

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenu publiquement le 15/12/2016
Par Mlle VANESSA IRAKOZE**

Titre

**VALIDATION DU PIGGY BACKING SUR UNE LIGNE DE REMPLISSAGE
ASEPTIQUE**

Membres du jury :

Président : Pr JUERGEN SIEPMANN, Professeur des universités à la Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseur(s) : Dr. YOUNESS KARROUT, Maître de conférences à la Faculté de Pharmacie de Lille

Membre(s) extérieur(s) : Mme HAVA BLONDEL, Responsable de production chez Aspen Notre-dame-de-Bondeville



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice-présidents :	Professeur Alain DUROCHER Professeur Régis BORDET Professeur Eric BOULANGER Professeur Frédéric LOBEZ Professeur Murielle GARCIN Professeur Annabelle DERAM Professeur Muriel UBEDA SAILLARD Monsieur Ghislain CORNILLON Monsieur Pierre RAVAUX Monsieur Larbi AIT-HENNANI Madame Nathalie ETHUIN Madame Ilona LEMAITRE
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1 ^{er} assesseur :	Professeur Bertrand DECAUDIN
Assesseur en charge de la pédagogie	Dr. Annie STANDAERT
Assesseur en charge de la recherche	Pr. Patricia MELNYK
Assesseur délégué à la scolarité	Dr. Christophe BOCHU
Assesseur délégué en charge des relations internationales	Pr. Philippe CHAVATTE
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante	M. Thomas MORGENROTH
Chef des services administratifs :	Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
Mme	RENNEVILLE	Aline	Hématologie
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M	TARTAR	André	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WILLAND	Nicolas	Laboratoire de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques

Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie (80%)
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Table des Figures

Figure 1: la roue de Deming, source référence 1	20
Figure 2: ICH Q10 système qualité pharmaceutique, source référence 2	22
Figure 3: Modèle des normes ISO 9000, source Référence 3.....	24
Figure 4: Process flow de la ligne de remplissage BS 12.2	30
Figure 5: Présentation de la nouvelle ligne avec mise en place du Piggy backing	33
Figure 6: Déroulement des étapes du piggy backing, source référence 4.....	37
Figure 7: Processus normal de lavage, source référence 5.....	47

Table des tableaux

Tableau 1: prélèvements réalisés lors de l'étude de compatibilité, source référence 6.....	42
Tableau 2: prélèvements réalisés lors de l'étude d'intégrité, source référence 7	42
Tableau 3: Détermination du critère d'acceptation, source référence 8	44
Tableau 4: tableau des données du critère d'acceptation, source référence 9	45
Tableau 5: liste des surfaces en contact avec le produit (calcul de S), source référence 10.	46
Tableau 6: plan de charge de lavage, source référence 11	48
Tableau 7: Normes du Critère d'acceptation, source référence 12	50
Tableau 8: résultats de l'essai de compatibilité dynamique, source référence 13	51
Tableau 9: résultats de l'essai d'intégrité du tuyau watson marlow, source référence 14	52
Tableau 10: Résultats de la recherche des traces de fondaparinux, source référence 15.....	52

Liste des abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

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

BPC : Bonnes Pratiques Clinique

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

BPL : Bonnes Pratiques de Laboratoire

CFU : Colony Forming Unit

Eau PPI : Eau Pour préparation Injectable

EMA : Agence Européenne du Médicament

EMR : Etat Membre de Référence

FDA: Food and Drug Administration

GMP: Good Manufacturing Practice

ICH: International Council for Harmonization for technical requirements for pharmaceuticals for Human use

ISO : Organisation Internationale de Normalisation

MFT : Médiafill Test (test de remplissage aseptique)

NDB : site Notre Dame de Bondeville du groupe Aspen

PDCA: Roue de Deming (Plan, Do, Check, Control, Act)

PQS : Système Qualité Pharmaceutique

QbD: Quality by Design

QRM: Quality Risk Management

RABS: Restricted Access Barrier

SAP: Systems, Applications and Products for data processing

UE : Union Européenne

Remerciements

J'adresse tout d'abord mes remerciements à toute l'équipe pédagogique de la faculté de Pharmacie de Lille pour la qualité de l'enseignement dispensé pendant ces six années d'étude. Je remercie également l'équipe pédagogique du master pro « Management de la qualité » de la Faculté de Pharmacie de Chatenay-Malabry Paris-Sud pour l'année de 6^è année effectué au sein de leur établissement.

