

**UNIVERSITE DE NANTES
FACULTE DE PHARMACIE**

ANNEE 2003

N°

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

par
Claire EMAILLE

Présentée et soutenue publiquement le 28 Mars 2003

**QUALIFICATION D'UNE LIGNE DE
CONDITIONNEMENT**

Président : M. Merle Christian, Professeur de pharmacie galénique
Membres du jury : M. Truchaud Alain, Professeur de
Mme Gautier Hélène, Maître de conférence en pharmacie
galénique
M. Lux Jean-Pierre, Pharmacien

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier en premier lieu le Professeur Truchaud pour avoir accepté de diriger cette thèse qui met un point final à mes études de pharmacie.

Je souhaite également remercier le Professeur Merle qui a toujours pris le temps d'être à l'écoute de ses étudiants et qui me fait un grand honneur en acceptant de présider cette thèse.

Merci à Hélène Gautier avec qui j'ai apprécié travailler pour mon projet industriel au laboratoire de pharmacie galénique, qui m'a fait découvrir l'univers bien particulier de la recherche.

Je tiens à remercier Jean-Michel Taulet, responsable Validation et Qualification du site de Sanofi~Synthelabo de Colomiers, pour son accueil et la confiance qu'il m'a accordé au cours de mon stage de DESS.

Je tiens également à remercier Jean-Pierre Lux qui a accepté de prendre part au jury de ma soutenance.

Je me dois également de remercier ma famille et mes amis qui ont su me soutenir et parfois me supporter tout au long de mes études.

SOMMAIRE

<u>INTRODUCTION</u>	7
<u>CHAPITRE 1 : LA VALIDATION ET LA QUALIFICATION DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE</u>	9
<u>1-1 La qualité dans l'industrie pharmaceutique :</u>	10
<u>1-1-1 Les définitions et principes de la qualité :</u>	10
<u>1-1-2 La gestion de la qualité dans l'industrie pharmaceutique :</u>	12
<u>1-1-3 Le système qualité d'une industrie pharmaceutique</u>	12
<u>1-1-4 La qualité du médicament :</u>	15
<u>1-2 La validation et la qualification</u>	17
<u>1-2-1 La validation :</u>	17
<u>1-2-2 La qualification :</u>	18
<u>1-3 Un dossier de qualification</u>	20
<u>1-3-1 La qualification de conception (QC) :</u>	21
<u>1-3-2 La qualification d'installation (QI) :</u>	21
<u>1-3-3 La qualification opérationnelle (QO) :</u>	22
<u>1-3-4 La qualification de performance (QP) :</u>	22
<u>CHAPITRE 2 : Qualification d'une ligne de conditionnement liquide</u>	24
<u>2-1 Le flux matières sur un site de production pharmaceutique</u>	25
<u>2-1-1 Objectifs :</u>	25
<u>2-1-2 Etapes :</u>	25
<u>2-2 description de la ligne de conditionnement liquide F 673 :</u>	30
<u>2-3 Qualification de la ligne de conditionnement :</u>	36
<u>2-3-1 Qualification d'installation :</u>	36
<u>2-3-2 Qualification opérationnelle :</u>	42
<u>2-3-3 Qualification de performance :</u>	46
<u>chapitre 3 : Validation nettoyage</u>	52
<u>3-1 La validation</u>	53
<u>3-1-1 Définition de la validation :</u>	53
<u>3-1-2 Plan Directeur de Validation de Nettoyage :</u>	54
<u>3-2 Matériel concerné et système de nettoyage en place</u>	57
<u>3-3 Validation du nettoyage</u>	59
<u>3-3-1 Prélèvements :</u>	59
<u>3-3-2 Méthodes d'analyse :</u>	64

<u>3-4 Résultats</u>	69
<u>Chapitre 4 : mise en place du système documentaire</u>	70
<u>4-1 Nécessité du support documentaire</u>	71
<u>4-1-1 Généralités sur le système documentaire</u>	71
<u>4-1-2 Procédures</u>	72
<u>4-1-3 Dossier de lot :</u>	73
<u>4-2 Création des documents sur la ligne de répartition :</u>	74
<u>4-2-1 Vide de ligne :</u>	74
<u>4-2-2 Arrêts de production et calcul du T.R.S (Taux de Rendement Synthétique) :</u>	75
<u>4-2-3 Suivi de conditionnement :</u>	76
<u>4-2-4 Consignes de prélèvement :</u>	79
<u>4-2-5 Comptabilisation des produits détruits en cours de production :</u>	80
<u>conclusion</u>	81
<u>annexes</u>	83
<u>ANNEXE 1 : Protocole et rapport de qualification d'installation de la remplisseuse</u>	85
<u>ANNEXE 2 : Protocole et rapport de qualification opérationnelle de la remplisseuse</u>	100
<u>ANNEXE 3 : Protocole et rapport de qualification de performance de l'ensemble de la ligne de conditionnement</u>	110
<u>ANNEXE 4 :</u>	120
<u>Protocole de validation du conditionnement</u>	120
<u>ANNEXE 5 : Résultats de validation de nettoyage</u>	126
<u>ANNEXE 6 : Procédure de nettoyage de la F673</u>	130
<u>ANNEXE 7 : Suivi de nettoyage</u>	135
<u>ASEPTISATION COMPLETE : NEP</u>	135
<u>DATE</u>	135
<u>HEURE</u>	135
<u>VISA</u>	135
<u>CHARGEMENT DE PRODUIT</u>	135
<u>PREPARATION DU MATERIEL</u>	135
<u>DATE</u>	135
<u>HEURE</u>	135
<u>VISA</u>	135

ANNEXE 8 : Vide de ligne	144
ANNEXE 9 : Suivi de conditionnement	144
ANNEXE 10 : Suivi des arrêts de production	144
ANNEXE 11 : Fiche de non-conformité	144
bibliographie	145

INTRODUCTION

L'industrie pharmaceutique se doit, d'un point de vue à la fois éthique, réglementaire et commercial, de produire et de mettre sur le marché des médicaments possédant un haut degré de qualité. Cette obligation éthique que possède l'industrie envers les utilisateurs l'oblige à mettre en place un système d'assurance de la qualité à tous les niveaux de l'entreprise : du développement à la libération du médicament.

La notion de qualité est primordiale et présente à toutes les étapes de la vie des médicaments. Elle implique la participation de chacun à tous les niveaux de l'entreprise. De nombreux référentiels existent et régissent cette qualité requise.

De cette notion essentielle de qualité découle la nécessité de validation et de qualification qui doit être appliquée à tous les niveaux de l'industrie pharmaceutique. Elle permet de réduire fortement le risque d'apparition de non-conformités et de maîtriser la non-qualité.

Cette nécessité est essentiellement imposée par les Bonnes Pratiques de Fabrication. La validation concerne les procédés, les méthodes analytiques, les méthodes de nettoyage et les systèmes informatiques alors que la qualification va concerner les équipements, le matériel et les machines.

La qualification de tout nouvel équipement comme une ligne de répartition et de conditionnement est une étape essentielle avant son installation et sa mise en service. Tout comme l'élaboration d'un système documentaire qui est indispensable à un suivi rigoureux de chaque lot conditionné.

CHAPITRE 1 : LA VALIDATION ET LA QUALIFICATION DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

1-1 LA QUALITE DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE :

1-1-1 Les définitions et principes de la qualité :

La qualité dans l'industrie pharmaceutique comme dans toute industrie a une importance capitale. Elle est définie comme telle par la norme ISO (International Standard organisation) et par la norme AFNOR (Association Française de NORmalisation).

- Définition ISO 8402 : la qualité représente « l'ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit, processus ou service qui lui confèrent son aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites »

La satisfaction de l'utilisateur et la maîtrise des différentes caractéristiques d'un produit y sont mises en avant.

- Définition AFNOR NF X 50-120 : la qualité est l'« aptitude d'un produit ou d'un service à satisfaire les besoins présents ou futurs des utilisateurs. Les utilisateurs peuvent être des particuliers, des entreprises, des services publics et sont généralement représentés par le client. Les besoins, exprimés ou potentiels, doivent être traduits et formulés en relation avec les différentes étapes nécessaires à la réalisation de la qualité (définition, conception, exécution, emploi). Les composantes de la qualité peuvent être notamment : caractéristiques et performances, fiabilité, maintenabilité, disponibilité, durabilité, sécurité d'emploi, caractère non polluant, coût global de possession (déboires occasionnés à l'utilisateur à partir de l'acquisition jusqu'à la fin de l'utilisation) ».

Ce concept général s'applique à tous les secteurs d'activité et concourt au satisfecit du consommateur.

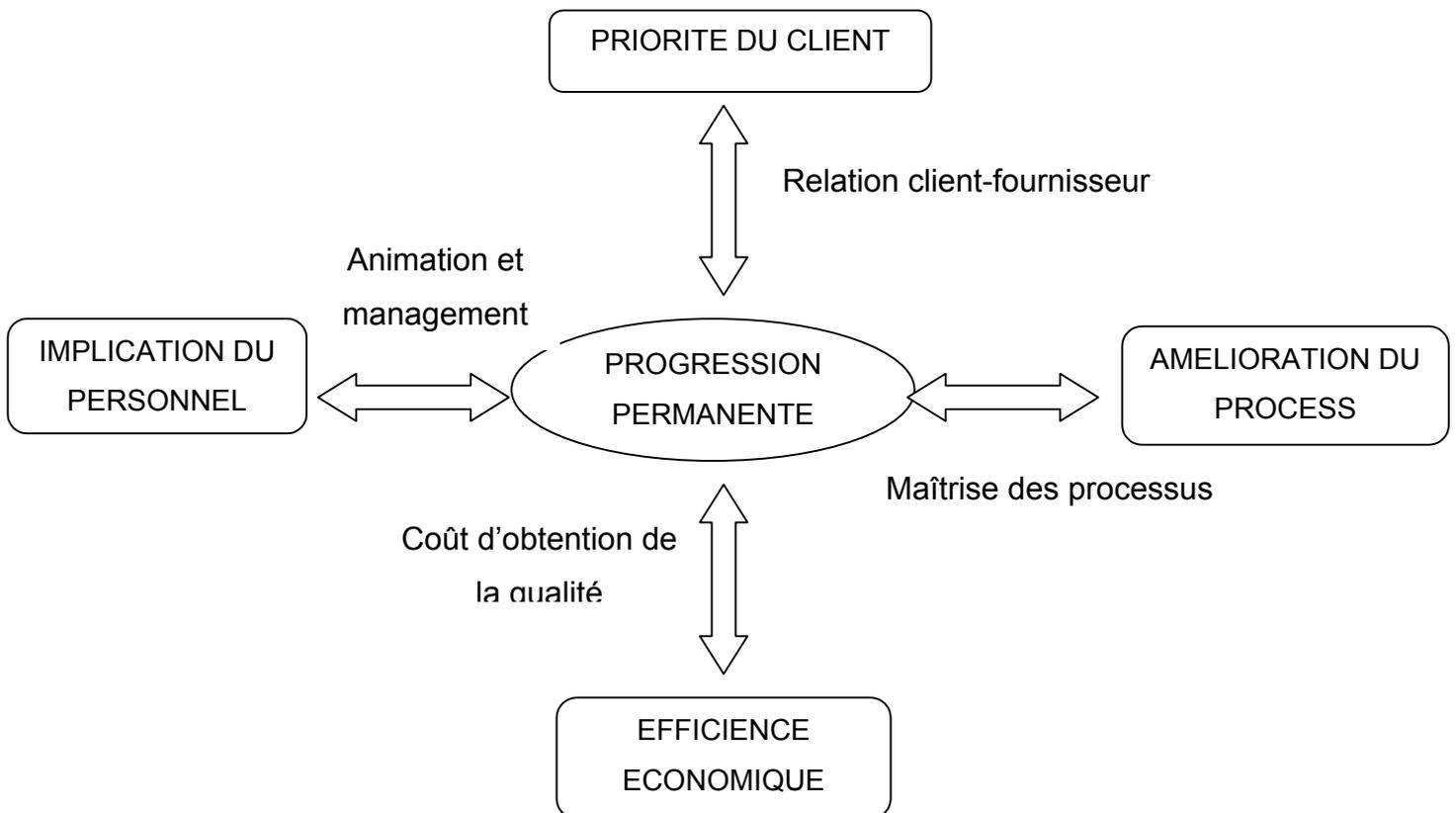
Appliquée au domaine pharmaceutique, cette notion équivaut à l'ensemble des facteurs qui contribuent à la sécurité, l'efficacité et l'acceptabilité des médicaments.

Ces deux définitions mettent en avant l'indispensable satisfaction des besoins de l'utilisateur.

Les grands principes du concept de la qualité dans l'industrie sont les suivants :

- La mesure : le coût d'obtention de la qualité car la qualité a un coût,
- La prévention : la maîtrise des processus de l'entreprise,
- Le respect des exigences : la primauté du client,
- L'objectif « zéro défauts » : la responsabilisation, la motivation de l'ensemble du personnel.

Pour parvenir à un niveau de qualité satisfaisant, l'implication du personnel à tous les niveaux de l'entreprise, de la direction aux opérateurs, est obligatoire. La notion de progrès permanent est primordiale dans l'industrie pharmaceutique, il ne faut pas se satisfaire de la qualité actuelle mais essayer d'atteindre le niveau « zéro défaut ».



1-1-2 La gestion de la qualité dans l'industrie pharmaceutique :

L'obtention d'un niveau de qualité défini nécessite une méthodologie efficace et des moyens pour y parvenir. La mise en place et la gestion de la qualité dans une entreprise comprend plusieurs étapes :

- La détermination des objectifs à atteindre ;
- La conception de l'organisation et des moyens ;
- La formation et l'implication du personnel ;
- La mise en œuvre des moyens et la coordination des différents secteurs de l'entreprise impliqués dans la réalisation ;
- L'évaluation des résultats ;
- Les actions correctives.

1-1-3 Le système qualité d'une industrie pharmaceutique

chaque entreprise pharmaceutique se doit de concevoir et de mettre en œuvre une politique de qualité visant à garantir que les médicaments fabriqués présentent la qualité requise.

Le système de la qualité est défini par la norme internationale ISO 8402 comme étant « l'ensemble de l'organisation, des responsabilités, des procédures, des procédés et des moyens nécessaires pour mettre en œuvre le management de la qualité ». Il est régi par les exigences de nombreux référentiels :

- Le Code de la Santé Publique (CSP)
- Les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) : assurent la qualité des essais cliniques
- Les Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) : assurent la qualité des études pré-cliniques
- Les Bonnes Pratiques de fabrication (BPF) : garantissent la qualité des produits pharmaceutiques
- Les Bonnes Pratiques d'Achat (BPA) : organisent la fonction achat et son environnement

L'objectif des BPF est d'assurer la conformité aux spécifications du dossier d'enregistrement, l'homogénéité inter et intra-lots, la reproductibilité et la traçabilité du produit.

Dans l'industrie pharmaceutique, la démarche d'assurance de la qualité à un haut niveau est présente des phases de recherche aux phases de production et de contrôle d'un médicament.

Pour atteindre le niveau de qualité recherché, il est nécessaire de mettre en place un système d'assurance de la qualité bien conçu, correctement mis en œuvre et contrôlé efficacement. Ce système, ainsi mis en place, couvre toutes les phases de développement du médicament : de sa conception à sa commercialisation ; ceci passe bien entendu par la production et le contrôle de la qualité.

Les quelques règles de base sont les suivantes :

⇒ La sécurité et l'efficacité d'un médicament doivent être définies pour le produit considéré en tenant compte des contraintes inhérentes à sa fabrication.

⇒ L'évaluation de la qualité ne peut se faire uniquement sur le produit, sa conception doit également être contrôlée.

⇒ Il convient d'identifier les sources de variation à l'origine d'une mauvaise maîtrise de la qualité, à savoir : les matières premières, les équipements, les procédures et le personnel.

⇒ L'obtention de la qualité passe par la maîtrise du procédé, ceci implique sa définition, l'établissement d'un plan de contrôle en cours et la mise en place de tests sur le procédé.

⇒ A l'issue de ces contrôles, les résultats doivent être exprimés de manière explicite avec des valeurs chiffrées et des normes ; aucune place n'est laissée à une interprétation personnelle.

La mise en place du Système Qualité dans l'entreprise marque l'engagement de la Direction vers une démarche Assurance Qualité.

Le système de la qualité d'une industrie pharmaceutique comprend :

- Le contrôle de la qualité
- L'assurance de la qualité

1-1-3-1 Le Contrôle de la Qualité :

Il désigne l'ensemble des analyses nécessaires et appropriées qui garantissent que les matières premières et les produits finis ne sont libérés que si leur qualité a été jugée satisfaisante à la vue des normes et des règlements internes en vigueur.

Le contrôle permet la mise en évidence des défauts qui peuvent survenir au cours de la fabrication et du conditionnement du médicament. Il s'assure que le produit, de sa conception à sa libération, possède une qualité acceptable.

Ce concept mesure les actions passées.

1-1-3-2 L'Assurance de la Qualité

Elle représente l'« ensemble des actions préétablies et systématiques, nécessaires pour donner la confiance appropriée en ce qu'un produit ou un service satisfera aux exigences relatives à la qualité ».

Elle s'assure que tous les moyens sont mis en œuvre pour obtenir un niveau de qualité défini. Son action est préventive. Pour y parvenir, il faut :

- Ecrire ce qu'on doit faire : il faut planifier chaque étape de la vie du médicament ;
- Faire ce qui est écrit : il est nécessaire de respecter les exigences établies ;
- Ecrire ce que l'on fait : afin de garder des traces écrites de tout ce qui a été effectué.

La maîtrise de la qualité se traduit par l'instauration et le respect des consignes, de procédures écrites, élaborées par les services compétents de l'entreprise.

Ce système de la qualité a pour but de maîtriser la qualité des médicaments.

1-1-4 La qualité du médicament :

La définition du médicament est donnée par le CSP (article L115) :

« on entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques ».

Le médicament remis à l'utilisateur correspond à un ensemble qui comprend :

- Une forme galénique
- Un conditionnement primaire (directement en contact avec la forme galénique)
- Un conditionnement secondaire
- Des accessoires (seringues, cuillères, dosettes,...)
- Une notice
- Des étiquettes

Toutes les phases d'obtention de cet ensemble doivent être maîtrisées : la fabrication, le conditionnement et le contrôle.

