



HAL
open science

Mise en place d'une nouvelle ligne de remplissage stérile multidoses : impact de l'annexe 1 des bonnes pratiques de fabrication

Elisa Chen

► To cite this version:

Elisa Chen. Mise en place d'une nouvelle ligne de remplissage stérile multidoses : impact de l'annexe 1 des bonnes pratiques de fabrication. Sciences pharmaceutiques. 2024. dumas-04806330

HAL Id: dumas-04806330

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04806330v1>

Submitted on 27 Nov 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.



UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE PHARMACIE

Année : 2024

N°

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
le 09 septembre 2024
par
Elisa CHEN

**MISE EN PLACE D'UNE NOUVELLE LIGNE DE REMPLISSAGE
STERILE MULTIDOSES : IMPACT DE L'ANNEXE 1 DES
BONNES PRATIQUES DE FABRICATION**

Directeur de thèse : **Mr Ghislain GARRAIT**

Jury

Président : **Mr Ghislain GARRAIT**

Professeur des Universités,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Membres : **M. Éric BEYSSAC**

Professeur des Universités, Pharmacien
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Mme Emeline BEUCART

Responsable Assurance Qualité Projet FAREVA

Mme Paule NOWICKI

Pharmacien coordinateur AQ Projet FAREVA

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE PHARMACIE

Année : 2024

N°

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
le 9 septembre 2024
par
Elisa CHEN

**MISE EN PLACE D'UNE NOUVELLE LIGNE DE
REPLISSAGE STERILE MULTIDOSES : IMPACT DE
L'ANNEXE 1 DES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION**

Directeur de thèse : **Mr Ghislain GARRAIT**

Jury

Président : **Mr Ghislain GARRAIT**

Professeur des Universités,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Membres : **M. Éric BEYSSAC**

Professeur des Universités, Pharmacien
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Mme Emeline BEAUCART

Responsable Assurance Qualité Projet FAREVA

Mme Paule NOWICKI

Pharmacien coordinateur AQ Projet FAREVA

Remerciements

A mon directeur de thèse : M. Ghislain Garrait,

Je vous adresse tous mes remerciements pour votre soutien, votre gentillesse, votre disponibilité et surtout pour nous avoir partagé vos connaissances et m'avoir donné envie de travailler dans le domaine de l'industrie pharmaceutique.

A Mr Éric Beyssac,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury, mais aussi pour votre bonne humeur durant toutes ces années d'études.

A Emeline,

Je te remercie de m'avoir accordé ta confiance et de m'avoir guidé tout au long de ce parcours. Merci aussi de m'avoir donné des missions enrichissantes, de m'avoir fait grandir professionnellement et de m'avoir suivie et aidée tout le long de cette année.

A Paule,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury et pour m'avoir appris tant de choses. Je n'oublierai jamais ton temps passé à répondre à mes questions (parfois bêtes), ton aide précieuse sur pleins de sujets, et surtout ta bonne humeur.

我的爸爸妈妈和我的家人,

(A mes parents et à ma famille)

谢谢你们一直相信我一直支持我, 我很感激你们给我的教育和成长的环境 谢谢你们让我成为了今天的自己 (*Merci de m'avoir fait confiance et encouragé tout le long. Je suis aussi très reconnaissante pour l'éducation que vous m'avez donné et l'environnement dans lequel j'ai grandi. Merci à vous de d'avoir fait de moi ce que je suis aujourd'hui.*)

A Benji,

Merci d'être à mes côtés chaque jour, merci pour ton soutien dans tous les moments que l'on partage et pour tout ce que tu fais pour moi. The futur is bright, together we succeed !

A Marion,

Ma coupine, merci d'avoir toujours été là, surtout la première fois que je suis venue à FAREVA, je n'oublierai jamais ton regard scintillant. Le travail serait bien triste sans toi !

A mes amies de la pharma,

Amina, Othylie, et au bureau des légendes Bénédicte, Elise, Rim, Habib, merci pour tous nos moments qui ont rendu ces années inoubliables !

A mes collègues de FAREVA et toutes les personnes qui m'ont épaulé,

Surtout Sandra, merci pour tous les conseils précieux sur tes expériences que tu m'as partagés, pour tes encouragements lorsque ce n'était pas facile, pour ton énergie, ta persévérance, ton aide et tes encouragements, merci !

Merci aussi à toute l'équipe qualité pour votre bonne humeur !

Table des matières

1	Introduction générale	12
2	Annexe 1, autres réglementations et contamination	13
2.1	Origine des Bonnes Pratiques de Fabrication et de l'Annexe 1	13
2.2	Contenu des Bonnes Pratiques de Fabrication	15
2.3	Les différences entre la nouvelle Annexe 1 et l'ancienne version	16
2.4	Autres textes réglementaires.....	18
2.4.1	International Conference on Harmonization	18
2.4.2	International Organization for Standardization.....	19
2.5	Contamination.....	20
2.5.1	Qu'est-ce que la contamination ?.....	20
2.5.1.1	La contamination microbienne	21
2.5.1.2	La contamination chimique.....	23
2.5.1.3	La contamination croisée	24
2.5.1.4	La contamination par matière indésirable.....	24
2.5.2	Maîtrise de la contamination du médicament ophtalmique multidoses	25
2.5.2.1	L'Homme : formation, habillage et gestuelle aseptique	25
2.5.2.2	Limiter la contamination humaine par l'habillage et la gestuelle	26
2.5.2.3	Limiter la contamination externe par des SAS	27
2.5.2.4	Limiter la contamination externe par l'utilisation de pression différentielle	29
2.5.2.5	Limiter la contamination par les eaux	30
2.5.2.6	Contrôler la contamination par Monitoring	30
2.5.3	Stratégie de contrôle de la contamination	31
3	Mise en place d'une nouvelle ligne de remplissage Multidoses sous système de barrière à accès restreint sur le site de FAREVA Mirabel	33
3.1	FAREVA Mirabel	33
3.2	Contexte.....	35
3.3	Définitions et requis	38
3.3.1	Alignement de la nouvelle ligne de remplissage aux requis de l'Annexe 1 des Bonnes Pratiques de Fabrication	39
3.3.2	Les différents types de système de barrière à accès restreint	42
3.3.2.1	Choix du type de système de barrière à accès restreint pour le projet	42

3.3.2.2	Système de barrière à accès restreint actifs.....	43
3.3.2.3	Système de barrière à accès restreint passifs	46
3.3.2.4	Gestion des gants du système de barrière à accès restreint.....	47
3.3.2.5	Ouverture de portes sur un système de barrière à accès restreint.....	49
3.3.2.6	Avantages et limites.....	50
3.4	Médicaments ophtalmiques Multidoses	50
3.4.1	Produits fabriqués sur la nouvelle ligne de remplissage	50
3.4.2	Mise en œuvre du procédé de production sur la ligne de remplissage	52
4	Contrôle de la contamination	53
4.1	Maîtrise de la contamination à FAREVA Mirabel	53
4.1.1	Maitrise de la contamination des zones classées de la nouvelle zone de remplissage Multidoses.....	53
4.1.1.1	Conception des zones	54
4.1.1.2	Formation et habillage du personnel à FAREVA Mirabel	56
4.1.1.3	Limiter la contamination par les eaux dans les zones de Classe A et B	60
4.1.1.4	Limiter la contamination par l'entrée de matériel stérile en zone à atmosphère contrôlée A/B à FAREVA Mirabel	61
4.1.1.5	Prévenir la contamination croisée, exemple du préparatoire Multidoses	61
4.1.2	Le monitoring, les contrôles des surfaces et de l'air ambiant	66
4.2	Stratégie de contrôle de la contamination du système de barrière à accès restreint de la nouvelle ligne de remplissage ophtalmique.....	69
4.2.1	Contexte.....	69
4.2.2	Locaux, conception, équipement et personnel.....	71
4.2.2.1	Conception	71
4.2.2.2	Locaux	72
4.2.2.3	Personnel.....	74
4.2.2.4	Équipements.....	74
4.2.3	Flux et gestion du matériel.....	75
4.2.4	Fabrication aseptique des produits.....	76
4.2.5	Analyses de risque	77
4.2.6	Nettoyage et désinfection.....	79
4.2.6.1	Nettoyage de la ZAC	80
4.2.6.2	Nettoyage des équipements de production	83
4.2.6.3	La désinfection des surfaces par voie aérienne	84

4.2.7	Stérilisation	87
4.2.7.1	Stérilisation équipement	88
4.2.7.2	Stérilisation produit	89
4.2.8	Surveillance de l'environnement	89
4.2.9	Qualification des fournisseurs	90
4.2.10	Contrôles des matières	92
4.2.11	Récepteur primaire et système de fermeture	93
4.2.12	Validation du process aseptique	94
4.2.13	Maintenance préventive	96
4.2.14	Amélioration continue	97
5	Conclusion	99
6	Bibliographie	100

Liste des figures

Figure 1 : SAS avec différentiel de pression (14)	28
Figure 2 : Cascades de pression pour le maintien de la pureté de l'air (15)	29
Figure 3 : Liste essais et appareils selon la norme 14644-3 version 2005 et version 2019 (17)	31
Figure 4 : Plan du site	35
Figure 5 : Nouvelle zone de production au Bâtiment 20	37
Figure 6 : Schéma d'un filtre HEPA (21).....	39
Figure 7 : Exemple d'une ligne de remplissage aseptique avec RABS fermé passif (24).....	43
Figure 8 : Centrale de traitement d'air (25).....	44
Figure 9 : RABS actif ouvert (24).....	45
Figure 10 : RABS actif fermé (24).....	46
Figure 11 : RABS Passif ouvert (24).....	46
Figure 12 : RABS fermé passif (24).....	47
Figure 13 : Exemple de Gant RABS en EPDM (26).....	48
Figure 14 : Dropper / compte-goutte (a) Cap / bouchon (b)	51
Figure 15 : Process de la ligne de remplissage	52
Figure 16 : Maîtrise du travail aseptique	54
Figure 17 : Efficacité particulière des filtres (27)	56
Figure 18 : Tenue blanche pour entrer dans le SAS personnel D	58
Figure 19 : Sous tenue dans le SAS personnel C	59
Figure 20 : Exemple de tenue pour entrer en zone de classe A/B sur le site de FAREVA Mirabel	60
Figure 21 : Diagramme d'Ishikawa	62
Figure 22: Système d'aspiration des poudres démonté pour nettoyage	66
Figure 23: Différents types de Bio impacteur / Bio collecteur (28).....	67
Figure 24 : Technique swab avec un écouvillon (29).....	68
Figure 25 : Gélose Contact avec applicateur (30).....	68
Figure 26 : Schéma du RABS passif Fareva Mirabel.....	72
Figure 27 : Nouvelle zone de remplissage avec le RABS	73
Figure 28 : Flux entrée et sortie matériel.....	76

Figure 29 : Étapes de fabrication aseptique des produits	77
Figure 30 : Matrice d'analyse de risque (31).....	78
Figure 31 : Etapes de la désinfection.....	80
Figure 32 : Nettoyage avec méthode en godille	82
Figure 33 : Machine DSVA - différents types de modèle adaptés à la taille des zones (32) ...	85
Figure 34 : Nébulisation par centrifugation DSVA (33)	86
Figure 35 : Phases majeures de la DSVA.....	87
Figure 36 : Flacon du nouveau produit Multidoses.....	94

Liste des tableaux

Tableau I : Changements majeurs apportés pas la révision de l'Annexe 1 des BPF	17
Tableau II : Nombre de particules par rapport à l'activité humaine	20
Tableau III : Causes possibles de contamination microbienne	22
Tableau IV : Outil de travail pour le Gap Assessment entre le projet et la nouvelle Annexe 1 des BPF- Exemple du point 4.36 des BPF.....	40
Tableau V : Concentration maximale autorisée de particules totales pour la surveillance selon la nouvelle Annexe 1 des BPF et correspondance avec la norme ISO 14644-1	41
Tableau VI : Limites d'action maximales pour la contamination des particules viables de la nouvelle Annexe 1 des BPF (16).....	42
Tableau VII : Exemple de contrôles de prévention de la contamination croisée au préparatoire	64

Liste des abréviations

AC : air comprimé

AHU : Air Handling Unit

AMM: Autorisation de mise sur le marché

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

APR: Annual Product Review

APS: Aseptic Process Simulation

ASD: Airbone Surface Disinfection

BFS: Blow Fill Seal

BPF: Bonnes Pratiques de Fabrication

CAPA: Corrective Action Preventive Action / Action Corrective et Préventive

CCI : Container Closure Integrity / Test de l'intégrité de la fermeture du contenant

CCS: Control Contamination Strategy / Stratégie de Contrôle de la Contamination

CIP: Cleaning In Place

CMR: Cancérogène, Mutagène et Reprotoxique

CTA: Centrale de Traitement de l'Air

DEG: Di Ethylène Glycol

DSVA : Désinfection des Surfaces par Voie Aérienne

EMA: European Medicines Agency

EMS: Environmental Monitoring System

EPDM: Ethylène Propylène Diène Monomère

EPI: Equipements de Protection Individuelle

FDA: Food and Drug Administration

GMP: Good Manufacturing Practices

HEPA: High Efficiency Particulate Air

HSE: Hygiène Sécurité Environnement

HVAC: Heating Ventilation and Air Conditioning

ICH: International Council for Harmonization

ISO: International Organization for Standardization

ISPE: International Society for Pharmaceutical Engineering

NAS: Niveau d'Assurance de la Stérilité

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

OTIF: On time in Full

Pa: Pascal

PDE: Permitted Daily Exposure

PIC/S: Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme

POS: Procédure Opérationnelle Standard

PQS: Pharmaceutical Quality System / Système de Qualité Pharmaceutique

PUPSIT: Pre-Use Post Sterilization Integrity Testing

QRA: Quality Risk Assessment

QRM: Quality Risk Management

RABS: Restricted Access Barrier System / Système barrière à accès restreint

SAP: Systems, Applications and Products for data processing

SIP: Sterilization In Place

SMQ: Système de Management de la Qualité

SUS: Single Use System

UD: Unit-Doses

UE: Union Européenne

UFC: Unité Formant Colonie

UV-C : Ultraviolet – C

ZAC: Zone à Atmosphère Contrôlée

1 Introduction générale

De nos jours les besoins en médicaments sont de plus en plus importants en raison du vieillissement de la population et d'un accès facilité aux services de santé dans le monde. Cela a ainsi engendré un essor économique, mais aussi imposé une rigueur au niveau de la qualité et de la sécurité, qui est supérieure à autrefois au niveau des industries pharmaceutiques et cela dans tous les domaines.

L'industrie pharmaceutique des médicaments stériles doit ainsi répondre à des normes de plus en plus strictes et détaillées à tous les niveaux. Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) s'appliquent à plusieurs domaines industriels dont la fabrication des médicaments stériles. Ce guide est composé d'un ensemble de normes et de lignes directrices qui permettent de garantir la qualité constante, la sûreté, et de prouver l'efficacité et la sécurité du médicament.

« En 1992, les BPF deviennent obligatoires » (1) et ont été harmonisées au sein de l'Union Européenne (UE). En France, c'est l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM) qui est chargée d'inspecter et de veiller à l'application effective des BPF au sein des établissements pharmaceutiques. Ces BPF sont intégrées dans la loi française et plus précisément dans le code de la santé publique.

« Ce guide des BPF est révisé régulièrement afin de prendre en compte les améliorations continues des pratiques dans le domaine de la qualité » (2). L'Annexe 1, qui encadre la production de médicaments stériles, en est un exemple notamment avec l'introduction de la stratégie de contrôle de la contamination (CCS). Cette stratégie permet de décrire les sources de contamination possibles et de regrouper la documentation, pour mieux en comprendre les risques et mettre en place des mesures de prévention et de contrôle.

Sur le site de FAREVA Mirabel, une nouvelle ligne de remplissage stérile multidoses va être mise en place sous une technologie barrière qui est le système de barrière d'accès restreint ou Restricted Access Barrier System (RABS) afin de garantir le maintien de l'aseptie de l'environnement de production.

Quel est l'impact de l'Annexe 1 des BPF sur la mise en place de cette nouvelle ligne de remplissage stérile multidoses ? Quelles sont les actions à suivre au sujet de la contamination qui est un terme mis en avant dans la nouvelle révision ?

Cette thèse introduit et détaille dans un premier temps le sujet de la nouvelle version de l'Annexe 1 des BPF et de la réglementation. Elle décrira ensuite la nouvelle ligne de remplissage stérile multidoses sous RABS. Et enfin, une description de la CCS pour ce type de technologie barrière sera apportée.

2 Annexe 1, autres réglementations et contamination

2.1 Origine des Bonnes Pratiques de Fabrication et de l'Annexe 1

Le terme « qualité » en industrie pharmaceutique existe depuis les débuts de l'ère industrielle et connaît une amélioration continue et une importante croissance notamment marquée par différents scandales. Par exemple, en 1937, avec l'élixir du Sulfanilamide synthétisé par M. Watkins pour le traitement d'infection à Streptocoque « contenant un solvant non testé, le diéthylène glycol (DEG), similaire à l'antigel » (3). À l'époque, l'obligation de démontrer l'innocuité d'un médicament n'existait pas ce qui a mené au décès de plus d'une centaine de personnes. Ce drame a conduit à la création de la Loi Food, Drug & Cosmetic Act en 1938 pour permettre la preuve de sécurité des produits et la mise en place des tests d'innocuité sur les animaux.

Par la suite, les prémices des BPF ou Good Manufacturing Practices (GMP) ont été introduits avec la révision complète des exigences de fabrication et du contrôle qualité due au scandale de la « mise sur le marché des comprimés de Sulfathiazole contaminés au phénobarbital » (4) entraînant le décès de plus de trois cents personnes. En France, les premières lignes directrices des BPF nationales apparaissent le 3 octobre 1978 en tant que supplément de la Pharmacopée européenne, avec par la suite une deuxième édition des BPF nationale paru en 1985 en version anglaise et française.

Les BPF européennes sont éditées en 1989 grâce au travail au préalable d'inspecteurs faisant parti du siège de la commission européenne qui se composé auparavant de 12 états membres.

Enfin en 1992, « les bonnes pratiques de fabrication (BPF) deviennent obligatoires » (1) et sont soutenues dans des guides tels que l'International Organization for Standardization (ISO) et l'International Council for Harmonisation (ICH) eux-mêmes fortement recommandés. Les BPF sont définies par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme « un des éléments de la gestion de la qualité qui garantit que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente, selon les normes de qualité adaptées à leur usage et requises par l'autorisation de mise sur le marché (AMM) (...) les bonnes pratiques de fabrication s'appliquent à la fois à la production et au contrôle de la qualité ». (2) En 1993, la deuxième version des BPF européennes est publiée avec l'ajout de nouvelles annexes.

Le but de ce travail au niveau européen est de permettre la reconnaissance mutuelle des inspections. La responsabilité de la rédaction de ce guide des BPF appartient aux inspecteurs BPF de l'European Medicines Agency (EMA) qui est composé aujourd'hui de 27 états membres.

S'il existe des différences culturelles et des approches variables au niveau des pratiques, des travaux d'harmonisation des pratiques ont aussi été réalisés sur le plan international, notamment via le Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme (PIC/S) qui est une association d'autorités compétentes regroupant plus d'une cinquantaine de pays du monde entier. L'intégration des principes de l'ICH Q7 « Bonnes pratiques de fabrication des principes actifs pharmaceutiques », ainsi que l'ICH Q9 « Gestion du risque qualité » et l'ICH Q10 « Système qualité pharmaceutiques » dans le guide des BPF a permis de répondre aux enjeux internationaux.

Les BPF contiennent 16 différentes annexes avec lignes directrices dont l'Annexe 1 qui concerne la fabrication des médicaments stériles. Cette Annexe 1 « fait partie des lignes directrices des BPF de l'UE publiée à l'origine en 1989 » (5).

L'EudraLex est l'ensembles de la réglementation encadrant les médicaments de l'union européenne. Dans la première édition de 1989 du guide de l'EudraLex, il existait plusieurs volumes dont le volume 4 « directive de l'UE concernant les bonnes pratiques relatives à la

production des médicaments à usage humain et vétérinaire » incluant en annexe la fabrication des médicaments stériles. En 1992, une seconde édition est publiée comprenant une mise à jour et une refonte et par la suite « l'Annexe 1 est également révisée pendant les années 2000 » (6). Cette annexe a donc connu plusieurs révisions dont la plus récente a été réalisée en 2022 et est « à l'origine d'une directive substantiellement différente de la version précédente » (5) datant de 2008.

2.2 Contenu des Bonnes Pratiques de Fabrication

Les BPF, actuellement en vigueur (20/06/2024) se composent de quatre parties différentes englobant :

- « Partie I : Bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain
- Partie II : Bonnes pratiques de fabrication pour les substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments
- Partie III : Documents relatifs aux bonnes pratiques de fabrication
- Partie IV : Guide des bonnes pratiques de fabrication spécifiques aux médicaments de thérapie innovante » (2)

Les BPF contiennent, en plus de ces grandes parties, 19 annexes et lignes directrices sur des domaines plus spécifiques par exemple pour les médicaments radiopharmaceutiques.

Ces BPF permettent d'encadrer cinq grandes thématiques qui sont le personnel, les procédures, le produit, les différents processus et les locaux pour garantir la qualité du produit et une sécurité constante.

Dix principes sont encadrés par ce guide :

1. « Créer des procédures opérationnelles standard (POS)

2. Appliquer / mettre en œuvre les procédures opérationnelles standard et les instructions de travail
3. Documenter les procédures et les processus
4. Valider l'efficacité des POS
5. Concevoir et utiliser des systèmes de travail
6. Entretenir les systèmes, les installations et les équipements
7. Développer les compétences professionnelles des travailleurs
8. Prévenir la contamination par la propreté
9. Donner la priorité à la qualité et l'intégrer dans le flux de travail
10. Effectuer régulièrement des audits BPF » (7)

2.3 Les différences entre la nouvelle Annexe 1 et l'ancienne version

La révision de l'Annexe 1 « Fabrication de médicaments stériles » a été publiée par la Commission européenne en août 2022 « dans l'EudraLex – Volume 4 – Lignes directrices sur les bonnes pratiques de fabrication (BPF) » (5). La nouvelle révision de l'Annexe 1 des BPF est opposable depuis août 2023 et traduite dans le code de la santé publique depuis le 13 juin 2024. Ce texte réglementaire apporte désormais des précisions supplémentaires et est marqué par des différences majeures avec l'ancienne version.

Ce travail de révision mené par l'Inspector Working Group avec la participation de l'OMS, l'EMA et le Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme (PIC/S) a permis « une harmonisation des différentes réglementations mondiales » (8).

Cette Annexe 1, auparavant soumise à interprétation et imprécise sur certains thèmes, est désormais composée de 52 pages et 275 paragraphes contre 16 pages et 127 paragraphes pour

la version de 2008. Elle comprend une nouvelle structure avec plus de détails, des nouveaux chapitres, des nouveaux requis et un nouveau concept.

Cette nouvelle révision comprend une refonte de la structure avec l'introduction d'un glossaire avec 69 définitions et prend en compte différents changements (Tab 1).