Je tiens à remercier au Pr. Juergen SIEPMANN d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse. Merci pour son soutien et ses conseils pendant la rédaction de la thèse. Je remercie tout particulièrement à Mme Hava Blondel d'avoir accepté de m'accompagner dans l'élaboration de ma thèse. Elle fut également ma tutrice pendant mon année d'alternance dans l'entreprise Aspen Notre-dame-de-Bondeville. Cette d'alternance a été très enrichissante pour moi et m'a permis de conforter mon choix de carrière. Je remercie également au Dr Youness KARROUT d'avoir accepté de faire partie de mon jury.

Je remercie spécialement mes amis de la faculté de Pharmacie de Lille et de Châtenay-Malabry pour les moments de partage, d'encouragement, de soutien et pour les fous de rires partagés qui ont embellis ces années d'étude.

Je remercie également mes collègues du service d'assurance qualité de l'entreprise LFB, ma collègue apprentie pour leurs encouragements pendant l'élaboration de cette thèse.

Enfin, je remercie plus particulièrement mes parents, ma famille et mes amis. Merci pour les encouragements portés durant cette longue période remplie de joie, de privations et de doutes. Votre soutien m'a donné de la force et de la persévérance dans les durs moments de cette expérience.

Merci à tous ceux qui ont contribué à me faire devenir ce que je suis aujourd'hui et pour qui j'ai une profonde gratitude.

Table des matières

Table des Figures.....	1
Table des tableaux	2
Liste des abréviations.....	3
Remerciements	4
Table des matières.....	5
Introduction.....	8
Partie I : La qualité dans l'industrie pharmaceutique	9
I. L'industrie pharmaceutique.....	10
I.1. Exigences réglementaires	10
I.1.1) Code de la santé publique	10
I.1.2) Autorisation de mise sur le marché	10
I.1.3) Bonnes Pratiques de Fabrication.....	12
I.1.4) L'ICH	14
II. La qualité : une préoccupation et un devoir de l'industrie pharmaceutique....	15
II.1. Définition de la qualité	15
II.2. Histoire de la qualité	15
II.2.1) Première époque, les années 1920 à 1945 : L'émergence du contrôle qualité	15
II.2.2) Les années 1950 : Emergence du japon, qualité totale et l'assurance qualité	16
II.2.3) Les années 1970 : Généralisation de la qualité totale	17
II.2.4) De 1990 à nos jours : Le Management de la Qualité Totale (TQM).	18
II.2.5) De l'Assurance Qualité au Management de la Qualité	18
II.3. La démarche de la qualité	19
II.3.1. Notion d'amélioration continue	20
II.3.2. Le référentiel ICH Q10.....	22
II.3.3. Les normes ISO 9000.....	24
II.4. L'assurance qualité.....	25
Partie II : Exemple de l'amélioration continue de la performance : piggy backing	27
I. Validation du Piggy backing sur une ligne de remplissage aseptique.....	28
I.1. Présentation de la ligne de remplissage aseptique.....	29
I.2. Présentation du process de la ligne BS 12/2	30
I.2.1. La préparation du matériel de répartition et de formulation	31

