance de stérilité d'au moins 10^{-6}).

$$F0 = D (\log A - \log B)$$

Avec :

- A = numération initiale
- B = $2,303 \log (n/q)$ n = nombre d'ampoules essais
- q = n - 1 si tous les essais sont conformes.
- D = valeur D à 121°C

Calcul du ST « Survival time » :

Définition : le ST est le temps minimal, à une température donnée (ici 121°C), qui ne permet pas la destruction de toutes les spores de l'IB.

$$ST = \log(A - 2) \times D$$

Avec :

- A = numération initiale
- D = valeur D à 121°C

Calcul du KT « Kill time » :

Définition : le KT est le temps maximal, à une température donnée (ici 121°C), qui permet la destruction de toutes les spores. Le « +4 » de l'équation ajoute 4 log de réduction des spores au-delà de ce qu'il serait nécessaire pour réduire la population de spores viables à 1 spore survivante.

$$KT = \log(A + 4) \times D$$

Avec :

- A = numération initiale
- D = valeur D à 121°C

6.3.5. Positionnement des sondes de la centrale KAYE et des IB

- L'IB (bandelette contenant les spores de) doit être posé à plat :



Figure 23a : fixation des indicateurs biologiques

- Plier la bandelette afin d'obtenir un petit paquet :

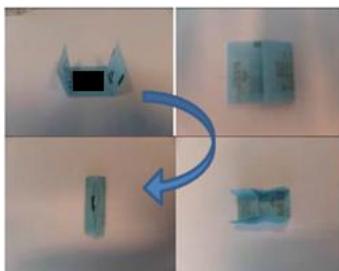


Figure 23b : fixation des indicateurs biologiques

- Ficeler le paquet à l'aide du fil inox :

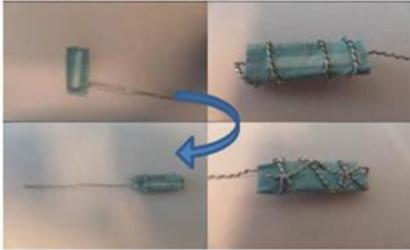


Figure 23c : fixation des indicateurs biologiques

- La bande blanche doit être visible, donc exposée le plus possible à la chaleur :



Figure 23d : fixation des indicateurs biologiques

Fixer les sondes sur le tapis à l'aide d'un fil de fer passé dans les mailles du tapis.

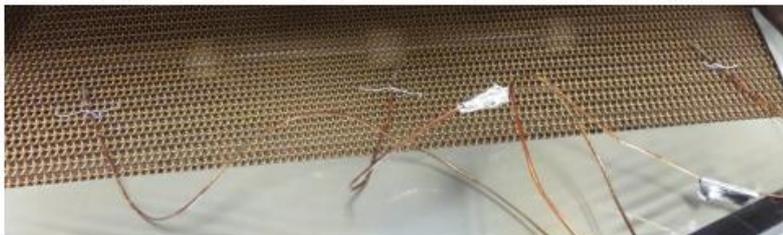


Figure 24 : fixation des sondes de la centrale KAYE

Fixer l'IB à la sonde à l'aide de fil en inox.

Les couples sondes de la centrale KAYE (◆) et IB (◆) sont positionnés selon le schéma suivant, figure 25.