La définition de la qualité du médicament donnée par la Pharmaceutical Manufacturers Association (P.M.A.) aux USA est la suivante :

« La qualité des médicaments et produits apparentés est la somme de tous les facteurs qui contribuent directement ou indirectement à la sécurité, l'efficacité, l'acceptabilité du produit »

La définition suivante est celle publiée par l'AphA (American Pharmaceutical Association) : « la désignation « qualité » appliquée à un médicament exige :

- Qu'il contienne la quantité de principe actif, inscrite sur l'étiquette dans les limites applicables de ses spécifications,
- Qu'il contienne cette quantité dans chaque dose unitaire,
- Qu'il soit exempt de substances étrangères,
- Qu'il maintienne son dosage, sa disponibilité thérapeutique, son apparence jusqu'à utilisation,
- Qu'après administration, il libère le principe actif avec une entière biodisponibilité. »

Afin de satisfaire l'utilisateur, le médicament doit se conformer à une qualité de conception et une qualité de conformité.

1-2 LA VALIDATION ET LA QUALIFICATION

Le respect des BPF dans l'industrie pharmaceutique a nécessité la mise en place de protocoles de validation et de qualification des processus et des équipements.

Elles permettent la maîtrise des procédés et des équipements et l'identification de leur sources de variation.

1-2-1 La validation :

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

Cette opération consiste à établir la preuve, avec un haut degré d'assurance, qu'un processus donné, dans une utilisation spécifique, selon des paramètres définis, donnera une entité reproductible conforme aux exigences qualitatives et quantitatives pour la qualité, démontrée nécessaire dans le dossier d'enregistrement.

Malgré son coût, la validation peut amener une augmentation de la productivité. En effet, elle permet de rationaliser les équipements et les opérations de production, de limiter le nombre de rejets pour non conformité et de diminuer le nombre de contrôles finaux sur les produits fabriqués. Elle permet d'assurer la reproductibilité d'un procédé.

C'est une composante obligatoire de l'assurance qualité du médicament selon les BPF et la FDA mais les moyens d'y parvenir ne sont pas définis dans les textes réglementaires, seules des preuves documentées de cette validation sont requises.

La validation est une analyse méthodique et approfondie des procédés qui permet de maîtriser :

- des technologies de plus en plus complexes,
- des équipements de plus en plus sophistiqués,
- le nettoyage et les risques de contamination croisée,
- l'environnement de production.

1-2-2 La qualification :

La qualification s'applique, selon les BPF, principalement aux équipements et aux installations. C'est une « opération destinée à démontrer que tout matériel ou équipement utilisé pour la fabrication, le conditionnement ou le contrôle fonctionne correctement et donne des résultats attendus pour l'usage auquel il est destiné ».

La qualification d'un équipement va démontrer par des tests appropriés, une documentation complète et des enregistrements, que le matériel a été correctement mis en service et que les futures utilisations seront fiables et s'inscriront dans les limites d'utilisation prescrites ou spécifiées.

L'opération de qualification permet de vérifier et garantir la fiabilité des équipements, d'établir des procédures de fonctionnement, de prévoir la maintenance, l'entretien, le changement des éléments défectueux afin d'assurer la conformité aux normes ou spécifications définies et nécessaires à la qualité des produits fabriqués. Elle va apporter une certaine maîtrise des aspects critiques des opérations.

C'est également un élément de maîtrise des coûts, comme la validation, elle permet une rationalisation des équipements et des opérations de production et de contrôle. Elle permet d'éviter l'utilisation d'équipements non appropriés ou non conformes qui pourraient avoir des conséquences négatives sur la qualité des produits.

Elle apporte à l'entreprise un gain de temps et d'argent car elle évite toute la gestion des non conformités. Le gain économique de cette opération est démontré par la réduction ou l'absence de productions non conformes aux spécifications.

Pour éviter les risques de non qualité qui peuvent survenir en cours de fabrication et de conditionnement et ainsi maîtriser la qualité, il est mis en place selon les BPF la règle des 5M dont la qualification fait partie intégrante. L'observance de cette règle vise à garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit.

- **Matières** : elles doivent être définies, analysées et conformes aux normes.
- **Milieu** : les locaux doivent être adaptés. L'environnement doit être maîtrisé selon sa criticité.
- **Main d'œuvre** : le personnel doit être qualifié, motivé et formé.
- **Méthodes** : elles doivent être décrites avec précision d'où l'importance d'un système documentaire adéquat.
- **Matériel** : Les moyens matériels doivent être adaptés, réglés, étalonnés et listés afin de convenir à l'usage prévu. La maintenance et le nettoyage de tous les appareils sont très importants. La qualification va prouver et démontrer que l'équipement a été bien installé, fonctionne correctement et conduit aux résultats attendus.

La qualification est une opération qui peut être prospective ou rétrospective.

Une qualification prospective se déroule :

- lors de l'acquisition de nouveaux équipements de production ;
- lors d'un changement de site de production ;
- lors d'une modification de l'équipement estimée majeure ou susceptible d'affecter directement ou indirectement la qualité du produit.

Elle se déroule sur des équipements déjà en place dans la cas des qualifications rétrospectives.

L'équipement est, de nos jours, le lien principal entre les matières premières et le produit fini. Il doit être installé, opérationnel et doit se maintenir en conformité avec ses spécifications de conception.

Quelque soit le secteur d'activité, les mêmes principes s'appliquent à tous les équipements.

1-3 UN DOSSIER DE QUALIFICATION

Un dossier de qualification est constitué de protocoles et de rapports de qualification. Les protocoles sont des procédures de tests qui deviennent des rapports quand ces tests sont réalisés.

Les protocoles de qualification définissent les objectifs, le planning et l'identification des points à qualifier.

Tout protocole de qualification doit être développé et approuvé avant que les tests de qualification ne commencent.

Les dossiers de qualification relatifs à chaque locaux et équipements industriels se décomposent ainsi :

- Sommaire du dossier de qualification de l'équipement,
- Planning d'installation et de validation de l'équipement concerné,
- Plans,
- Découpage matriciel en systèmes, sous-systèmes et équipements,
- Protocole et rapport de qualification d'installation,
- Protocole et rapport de qualification opérationnelle,
- Protocole et rapport de qualification de performance,
- Documentation technique du ou des fournisseurs.

Les dossiers de qualification regroupent les protocoles, les compte rendus et enregistrements, les résultats des tests ainsi que leurs conclusions.

Une qualification se décompose en quatre étapes :

- la qualification de conception ou QC
- la qualification d'installation ou QI
- la qualification opérationnelle ou QO
- la qualification de performance ou QP

1-3-1 La qualification de conception (QC) :

La qualification de conception correspond à l'élaboration d'un cahier des charges. C'est l'étape initiale de la qualification. Elle a pour but de fixer les spécifications fonctionnelles et de performance de l'équipement.

1-3-2 La qualification d'installation (QI) :

La qualification d'installation correspond à la vérification documentée que l'équipement est installé ou modifié selon le cahier des charges. Elle permet de réaliser et de documenter l'installation de l'équipement dans l'environnement choisi par l'utilisateur.

L'ensemble des documents et plans relatifs à l'installation (les isométries, les PID, les certificats matière, les certificats d'étalonnage, les certificats de conformité, le descriptif, le principe, le manuel d'exploitation, la nomenclature, le plan de maintenance proposé, les schémas électrique et pneumatique, les certificats de soudage) doivent être fournis. La vérification de la conformité d'installation se réalise avant tout démarrage d'un équipement par déroulement du protocole de qualification d'installation.

Le protocole de qualification d'installation se décompose selon le format suivant :

- A- Documents et plans.
- B- Descriptif de l'équipement : nom, localisation, constructeur, modèle, numéro de série, date d'épreuve et fonction de l'équipement.
- C- Composants : nom, repère, constructeur, modèle et numéro de série du composant.
- D- Instrumentation : boucle ouverte : nom, type, repère, constructeur et signal de sortie de l'instrument.
- E- Instrumentation : boucle fermée : nom, type, repère, constructeur et signal de sortie de l'instrument.

F- Raccordements fluides : pression, température, débit, dimension et matériau de raccordement.

G- Raccordements électriques.

H- Raccordements informatiques et téléphonie.

I- Contrôles spécifiques : sécurité du personnel, état général de l'installation, contrôle des montages, contrôles hydrauliques, contrôle du nettoyage.

J- Annexes.

K- Conclusion : elle permet le déclenchement de la qualification opérationnelle.

1-3-3 La qualification opérationnelle (QO) :

La qualification opérationnelle consiste en une vérification documentée que les différents éléments de l'équipement installé ou modifié fonctionnent dans les conditions prévues. Elle a pour but de tester l'équipement dans l'environnement utilisateur afin d'assurer qu'il correspond aux spécifications définies antérieurement.

La réalisation de la qualification opérationnelle s'effectue par déroulement du protocole de qualification opérationnelle qui se décompose selon le format suivant :

A- Documents et plans.

B- Tests opérationnels en fonctionnement normal.

C- Tests opérationnels en fonctionnement dégradé : coupures des réseaux électriques et pneumatiques (sécurité du process et des opérateurs).

D- Annexes.

E- Conclusion : elle va permettre de déclencher la qualification de performance.

1-3-4 La qualification de performance (QP) :

C'est une vérification documentée du bon fonctionnement et de la performance de l'équipement dans sa globalité dans des conditions normales d'utilisation.

Elle sert à démontrer que l'équipement fonctionne de façon répétitive comme prévu. Les résultats doivent être reproductibles et conformes aux spécifications définies.

La réalisation de la qualification de performance s'effectue par déroulement du protocole de qualification de performance qui se décompose selon le format suivant :

- A- Documents et plans.
- B- Tests opérationnels en fonctionnement normal.
- C- Tests opérationnels en fonctionnement dégradé si nécessaire.
- D- Annexes.
- E- Conclusion : elle va permettre de conclure la qualification de l'équipement ou des locaux.

La QI, QO et QP sont les parties essentielles de la qualification des équipements. Chacune de ces étapes doit être complétée avant que la suivante ne commence.

Une fois que les protocoles de chaque étape sont rédigés et approuvés, les études et tests exigés peuvent débuter. Quand ces derniers sont évalués et approuvés, les rapports correspondants à chaque étape sont mis à la disposition des personnes impliquées dans l'étape suivante.

CHAPITRE 2 : QUALIFICATION D'UNE LIGNE DE CONDITIONNEMENT LIQUIDE

2-1 LE FLUX MATIERES SUR UN SITE DE PRODUCTION PHARMACEUTIQUE

2-1-1 Objectifs :

Les BPF recommandent une conception des locaux et des équipements de manière à ce que l'ordre logique des opérations de fabrication soit respecté, de plus l'organisation doit permettre d'éviter toute contamination, notamment croisée, ou atteinte à la qualité des produits.

Le flux matière est donc un élément essentiel à prendre en compte sur un site de production. Son respect, ainsi que le bon agencement des locaux, amène à une meilleure organisation dans l'espace et dans le temps des opérations de stockage, de fabrication et de production.

En créant un sens unique de circulation des matières, allant de la réception des matières premières et des articles de conditionnement jusqu'à l'expédition des produits finis, le flux matière permet également d'éviter les risques de contamination croisée entre matières premières, articles de conditionnement et produits finis.

2-1-2 Etapes :

2-1-2-1 La réception des matières premières et articles de conditionnement :

- Enregistrement et identification du produit réceptionné ;
- Mise en quarantaine du lot (quarantaine informatique et/ou physique) ;
- Prélèvements pour analyses physico-chimique et microbiologique des matières premières ou prélèvements statistiques des articles de conditionnement ;
- Libération ou refus du lot.

Le stockage des matières premières et des articles de conditionnement doit avoir lieu dans des conditions adaptées aux différents produits réceptionnés.

2-1-2-2 L'émission d'un ordre de fabrication :

Cette émission doit être effectuée en préalable à toute opération de fabrication.

2-1-2-3 La pesée des matières premières :

- Réconciliation des matières premières avant pesée : identification et quantification des matières conformément à la formule ;
- Réalisation de la pesée dans des contenants appropriés, propres et correctement identifiés ;
- Réconciliation des matières premières après pesée ;
- Stockage des matières premières.

Comme précédemment, le stockage des matières premières doit avoir lieu dans des conditions adaptées aux produits.

2-1-2-4 La fabrication :

Une fois les matières premières réconciliées, elles peuvent être mises en œuvre dans une préparation.

- Identification et vérification des matières premières ;
- Vérification de l'état de propreté des équipements nécessaires à la fabrication ;
- Vérification de la propreté des locaux de fabrication (vide de box) ;
- Fabrication en conformité avec l'instruction de fabrication (IF) ;
- Prélèvement de produit vrac pour analyses.

Si une période de stockage du produit vrac, avant le conditionnement, est nécessaire, ce stockage doit être effectué dans des conditions adéquates et selon des

modalités pré-déterminées : détermination d'une date limite de conditionnement (DLC) et des re-contrôles à effectuer une fois cette date dépassée.

2-1-2-5 Le conditionnement :

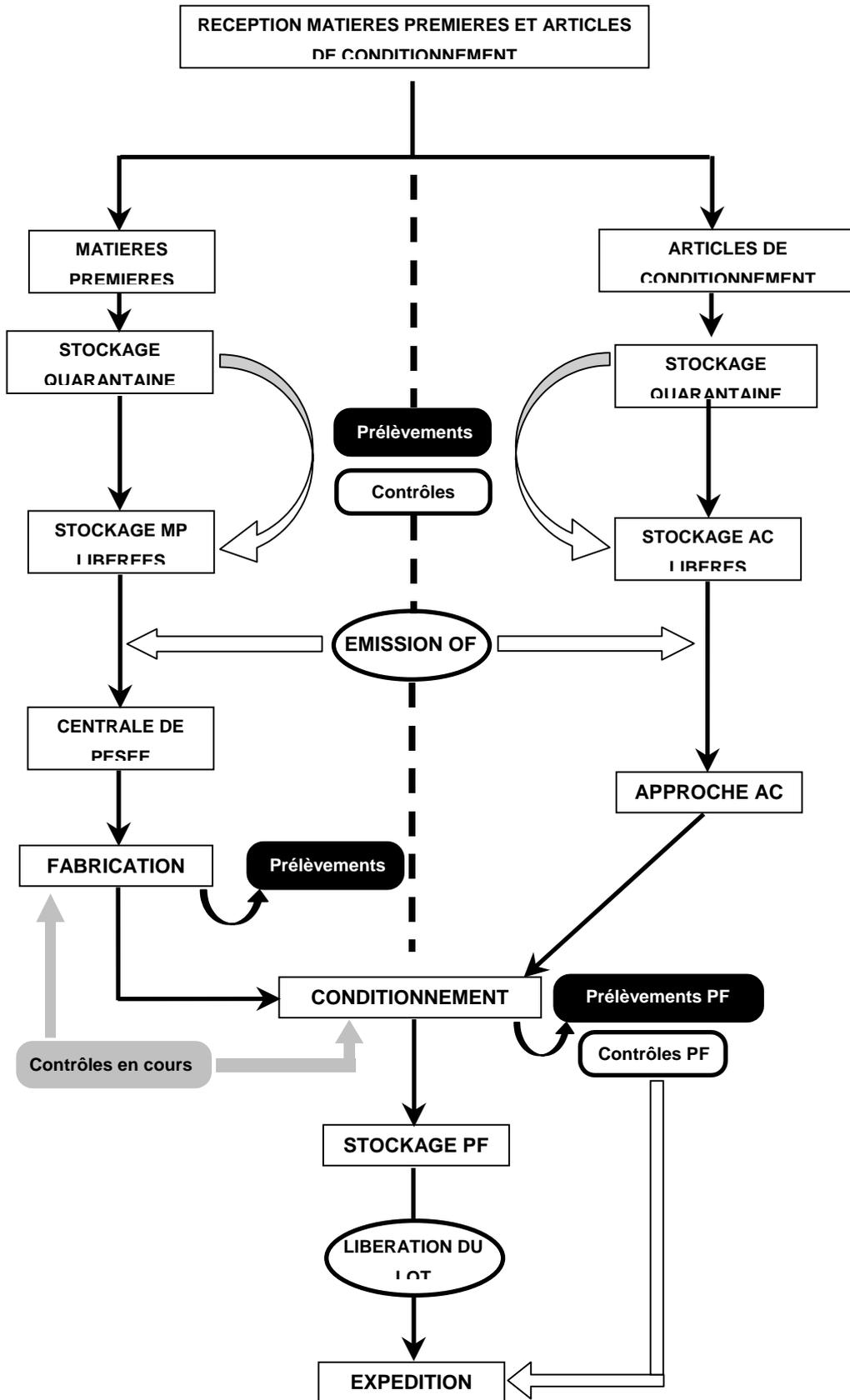
- Vérification de l'état de propreté des équipements nécessaires au conditionnement ;
- Vérification de la propreté de la zone de conditionnement (vide de ligne) ;
- Vérification de la conformité envers l'instruction de conditionnement (IC) des différents paramètres réglés ;
- Prélèvements de produits semi-finis et finis pour analyses physico-chimiques et microbiologiques ;
- Réalisation des différents contrôles en cours pendant toute la durée du conditionnement ;
- Identification (étiquetage) de chaque carton et de chaque palette de produit fini.

2-1-2-6 Le stockage et l'expédition des produits finis :

Le stockage des produits finis doit se dérouler dans des conditions adaptées aux différents produits.

La preuve de la conformité du produit par rapport à ses spécifications (décrites dans le dossier AMM) devra être établie par le dossier de lot. Le lot de produit fini ne sera libéré et expédié qu'après examen et approbation du dossier de lot par les personnes compétentes.