I.2.2.	La stérilisation du matériel de répartition et de formulation	31
I.2.3.	La formulation.....	31
I.2.4.	Le lavage des seringues.....	32
I.2.5.	La répartition.....	32
I.2.6.	La stérilisation terminale.....	32
I.2.7.	Le dépotage.....	32
I.3.	Objectif du projet.....	33
I.3.2.	Solutions proposées	33
I.3.3.	Notion de validation	34
I.3.4.	Les exigences du système	34
I.3.5.	Déroulement du projet	36
I.4.5.1.	Rationnel de validation.....	37
a)	De la préparation de la solution à la filtration stérilisante.....	37
b)	Lavage et stérilisation du matériel de répartition	38
c)	Montage du matériel.....	38
d)	La filtration Terminale	38
e)	La répartition et le bouchage	40
f)	Le procédé aseptique	40
g)	Stabilité.....	40
I.4.5.2.	Déroulement des essais de validation.....	41
A.	Etude de compatibilité et d'intégrité	41
B.	Vérification de l'intégrité du tuyau Watson Marlow	42
C.	Vérification du process de nettoyage du matériel	42
1.	La stratégie de validation	42
2.	Détermination du critère d'acceptation.....	43
3.	Les paramètres critiques du cycle de lavage	47
3.1.	Définition des paramètres worst case des cycles de lavage ..	48
3.2.	Définition des paramètres worst case du cycle de séchage ...	49
3.3.	Méthodes de recherche des traces de Fondaparinux	49
D.	Etude de stabilité	50
I.4.5.3.	Résultats des essais de validation	50
a)	Essai de compatibilité dynamique	50
b)	Essai d'intégrité du tuyau Watson Marlow	52
c)	Essai de vérification de nettoyage	52
	Conclusion.....	54
	Bibliographie.....	55

Annexe 1 : Tuyaux du circuit de remplissage de la ligne 12.2.....	57
Annexe 2 : Outil de déconnexion.....	59
Annexe 3 : Etude de stabilité de l'Arixtra® 5mg/ml.....	60

Introduction

L'industrie pharmaceutique est un secteur qui connaît actuellement une évolution structurelle due à plusieurs facteurs d'ordre scientifique, économique et sociétal. La forte demande de l'amélioration de la qualité de vie impose à l'industrie pharmaceutique le développement d'un système de santé de plus en plus performant, innovateur et de plus en plus sûr pour permettre la fabrication de médicament efficace, sûr et de qualité.

Elle est soumise d'une part à une forte contrainte réglementaire qui permet de garantir la maîtrise de la qualité des médicaments fabriqués. D'autre part, les contraintes économiques auxquelles elle est imposée, pousse l'industrie pharmaceutique à maîtriser les coûts de production. Ainsi, l'industrie pharmaceutique est en permanence à la recherche d'une amélioration continue de son système qualité avec des objectifs de productivité et de rentabilité.

Pour atteindre ses objectifs, elle s'appuie sur des modèles proposés par la réglementation basée sur la qualité du médicament à fabriquer. Elle s'appuie également sur des modèles venus du secteur d'automobile plus avancés en matière de la recherche de l'excellence opérationnelle conciliant les exigences qualité et la productivité.

Les exigences réglementaires auxquelles doit faire face l'industrie pharmaceutique pour son activité de fabrication des produits de santé seront présentées dans le premier chapitre de la première partie. Dans le second chapitre seront abordées les exigences qualité en soulignant la notion d'amélioration continue dans la définition d'une démarche qualité industrielle.

Enfin dans la seconde partie sera illustré un exemple de l'amélioration continue « la validation d'un enchaînement de deux cuves de solution sur une ligne aseptique », projet qui a été mené dans l'entreprise Aspen Notre-Dame-de-bondeville ou j'ai effectué mon alternance dans le cadre de ma 6^è année des études pharmaceutiques.

Partie I : La qualité dans l'industrie pharmaceutique

I. L'industrie pharmaceutique

L'industrie pharmaceutique est un secteur soumis à une forte contrainte réglementaire et à une concurrence avec les génériques. Pour faire face à ces problématiques, l'industrie pharmaceutique doit être plus compétitive : améliorer sa productivité, être plus innovatrice, réduire ses dépenses et optimiser ses ressources.

Le secteur de l'industrie pharmaceutique regroupe les activités de développement, de fabrication, de distribution et de commercialisation d'un produit de santé. L'industrie pharmaceutique est orientée vers la fabrication d'un produit dont l'objectif est de traiter ou de prévenir une maladie, dans des conditions parfaitement définies, « le médicament ».