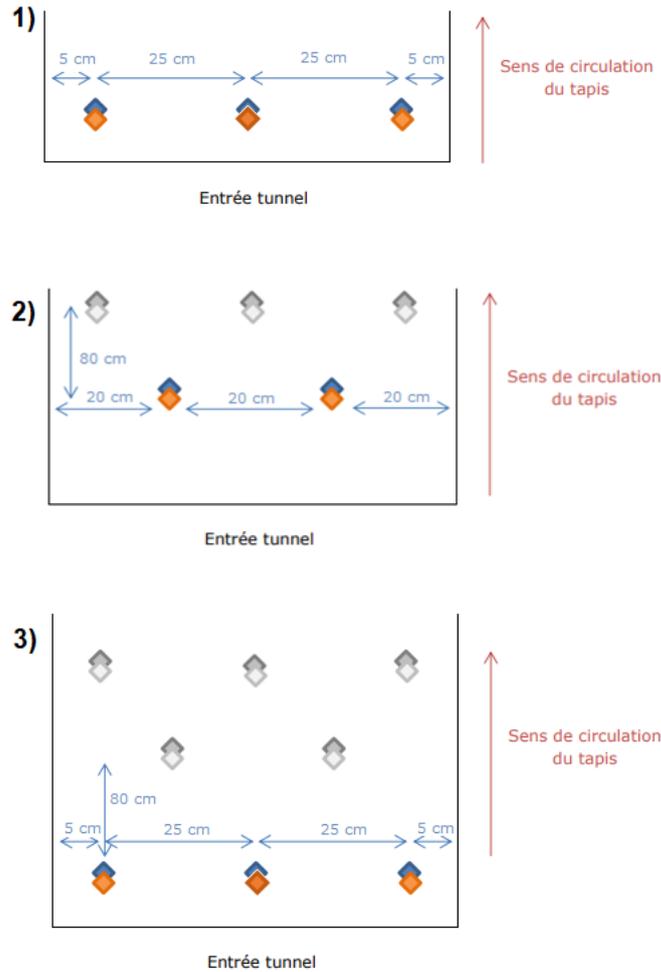


Figure 25 : Fixation et positionnement des sondes n°1 à 8 et des IB n°1 à 8.

- 1) Place les couples sondes + IB 1, 2 et 3 en entrée de tunnel et faire avancer le tapis roulant de 80 cm.
- 2) Placer les couples sondes + IB 4 et 5 et faire avancer le tapis roulant d'encore 80 cm.
- 3) Placer les couples sondes + IB 6, 7 et 8.

Faire avancer le tapis jusqu'à ce que les sondes soient placées de façon satisfaisante dans la zone de stérilisation finale (c'est-à-dire qu'aucune sonde ne se trouve sous la trappe de sortie du tunnel ou sous la trappe située entre la zone de stérilisation et la zone de refroidissement et que toutes les sondes se trouvent dans la zone de refroidissement).

Les distances entre les couples sondes + IB sont déterminés selon les dimensions du tunnel et de manière à quadriller au mieux la zone de refroidissement du tunnel.

Positionnement des sondes n°9 et 10 et des IB n°9 et 10 :

Ouvrir les carter de protection des zones froides 1 et 2 sur le côté gauche du tunnel.

Ouvrir le clamp au niveau de la cartouche filtrante et positionner une sonde dans la tuyauterie avec un IB.

L'installation des bandelettes d'IB doit garantir le maintien et l'intégrité de l'indicateur.

L'utilisation d'IB ne doit pas générer de fuite dans la tuyauterie ni obstruer celle-ci.

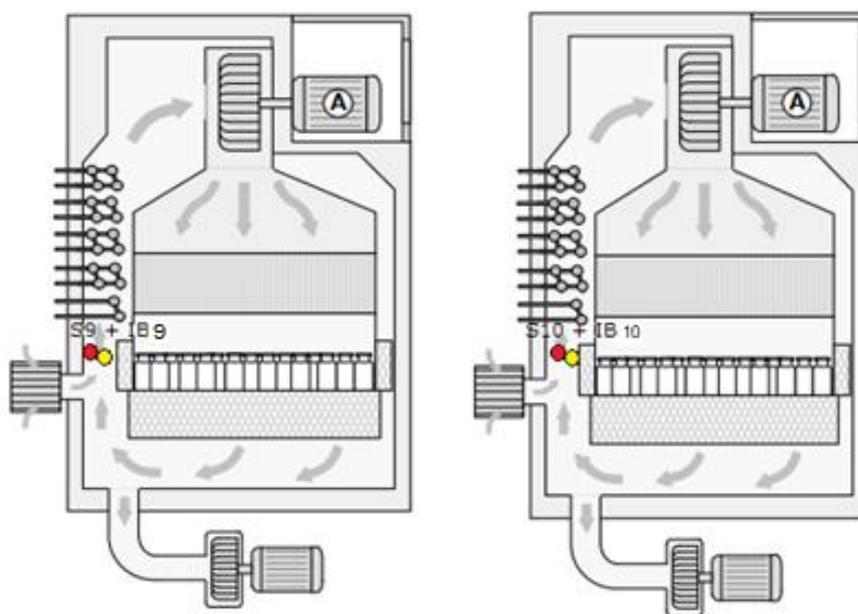


Figure 26 : placement des thermocouples dans les zones froides du tunnel ; recirculation de l'air de la zone froide 1 en bas à droite et zone froide 2 en bas à droite.