Tableau I : Changements majeurs apportés par la révision de l'Annexe 1 des PBF

	Annexe 1 version 2008	Annexe 1 version 2022
Paragraphe / Pages	- 127 paragraphes et 16 pages	- 275 paragraphes et 52 pages
Sections	- N/A	- Ajout de deux sections : « Principe » et « Glossaire »
Sous-sections	- N/A	Ajout de sous sections : <ul style="list-style-type: none"> - Section « locaux » : Technologies barrières - Section « utilités » : Système d'eau, Vapeur utilisée comme agent de stérilisation directe, Gaz et systèmes de vide, Systèmes de chauffage et de refroidissement et systèmes hydrauliques - Section production et technologie spécifiques : Form Fill Seal, Lyophilisation, système clos et Single Use system
APS	<ul style="list-style-type: none"> - Pas de section dédiée - Nommé Media Fill test 	<ul style="list-style-type: none"> - Section 8 avec des sous-sections spécifiques avec des lignes directrices claires - Changement de dénomination : Aseptic process simulation ou APS
Technologie Barrières	- Isolateur seulement	<ul style="list-style-type: none"> - Promotion des technologies barrières (isolateurs et RABS) - Pas d'intervention direct en Grade A - Minimiser les risques aseptiques
Stérilisation	- 3 pages 27 paragraphes	- 6 pages et 47 paragraphes : mêmes thèmes que la version 2008 (stérilisation par la chaleur, par la chaleur humide ou sèche, par rayonnement, à l'oxyde d'éthylène) mais beaucoup plus développé
Filtration stérilisante	- PUPSIT : test d'intégrité vérifié avant utilisation et confirmé après utilisation	<ul style="list-style-type: none"> - Ajout de détails les requis pour la réduction de la biocharge, le process et la validation de la filtration stérilisante et les systèmes de filtration - PUPSIT : test d'intégrité réalisé avant utilisation et après stérilisation, ou une alternative se basant sur une analyse de risque
Classification et monitoring	<ul style="list-style-type: none"> - Classification : référence à l'ISO 14644-1 et un tableau des limites particulières - Monitoring : 1 tableau des limites de contamination microbienne 	<ul style="list-style-type: none"> - Qualification : référence à la série des standards de l'ISO 14644, et 3 tableaux (limites particulières et microbiennes , et requis pour la requalification des salles propres) - Monitoring : 2 tableaux (limites particulières et microbiennes) , basé sur une analyse de risque et fait partie de la CCS
CCS	- Non mentionnée	<ul style="list-style-type: none"> - Requis clés - Sections dédiées

Ces changements sont, par exemple, une nouvelle section sur les différentes technologies barrières, une section plus approfondie pour les utilités, une description des technologies de lyophilisation, de système fermé, de Blow Fill Seal (BFS), de Form Fill Seal, de Single Use System (SUS)... Avec un usage fortement recommandé des technologies barrières citées désormais 17 fois dans la révision alors que non mentionnés dans l'ancienne version de 2008. Ces technologies barrières comprennent les isolateurs et les RABS.

Cette révision apporte aussi un renforcement du Quality Risk Management (QRM) et du système de qualité pharmaceutique (PQS), avec l'obligation de la rédaction d'un document qui est la stratégie de contrôle de la contamination ou CCS. De plus, l'Aseptic Process Simulation (APS) remplace dorénavant le terme Média Fill Test (MFT) utilisé autrefois, et dont « un niveau de précision des requis est désormais plus élevé et s'applique à l'ensemble des opérations aseptiques, sans se limiter au remplissage » (8). Au niveau des tests d'intégrité, cette Annexe 1 indique désormais que le « Pre-Use Post Sterilization Integrity Testing » (PUPSIT) sera réalisé avant et après le process de filtration ce qui n'est pas encore une pratique courante chez tous les industriels. Concernant les SAS matériels et personnels, les SAS communs ne sont plus autorisés vers la classe B, une ségrégation doit être mise en place.

Enfin, cette révision prend en compte des changements dans les domaines comme le personnel, la production, la surveillance environnementale..., pour harmoniser « les principes de fabrication de médicaments stériles avec ceux de l'OMS et les normes de fabrication de médicaments stériles du PIC/S » (9).

2.4 Autres textes réglementaires

2.4.1 International Conference on Harmonization

La réglementation encadrant la fabrication du médicament a évolué pour tendre vers l'harmonisation internationale portée par l'ICH Q9 « Gestion du risque qualité » et l'ICH Q10 « Système qualité pharmaceutique ». Cela a permis l'introduction de grandes lignes directrices pour la maîtrise des risques qualité de la conception du médicament dirigé pour la protection des patients. L'analyse et le management des risques qualité s'inscrivent dans le cadre de la gestion des risques tant par les industriels que par les autorités réglementaires.

L'ICH Q10 a plusieurs objectifs comme assurer la réalisation du produit (développement et fabrication), établir et maintenir une phase de maîtrise, et faciliter l'amélioration continue tout au long du cycle de vie du médicament. Plusieurs moyens sont mis à disposition comme la gestion des connaissances sur le produit et la gestion des risques qualité associés aux produits comme définies dans l'ICH Q9.

2.4.2 International Organization for Standardization

Les normes ISO s'inscrivent dans le cadre de la normalisation. Ce sont un ensemble de normes reconnues mondialement par les industries avec pour objectif principal de permettre une harmonisation des pratiques en ce qui concerne la gestion, le développement de produits et les services.

Dans l'industrie pharmaceutique, différentes normes sont utilisées comme :

- des normes fondamentales,
- des normes relatives aux méthodes d'analyse, d'échantillonnage et d'essais,
- des normes d'organisation,
- des normes de recommandation,
- des normes relatives aux spécifications fixant les caractéristiques d'un produit

Une des normes incontournables d'organisation est l'ISO 9001 pour le management de la qualité, qui fournit « les critères d'un système de management de la qualité (SMQ) » (10). L'industrie pharmaceutique des médicaments stériles utilise aussi la norme ISO 14644 en lien avec les salles propres et environnements maîtrisés apparentés. Cette norme « spécifie des classes de propreté de l'air en termes de concentration en nombre de particules par volume d'air. Elle spécifie également la méthode normalisée d'essai afin de déterminer la classe de propreté, comprenant la sélection des points de prélèvement. » (11)

La norme ISO 14644 fournit « des moyens pour maîtriser la contamination de l'air et, le cas échéant, des surfaces à des niveaux appropriés pour les activités sensibles à la contamination » (11).

La réglementation possède donc une place importante dans la vie du médicament en encadrant et en fournissant des outils pour assurer la sécurité, l'efficacité et la qualité du médicament tout en assurant une protection des personnes qui participent à sa fabrication. Chaque entreprise pharmaceutique se doit de mettre en place une politique de qualité dans le but de garantir que les produits fabriqués présentent la qualité requise pour la sécurité des patients.

2.5 Contamination

2.5.1 Qu'est-ce que la contamination ?

L'application et le respect des BPF permettent de réduire le risque de contamination. Il en existe quatre types : les contaminations par matières indésirables ou particulaires, microbiennes, chimiques, et croisées.

L'environnement réglementaire du médicament a évolué dans le cadre de l'harmonisation internationale portée par l'ICH Q9 et l'ICH Q10. Cette évolution introduit une approche globale dans la maîtrise des risques qualité qui prend en compte la conception, la fabrication, et une application des règles de management dirigée pour la protection des patients. Enfin, l'analyse et la maîtrise des risques qualité s'inscrivent dans le cadre de la gestion des risques tant par les industriels que par les autorités.

Dans le cadre de la surveillance de la production des médicaments stériles, il existe des zones à atmosphère contrôlée qui permettent de maintenir un niveau de propreté dans les limites déterminées en ce qui concerne la contamination microbienne et particulaire. Ces limites sont adaptées à l'activité effectuée dans cette zone.

Tableau II : Nombre de particules par rapport à l'activité humaine

Types de mouvements	Estimation du nombre de particules > 0,3µm émises par minutes
Sans activités	200 000
Mouvement léger	500 000
Mouvement brutal	800 000
Secouer la tête	1 000 000
S'asseoir sur une chaise	2 500 000
Marcher calmement	5 000 000
Marcher vite	10 000 000
Courir	30 000 000

Les particules sont surveillées quotidiennement grâce à des contrôles. La prévention de la contamination est réalisée par un nettoyage mais aussi par la formation du personnel.

Cette contamination par des particules indésirables peut être engendrée par l'introduction de poussières, des fibres, squames de peau dans la zone considérée.

L'être humain émet en moyenne en respirant simplement « 10 à 10⁴ particules par litre d'air expiré. [...] Lors de la parole, un individu peut émettre de 1 à 5 000 particules par minute, d'une taille allant jusqu'à 60 µm. La toux génère 10³ à 10⁴ particules, de tailles comprises entre 0,5 et 30 µm. Un éternuement génère environ 10⁶ particules de 0,5 à 16 µm » (12).

Deux tailles de particules sont considérées dans le cadre de la production stérile selon l'Annexe 1 :

- 0,5 µm : Taille des particules classiquement émises par les machines de production
- 5 µm : Taille des particules susceptibles de transporter des germes viables

Au repos, les prélèvements sont effectués en l'absence du personnel, et 15 à 20 minutes après la fin de la production, ceci permettant de revenir à la valeur seuil.

En activité, les prélèvements sont effectués en conditions normales de production (exceptions dans les cas de manipulation de poudres, formation de nébulisât, ...).

2.5.1.1 La contamination microbienne

Les contaminations microbiennes peuvent provenir de bactéries, de levures ou de moisissures, invisibles à l'œil nu. Dans le domaine des produits stériles, toute contamination microbienne doit être complètement exclue. C'est pourquoi il existe des règles d'hygiène, d'habillement et des procédures de bionettoyage pour éviter la contamination microbienne.

L'importance de la maîtrise de la contamination est primordiale, car 1/10 000 particules présente dans l'air véhicule des microorganismes.

Tableau III : Causes possibles de contamination microbienne

Microorganismes	Origine possible Milieu préférentiel	Potentielle Cause Racine
Bacille Gram-	Eau Eau de nettoyage Milieu humide	<ul style="list-style-type: none"> - Biofilm dans un point d'utilisation (formulation, filtration, nettoyage en zone aseptique) - Fuite ou eau stagnante, mauvais séchage - Conception et entretien du système CIP
Bacille Gram + sporulé	Environnement Matières Matériels	<ul style="list-style-type: none"> - Problème de désinfection du matériel, des surfaces ou locaux - Contamination apportée par une activité de maintenance , calibration
Bactérie d'origine humaine	Contamination d'origine humaine	<ul style="list-style-type: none"> - Erreur de gestuelle aseptique (production , laboratoire) - Erreur lors de l'habillage aseptique - Défaut de la conception de la tenue stérile
Moisissure	Contamination aéroportée Environnement HVAC	<ul style="list-style-type: none"> - Zones de chantier proches de la zone aseptique - Détérioration mur, sol en zone aseptique - Mauvaise remise en conformité après travaux

Les contaminations microbiennes peuvent avoir différentes sources comme l'être humain, l'eau, le matériel. Il est donc primordial de mettre en œuvre différents moyens de prévention comme le contrôle des accès en zones classée, l'habillage, des règles encadrant la gestuelle, le nettoyage et la désinfection...

L'Homme est la principale source de contamination en industrie pharmaceutique et possède une flore bactérienne très riches. Les différentes flores et parties du corps humain possèdent une population variée de microorganismes :

- au niveau de la flore cutanée de l'homme : $10^2 - 10^6$ Unit Format Colony (UFC) /cm²
Staphylococcus, Propionibacterium,
- au niveau de la flore digestive Salive : $10^7 - 10^8$ UFC/ml Streptocoques,
- plaque dentaire : $10^9 - 10^{11}$ UFC/g Streptocoques,

- estomac voisin de 0,
- flore fécale anaérobie : 10^9 - 10^{11} UFC/g,
 - 10^9 - 10^{11} UFC/g Bacteroides,
 - 10^9 - 10^{11} UFC/g Bifidobacterium,
 - 10^5 - 10^7 UFC/g Clostridium,
- flore fécale aéro-anaérobie : 10^7 - 10^9 UFC/g,
 - 10^7 - 10^9 UFC/g Escherichia coli,
 - 10^5 - 10^8 UFC/g Entérocoques,
 - 10^6 - 10^8 UFC/g Lactobacillus,
 - 10^2 - 10^4 UFC/g Levures (Candida),
- la flore des voies respiratoires possède en abondance des streptocoques et des staphylocoques,
- et la flore des voies génitales : le vagin 10^9 UFC/ml Lactobacilles et l'urètre 10^3 UFC/ml Staphylocoques.

Différents moyens sont mis en place pour prévenir la contamination que peut amener un opérateur ou une personne entrant en zones à atmosphère contrôlée (ZAC).

2.5.1.2 La contamination chimique

Les contaminations chimiques sont une forme particulière de contamination indésirable. Il peut s'agir de reliquat de produit de nettoyage et de désinfection.

Pour pallier ce type de contamination, il est nécessaire de respecter, de qualifier et valider le bionettoyage, en prenant en compte les différents types de désinfectant et leurs compatibilités avec les matériaux sur lesquels ils seront utilisés.

2.5.1.3 La contamination croisée

La contamination croisée survient lors de la mise en contact indésirable d'une matière avec une autre lors des opérations de production. Celle-ci peut provenir d'un nettoyage défectueux ou par exemple d'une opération de vide de ligne mal effectuée, d'un mauvais système d'aération. Pour éviter ce type de contamination, il est important de respecter les règles d'hygiène et les procédures de nettoyage, et effectuer un contrôle de vide de ligne.

La contamination croisée peut induire différents risques comme :

- risque de rétention de résidus de matière active ou du produit « A » sur une zone en contact avec le produit « B »
- risque de transfert mécanique avec une contamination du produit via des équipements (gants contaminés, tenues ...)
- risque de transfert aéroporté avec une matière volatile présente dans l'air qui se dépose sur un autre produit ou un autre équipement de fabrication ou même un autre local

La contamination croisée est difficile à détecter et la non-détection d'une contamination croisée peut avoir un impact potentiel sur la santé du patient dû à l'obtention d'un médicament contaminé par un autre produit.

2.5.1.4 La contamination par matière indésirable

La contamination par matière indésirable est due à la présence d'une substance qui n'a rien à voir avec le produit fabriqué. Cela peut être par exemple des particules indésirables, des cheveux ou des insectes. Il est donc indispensable d'appliquer toutes les procédures destinées à éviter la contamination des produits. Sur le site de FAREVA Mirabel, il est appliqué le « pest control » qui est la lutte contre les nuisibles.

2.5.2 Maîtrise de la contamination du médicament ophtalmique multidoses

Un médicament ophtalmique multidoses, appelé aussi collyre, est un médicament stérile utilisé pour la voie oculaire. Lors de fabrication de ce médicament, il est important de maîtriser la contamination, car l'œil est un organe ultraperformant au fonctionnement complexe (13) qui est cependant aussi un organe fragile et source de différentes infections.

La spécificité de l'appellation multidoses concerne la conservation mais aussi le format du médicament qui est à utilisation multiple et qui contient la plupart du temps un conservateur. Différents paramètres sont à prendre en compte pour la formulation d'un médicament ophtalmique :

- la qualité des matières premières,
- la limpidité,
- l'absence de particule,
- le pH proche du liquide lacrymal qui est d'environ de 7,4,
- l'isotonicité comprise entre 236 et 446 mOsm/kg,
- la stabilité,
- et surtout stérilité du produit fini.

Pour obtenir un médicament stérile, la maîtrise de la contamination se déroule à différentes échelles de la fabrication du médicament ophtalmique, comme par exemples :

- au niveau de l'opérateur et de sa gestuelle
- au niveau de la conception, les SAS
- au niveau du flux du personnel et du matériel, ainsi que de la pression

2.5.2.1 L'Homme : formation, habillage et gestuelle aseptique

La section 7 « Personnel » de l'Annexe 1 des BPF indique qu'il est nécessaire pour pouvoir entrer en zone de production, que le personnel ait effectué une formation d'entrée du personnel en zone gradée qui est renouvelée à fréquence définie.

L'être humain porte des particules (poussières...) et les transporte via différents biais comme les vêtements, les chaussures, les cheveux, la barbe, la peau... Il émet des particules composées de microorganismes via sa flore commensale, ses émissions rhinopharyngées, la transpiration et le maquillage. C'est également une source de contamination croisée car c'est un vecteur possible de transmission de principe actif ou de produit.

Cette section 7 de l'Annexe 1 des BPF indique aussi qu'une « propreté et une hygiène personnelle de haut niveau sont essentielles » (2). Ainsi différentes actions peuvent être sollicitées afin de réduire le risque de contamination par l'homme, comme avec une douche quotidienne, le port quotidien de vêtements propres, l'hygiène buccale avec un brossage des dents 2 fois/jour, l'interdiction du maquillage et des bijoux. Cependant ces notions d'hygiène ne sont ni imposées ni vérifiées.

Toute personne autorisée à pénétrer en ZAC doit respecter des règles d'hygiène strictes. Toute personne souffrant d'une maladie ou de lésions ouvertes (par l'intermédiaire d'une visite médicale ou sur sa propre information) est susceptible d'entraîner un risque bactériologique pour les produits, doit le signaler impérativement à sa hiérarchie directe.

Cette dernière peut alors interdire à la personne d'entrer en ZAC jusqu'à son rétablissement.

2.5.2.2 Limiter la contamination humaine par l'habillement et la gestuelle

La tenue aseptique est une barrière et doit être combinée à un comportement et une gestuelle adaptée pour limiter la contamination en ZAC. Les vêtements et leur qualité sont appropriés pour le processus et la classification de la zone de travail. Ils doivent être portés de manière à protéger le produit de la contamination.

La vérification de la date de péremption et l'intégrité de l'emballage de la tenue aseptique avant utilisation est aussi primordiale.

Il est interdit d'introduire dans la ZAC du :

- maquillage, gel cheveux, laque, vernis à ongle, faux-ongles, faux cils
- nourriture / boissons
- bijoux, piercings, montre, sauf alliance lisse qui est tolérée
- vêtements civils, objets personnels

- médicaments

Il existe des procédures et des formations à l'habillage et pour entrer en ZAC qui détaillent la chronologie de l'habillage pour chaque composant de la tenue et les comportements à adopter.

En ce qui concerne la gestuelle en ZAC B, différentes règles s'appliquent :

- Pour une personne inactive :

L'opérateur doit être dans une position dans laquelle il émet le moins de particules possible : assis sans s'adosser. Il ne doit pas rester proche de la zone critique de remplissage et ne pas toucher son visage ou ses vêtements. Les conversations entre opérateurs doivent être limitées pour éviter l'émission de particules.

L'opérateur doit éviter de rire ou de bailler et il ne doit pas ramasser les objets tombés au sol.

Enfin il est important qu'il se désinfecte les gants fréquemment ou avant une opération à risque.

- Pour une personne active :

Il est important que l'opérateur reste calme, qu'il se déplace lentement et qu'il se désinfecte les gants et l'endroit touché dès qu'il touche du matériel.

Il n'est introduit dans la ZAC A/B que le strict nécessaire pour la réalisation des tâches.

Il faut éviter des aller-retours inutiles en plaçant le matériel nécessaire aux bons endroits.

Plusieurs mois de formation (environ 6 mois) et plus d'une centaine de procédures sont à connaître pour qu'un opérateur maîtrise une bonne gestuelle et un bon comportement en ZAC A/B.

2.5.2.3 Limiter la contamination externe par des SAS

Pour éviter la contamination externe par l'extérieur, il existe des barrières physiques, qui correspondent à des SAS, permettant de délimiter au minimum deux parties : une partie « sale » ou de préparation, et une partie « propre » d'habillage.

Un SAS est composé d'une barrière aéraulique qui assure la décontamination atmosphérique pour permettre l'entrée du personnel dans la zone de qualité supérieure. Cette barrière aéraulique composé de système de pression et de flux d'air permet la protection des ZAC (Figure 1).

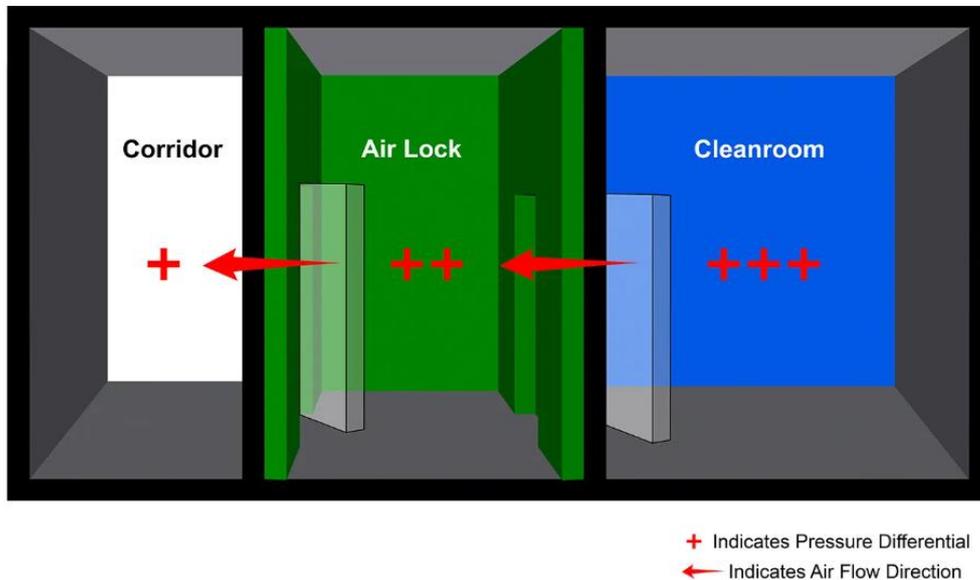


Figure 1 : SAS avec différentiel de pression (14)

Pour une utilisation conforme des SAS, il est important de respecter les indications des voyants lumineux de gestion des portes, situés au-dessus des portes pour éviter d'ouvrir deux portes en même temps et perturber le flux d'air et la pression. Tout flux de personnel ou de matériel n'est autorisé que si les voyants lumineux, situés à côté des portes, sont verts (porte opposée fermée). S'ils sont rouges (porte opposée ouverte), il faut attendre qu'ils passent au vert. Il conviendra donc dans chaque SAS de n'ouvrir qu'une seule porte à la fois. Les portes devront être correctement refermées pour maintenir la cascade de pression entre pièces.

Ne pas ouvrir les portes directement avec les mains, utiliser les poignées spécifiques pour ouvrir les portes (tirer) avec le bras plié ou pousser la porte dans la partie prévue à cet effet avec l'épaule ou le coude.

Plusieurs types de SAS existent avec un système de traitement de l'air :

- entrée / sortie personnel

- entrée / sortie matériel et matières premières où le matériel peut être emballé dans une double ou triple protection permettant ainsi la désinfection de la poche dans le SAS.

Il est aussi important de noter que ces flux matériels et personnels sont distincts.

2.5.2.4 Limiter la contamination externe par l'utilisation de pression différentielle

Pour limiter la contamination, le point 4.14 de l'Annexe 1 des BPF exigent pour les zones critiques un différentiel de pression de minimum 10 pascals (Pa) pour deux zones adjacentes de classe différentes. Les SAS utilisent généralement des cascades de pression avec un contrôle du flux d'air par le système Environmental Monitoring System (EMS) qui surveille le différentiel de pression (ou ΔP) entre deux SAS. Ce ΔP permet d'éviter que le flux contaminé ne rentre dans les ZAC ou que le confinement antibiotique soit respecté (Figure 2).

Pour les différentes zones, il existe soit une surpression soit une dépression. Dans le cas d'une zone en surpression, l'objectif est de protéger le produit. Le flux d'air est émis de l'intérieur vers l'extérieur. Cette surpression garantit que la contamination externe ne rentre pas dans la salle blanche. Dans le cas de zone en dépression, le but est de protéger le personnel et l'environnement. Le flux d'air est émis de l'extérieur vers l'intérieur, ce qui va permettre de confiner les matières premières actives ou dangereuses. Il faut savoir qu'aucune extraction de l'air n'est rejetée directement vers l'extérieur, l'air passe par un système de décontamination.