En France, le médicament est défini officiellement par le code de la Santé Publique et plus précisément par son article L.5111-1 (1) : « *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 toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.* »

I.1. Exigences réglementaires

Chaque étape du cycle de vie du médicament s'exerce dans un cadre très strict fixé par le code de la santé publique ainsi que par de nombreuses réglementations. L'application de ces réglementations relève de la responsabilité des agences de santé telles que l'ANSM en France (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé), la FDA aux États-Unis (Food and Drug Administration) ainsi que l'EMA (Agence Européenne du Médicament).

I.1.1) Code de la santé publique

Le code de la santé publique détermine par principe le champ du droit de la santé publique et notamment celui des produits de santé. Il organise et définit, entre autres, la coopération entre les professionnels de santé et les patients, la prévention des risques, la recherche, les établissements de santé et le droit des usagers pour garantir la protection de la santé publique.

I.1.2) Autorisation de mise sur le marché

L'industrie pharmaceutique se situe à un haut niveau de gestion de la qualité dans le développement, la fabrication et le contrôle des médicaments. Un système d'autorisation de mise sur le marché « AMM » garantit que tous les médicaments ont

été évalués par une autorité compétente et ce, afin de s'assurer de leur conformité aux exigences actuelles de sécurité, de qualité et d'efficacité [1].

L'autorisation de mise sur le marché est distribuée par une autorité compétente. Pour notre cas, l'ANSM est l'autorité compétente d'expertise du médicament en France. Elle intervient à toutes les étapes de vie d'un médicament : le développement, la fabrication, la distribution et la commercialisation. Elle a pour mission d'évaluer les médicaments, de surveiller la sécurité d'emploi des médicaments, de contrôler les publicités pour les médicaments destinés aux patients et aux professionnels de santé, de réaliser des inspections régulières des activités des industriels et enfin de centraliser les informations venant des industriels afin de les transmettre aux professionnels de santé.

La constitution d'un dossier par le futur titulaire de l'AMM représente la première étape. Ce dossier rassemble l'ensemble des données expérimentales et analytiques prouvant la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament proposé.

Le dossier de demande d'AMM se compose de quatre parties :

- La partie I « résumé du dossier » comprend les renseignements administratifs, le résumé des caractéristiques du produit (RCP), l'étiquetage et les rapports d'experts.
- La partie II « qualité pharmaceutique » fournit les informations sur la composition, la méthode de préparation, le contrôle des matières premières, le contrôle des produits intermédiaires, le contrôle du produit fini et la stabilité.
- La partie III « sécurité » se décompose en deux sous-parties. Une sous-partie IIIA, « innocuité », rassemble les données toxicologiques. Une sous-partie IIIB, « résidus », présente la pharmacocinétique des résidus et leurs méthodes d'analyse.
- La partie IV « efficacité » expose les essais précliniques (pharmacodynamie, pharmacocinétique, tolérance, résistance) réalisés en laboratoire, et cliniques, réalisés le cas échéant en station expérimentale, puis sur le terrain. Les expérimentations doivent être conduites en conformité avec des codes de BPL (Bonnes pratiques de laboratoire) et BPC (Bonnes pratiques clinique).

Quatre procédures d'enregistrement des médicaments coexistent dans l'Union Européenne :

- La procédure nationale qui permet d'obtenir une AMM valable pour un seul Etat Membre
- La procédure de reconnaissance mutuelle qui permet d'obtenir des AMM identiques dans plusieurs Etats Membres à partir d'une première AMM obtenue dans un Etat Membre (qui devient Etat Membre de Référence)
- La procédure centralisée qui permet d'obtenir une seule AMM valable dans tous les Etats Membres de l'Union Européenne. Elle est obligatoire pour les médicaments biotechnologiques et optionnelle pour les médicaments innovants.
- La procédure décentralisée a pour but d'autoriser un nouveau médicament dans plusieurs Etats membres européens en même temps. Il n'y a pas d'AMM préexistante en Europe. Un des Etats membres est choisi par le demandeur pour agir en tant qu'état membre de référence(EMR) [2]

Le système d'autorisation de fabrication garantit par ailleurs que l'ensemble des médicaments autorisés sur le marché européen ne sont fabriqués/ importés que par des fabricants autorisés dont les activités font l'objet d'inspections régulières de la part des autorités compétentes qui mettent en œuvre les principes de gestion du risque qualité. Tous les fabricants de médicaments de l'UE (Union Européenne) doivent être titulaires d'une autorisation de fabrication, que les médicaments soient destinés au marché européen ou à l'exportation.