Fig. 1 - Représentation du flux matière -

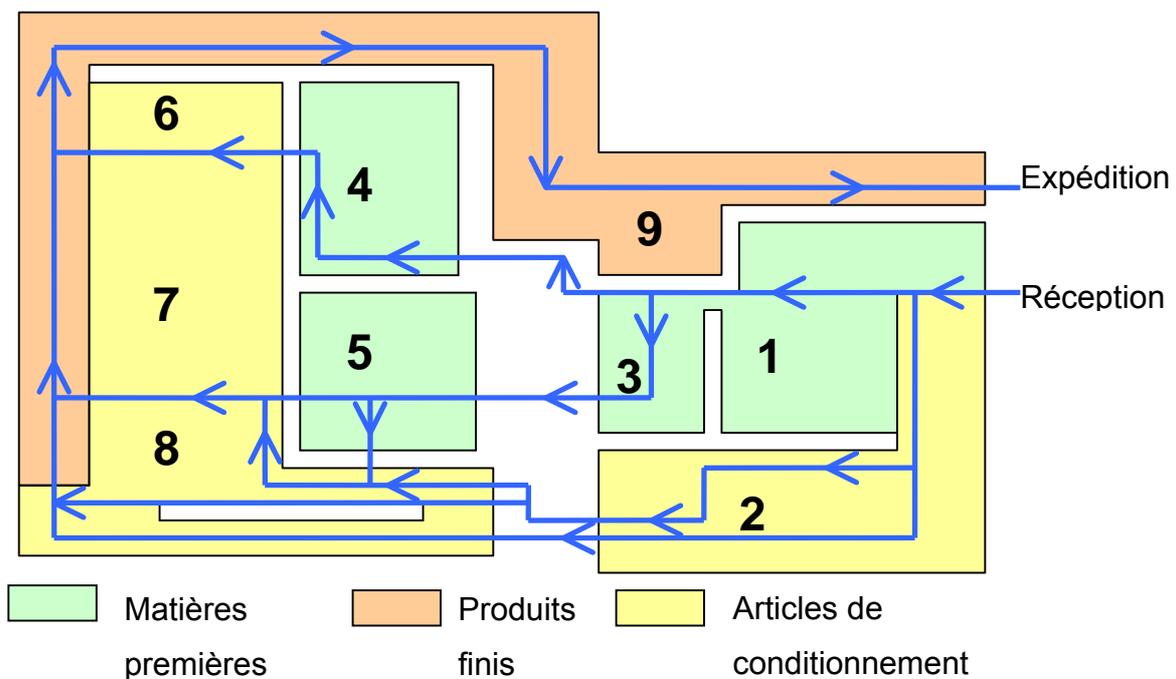


2-1-3 Organisation du site de production :

La production est divisée en trois unités :

- **Unité réception – stockage** : Réception des matières premières, stockage des articles de conditionnement, stockage des produits finis ;
- **Unité préparatoire** : Préparatoire liquide et préparatoire pâteux ;
- **Unité conditionnement - répartition** : lignes de répartition

Fig. 2 – le flux de production -



- 1 – Magasin matières premières
- 2 – Magasin articles de conditionnement
- 3 – Centrale de pesée
- 4 – Préparatoire pâteux
- 5 – Préparatoire liquides
- 6 – Conditionnement pâteux
- 7 – Conditionnement liquides
- 8 – Conditionnement ampoules
- 9 – Magasin produits finis

2-2 DESCRIPTION DE LA LIGNE DE CONDITIONNEMENT LIQUIDE F 673 :

La ligne de répartition et de conditionnement F 673 est située dans le secteur conditionnement liquide du site de production.

La ligne F 673 est une ligne de répartition et de conditionnement de spécialités pharmaceutiques sous forme liquide (sirops et solutions buvables). Elle est considérée comme étant à haute cadence. En effet, elle conditionne 160 à 200 flacons par minute selon les volumes de remplissage des flacons.

Deux cuves de stockage de 10 000 L du préparatoire liquide lui sont dédiées compte tenu de sa cadence. Un réseau de canalisations permet le transfert du produit des cuves de stockage à la cuve tampon de la remplisseuse de la ligne.

Le schéma page suivante représente la ligne telle qu'elle est aujourd'hui : en « U ». Elle sera disposée en « L » après les travaux d'extension en cours du bâtiment de production. Cela permettra d'éviter les éventuels problèmes de croisement de flux (produits finis et articles de conditionnement).

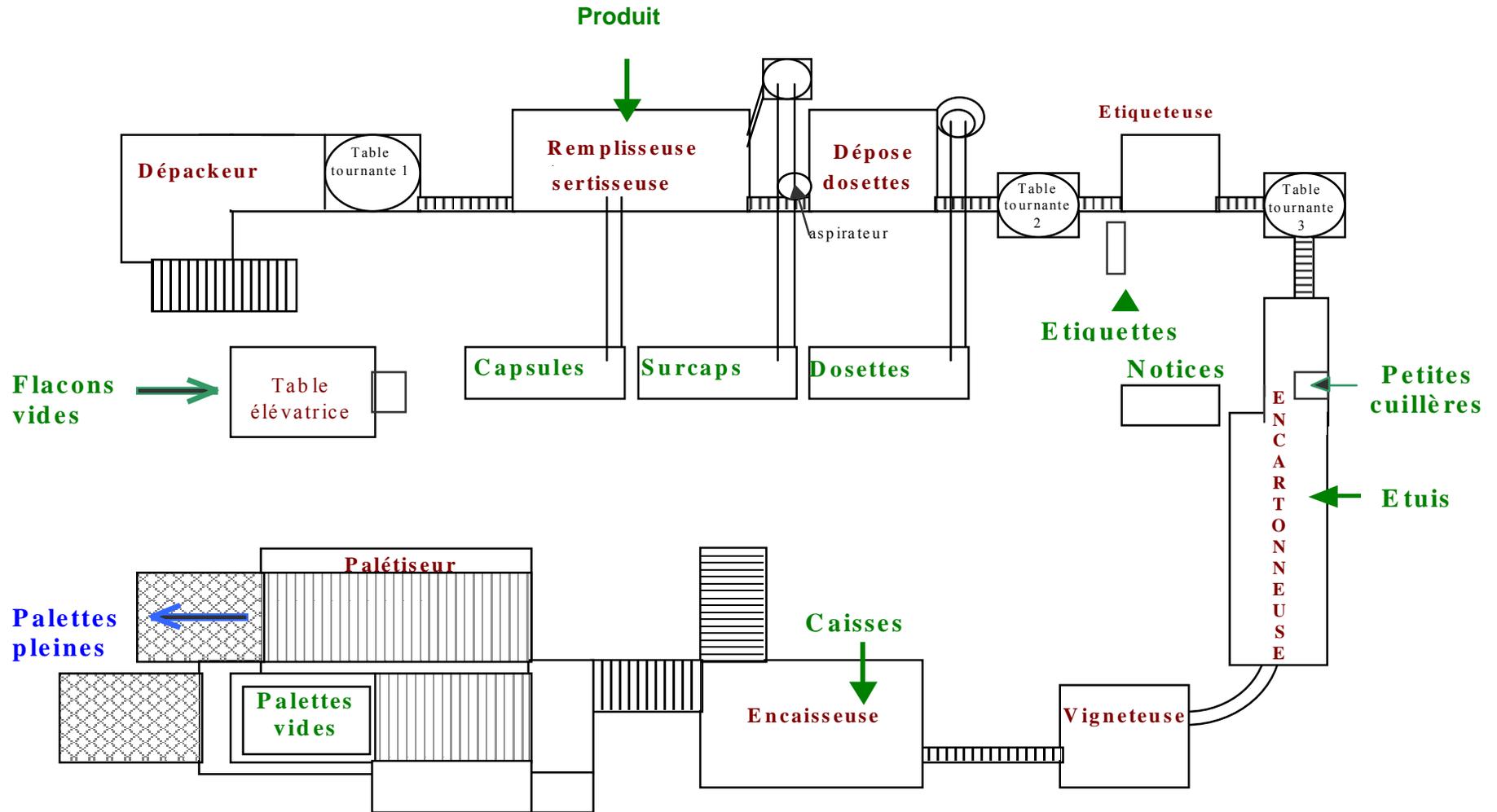


Fig. 3 - Plan de la ligne de conditionnement F 673 -

La ligne de conditionnement est composée de huit éléments principaux qui sont liés entre eux par des systèmes de convoyage :

- Un dépackeur :

Il retire, grâce à un système de couteaux thermiques et de pinces, le film plastique entourant les packs de flacons vides. Une table d'accumulation est présente en sortie du dépackeur qui a un rôle de zone tampon et qui permet d'intervenir sur la ligne en aval et de remédier à tout défaut éventuel sans pour autant arrêter l'alimentation en flacons.

A l'avenir, un retourneur souffleur sera disposé entre le dépackeur et la remplisseuse selon les recommandations de l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé). Il permettra de nettoyer les flacons de toute particule éventuelle avant le remplissage.

- Une remplisseuse – sertisseuse – dépose surcapsules :

Le produit vrac est transféré des cuves de stockage situé au préparatoire liquide à la remplisseuse de la ligne par un réseau de canalisations et une pompe de transfert.

La remplisseuse comprend une cuve tampon qui compte dix-huit becs de répartition qui remplissent les flacons avec un volume prédéterminé. Le remplissage fixe la cadence de toute la ligne de conditionnement. Selon le volume du remplissage, la cadence varie de 160 à 200 flacons à la minute (200 pour les flacons de 125, 180 et 200mL et 160 pour ceux de 250 et 300 mL).

Les flacons peuvent être ensuite bouchés à l'aide de plusieurs types de capsules :

- ◆ Une capsule aluminium simple,
- ◆ Une capsule aluminium et une surcapsule en plastique (sécurité enfant),
- ◆ Une capsule Child-proof ® en plastique (sécurité enfant),

- ◆ Une capsule Vistop Type Astra ® en plastique (sécurité enfant).

Ces trois dernières sortes de fermeture ont la même finalité mais n'utilisent pas le même principe.

Les flacons sont sertis grâce à huit têtes de sertissage. Les capsules sont transportées depuis un container jusqu'à une trémie puis à la sertisseuse par un système de rails d'alimentation.

Une surcapsule est éventuellement déposée sur chaque flacon selon la spécialité conditionnée. Les surcapsules sont stockées et alimentent l'équipement par le même procédé que les capsules.

La remplisseuse est nettoyée grâce à une station automatisée de Nettoyage En Place.

- Une dépose dosettes :

Selon la spécialité conditionnée, il est parfois nécessaire d'ajouter une dosette qui est déposée sur le bouchon de chaque flacon. Le même procédé d'approvisionnement que les capsules et surcapsules est appliqué aux dosettes.

Une table d'accumulation qui a un rôle de zone tampon est placée en sortie de la dépose dosettes. Si une des machines en aval est arrêtée par un problème mécanique ou un manque d'alimentation en article de conditionnement, les éléments de la ligne en amont peuvent continuer à fonctionner.

- Une étiqueteuse :

Les étiquettes arrivent sur la ligne sous forme de rouleaux qui sont préférés aux étiquettes prédécoupées. Ce système permet d'éviter un problème de contamination par des étiquettes étrangères au lot conditionné. Au niveau de cet équipement, un lecteur de pharmacode est installé. Sur les étiquettes, un code barre spécifique à chaque article de conditionnement est présent, il permet de détecter toute possibilité

de présence d'une étiquette étrangère au lot.

L'étiqueteuse permet le dépôt d'une étiquette d'identification sur chaque flacon. Une imprimante jet d'encre permet le marquage systématique du numéro de lot et de la date de péremption sur chaque étiquette.

Une deuxième table d'accumulation est disposée en sortie d'étiqueteuse pour prévenir les éventuels arrêts de l'encartonneuse et des autres éléments en aval.

- Une encartonneuse :

A leur arrivée dans l'encartonneuse, les flacons sont couchés dans des alvéoles individuelles.

L'encartonneuse est composée de 3 éléments :

- une dépose petites cuillères qui dépose si nécessaire une petite cuillère dans chaque godet grâce à un système de bras.

- une noticeuse : les notices arrivent sur la ligne sous forme de rouleaux, elles sont ensuite découpées, pliées et déposées puis maintenues par une pince au niveau de chaque godet.

Un code barre est présent sur les notices et un lecteur de pharmacode les vérifie.

- une encartonneuse : les étuis sont formés et les flacons avec la petite cuillère et la notice y sont introduits par un système de poussoirs. Les étuis sont ensuite verrouillés.

Les étuis possèdent également un code barre spécifique et sont contrôlés par un lecteur de pharmacode. Un marquage de l'étui au jet d'encre (prix, numéro de lot et/ou date de péremption) est possible à ce niveau.

- Une vigneteuse :

Les vignettes arrivent sur la ligne sous forme de rouleaux. Une vignette peut être ou non déposée sur chaque étui, selon la spécialité conditionnée. Elles sont nécessaires dans le cas de produits français remboursables. Une impression sur l'étui est également possible à ce niveau.

- Une encaisseuse :

Les étuis sont empilés sur plusieurs couches grâce à un système d'ascenseur. Ils sont ensuite introduit dans un carton qui est préformé par la machine. La caisse est ensuite fermée puis scotchée côtés supérieur et inférieur.

Une étiquette de groupage est enfin déposée sur chaque carton. Les étiquettes de groupage sont spécifiques à un lot, elles sont éditées à chaque début de lot et amenées sur la ligne sous forme de rouleaux.

Le nombre d'étuis par carton est déterminé en fonction du volume des flacons, il est défini préalablement par l'instruction de conditionnement et programmé.

- Un palettiseur :

Un magasin de palettes vides permet l'alimentation en palettes du palettiseur. Grâce à un système de chaînes et de rouleaux de convoyage, les palettes sont conduites à l'endroit où le mini-robot va empiler les cartons selon un plan de palettisation préalablement défini et programmé. Une fois la palette pleine, elle est déplacée sur des convoyeurs jusqu'en sortie du palettiseur et une palette vide prend sa place.

La cadence de la ligne va permettre de sortir environ une palette complète (800 à 1500 flacons) toutes les 7 ou 8 minutes pour les configurations les plus rapides.

2-3 QUALIFICATION DE LA LIGNE DE CONDITIONNEMENT :

La ligne de conditionnement a été divisée en huit sous ensembles pour les étapes de qualification d'installation et de qualification opérationnelle :

- Le dépackeur et sa table tournante
- La remplisseuse-sertisseuse
- Le dépose dosette et sa table tournante
- L'étiqueteuse et sa table tournante
- L'encartonneuse
- La vigneteuse
- L'encaisseuse
- Le palettiseur

Le process de transfert depuis le préparatoire liquide au secteur conditionnement a été qualifié indépendamment en ce qui concerne l'installation et l'opérationnel.

La qualification de performance est réalisée sur l'ensemble de la ligne et sur le transfert des produits vrac des cuves de stockage du préparatoire liquide au conditionnement.

2-3-1 Qualification d'installation :

Le protocole de qualification d'installation de chaque élément de la ligne est divisé en onze parties (Annexe 1).

2-3-1-1 la liste des documents et plans :

Cette liste référence tous les documents fournis par le constructeur. Elle comprend les manuels d'utilisation, les manuels d'entretien, la liste des équipements et les schémas électriques et pneumatiques qui sont disponibles.

2-3-1-2 la description de l'équipement :

Elle précise le nom de l'équipement, sa localisation, son constructeur, son numéro de série, sa date d'épreuve et sa fonction.

Elle répertorie également les matériaux qui sont en contact direct avec le produit.

2-3-1-3 la liste des composants :

Les composants de chaque équipement sont répertoriés dans cette partie. Les différents composants sont :

- ⇒ les convoyeurs d'alimentation des flacons d'un équipement à l'autre, des capsules, surcapsules et dosettes,
- ⇒ les magasins d'alimentation en packs de flacons, cuillères, étuis, etc,
- ⇒ les carters de protection fixes ou mobiles,
- ⇒ les moteurs,
- ⇒ les pupitres de commande de chaque équipement,
- ⇒ les coups de poing d'arrêt d'urgence,
- ⇒ les bras pousseurs,
- ⇒ les pièces de format,
- ⇒ etc.

Pour chaque élément, le repère, le constructeur, le modèle, le numéro de série et les observations éventuelles doivent être spécifiés si possible.

Les systèmes de sécurité sont les carters de protection et les arrêts d'urgence, ils sont répertoriés et localisés dans cette partie.

- Les carters sont des protections fixées sur la machine et constituant une barrière physique entre les personnes et des mécanismes potentiellement dangereux. Sur la ligne, il existe deux types de carters de protection : les carters fixes et les carters mobiles asservis :

- Les carters fixes :

Il s'agit de protections fixées sur une partie de la machine de manière permanente par soudage ou au moyen d'éléments d'assemblage (vis, boulons, serrures).

Les carters fixes ne doivent pas être ouverts lors du fonctionnement de la machine. Toutefois leur ouverture dans ce contexte peut être indispensable. Dans ce cas, les personnes autorisées à ouvrir un carter fixe lorsque la machine est en fonctionnement (techniciens de réglage, agents de maintenance) doivent alors assurer leur propre sécurité ainsi que celle des personnes environnantes.

- Les carters mobiles asservis :

Comme précédemment il s'agit de protections (souvent en Plexiglas) fixées sur la machine. Il est possible de les ouvrir sans faire usage d'aucun outil (système de portes, portes coulissantes). Ces carters sont associés à un dispositif de protection électrique qui entraîne l'arrêt instantané de la machine lors de leur ouverture.

- Les carters autobloquants :

Il s'agit de carters de protection qui sont verrouillés tant que la machine est en fonctionnement. Dès l'arrêt de l'appareil, les portes peuvent être déverrouillées à partir du pupitre de commande.

- Il existe deux possibilités pour arrêter chaque équipement :

- Les coups de poing « arrêt d'urgence » qui permettent l'arrêt immédiat de la machine par coupure des énergies électriques et pneumatiques. Cet arrêt est instantané et ne se fait pas en cycle ce qui peut entraîner des anomalies au redémarrage.

- Les boutons « Arrêts machine » du pupitre de commande de chaque équipement qui entraînent un ordre d'arrêt par coupure électrique de la machine. Cet arrêt se fait généralement en cycle.

2-3-1-4 l'instrumentation en boucle ouverte :

Cette partie inclue tous les instruments qui donnent une information et sur lesquels on peut influencer directement :

- les volants et molettes de réglage : ils vont permettre de régler par exemple la largeur des convoyeurs d'alimentation ou la position des différents capteurs. Ces réglages vont varier en fonction du format des flacons conditionnés,
- les manomètres du réseau air comprimé,
- les boutons poussoir des pupitres de commandes : marche, arrêt, réarmement, les écrans de contrôle.
- Les colonnes lumineuses associées à chaque équipement qui sont composées de quatre couleurs qui indiquent l'état de fonctionnement de chacun : noir (signal sonore), orange fixe (défaut machine), orange clignotant (manque article de conditionnement), vert (machine en fonctionnement), rouge (machine à l'arrêt).

Les repères de chaque instrument ainsi que leur type, leur constructeur, leur signal de sortie et son échelle doivent être précisés.

2-3-1-5 l'instrumentation en boucle fermée :

Les différents capteurs ou détecteurs photoélectriques répertoriés dans ce chapitre fournissent des informations sur lesquelles on ne peut pas influencer directement.

Les différents capteurs recensés sont les suivants :

- Les capteurs des carters de sécurité,
- Les capteurs de contrôle du volume de remplissage,
- Les capteurs de présence de flacons sur les différents convoyeurs ou de capsules, surcapsules, dosettes, étiquettes, etc, sur les flacons.
- Les détecteurs de charge maximum des tables d'accumulation,
- Les détecteurs de charge minimum des systèmes d'alimentation en flacons, produits, capsules, surcapsules, dosettes, étiquettes, cuillères, notices, étuis, vignettes, caisses et palettes,
- Les lecteurs de pharmacode,
- Le détecteur de métaux (placés sur le convoyeur à l'entrée de l'encartonneuse).

Les mêmes caractéristiques que les éléments de la boucle ouverte doivent être précisées, c'est à dire le type d'instrument, le constructeur, le signal de sortie et l'échelle.