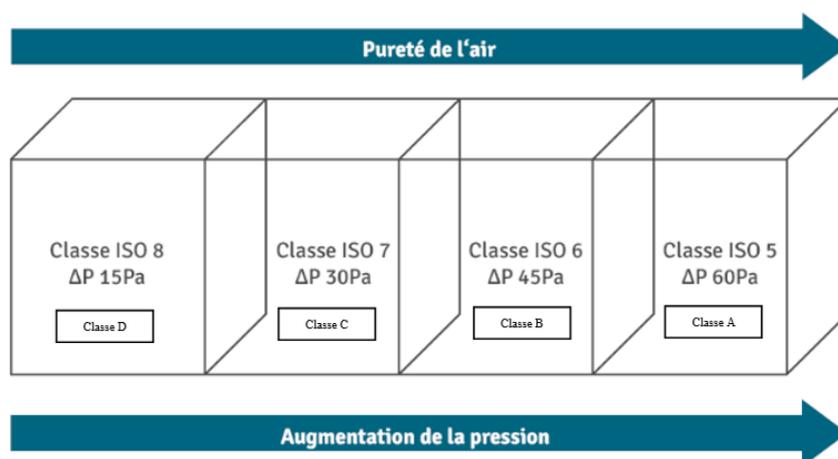


Figure 2 : Cascades de pression pour le maintien de la pureté de l'air (15)

2.5.2.5 Limiter la contamination par les eaux

Pour éviter la contamination venant de l'eau, les canalisations, les bondes de sol et les éviers doivent être exclus des zones de classe A ou B, car l'eau induit un risque de développement bactérien notamment par le genre *Pseudomonas*.

L'eau est une utilité très importante, pouvant intervenir à plusieurs étapes du procédé de fabrication (dans le produit, pour le nettoyage...). Il existe différentes qualités d'eau, comme l'eau osmosée, l'eau pour préparation injectable, l'eau purifiée... avec différentes exigences réglementaires et spécificités.

2.5.2.6 Contrôler la contamination par Monitoring

La maîtrise de la contamination de l'air et des surfaces est essentielle et se démontre au travers de contrôles ou monitoring à des niveaux appropriés pour les activités sensibles à la contamination. Ce monitoring n'est réalisé que dans les salles ou zones dont la concentration de particules doit être maîtrisée comme dans les ZAC. Cette concentration de particules se monitorise après construction et dans deux conditions : au repos ou en activité pour l'air et sur différentes surfaces comme les équipements, la salle ou sur le personnel.

Il existe différents types de contrôles pour la maîtrise de l'air selon la norme ISO 14644-3 encadrant les classes propres (Figure 3). Cette norme cite différents appareils avec différents essais comme :

- le contrôle du débit d'air grâce à un anémomètre
- la mesure de la pression différentielle de l'air avec un manomètre
- les essais de sédimentation de particules grâce à des géloses de sédimentation
- ...

L'Annexe 1 des BPF ne donne pas de lignes directrices sur le nombre de prélèvements à effectuer mais les BPF précisent « Ces emplacements doivent être définis sur la base d'une

analyse de risque documentée et une connaissance approfondie du processus et des opérations à effectuer dans cet espace. » (16)

Essais	Appareils selon ISO 14644-3:2005	Appareils selon ISO 14644-3:2019
Pression différentielle	Micromanomètre électronique ; manomètre à tube incliné ; manomètre mécanique de pression différentielle	Manomètre électronique, à tube incliné, mécanique de pression différentielle
Flux d'air	En conduit, tubes de Pitot et manomètre ; débitmètre à orifice déprimogène ; tubes Venturi Anémomètre thermique ; anémomètre tridimensionnel à ultrasons ; anémomètre à hélice ; balomètre	Pour le relevé de vitesses en conduit : ajout de l'anémomètre thermique Débit sous flux unidirectionnel : anémomètres thermiques, à hélice, à ultrasons, à différence de pressions Uniformité du flux : ajout des anémomètres thermiques, à hélice, à ultrasons, à différence de pressions
Direction et visualisation de l'écoulement d'air	Anémomètre thermique ; anémomètre tridimensionnel à ultrasons ; nébuliseur à ultrasons ; générateur à brouillard (eau désionisée/glycols/alcools)	Idem 2005 (sauf nébuliseur à ultrasons)
Essai de récupération	Compteur discret de particules avec générateur d'aérosol ; dispositif de dilution	Compteur discret de particules avec générateur d'aérosol ; dispositif de dilution et fluide aérosolisable
Température	Thermomètre en verre ; thermomètre ; dispositif mesurant la température par résistivité ; thermistance	Thermomètre à dilatation ; thermomètre électrique ; thermistance
Humidité	Hygromètre capacitif ; hygromètre à cheveux ; hygromètre à point de rosée ; psychromètre	Hygromètre capacitif ; hygromètre à point de rosée ; psychromètre
Recherches de fuite sur l'élément de filtration installé	Compteur à noyau de condensation (CNC) Ensemble générateur d'aérosol + photomètre ou générateur + compteur optique de particules	Idem mais suppression du CNC
Recherche de fuite de confinement	Générateur d'aérosols, + diluteur et compteur de particules ou photomètre d'aérosol	Générateur d'aérosols, fluides aérosolisables + diluteur et compteur de particules ou photomètre d'aérosol
Essais électrostatiques et essais de générateur d'ions	Voltmètre électrostatique ; ohmmètre à grande résistance ; moniteur à plaque chargée	Voltmètre électrostatique ; ohmmètre à grande résistance ; moniteur à plaque chargée
Sédimentation de particules	Plaque témoin ; microscope à loupe binoculaire (= microscope optique ou loupe binoculaire) ; photomètre / compteur de sédimentation ; compteur de particules superficielles	Plaque témoin ; dispositif d'examen de surface en couche ; photomètre/compteur ; compteur de particules superficielles ; dispositif de mesure de sédimentation de particules ; moniteur optique de sédimentation des particules
Séparation	/	Compteur de particules (LSAPC) ; générateur d'aérosol ; fluide aérosolisable ; système de dilution

Figure 3 : Liste essais et appareils selon la norme 14644-3 version 2005 et version 2019 (17)

2.5.3 Stratégie de contrôle de la contamination

Une des mises à jour majeure de la nouvelle Annexe 1 des BPF est l'obligation par chaque entreprise de mettre en place une stratégie de contrôle de la contamination (CCS : Contamination Control Strategy) microbiologique dans le but de démontrer la qualité des produits et empêcher la contamination particulière, microbiologique et pyrogène. C'est un nouveau document auditable par les autorités réglementaires.

Cette CCS permet d'introduire l'ensemble des mesures prises pour lutter contre les contaminations microbiologiques, pyrogènes et particulaires. Elle doit comprendre les différentes « installations afin de définir tous les points critiques de contrôle et d'évaluer l'efficacité de tous ces contrôles (conception, documentation technique et organisationnelle) et

l'efficacité des mesures de surveillance utilisées pour gérer les risques pour la qualité et la sécurité des médicaments » (16).

D'après l'Annexe 1 des BPF, la CCS doit contenir au moins les points suivants :

- i. « La conception de l'installation et des procédés, y compris la documentation associée
- ii. Les locaux et équipements
- iii. Le personnel
- iv. Les utilités
- v. Les contrôles des matières premières – Y compris les contrôles en cours de fabrication
- vi. Les contenants et les composants de fermeture
- vii. L'approbation des fournisseurs – tels que les fournisseurs de composants clés, la stérilisation des composants et des systèmes à usage unique (SUS) et les fournisseurs de services essentiels
- viii. La gestion des activités externalisées et la disponibilité ou la transmission d'informations critiques entre les parties impliquées, par exemple dans la stérilisation
- ix. La gestion des risques des procédés
- x. La validation des procédés
- xi. La validation des procédés de stérilisation
- xii. L'entretien préventif - entretien de l'équipement, des utilités et des locaux (entretien planifié et non planifié) selon une fréquence qui garantira qu'il n'y a pas de risque supplémentaire de contamination
- xiii. Le nettoyage et la désinfection

- xiv. Les systèmes de surveillance – y compris une évaluation de la faisabilité de l'introduction de méthodes alternatives scientifiquement éprouvées optimisant la détection de la contamination de l'environnement
- xv. Les mécanismes de prévention – analyse des tendances, investigation détaillée, détermination des causes principales, actions correctives et préventives (CAPA) et nécessité d'outils d'investigation complets
- xvi. L'amélioration continue basée sur les informations acquises de ce qui précède » (16)

3 Mise en place d'une nouvelle ligne de remplissage Multidoses sous système de barrière à accès restreint sur le site de FAREVA Mirabel

3.1 FAREVA Mirabel

FAREVA est un des leaders mondiaux de la sous-traitance industrielle notamment dans le domaine pharmaceutique. Cette holding familiale dirigée par Bernard FRAISSE, possède aujourd'hui 41 usines de production dans 13 pays différents et 16 pôles de recherche.

Le site de FAREVA Mirabel est situé sur la route de Marsat à Riom et appartenait auparavant aux Laboratoires MSD Chibret jusqu'au 16 janvier 2021. Ce site, construit en 1977 avec une superficie de 30 hectares, emploie aujourd'hui près de 390 personnes.

De plus, FAREVA Mirabel est spécialisé dans la fabrication et le conditionnement de produits pharmaceutiques stériles.

L'activité du site se divise en deux parties : la partie production et la partie conditionnement. L'activité de production est elle-même divisée en deux parties :

- Les produits injectables avec deux lignes de remplissage aseptique sous isolateurs : l'une, monoproduit (antibiotiques), l'autre, multiproduits (non antibiotiques). Ces deux lignes sont équipées de systèmes d'inspection visuelle automatique et semi-automatique.
- Les produits ophtalmiques : trois lignes fabriquant les produits au format Unit-Doses (UD) (technologie Blow-Fill-Seal) et une ligne de remplissage aseptique sous isolateurs Multidoses.

La partie packaging, quant à elle, comporte 3 lignes de conditionnement pour les produits ophtalmiques (1 ligne UD et 2 lignes Multidoses), ainsi que 5 lignes de packaging pour les flacons verre pour injectables (1 ligne au bâtiment 80 et 4 lignes au bâtiment 20) .

Le site comprend plusieurs parties concernant la production (Figure 4) :

- le bâtiment 15 pour l'étape de Dispensing
- le bâtiment 20 (Multidoses, UD et packaging) concerne la production et le conditionnement des collyres.
- le bâtiment 21 construit en 2022 avec deux nouvelles lignes de remplissage opérationnelles depuis 2023, pour la production de médicament ophtalmiques UD
- le bâtiment 80 regroupe les 2 lignes de production sous isolateurs pour trois produits injectables, des lyophilisateurs et une ligne de conditionnement.

Le projet va introduire sur le site, une nouvelle ligne de remplissage sous une nouvelle technologie barrière jamais utilisée auparavant au niveau du bâtiment 20. Le projet a été lancé en mai 2023 avec des lots de validation planifié pour le 2^{ème} trimestre 2025. Cette ligne permettra de produire des médicaments ophtalmiques sous forme de flacons multidoses.

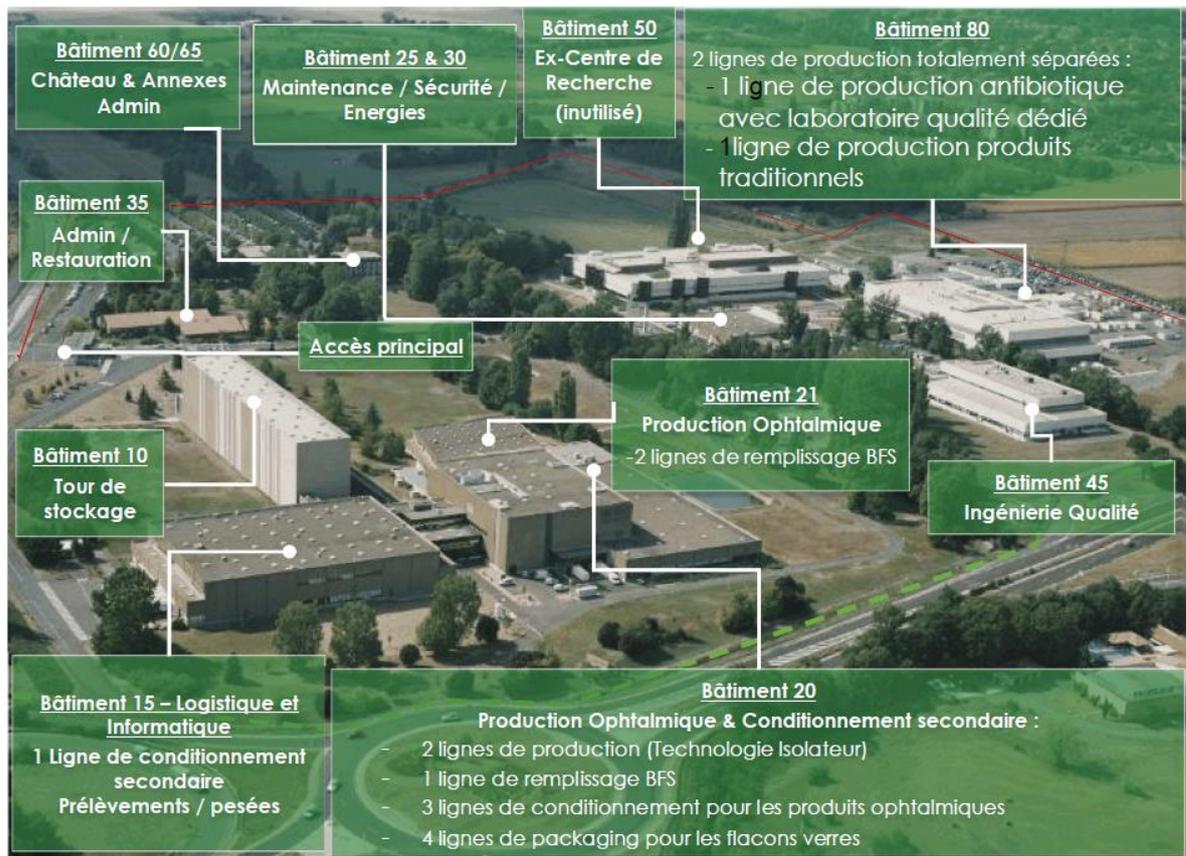


Figure 4 : Plan du site

3.2 Contexte

Le site FAREVA Mirabel possède donc plusieurs années d'expérience dans la production de médicaments stériles (antibiotiques, antifongiques, collyres Multidoses) sous isolateurs (classe A dans un environnement de classe C) et produits de type Unit-Dose BFS. Le projet d'introduction d'une nouvelle technologie barrière RABS constitue un changement significatif au niveau réglementaire (ex : BPF), documentaire, technique, opérationnel et organisationnel pour le site.

Différents changements impactent la zone de production : la zone existante, initialement classée C sur laquelle une ligne de production a été démantelée, sera modifiée pour être reclassifiée classe B minimum autour du RABS qui sera lui-même classifié ISO 5 (classe A). La conception des parois rigides du RABS autour de la ligne de remplissage devra démontrer le respect d'un flux unidirectionnel et d'une classification particulière et microbiologique conforme à une

classe ISO 5 (classe A) en activité et au repos selon l'ISO 14644 et l'Annexe 1. Des flux personnel et matériel dédiés à cette zone doivent également être mis en place.

Selon l'Annexe 1, la conception du RABS et l'intégration des équipements au sein du RABS devraient permettre de réaliser le maximum d'interventions portes fermées.

Le personnel se changera au niveau des nouveaux SAS qui leur sont destinés allant de la classe D, C puis B et l'accès du matériel se réalisera soit par le SAS entrée matériel allant de la classe D ; C puis B, soit par le tunnel Ultraviolet C (UV-C) qui aboutit sur un SAS matériel de classe B (Figure 5).

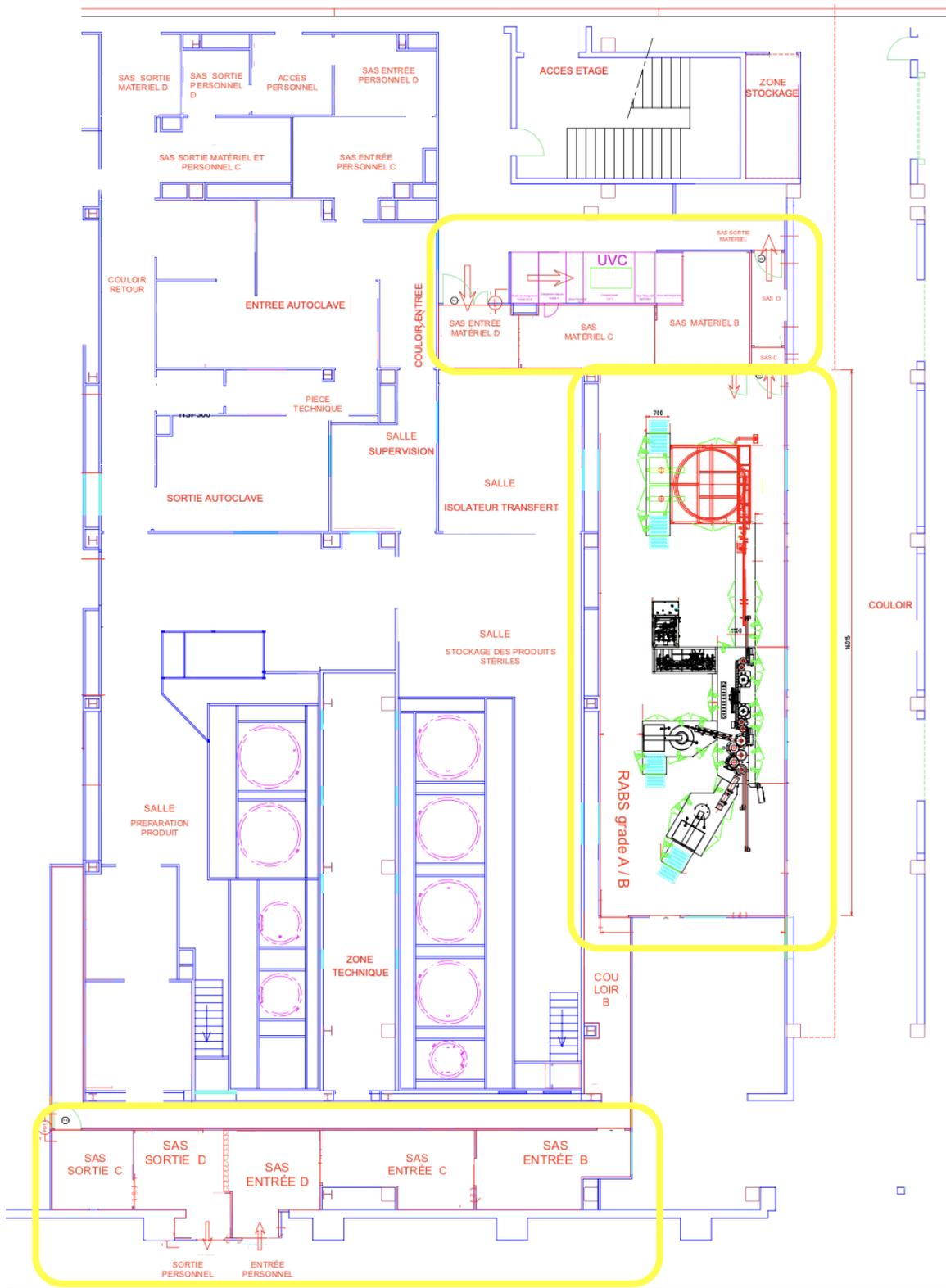


Figure 5 : Nouvelle zone de production au Bâtiment 20

3.3 Définitions et requis

Selon les GMP (2022), « la fabrication de tout médicament stérile exige une suppression des différents risques de contamination microbienne, particulière ou pyrogène du produit » (16). Cependant la principale source de contamination est humaine, notamment avec les opérations réalisées lors de la production.

Tout d'abord, il est important d'introduire les notions d'aseptie et de stérile pour la fabrication des médicaments stérile. Il existe deux types de médicaments stériles : le médicament dit « stériles » et les préparations aseptiques. L'appartenance à une de ces deux catégories est influencée par la façon de le fabriquer :

- la fabrication du médicament dit « stérile » débute par l'utilisation d'un récipient et d'un produit non stérile dans une ZAC de classe inférieure à la ZAC A. Intervient ensuite une phase terminale de stérilisation.
- les préparations aseptiques se déroulent dans une ZAC de classe A avec des récipients stériles et un produit stérile sans phase terminale de stérilisation.

Pour obtenir un médicament stérile, différentes technologies barrières existent et ont pour but premier « de réduire les interactions directes entre les sources de contamination et les processus aseptiques » (18) et garantir « aussi bien la qualité, l'efficacité et la protection des produits que la sécurité de l'opérateur » (19).

Les technologies barrières sont donc de plus en plus utilisées pour la répartition aseptique, et notamment les RABS qui « est un type de système barrière qui réduit ou élimine les interventions dans la zone critique » (20). Ces RABS « sont des enceintes à parois rigides, fournies avec des filtres à air de haute efficacité HEPA (*High Efficiency Particulate Air*) pour obtenir un volume d'air de classe ISO 5, avec tous les équipements de traitement d'air intégrés dans le système. » (19) (Figure 6).

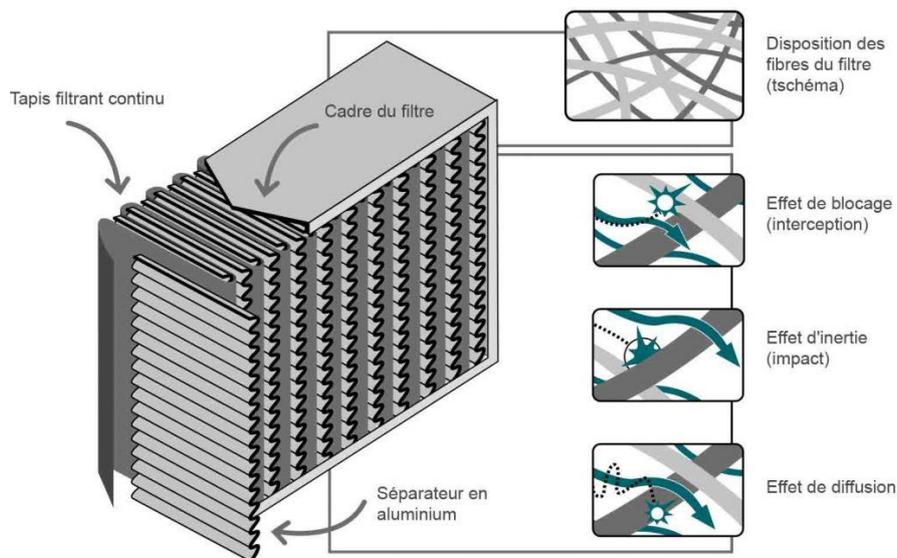


Figure 6 : Schéma d'un filtre HEPA (21)

3.3.1 Alignement de la nouvelle ligne de remplissage aux requis de l'Annexe 1 des Bonnes Pratiques de Fabrication

La réalisation d'une analyse des écarts (ou Gap Assessment) a permis de mettre en avant les différentes mises à jour apportées par la révision de l'Annexe 1 des BPF vis-à-vis des pratiques actuelles du site et ainsi garantir leur prise en compte dans la mise en œuvre de ce projet.

Pour la réalisation de cette évaluation des écarts avec la nouvelle Annexe 1, différents services en lien avec les thèmes de l'annexe ont été contactés, dont l'équipe production, l'équipe microbiologie, l'équipe projet, et l'équipe opérations techniques (pour le thème de la filtration, APS, l'aseptie...).

Un travail a été réalisé avec chacun des services concernés pour savoir si, pour le projet de la mise en place d'une nouvelle ligne de remplissage sous RABS, il existait des points de divergence avec l'Annexe 1 et dans ce cas les actions à mettre en place, les références ou documents existants sur site prouvant l'adéquation des pratiques ou les procédures, modes opératoires à mettre à jour.