I.1.3) Bonnes Pratiques de Fabrication

Les bonnes pratiques de fabrication (BPF, traduction de GMP : *Good Manufacturing Practices*) est un référentiel opposable permettant de s'assurer que la fabrication du médicament respecte les exigences réglementaires. Elles s'appliquent à la fabrication des médicaments à usage humain ou vétérinaire. Les bonnes pratiques de fabrication des médicaments constituent un des éléments de la gestion de la qualité qui garantit que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente, selon les normes de qualité adaptées à leur usage et requises par l'autorisation de mise sur le marché, l'autorisation d'essai clinique ou les spécifications du produit.

Les exigences fondamentales des bonnes pratiques de fabrication sont les suivantes [3] :

- Tous les procédés de fabrication sont clairement définis, systématiquement revus à la lumière de l'expérience et montrent qu'ils sont capables de produire de façon répétée des médicaments de la qualité requise et conformes à leurs spécifications
- Les étapes critiques de la fabrication et toutes les modifications importantes sont validées
- Tous les moyens nécessaires à la mise en œuvre des BPF sont fournis, y compris :
 - Un personnel qualifié et formé de façon appropriée
 - Des locaux convenables et suffisamment spacieux
 - Du matériel et des services adéquats
 - Des produits, récipients et étiquettes corrects
 - Des procédures et instructions approuvées, conformes au système qualité pharmaceutique
 - Un stockage et des moyens de transport appropriés.
- Les instructions et les procédures sont rédigées dans un style approprié et utilisent un vocabulaire clair et sans ambiguïté, particulièrement adapté aux installations
- Les procédures sont mises en œuvre correctement et les opérateurs sont formés dans ce sens
- Des relevés sont établis manuellement et/ou avec des appareils d'enregistrement, pendant la fabrication ; ils prouvent que toutes les étapes requises par les procédures ont effectivement été suivies et que, qualitativement et quantitativement, le produit obtenu est conforme à ses spécifications
- Toutes les déviations significatives sont enregistrées de façon détaillées et examinées, dans le but d'en déterminer la cause et de mettre en œuvre des actions correctives et préventives appropriées
- Des dossiers de fabrication et notamment de distribution sont établis en vue de retracer l'historique complet d'un lot ; ils sont rédigés de façon claire et restent facilement accessibles
- La distribution des médicaments comporte le minimum de risques pour leur qualité et tient compte des bonnes pratiques de distribution
- Un système de rappel est organisé pour le cas où il s'avérerait nécessaire de rappeler un lot de produit

- Les réclamations concernant les produits sont examinées, les causes des défauts de fabrication recherchées et les mesures appropriées prises, non seulement en ce qui concerne les produits défectueux mais également en vue de prévenir le renouvellement de ces défauts.

I.1.4) L'ICH

L'ICH (*International Council for Harmonization for technical requirements for pharmaceuticals for Human use*) est une structure internationale qui rassemble les autorités compétentes et les représentants de l'industrie pharmaceutique de l'union européenne, du Japon et des Etats-Unis pour harmoniser les exigences techniques de l'enregistrement des produits pharmaceutiques à usage humain. Elle permet d'harmoniser un certain nombre d'exigences réglementaires pour faciliter la commercialisation des produits pharmaceutiques et promouvoir la santé globale dans le monde entier.

L'ICH émet des lignes directrices dans quatre domaines : la qualité, la sécurité, l'efficacité et le multidisciplinaire. Il existe de nouveaux textes de l'ICH : ICH Q8, Q9, Q10 qui tendent à remplacer les BPF dans un système qualité plus large visant à intégrer la qualité dès la conception - QbD Quality by Design (ICH Q8), à maîtriser les risques - QRM Quality Risk Management (ICH Q9) et à promouvoir un système d'amélioration continue dans la ligne d'ISO 9000 version 2000- PQS Pharmaceutical Quality System (ICH Q10). La différence entre les lignes directrices de l'ICH et les BPF est que les ICH ne sont pas opposables.