2-3-1-6 les raccords fluides :

Chaque équipement de la ligne possède un raccordement au réseau air comprimé car certains appareils, comme les imprimantes et les bras pousseurs, nécessitent une alimentation pneumatique.

Les caractéristiques de ces raccords : la pression, le débit, les dimensions de raccords et les caractéristiques de mise en sécurité sont précisées.

2-3-1-7 les raccords électriques :

Chaque machine possède son alimentation électrique, les caractéristiques de celles-ci sont décrites ici : le régime du neutre utilisé, les mesures d'isolement, les dimensions du conducteur, le nombre de phases et leur sens de rotation, la tension et l'intensité d'utilisation et les paramètres de mise en sécurité.

2-3-1-8 les raccords informatiques :

Ce type de raccordement n'est pas applicable sur cette ligne de conditionnement.

2-3-1-9 les contrôles spécifiques :

Ces contrôles concernent la sécurité du personnel au poste de conduite, l'état général de l'installation, les montages, les mouvements mécaniques des différents éléments, les contrôles hydrauliques et le nettoyage.

Afin de contrôler le nettoyage, trois prélèvements ont été effectués après nettoyage avec à chaque fois le prélèvement des dernières eaux de rinçage pour une

analyse chimique (recherche des traces d'aseptisant par spectroscopie UV), bactériologique (ensemencement des milieux Trypticase Soja, Sabouraud et Cétrimide après filtration membranaire), et un prélèvement par écouvillonnage au niveau des becs de répartition.

Les limites fixées sont les suivantes :

Analyses chimiques	
Traces d'aseptisant	< 5 ppm

Eau résiduelle	
Germes totaux	≤ 50 germes / mL
Levures et moisissures	≤ 50 germes / mL
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Absence

2-3-1-10 les annexes :

Les résultats de nettoyage et aseptisation, les protocoles et résultats de passivation et les certificats de conformité matière sont placés en annexe.

2-3-1-11 la conclusion :

Celle ci va déclencher ou non le démarrage de la qualification opérationnelle. En cas de présence de non conformité, une fiche de non conformité est remplie (Annexe 11) et il est nécessaire d'y remédier avant de conclure la qualification d'installation.

Les tests de qualification d'installation et les résultats de passivation et de nettoyage sont conformes. Les documents techniques et les certificats matière sont disponibles. Donc le démarrage de la qualification opérationnelle a pu être déclenchée.

2-3-1-12 Qualification d'installation du process de transfert :

La qualification d'installation du réseau de transfert des cuves de stockage jusqu'à la ligne de conditionnement est basée sur le même principe que celle des différents éléments de la ligne de répartition.



La liste des composants de la qualification d'installation comprend le tableau de pontage des cuves de stockage, la pompe de transfert, les canalisations de transfert de produit et de retour lavage, les vannes manuelles et automatiques, le pupitre de commande et le coffret électrique.

Les raccordements fluides détaillent les caractéristiques des raccordements de la cuve tampon de la remplisseuse avec la NEP liquide, les réseaux d'eau froide, d'air comprimé, d'azote et d'eau chaude usine.

Les contrôles spécifiques de la qualification d'installation concernent l'alimentation du bac tampon par les canalisations de transfert, la sécurité du personnel, l'état général de l'installation, les contrôles des montages, les contrôles hydrauliques (tenue en pression des réseaux).

2-3-2 Qualification opérationnelle :

Le protocole de qualification opérationnelle se divise en cinq parties (Annexe 2) :

2-3-2-1 la liste des documents et plans :

Les documents disponibles sont les protocole et rapport de qualification d'installation.

2-3-2-2 les tests opérationnels en fonctionnement normal :

Les différents capteurs et détecteurs sont testés séparément et leur bon fonctionnement est évalué. Ces essais sont réalisés en fonctionnement normal de la ligne en créant des défauts.

Par exemple, un flacon rempli avec un volume insuffisant de produit est passé au niveau du détecteur de contrôle volume de la remplisseuse. Un message d'erreur apparaît sur le pupitre de commande et le flacon est envoyé en voie de garage. Après trois erreurs consécutives, la machine s'arrête.

Les lecteurs de pharmacode et le détecteur de particules métalliques sont des cas particuliers. Leur bon fonctionnement doit être vérifié et validé en cours de conditionnement.

⇒ *La validation des lecteurs de pharmacode :*

Les pharmacodes sont des codes barres présents sur chaque article de conditionnement : les étiquettes, notices et étuis. Ils sont spécifiques d'un produit. La nécessité de leur validation est spécifiée dans les BPF : « le fonctionnement correct de tout lecteur de code électronique (...) doit être contrôlé ».

Trois lecteurs de pharmacode sont présents sur la ligne :

- Au niveau de l'étiqueteuse,
- Au niveau de la noticeuse ,
- Au niveau de l'encartonneuse.

Ils permettent d'éviter la contamination d'un lot avec des articles de conditionnement étrangers. Ces lecteurs doivent être validés sur chaque format conditionné sur la ligne. En cours de conditionnement, les essais décrits dans le tableau suivant sont réalisés.

	Essais réalisés	Résultats attendus
Validation du système de détection sur ligne	Passage d'un faux pharmacode	Arrêt de la machine et rejet du flacon
	Passage d'un pharmacode défectueux	Arrêt de la machine et rejet du flacon
	Passage d'un AC sans pharmacode	Arrêt de la machine et rejet du flacon
	Passage d'un vrai pharmacode	Passage du flacon
Validation du procédé simulant les mauvais codes	Collage d'un faux pharmacode	Arrêt de la machine et rejet du flacon
	Collage d'un vrai pharmacode	Passage du flacon

Pour chaque format testé, les résultats attendus ont été obtenus et les lecteurs ont pu ainsi être validés.

⇒ *La validation des détecteurs de particules métalliques :*

Un détecteur de métaux est présent sur chaque ligne de conditionnement, sur la F 673 il est placé sur le convoyeur d'alimentation à l'entrée de l'encartonneuse.

Il a pour fonction de détecter la présence éventuelle de rondelles ou de vis dans les flacons pouvant éventuellement provenir des becs injecteurs de la remplisseuse.

Son bon fonctionnement doit être vérifié et validé.

Pour y parvenir, un leurre est utilisé, son passage doit entraîner l'arrêt de la machine en aval : l'encartonneuse.

Le second test consiste à placer une agrafe dans un flacon vide, la détection de l'agrafe doit entraîner l'arrêt de la machine.

Puis une agrafe placée dans un flacon plein est passée au niveau du détecteur et doit également entraîner l'arrêt de l'encartonneuse.

Chaque test est réalisé vingt fois et l'arrêt de la machine à chaque passage du leurre ou des flacons contenant une agrafe permet de valider le bon fonctionnement du détecteur.

2-3-2-3 les tests opérationnels en fonctionnement dégradé :

Les tests réalisés en fonctionnement dégradé concernent les coupures des réseaux électriques et pneumatiques. La sécurité du process et des opérateurs doit être maintenue lors de la coupure puis du retour en tension des réseaux. Après avoir réarmé, chaque élément de la ligne redémarre sans dommage pour le process et les opérateurs.

2-3-2-4 les annexes :

2-3-2-5 la conclusion :

La réalisation et les résultats conformes de ces tests opérationnels va pouvoir déclencher le démarrage de la qualification de performance.

2-3-2-6 Qualification opérationnelle du process de transfert :

Les tests opérationnels de la qualification opérationnelle servent à démontrer le bon fonctionnement de la pompe de transfert à partir du pupitre de commande, des vannes manuelles et automatiques des capteurs de niveau de la cuve tampon et du bac retour NEP. Ils vont également vérifier le bon déroulement du transfert de produit et du nettoyage.

Les tests en fonctionnement dégradé concernent la sécurité du personnel et du process lors de la coupure des réseaux électriques et pneumatiques.

2-3-3 Qualification de performance :

La qualification de performance est réalisée sur la ligne dans sa globalité et inclue le process de transfert depuis les cuves de stockage du préparatoire liquide. Elle comprend la validation du conditionnement et la validation du nettoyage (Annexe 3).

2-3-3-1 Validation du nettoyage :

Le nettoyage de la remplisseuse de la ligne est réalisée par la station automatisée de Nettoyage En Place. Le matériel concerné est :

- la cuve tampon,
- les becs injecteurs de la remplisseuse
- et les tuyaux souples et en inox.

Les prélèvements réalisés sont les suivants :

- Le prélèvement des dernières eaux de rinçage pour des analyses bactériologiques (filtration membranaire et mise en culture sur des milieux Trypticase Soja, Sabouraud et Cétrimide) et chimiques (recherche des traces d'aseptisant par spectroscopie UV et de produit par COT-métrie).

- Le prélèvement par écouvillonnage au niveau des becs de répartition (un bec sur trois choisi au hasard) pour une analyse bactériologique (ensemencement des milieux Trypticase Soja, Sabouraud et Cétrimide).

L'application de boîtes de contact, bien que cette méthode soit recommandée, au niveau de la cuve tampon de la ligne de répartition est impossible car la cuve est hermétique.

Ces prélèvements et ces analyses ont été effectuées sur les trois premiers lots conditionnés.

Les prélèvements et analyses de la validation de nettoyage sont détaillées dans le chapitre suivant.

2-3-3-2 Validation du conditionnement :

Pour la validation du procédé de conditionnement, il a fallu rédiger des protocoles de validation (Annexe 4). La validation concerne trois lots de chaque format amené à être conditionné sur la ligne : 125, 180, 200, 250 et 300 mL.

Le protocole de validation décrit un nombre de contrôles renforcés au cours du conditionnement qui vont permettre de valider les procédés de répartition (ou conditionnement primaire) et de conditionnement secondaire :

- Le remplissage (détermination du volume), le sertissage et l'étiquetage sont contrôlés tous les quarts d'heure sur deux flacons.
- A chaque démarrage, le premier carton sorti est contrôlé à 100% : aspect du flacon, de l'étiquette, de l'étui, présence des accessoires.
- Ensuite, en cours de production, un carton par palette est contrôlé à 100%.

Les éventuels défauts observés sont répertoriés sur une feuille de suivi de la validation.

Un défaut est considéré comme une non-conformité du produit aux exigences spécifiées. La définition s'applique à l'écart ou à l'inexistence d'une ou plusieurs caractéristiques de qualité ou d'élément d'un système qualité par rapport aux exigences spécifiées.

A chaque défaut est attribué un Niveau de Qualité Acceptable (NQA). Le NQA est, par rapport à la taille du lot considéré, le pourcentage moyen d'articles défectueux le plus élevé que l'on puisse admettre dans un procédé de conditionnement, pour le considérer comme satisfaisant lorsque l'on réalise un contrôle par échantillon.

Les défauts pouvant être rencontrés sont répertoriés et à chacun est associé un degré de gravité : critique, majeur ou mineur.

- Un défaut critique est un défaut qui, d'après les jugements et l'expérience, est susceptible de conduire à un manque de sécurité ou à des risques

d'accidents pour les utilisateurs, le personnel ou ceux qui les entourent. Ce type de défaut engage la responsabilité pharmaceutique.

- Un défaut majeur est un défaut qui, sans être critique, risque de provoquer une défaillance ou de réduire de façon importante la possibilité d'utilisation du produit pour le but qui lui est assigné.

- Un défaut mineur est un défaut qui ne réduira vraisemblablement pas beaucoup la possibilité d'utilisation du produit pour le but qui lui est assigné ou qui présente par rapport aux normes établies une divergence n'entraînant pas de conséquences appréciables sur l'utilisation. Un défaut mineur nuit à la présentation du produit.

Ils sont décrits, dans le protocole de validation du conditionnement, pour chaque étape du conditionnement : semi fini, flacon, bouchon, marquage étiquette, étui, notice, accessoire, vignette ou étiquette, carton.

- Tableau récapitulatif des défauts -

	Défauts critiques	Défauts majeurs	Défauts mineurs
Semi fini, flacon, bouchon	<ul style="list-style-type: none"> - Flacon vide - - Manque bouchon - Fermeture défectueuse non étanchéité 	<ul style="list-style-type: none"> - Flacon à demi rempli ou incomplet - Taches sur flacon, bouchon (graisse...) 	<ul style="list-style-type: none"> - Flacon trop plein - Rayures
Marquage étiquette	<ul style="list-style-type: none"> - Erroné - Absence 	<ul style="list-style-type: none"> - Illisibilité - Chiffre ou lettre partiellement absent 	<ul style="list-style-type: none"> - Marquage faible mais lisible - Chiffre ou lettre partiellement illisible
Etui	<ul style="list-style-type: none"> - Etranger / code non conforme - Absence de marquage - Marquage erroné - Incomplet ou vide - Déchirure entraînant manque d'information - Souillure entraînant manque d'information 	<ul style="list-style-type: none"> - Déchirure sans manque d'information - Fermeture non verrouillée risque perte - Marquage illisible 	<ul style="list-style-type: none"> - Taché, souillé sans manque d'information - Fermeture non verrouillée sans risque de perte - Aplati, froissé
Notice	<ul style="list-style-type: none"> - Absence - Etrangère / code non conforme 	<ul style="list-style-type: none"> - Déchirure entraînant manque d'information - Illisibilité partielle - Mauvaise découpe 	<ul style="list-style-type: none"> - Tachée sans manque d'information - Déchirée sans manque d'information - Pliage non conforme - Présence de 2 notices
Accessoire	<ul style="list-style-type: none"> - Absent 	<ul style="list-style-type: none"> - Présent mais abîmé 	<ul style="list-style-type: none"> - /
Vignette ou Etiquette	<ul style="list-style-type: none"> - Absente - Non conforme 	<ul style="list-style-type: none"> - Tachée - Illisible - Froissée, pliée 	<ul style="list-style-type: none"> - Mal positionnée
Caisse carton	<ul style="list-style-type: none"> - Etui manquant - Carton vide - Etui très dégradé par l'encaissage 	<ul style="list-style-type: none"> - Etiquette groupage absente - Texte étiquette groupage erroné - Caisse incomplète exceptée la dernière - Caisse non fermée - Choc en surface 	<ul style="list-style-type: none"> - Etiquette de groupage en dehors de la zone définie - Texte étiquette groupe erroné par caractère - Souillée extérieurement - Calage insatisfaisant - Fermeture défectueuse

Aucun défaut critique, par exemple un marquage absent ou erroné sur l'étui ou l'étiquette, n'est accepté. S'il est rencontré en cours de conditionnement, le défaut doit être supprimé et le carton en cours et le carton précédent doivent être vérifiés à 100%, le contrôle rétrospectif sera alors poursuivi si d'autres défauts ont été mis en évidence.

Un tri statistique final sur le lot conditionné est organisé pour permettre la mise en évidence des défauts et effectué par le contrôle technique. Ce contrôle est effectué sur un échantillon représentatif du lot le nombre de prélèvements est déterminé en fonction de la taille théorique du lot.

La notion de lot donnée par l'AFNOR NF 06-021 est la suivante :

«Un lot est un ensemble d'individus (unités) produits ou fabriqués dans des conditions présumés homogènes. D'une façon plus précise, un lot est considéré comme « homogène » lorsque aucune « cause identifiable de variation » n'est intervenue lors de la production, l'élaboration ou la fabrication des individus qui le composent, ni dans les matières premières. Ceux-ci ne sont pas pour autant identiques, mais les différences qu'ils présentent entre eux ne sont dues qu'à des facteurs incontrôlables, ou « aléatoires » ».

Pour réaliser ce tri, un échantillonnage est réalisé une fois le lot conditionné. Le nombre d'échantillons à prélever est déterminé en fonction de la taille du lot. Le nombre de cartons sur lesquels les flacons doivent être prélevés est le suivant :

$$\sqrt{\text{(nombre de cartons)} + 1}$$

La notion d'échantillons pris « au hasard » est la suivante :

« Le contrôle statistique s'effectue à partir d'échantillon(s) prélevé(s) dans le lot. Il importe que lors du prélèvement, aucune préférence ne soit accordée aux différents individus du lot. Dans un échantillonnage « au hasard », chacun d'eux doit avoir « la même chance » de figurer dans l'échantillon.

Il est nécessaire de « ...s'astreindre à éviter tout prélèvement préférentiel tel que : choisir les individus les plus facilement accessibles, ceux qui se distinguent par un caractère apparent, etc. »

Des défauts importants ont été mis en évidence lors du tri statistique des premiers lots de validation du format 250 mL. Les plus nombreux étaient le manque de lisibilité des marquages sur les étuis et les étiquettes, ces problèmes ont nécessité des interventions techniques et de nouveaux réglages de la ligne. Ces défauts ont été considérés comme mineurs mais ils sont apparus en proportion supérieure à celle fixée.

L'absence d'accessoires (un défaut critique) : notices et de petites cuillères dans certains étuis, révélée lors du tri statistique a conduit au tri à 100 % de trois lots de validation. La validation du format 250 mL a été reportée sur les trois lots suivants.

Les autres formats ont été validés sans apparition d'un nombre de défauts supérieur aux normes fixées.

La validation du nettoyage et du conditionnement de la ligne permet de conclure la qualification de performance de la ligne de conditionnement.

CHAPITRE 3 : VALIDATION NETTOYAGE

3-1 LA VALIDATION

3-1-1 Définition de la validation :

La validation est définie dans la *Note for Guidance on process validation* établie par l'EMA en 1999 : « la validation est une opération destinée à démontrer et attester par des documents écrits que la procédure utilisée conduit effectivement aux résultats escomptés ». La validation assure la qualité du médicament.

La validation comprend plusieurs points clés :

- ⇒ L'établissement de normes précises qui délimitent un intervalle au sein duquel les résultats obtenus devront se situer ;
- ⇒ L'obtention répétée de résultats homogènes en conformité avec les exigences de base ;
- ⇒ L'élaboration d'un dossier de validation qui précise les études préliminaires en terme de choix des exigences, des méthodes d'analyse et des procédures de validation ainsi que les résultats obtenus et mesures correctives apportées ;
- ⇒ La revalidation périodique du procédé.

La validation est nécessaire dans trois cas :

- ⇒ Lors de l'adoption de nouvelles formules et méthodes de fabrication : il faut s'assurer que celles-ci sont valables pour la production en routine et que le produit fini ainsi obtenu satisfait aux exigences de qualité ;
- ⇒ Lorsque des modifications conséquentes sont apportées aux méthodes, au matériel ou aux substances ; dans ce cas, la validation vise à démontrer que malgré ces variations, le process fournit un produit de qualité constante ;
- ⇒ Dans le cas des revalidations périodiques des procédés et procédures.