La température de la zone de refroidissement est réglée par un système de recirculation d'air froid pendant le fonctionnement du tunnel, y compris pendant la stérilisation de la zone de refroidissement. C'est pourquoi cet endroit constitue une zone à risque car elle est moins chaude que le reste de la zone de refroidissement et des micro-organismes ont plus de probabilité de s'y développer. Il faut donc la contrôler également, avec le reste de la zone de refroidissement.

7. Discussion

La qualification des équipements est indispensable à la production de médicaments. Cela permet de contrôler les équipements, de maîtriser le procédé et ainsi de protéger le patient. Cela doit être fait de manière sécurisée, en protégeant le personnel réalisant les essais.

Avant de rédiger les fiches d'essai, la structure et le fonctionnement des machines doivent être suffisamment connues et le besoin doit être cadré. En conséquence, les besoins en termes de conformité et de non-conformité doivent être réalistes et correspondre aux exigences réglementaires et à ce que l'on recherche. Il faut donc réaliser un travail de prospection par rapport aux normes de conformité et les moyens que l'on dispose.

Parfois, des anomalies sont détectées alors que les résultats de l'essai de qualification sont conformes, selon les critères définis au préalable. Elles doivent être tout de même tracées et faire l'objet d'une réflexion quant à la nature bloquante ou non de cette anomalie. Une intervention sur la machine peut être nécessaire. Sinon, le défaut peut être accepté tel quel, si l'impact sur l'intégrité des données, sur la qualité du produit et sur la sécurité du personnel et du patient est nul.

Au cours du déroulement des essais de qualification, une attention particulière doit être portée à l'intégrité des données. Le recueil des données dans les règles de l'intégrité des données doit permettre d'écrire un rapport de qualification comportant toutes les données brutes et les données raffinées qui permettent de conclure quant à la conformité ou non des résultats de l'essai. Un intervenant extérieur aux essais de qualification doit être en mesure de comprendre le déroulement des essais qui ont été réalisés.

Une fois que l'équipement est qualifié et que les fiches d'anomalies sont clôturées, un rapport de qualification est rédigé pour chaque étape de qualification (QI/QO/QP). Ces rapports sont archivés et peuvent être consultés à tout moment. Ils constituent la trace des essais de qualification et doivent retranscrire tout ce qui s'est déroulé pendant les essais de qualification de la manière la plus claire et concise possible. A la fin d'une QP conforme et lorsque le rapport de QP a été rédigé et validé, l'équipement est signalé conforme et utilisable en conditions de production.

Durant la vie des équipements après qualifications, il peut arriver qu'un changement survienne. Cela concerne tout changement relatif aux installations, aux équipements, aux utilités et aux procédés, susceptibles d'avoir un impact sur la qualité du produit. A titre d'exemples, cela peut-être la mise en place d'une ligne de production utilisant la même boucle d'EPPI que celle alimentant la laveuse, ou encore la modification d'une pièce qui cesse de fonctionner correctement. Ces changements ont un impact sur la manière dont les

équipements ont été qualifiés et impliquent de mettre la situation à jour. Sommes-nous toujours en état de conformité ? Est-ce qu'il faut requalifier les équipements ? La documentation technique doit-elle être mise à jour ? Toutes ces questions qui découlent du changement doivent faire l'objet d'une évaluation et une étude d'impact. C'est ce qu'on appelle un contrôle de changement ou change control. Cela doit être formellement documenté, et l'impact sur le statut de validation ou la stratégie de contrôle évalué.

La qualification initiale est non seulement un processus clé dans la vie d'un équipement industriel, mais en plus, elle influence la manière dont l'équipement est évalué au cours des requalifications annuelles et aussi en cas de contrôle de changement.