II. La qualité : une préoccupation et un devoir de l'industrie pharmaceutique

Dans le chapitre précédent, nous avons vu les activités de l'industrie pharmaceutique et les exigences réglementaires qui en découlent. Pour exercer son activité, l'industrie pharmaceutique est soumise à une gestion de la qualité tout au long de la vie du médicament pour pouvoir fournir des produits de santé répondant aux spécifications requises. Pour cela, elle est tenue de mettre en place un système qualité lui permettant de rester compétitif, innovateur et performant.

II.1. Définition de la qualité

La qualité existe dans plusieurs entreprises que ce soit dans le secteur pharmaceutique, alimentaire, automobile ou même dans le secteur des services.

La « **Qualité** » peut se définir comme la capacité à atteindre les objectifs opérationnels visés. Dans le domaine pharmaceutique, elle permet d'assurer que le patient a toutes les garanties quant à l'efficacité, la qualité et la sécurité du médicament.

La norme ISO 9000 :2000 la définit comme suit : « *aptitude d'un produit ou d'un service à satisfaire des exigences spécifiées.* » [4]

II.2. Histoire de la qualité

La qualité existe depuis très longtemps dans nos sociétés et son sens a évolué jusqu'à aujourd'hui.

II.2.1) Première époque, les années 1920 à 1945 : L'émergence du contrôle qualité

La notion de « contrôle qualité » apparaît dès les années 1920.

La production de masse faisant suite à la première guerre mondiale, les industries sont de plus en plus confrontées aux dysfonctionnements de production, dont il faut limiter les effets négatifs. Des ingénieurs et statisticiens de grandes industries américaines se penchent alors sur cette question. En 1926, ce sont des ingénieurs de la *Western Electrics*, filiale industrielle de la Bell telephone Compagny, qui forment un groupe de travail proposant la mise en œuvre d'instruments pour diminuer les dysfonctionnements. Parmi eux un physicien *Matthew Andrew Shewhart* (1891-1967).

Ils utilisent les démarches statistiques pour dimensionner des échantillons de contrôle, évaluer la qualité des téléphones en fin de contrôle et mettre au point un diagramme de contrôle permettant de visualiser les fluctuations d'un paramètre qualité au cours du temps [5].

II.2.2) Les années 1950 : Emergence du Japon, qualité totale et l'assurance qualité

➤ Emergence du Japon et Qualité totale

La seconde guerre mondiale a laissé un Japon dévasté, rongé par la famine et une économie nipponne ravagée. Les forces américaines occupent le pays sous l'égide du Général Mac Arthur (1880-1964). En tant que dirigeant effectif du Japon, il met en place de profonds changements économiques, politiques et sociaux qui vont, entre autres, permettre la reconstruction de l'industrie japonaise d'après-guerre. Il mandate alors des experts américains, dont William Edwards Deming (1900-1993) qu'il envoie comme conseiller de l'Etat-major des forces alliées en 1947 à Tokyo pour appliquer ses techniques d'échantillonnage.

William Edwards Deming rencontre alors des ingénieurs japonais dont un chimiste, Kaoru Ishikawa (1915-1989), avec qui il va partager ses théories sur le management. L'industrie japonaise les adopte aussitôt et dix ans plus tard les produits japonais commencent à déferler en Amérique. Le constat est alors sans appel : des produits meilleurs et moins chers. Le tournant est historique.

En 1950, la guerre de Corée éclate. L'armée américaine occupe toujours le Japon. Elle passe alors de nombreuses commandes de véhicules militaires à une entreprise créée en 1939 par Kiichiro Toyoda (1894-1952) Toyota, peu florissante. Kiichiro Toyoda y voit un marché important auquel il peut subvenir s'il procède à quelques modifications pour s'adapter aux contraintes sociales et économiques de l'époque. Il fait appel à l'un de ses salariés, l'ingénieur Taiichi Ohno (1912-1990), pour mettre en place un modèle différent du Fordisme modèle en vigueur à ce moment-là. Taiichi Ohno crée alors un modèle d'organisation dont le principe fondamental est de minimiser les pertes par une qualité absolue : l'Ohnisme, mieux connu sous le nom de Toyotisme. Ce modèle prône une culture de l'entreprise et la mise en place d'un nouveau système de production avec une systématisation du « juste-à-temps » : ce principe implique que la production sur ligne n'est déclenchée que par un signal en amont, ce qui permet une absence de stock et une production à flux tendus. Il met en place un système Kanban qui permet de connaître l'état des stocks et de suivre leurs évolutions [6].