3-1-2 Plan Directeur de Validation de Nettoyage :

3-1-2-1 Objectifs et principe :

Le plan directeur de validation de nettoyage est le point de départ et l'outil indispensable pour mener à bien le projet de validation de nettoyage. Il a pour objectif de présenter une méthodologie de validation des équipements de production : les cuves de fabrication, les triblenders, les cuves de stockage, les canalisations et les lignes de répartition. Il permet également de réaliser une mise à jour et un suivi des opérations de validation de nettoyage. Ce document précise les méthodes de prélèvements, d'analyses chimiques et bactériologiques, la liste des produits fabriqués et conditionnés et la détermination des produits pris en compte pour la validation (les produits « pire cas »).

3-1-2-2 Détermination du produit « pire cas » :

La démarche à suivre pour valider l'ensemble des équipements consiste à sélectionner le produit « pire cas » pour chacun d'entre eux. Pour chaque produit fabriqué, un indice est calculé, il dépend des facteurs suivants :

- la toxicité ou Dose létale 50 (DL 50) : La DL 50 retenue est celle de la matière première la plus toxique présente dans la composition du produit final (données extraites des nomenclatures et des fiches de sécurité matière). Plus une DL50 est faible, plus la toxicité du produit dont elle provient est grande.
- l'odeur : ce facteur est calculé en fonction de la quantité de substances aromatiques présente dans le produit final. On considère que le produit le plus odorant est celui qui contient la plus grande quantité d'une substance aromatique.
- la fréquence de fabrication : un produit fréquemment fabriqué doit avoir plus d'importance qu'un produit fabriqué occasionnellement. Cette fréquence est estimée à partir du nombre de lots fabriqués.

- la précision de la méthode analytique : les méthodes d'analyse utilisées sont la chromatographie liquide haute performance (HPLC), la spectrophotométrie UV, la chromatographie sur couche mince (CCM) et le carbone organique total (COT). Les précisions déterminées lors de la validation des différentes méthodes analytiques sont utilisées pour effectuer leur classement.

- la solubilité : ce paramètre est important dans le cadre des fabrications des formes pâteuses car les produits fabriqués sont essentiellement constitués de corps gras et par conséquent difficilement nettoyables (les corps gras sont peu solubles dans l'eau). Le classement des produits en fonction de leur solubilité dans l'eau est déterminé d'après le pourcentage de corps gras présent dans le produit fini. Concernant les formes liquides, les produits étant tous solubles dans l'eau, la solubilité sera égale à 1.

L'indice le plus fort représente le produit pire cas. Ensuite, pour chaque matériel, la validation est effectuée sur le produit qui possède l'indice le plus fort.

Il faut partir du principe que si la procédure est suffisamment efficace pour nettoyer le produit le plus difficile à nettoyer, alors elle le sera également ou encore plus pour les produits plus faciles à nettoyer. De même, si la procédure est efficace pour obtenir un niveau de trace acceptable pour les produits les plus toxiques avec le potentiel thérapeutique le plus élevé ou les plus odorants (qui ont donc les limites acceptables les plus faibles), elle le sera d'autant plus pour des produits moins toxiques ou ayant un potentiel thérapeutique plus faible ou moins odorants (qui ont donc les limites acceptables les plus élevées).

D'un point de vue scientifique, la toxicité est le paramètre le plus important ; par contre d'un point de vue nettoyage, les paramètres solubilité et odeur sont des paramètres majeurs car la fabrication d'un nouveau produit ne peut être lancée dans un matériel contenant des résidus ou bien l'odeur du produit précédemment fabriqué ou conditionné.

Par conséquent, dans le cas des formes pâteuses, ce sont la toxicité et la solubilité qui primeront sur la méthode d'analyse, la fréquence de fabrication et l'odeur.

Dans le cas du secteur liquide, ce sont la toxicité et l'odeur qui primeront sur les autres paramètres.

3-1-2-3 Impératifs :

La validation de nettoyage d'un équipement avec le produit pire cas s'effectue sur trois lots de ce produit. Le nettoyage était considéré comme validé lorsque les résultats chimiques et bactériologiques sur les trois lots sont conformes. Dans le cas de résultats non conformes et lors d'une modification du programme de lavage ou de la procédure, la validation est recommencée sur trois lots supplémentaires.

Lorsque le nettoyage d'un matériel était validé, une date de revalidation était déterminée en accord avec le service Assurance Qualité.

Pour chaque nouvelle formule une validation du nettoyage doit être effectuée sur trois lots ou sur seulement un lot selon la classification ou non du produit comme produit pire cas.

Pour tout équipement neuf ou toute modification importante d'un équipement existant, une validation sur trois lots est réalisée sur le produit pire cas.

3-2 MATERIEL CONCERNE ET SYSTEME DE NETTOYAGE EN PLACE

Chaque équipement (cuve de fabrication, cuve de stockage, triblender, canalisation et ligne de répartition) possède une procédure de nettoyage et d'aseptisation adaptée. Ces procédures ont pour but de prévenir toutes les contaminations croisées et microbiennes.

Les procédures d'aseptisation détaillent les opérations à suivre pour nettoyer le matériel concerné, c'est-à-dire dans la plupart des cas, la cuve tampon, la nourrice de répartition, les becs injecteurs et les tuyauteries de recyclage souples et inox.

Le matériel concerné doit subir une aseptisation complète dans les cas suivants :

- Après un arrêt supérieur ou égal à 48 heures ;
- A chaque changement de produit.

En fin de journée, et dans le cas où le lot n'est pas fini, la cuve tampon, la nourrice de répartition et les becs restent en charge. Seul l'extérieur des becs et les pièces ayant été en contact avec le produit sont nettoyés à l'eau chaude puis séchés. D'autres éléments annexes, comme les convoyeurs d'alimentation par exemple, sont également nettoyés à l'eau chaude puis séchés.

La ligne de répartition et de conditionnement F673 est reliée à une centrale de lavage automatisée de Nettoyage En Place (NEP) (Annexes 6 et 7).

La centrale de nettoyage automatisée est constituée de :

- un bac d'eau froide,
- un bac d'eau chaude,
- un bac de stockage de la solution aseptisante (Hyprotank®),
- un bac d'eau purifiée pour le dernier rinçage.

Un dispositif de soufflage d'air comprimé filtré facilite la vidange des canalisations. Une canalisation de rejet égout assure l'évacuation des eaux usées.

La solution d'aseptisant est utilisée à des concentrations de l'ordre de 1,0 à 1,5 %, la dilution étant réalisée automatiquement par la NEP.

Les cycles de lavage diffèrent selon le matériel concerné, voici celui de la ligne de conditionnement :

- un pré-rinçage à l'eau froide puis à l'eau chaude (50 à 60 °C) pendant cinq minutes ;
- une aseptisation avec une solution à une concentration de 1% en aseptisant de 15 à 20 minutes ;
- un rinçage à l'eau froide de cinq minutes ;
- un rinçage à l'eau purifiée d'une minute ;

Un soufflage à l'air comprimé de trois minutes afin de vidanger le réseau de canalisations.

Pour s'assurer que la cuve et les canalisations sont bien rincées, la NEP mesure automatiquement le pH de l'eau de rinçage. Si le contrôle n'est pas satisfaisant, le rinçage est poursuivi jusqu'à obtention d'un contrôle satisfaisant.

3-3 VALIDATION DU NETTOYAGE

La validation du nettoyage d'un matériel de fabrication a pour objectif de démontrer que la procédure de nettoyage et le programme de lavage permettent d'obtenir des résultats satisfaisants d'un point de vue bactériologique, chimique et éliminent les risques de contamination croisée. Cette validation va concerner les cuves de stockage dédiées, les canalisations de transfert et la cuve tampon de la ligne de répartition F673.

3-3-1 Prélèvements :

Pour vérifier l'efficacité du nettoyage d'un matériel, une inspection visuelle du matériel et une vérification de l'odeur sont tout d'abord réalisés. Il faut ensuite effectuer une recherche de trace de l'aseptisant utilisé pour le nettoyage, une recherche de trace du produit précédemment fabriqué dans le matériel, et enfin une analyse bactériologique. Ces analyses sont effectuées à partir des prélèvements effectués après nettoyage sur le matériel concerné.

Deux types de prélèvements sont effectués :

☞ Prélèvements pour analyse chimique :

- prélèvement d'eau résiduelle pour la recherche des traces d'aseptisant et la recherche des traces de produit,
- prélèvement par contact sur support sec pour la recherche des traces de produit.

☞ Prélèvements pour analyse bactériologique :

- prélèvement d'eau résiduelle pour la mise en évidence des germes totaux, des levures et moisissures et la recherche de *Pseudomonas aeruginosa*,
- application de boîtes de contact ,
- application d'écouvillons sur les becs de répartition.

A chaque point de prélèvement, l'échantillonnage destiné aux analyses microbiologiques est effectué en premier.

Après chaque prélèvement sur un matériel, on consigne les résultats des analyses sur la fiche résultat « Validation Process Nettoyage » (Annexe 5).

			Canalisations	Lignes de répartition	Résultats limites
Analyses chimiques	Aseptisant	Eau de rinçage	X	X	≤5ppm
	Produit	Prélèvements support sec		X	≤5ppm
		Eau résiduelle	X		
Analyses bactériologiques	Boîte de contact			X	≤ 6 germes par 50 cm ² absence de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	Eau résiduelle		X	X	≤50 germes / ml Absence de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> et germe pathogène
	Ecouillons		+	X	Absence germe pathogène

+: prélèvements non systématiques

X : prélèvements effectués préférentiellement

3-3-1-1 Les prélèvements d'eau résiduelle:

Les prélèvements d'eau résiduelle doivent être effectués rigoureusement et ceci concerne particulièrement celui destiné à la bactériologie. En effet, il faut éviter toute contamination extérieure du prélèvement.

A chaque point de prélèvement, c'est le prélèvement destiné aux analyses microbiologiques qui est effectué en premier. Il est effectué selon le protocole suivant :

- Désinfection des mains,
- Flambage du point de prélèvement (sortie de cuve, sortie de nourrice ou au bout du circuit retour),
- Ouverture du flacon de prélèvement en polyéthylène à usage unique,
- Remplissage du flacon en évitant que l'écoulement d'eau touche le col du flacon,
- Fermeture immédiate du flacon,
- Prise des échantillons à des fins d'analyse physico-chimique sans désinfecter à nouveau

3-3-1-2 Les prélèvements sur supports secs :

Les prélèvements par contact sur support sec ne sont pas appliqués au niveau de la cuve tampon de la ligne de répartition car celle-ci est hermétique. C'est un prélèvement qui s'applique aux cuves de stockage et de fabrication.

Pour les produits solubles dans l'eau, tels que les produits conditionnés sur la F673, des préfiltres hydrophiles sont introduits dans des flacons de 50 mL d'eau hautement purifiée. Ces préfiltres sont ensuite appliqués sur des surfaces de 100 cm² au moyen d'un support étalon en PVC. Quatre préfiltres hydrophiles sont utilisés et appliqués sur quatre surfaces de 100 cm² à différents endroits du matériel nettoyé. Les prélèvements ont lieu sur les zones les plus pertinentes, notamment l'hélice de l'agitateur, si possible, ou la paroi et le dôme des cuves.

3-3-1-3 Les prélèvements par boîtes de contact :

Les applications des boîtes de contact ne sont, elles aussi, réalisées qu'au niveau des cuves de stockage et de fabrication.

Les boîtes de contact permettent de réaliser un dénombrement des germes totaux, des levures et moisissures et du *Pseudomonas aeruginosa*. Ces boîtes de contact sont constituées d'un milieu nutritif d'une surface de 25 cm².

On distingue trois types de milieu:

- ☞ Milieu Trypticase Soja pour le dénombrement des germes totaux ;
- ☞ Milieu Sabouraud pour le dénombrement des levures et moisissures ;
- ☞ Milieu cétrimide pour la recherche du *Pseudomonas aeruginosa*.

L'application des boîtes de contact requiert le port d'un masque et de gants afin d'éviter toute contamination des boîtes.

Les prélèvements sont réalisés par application pendant 30 secondes de chaque boîte de contact sur la surface du matériel nettoyé. Deux boîtes de chaque milieu sont appliquées, l'une sur la paroi et l'autre sur le dôme ou couvercle.

Il est important de ne pas utiliser le même endroit de contact pour les trois milieux. Après avoir rebouché la boîte de contact, il est impératif d'aseptiser la surface d'application avec de l'éthanol 70% pour éviter de créer un milieu favorable au développement microbien.

3-3-1-4 Les écouvillonnages

Ces prélèvements sont effectués au moyen d'écouvillons stériles, par application au niveau des becs de répartition. La ligne possède 18 becs de remplissage et un écouvillonnage est réalisé aléatoirement sur un tiers des becs. Les écouvillons permettent de réaliser des prélèvements dans des zones bien précises du matériel. Ils permettent également d'effectuer des identifications de germes spécifiques.

3-3-1-5 Gestion des prélèvements :

Après le prélèvement, les échantillons destinés aux analyses microbiologiques et chimiques peuvent être conservés à température ambiante pendant 2 heures. Au delà ils seront stockés au réfrigérateur entre 3°C et 8°C.

Les analyses de l'échantillon prélevé intervient si possible dans la journée et au plus tard sous 48 heures. Afin d'éviter tout phénomène de condensation, il est nécessaire d'attendre une remontée à température ambiante de l'échantillon avant de commencer les analyses.

Après contrôle, les prélèvements pour les analyses physico-chimiques sont détruits. Ceux pour la microbiologie sont conservés au minimum pendant 2 jours, et en cas de présence de germes pendant 5 jours maximum permettant ainsi un retest.

3-3-2 Méthodes d'analyse :

3-3-2-1 Analyses bactériologiques :

- *Sur les eaux de rinçage*

L'analyse bactériologique sur le prélèvement d'eau résiduelle consiste à réaliser deux filtrations membranaires de 10 ml sur 0,45µm. Les filtres obtenus sont déposés dans deux boîtes de Pétri contenant l'une, le milieu Trypticase Soja pour la mise en évidence des germes totaux et l'autre, le milieu Sabouraud pour la mise en évidence des levures et moisissures. Ces boîtes de Pétri sont ensuite mises à incuber dans les conditions suivantes :

- La boîte de Pétri contenant le milieu Trypticase soja est mise à incuber à 35°C pendant 5 jours pour le dénombrement des germes aérobies viables totaux ;
- La boîte de Pétri contenant le milieu Sabouraud est mise à incuber à 25°C pendant 5 jours pour le dénombrement des levures et moisissures.

Pour la recherche de *Pseudomonas aeruginosa*, il faut introduire 10 ml d'eau résiduelle dans une solution tampon, puis prélever 10 ml de cette solution et l'introduire dans un bouillon Trypticase Soja pour effectuer une revivification pendant 48 heures à 35°C. Il faut réaliser ensuite une subculture : quelques millilitres du bouillon revivifié sont étalés dans une boîte de Pétri contenant une gélose cétrimide. L'incubation dure de 18 à 72 heures à 35°C.

Les limites bactériologiques suivantes sont celles fixées par le site :

- Germes totaux ≤ 50 germes par ml ;
- Levures et moisissures ≤ 50 germes par ml ;
- Absence de *Pseudomonas aeruginosa* ;
- Absence de germes pathogènes.

Au-delà de ces limites, les résultats sont considérés comme non conformes.

- *Les écouvillons*

Après prélèvements, les écouvillons sont mis à revivifier dans 8 mL de bouillon Trypticase Soja par incubation à 35 °C pendant 48 heures. Ensuite, on inonde avec 2 mL de ce bouillon la surface de boîtes de Pétri de gélose Trypticase Soja, Cétrimide et Sabouraud. L'incubation, à 35 °C pour les milieux Trypticase Soja et Cétrimide et à 25°C pour le milieu Sabouraud, est de 48 à 72 heures. La lecture de recherche de germe s'effectue à J+5. En cas de présence de germes, il faut effectuer une coloration de GRAM et une identification par ensemencement de galeries API.

- *Les boîtes de contact :*

Le traitement des boîtes de contact, après prélèvement, s'effectue de la façon suivante :

- ☞ Les boîtes de contact contenant le milieu Trypticase soja sont mises à incuber à 35°C pendant 5 jours pour le dénombrement des germes aérobies viables totaux ;
- ☞ Les boîtes de contact contenant le milieu Sabouraud sont mises à incuber à 25°C pendant 5 jours pour le dénombrement des levures et moisissures ;
- ☞ Les boîtes de contact contenant le milieu cétrimide sont mises à incuber à 35°C pendant 48 heures pour la recherche du *Pseudomonas aeruginosa* (la présence de germes se manifeste par des bâtonnets gram négatif généralement verdâtres et fluorescents).

Le nombre de germes aérobies viables totaux est exprimé nombre de microorganisme par 25 cm² sur les boîtes de contact. Dès qu'une colonie est présente, une identification est effectuée.

Les limites bactériologiques suivantes peuvent être appliquées car les équipements de production sont destinés à des fabrications non stériles, mais sensibles aux microorganismes :

- ☞ Germes totaux : jusqu'à 6 germes pour 50 cm² (pour 2 boîtes de 25 cm²) ;
- ☞ Levures et moisissures : jusqu'à 6 germes pour 50 cm² (pour 2 boîtes de 25 cm²) ;
- ☞ *Pseudomonas aeruginosa* : absence ;
- ☞ Germes pathogènes : absence.

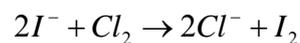
3-3-2-2 Analyses physico-chimiques :

- *Recherche de traces d'aseptisant :*

La recherche des traces d'aseptisant se réalise sur les eaux de dernier rinçage. Pour cela, un prélèvement de 250 ml d'eau purifiée provenant de la dernière phase de rinçage est effectué en sortie de matériel.

L'aseptisant le plus utilisé est l'Hyprotank®. La méthode de recherche des traces d'aseptisant utilisée est la spectrophotométrie UV. La limite d'acceptabilité en trace d'aseptisant dans les eaux de rinçage est de 5 ppm.

La recherche de traces d'Hyprotank est basée sur une réaction colorimétrique en milieu acide acétique, entre le chlore ou ses dérivés oxygénés présents dans le détergent et l'iodure de potassium.



La lecture au spectrophotomètre se fait à une longueur d'onde fixe de 288 nm, maximum d'absorption de l'iode contre un blanc (eau de réseau). Un témoin à 5 ppm est préparé par dilutions successives d'Hyprotank® pur et représente la limite de comparaison.

Avant le passage au spectrophotomètre, il faut rajouter dans les échantillons et le témoin, 1 mL d'acide acétique et 1 mL d'iodure de potassium à 30 secondes d'intervalle. La lecture au spectrophotomètre s'effectue au bout de 9 minutes 30 secondes.