8. Conclusion

La première difficulté rencontrée lors des qualifications des équipements a été d'avoir une connaissance suffisamment approfondie du matériel pour rédiger les fiches d'essai. En effet, d'autres machines similaires existent sur le site de production et on serait tenté de copier intégralement la manière dont les équipements ont été qualifiés. Toutefois, chaque modèle de machine est unique et la manière dont elles ont été qualifiées peut aussi être améliorée. Dans une démarche d'amélioration continue, chaque paramètre, chaque étape du fonctionnement de la machine et chaque essai de qualification doit être justifié et maîtrisé.

Une autre difficulté rencontrée a été de faire face aux imprévus pendant le déroulement des qualifications. Il ne suffit pas de conclure qu'un essai soit non conforme et de rester bloqué. Il faut trouver l'origine de la non-conformité, la traiter et réexécuter l'essai si nécessaire afin d'avoir des résultats conformes et d'être en mesure d'utiliser la machine en conditions de production.

Chacune des étapes du processus de qualification, de la rédaction des fiches d'essai, du déroulement des essais à la rédaction du rapport constituent le fruit d'un travail interservices ou chaque collaborateur peut apporter son expertise et sa vision des choses. La qualification d'équipements industriels est une tâche complexe qui requiert de la polyvalence. Cela demande un travail d'équipe pour être accompli de la manière la plus complète et la plus juste possible.

Bibliographie

1. La production pharmaceutique c'est quoi ? [Internet]. [cité 5 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.leem.org/la-production-pharmaceutique-cest-quoi>
2. annexe_15-fr-def.pdf [Internet]. [cité 16 févr 2023]. Disponible sur: https://www.afmps.be/sites/default/files/content/INSP/annexe_15-fr-def.pdf
3. L'industrie pharmaceutique - Böllinghaus Steel GmbH [Internet]. [cité 28 mars 2023]. Disponible sur: <https://boellinghaus-steel.com/branches/lindustrie-pharmaceutique.html>
4. annexe_1_fr_def.pdf [Internet]. [cité 20 avr 2023]. Disponible sur: https://www.afmps.be/sites/default/files/content/INSP/annexe_1_fr_def.pdf
5. AQL Table | ANSI AQL Chart | AQL Calculator | AQI Service [Internet]. 2018 [cité 17 mai 2023]. Disponible sur: <https://aqiservice.com/quality-inspection-standard/aql-table/>
6. Pharmacopée Européenne, 11e édition, chapitre 2.9.19.
7. Pharmacopée Européenne, 11e édition, monographie générale eau pour préparations injectables (0169).
8. IRTD 400 [Internet]. [cité 9 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.kayeinstruments.com/fr/calibration-references/the-htr-and-ltr-series-3/kaye-irt-d-400-intelligent-rtd-secondary-standard>

Table des abréviations

ALCOA : Attribuable, Legible, Contemporaneous, Original, Accurate.

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé.

AQL : Acceptable Quality Level.

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication.

CDMO : Contract Drug Manufacturing Organization.

COT : Carbone Organique Total.

EMA : European Medicines Agency.

EPI : Equipment de Protection Individuelle.

EPPI : Eau pour Préparations Injectables.

ERDF : Electricité Réseau Distribution France.

FAT : Factory Acceptance Test.

FDA : Food and Drug Administration.

GVHD : Graft Versus Host Disease.

HEPA : High Efficiency Particulate Air.

HSE : Hygiène, sécurité, environnement.

ICH : International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use.

IRTD : Intelligent Resistant Temperature Device.

PID : Piping and Instrumentation Diagram.

QO des SI : Qualification Opérationnelle des Systèmes Informatisés.

QC : Qualification de Conception.

QI : Qualification d'Installation.

QO : Qualification Opérationnelle.

QP : Qualification Performance.

SAT : Site Acceptance Test.

TSA : Trypticase-Soja.

UFC : Unité Formant Colonie.