Un tableau a été créé comme outil de travail reprenant les éléments apportés par les différents services autour de ce projet d'évaluation des écarts avec l'Annexe 1 (Tab. IV).

Cet outil a permis d’avoir une vision globale des points de l’Annexe 1 et leurs statuts par rapport à la mise en place du projet, le service concerné, et les actions à mettre en place pour être en tout point conforme avec l’Annexe 1.

Tableau IV : Outil de travail pour le Gap Assessment entre le projet et la nouvelle Annexe 1 des BPF- Exemple du point 4.36 des BPF

EU Annex 1 2022 - Manufacture of Sterile Medicinal Products Assessment for New Multidoses project	Service in charge	Completed			Reference	CAPA	Document to update / to create
		Yes	No	N/A			
4.36 Where fumigation or vapors disinfection (e.g. Vapor-phase Hydrogen Peroxide) of cleanrooms and associated surfaces are used, the effectiveness of any fumigation agent and dispersion system should be understood and validated.	Asepsis		X		N/A	Validation of airborne surfaces disinfection (ASD)	Protocol of ASD qualification to create

Les infrastructures et la ligne de remplissage n’étant pas encore mises en place, certains points de l’Annexe 1 doivent être pris en compte dans le projet dès la définition des besoins pour ces nouveaux équipements et zones associées.

Par exemple les requis en termes de particules viables ou non viables ont été mis à jour dans l’Annexe 1 pour le monitoring des différents types de ZAC et la qualification des salles blanches et des équipements d'air pur. Les particules viables concernent les particules possédant au moins un microorganisme et les particules non viables sont des particules ne contenant pas de microorganisme mais pouvant servir de transport aux particules viables. Ce sont les deux types de particules présentes en ZAC et qu’il faut surveiller. Cette mise à jour concernant les particules a donc été pris en compte par une adaptation de la documentation sur le site de FAREVA Mirabel pour donner suite au Gap Assessment.

Une modification de la limite particulaire des classes A et B a été apportée dans la nouvelle Section 4 « Locaux : Qualification des salles blanches et des équipements d'air pur » de la

nouvelle Annexe 1. Cette section 4 fait référence désormais à la série de normes ISO 14644 et non plus seulement qu'à la norme ISO 14644-1. Auparavant il existait une spécification pour les particules totales $\geq 5\mu\text{m}/\text{m}^3$ en classe A au repos et en activité de 20 particules et en classe B de 29 particules au repos. La mise à jour introduit aujourd'hui une mention « non spécifié » pour ces classes en activité ou au repos (Tab. V). Cette nouvelle mention précise qu'une classification incluant les particules de $5\mu\text{m}$ peut être introduite s'il est indiqué dans la CCS ou les tendances historiques.

Tableau V : Concentration maximale autorisée de particules totales pour la surveillance selon la nouvelle Annexe 1 des BPF et correspondance avec la norme ISO 14644-1

Classe	Nombres maximal autorisé de particules totales $\geq 0.5\mu\text{m}/\text{m}^3$		Nombres maximal autorisé de particules totales $\geq 5\mu\text{m}/\text{m}^3$	
	Au repos	En activité	Au repos	En activité
A	3520 <i>ISO 5</i>	3520 <i>ISO 5</i>	Non spécifié (a)	Non spécifié (a)
B	3520 <i>ISO 5</i>	352 000 <i>ISO 7</i>	Non spécifié (a)	2 930 <i>ISO 7</i>
C	352 000 <i>ISO 7</i>	3 520 000 <i>ISO 8</i>	2 930 <i>ISO 7</i>	29 300 <i>ISO 8</i>
D	3 520 000 <i>ISO 8</i>	Non prédéterminé (b)	29 300 <i>ISO 8</i>	Non prédéterminé (b)

(a) Une classification incluant des particules de $5\mu\text{m}$ peut être envisagée lorsque cela est indiqué par le CCS ou les tendances historiques.

(b) Pour la classe D, les limites en service ne sont pas prédéterminées. Le fabricant doit établir les limites de fonctionnement sur la base d'une évaluation des risques et des données de routine, le cas échéant.

La révision concernant la section 9 « Surveillance de l'environnement et des procédés » a aussi introduit des changements pour le monitoring des particules viables de la classe A. Il est indiqué « aucune croissance » avec la nouvelle révision, alors que l'ancienne version indiquait une limite de < 1 UFC (Tab. VI).

Tableau VI : Limites d'action maximales pour la contamination des particules viables de la nouvelle Annexe 1 des BPF (16)

Classe	Echantillon d'air UFC/ m ³	Boîtes de Pétri (Diamètre : 90mm) UFC/ 4heures	Géloses de contact (Diamètre : 55 mm) UFC/ plaque	Empreinte de gant (5 doigts) UFC/ gant
A	Aucune croissance			
B	10	5	5	5
C	100	50	25	Non défini
D	200	100	50	Non défini

Cette modification impacte la nouvelle ligne de remplissage sous RABS qui sera sous classe A dans une pièce de classe B. Cette configuration de classe de ZAC pour le RABS et sa pièce environnante est un requis de l'Annexe 1 des BPF.

Les opérateurs travaillant dans cette zone de classe A/B manipuleront aux travers d'« une séparation rigide entre la zone critique du procédé et la zone réservée aux opérateurs » (22). Les interventions se réalisent grâce à des gants montés sur une paroi et permettent donc d'avoir une barrière physique entre l'opérateur et la ligne de remplissage qui sera donc classée A.

Le RABS qui « est une évolution de la salle blanche traditionnelle » (22), contribue à améliorer le niveau d'assurance de stérilité (NAS) et permet de fournir la garantie de « l'absence de contamination microbiologique aux étapes critiques des procédés. » (23)

3.3.2 Les différents types de système de barrière à accès restreint

3.3.2.1 Choix du type de système de barrière à accès restreint pour le projet

Les technologies barrières sont mises en avant dans la nouvelle version de l'Annexe 1 pour la production de médicaments stériles. Il existe cependant différents types de RABS dans le domaine industriel qui se différencient par les types d'aération mais aussi les types d'ouverture en fonction de l'activité envisagée (Figure 7).

Dans certains cas, les RABS peuvent offrir un niveau de qualité pour la production de médicament stérile proche des isolateurs. Le RABS est donc une alternative efficace procurant plus de souplesse en production.



Figure 7 : Exemple d'une ligne de remplissage aseptique avec RABS fermé passif (24)

Sur le site de FAREVA Mirabel, le type de RABS qui sera installé pour la nouvelle ligne de remplissage de produits ophtalmiques multidoses sera un RABS passif ouvert. Ce choix a été imposé par le client pour que le site de FAREVA Mirabel sous traitera les nouveaux médicaments ophtalmiques.

3.3.2.2 Système de barrière à accès restreint actifs

Tout d'abord les RABS actifs ont un équipement de traitement d'air autonome et des filtres HEPA intégrés dans la machine. Cet équipement de traitement d'air est composé de filtres qui vont permettre de garantir entre autres la classe A grâce à un flux laminaire. Les filtres HEPA intégrés dans cette centrale de traitement de l'air (CTA), de type H14, vont permettre de filtrer 99,995% des particules qui se trouvent dans l'air. Le flux dans ce type de technologie barrière doit être débordant pour maintenir lors d'ouvertures de porte, qui doivent rester exceptionnelles, que tout l'équipement reste sous le flux et ainsi maintenir la classe A.

Toutes les CTA ont le même principe (Figure 8):

- l'air mélangé de la salle rentre dans le système CTA (nommé aussi Air Handling Unit (AHU)) et passe au travers d'un pré filtre pour éliminer les particules grossières.
- la CTA possède une batterie chaude, un humidificateur et une batterie froide permettant de jouer le rôle d'échangeur de chaleur et permettre ainsi de contrôler et de réguler la température et l'humidité de la pièce.
- l'air passe ensuite par un ventilateur qui permet de faire circuler cet air.
- enfin l'air traverse le filtre à air principal de type HEPA permettant d'obtenir la qualité d'air requise à la zone classée.

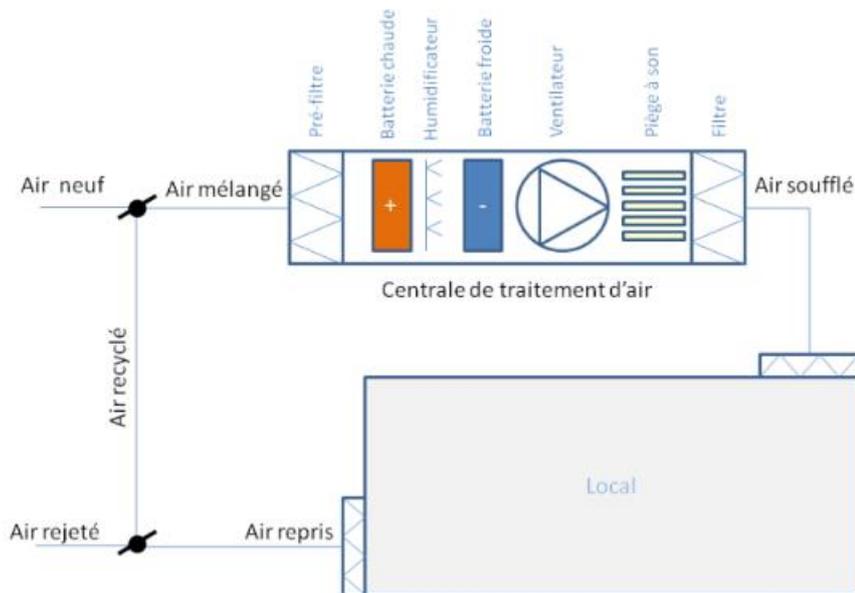


Figure 8 : Centrale de traitement d'air (25)

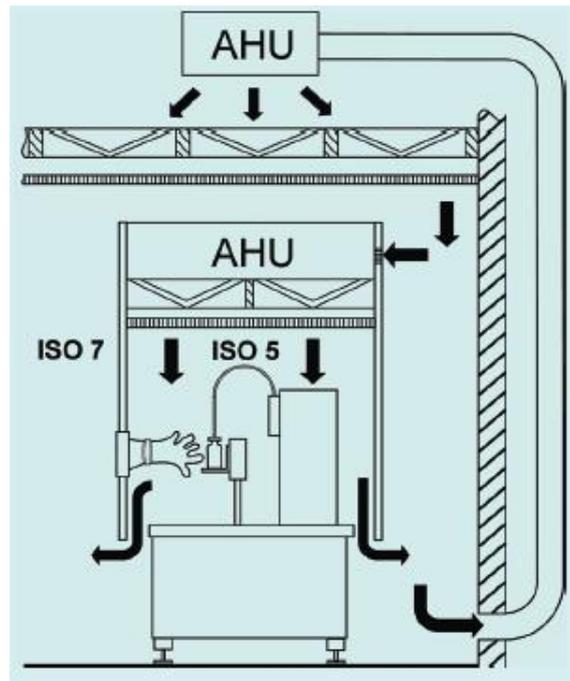


Figure 9 : RABS actif ouvert (24)

Les RABS actifs peuvent être ouverts ou fermés. La différence se situe au niveau de la reprise d'air, pour les RABS actifs ouverts (Figure 9), l'air ressort au niveau d'une ouverture basse qui permet une recirculation dans le système Heating Ventilation and Air Conditioning (HVAC) de la pièce. Pour les RABS actifs fermés (Figure 10), le système se présente sous forme d'enceinte qui sera close avec une circulation de l'air intégrée dans le système. C'est la technologie barrière qui se rapproche le plus d'un isolateur.

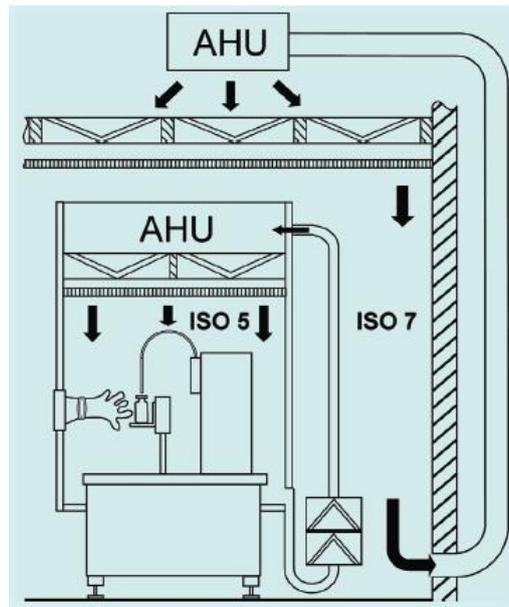


Figure 10 : RABS actif fermé (24)

3.3.2.3 Système de barrière à accès restreint passifs

En ce qui concerne les RABS passifs, cette technologie barrière utilise les centrales de traitement de l'air avec les filtres HEPA de la salle dans laquelle ils se situent. Avec cette configuration de RABS passif, il est indispensable d'avoir une CTA performante avec un flux unidirectionnel et un bon niveau de filtration.

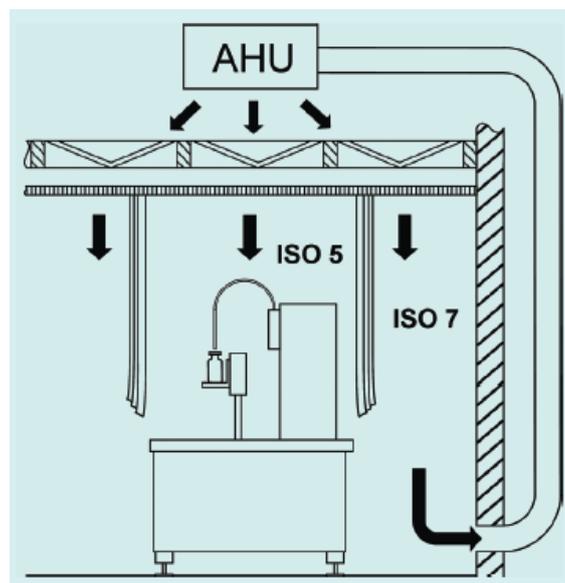


Figure 11 : RABS Passif ouvert (24)

Le RABS passif est aussi disponible sous forme ouvert ou fermé. Le RABS passif ouvert (Figure 11) se caractérise par l'air s'évacuant dans les zones de classe B entourant le RABS par la partie inférieure de la technologie barrière. Cet air repassera par la CTA pour recirculer dans la salle. Le RABS passif fermé (Figure 12) correspond à une enceinte scellée. L'air est repris au niveau d'un système de reprise de l'air de la salle et passe au niveau de préfiltre et au niveau de la CTA.

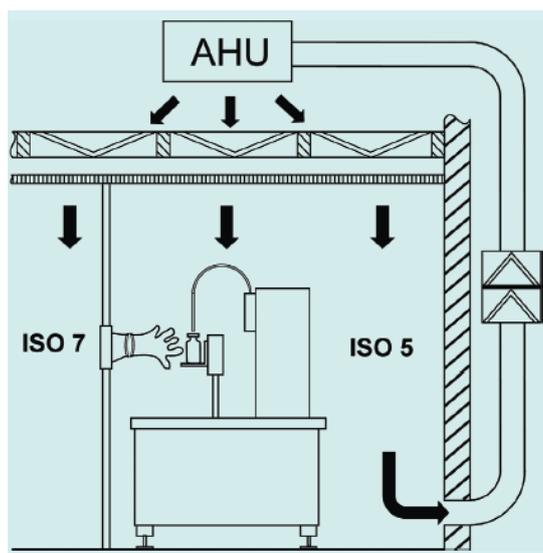


Figure 12 : RABS fermé passif (24)

3.3.2.4 Gestion des gants du système de barrière à accès restreint

Les gants, éléments essentiels, font partie intégrante de la fonction protectrice de cette technologie barrière. Ils permettent aux opérateurs de manipuler sans être au contact direct de la ligne de remplissage. En amont de la production, l'intégrité des gants doit être démontrée et des tests d'intégrité doivent être faits à une fréquence régulière pour la vérifier. Les gants des RABS présentent différentes caractéristiques comme une faible épaisseur allant de 0,4 à 0,6 mm, offrant une bonne souplesse pour les opérateurs qui sont en classe B et dont le port de gants est déjà obligatoire.

Les gants RABS utilisés sur cette nouvelle ligne multidoses seront en Ethylène Propylène Diène Monomère (EPDM) sans halogène et sans phtalate (Figure 13). Cette matière permet une très

bonne souplesse, dextérité et une longue durée de stockage. L'EPDM permet aussi une stabilité « pour un nombre presque illimité de cycles dans l'autoclave » (24).



Figure 13 : Exemple de Gant RABS en EPDM (26)

Ces gants doivent aussi être résistants aux agents désinfectants avec lesquels ils seront en contact quotidiennement.

Selon l'Annexe 1, les gants RABS doivent être stérilisés avant leur installation en début de campagne et bio-décontaminés périodiquement pendant la campagne de production, notamment avant/après intervention spécifiquement si l'intervention est effectuée porte ouverte. La méthode de décontamination intégrant nettoyage et bio-décontamination doit être validée pour démontrer le maintien des spécifications de classe A. Et lors des interventions porte fermée, le respect de la gestuelle aseptique reste la règle.

Un contrôle de l'intégrité des gants est essentiel pour éviter tout risque de contamination. Cette intégrité doit être vérifiée à des périodes définies telles que lors de toute intervention susceptible d'affecter l'intégrité du système ou au début et à la fin de chaque lot de production. Cependant compte tenu de la classification de l'environnement autour du RABS qui est de classe B, il apparaît difficile d'introduire un testeur d'intégrité de gant pour tester les gants en place, d'autant que les testeurs à pression positive requièrent généralement une extension complète des gants nécessitant une ouverture des portes. Par conséquent le test d'intégrité physique sera plutôt réalisé en fin de campagne en cas de démontage des gants.

D'après l'Annexe 1 des BPF, Cette fréquence de vérification de l'intégrité physique et doit être complétée par une inspection visuelle régulière des gants après chaque utilisation. L'inspection visuelle doit être réalisée par un personnel formé et habilité, l'habilitation consistant à démontrer que l'opérateur est bien capable de détecter des trous de différentes natures (trous vs fissures) et dimensions (1 à 3 mm) à différentes positions (bout de gant, paume, entre doigts ...) sur des jeux de gants percés/non percés dans les conditions de production (RABS portes fermées). Il sera aussi nécessaire d'adapter le temps d'inspection visuelle aux risques induits par le type d'intervention (difficulté de réalisation, localisation par rapport aux postes critiques).

Enfin un monitoring microbiologique des gants doit être réalisé, grâce à une méthode de prélèvement par gélose Countact®. Le prélèvement par gélose des bouts de doigts se fera en fin de campagne. Une campagne est un mode de production où l'on conserve le matériel qui n'a pas été en contact avec le produit pendant une durée et un nombre de lots déterminé.

3.3.2.5 Ouverture de portes sur un système de barrière à accès restreint

Le RABS est doté de portes à excellente visibilité avec un système d'interlockage pour permettre de garantir la sécurité du process.

Selon le guide de l'International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE) « Restricted Access Barrier Systems (RABS) for Aseptic Processing », les interventions avec ouverture des portes doivent rester rares et procédurées. La conception de l'équipement doit permettre dans un premier temps de réduire ou d'éliminer les interventions avec les portes ouvertes...

En cas d'ouverture de porte, il doit exister un flux débordant permettant de garantir le maintien d'une classe A sur la zone d'ouverture de la porte : le flux doit assurer que les gants exposés et le matériel ou consommables entrant sous le RABS restent protégés par la classe A pendant le temps d'ouverture de la porte. La gestuelle des opérateurs doit être adaptée et l'accès à cette zone est limité à l'opérateur en charge des manipulations aseptiques. Une liste procédurée doit définir et répertorier toutes les interventions avec ouvertures de portes. Pour garantir un environnement de grade A dans le RABS, une traçabilité documentaire/alarmes sur portes est effectuée pour enregistrer toute ouverture de porte. S'il se produit une intervention avec ouverture de porte non listée, cela peut conduire à un arrêt du lot et avec une décontamination

totale du RABS. Une décontamination doit se faire avec un sporicide sur les différentes parties non en contact produit après chaque ouverture de porte.

Lors de la qualification, des tests de fumée sont mis en place pour démontrer la protection de la zone critique pendant l'ouverture de portes. Enfin lors des APS, des simulations d'interventions avec portes ouvertes doivent être effectuées pour démontrer que le risque est maîtrisé et que les actions mises en place permettent de garantir l'environnement de travail aseptique.

3.3.2.6 Avantages et limites

L'utilisation d'une technologie barrière comme le RABS permet d'apporter une flexibilité dans la production tout en diminuant les risques de contamination grâce à l'utilisation d'un système de gants. De plus, lorsque le procédé de fabrication est maîtrisé, le temps entre deux lots est réduit ce qui permet un gain de temps et une meilleure effectivité.

Néanmoins, il existe des points de vigilance qui sont la qualification à l'habillage aseptique et la qualification à la gestuelle sous flux unidirectionnel pour entrer dans la zone de classe B et peuvent être contraignants. Lorsque les activités sous RABS s'effectuent avec les portes ouvertes, les gants sont à surveiller grâce à une mise en place de leurs gestions.

D'après l'Annexe 1 des BPF, un monitoring du personnel plus accru doit être réalisé dû à l'environnement de classe B avec une exigence plus contraignante notamment une gestion des points de contact avec la tenue, les portes et l'intérieur des gants. Et enfin, il est aussi important de maîtriser le bionettoyage manuel.

3.4 Médicaments ophtalmiques Multidoses

3.4.1 Produits fabriqués sur la nouvelle ligne de remplissage

Le médicament ophtalmique multidoses stérile introduit sur le site de FAREVA Mirabel dans le cadre du nouveau projet sera composé de trois parties qui sont : un compte-goutte, appelé dropper sur le site, un bouchon nommé cap et d'un flacon en plastique opaque (Figure 14).

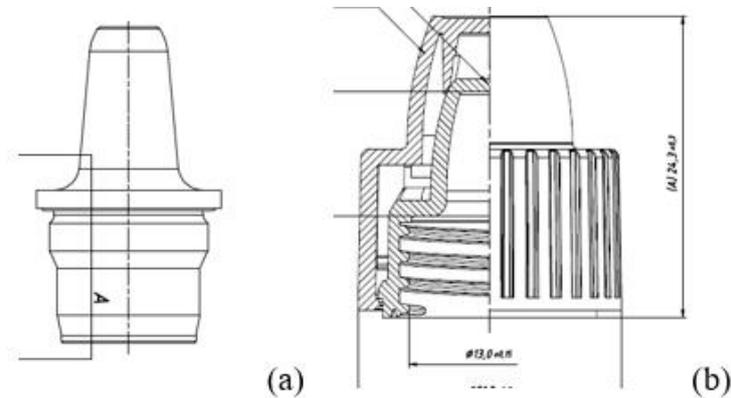


Figure 14 : Dropper / compte-goutte (a) Cap / bouchon (b)

Les différents types de produits seront sous forme de flacons multidoses de deux formats 8mL et 15mL.

Les nouveaux produits introduits sur le site sont des médicaments ophtalmiques topiques d'une même gamme et qui peuvent être indiqués dans le cadre :

- de la rougeur et de l'irritation oculaire
- de la fatigue oculaire
- de la sécheresse oculaire
- des larmoiements
- des allergies oculaires

Les rougeurs et l'irritation oculaire peuvent avoir différentes causes comme la pollution, le travail sur écran, la fatigue visuelle... Et les larmoiements peuvent être causés par les allergies ou la sécheresse oculaire. Les produits ophtalmiques vont permettre d'hydrater les yeux.

3.4.2 Mise en œuvre du procédé de production sur la ligne de remplissage

La ligne de remplissage du médicament ophtalmique est située en classe A sous un flux laminaire et protégé par un RABS situé dans une salle de classe B.