- *Recherche de traces de produit dans l'eau de ruissellement :*

La recherche de traces de produit (principe actif ou excipient) sur les eaux de ruissellement a pour avantage d'être pratique en terme de prélèvement puisqu'elle n'implique aucune ouverture de cuve et ne présente aucun problème d'accessibilité, contrairement au prélèvement par contact. Cette eau résiduelle correspond à l'eau qui a ruisselé sur toutes les surfaces du matériel nettoyé. Les traces de principe actif et d'excipient sont déterminées par des méthodes chromatographiques (CCM, HPLC, CPG), spectrophotométriques ou par mesure du carbone organique total (COT). Les limites sont fixées à 1 ppm voire 5 ppm pour les méthodes analytiques les moins sensibles.

La méthode utilisée dans cette validation est celle du COT (Carbone Organique Total).

« Le dosage du Carbone Organique Total (COT) est une méthode indirecte de dosage des substances organiques présentes dans l'eau pour usage pharmaceutique. Cette méthode peut également servir à contrôler le déroulement de diverses opérations intervenant dans la préparation des médicaments » (Ph. Eur. 3Ed 2.2.44)

Cette méthode est basée sur l'oxydation des composés organiques contenus dans un échantillon et la détection du dioxyde de carbone résultant par spectrophotométrie infrarouge. L'appareil mesure :

- ☞ le carbone total (TC) par combustion catalytique à 680°C (réaction d'oxydation des composés organiques) ;
- ☞ le carbone inorganique (IC) en acidifiant l'échantillon par de l'acide phosphorique à 25% (réactions de décomposition des carbonates et bicarbonates) ;
- ☞ la différence étant le carbone organique total (COT) : $COT = TC - IC$.

La valeur du COT pour chaque prélèvement est comparée à celle du témoin référence contenant 1ppm de principe actif du produit considéré.

La limite d'acceptabilité en trace de produit précédemment fabriqué sur un équipement venant d'être nettoyé est de 5 ppm.

● *Recherche des traces de produit sur support sec (Préfiltre hydrophile inerte de 47 mm de diamètre) :*

Ces préfiltres hydrophiles, une fois appliqués sur la surface du matériel nettoyé, sont réintroduits dans le flacon initial. Il suffit ensuite de réaliser deux extractions consécutives de 7 minutes par ultrason afin de récupérer les traces de produit présentes sur le préfiltre puis de réaliser une filtration sur membrane de 0.22 µm et enfin d'effectuer une quantification au moyen des méthodes analytiques habituelles relatives au produit recherché, en général la mesure du COT.

Les traces du produit précédemment stockés sur le dôme et les parois doivent être inférieures à 1 ppm.

3-4 RESULTATS

Les résultats sont répertoriés dans les fiches « validation process nettoyage » accompagnées des spectres d'absorption dans l'UV et des rapports d'analyse du COT-mètre. (Annexe 5)

Les résultats de validation de nettoyage de la cuve tampon et du réseau de canalisations de la ligne de conditionnement n'ont mis en évidence aucune défaillance de la station NEP. Les analyses chimiques et bactériologiques effectuées ont apportées des résultats inférieurs aux valeurs fixées par le service d'Assurance Qualité du site.

CHAPITRE 4 : MISE EN PLACE DU SYSTEME DOCUMENTAIRE

4-1 NECESSITE DU SUPPORT DOCUMENTAIRE

4-1-1 Généralités sur le système documentaire

« De bons documents sont un élément essentiel du système d'assurance de la qualité. Des écrits clairs évitent les erreurs inhérentes aux communications verbales et permettent de retracer l'historique d'un lot. » (Guide BPF, chap.4)

Tout système qualité repose sur une structure documentaire efficace.

La finalité du système documentaire est de s'assurer que :

- Tout ce qui doit être fait est décrit (procédures, modes opératoires, consignes...),
- Ce qui est écrit est effectivement réalisé,
- Tout ce qui a été réalisé est enregistré sur un support approprié (document, informatique...).

Dans ce but, les documents doivent être :

- Remis à jour régulièrement,
- Approuvés par le service Assurance Qualité,
- Disponibles pour toutes les personnes concernées par leur application .

Une bonne gestion des documents est nécessaire afin de garantir la traçabilité des produits pharmaceutiques. La gestion des documents doit donc, elle-même, faire l'objet d'une procédure pour que l'utilisation de documents périmés ne soit en aucun cas possible.

4-1-2 Procédures

Une procédure est définie comme la « description des opérations à effectuer, des précautions à prendre ou des mesures à prendre dans un domaine, directement ou indirectement en rapport avec la fabrication des médicaments ».

Les procédures sont des textes de référence auxquels il est nécessaire de se reporter avant toute nouvelle action. Elles sont définies comme étant « la manière spécifiée d'accomplir une activité ». Elles décrivent de façon détaillées comment chaque exigence doit être satisfaite. Ce sont des documents internes à l'entreprise. Elles doivent être connues et appliquées de tous ceux qui ont une responsabilité vis à vis des tâches effectuées.

Elles doivent répondre à des objectifs précis :

- Permettre la bonne réalisation des opérations décrites,
- Assurer la répétabilité des opérations (quel que soit l'intervenant),
- Etre conformes au règles de travail des B.P.F,
- Contribuer à l'information et à la formation du personnel,
- Servir de référence permanente pour le travail quotidien.

Ce sont des règles d'organisation et de travail dans l'entreprise pour mettre en œuvre les éléments du système qualité. Pour l'assurance qualité toute instruction non écrite est une instruction non donnée.

Afin de s'assurer du respect des procédures et consignes, certaines opérations doivent être enregistrées. Un système approprié doit permettre de tracer les opérations accomplies et de prouver leur conformité aux instructions données : ce sont les enregistrements.

4-1-3 Dossier de lot :

Le dossier de lot va comporter différents enregistrements effectués pendant les opérations de fabrication et de conditionnement, il comprend :

- le dossier de fabrication : « un dossier de fabrication de lot doit être constitué pour chaque lot fabriqué. Il doit être basé sur les éléments correspondants de la formule de fabrication et des instructions de fabrication » (B.P.F. 4.17). Il est composé du compte-rendu de pesée des matières premières et du suivi de fabrication.
- le dossier de conditionnement : « un dossier de lot de conditionnement doit être constitué pour chaque lot ou partie de lot conditionné. Il doit se baser sur les éléments correspondants des instructions... » (B.P.F. 4.18). Il se compose essentiellement du vide de ligne et du suivi de conditionnement.

4-2 CREATION DES DOCUMENTS SUR LA LIGNE DE REPARTITION :

4-2-1 Vide de ligne :

« Avant le début de toute nouvelle opération de conditionnement, il convient de vérifier que la zone de travail, les lignes de conditionnement, les machines à imprimer et tout autre matériel sont propres et débarrassés de tout produit, élément ou document utilisé précédemment et devenu inutile. Cette vérification du « vide de ligne » doit être effectuée suivant une procédure appropriée. » (Guide BPF, chap.5, §45)

L'objectif du vide de ligne est d'éliminer tout risque de contamination croisée entre les articles de conditionnement de deux opérations de conditionnement successives sur une même ligne de répartition.

En pratique, cela consiste, à la fin d'une opération de conditionnement, à enlever tout article de conditionnement non utilisés pour cette opération et à inspecter la zone de travail en général et chaque partie de la machine en particulier afin de s'assurer de sa propreté.

Le vide de ligne peut être total ou partiel :

- Total : Aucun article de conditionnement ne peut être conservé sur la ligne.
- Partiel : Certains articles de conditionnement, communs aux deux opérations de conditionnement successives peuvent être laissés en place.

Les modalités de réalisation du vide de ligne doivent être décrites dans une procédure appropriée.

Les personnes amenées à réaliser un vide de ligne doivent renseigner en temps réel le document « Vide de ligne » (Annexe 8), afin d'assurer la traçabilité de chaque action menée.

Ce document est joint au dossier du lot qui sera conditionné après le vide de ligne effectué.

4-2-2 Arrêts de production et calcul du T.R.S (Taux de Rendement Synthétique) :

La connaissance des temps d'arrêt de la ligne (Annexe 10) et la classification de ces arrêts en plusieurs catégories doit permettre d'identifier l'apparition de certains problèmes récurrents.

Par exemple, l'observation de pertes de temps dues à un mauvais approvisionnement en articles de conditionnement donc à une attente des A.C sur la ligne devrait entraîner une remise en cause du système d'approvisionnement.

De la même façon, l'observation de pannes récurrentes survenant sur un des éléments de la ligne va permettre d'orienter les interventions techniques et les opérations de maintenance.

D'autre part, l'exploitation des données ainsi recueillies permet de calculer les indicateurs de performance, notamment le TRS (Taux de Rendement Synthétique). Le TRS permet de mesurer les performances globales d'une ligne de conditionnement en effectuant le rapport entre la production effective de la ligne et sa production théorique (calculée à partir de la cadence théorique de la ligne).

4-2-3 Suivi de conditionnement :

Le suivi de conditionnement permet de répertorier et de tracer la totalité des contrôles à réaliser au démarrage et en cours de conditionnement (Annexe 9).

« Les contrôles du produit en ligne de conditionnement doivent permettre de vérifier au moins les points suivants :

- L'apparence générale du conditionnement ;
- La présence de tous les éléments du conditionnement ;
- L'utilisation des produits et des articles de conditionnement corrects ;
- L'exactitude des surimpressions ;
- Le fonctionnement correct des contrôles de ligne.
- Les échantillons prélevés sur une ligne de conditionnement ne devraient pas être remis dans le lot .» (Guide BPF, chap.5, §54)

4-2-3-1 Contrôles du produit en cours de conditionnement :

Les contrôles en cours permettent de s'assurer de la qualité et de la conformité du produit tout au long du conditionnement. La détection précoce d'un défaut ou d'une déviance permettant une action corrective immédiate, ces contrôles doivent être réalisés très régulièrement.

La méthodologie ainsi que la périodicité des contrôles du produit en cours de conditionnement doivent être spécifiées dans une procédure appropriée.

La régularité des différents contrôles va permettre si un problème est détecté de limiter les opérations de tri des produits déjà conditionnés. En cas de découverte d'anomalie, un contrôle remontant est effectué sur la ligne jusqu'au carton correspondant au dernier contrôle réalisé.

Dans le cas qui nous intéresse, les contrôles effectués concernent :

- Le contrôle du volume et de l'aspect du produit ;
- Le vissage et le sertissage du flacon ;
- L'aspect du flacon, du bouchon et de l'étiquette ;
- La conformité de l'impression (mentions variables) sur l'étiquette du flacon
- L'aspect de l'étiquette, de l'étui, de la notice et des différents accessoires éventuels ;
- La conformité des marquages sur l'étui.

Ces contrôles sont effectués toutes les trente minutes et retranscrits sur le document « suivi de conditionnement ».

4-2-3-2 Contrôles des cellules :

Les cellules permettent la détection d'un défaut critique au cours du conditionnement (flacon vide, bouchon / notice / accessoire absent...) de sorte que :

- Le produit défectueux soit éjecté ou mis en voie de garage
- La machine s'arrête lors de la détection du défaut

Le principe du contrôle des cellules consiste à provoquer le défaut que doit impérativement détecter la cellule puis à vérifier que la présence de ce défaut entraîne bien un arrêt de la machine ou l'expulsion du produit défectueux. Il convient, lors de ce contrôle, d'être particulièrement vigilant afin que, en cas de défaillance de la cellule de contrôle, le produit défectueux puisse être récupéré et détruit.

Le contrôle des cellules permet de s'assurer du bon fonctionnement des cellules tout au long des opérations de conditionnement. La méthodologie ainsi que la périodicité du contrôle des cellules doivent être clairement indiquées dans une procédure appropriée.

Dans le cas qui nous intéresse, dix-sept cellules différentes devront être testées :

- Cellule « flacon vide » ;
- Cellule « présence capsule » ;
- Cellule « présence surcapsule » ;
- Cellule « présence dosette » ;
- Cellule « présence étiquette » sur le flacon ;
- Cellule « présence marquage étiquette » ;
- Détecteur de métaux ;
- Cellule « présence cuillère » ;
- Cellule « présence notice » ;
- Cellule « étui vide » ;
- Cellule « présence marquage étui » ;
- Cellule « présence vignette » ;
- Cellule « présence marquage vignette » ;
- Cellule « présence marquage supplémentaire sur l'étui » ;
- Lecteurs de pharmacodes (étiquettes, notices et étuis) ;
- Cellule « code barre prix vignette » ;
- Cellule « présence étiquette de groupage » sur le carton.

Ces contrôles sont effectués au démarrage de la ligne puis à chaque retour de pause des opérateurs ainsi que après tout arrêt de la ligne supérieur à deux heures.

Afin d'assurer la traçabilité des contrôles réalisés, l'opérateur ayant effectué le contrôles des cellules coche les cases correspondantes sur un document intitulé « Suivi de conditionnement » , il y appose son visa ainsi que l'heure du contrôle réalisé.

4-2-4 Consignes de prélèvement :

Au cours du conditionnement d'un lot, des prélèvements doivent être effectués, ces prélèvements sont effectués en début, milieu et fin de lot. Ils sont destinés :

- Aux analyses microbiologiques
- Aux analyses chimiques
- A l'échantillothèque

Une consigne spécifique indique le nombre de prélèvements à effectuer pour chaque analyse ainsi que pour l'échantillothèque en fonction du produit conditionné.

L'opérateur ayant effectué le prélèvement renseigne le tableau « Suivi de prélèvement » en indiquant la date et l'heure du prélèvement ainsi que les quantités prélevées et appose son visa.

Prélèvements Echantillotheque*	DEBUT	MILIEU	FIN	SUPPLEMENTAIRES*	Dépassement durée stockage
DATES					
HEURES					
QUANTITES					
VISAS					

***Prélever au moins 2 échantillons par présentation pour l'échantillothèque**

Prélèvements LABORATOIRE		DEBUT	MILIEU	FIN
DATES				
HEURES				
QUANTITES	Chimie			
	Bactériologie			
VISAS				

4-2-5 Comptabilisation des produits détruits en cours de production :

Pendant le conditionnement, les opérateurs sont parfois amenés à éliminer une certaine quantité de produit semi-fini ou fini. Il est nécessaire de quantifier le nombre de produits détruits et de préciser les raisons de leur élimination afin d'effectuer en fin de lot une réconciliation entre la quantité de solution engagée et les produits sortis.

Tout opérateur étant amené à jeter un ou plusieurs produits le note sur le tableau « Comptabilisation des produits détruits », indique la cause du rejet et appose son visa.

DATE	Après aseptis / avant réfracte		Défaut volume		Défaut sertissage		Après contrôles en cours		Autres défauts			Total / jour	
	Nombre	Visas	Nombre	Visas	Nombre	Visas	Nombre	Visas	Nombre et Précisions		Visas	Nombre	Visas
TOTAL	(1)		(2)		(3)		(4)		(5)			(1+2+3+4+5)	

CONCLUSION

Les entreprises pharmaceutiques, de nos jours, sont jugées sur leur capacité à maîtriser leur fonctionnement et à conduire leurs procédés ; elles doivent en analyser les aspects critiques pour maintenir leurs productions dans les tolérances acceptables et en maîtriser les dérives. Tout cela s'inscrit dans une démarche d'assurance qualité dont la validation est l'un des piliers.

Les entreprises se doivent d'évoluer, leurs outils qualité doivent également progresser et la validation doit servir à prévoir et surtout à gérer l'imprévisible et les risques de non-qualité. La mise en place d'une politique de démarche qualité se doit d'inclure la validation comme un de ses piliers.

La validation ne doit pas être un exercice uniquement réglementaire dans le respect des BPF et des nombreux « guidelines » et référentiels existants. Elle prend en compte les obligations éthiques que possèdent l'industrie pharmaceutique pour mettre à la disposition des utilisateurs des produits dont elle est capable de garantir la qualité. Cet enjeu revêt également un aspect économique fort obtenu par la diminution de risque d'apparition de non-conformités.

Il est nécessaire de ne pas perdre de vue la démarche de progrès grâce aux meilleures connaissances et suivis de maintenance préventive des équipements de production et de contrôle que permettent les notions de qualification et de validation.

Valider c'est prévoir, c'est un moyen pour l'entreprise de gérer son parc d'équipements et de procédés dans le temps en impliquant le personnel des différents services dans cette démarche.

ANNEXES

- **Annexe 1** : Protocole et rapport de qualification d'installation
- **Annexe 2** : Protocole et rapport de qualification opérationnelle
- **Annexe 3** : Protocole et rapport de qualification de performance
- **Annexe 4** : Protocole de validation du conditionnement
- **Annexe 5** : Résultats de validation Process Nettoyage
- **Annexe 6** : Procédure de nettoyage de la F673
- **Annexe 7** : Suivi de nettoyage
- **Annexe 8** : Vide de ligne
- **Annexe 9** : suivi de conditionnement
- **Annexe 10** : Suivi des arrêts de production
- **Annexe 11** : Fiche de non conformité

***ANNEXE 1 : PROTOCOLE ET RAPPORT DE
QUALIFICATION D'INSTALLATION DE LA REMPLISSEUSE***

**VALIDATION D'UNE UNITE DE PRODUCTION DE
SIROP**

**PROTOCOLE ET RAPPORT
DE QUALIFICATION D'INSTALLATION**

OBJET : REMPLISSEUSE F673.