Table des tableaux

Tableau 1 : exemple de parties contenues dans un protocole de qualification performance.	18
Tableau 2 : caractéristiques des deux formats d'ampoules.....	24
Tableau 3 : concentrations maxima de particules autorisées selon la classification des locaux, selon l'annexe 1 des BPF (4).....	26
Tableau 4 : niveaux de contaminations microbienne maximum lors de la qualification des locaux, selon l'annexe 1 des BPF (4).	26
Tableau 5 : essais de qualification prévisionnels de la laveuse	36
Tableau 6 : essais de QP laveuse.	39
Tableau 7 : planning prévisionnel des essais de qualification performance de la laveuse. ...	39
Tableau 8 : défauts des ampoules et niveaux limites d'acceptation associés, sur un échantillon de 500 ampoules.....	41
Tableau 9a : table d'échantillonnage de la norme ISO 2859 – taille échantillons (5) :.....	42
Tableau 9b : table d'échantillonnage de la norme ISO 2859 – AQL (5) :	42
Tableau 10 : essais de qualification prévisionnels du tunnel de stérilisation-dépyrogénéation	45

Table des figures

Figure 1 : schématisation du domaine de la production pharmaceutique.....	2
Figure 2 : formule schématique des composants formant un médicament.....	3
Figure 3 : pictogramme danger d'explosion.	5
Figure 4 : pictogramme dangers liés à l'électricité.	5
Figure 5 : pictogrammes liés au risque de brûlure.	6
Figure 6 : pictogramme danger de coupure.	6
Figure 7 : danger d'écrasement.	6
Figure 8 : risque de choc à la tête.....	6
Figure 9 : les différents gants de protection et le casque insonorisant.	7
Figure 10 : lunettes de protection et surlunettes de protection.....	7
Figure 11 : Le processus de qualification selon l'annexe 15 des BPF(2).	8
Figure 12 : le traitement des données en cours de qualification.	13
Figure 13 : la ligne de remplissage des ampoules.	25
Figure 14 : flux personnel et matière au sein de la ligne de remplissage.	25
Figure 15 : arrivée d'air comprimé en laveuse.	29
Figure 16a : photo de la laveuse, vue générale de gauche.....	30
Figure 16b : photo de la laveuse, vue générale de devant.....	30
Figure 16c : photo de la laveuse, vue générale de droite.....	31
Figure 17 : schéma annoté vue de dessus de la laveuse	31
Figure 18 : vue d'ensemble du tunnel de stérilisation-dépyrogénéation.....	34
Figure 19 : schéma annoté du tunnel de stérilisation-dépyrogénéation.	34
Figure 20 : manomètres du tunnel de stérilisation-dépyrogénéation.	35
Figure 21 : schéma du placement des thermocouples et des ampoules d'endotoxines dans le tunnel.	49
Figure 22 : placement des thermocouples et des ampoules d'endotoxines en entrée de tunnel.	50
Figure 23a : fixation des indicateurs biologiques	56
Figure 23b : fixation des indicateurs biologiques	56

Figure 23c : fixation des indicateurs biologiques.....	57
Figure 23d : fixation des indicateurs biologiques	57
Figure 24 : fixation des sondes de la centrale KAYE	57
Figure 25 : Fixation et positionnement des sondes n°1 à 8 et des IB n°1 à 8.....	58
Figure 26 : placement des thermocouples dans les zones froides du tunnel ; recirculation de l'air de la zone froide 1 en bas à droite et zone froide 2 en bas à droite.	59

Sommaire

Dédicaces :	5
1. Introduction	1
2. Généralités sur la fabrication des médicaments	2
2.1. L'industrie pharmaceutique	2
2.2. La sécurité du patient	3
2.2.1. L'iatrogénie médicamenteuse	4
2.2.2. Les risques liés à la fabrication du médicament	4
2.3. La sécurité du personnel	5
2.3.1. Informer du danger	5
2.3.2. Les équipements de protection individuelle	6
2.3.3. Le bon comportement à adopter	8
3. Généralités sur la qualification	8
3.1. Le processus de qualification	8
3.2. Les objectifs de la qualification	10
3.3. Intégrité des données	11
3.3.1. Conceptualisation de la génération de données	11
3.3.2. La récupération des données	13
3.4. Le protocole de qualification	14
3.4.1. Les intervenants dans la rédaction du protocole	14
3.4.2. Les besoins à l'origine de la qualification d'installation	15
3.4.3. Les besoins à l'origine de la qualification opérationnelle	16
3.4.4. Les besoins à l'origine de la qualification performance	17
3.4.5. La construction du protocole de qualification	17
3.4.6. Les anomalies	22
3.5. Le rapport de qualification	23
4. Contexte des essais de qualification	23
4.1. Le produit	23
4.2. La ligne de remplissage	24