Cette ligne (Figure 15) est composée :

- d'un système de chargement des flacons avec un bol,
- d'un système de convoyage,
- des aiguilles de remplissage,
- d'un système de chargement et mise en place des droppers (appelé aussi compte-goutte) avec un bol,
- d'un système de chargement et mise en place des caps avec un bol,
- et d'une partie process (ligne produit).

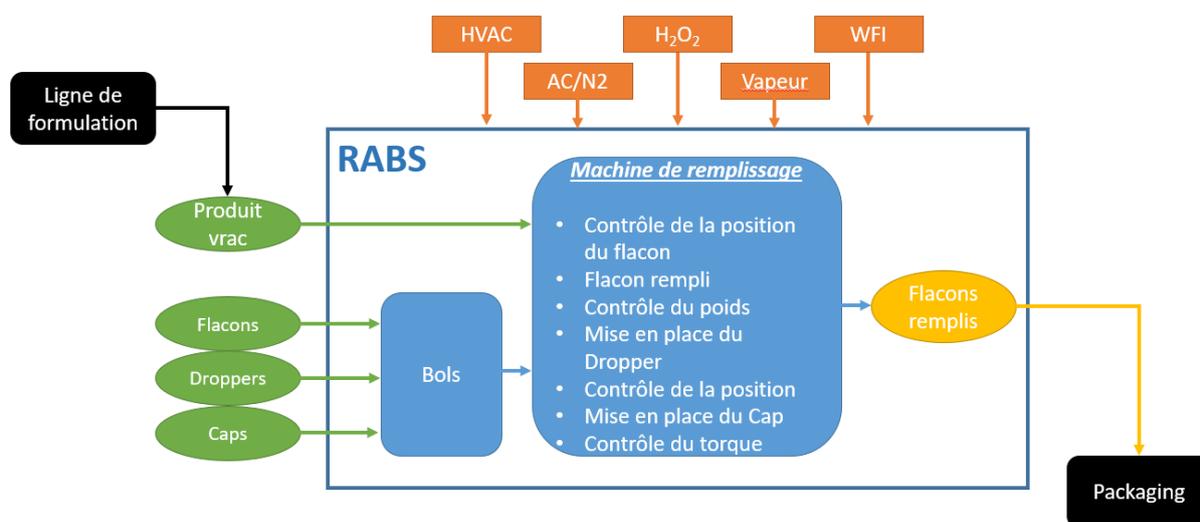


Figure 15 : Process de la ligne de remplissage

Différentes fonctions sont permises par cette nouvelle ligne de remplissage de produits ophtalmiques multidoses. Les différents bols reçoivent dans un premier temps les flacons, des compte-gouttes, appelés droppers sur le site, et des bouchons nommés caps. De plus la ligne de remplissage possède un système de caméra qui permet de contrôler la position des droppers

et des caps pour s'assurer qu'ils sont dans le bon sens. Par la suite, les flacons se déplacent grâce à un système de convoyage jusqu'au niveau des aiguilles de remplissage pour être remplis par le produit. Le produit est fabriqué dans la zone de préparation, puis est transféré vers la machine de remplissage par une ligne produit fixe en inox. La stérilité du produit est obtenue par filtration stérilisante.

Après l'étape de remplissage, deux balances permettent de contrôler le poids du flacon vide puis plein pour s'assurer du bon volume de remplissage obtenu. Ensuite les dropers sont insérés sur les flacons et un système de caméra permet de contrôler leur présence. Enfin le bouchon est vissé sur le flacon et un dernier contrôle par caméra permet de contrôler la bonne hauteur de l'ensemble. Des contrôles de couple d'ouverture (torque) et d'étanchéité seront réalisés hors ligne en cours de production afin de vérifier le bon déroulé du procédé et la conformité du produit.

4 Contrôle de la contamination

4.1 Maîtrise de la contamination à FAREVA Mirabel

4.1.1 Maîtrise de la contamination des zones classées de la nouvelle zone de remplissage Multidoses

La maîtrise de la contamination des zones classées sur le site de FAREVA Mirabel se base sur la mise en place de plusieurs moyens de prévention des différents types de contamination (Figure 16). Ces moyens prennent en compte la conception, le bionettoyage et la désinfection, l'habillage et la formation du personnel, les différents flux, et les différents monitorings et contrôles réalisés.

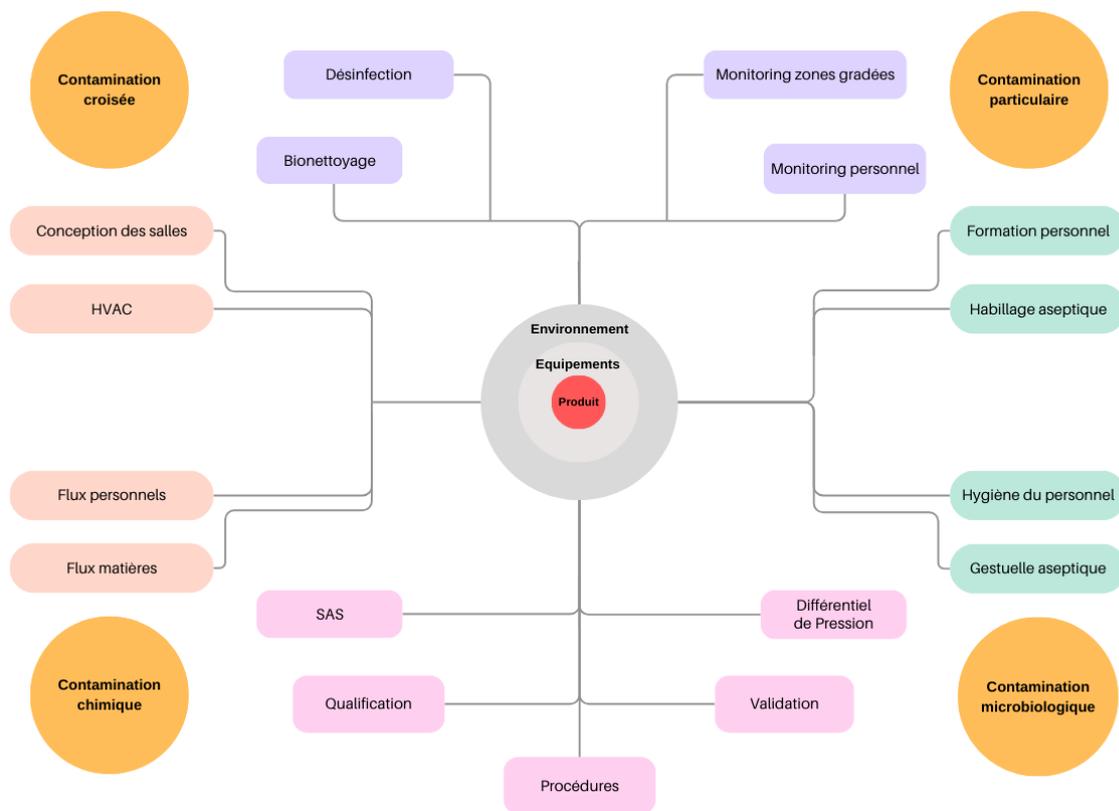


Figure 16 : Maîtrise du travail aseptique

4.1.1.1 Conception des zones

En ce qui concerne la conception des zones de production de classe A/B de la nouvelle ligne de remplissage sous RABS, les espaces de rétention et les endroits difficiles à nettoyer ou à désinfecter ont été évités. La conception a été un point important pour faciliter le nettoyage grâce à la mise en place des surfaces lisses, imperméables, avec des matériaux résistants aux désinfectants et des coins arrondies. Par exemple, sur site il a été décidé d'utiliser de l'inox dans la plupart des équipements et matériels pour sa résistance à la corrosion et sa facilité de nettoyage.

En zone classée, le strict nécessaire est présent en termes de mobilier, avec des ouvertures de portes automatiques, l'utilisation d'interphones et l'absence de téléphone.

Pour maîtriser la contamination en zone classée, il est interdit d'amener du matériel ou des équipements qui peuvent relarguer des particules (bois, carton...).

Les ZAC en lien avec la nouvelle ligne de remplissage des produits multidoses stériles sont classées selon les qualités requises pour leur environnement. La classe A qui correspond à la ligne de remplissage dans le RABS, où sont réalisées des opérations à haut risque, tels que le remplissage, l'alimentation des bouchons via le bol vibrant, le convoyage des flacons ouverts. Le travail sous flux d'air laminaire au travers de gants RABS garantit les conditions requises pour ce type d'opérations. La classe B correspond à l'environnement immédiat autour du RABS de classe A, où se déroulent les opérations de remplissage aseptiques. Et enfin les classes C et D, qui sont les zones correspondant aux étapes moins critiques de la fabrication des médicaments stériles comme l'habillage du personnel, ou l'entrée et sortie du matériel et la pièce où se trouve le tunnel avec une technologie UV-C.

Pour empêcher l'introduction de particules d'entrer en zones aseptiques, la qualité de l'air est un enjeu majeur de l'industrie pharmaceutique. L'air est un des vecteurs de transport de particules. Il est donc important de le purifier et de le filtrer pour empêcher l'introduction de particules en zones de classe A/ B où se trouve le RABS à l'aide de filtres HEPA (H14) qui vont permettre de retenir 99,995% des particules > 0,1µm.

Il existe sur site d'autres catégories de filtres utilisés avec différentes efficacités (Figure 17):

- groupe M et F: filtres Moyens et Fins
- groupe E: filtres EPA (haute efficacité)
- groupe H: filtres HEPA (très haute efficacité)
- groupe U: filtres ULPA (ultra haute efficacité)

Particules Filtres	5 µm	3 µm	1 µm	0,5 µm	0,3 µm	0,1 µm
M5	85 %	65 %	10 %	5 %		
M6	90 %	85 %	45 %	25 %	20 %	15 %
F7	99 %	95 %	85 %	70 %	60 %	50 %
F8	99,90 %	99,50 %	98 %	90 %	80 %	70 %
E10			99 %	98 %	95 %	92 %
H13			99,99 % *	99,995 %	99,99 %	99,97 %
H14				99,9995 %	99,999 %	99,997 %
U15					99,9999 %	99,9997 %
U16					99,99999 %	99,99997 %

Figure 17 : Efficacité particulaire des filtres (27)

Le RABS passif où se trouve la ligne de remplissage est traversé par le flux d'air filtré de la ZAC avec un écoulement laminaire qui produit des filets d'air rectilignes, parallèles, de même vitesse et de même sens. Cet écoulement laminaire permet d'éviter la sédimentation des particules. De plus il existe un taux de brassage correspondant au nombre de fois en une heure où tout l'air contenu dans la salle est renouvelé et le taux de renouvellement qui est le temps requis pour renouveler le volume d'une salle avec de l'air neuf.

Lors de la qualification de la ZAC A et B, les tests de fumée seront utilisés pour démontrer que les flux d'air sont bien unidirectionnels. Enfin, les zones comme les couloirs classé D, menant à des ZAC C et par lesquelles passent du matériel pour les ZAC doivent être nettoyées et désinfectées sur la base d'une analyse de risque.

4.1.1.2 Formation et habillage du personnel à FAREVA Mirabel

Pour ce projet de mise en place d'une nouvelle ligne de remplissage Multidoses, un habillage spécifique à cette nouvelle ligne va être mis en place avec une tenue adaptée à chaque zone et

pour chaque classe pour pallier le problème de contamination avec une procédure concernant le bon comportement pour entrer en ZAC et travailler en zone classée.

Il est aussi important de déterminer dans la zone où se trouve la nouvelle ligne de remplissage, le nombre maximum de personnes présentes au moment des activités de production.

Sur le site, avant chaque entrée en ZAC, il faut un lavage simple des mains, poignets et avant-bras pendant 15 à 20 secondes en suivant un protocole détaillé, puis un lavage antiseptique avec une solution hydroalcoolique pendant 30 secondes à 1 minute des gants pour les décontaminer.

Pour entrer dans la nouvelle zone de remplissage de classe B, le personnel doit passer par une suite de SAS d'habillage avec des consignes spécifiques à chacune des classes en matière de tenue et de gestuelle. Chaque ZAC a donc un habillage spécifique.

La tenue spécifique pour accéder à la zone de remplissage est composée de :

- sous tenue
- tenue intégrale stérile (y compris les surbottes) avec masque oculaire stérile spécifique et deux paires de gants

L'opérateur commence par le vestiaire d'habillage pour entrer en zone de production où la tenue civile est changée en tenue blanche avec le port de lunettes de sécurité, une charlotte et un cache barbe au besoin (Figure 18) , un lavage des mains est réalisé et enfin le port de chaussures blanches dédiées en passant d'un sas à l'autre.



Figure 18 : Tenue blanche pour entrer dans le SAS personnel D

Puis pour entrer dans le premier SAS de classe D, les semelles des chaussures sont décontaminées, la tenue blanche et les lunettes de sécurité sont enlevées, le cache barbe et la charlotte sont jetés. L'opérateur doit enfiler une nouvelle charlotte et un nouveau cache barbe si besoin. Les mains et avant-bras sont lavés et les ongles sont brossés. Puis une paire de surchausses est enfilée pour passer au SAS C. Ensuite pour le deuxième SAS de classe C, il faut enfiler une sous tenue, et garder la charlotte et cache barbe (Figure 19).



Figure 19 : Sous tenue dans le SAS personnel C

Enfin pour l'accès au SAS de classe B, l'opérateur doit enfiler une paire de gants stériles d'habillage, enfiler la tenue de classe B stérile composée de surbottes, tenue et masque oculaire, enfiler par-dessus une autre paire de gants stériles de travail. Et le plus important est le contrôle visuel du bon port de la tenue dans un miroir permettant de s'assurer qu'il n'y a pas de partie de la peau qui n'est pas recouverte, que la tenue est bien fermée et que le masque oculaire soit bien positionné (Figure 20).



Figure 20 : Exemple de tenue pour entrer en zone de classe A/B sur le site de FAREVA Mirabel

Pour respecter la barrière entre le personnel, la ZAC et le matériel stérile, différents critères de la tenue sont à respecter. La tenue doit retenir les particules de la taille d'une bactérie, être ample pour limiter les frottements et la production de particules.

Les coutures doivent être vers l'intérieur, sans pli ni poche (accumulation de particules). La matière de la combinaison doit être en textile synthétique à fibres longues.

Il est important de noter que le coton relargue mille fois plus de particules de 0.3mm que le polyester. Et enfin cette tenue doit résister aux agents chimiques avec lesquels elle pourrait être en contact. La tenue intégrale et les gants doivent être changés chaque fois que l'opérateur sort de la zone aseptique et la quitte. En cas de défauts, de déchirures ou de contamination, le ou les articles concernés doivent être changés immédiatement.

4.1.1.3 Limiter la contamination par les eaux dans les zones de Classe A et B

Dans les nouvelles zones de remplissage de classe A ou B , toutes les contaminations pouvant venir de l'eau ont été évitées.

A la place, les opérateurs peuvent utiliser du gel hydroalcoolique ou de l'alcool avec un spectre d'activité : bactéricides et tuberculocides, plus ou moins virucides et faiblement fongicides pour la désinfection de leurs mains et des surfaces des saches matériel ou tenue. En tant que désinfectant l'alcool possède un mode d'action par altération des membranes et dénaturation des protéines.

Pour la conception des utilités de l'eau de la ZAC C ou D du site, des systèmes anti-retours pour éviter tout reflux ont été mis en place.

4.1.1.4 Limiter la contamination par l'entrée de matériel stérile en zone à atmosphère contrôlée A/B à FAREVA Mirabel

Dans la nouvelle zone de remplissage de classe A/B, le matériel est soit autoclavé, soit décontaminé par le tunnel UV-C avant d'entrer dans la zone de classe A/B. Ce tunnel UV-C sera utilisé pour permettre l'entrée du matériel dans la future zone de remplissage multidoses du bâtiment 20 sur le site de FAREVA Mirabel. Cet équipement est mis en place afin de garantir une décontamination automatisée des surfaces extérieures du matériel emballé ou non à rentrer en zone de production (classe A/B). Le tunnel acheminera le matériel depuis une pièce non classée ou depuis la pièce classe C jusqu'à la pièce classe B. Des rideaux à lamelles permettent de sécuriser l'opérateur et d'éviter les risques de blessures via le rayonnement des lampes.

4.1.1.5 Prévenir la contamination croisée, exemple du préparatoire Multidoses

La contamination croisée est un des sujets mis en avant dans la nouvelle Annexe 1. L'introduction de nouvelles matières au préparatoire non spécifiques à un produit a mené à la réalisation d'un travail sur la construction de la « stratégie » de maîtrise des risques de contamination croisée.

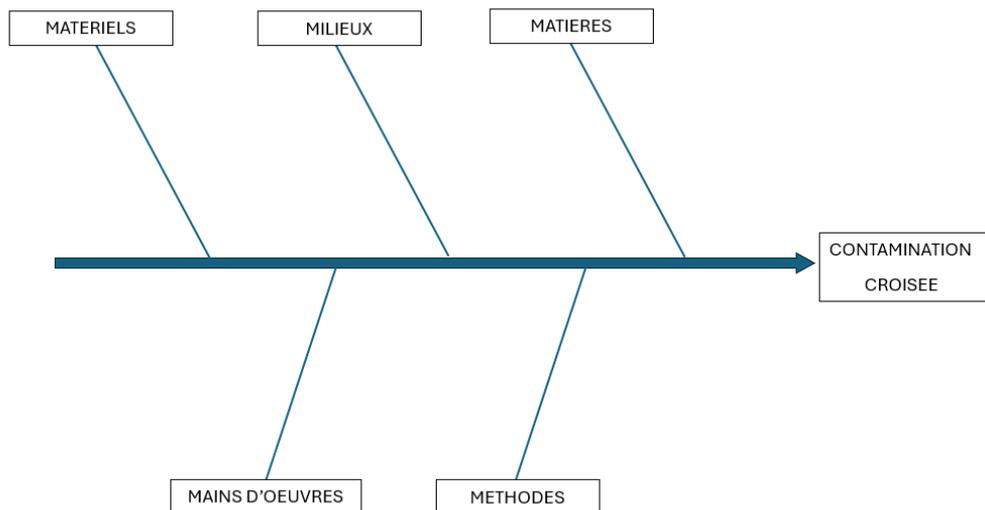


Figure 21 : Diagramme d'Ishikawa

Un diagramme d'Ishikawa ou 5M (Figure 21) a été réalisé pour obtenir une vue sur toutes les causes de contamination croisée possibles pouvant avoir un effet.

Ce diagramme se base sur 5 axes :

- milieu
 - gestion des filtres hydrophobes
 - traitement de l'air
 - Conception du préparatoire
 - Surfaces et environnements contaminés

- matière
 - matières premières (Principe actif , excipient)
 - quantité de chaque matière première
 - volatilité de la matière
 - viscosité
 - aspect de la matière : liquide, poudre, cristaux

- identification (étiquetage)
 - erreur de composant ou fournisseur
- matériel
 - système d'aspiration des poudres
 - cuves de préparation et dôme
 - cagoule de protection (et gestion)
 - petit matériel (stylos, dossier de lot...)
 - matériaux sales
- main d'œuvre
 - habillage du personnel
 - gestion des équipements de protection individuelle (EPI)
 - respect du flux
 - mise en œuvre de la matière
 - formation du personnel
- méthode
 - nettoyage (fréquences)
 - analyse de risques
 - méthode d'ajout des poudres
 - gestion des déchets
 - vide de ligne
 - vérification défailante , traçabilité
 - flux croisés

Différentes actions ont été instaurées pour prévenir la contamination croisée comme la mise à jour de la procédure de nettoyage du préparatoire du bâtiment 20 avec l'introduction des changements dus aux nouvelles matières (Tab. VII).

Tableau VII : Exemple de contrôles de prévention de la contamination croisée au préparatoire

DANGER	DOMMAGE	SITUATION DANGEREUSE	Contrôle de prévention
Présence poudre sur dôme de la cuve	Mélange de produit	Dôme de cuve mal nettoyé à la fin de préparation du lot précédent	<ul style="list-style-type: none"> - Nettoyage dôme et moteur agitateur après chaque lot et nettoyage mensuel - Vérification de l'état des cuves avant utilisation
Déversement des matières premières par le trou d'homme d'une cuve adjacente	Contamination des cuves et/ou locaux	Volatilité des poudres	<ul style="list-style-type: none"> - Aspirateurs à poudres - Fermeture des cuves autour lors du déversement - Espacement des cuves - Nettoyage mensuel
Intérieur des équipements contaminés par lot précédent	Mélange de produit	Cleaning In Place (CIP) non conforme	<ul style="list-style-type: none"> - Contrôle de la conformité des phases par les préparateurs - Vérification de nettoyage systématique et validation initiale du nettoyage
Relargage de poudre en zone de préparation par les filtres HVAC	Contamination des cuves de préparation	Filtres non conformes	<ul style="list-style-type: none"> - Aspirateurs à poudres - Système de filtration d'air fonctionne en permanence - Certification annuelle des filtres HEPA
Transfert de matière ou de produit	Contamination des équipements et/ou locaux	Utilisation de matériel de nettoyage par le prestataire non ou mal décontaminé	<ul style="list-style-type: none"> - La fréquence de nettoyage quotidienne assure la présence d'une prestation de nettoyage entre chaque lot préparé - Utilisation de consommables à usage unique et matériel de nettoyage dédié à la ZAC - Nettoyage du matériel avant chaque utilisation
Transfert de matière ou de produits lors de l'introduction en cuve	Contamination des équipements	Utilisation de cagoules non ou mal décontaminées après le lot précédent	<ul style="list-style-type: none"> - Cagoule décontaminée après chaque préparation
Incorporation matière autre que celle attendue	Mélange de produits	Plusieurs lots dispensés sont disponibles pour préparation	<ul style="list-style-type: none"> - Chaque matière est scannée avant introduction dans la cuve afin de contrôler la conformité versus le lot attendu - Seules les quantités de matière nécessaires à un lot sont présentes dans la ZAC de formulation
Contamination du matériel propre préparatoire après lavage	Contamination croisée	Présence de poudres volatiles lors de l'introduction des matières	<ul style="list-style-type: none"> - Le matériel propre est emballé - Aspirateur à poudre au-dessus de la cuve

Pour ce projet, le sujet de la contamination croisée a un lien étroit avec la sécurité des opérateurs. Au niveau hygiène sécurité environnement (HSE), certains requis demandent des mesures d'exposition sur matières Cancérogène, Mutagène et Reprotoxique (CMR) contenant du bore, ainsi que des mesures sur une journée de travail ou tout au long de la préparation grâce au port

de cassette d'exposition sur le(s) préparateur(s). Cette cassette d'exposition est un dispositif de mesure et de surveillance de l'air des locaux qui permettra de s'assurer que les opérateurs travaillent en sécurité et dans de bonnes conditions.

Des swabs, grâce à un écouvillon sur les équipements comme sur les dômes des cuves, ont été prévus pour permettre l'évaluation de la contamination croisée au préparatoire. Les dômes des cuves sont choisis pour réaliser ces swabs, car ils sont le plus près de l'entrée pour le versement des matières premières.

Une évaluation de chaque matière a été réalisée en prenant en compte de sa forme, sa volatilité, sa viscosité, son exposition journalière autorisée (Permitted Daily Exposure (PDE)), son statut CMR, sa nocivité pour la santé ou son activité à effet notoire pour permettre de mettre en place une bonne évaluation de la nettoyabilité.

La gestion des EPI comme la cagoule, la tenue ainsi que la fréquence de changement et le mode de décontamination, de nettoyage et de stockage, est un autre point à prendre en compte pour prévenir la contamination croisée et assurer la sécurité de l'opérateur.

Pour la prévention de la contamination croisée au préparatoire, il existe de plus un moyen de prévention collectif : le système d'aspiration des poudres (Figure 22). C'est un système d'aspiration sur le dessus des cuves de préparation.