A		REPLISSEUSE F673	
REV	DATE	DESCRIPTION	AUTEUR (S)

	NOM (S)	VISA (S)	DATE
Protocole approuvé par :			
Rapport approuvé par :			

SOMMAIRE

	PAGES	ETAT
A - DOCUMENTS ET PLANS		
B - DESCRIPTION EQUIPEMENT		
C - COMPOSANTS		
D - INSTRUMENTATION : Boucle ouverte		
E - INSTRUMENTATION : Boucle fermée		
F - RACCORDEMENT : Fluides		
G - RACCORDEMENTS : Electricité		
H - RACCORDEMENTS : Informatique - Téléphonie		
I - CONTROLES SPECIFIQUES		
J - ANNEXES		
K - CONCLUSION		

ETAT

En fonction de l'avancement de la qualification, les rubriques "ETAT" seront remplies en utilisant les codes suivants :

- NA Non applicable
- Vérifié, non accepté
- Vérifié, accepté

Code GD : Qualification Ligne F673	Rev : A	Nom Fichier : QI Remplisseuse F673	Page : 2/36
------------------------------------	---------	------------------------------------	-------------

B - DESCRIPTION EQUIPEMENT

EQUIPEMENT : *Remplisseuse IMA F673*

- N° matricule :
- Code GMAO :

LOCALISATION EQUIPEMENT : *Conditionnement*

CONSTRUCTEUR : *Sté IMA*

MODELE CONSTRUCTEUR : *F673*

NUMERO DE SERIE :

NUMERO DE SPECIFICATION :

DATE D'EPREUVE : *2001*

P.I.D.* Code GD :
(* "Piping and Instrument Diagram")

FONCTION DE L'EQUIPEMENT : *Répartition de solution pharmaceutique en flacons de 125, 180 et 200 mL à une cadence de 200 flacons par minute et de 250 et 300 mL à une cadence de 160 flacons par minute.*

MATERIAUX EN CONTACT DIRECT AVEC LE PROCESS

FLUIDES		MATERIAUX
1 -	<i>Produits pharmaceutiques</i>	<i>Acier inox 316L</i>
2 -	<i>Air Comprimé</i>	<i>rilsan</i>

Code GD Qualification Ligne F673

Rev : A

Nom Fichier : QI Remplisseuse
F673

Page : B 1 / 1

C - COMPOSANTS

COMPOSANT :

ETAT ①

- N° matricule :
- Code GMAO :

NOM DU COMPOSANT :

CONSTRUCTEUR :

MODELE CONSTRUCTEUR :

NUMERO DE SERIE :

OBSERVATIONS :

COMPOSANT :

ETAT ①

- N° matricule :
- Code GMAO :

NOM DU COMPOSANT :

CONSTRUCTEUR :

MODELE CONSTRUCTEUR :

NUMERO DE SERIE :

OBSERVATIONS :

COMPOSANT :

ETAT ①

- N° matricule :
- Code GMAO :

NOM DU COMPOSANT :

CONSTRUCTEUR :

MODELE CONSTRUCTEUR :

NUMERO DE SERIE :

OBSERVATIONS :

Code GD

Qualification Ligne F673

Rev : A

Nom Fichier : QI Remplisseuse
F673

Page : C

D - INSTRUMENTATION

BOUCLE OUVERTE

NOM :	ETAT :	NOM :	ETAT :
TYPE :		TYPE :	
REPERE INSTRUMENT : N° matricule Code GMAO		REPERE INSTRUMENT : N° matricule Code GMAO	
CONSTRUCTEUR :		CONSTRUCTEUR :	
SIGNAL DE SORTIE :		SIGNAL DE SORTIE :	
ECHELLE :		ECHELLE :	
NUMERO ETALONNAGE :		NUMERO ETALONNAGE :	
OBSERVATIONS :		OBSERVATIONS :	
NOM :	ETAT :	NOM :	ETAT :
TYPE :		TYPE :	
REPERE INSTRUMENT : N° matricule Code GMAO		REPERE INSTRUMENT : N° matricule Code GMAO	
CONSTRUCTEUR :		CONSTRUCTEUR :	
SIGNAL DE SORTIE :		SIGNAL DE SORTIE :	
ECHELLE :		ECHELLE :	
NUMERO ETALONNAGE :		NUMERO ETALONNAGE :	
OBSERVATIONS :		OBSERVATIONS :	

E - INSTRUMENTATION

BOUCLE FERMEE

NOM :	ETAT :	NOM :	ETAT :
TYPE :		TYPE :	
REPERE INSTRUMENT : N° matricule Code GMAO		REPERE INSTRUMENT : N° matricule Code GMAO	
CONSTRUCTEUR :		CONSTRUCTEUR :	
SIGNAL DE SORTIE :		SIGNAL DE SORTIE :	
ECHELLE :		ECHELLE :	
NUMERO ETALONNAGE :		NUMERO ETALONNAGE :	
OBSERVATIONS :		OBSERVATIONS :	
NOM :	ETAT :	NOM :	ETAT :
TYPE :		TYPE :	
REPERE INSTRUMENT : N° matricule Code GMAO		REPERE INSTRUMENT : N° matricule Code GMAO	
CONSTRUCTEUR :		CONSTRUCTEUR :	
SIGNAL DE SORTIE :		SIGNAL DE SORTIE :	
ECHELLE :		ECHELLE :	
NUMERO ETALONNAGE :		NUMERO ETALONNAGE :	
OBSERVATIONS :		OBSERVATIONS :	

F – RACCORDEMENTS FLUIDES

NATURE : *Air Comprimé*

DESCRIPTION	UNITE	SPECIFICATIONS	RESULTATS	ETAT
PRESSION	BARS			
TEMPERATURE	Deg C			
DEBIT				
DIMENSION RACCORDEMENT DE	MM			
MATERIAU DE RACCORDEMENT				
MISE EN SECURITE PAR MANQUE DE FLUIDE				

OBSERVATIONS :

Instruments de mesure utilisés pour :

▫ Pression :

▫ Température : NA

▫ Débit : NA

VERIFIE PAR :

VISA :

DATE :

Code GD : Qualification Ligne F673

Rev : A

Nom Fichier : QI Remplisseuse
F673

Page :

G - RACCORDEMENTS

ELECTRICITE

DESCRIPTION	UNITE	SPECIFICATIONS	RESULTATS	ETAT
REGIME DE NEUTRE				
MESURE D'ISOLEMENT				
DIMENSION CONDUCTEUR	mm ²			
PHASES (Nombre et sens de rotation)				
TENSION	V			
INTENSITE	A			
COURANT SECOURU				
COURANT ONDULE				
MISE EN SECURITE				

OBSERVATIONS :

VERIFIE PAR :

VISA :

DATE :

Code GD : Qualification Ligne F673

Rev : A

Nom Fichier : QI Remplisseuse
F673

Page : G 1/1

H - RACCORDEMENTS

INFORMATIQUE - TELEPHONIE

DESCRIPTION	UNITE	SPECIFICATIONS	RESULTATS	ETAT
TYPE DE CABLE				NA
LONGUEUR DU CABLE				NA
TYPE DE PRISE				NA
ADRESSAGE				NA

OBSERVATIONS :

VERIFIE PAR :

VISA :

DATE :

Code GD : Qualification Ligne F673

Rev : A

Nom Fichier : QI Remplisseuse
F673

Page : H 1/1

I - CONTROLES SPECIFIQUES

DESCRIPTION / SPECIFICATIONS	RESULTATS	VERIFIE PAR NOM / VISA	DATE	ETAT
REPLISSEUSE F673				
<i>Fixation des équipements</i>				
<i>Position correcte des différents éléments</i>				
<i>Cartérisation</i>				
<i>Pupitre de commande</i>				
<i>Ergonomie au poste de travail</i>				
<i>Liaison en amont avec le dépackeur et cuve d'alimentation en produit et en aval avec la dépose dosette</i>				
SECURITE du personnel				
<i>Au poste de Conduite</i>				
ETAT GENERAL de l'installation				
<i>Propreté de l'installation</i>				
<i>Vérification de l'état mécanique</i>				
<i>Absence de chocs sur les équipements</i>				
CONTROLE DE MONTAGE				
<i>Fixation des équipements – composants</i>				
<i>des tuyauteries</i>				
<i>Absence de bras morts</i>				
<i>Contrôle des soudures</i>				
<i>Contrôle des pompes</i>				
<i>Contrôle des becs</i>				
<i>Contrôle liaison des systèmes d'alimentation (Solutions, Capsules, Surcaps)</i>				

Code GD : Qualification Ligne F673

Rev : A

Nom Fichier : QI Remplisseuse F673

Page : I 1/2

I – CONTROLES SPECIFIQUES

DESCRIPTION / SPECIFICATIONS	RESULTATS	VERIFIE PAR NOM / VISA	DATE	ETAT
CONTROLE MOUVEMENT MECANIQUE				
<i>des pompes</i>				
<i>des moteurs</i>				
<i>des plateaux</i>				
<i>des systèmes d'alimentation</i>				
<i>des convoyeurs</i>				
CONTROLES HYDRAULIQUES				
<i>Tenue à la pression des réseaux :</i>				
<i>- Air comprimé</i>				
<i>- Eau de lavage</i>				
<i>- Eau Chaude NEP</i>				
<i>Test de Fuites (pompe, bec)</i>				
<i>Manœuvrabilité des vannes</i>				
CONTROLE DU NETTOYAGE				
<i>Aseptisation / lavage N.E.P</i>				

J - ANNEXES

K - CONCLUSION

Code GD :	Qualification ligne F673	Rev : A	Nom Fichier : QI Remplisseuse F673	Page :
------------------	------------------------------------	----------------	--	---------------

***ANNEXE 2 : PROTOCOLE ET RAPPORT DE
QUALIFICATION OPERATIONNELLE DE LA
REPLISSEUSE***

VALIDATION D'UNE UNITE DE PRODUCTION DE SIROP

**PROCOLE ET RAPPORT
DE QUALIFICATION OPERATIONNELLE**

OBJET. REMPLISSEUSE F673

A		REPLISSEUSE F673	
REV	DATE	DESCRIPTION	AUTEUR (S)

	NOM (S)	VISA (S)	DATE
Protocole approuvé par :			
Rapport approuvé par :			

Code GD :	Qualification ligne F673	Rev : A	Nom Fichier : QO Remplisseuse F673	Page :
------------------	-----------------------------	----------------	--	---------------

SOMMAIRE

	PAGE	ETAT
A - DOCUMENTS ET PLANS		
B - TESTS OPERATIONNELS : en fonctionnement normal		
C - TESTS OPERATIONNELS : en fonctionnement dégradé		
D - ANNEXES		
E - CONCLUSION		

ETAT

En fonction de l'avancement de la qualification, les rubriques "ETAT" seront remplies en utilisant les codes suivants :

- NA Non applicable
- Vérifié, non accepté
- Vérifié, accepté

Code GD : Qualification ligne F673	Rev : A	Nom Fichier : QO Remplisseuse F673	Page :
---	----------------	--	---------------

B- TESTS OPERATIONNELS

EN FONCTIONNEMENT NORMAL

TEST N°	DESCRIPTION / SPECIFICATIONS	RESULTATS	VERIFIE PAR NOM / VISA	DATE	ETAT
1	Vérification du fonctionnement des capteurs 63.B5 : Capteur de détection charge minimum en flacons sur convoyeur d'alimentation Arrêt remplisseuse				
2	66.B7 :Capteur de détection passage des flacons sur convoyeur pour tests Blocage du passage dès que 9 flacons sont passés				
3	66.B8 : Capteur détection métal pour blocage étoile par vérin Le vérin sort et bloque l'étoile				
4	65.B5 : Capteur de contrôle commutation soupapes en aspiration Si pas de commutation, arrêt machine				
5	65.B8 : Capteur de contrôle commutation soupapes en soufflage Si pas de commutation, arrêt machine				
6	Capteur de niveau de produit dans flacons Envoie flacon vers voie de garage si mauvais volume Si 3 flacons à la suite envoyés vers voie de garage, arrêt machine				
7	66.B5 :Capteur de détection présence collecteur de vapeur pour SIP				
8	64.B4 : Capteur de détection charge minimum en surcaps sur convoyeur Mise en route du convoyeur				
9	64.B5 : Capteur de détection charge maximum en surcaps sur convoyeur Arrêt convoyeur				

B - TESTS OPERATIONNELS

EN FONCTIONNEMENT NORMAL

TEST N°	DESCRIPTION / SPECIFICATIONS	RESULTATS	VERIFIE PAR NOM / VISA	DATE	ETAT
10	64.B7 : Capteur contrôle présence capsule sur flacon Si pas de capsule, envoie flacon vers voie de garage Si 3 flacons à la suite envoyés vers voie de garage, arrêt machine				
11	64.B8 : Capteur contrôle présence surcap sur flacon Si pas de surcap, envoie flacon vers voie de garage Si 3 flacons à la suite envoyés vers voie de garage, arrêt machine				
12	63.B6 Capteur détection charge maximum de flacons en sortie Arrêt machine				
13	63.B7 :Capteur détection charge maximum de flacons sur convoyeur de rejet Arrêt machine				
14	63.B8 : Capteur détection bourrage en sortie Arrêt machine				
15	65.B2 : Capteur présence flacon rejeté Si flacon non rejeté, arrêt machine				
16	69.B1 : Capteur détection charge maximum en capsule sur convoyeur Arrêt trémie				
17	69.B2 : Capteur détection charge minimum en capsule sur convoyeur Mise en route trémie				
18	70.B3 : Capteur détection charge minimum en capsule dans container A Avertissement				
19	70.B5 : Capteur détection charge minimum en surcaps dans container B Avertissement				

B - TESTS OPERATIONNELS

EN FONCTIONNEMENT NORMAL

TEST N°	DESCRIPTION / SPECIFICATIONS	RESULTATS	VERIFIE PAR NOM / VISA	DATE	ETAT
20	Capteurs des carters de sécurité Carters bloqués quand machine en marche				
21	Carters de sécurité Contrôle des différents carters Blocage des portes				
22	Fonction mécanique				
22-1	Vérification du fonctionnement des différents moteurs				
22-2	Vérification du convoyage				
22-3	Vérification du fonctionnement des pompes doseuse				
22-4	Vérification du réglage pour dosage				
22-5	Vérification de le dépose capsule				
22-6	Vérification de le dépose surcap				
22-7	Vérification du vissage				
22-8	Contrôle de la position des clapets en phase de nettoyage				
22-9	Vérification de l'alimentation correcte en Flacon Capsule Surcap				

C- TESTS OPERATIONNELS

EN FONCTIONNEMENT DEGRADE

TEST N°	DESCRIPTION / SPECIFICATIONS	RESULTATS	VERIFIE PAR NOM / VISA	DATE	ETAT
1	Coupure				
	Electrique				
	1-1	Absence de tension			
	1-1-1	- Sécurité du Process			
	1-1-2	- Sécurité des Opérateurs			
	1-2	Retour de tension			
	1-2-1	- Sécurité du Process			
	1-2-2	- Sécurité des Opérateurs			
2	Air de service				
	2-1	Baisse de pression puis Absence			
	2-1-1	- Sécurité du Process			
	2-1-2	- Sécurité des Opérateurs			
	2-2	Retour de pression			
	2-2-1	- Sécurité du Process			
	2-2-2	- Sécurité des Opérateurs			

D - ANNEXES

E - CONCLUSION

***ANNEXE 3 : PROTOCOLE ET RAPPORT DE QUALIFICATION
DE PERFORMANCE DE L'ENSEMBLE DE LA LIGNE DE
CONDITIONNEMENT***

Code GD : Qualification ligne F673	Rev : A	Nom Fichier : QO Remplisseuse F673	Page :
---	----------------	---	---------------

**VALIDATION D'UNE LIGNE SIROP : DE SON PROCESS DE
TRANSFERT, DE REPARTITION ET DE CONDITIONNEMENT**

**PROTOCOLE ET RAPPORT
DE QUALIFICATION DE PERFORMANCE**

OBJET: Ligne de répartition et de conditionnement sirop et de son process de transfert

A		Ligne F673	
REV	DATE	DESCRIPTION	AUTEUR (S)

	NOM (S)	VISA (S)	DATE
Protocole approuvé par :			
Rapport approuvé par :			

SOMMAIRE

	PAGE	ETAT
A - DOCUMENTS ET PLANS		
B - TESTS DE PERFORMANCE : Validation du conditionnement		
C - TESTS DE PERFORMANCE : Validation du nettoyage		
D - ANNEXES		
E - CONCLUSION		

ETAT

En fonction de l'avancement de la qualification, les rubriques "ETAT" seront remplies en utilisant les codes suivants :

- NA Non applicable
- Vérifié, non accepté
- Vérifié, accepté

B - TESTS DE PERFORMANCE

VALIDATION DU PROCESS DE TRANSFERT (FILTRATION) REMPLISSAGE ET DE CONDITIONNEMENT-

TEST N°	DESCRIPTION / SPECIFICATIONS	RESULTATS	VERIFIE PAR NOM / VISA	DATE	ETAT
1	FORMAT				
1-1	Lot Filtration Remplissage Conditionnement				
1-2	Lot Filtration Remplissage Conditionnement				

Code GD : Qualification Ligne F673

Rev : A

Nom Fichier : QP Ligne F 673

Page :

B - TESTS DE PERFORMANCE

VALIDATION DU PROCESS DE TRANSFERT (FILTRATION) REMPLISSAGE ET DE CONDITIONNEMENT-

TEST N°	DESCRIPTION / SPECIFICATIONS	RESULTATS	VERIFIE PAR NOM / VISA	DATE	ETAT
1-3	Lot Filtration Remplissage Conditionnement				

Code GD : Qualification Ligne F673

Rev : A

Nom Fichier : QP Ligne F 673

Page :

Code GD : Qualification Ligne F673

Rev : A

Nom Fichier : QP Ligne F 673

Page :

C - TESTS DE PERFORMANCE

Validation du nettoyage canalisation de transfert et remplisseuse en place-

TEST N°	DESCRIPTION / SPECIFICATIONS	RESULTATS	VERIFIE PAR NOM / VISA	DATE	ETAT
1	Nettoyage				
1-1	Chimie				
	Bactério				
1-2	Lot				
	Chimie				
	Bactério				
1-3	Lot				
	Chimie				
	Bactério				

Code GD : Qualification Ligne F673

Rev : A

Nom Fichier : QP Ligne F 673

Page :

E - CONCLUSION

--

***ANNEXE 4 : PROTOCOLE DE VALIDATION DU
CONDITIONNEMENT***

PROTOCOLE VALIDATION PROCESS CONDITIONNEMENT

Désignation produit :

Code formule :

LIGNE : F673

Taille Lot/L :

Taille Lot/unités :

FORMAT :

N° DE LOT :

I. Répartition – Conditionnement

Afin de valider le Process de répartition (dosage) et de Conditionnement secondaire (mise en étui, étiquetage, encaissage) du produit sur la nouvelle ligne F673, effectuer les suivis suivants :

A. Répartition primaire

Ce suivi s'effectuera selon le plan d'échantillonnage suivant :

- **Au premier démarrage** : contrôler **2** séries de **9 flacons** (volume, étiquette, sertissage bouchon et aspect)
- **Toutes les 15 minutes** : contrôler **2** flacons (volume, étiquette, sertissage bouchon et aspect)
- **A chaque redémarrage** : contrôler **2** flacons (volume, étiquette, sertissage bouchon et aspect)

Renseigner la fiche « **Qualification de performance pour répartition primaire** » ci-jointe (page 5/7).

B. Conditionnement secondaire

Premier carton : contrôler à **100% le premier carton** ; la répartition ne pourra être lancée qu lorsqu'un carton sera exempt de défaut critique ou majeur.

Voir listing des défauts (critiques, majeurs et mineurs) page 6/6.

Une fois la répartition lancée, les contrôles s'effectueront selon le plan d'échantillonnage suivant :

- **Toutes les 10 minutes, c'est à dire sur chaque palette** : contrôler **un carton en entier** et noter les défauts observés.

- **A chaque redémarrage** : contrôler **5 étuis** et noter les défauts observés

Suite à chaque contrôle, renseigner la fiche « Qualification de performance pour le conditionnement secondaire » ci jointe page 5/6, d'après le listing des défauts page 6/6.