4.3.	Les classes environnementales.....	25
4.4.	Les utilités	27
4.4.1.	L'eau pour préparation injectable (EPPI).....	27
4.4.2.	Electricité	28
4.4.3.	Flux d'air comprimé	28
4.5.	La laveuse d'ampoules.....	29
4.5.1.	Présentation de l'appareil.....	29
4.5.2.	Fonctionnement détaillé de l'appareil	31
4.6.	Le tunnel de stérilisation-dépyrogénéation	33
4.6.1.	Présentation de l'appareil.....	33
4.6.2.	Fonctionnement détaillé de l'appareil	33
5.	Qualification d'une laveuse.....	36
5.1.	Les protocoles de qualification	36
5.1.1.	Protocole d'essais de qualification prévisionnels	36
5.1.2.	Réflexions sur la qualification performance de la laveuse	37
5.2.	La qualification performance de la laveuse : déroulement des essais	38
5.2.1.	Le planning prévisionnel.....	38
5.2.2.	Détermination de la cadence.....	40
5.2.3.	Vérification de l'intégrité des ampoules après lavage	40
5.2.4.	Vérification de l'efficacité du lavage par contamination exogène	42
5.2.5.	Vérification de l'efficacité du lavage par contrôle particulière.....	43
5.2.6.	Vérification de la charge microbiologique des ampoules lavées	44
6.	Qualification d'un tunnel de stérilisation-dépyrogénéation.....	45
6.1.	Les protocoles d'essais de qualification prévisionnels	45
6.2.	Qualification performance du tunnel	46
6.2.1.	La centrale KAYE	46
6.2.2.	Justification du plan de test	47
6.2.3.	Etalonnage des sondes de la centrale de mesure avant qualification.....	47
6.2.4.	Relevé des valeurs de réglage	48

6.2.5.	Essai de répartition de la chaleur	48
6.2.6.	Challenge endotoxines.....	50
6.2.7.	Vitesse des flux d'air, intégrité des filtres et contrôle particulaire	51
6.2.8.	Vérification de l'étalonnage des sondes de la centrale KAYE.....	51
6.2.9.	Intégrité des ampoules après pyrogénéation.....	51
6.3.	La QP stérilisation de la zone de refroidissement du tunnel	52
6.3.1.	Justification du plan de test	52
6.3.2.	Etalonnage des sondes de la centrale KAYE	53
6.3.3.	Distribution de la chaleur	53
6.3.4.	Contrôle des indicateurs biologiques	54
6.3.5.	Positionnement des sondes de la centrale KAYE et des IB.....	56
7.	Discussion.....	60
8.	Conclusion	61
	Bibliographie	62
	Table des abréviations	63
	Table des tableaux	64
	Table des figures.....	65

TRUONG Joachim – Qualification d'une laveuse et d'un tunnel de stérilisation dans le cadre de la mise en place d'une ligne de remplissage d'ampoules injectables

Thèse d'exercice : Pharmacie : Reims : 2023

RESUME

La qualification d'équipements au sein de l'industrie pharmaceutique doit se faire selon certaines règles visant à réduire le risque pour le patient. Ces règles sont décrites dans l'annexe 15 des BPF, la Pharmacopée Européenne, les normes ISO ainsi que les règles de l'intégrité des données. Ces règles ne doivent pas constituer des contraintes, mais un cadre sur lequel s'appuyer lorsqu'on cherche à mettre en place le procédé de qualification des équipements.

Le développement de cette thèse a pour vocation de décrire une manière de qualifier une laveuse et un tunnel de stérilisation d'un point de vue pratique et fonctionnel, avec comme contexte la mise en place d'une nouvelle ligne de remplissage d'ampoules injectables. Le déroulement de cette thèse vise à expliquer dans un premier temps, le dégagement des différentes problématiques qui se posent dans le contexte de qualification d'équipements industriels, puis dans un second temps, le développement en détail des essais de qualification pour chaque appareil.

MOTS-CLES

- Industrie pharmaceutique
- Qualification
- Laveuse
- Tunnel de stérilisation-dépyrogénéation
- Médicament injectable
- Intégrité des données

JURY

Président : Mme EDWARDS Florence

Directeur : M. ABADIE Philippe

Assesseur(s) : Mme CALLEWAERT Maité