Ce système d'aspiration des poudres est mis en route lors de l'ouverture du premier contenant de matière première et est éteint lors de la fin du nettoyage du dôme de la cuve de préparation. Le débit d'aspiration est un paramètre pouvant être contrôlé et ajusté.

Un entretien du système périodique par la calibration est réalisé et le filtre est changé à période définie par la maintenance. L'entretien de ce système d'aspiration des poudres, ainsi que le débit d'aspiration est un point à vérifier par rapport aux nouvelles matières des nouveaux produits.



Figure 22: Système d'aspiration des poudres démonté pour nettoyage

Enfin pour la prévention des risques de contamination croisée, une évaluation des pratiques de préparation a été réalisée en prenant en compte les méthodes de déversement des poudres, la gestion des déchets, la prise en compte des données de volatilité des poudres, le nettoyage des équipements et la fréquence, la liste du matériel présent sur la passerelle de préparation...

Les pratiques actuelles sont en effet à réévaluer selon le risque associé aux nouvelles matières. Une analyse de risque devra être mise à jour en prenant en compte les différents risques de contamination croisée et les moyens de prévention.

4.1.2 Le monitoring, les contrôles des surfaces et de l'air ambiant

Pour ce nouveau projet, le contrôle des particules dans l'air se réalisera dans le RABS grâce à des compteurs optiques de particules. Ces compteurs de particules permettront la détection et le comptage de particules en suspension grâce à un système laser (volume d'air défini en fonction de leur taille).

La surveillance de l'environnement dans les différents ZAC se réalisera en fonction d'un plan de monitoring pour la qualification et un plan de monitoring pour la routine qui s'appuie sur une analyse de risque. Cette analyse de risque se base sur les différents équipements, les interventions à risques et les points critiques.

Pour le plan de prélèvements de routine, le volume de prélèvement particulaire peut être différent de celui utilisé pour la qualification et le nombre de points de prélèvement peut aussi être réduit. Pour les ZAC de classe A où se trouvera la ligne de remplissage, la surveillance particulaire est effectuée en continu durant toute la durée du procédé grâce à des gélises de sédimentation et à des compteurs de particules (Figure 23). Pour la zone autour du RABS, le contrôle de l'air se fera par mesure de l'aérobiocontamination grâce à des bio collecteurs ou bio impacteurs qui impactent l'air directement sur un milieu gélosé, plus ou moins sélectif.



Figure 23: Différents types de Bio impacteur / Bio collecteur (28)

Le contrôle par monitoring des surfaces permet d'évaluer et de contrôler les points critiques pouvant avoir un impact sur la qualité microbiologique du process et du médicament. Le plan de prélèvement des surfaces se base aussi sur une analyse de risque afin de mettre en avant les points critiques à monitorer grâce à une évaluation de l'occurrence, de la sévérité et de la détectabilité du risque pour mettre en avant un plan de monitoring des surfaces dans le but de prévenir les contaminations et mettre en place des mesures de prévention et un plan de surveillance. Ces analyses de risques permettent de pallier les différentes limites aux prélèvements de surface, comme la faible surface investiguée et les types de contamination très variables d'une zone à une autre.

Pour monitorer les surfaces, différentes méthodes peuvent être utilisées. La méthode par écouvillonnage ou swabs (Figure 24) permet grâce à un écouvillon humidifié de prélever toutes les surfaces même les surfaces non planes (poignée de porte ...). A l'aide de mouvements de stries parallèles effectués horizontalement et verticalement tout en tournant l'écouvillon, l'échantillonnage est réalisé puis l'écouvillon est placé dans un volume de liquide nutritif et la

surface est nettoyée. L'échantillon est ensuite envoyé en incubation au laboratoire microbiologique du bâtiment 45.



Figure 24 : Technique swab avec un écouvillon (29)

La méthode par empreintes gélosées nécessite l'utilisation de gélose type contact qui est placée sur la surface plane à prélever (Figure 25). Ce type de gélose contact a un profil convexe qui permet l'étude d'une surface d'environ 20 cm².

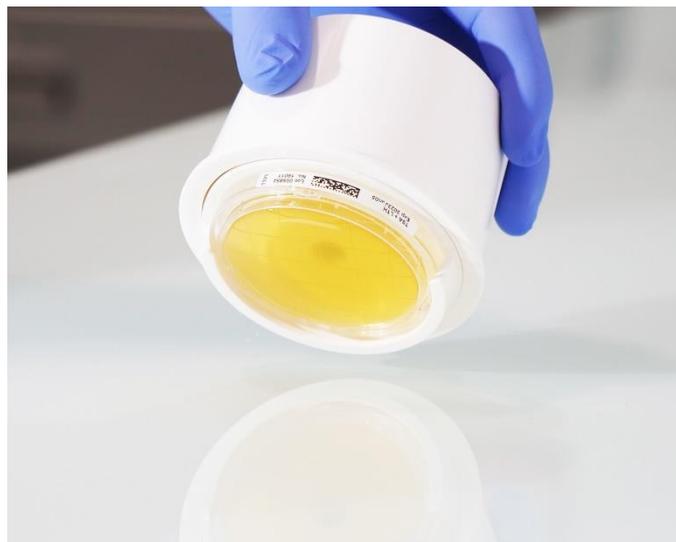


Figure 25 : Gélose Contact avec applicateur (30)

Pour réaliser un bon prélèvement avant et après l'activité, il est possible d'utiliser un applicateur contact pour appliquer une pression uniforme de 500g pendant 10 secondes ou 200g pendant 2 minutes. Comme pour l'écouvillonnage, la surface doit être nettoyée pour enlever les résidus gélosés. La gélose est envoyée ensuite au laboratoire de contrôle microbiologique pour incubation.

Enfin, la nouvelle ligne de remplissage se trouvant dans une zone de classe A/B, le monitoring du personnel à la sortie est obligatoire notamment sur les 5 doigts des gants grâce à une gélose et sur la tenue de l'opérateur. Ces géloses seront envoyées au laboratoire pour mise en incubation.

Les microorganismes prélevés seront stressés, la condition « biofilm » qui correspond à un amas hétérogène structuré de bactéries entouré d'une matrice extracellulaire, ainsi que la technique de prélèvement vont aussi influencer sur les résultats.

Les géloses pourront être à adapter en fonction du microorganisme recherché grâce aux différents milieux gélosés qui peuvent être sélectifs. Grâce aux résultats obtenus et leurs comparaisons, des seuils peuvent être définis, ainsi que le profil de la flore bactérienne de l'atelier.

4.2 Stratégie de contrôle de la contamination du système de barrière à accès restreint de la nouvelle ligne de remplissage ophtalmique

4.2.1 Contexte

Il existe sur le site de FAREVA Mirabel différents types de CCS : une CCS site globale et différentes CCS pour chaque technologie utilisée. Le projet de la mise en place de la ligne de remplissage sous RABS étant une nouvelle technologie barrière qui va être introduite sur le site, la rédaction de la CCS RABS doit être réalisée pour permettre une assurance du contrôle de la contamination de la production sous cette nouvelle ligne de remplissage.

Le document principal de la stratégie de contrôle de la contamination ou « CCS site » décrit la stratégie globale tandis que cette CCS spécifique RABS se concentre sur la stratégie appliquée aux procédés de fabrication sous ce type de technologie barrière.

Il est important de noter que seuls les détails relatifs aux produits et procédés couverts par cette CCS spécifique sont inclus dans la CCS spécifique au RABS.

Lors de la conception d'une CCS, il faut prendre en compte si le document est réalisé pour une nouvelle installation ou pour une installation déjà mise en place, et s'assurer de la compréhension du process. Pour la nouvelle installation du RABS avec donc peu de savoir-faire dans cette nouvelle technologie barrière, il est important de récolter un maximum d'informations pour comprendre le processus. La cartographie du process permettra de mettre en avant les points critiques de contamination possibles, ce qui mènera vers une évaluation des risques ou Quality Risk Assessment (QRA) du process et des dangers. Ces QRA permettront de mettre en place des actions correctives et préventives, ainsi que des contrôles, et d'identifier les différentes responsabilités.

Enfin, cette CCS reprendra la documentation pour la technique d'évaluation des risques de contamination résiduelle ainsi que sa gestion.

L'objectif de cette CCS RABS est donc de décrire les contrôles mis en place pour limiter les risques microbiens, pyrogènes ou particulaires afin de garantir la sécurité des patients. Cette stratégie spécifique de contrôle de la contamination détaille les contrôles effectués de la réception des matières premières et articles de conditionnement jusqu'à l'expédition des produits remplis sous RABS à l'atelier Multidoses du bâtiment 20.

La CCS fait partie du système qualité du site, elle est maintenue à jour tout au long du cycle de vie du site, du produit et des procédés. Cette stratégie est examinée et révisée périodiquement ou si nécessaire sur la base des évaluations des risques, des changes control, des déviations.

Ce document mentionne l'ensemble de la documentation du système qualité permettant de répondre à la CCS. La CCS site et les CCS spécifiques associées sont développées par une équipe pluridisciplinaire comprenant : la production, le pôle asepsie, le laboratoire de contrôle qualité et l'assurance qualité, afin de garantir à la fois une approche holistique et une connaissance approfondie des techniques et des processus.

La nouvelle Annexe 1 introduit la CCS pour renforcer le contrôle de la contamination dans la production de médicaments stériles en prenant en compte différents aspects de de la vie du médicament et tous les facteurs qui interviennent dans la conception : le personnel, les locaux, le nettoyage et la désinfection, les utilités...

Chaque section décrit les détails relatifs au site, au personnel, aux procédés, à l'équipement, aux matériaux, aux produits et aux articles de conditionnement primaires. La CCS décrit les contrôles généraux mais ceux-ci peuvent aussi être spécifiques à certaines parties de la fabrication des produits.

Un travail a été réalisé dans un premier temps pour créer une trame en anglais et en français de la CCS RABS intégrant tous les requis d'une CCS concernant les grandes catégories de contrôle comme le produit, le procédé de fabrication et l'environnement... Cette stratégie a été par la suite diffusée aux équipes concernées par le projet pour compléter et fournir les références des documents concernés (créés ou mis à jour).

4.2.2 Locaux, conception, équipement et personnel

4.2.2.1 Conception

La partie « conception » introduit une vue d'ensemble du bâtiment de production des médicaments ophtalmiques Multi Doses, avec une cartographie des classes de salle blanche, y compris la localisation de la technologie barrière RABS utilisée.

Cette cartographie permet de démontrer la manière de gérer le risque de contamination en ce qui concerne la classification, la conception et l'organisation des zones et des salles.

Le plan du bâtiment intégré à la CCS RABS détaille les différentes superficies par zone avec le type de classes, comme la zone de préparation, la zone de remplissage, les différents SAS matériels et personnels. Ce plan permet d'avoir une vue d'ensemble de l'approche de la classification environnementale, au repos et en fonctionnement, des locaux et des équipements comme technologie barrière de la ligne de remplissage.

D'autres schémas (Figure 26) sont introduits comme celui du RABS pour permettre une meilleure compréhension de cette technologie barrière.

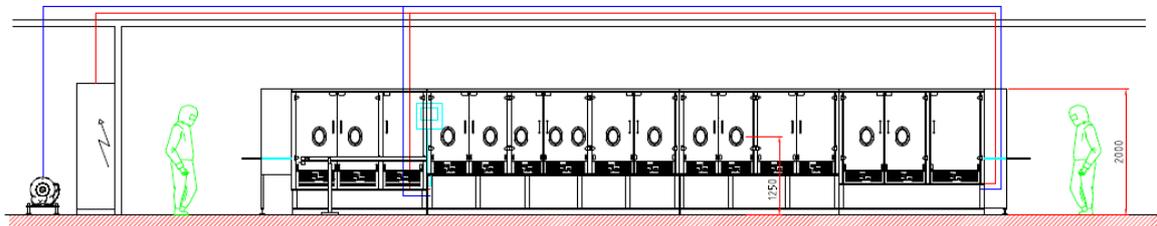


Figure 26 : Schéma du RABS passif Fareva Mirabel

Pour chaque procédé et produit ophtalmique couvert par cette CCS RABS, les aspects pertinents à prendre en compte sont les suivants :

- la qualification des locaux et de l'HVAC
- l'évaluations des risques
- la qualification initiale et la fréquence des vérifications périodiques

Ces documents prouvent que les systèmes HVAC, y compris les filtres HEPA et les cascades de pression, les vitesses d'air, les taux de renouvellement d'air, la pression différentielle, la température et le contrôle de l'humidité sont conçus pour assurer la classification des pièces et des zones.

4.2.2.2 Locaux

Dans la CCS RABS, il est prévu dans cette partie « Locaux » de donner un aperçu des locaux et des équipements utilisés comme technologies de barrière (Figure 27), au travers de plan ou de schéma, pour éviter, réduire ou atténuer le risque de contamination selon le type de produit fabriqué.

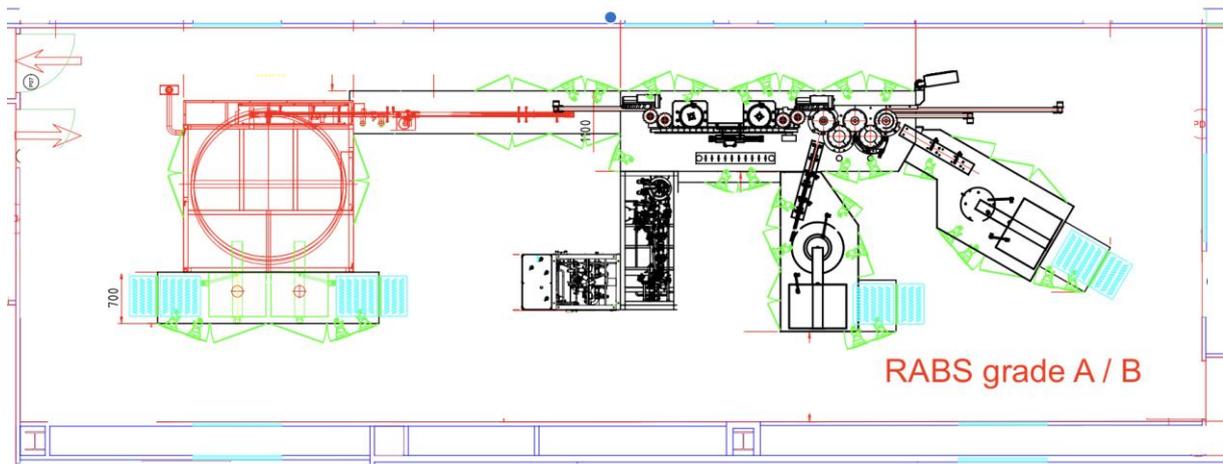


Figure 27 : Nouvelle zone de remplissage avec le RABS

Bien que ne faisant pas partie des éléments énumérés dans l'Annexe 1, il est possible de faire référence à la qualification et à sa documentation, car ces étapes constituent l'une des bases pour garantir la robustesse des processus et la manipulation de l'environnement des processus.

Cette section permet d'introduire la gestion des accès aux zones classées qui sont limitées et autorisées seulement après avoir suivi les formations requises. L'accès est surveillé grâce à l'utilisation d'un badge d'accès. Le nombre maximal de personnes présentes en ZAC simultanément est sous surveillance continue via le système informatique de gestion des accès. L'accès aux zones classées selon les ateliers est régi par des procédures qui sont citées dans cette CCS RABS, ainsi que les documents de qualification.

Enfin cette partie de la CCS RABS garantit la conformité des résultats obtenus dans le cadre du monitoring environnemental de la ZAC. Elle référence les procédures de contrôle microbiologique de l'air et des surfaces et la procédure de mesure de la classe d'empoussièrement des zones à atmosphère contrôlée qui fournit l'assurance que les contrôles d'entrée et de sortie des zones classifiées sont appropriés et maîtrisés.

4.2.2.3 Personnel

Cette partie de la CCS donne une vue d'ensemble du processus de formation, des règles d'habillage et de la gestion des connaissances du personnel impliqué directement ou indirectement dans la fabrication des produits stériles ou des produits à faible charge microbienne.

Différentes formations ont été créées et des documents ont été révisés pour les opérateurs travaillant sur cette ligne de remplissage utilisant le RABS. En ce qui concerne la formation initiale et la requalification périodique, la CCS RABS précise pour le personnel travaillant sur les processus et produits, les règles relatives aux exigences en matière de d'habillage aux différentes étapes des processus. Ces règles sont définies en fonction de la conception des zones de travail où se déroulent les activités, avec la description de l'emplacement du sas du personnel et la classification des pièces environnantes.

Le flux du personnel est aussi décrit dans cette partie de la CCS, avec la qualification des vêtements (stérilisation et nettoyage), ainsi que la stratégie pour les prélèvements d'habillage du personnel.

4.2.2.4 Équipements

Cette partie dans la CCS RABS définit cette technologie barrière en matière de fonctionnement. Un schéma du RABS et de la ligne de remplissage peut être introduit pour décrire l'utilisation de chaque partie et le parcours que suivent les différents articles de conditionnement primaire (flacons, droppers, et bouchons).

Est décrite aussi la gestion des équipements de production en comprenant les pratiques de nettoyage et de désinfection, incluant la décontamination et la stérilisation en place sur le site. Les interventions en cours de production peuvent induire une contamination et donc un impact critique sur les produits, une liste des différentes interventions portes ouvertes est donc référencée dans cette partie de la CCS.

La surveillance des gants du RABS par des inspections visuelles avant et après utilisation, ainsi que la fréquence de la réalisation des tests d'intégrité des gants sont des points majeurs repris

dans la CCS RABS. La durée de vie des gants dépend de la date d'installation et de la date de fabrication et a été évaluée selon des documents référencés dans ce paragraphe.

Les paramètres critiques de l'environnement de remplissage comme les particules et le flux d'air, ainsi que les valeurs cibles, valeurs d'alerte haute et basse, valeurs d'alarme haute et basse, temporisation, sont contrôlés par un système de surveillance continue depuis le début des opérations jusqu'à la fin du remplissage.

La qualification des équipements de production est aussi décrite. Il existe sur site un procédé de maîtrise des changements qui comprend une évaluation de l'impact sur l'état de qualification de l'équipement pouvant être requalifiés. L'atelier Multi Doses sous RABS est soumis à un plan de calibration et un plan de revalidation.

Cette section permet de démontrer que le RABS est conçu et validé pour obtenir et maintenir un environnement aseptique pour les opérations de production. L'ensemble de ces suivis permettent d'assurer le suivi et la maîtrise des équipements, des process et de l'asepsie des ateliers de production.

4.2.3 Flux et gestion du matériel

Cette partie de la CCS comprend les conditions de stockage du matériel après nettoyage dont l'emballage des pièces dans un sac autoclavable, le stockage des pièces qui doivent être stockées à sec, c'est-à-dire sans eau ni résidus visibles, et enregistrées sur un formulaire après chaque lavage.

Le matériel informatique dédié (tablettes, clavier numérique, etc.) est disponible et est décontaminé périodiquement à l'aide de lingette imbibé de Klercide Low Residue Peroxide ou en rotation avec de l'alcool IPA 70% selon une fréquence indiquée dans les documents référencés dans la CCS.

L'entrée du matériel se fera deux manières :

- Au travers du SAS matériel pour le matériel autoclavé sur site ou acheté « ready-to-use » stérile, double emballé
- Au travers du tunnel UV-C pour le matériel stérilisé emballé pour réduire la charge microbienne de la sache

Cette section indique, selon la documentation site, la manière dont le matériel est décontaminé et stérilisé ainsi que le flux des pièces avant de rentrer dans le RABS (Figure 28).

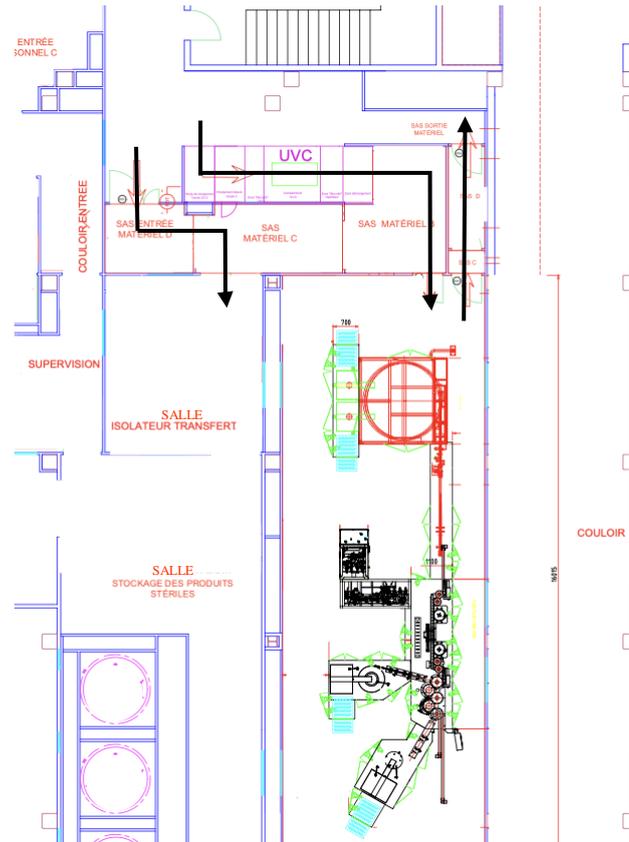


Figure 28 : Flux entrée et sortie matériel

4.2.4 Fabrication aseptique des produits

Cette section de la CCS RABS permet de mentionner et énumérer les produits qui seront élaborés sous RABS.

Les produits fabriqués de manière aseptique auront une description de leurs différentes étapes du procédé et la classe de la salle blanche où cette opération est effectuée, ainsi que tous les contrôles spécifiques, mesures et suivis mis en place.

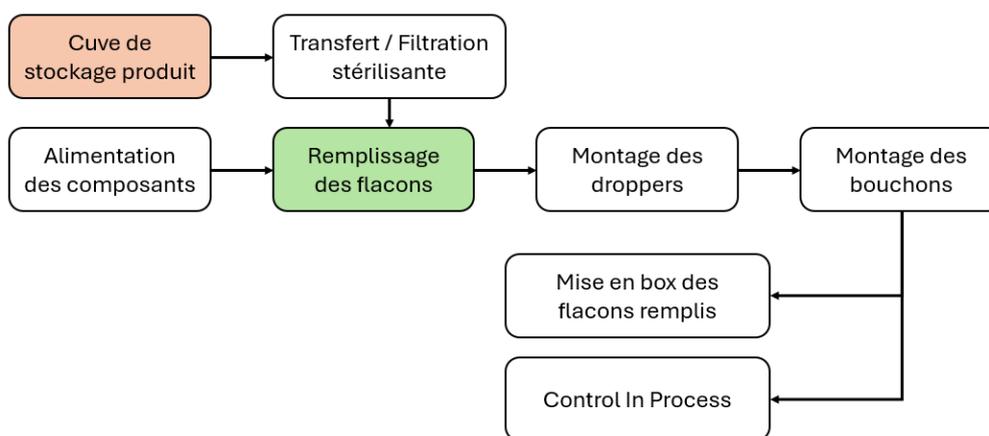


Figure 29 : Étapes de fabrication aseptique des produits

La description des étapes de fabrication (Figure 29) sous RABS comprend les équipements utilisés, les control in process ainsi que les moyens de contrôle et le type de décontamination et de stérilisation si applicable. Ces étapes débutent de la réception des matières premières à la dépose des dropers et au bouchage des flacons.

Cette partie relate les documentations concernant les tests de routine à faire en cours de fabrication et sur le produit final pour démontrer l'adéquation des contrôles pour les micro-organismes, les pyrogènes et les particules.