Si lors d'un prélèvement, un défaut critique est rencontré :

- ❶ Arrêt du conditionnement
- ❷ Suppression du défaut
- ❸ Contrôle à 100% du carton en cours
- ❹ Contrôle à 100% du carton précédent. Si ce dernier ne présente pas de défaut, arrêt du contrôle rétrospectif ; sinon, poursuivre sur le carton précédent.

Remarque : lorsqu'un défaut est rencontré, il faut rechercher son origine et apporter le cas échéant une correction sur la machine.

II. Contrôle statistique effectué par le contrôle technique

Afin de s'assurer du niveau de qualité obtenu lors du conditionnement, des prélèvements statistiques sur le lot seront effectués par le contrôle technique selon la procédure « **Contrôle statistique de conditionnement sur produit fini** » **sous la référence** .

Ces prélèvements sont décrits dans le tableau suivant selon un plan d'échantillonnage de niveau II en contrôle normal :

Contrôle statistique final

Taille du lot :

X Cartons de Y étuis sur Z palettes

NQA	Prélèvement contrôle technique*		Critères de décision
Critique NQA <i>Contrôle dans</i>			<i>Accepté =</i> <i>Refusé =</i>
	<i>Total / lot</i>	<i>étuis</i>	
Majeur NQA <i>Contrôle dans</i>			<i>Accepté =</i> <i>Refusé =</i>
	<i>Total / lot</i>	<i>étuis</i>	
Mineur NQA <i>Contrôle dans</i>			<i>Accepté =</i> <i>Refusé =</i>
	<i>Total / lot</i>	<i>étuis</i>	

*Prélèvement sur un nombre de cartons égal à la racine carré du nombre total de cartons arrondi au chiffre supérieur
c'est à dire X cartons

LISTE DES DEFAUTS (solutés aqueux, alcooliques, sirops en flacons)

	Défauts critiques	Défauts majeurs	Défauts mineurs
Semi fini, flacon, bouchon	<ul style="list-style-type: none"> - Flacon vide - -Manque bouchon - Fermeture défectueuse → étanchéité 	<ul style="list-style-type: none"> - Flacon à demi rempli ou incomplet - Taches sur flacon, bouchon (graisse...) 	<ul style="list-style-type: none"> - Flacon trop plein - Rayures
Marquage étiquette	<ul style="list-style-type: none"> - Erroné - Absence 	<ul style="list-style-type: none"> - Illisibilité - Chiffre ou lettre partiellement absent 	<ul style="list-style-type: none"> - Marquage faible mais lisible - Chiffre ou lettre partiellement illisible
Etui	<ul style="list-style-type: none"> - Etranger / code non conforme - Absence de marquage - Marquage erroné - Incomplet ou vide - Déchirure entraînant manque d'information - Souillure entraînant manque d'information 	<ul style="list-style-type: none"> - Déchirure sans manque d'information - Fermeture non verrouillée risque perte - Marquage illisible 	<ul style="list-style-type: none"> - Taché, souillé sans manque d'information - Fermeture non verrouillée sans risque de perte - Aplati, froissé
Notice	<ul style="list-style-type: none"> - Absence - Etrangère / code non conforme 	<ul style="list-style-type: none"> - Déchirure entraînant manque d'information - Illisibilité partielle - Mauvaise découpe 	<ul style="list-style-type: none"> - Tachée sans manque d'information - Déchirée sans manque d'information - Pliage non conforme - Présence de 2 notices
Accessoire	<ul style="list-style-type: none"> - Absent 	<ul style="list-style-type: none"> - Présent mais abîmé 	<ul style="list-style-type: none"> - /
Vignette ou Etiquette	<ul style="list-style-type: none"> - Absente - Non conforme 	<ul style="list-style-type: none"> - Tachée - Illisible - Froissée, pliée 	<ul style="list-style-type: none"> - Mal positionnée
Caisse carton	<ul style="list-style-type: none"> - Etui manquant - Carton vide - Etui très dégradé par l'encaissage 	<ul style="list-style-type: none"> - Etiquette groupage absente - Texte étiquette groupage erroné - Caisse incomplète exceptée la dernière - Caisse non fermée - Choc en surface 	<ul style="list-style-type: none"> - Etiquette de groupage en dehors de la zone définie - Texte étiquette groupe erroné par caractère - Souillée extérieurement - Calage insatisfaisant - Fermeture défectueuse

ANNEXE 5 : RESULTATS DE VALIDATION DE NETTOYAGE

VALIDATION

PROCESS NETTOYAGE

Nettoyage du matériel :	
Produit :	N° de lot

Nettoyage effectué le :/...../.....

Programme de nettoyage utilisé : Ligne : N° :

Procédure de nettoyage appliquée :

Inspection visuelle du matériel :

Conforme	<input type="checkbox"/>
----------	--------------------------

Non conforme	<input type="checkbox"/>
--------------	--------------------------

Présence d'odeur dans le matériel :

Oui	<input type="checkbox"/>
-----	--------------------------

Non	<input type="checkbox"/>
-----	--------------------------

1/ PRELEVEMENTS

Prélèvements pour recherche des traces d'aseptisant			
Eau de dernier rinçage	Date : .../.../...	Heure :	Opérateur :

Prélèvements pour recherche des traces de produit			
Ecouvillons	Date : .../.../...	Heure :	Opérateur :
Eau résiduelle	Date : .../.../...	Heure :	Opérateur :

Prélèvements pour analyse bactériologique			
Boîte de contact	Date : .../.../...	Heure :	Opérateur :
Ecouvillons	Date : .../.../...	Heure :	Opérateur :
Eau résiduelle	Date : .../.../...	Heure :	Opérateur :

2/ TRAITEMENT DES PRELEVEMENTS : ANALYSES

2-1 Analyse chimique

2-1-1 Recherche des traces d'aseptisant

Date	Méthode	Résultats	Référence cahier technicien

2-1-2 recherche des traces de produit

PRELEVEMENT SUPPORT SEC		Résultats analyse COT		
		Sur 100 cm2	Surface totale	Réel
PAROI.....cm2	P1ppm	Rp:mgmg
	P2ppm		
DOME.....cm2	D1ppm	Rd:mgmg
	D2ppm		
Proportion de produit présent			ppm

$$Rp = (P1 \text{ (mg)} + P2 \text{ (mg)}) * (Sp \text{ (cm}^2\text{)}/2 * 100 \text{ cm}^2\text{))}$$

$$Rd = (D1 \text{ (mg)} + D2 \text{ (mg)}) * (Sd \text{ (cm}^2\text{)}/2 * 100 \text{ cm}^2\text{))}$$

Proportion de produit présent dans la cuve: $(Rp + Rd) / Qté \text{ (kg) introduite}$

$Qté \text{ (kg) introduite} = \text{taille lot (L)} * \text{densité}$

EAU RESIDUELLE			
Date	Méthode Produit recherché	Résultats	Référence cahier technicien

2-2 Analyse bactériologique :

	Boîte de contact	Dénombrement sur Trypticase Soja	Dénombrement sur Sabouraud	Recherche sur Cétrimide	Réf. Cahier technicien
Cuves	Paroi 1	Germes / 25 cm ²	Germes / 25 cm ²		
	Paroi 2	Germes / 25 cm ²	Germes / 25 cm ²		
	Dôme 1	Germes / 25 cm ²	Germes / 25 cm ²		
	Dôme 2	Germes / 25 cm ²	Germes / 25 cm ²		

Eau résiduelle		Réf. Cahier technicien
Germes totaux	Germes / ml	
Levures et moisissures	Germes / ml	
Pseudomonas aeruginosa		

Ecouvillons		Réf. Cahier technicien

3/ DECISION

	Décision	Observation	Date	Visa
Conforme				
Non conforme				

ANNEXE 6 : PROCEDURE DE NETTOYAGE DE LA F673



AVEZ VOUS PENSE A METTRE VOS GANTS ET VOS LUNETTES ?

NETTOYAGE DU MATERIEL

EN FIN DE JOURNEE

- Nettoyer à l'eau chaude ($55^{\circ}\pm 5^{\circ}\text{C}$) le tapis d'alimentation et le sécher.
- Nettoyer à l'eau chaude ($55^{\circ}\pm 5^{\circ}\text{C}$) l'extérieur des becs et les pièces mécaniques ayant été en contact avec le produit puis les sécher.
- Nettoyer à l'eau chaude ($55^{\circ}\pm 5^{\circ}\text{C}$) le plateau tournant et le sécher à l'aide de la soufflette.

UNE ASEPTISATION EST REALISEE DANS TOUS LES CAS SUIVANTS

- Changement de produit
 - La veille d'un arrêt supérieur ou égal à 48 heures
 - Après les 48 heures d'arrêt
 - Après un maximum de 5 enchaînements consécutifs (ou maximum 7 jours).
- Cf. : Aseptisation-NEP

Quand une aseptisation doit avoir lieu :

- Apposer l'étiquette : **A NETTOYER – NE PAS UTILISER** sur la machine
- Joindre l'étiquette identification produit au dossier de lot

Le document « Suivi de procédure de nettoyage et aseptisation de la ligne F673 » doit être renseigné en même temps que vous réalisez les opérations de nettoyage.



AVEZ VOUS PENSE A METTRE VOS GANTS ET VOS LUNETTES ?

ASEPTISATION : NEP

1 – PREPARATION DE LA LIGNE POUR LA NEP

- Rincer au jet d'eau la gouttière de récupération produit (avec mise à l'égout)
- Raccorder la gouttière au bac retour NEP grâce au flexible
- Préparation au lavage :
 - Coffret de commande : bouton sur position « **lavage** »
 - Fermer **VM-03** (vanne égout)
 - Ouvrir **VM-04** (alimentation pompe)
 - **VM-05** est ouverte (retour NEP)
- Si filtre, démontage du filtre :
 - Fermer **VM-01** (arrivée transfert produit) et **VM-02** (sortie filtre)
 - Démontez le filtre et placez la manchette
 - Ouvrir **VM-01** et **VM-06**

2 – PROGRAMMATION NEP

Dans le menu, sélectionner **F3**

- Sélectionner « **nettoyage CIP** » (suivre les instructions en tapant F1 après chaque étape)
 - Montée tête de remplissage, puis taper sur : ⇒ **F1**
 - Démontez les guides centraux de format ⇒ **F1**
 - Abaissez les 18 plateaux ⇒ **F1**
 - Enlever goupilles et centreurs ⇒ **F1**
 - Placer timbales (collecteurs becs) ⇒ **F1**
 - Placer le collecteur central : mettre le **repère 1** en face du **bec n°1** ⇒ **F1**
 - Embrayer les 18 tuyaux 18 + 18 ⇒ **F1**
 - Placer les collecteurs de décharge ⇒ **F1**
- Soufflage de sécurité : (afin de s'assurer que les canalisations au niveau du préparatoire sont correctement branchées)
 - Ouvrir **VM-01** et **VM-06**
 - Fermer **VM-02**
 - Vérifier que lors du soufflage de l'air sort bien de **VM-06**
 - Fermer **VM-06** et ouvrir **VM-02**
- Prévenir le préparatoire qui lance le programme 30
- Appuyer sur le bouton marche



AVEZ VOUS PENSE A METTRE VOS GANTS ET VOS LUNETTES ?

3 – SOUFLAGE

- Le cycle de la NEP terminé : appuyer sur marche pour l'orientation des clapets
- Le pupitre affiche : « NEP statique »
- Fermer **VM-01**
- Raccorder l'arrivée d'air (vanne de soufflage) sur **VM-06**
- Ouvrir **VM-06** et **VM-02**
- Ouvrir la vanne d'arrivée d'air puis la vanne de soufflage raccordée à **VM-06**
- Laisser souffler pendant 10 minutes
- Fermer la vanne d'arrivée d'air puis la vanne de soufflage raccordée à **VM-06**
- Débrancher l'arrivée d'air au niveau de **VM-06**
- Fermer **VM-02**

4 – EN FIN DE LAVAGE

- Programmation sur pupitre opérateur (suivre les instructions en tapant F1 après chaque étape)
 - Positionnement seringues en cours ⇒

F1

 - Fermeture des clapets : pousser le bouton marche ⇒

F1

 - Débrayer tuyaux flexibles 18 + 18 ⇒

F1

 - Démontez les collecteurs de décharge ⇒

F1

 - Démontez timbales ⇒

F1

 - Débloquer plateaux ⇒

F1

 - Monter les guides centraux de format ⇒

F1

- Purge :
 - Fermer **VM-04**
 - Ouvrir **doucement VM-03**
- Coffret de commande : basculer le bouton nettoyage sur position « 0 ».

5 – ETIQUETAGE

- Apposer l'étiquette : **MATERIEL NETTOYE ET VERIFIE - PEUT ETRE UTILISE** avec la date et le visa au niveau de la machine.
- Le préparateur appose cette même étiquette au niveau de la canalisation.



AVEZ VOUS PENSE A METTRE VOS GANTS ET VOS LUNETTES ?

CHARGEMENT DE PRODUIT

1 – CHARGEMENT DU PRODUIT

- Purge manchette: **VM-06** ouverte
- Chargement du produit :
 - **VM-02** fermée
 - Coffret de commande : basculer sur **transfert**.
 - Pupitre de commande : appuyer **sur service et pompe produit**

2 - REFRACTOMETRIE

- Prélever du produit au niveau de **VM-06** jusqu'à ce que la réfractométrie soit égale à la réfractométrie initiale (vrac) ± 0.30 (Brix)
- Fermer le transfert entre chaque prélèvement
- Agrafer le ticket de réfractométrie

3 - MISE EN EXPLOITATION

- Si filtre, fermer **VM-01** et positionner le filtre puis ouvrir **VM-01**
- Ouvrir **VM-02** et fermer **VM-06**
- Amorcer les pompes et faire la réfractométrie du premier flacon (jusqu'à ce qu'elle soit conforme)
- Joindre l'étiquette de nettoyage au dossier de lot

ANNEXE 7 : SUIVI DE NETTOYAGE

SUIVI de PROCEDURE de NETTOYAGE et ASEPTISATION du MATERIEL
de REPARTITION de la LIGNE F 673

Produit précédent :	Présentation :	N° de lot :	Date :
			Visa :
Produit à conditionner :	Présentation :	N° de lot :	Date :
			Visa :

ASEPTISATION EN COURS DE LOT: OUI NON

NETTOYAGE

ASEPTISATION COMPLETE : NEP	DATE	HEURE	VISA
1 – Préparation de la ligne pour la NEP			
▪ Lancement du lavage			
▪ Démontage du filtre : <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON			
▪ Programmation sur pupitre et soufflage de sécurité			
▪ Lancement du programme			
2 – En fin de lavage			
3 – Soufflage manuel			
4 – Apposer l'étiquette : « MATERIEL NETTOYE ET VERIFIE - PEUT ETRE UTILISE »			

CHARGEMENT DE PRODUIT

PREPARATION DU MATERIEL	DATE	HEURE	VISA
1 – Chargement			
2 – Réfractométrie (Agrafer le ticket)			
3 – Mise en production			
Joindre l'étiquette de nettoyage au dossier de lot			

ANNEXE 8 : VIDE DE LIGNE

ANNEXE 9 : SUIVI DE CONDITIONNEMENT

ANNEXE 10 : SUIVI DES ARRETS DE PRODUCTION

ANNEXE 11 : FICHE DE NON-CONFORMITE

	FICHE N°
FICHE DE NON-CONFORMITE	DATE

Cette fiche de non-conformité est établie par rapport au document :	(QI, QO, QP)	(Réf. Du document)	(page)
--	---------------------	---------------------------	---------------

DESCRIPTION DE LA NON-CONFORMITE
Visa : Date :

DIAGNOSTIC DECISION
<u>Commentaires :</u> <u>Décision :</u>
Visa : Date :

REMISE A NIVEAU
<u>Description de la remise à niveau apportée :</u> La remise à niveau a été effectuée, contrôlée et satisfait les critères d'acceptabilité
Visa : Date :

BIBLIOGRAPHIE

1. « Bonnes Pratiques de Fabrication » ; bulletin officiel ; cinquième édition ; 1998.
2. Pharmacopée Européenne, 3^{ème} édition.
3. « Guideline on general principles of process validation » ; US FDA ; Center for Drug Evaluation and Research ; may 1997.
4. « Note for guidance on process validation » ; CPMP/QWP/848/96 ; EMEA/CVMP/598/99
5. « La qualification des équipements dans l'industrie pharmaceutique » ; I. Laveran ; Thèse 2000/TOU III/2003.
6. « Mise en place d'un système qualité sur une chaîne de comprimés » ; M.L. Lestrade ; Thèse 99/TOU3/2010.
7. « Autocontrôle par le personnel de production » ; A. Laffont ; Thèse 2001/TOU 3/2062.
8. « Validation nettoyage triblender » ; C. Crassous ; Thèse 200/TOU3/2070.
9. « Guide pour la pratique du contrôle qualitatif par attributs harmonisation des niveaux de qualité acceptables et classification des défauts par produit » ; STP Pharma Pratiques 12 (4) 139-168, 2002
10. « La validation : maîtrise d'une démarche qualité » ; JP Bichet ; p.22-24 ; Salles blanches et maîtrise de la contamination n°6 ; Février 2000.

Vu, le Président du jury

Vu, le Directeur de thèse

Vu, le Président de l'UFR

Nom-prénoms : EMAILLE Claire, Anne

Titre de la thèse : Qualification d'une ligne de conditionnement

Résumé de la thèse :

La qualification des équipements et la validation des process et procédés est un des principaux piliers de la qualité dans l'industrie pharmaceutique. La qualification d'une ligne de répartition et de conditionnement préalable à la mise en service va permettre de réduire considérablement les risques de production de non-conformités. Pour y parvenir des protocoles sont mis en place comprenant trois étapes : une qualification d'installation, une qualification opérationnelle et une qualification de performance qui correspond à la validation. La validation concerne à la fois le conditionnement et le nettoyage. La mise en place d'un système documentaire complet et efficace est indispensable au démarrage d'une ligne de conditionnement.

MOTS CLES (6 au maximum) : VALIDATION, QUALIFICATION, QUALITE, CONDITIONNEMENT, NETTOYAGE

JURY :

PRESIDENT : Christian MERLE, Professeur de pharmacie galénique, Faculté de pharmacie, Nantes.

ASSESEURS :

Alain Truchaud, Professeur de pharmacie industrielle, Faculté de pharmacie, Nantes.

Hélène Gautier, Maître de conférence de pharmacie galénique, Faculté de pharmacie, Nantes.

Jean-Pierre Lux, Responsable de site, Unither Normandy, Z.I. La Guérie, Coutances.

Adresse de l'auteur : 1, Cour de Cussy, 50200 Coutances