Parallèlement, la vérification continue du processus permet de contrôler pour chaque produit les paramètres à risque à une fréquence définie dans le plan de surveillance continue spécifique à chaque produit, conformément à la procédure de suivi continu des procédés. Une évaluation des performances de production est effectuée au moins une fois par an, dans le cadre de la revue annuelle des produits (APR).

4.2.5 Analyses de risque

Cette section documente les analyses de risques réalisées en lien avec cette technologie barrière. Des QRA par produit sont réalisés périodiquement afin d'identifier les risques de contamination microbienne et particulaire, de les évaluer, de les contrôler et de les éliminer ou les réduire jusqu'à un niveau acceptable.

Le QRA doit être appliqué afin d'évaluer et de maîtriser la qualité du produit et/ou les risques pour la sécurité du patient conformément aux exigences de l'autorité sanitaire et en accord avec les principes et outils décrits dans l'ICH Q9. Il est utilisé pour identifier et hiérarchiser les possibilités d'atténuation du risque, en cohérence avec les exigences réglementaires, et non comme outil permettant de décider de ne pas s'y conformer.

Pour cette analyse il est important :

- d'identifier les dangers et les dommages qui en découlent
- de proportionner les moyens de réduction du risque avec le niveau de criticité et la probabilité de survenue du risque

Sur le site de FAREVA Mirabel, la plupart des QRA (Figure 30) se basent sur le Process Hazard Analysis qui permet une évaluation des risques au stade primaire de la mise en place d'un système mais s'appliquant aussi tout au long de sa durée de vie. Cette technique permet d'identifier les risques, de les évaluer et de la classer et de le maîtriser.

Différents facteurs sont intégrés à cette analyse comme la gravité, l'occurrence et la détection.

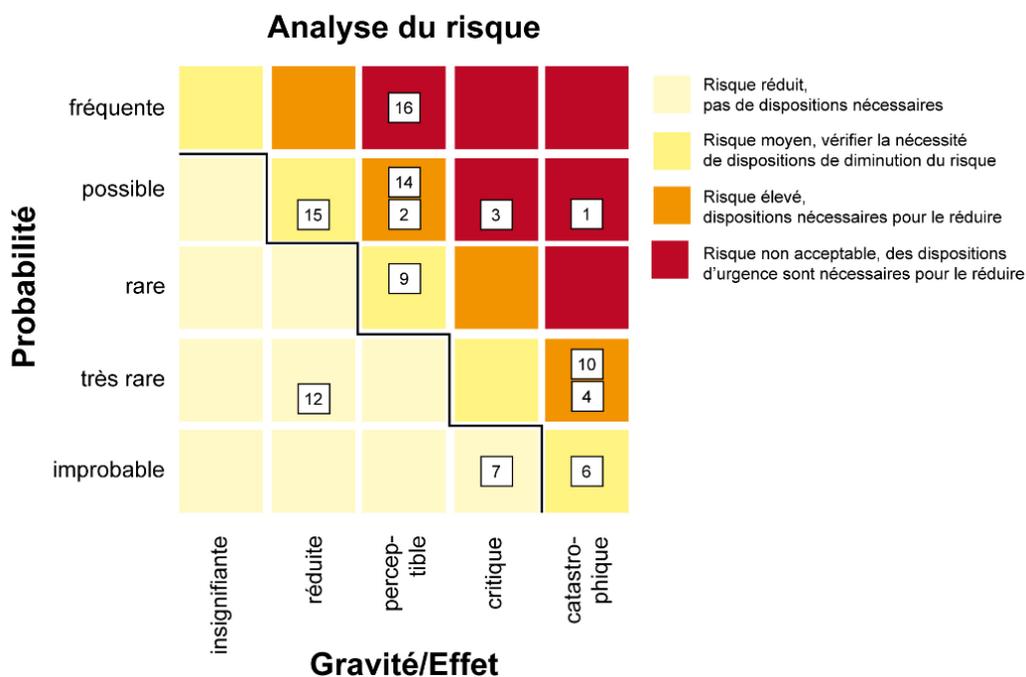


Figure 30 : Matrice d'analyse de risque (31)

La gravité du danger doit être évaluée sur la base du préjudice ou de l'effet du danger sur la qualité du produit et/ou la sécurité des patients, indépendamment de toute prévention et/ou de contrôle de détection en place.

La probabilité de survenue ou d'occurrence d'un danger doit être évaluée sur la base de données historiques ou par des données techniques d'expert en la matière. Lors de l'évaluation de la probabilité d'occurrence, la prise en compte des contrôles de prévention en cours comme la conception, les contrôles du système qualité et les contrôles de qualification est incluse. Enfin, la détectabilité, qui est la capacité à détecter un danger ou une cause associée, et doit être évaluée en utilisant les critères de notation de détection. Les contrôles qui servent à améliorer la détection peuvent également réduire la probabilité d'occurrence d'un dommage.

L'évaluation du risque compare le risque identifié et analysé à des critères de risque donnés.

Dans une évaluation efficace des risques, la fiabilité des données est importante car elle détermine la qualité des résultats.

Le résultat d'une évaluation des risques est soit une estimation quantitative du risque, soit une description qualitative d'une étendue du risque potentiel. Lorsque le risque est exprimé de façon quantitative, une cotation est employée. Autrement, le risque potentiel peut être exprimé à l'aide d'adjectifs qualitatifs comme « élevé », « moyen » ou « faible », qui sont définies, le plus précisément possible.

L'évaluation des risques est fondée sur des considérations qui incluent l'apport technique de spécialistes en la matière, de données, de l'expérience antérieure et/ou des connaissances robustes qui permettent de limiter les biais et la subjectivité.

4.2.6 Nettoyage et désinfection

Cette section prend en compte les pratiques de nettoyage et de désinfection en place sur le site, permettent d'éviter, de réduire, ou d'atténuer le risque de contamination selon le type de produit fabriqué. Le nettoyage et la désinfection (Figure 31) décrits s'appliquent essentiellement à l'équipement et aux salles blanches utilisés pour fabriquer des produits ainsi qu'aux procédés couverts par le RABS.



Figure 31 : Etapes de la désinfection

Les principaux points à inclure dans cette CCS sont les procédures et les références aux documents de nettoyage et de désinfection, ainsi qu'aux rapports de validation qui résument les techniques de contrôle de la contamination afin de minimiser les contaminations de surface et de personnel.

Sont énumérés et décrits en détail les produits comme les désinfectants, les équipements de nettoyage ou les techniques utilisés pour contrôler la contamination.

Cette partie de la CCS introduit la documentation relative au type de nettoyage et de désinfection : CIP, Sterilization In Place (SIP), la qualification et validation des produits de nettoyage et de désinfection tout en se concentrant sur les aspects microbiologiques.

4.2.6.1 Nettoyage de la ZAC

FAREVA Mirabel fait intervenir en ZAC un prestataire de bionettoyage pour les surfaces non liées aux équipements. Alors que les opérateurs de production s'occupent du nettoyage des équipements. Le périmètre d'intervention, ainsi que les rôles et responsabilités sont décrits dans les documents référencés dans cette partie de la CCS RABS.

Le nettoyage et la décontamination de la ZAC concernent les murs, les plafonds, les sols, les grilles de reprise d'air, ainsi que les meublants. La fréquence de nettoyage est déterminée selon

une analyse de risque qui indique s'il faut un nettoyage interlot, intercampagne, bimestriel ou semestriel. Cependant les zones de point de contact, c'est-à-dire les surfaces touchées par les gants des opérateurs doivent être décontaminées avant et après chaque utilisation, comme les poignées de porte (RABS) et de chariot, la tablette, le clavier, le téléphone...

Le nettoyage de la ZAC se réalise grâce à un balayage humide ou une lingette humide avec de l'eau stérile. Il se complète par une désinfection par un désinfectant sporicide et biocide à large spectre qui est le Surfanios Premium IP stérile PAE en rotation avec l'Anioxy Spore Twin. Les points de contact sont désinfectés avec de l'alcool IPA à 70% en rotation avec le Klercide sporicidal low peroxyde.

La formation du personnel chargé du nettoyage des ZAC est encadrée par les responsables du prestataire de service.

Les désinfectants stériles sont utilisés dans le RABS et dans la classe B (classe A/B) et des désinfectants non stériles pour le bio nettoyage des ZAC de classe C et D.

Tous les produits d'entretien utilisés sont validés grâce à des études d'efficacité des désinfectants sur les micro-organismes selon la norme EN 13697 (Antiseptiques et désinfectants chimiques - Essai quantitatif de surface non-poreuse pour l'évaluation de l'activité bactéricide et/ou fongicide des désinfectants chimiques) et par des études sur la rétention, la dilution, et sur la péremption des produits.

Cette CCS RABS référence aussi une procédure décrivant les types d'agents de désinfection et de détergence y compris les dates de péremption, les temps de contact et le calendrier de rotation des désinfectants et des détergents. L'Annexe 1 des BPF donne aussi des lignes directrices sur l'utilisation de sporicide en rotation avec les autres désinfectants pour prévenir les phénomènes de résistance des microorganismes.

Il existe deux types de désinfectants utilisés dans les zones classées :

- les désinfectants prêts à l'emploi « Ready to use »
- les désinfectants à diluer par les opérateurs, dont le mode de préparation de la dilution est donné par une procédure.

Les outils et les techniques utilisés pour le nettoyage et la désinfection sont décrits dans une procédure référencée dans la CCS.

Ces outils prennent en compte : des balais, des raclettes, des lingettes d'essuyage, des seaux, des chariots, des aspirateurs, ...

Les différentes techniques pour le bionettoyage sont :

- l'essuyage humide qui concerne les meubles et les surface de travail planes et non planes. Cet essuyage est réalisé avec la méthode godille (voir description ci-après) et manuellement avec des tissus humides ou de papiers à usage unique. Le tissu est remplacé à chaque changement de surface.
- le balayage humide concerne les sols, le plafond et les murs. Le balayage se réalise avec la méthode godille aussi grâce à un avec balai et un tissu d'essuyage imprégné d'une solution et changé régulièrement.
- l'aspiration concerne toutes les surfaces, même les surfaces rugueuses et peu accessibles, et vise les particules de diamètre $>100 \mu\text{m}$ (contaminants grossiers). L'entretien est indispensable pour l'aspirateur et ses accessoires.
- le raclage concerne les sols, les murs et les surfaces. Cette technique permet d'éliminer les eaux souillées avant ou après rinçage pour accélérer le séchage des sols. L'application de cette méthode s'effectue sur les zones non classées, en laverie, et en zones de fabrication « sales ». La raclette doit être propre, sèche et en bon état.

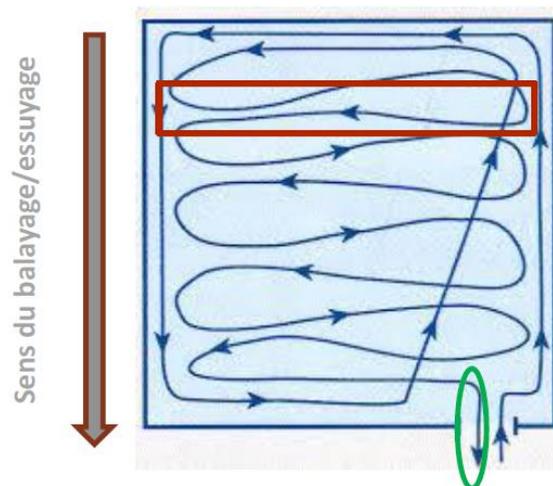


Figure 32 : Nettoyage avec méthode en godille

La méthode en godille (Figure 32) est une technique qui consiste à commencer par un détournage des bords de la pièce et revenir à l'entrée / sortie de la pièce en effectuant des S, sans jamais revenir sur les emplacements déjà nettoyés.

Le suivi des opérations de bio nettoyage est documenté sur des formulaires référencés dans la CCS RABS.

Annuellement, les désinfectants stériles font l'objet d'une analyse microbiologique. Les désinfectants utilisés au bâtiment Multidoses sont le Surfanios Premium IP stérile PAE, le Klercide sporicidal low peroxyde ou l'alcool IPA 70% et l'Anioxy Spore Twin. Un contrôle mensuel des opérations de bionettoyage en ZAC est effectué, et un audit approfondi peut être réalisé en fonction des résultats d'environnement ou pour les besoins d'une investigation.

A la fin de chaque prestation, les déchets sont évacués et les solutions prêtes à l'emploi ou préparées qui sont périmées sont détruites.

Le nettoyage après les travaux de maintenance et la mise en propreté d'une zone classée avant la reprise des opérations de production est défini et effectué.

Il existe, en routine pour le RABS, une surveillance environnementale de routine et la rédaction des rapports de tendance des contrôles de l'environnement pour confirmer l'efficacité du programme de nettoyage et de désinfection en place.

4.2.6.2 Nettoyage des équipements de production

Les durées de conservation des pièces « propres » et « sales » pour toutes les catégories d'équipement sont définies par les études de validation et sont suivies dans les dossiers de lot. Les équipements propres sont stockés en ZAC classe B, pendant une période validée définie.

Le nettoyage du RABS en condition non stérile est effectué selon la formation et les procédures inclus dans la CCS RABS. Les lingettes et les désinfectants utilisés dans le RABS de classe A sont stériles. Le nettoyage du RABS se réalise avec des lingettes imbibées d'eau et la désinfection avec de l'Anioxy Spore Twin.

Le programme de qualification des performances des opérations de nettoyage est réalisé sur une base annuelle pour démontrer l'absence de résidus de produits après le nettoyage manuel et

la faible charge biologique après la désinfection manuelle des surfaces critiques en contact indirect avec le produit.

Surfaces en contact direct avec le produit :

Les nettoyages et les stérilisations des surfaces en contact direct produit font l'objet de validation de nettoyage et de stérilisation spécifique documentées dans la CCS.

Aucun agent chimique de nettoyage ou de désinfection n'est mis en œuvre pour les process de nettoyage et de stérilisation des surfaces en contact direct avec le produit.

Surfaces en contact indirect avec le produit :

Ce sont les surfaces des éléments mécaniques qui sont en contact avec des composants du conditionnement primaire (flacons et bouchons). Et plus particulièrement avec les surfaces des composants qui seront en contact avec le produit.

La CCS RABS inclut une étude de revalidation de l'efficacité de la décontamination sur la biocharge des surfaces critiques en contact indirect produit (bol et trémie bouchons). Le critère d'acceptation retenu pour le niveau de biocharge est celui de la classe B.

En complément, une évaluation, tous les cinq ans, de la biocharge des surfaces intérieures du RABS après nettoyage primaire devra être réalisée dans le cadre du programme de surveillance du nettoyage.

4.2.6.3 La désinfection des surfaces par voie aérienne

Cette CCS décrit la désinfection des surfaces par voie aérienne (DSVA) qui sera utilisée pour la nouvelle zone de remplissage sous RABS.

La DSVA est un nouveau mode de décontamination qui va être introduit sur site de FAREVA Mirabel (Figure 33). Elle va permettre la décontamination de la salle classée B avec la ligne de remplissage classée A sous RABS.

Le RABS, l'extérieur de la remplisseuse, les convoyeurs pour la ligne 1 de l'atelier Multidoses du Bâtiment 020 sont décontaminés au Peroxyde d'Hydrogène nébulisé grâce à la désinfection des surfaces par voie aérienne (DSVA).



Figure 33 : Machine DSVA - différents types de modèle adaptés à la taille des zones (32)

Cette DSVA est un couple machine - désinfectant avec un traitement qui doit être effectué hors présence humaine et requière une dose qualifiée, validée et un seul moyen de diffusion non dépendant de l'opérateur. La technique de la DSVA se base sur la nébulisation à froid par centrifugation (Figure 34). Elle est composée d'un disque tournant à très haute vitesse pour générer le brouillard de biocide qui va ensuite être propulsé par un ventilateur intégré à la machine. Les taille des particules est constante (5 à 10 μ m) avec un débit qui est constant également.

Les avantages apportés par le DSVA par rapport à d'autres techniques comme la VHP, sont le gain de temps et l'automatisation du système. Elle s'adapte à tous types de volume y compris les tous petits. Et génère un brouillard jusqu'à 8 mètres de haut et qui se répartit de façon homogène en comprenant les surfaces inaccessibles à l'homme et sans faire appel à un procédé externe de brassage de l'air.



Figure 34 : Nébulisation par centrifugation DSV (33)

La DSV utilisée en décontamination terminale dans la nouvelle zone de remplissage est garante de l'assurance à un retour à l'état qualifié des zones traitées, visant à la reprise d'activité.

Le biocide utilisé est le peroxyde d'hydrogène qui a un spectre d'action très large comprenant les spores. Il est utilisé à une concentration entre 6 à 12% et permet une réduction logarithmique de 6 et donc que la population microbienne soit réduite de 99,9999%.

L'utilisation du peroxyde d'hydrogène a pour avantage d'éviter la contamination chimique car H_2O_2 se décompose en deux molécules d'eau et une molécule de O_2 :



La nébulisation à froid par centrifugation se divise en deux phases (Figure 35) : la phase vapeur avec la génération du brouillard et la phase liquide qui va permettre la désinfection grâce aux contacts des microgouttelettes sur les différentes surfaces.

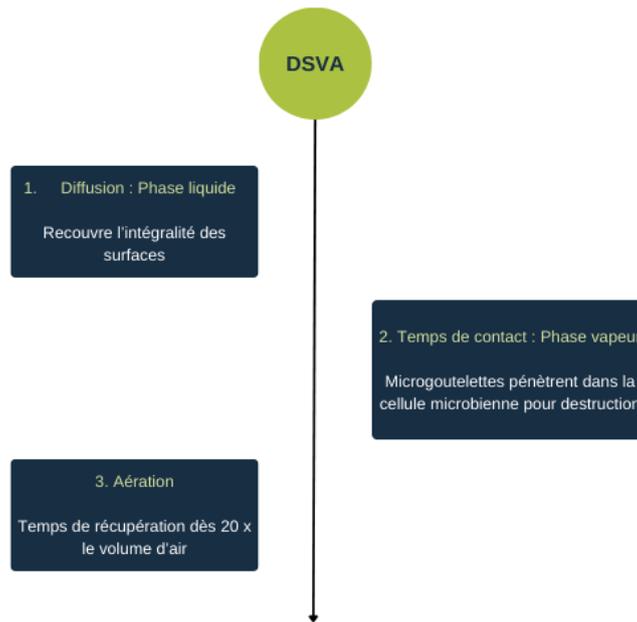


Figure 35 : Phases majeures de la DSV

Le taux d'H₂O₂ résiduel avant d'entrer dans une salle après diffusion doit être inférieur à 1ppm. Il est donc important de réaliser une phase d'aération de la zone après utilisation de la DSV qui correspond à 20 fois le volume de la salle. Ce temps d'aération dépend aussi de la concentration de biocide utilisée. Un système de contrôle Dräger permet de vérifier le taux d'H₂O₂ résiduel et ainsi assurer la sécurité du personnel de production.

4.2.7 Stérilisation

Cette section « stérilisation » permet de donner un aperçu de la gestion des activités de validation du procédé de stérilisation relatif au RABS et comprend la validité du procédé de stérilisation.

Conformément aux exigences des BPF, les processus de stérilisation en lien avec le RABS ont été validés et une revalidation périodique est en place. Les procédés de stérilisation sont revalidés après les modifications qui nécessitent une nouvelle validation. La validation du procédé de stérilisation est fondée sur une approche de gestion de la qualité.

4.2.7.1 Stérilisation équipement

Les moyens de stérilisation par autoclavage et le temps d'attente associés à chaque process sont décrits dans les dossiers de lot. Cette section de la CCS RABS référence un document site décrivant les temps d'attente post-stérilisation qualifiés et l'approche à adopter pour qualifier ces temps d'attente stérile post stérilisation des équipements, matériels et composants liés aux produits Multidoses réalisés sous RABS.

Toutes les pièces stérilisées par autoclave sont contrôlées avant utilisation afin de confirmer qu'elles sont conformes à la date de péremption figurant sur le formulaire de suivi de la charge stérilisée. Cette procédure définit la méthode d'utilisation permettant d'assurer une stérilisation conforme avec une charge autoclave, efficace et contrôlée.

Pour les articles pré-stérilisés par rayon gamma et fournis par des fournisseurs agréés, les informations sur la validation de la stérilisation sont données par le fournisseur et sont gérées par un formulaire référencé dans cette section.

Les cuves de formulation et les lignes associées sont stérilisées à la vapeur et contrôlées en pression. Toutes les pièces en contact avec le produit, y compris les aiguilles, les pompes et les réseaux, sont traitées par CIP/SIP à l'aide de cycles validés. Si la stérilisation de l'équipement est nécessaire, elle est effectuée après son remontage complet.

La validation et la revalidation périodique des procédés de stérilisation et de décontamination sont effectuées conformément aux procédures citées dans cette section de la CCS RABS.

La conformité de nos tests de simulations des procédés aseptiques confirme l'adéquation de nos procédures de stérilisation des équipements y compris la validation des temps d'attente. Les résultats obtenus lors de la surveillance de l'environnement effectuée en classe A sur les pièces en contact avec le produit, confirment également l'adéquation de nos processus de stérilisation à nos besoins.

4.2.7.2 Stérilisation produit

La réduction de la charge microbienne est réalisée pour tous les nouveaux produits ophtalmiques par filtration stérilisante. La filtration stérilisante est réalisée grâce à un filtre de taille inférieur à 0,22 µm qui va permettre de retenir les microorganismes et garantir la stérilité des produits.

Lors de la validation initiale de la stérilisation par filtration, les filtres de stérilisation sont qualifiés et testés pour chaque produit avec le germe hydrique représentatif du cas le plus défavorable, *Brevundimonas diminuta*. Lors de cette validation, un temps de filtration est établi. Les tests d'intégrité du filtre produit stérilisé avant utilisation (PUPSIT) permettent la démonstration de l'efficacité de la filtration. Sur le site de Mirabel, les filtres produits sont à usage unique.

Les niveaux de charge microbienne avant la stérilisation par la filtration sont suivis dans le rapport annuel correspondant. D'après l'Annexe 1 des BPF et la « Note for guidance on manufacture of the finished product CPHMP/QWP/486/95 1996 », la biocharge avant la filtration stérilisante doit être contrôlée avec une valeur limites de moins de 10 UFC / 100mL. De plus concernant la biocharge du produit avant filtration, le respect du niveau de charge microbienne par rapport à l'efficacité de la filtration est validé.

La conformité de nos tests de simulations de processus aseptiques conformément à notre procédure interne et la revue annuelle qualité confirme l'adéquation de nos procédures de stérilisation des produits.

4.2.8 Surveillance de l'environnement

En ce qui concerne les locaux de la nouvelle ligne de remplissage sous RABS, la CCS RABS couvre les locaux avec le système de centrale d'air.

Pour la surveillance de l'environnement, différents équipements ont été mise en place dans la nouvelle zone. Ces équipements ont été pris en compte dans la CCS avec une description de la qualification de l'EMS, les recommandations de conception, les positions des sondes, etc.

Une évaluation des risques et les résultats de la classification permet d'établir l'échantillonnage des particules et des microbes pendant la surveillance.

La qualification des locaux répond aux exigences des normes ISO 14644 « Salles propres et environnements maîtrisés », ISO NF 17141 « Salles propres et environnements maîtrisés apparentés- Maîtrise de la biocontamination » et de l'Annexe 1 des BPF. La classification des salles propres est décrite dans le Dossier d'Etat des Lieux.

Les zones classées de Grade A, B, C ou D sont qualifiées à l'initial et en routine, au repos et à l'état dynamique. Les système CTA et les filtres HEPA sont qualifiés et requalifiés selon un calendrier régulier. L'étude de visualisation des flux l'air est réalisée initialement et lors d'une modification de l'équipement.

Une surveillance environnementale est mise en place afin de suivre l'aptitude des locaux à maintenir la classe de l'environnement. Le programme de surveillance utilise différentes techniques d'échantillonnage (air actif, exposition surface, compteur à particules).

Les données requises en matière de charge biologique et de surveillance de l'environnement indiquent l'efficacité des contrôles. Les tests de stérilité et de particules effectués sur les produits finis apportent une preuve supplémentaire de l'adéquation des contrôles pour la maîtrise de nos environnements de production.

4.2.9 Qualification des fournisseurs

Afin de garantir une qualité requise, une conformité aux bonnes pratiques de fabrication et de fournir des produits de qualité à nos clients, la sélection et le suivi des fournisseurs sont primordiaux.

La rédaction de cette section sur la qualification des fournisseurs permet de donner un aperçu de la gestion du fournisseur qui commence de la fabrication chez le fournisseur à l'utilisation des matières premières dans le produit ainsi que la gestion des risques associés afin d'éviter, de réduire ou d'atténuer le risque de contamination selon le type de produit fabriqué et la méthode de stérilisation.

La sélection d'un fournisseur commence par un appel d'offre. L'appel d'offre est un processus équitable dans lequel plusieurs fournisseurs sont invités à faire une proposition commerciale et dont un seul fournisseur sera sélectionné.

Ensuite intervient une étape de validation du fournisseur. Ce processus de validation vise à :

- s'assurer de la capacité du fournisseur à répondre aux besoins de l'entreprise et aux exigences du Groupe,
- fournir des garanties sur l'existence du fournisseur, sa capacité à respecter le cahier des charges et sa solvabilité.

Les fournisseurs sont évalués grâce à un score de criticité qui prend en compte le nombre de commandes, le nombre de non-conformité, un score de performance « On Time In Full (OTIF) » et les audits, et la documentation qualité. Le score de performance OTIF correspond au nombre de réceptions complètes en temps et en heure.

Les audits réalisés chez le fournisseur sont répartis en 3 catégories :

- l'audit initial dit « d'agrément du fournisseur »: pour qualifier un fournisseur potentiel ou évaluer un fournisseur qui n'a pas été évalué à ce jour.
- l'audit de routine dit de « maintien de l'agrément du fournisseur ». Pour surveiller la performance et la conformité du fournisseur existant. Cet audit est réalisé en fonction de la criticité du produit. Par exemple les fournisseurs de principes actifs sont audités tous les 1 à 3 ans.
- l'audit « pour cause ». Pour enquêter et résoudre les problèmes liés à la qualité ou à l'acceptabilité des produits ou services.

Cette CCS RABS prend en compte tous les fournisseurs, tels que les fournisseurs de composants clés (comme les excipients et les principes actifs), les fournisseurs de services de stérilisation des composants (par exemple les bouchons qui seront gamma stérilisés), les fournisseurs de vêtements et de blanchisserie pour les tenues de ZAC, les fournisseurs de consommables critiques et les services.

Tous les articles définis comme « BPF » sont ainsi fournis par des fournisseurs qualifiés et approuvés. Les matériaux et les fournisseurs sont qualifiés et seuls les articles approuvés sont utilisés. Les tests effectués sur les produits en cours de fabrication et les produits finis fournissent des preuves supplémentaires de l'efficacité de la maîtrise des fournisseurs.

4.2.10 Contrôles des matières

Cette section donne une vue d'ensemble de la gestion de la matière première et de la gestion des Control In Process afin de démontrer la manière de gérer le risque de contamination.

Différents aspects sont décrits dans la CCS RABS comme la méthode d'échantillonnage des matières et la méthode de test lorsqu'elles sont reçues des fournisseurs ou la méthode de stockage avant et après la fabrication des produits.

Lorsqu'une matière première arrive sur le site, elle est réceptionnée dans le logiciel de gestion appelé « Systems, Applications and Products for data processing » (SAP).

S'en suit un prélèvement de cette matière première grâce à un plan de prélèvement permis par ce logiciel. Cet échantillon est envoyé par la suite au laboratoire pour réaliser une série de tests au laboratoire comme un test d'identification. Si le résultat est conforme, une libération du produit est autorisée dans SAP. La matière première est ensuite stockée à température et humidité relative contrôlées jusqu'à son utilisation.

Cette section « contrôles des matières » cite aussi les documents reprenant les types de contrôle pour la surveillance de la charge microbienne en cours de fabrication, les exigences finales en matière de libération des produits pharmaceutiques fabriqués sous RABS ainsi que tous les principes actifs, excipients et matières premières.

Le contrôle des matières premières comprend la réception des matières premières ainsi que leurs contenants, leur prélèvement, les tests et l'environnement spécifique de prélèvement et enfin le stockage des matières premières pour garantir la conformité aux procédures et aux spécifications.

4.2.11 Récipient primaire et système de fermeture

Cette section « Récipient primaire et système de fermeture » permet de donner une vue d'ensemble de la gestion des composants d'emballage primaire, de l'approvisionnement à l'utilisation dans le produit, et de la gestion des risques associés afin d'éviter, de réduire ou d'atténuer le risque de contamination selon le type de produit fabriqué et la méthode de stérilisation.

La gestion des contenants et système de fermeture des produits utilisés pour la fabrication des produits est aussi détaillée dans la CCS du site.

Les aspects à prendre en compte sont les suivants :

- les différents produits, leur contenant et leur système de fermeture
- les tests de l'intégrité de fermeture du contenant ou Container Closure Integrity (CCI) pour éviter le risque de contamination et prévenir de la dégradation en veillant à ce que les produits soient stockés et entretenus conformément aux conditions de stockage enregistrées

Ce test CCI est le processus de routine pour tester l'intégrité de la fermeture des contenants. Tous les systèmes stériles fermés utilisés sur le site FAREVA de Mirabel sont conçus, validés et contrôlés pour maintenir leur intégrité tout au long du processus de fabrication, d'entreposage, de distribution des évaluations de stabilité jusqu'à la fin de la durée de conservation.

La procédure de validation initiale de l'intégrité microbiologique d'un système stérile fermé définit les tests CCI de validation. Cette procédure s'applique à tout système stérile fermé, constitué d'un contenant et de son système de fermeture destiné à contenir un produit stérile, fabriqué sur le site FAREVA de Mirabel. Cette procédure décrit les conditions préalables à la validation, la définition de la méthode d'essai, la fréquence des essais et la taille du plan d'échantillonnage de la CCI.

L'intégrité de la fermeture des contenants (CCI) vise à garantir la stérilité et la qualité des produits tout au long de leur durée de conservation.

Les produits Multidoses seront conditionnés dans des flacons en plastique, fermés par des droppers et des bouchons en plastique (Figure 36). Tous les flacons, droppers et bouchons sont reçus stérilisés par irradiation aux rayons gamma et prêts à l'emploi.



Figure 36 : Flacon du nouveau produit Multidoses

La continuité d'étanchéité de l'interface entre le dropper, le bouchon et le flacon constitue une barrière physique empêchant la pénétration microbienne et permet de garantir la sécurité du patient.

Tous les articles sont reçus et stockés dans des conditions contrôlées de manière appropriée, afin de garantir la conformité aux spécifications.

Les différentes opérations de préparation des composants, de préparation des produits et de remplissage sont effectuées avec des mesures de séparation techniques et opérationnelles appropriées au sein de la ZAC ou de l'installation afin d'éviter les mélanges et la contamination.

4.2.12 Validation du process aseptique

La rédaction de cette partie validation du process permet de donner un aperçu de la gestion des activités de validation des procédés, y compris les différentes étapes, et de la stratégie du site pour réduire le risque de contamination selon le type de produit fabriqué.

L'APS correspond à un test de simulation du process aseptique avec une substitution du produit par un milieu de culture. Ce test APS est réalisé tous les 6 mois. L'utilisation de bouillon de

culture permet de challenger la performance d'un procédé aseptique et les risques de contamination microbiologique. Les nouveaux produits introduits sur le site de FAREVA Mirabel sont des médicaments stériles, l'APS est donc une obligation de l'Annexe 1. Cette section de la CCS RABS décrit en outre la stratégie de l'APS et la documentation liée.

Chaque étape clé du procédé aseptique avec risque de contamination ou de recontamination est incluse dans ce test en utilisant les mêmes locaux, les mêmes équipements de production pour :

- la préparation du matériel et des articles de conditionnement primaire
- la pesée, la formulation et la filtration stérilisante
- le remplissage
- le bouchage

L'ensemble des activités de routine devra être simulé par les opérateurs habituels (production, maintenance, contrôle de l'environnement) pendant la durée habituelle ou représentative de la production de routine des lots.

Le but de l'APS est de prouver que toutes les étapes du processus de production de routine permettent d'obtenir un produit stérile sûr et reproductible mais aussi de valider les pratiques et la gestuelle aseptique du personnel.

Le principe se base sur la formulation d'un bouillon de culture mis en contact avec tous les équipements et matériels utilisés pendant une production de routine comme les cuves, les aiguilles de remplissage... Cela permet d'exposer le bouillon à tous les risques de contamination microbienne de la production de routine.

Les paramètres de simulation en prendre en compte sont :

- la vitesse de remplissage des flacons
- la taille et le format des contenants
- le volume de remplissage
- l'environnement de production du produit
- les interventions et les prélèvements à simuler
- le nombre de personnes présentes en zone aseptique
- la taille du lot et la durée de l'exercice

- la durée maximale de maintien de l'état propre et stérile

La réglementation requiert au minimum 3 simulations consécutives conformes avant passage en routine :

- une tous les 6 mois pour chaque procédé, ligne ou unité de production
- une revalidation suite à une modification physique d'une ligne
- en cas d'arrêt prolongé d'une ligne
- en cas de modification du procédé aseptique
- juste avant arrêt définitif d'une ligne

Il est aussi nécessaire de tester un procédé aseptique aux limites du système de routine et d'inclure des interventions et paramètres testés en conditions défavorables.

Le nombre et le type de simulations doivent toujours être basés sur une analyse de risque de contamination mise à jour régulièrement.

4.2.13 Maintenance préventive

Cette section de la CCS RABS permet de démontrer que l'entretien de l'équipement utilisé et des locaux comprenant les entretiens planifiés et non planifiés selon des normes n'ajouteront pas de risque important de contamination. Il est important de se concentrer sur les équipements et l'entretien des installations liés aux produits manufacturés ou aux processus couverts par cette CCS RABS. La documentation relative à la maintenance est référencée et permet de décrire la façon de définir les exigences de maintenance en prenant en compte par exemple l'implication des fournisseurs, l'expérience interne, l'implication d'entreprises externes, l'implication de l'Assurance Qualité. Il est décrit comment les plans de maintenance sont élaborés avec les actions d'entretien, d'inspection et de remplacement. L'élaboration du programme de maintenance prend en compte la fréquence d'exécution des actions de maintenance, la planification et la calibration.

Cette section se réfère à des documents de maintenance préventive se trouvant dans SAP et qui répertorient les programmes d'entretien, les activités de maintenance planifiées pour s'assurer que les systèmes, les installations et l'équipement sont opérationnels pour prévenir

adéquatement la contamination. Les opérations de maintenance préventives et curatives sont évaluées et gérées pour les risques microbiens et particulières, conformément aux procédures du site.

Enfin cette section met en avant la responsabilité de l'approbation du système après les interventions de maintenance pour garantir le contrôle de la contamination générée par les actions de maintenance.

4.2.14 Amélioration continue

La section « Amélioration continue » fait partie de la stratégie de contrôle de la contamination site. Elle résume les processus et les procédures d'amélioration continue incluant des mises à jour périodiques du contenu du document.

Cette partie comprend une évaluation des incidents et des écarts et des CAPA associés, une analyse des tendances du monitoring de l'environnement, l'examen de la qualité des produits, etc.

Cette amélioration continue tient compte de tous les aspects du contrôle de la contamination du produit stérile préparé et conditionné de manière aseptique sur place. L'examen continu et périodique et le processus de mise à jour sont inclus dans le système de qualité pharmaceutique du site.

Les modifications apportées aux systèmes en place sont conçues pour évaluer tout impact sur la CCS avant et après la mise en œuvre.

La CCS Site et les CCS spécifiques dont celui du RABS font l'objet d'un examen actif et, le cas échéant, d'une mise à jour tout au long du cycle de vie des produits et des procédés.

La CCS RABS est examinée et mise à niveau au besoin en fonction des éléments suivants :

- révision des analyses de risque
- gestion des changements
- écarts associés

L'efficacité globale de la CCS RABS est évaluée annuellement sur l'ensemble des mesures de contrôle utilisées pour gérer les risques associés à la contamination.

La CCS sera également, à chaque occasion, améliorée grâce au processus de gestion des mesures correctives et préventives. L'objectif final de cette CCS RABS est de favoriser l'amélioration continue des méthodes de fabrication et de contrôle.

5 Conclusion

La mise à jour continuelle des BPF depuis sa parution tend vers une harmonisation des pratiques au niveau mondial. La récente mise à jour de l'Annexe 1 des BPF permet de fournir aux industries pharmaceutiques un guide plus complet, soumis à moins d'interprétation et mettant en lumière un sujet critique pour la fabrication des médicaments stériles qui est la contamination. La contamination est l'un des enjeux majeurs dans l'industrie pharmaceutique stérile pour prouver la sécurité et la qualité des médicaments stériles.

Différentes technologies barrières existent et sont cités dans cette nouvelle Annexe 1, notamment la technologie RABS qui va être prochainement mise en place sur le Site de FAREVA Mirabel. Cette technologie barrière permettra d'assurer une condition aseptique de production. Elle sera couplée avec un habillage spécifique pour entrer en ZAC de classe B, une gestuelle aseptique, une conception de la ZAC optimale, un nettoyage et une désinfection à fréquence définie pour permettre de prévenir la contamination des produits.

L'Annexe 1 des BPF donne aussi des nouvelles lignes directrices concernant la production des médicaments stériles et met notamment en avant la CCS, un document primordial pour prouver la robustesse de notre stratégie de contrôle de la contamination.

A FAREVA Mirabel, une évaluation des écarts concernant la nouvelle ligne de remplissage Multidoses a été réalisée par rapport à cette nouvelle Annexe 1 pour permettre de mettre à jours nos pratiques, nos procédures mais aussi de prendre en compte les nouvelles lignes directrices concernant la conception des ZAC.

La fin du projet d'installation d'une nouvelle ligne de remplissage multidoses est prévue pour 2025, il est cependant important de réfléchir dès à présent aux futurs défis liés à la production de routine comme la mise en place d'un dossier de lot électronique, la robotisation de certaines actions manuelles ou même éventuellement l'introduction de l'intelligence artificielle avec une application par exemple en maintenance prédictive pour prévenir les pannes des équipements de production.

6 **Bibliographie**

- 1) Wolf-Thal C, Ceretti AM, Celli B, Cachet M, Vandenhove B, Méhay H, et al. Qualité pharmaceutique: sécuriser le parcours de soins du patient. Les cahiers de l'ordre national des pharmaciens. 2019;15:2-8
- 2) ANSM. Bonnes pratiques de fabrication de médicaments à usage humain [En ligne]. 2024 [cité le 21 jan 2024]. Disponible : <https://ansm.sante.fr/documents/referance/bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain>
- 3) U.S. Pharmacopeia. 1938 Food, Drug, and Cosmetic Act (FDCA). [En ligne]. 2010 [cité 15 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.usp.org/sites/default/files/fda-exhibit/legislation/1938.html>
- 4) Swann JP. The 1941 sulfathiazole disaster and the birth of good manufacturing practices. PDA J Pharm Sci Technol. 1999;53(3):148-53
- 5) SPAI. Les fabricant de médicaments stériles parvient-ils à mettre en œuvre les conditions de l'Annexe 1 des BPF (Bonnes Pratiques de fabrication) d'ici le mois d'août ?. 2023 [cité 02 fév 2024]. Disponible sur: <https://www.spai-srl.com/les-fabricants-de-medicaments-steriles-parviendront-ils-a-mettre-en-oeuvre-les-conditions-de-lannexe-1-des-bpf-bonnes-pratiques-de-fabrication-dici-le-mois-daout/?lang=fr>
- 6) ECOLAB. Les changements proposés pour l'Annexe 1 version de février 2020. [En ligne]. 2020 [cité 12 avr 2024]. Disponible sur: <https://fr-ch.ecolab.com/articles/2020/07/the-proposed-changes-to-annex-1-draft-february-2020>

- 7) SafetyCulture. Qu'est-ce que les BPF ? | Bonnes pratiques de fabrication. 2024 [cité 25 mar 2024]. Disponible sur: <https://safetyculture.com/fr/themes/bpf-bonnes-pratiques-de-fabrication/>
- 8) A3P - Industrie Pharmaceutique & Biotechnologie [En ligne]. 2022 [cité 12 avr 2024]. assurance-qualite-production-impacts-de-la-nouvelle-annexe-1-des-bpf. Disponible sur: <https://www.a3p.org/assurance-qualite-production-impacts-de-la-nouvelle-annexe-1-des-bpf/>
- 9) Industrie-mag.com. L'impact des modifications de l'annexe 1 des bonnes pratiques de fabrication. [En ligne]. 2023[cité 12 avr 2024]. Disponible sur: <http://www.industrie-mag.com/article35778.html>
- 10) ISO. ISO - La famille ISO 9000 — Management de la qualité. [En ligne]. 2021 [cité 12 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.iso.org/fr/normes/les-plus-connues/famille-iso-9000>
- 11) Association française de normalisation. Norme internationale ISO 14644-1 :2015 Salles propres et environnements maîtrisés apparentés [En ligne]. La Plaine Saint-Denis, France : AFNOR ; 2015 [cité le 25 mar 2024]. 39 p. Disponible : <https://www.iso.org/fr/standard/53394.html>
- 12) AFSSET. Evaluation du risque sanitaire pour l'homme lie à la présence de virus Influenza pandémique dans l'air des bâtiments et à sa propagation éventuelle par les dispositifs de ventilation. 2009.
- 13) Roques C, Rochet M, Kodjikian L, Iskandar K, Marchin L. Origine et réponse autour des contaminations microbiennes des collyres multidoses avec ou sans conservateurs sont dues à la contamination. The Pharmaceutical Post. 2023;13 :6-11
- 14) TERRA UNIVERSAL. Pharmaceutical Air lock Designs . [En ligne]. 2023[cité 23 juil 2024]. Disponible sur: <https://www.terrauniversal.com/blog/pharmaceutical-air-lock-designs>

- 15) Redaktion PG. Salle blanche : norme et règle [En ligne]. Le guide pro. 2023 [cité 12 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.jungheinrich-profishop.fr/fr/guide-pro/normes-salle-blanche/>
- 16) GMP. Annex 1: Manufacture of Sterile Products [En ligne]. 2022 [cité 15 déc 2023]. Disponible sur: https://health.ec.europa.eu/document/download/e05af55b-38e9-42bf-8495-194bbf0b9262_en?filename=20220825_gmp-an1_en_0.pdf
- 17) Barbier V, Vandriessche S. Révision de l'ISO 14644-3 : Lecture croisée des versions 2005 et 2019. Salles propres. 2020 ;123, 19-24
- 18) Hertschuh M, Brianto-Gabier V, Bonnet D, Stefanelli D, Tudal C, Lecroart T. Continued Process Verification PQR. La Vague. 2023;78:14-6
- 19) Kreher M, Bosch R. Isotechnie : connaître et choisir la bonne technologie. SALLE PROPRE. 2012;80(29):1-4
- 20) World Health Organization. WHO Annex 3 Good manufacturing practices for pharmaceutical products containing hazardous substances [En ligne]. 2010 [Cité le 24 jan 2024]. Disponible sur : <https://www.who.int/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/guidelines/production/trs957-annex3-fr-who-gmp-pharmaceutical-products-containing-hazardous-substances.pdf>
- 21) Redaktion PG. Filtres HEPA : notre guide complet [En ligne]. Le guide pro. 2021 [cité 12 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.jungheinrich-profishop.fr/fr/guide-pro/filtres-hepa/>
- 22) Nande P. Approche formative des comportements et de la gestuelle en Z.A.C. La Vague. 2012;33:12-14
- 23) COPHACLEAN. Assurance de stérilité - objectifs NAS/SAL [En ligne]. 2022 [cité 12 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.cophaclean.fr/assurance-de-sterilite/>

- 24) Rauschnabel J. Conditionnement Aseptique, Systèmes RABS : avantages et contraintes. SALLE PROPRE. 2012;75:52-60
- 25) La Qualité au Carré. Comment qualifier une centrale de traitement d’Air (CTA / HVAC / CVC) ? [En ligne]. 2023 [cité le 10 avr 2024]. Disponible sur: <https://la-qualite-au-carre.com/comment-qualifier-une-centrale-de-traitement-air-cta/>
- 26) ANSELL. Gant isolant Alphatec ® EPDM 85-500. [En ligne]. 2024 [Cité le 06 avr 2024]. Disponible sur : <https://www.ansell.com/fr/fr/products/alphatec-epdm-isolator-glove-85-500>
- 27) Bertin D. La filtration de l’air en salle propre. SALLE PROPRE. 2012 ;83 :28-33
- 28) SuperMicrobiologistes. Guide d’achat d’un biocollecteur d’air pour l’industrie pharmaceutique. [En ligne]. 2022 [cité 12 avr 2024]. Disponible sur: <https://supermicrobiologistes.fr/guide-achat-biocollecteur-air-industrie-pharmaceutique/>
- 29) Medical Supply Compagny. Swab Rinse Kit (SRK) – Standardising Environmental Monitoring Programmes [En ligne]. 2021[cité 12 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.medical-supply.ie/2021/05/swab-rinse-kit-srk-standardising-environmental-monitoring-programmes/>
- 30) Alliance Bio Expertise. Applicateur de boites contact [En ligne]. [cité 12 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.alliance-bio-expertise.com/eshop/applicateur-de-boites-contact.html>
- 31) PME. Identification et évaluation du risque [En ligne]. 2021 [cité 12 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.kmu.admin.ch/kmu/fr/home/savoir-pratique/finances/gestion-risques/planification-risques/identification-risque.html>
- 32) Services propretés. Devea change de mains. [En ligne]. 2021 [cité 12 avr 2024]. Disponible sur: <https://services-proprete.fr/entreprises-marches/8250/devea-change-de-mains>

33) DEVEA. Qu'est-ce que la désinfection des surfaces par voie aérienne (DSVA) ?. [En ligne]. [cité 12 avr 2024]. Disponible sur: <https://devea-environnement.com/qui-sommes-nous/la-desinfection-des-surfaces-par-voie-aerienne-dsva/>

SERMENT DE GALIEN

JE JURE,

en présence des Maîtres de la Faculté,
des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens
et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit
dans les préceptes de mon art et de
leur témoigner ma reconnaissance en
restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique,
ma profession avec conscience et de respecter non
seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles
de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne dévoiler à personne les secrets
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,
que je sois moi-même honoré
et estimé de mes confrères
et de mes patients.

Résumé :

L'Annexe 1 des BPF a été mise à jour récemment. Elle introduit des nouvelles lignes directrices et apporte plus de précisions sur les requis de la fabrication des médicaments stériles, et notamment sur le sujet de la contamination avec l'introduction de la stratégie de contrôle de la contamination ou CCS.

Sur le site de FAREVA Mirabel une nouvelle ligne de production Multidoses sera implémentée sous RABS, qui est une technologie barrière jamais utilisée sur site auparavant. Une évaluation des écarts a été réalisée par rapport à cette nouvelle Annexe 1 des BPF pour être aligné avec la réglementation, notamment avec la rédaction de la CCS sur le RABS.

Mot-clés :

- | | |
|------------------------------------|------------------------------------|
| - Assurance qualité | - RABS |
| - Annexe 1 des BPF | - Contamination |
| - CCS | - Projet |
| - Ligne de remplissage ophtalmique | - Industrie pharmaceutique stérile |