➤ Les principes de l'assurance qualité

Les crises, pénuries et guerres successives des dernières décennies ont provoqué une augmentation phénoménale des besoins ayant pour conséquence une consommation de masse. Le citoyen devient consommateur et souhaite être satisfait. La rentabilité devenant une notion de plus en plus pressante dans les plans de financement, on passe alors à la notion de qualité par prévention ou assurance qualité.

L'assurance de la qualité établie des mesures et des règles dans un système qualité qui englobe la majorité des activités d'une entreprise. Son objectif est la prévention et la détection des problèmes de non qualité. Ce système permet ainsi de prouver l'efficacité des actions prises pour donner confiance au client vis-à-vis de ses exigences. Rencontrant un franc succès, sa diffusion gagne progressivement les grandes entreprises industrielles et spécialement dans les industries militaires, nucléaires ou aéronautiques [5].

II.2.3) Les années 1970 : Généralisation de la qualité totale

Le troisième virage important dans la qualité est situé à la fin des années 70 aux USA et en Europe, il s'explique par :

- La crise industrielle qui pèse de façon de plus en plus forte sur les sociétés occidentales,
- L'arrivée massive des produits japonais dans des domaines stratégiques, particulièrement l'automobile, dépassent du point de vue qualitatif les produits occidentaux et représentent pour l'industrie occidentale une menace extrême.

A la fin des années 70, des grands groupes, notamment des grandes entreprises américaines, prennent conscience de la nécessité de changer leur approche de la qualité, et initient des démarches qualité totale.

Pendant les années 80, le mouvement vers la qualité totale prend de l'ampleur et de nombreuses entreprises de biens et de services s'engagent dans cette voie. Ces démarches étaient avant tout fondées sur des modes d'actions favorisant la participation et la mobilisation des personnels [6].

II.2.4) De 1990 à nos jours : Le Management de la Qualité Totale (TQM).

Il apparaît fréquemment la nécessité de recentrer la démarche qualité sur les vraies préoccupations stratégiques de l'entreprise, et de l'axer plus vers des modes d'actions techniques ou organisationnels. C'est ainsi qu'explose littéralement à partir de 1992 l'assurance qualité qui est mise en œuvre dans de nombreux secteurs. Dans le même ordre d'idée, l'intégration des principes de la qualité totale aboutit à des aménagements de l'organisation du travail très novateurs : la notion de groupes responsables, d'unités autonomes, apparaît comme le mode d'organisation à adopter pour mettre en œuvre d'une façon plus cohérente et approfondie la qualité totale.

Ainsi, la notion de Qualité Totale, expression qu'on rencontrera encore souvent dans les références bibliographiques et les documents d'entreprise, est graduellement remplacée par la notion de Management de la Qualité Totale, qui reflète mieux le fait que le TQM est avant tout un système de management [6].

II.2.5) De l'Assurance Qualité au Management de la Qualité

L'assurance qualité apparaît pour la première fois aux États Unis après la deuxième guerre mondiale, avec la norme ISO 9003 (issue des normes de l'US Army) portant notamment sur le contrôle final du produit. Elle est définie comme la partie du management de la qualité visant à vérifier que les exigences qualité sont satisfaites.

Les modèles pour l'assurance qualité sont les normes ISO 9001, 9002 et 9003 version 1994. Les démarches qualité entreprises en référence aux normes ISO 9000 ont permis des progrès sensibles dans l'organisation, la formalisation des procédures, des processus et des moyens nécessaires pour « donner confiance ».

L'expérience a montré que des progrès restaient à faire et qu'il était indispensable que d'autres aspects tels que la satisfaction des exigences du client, la planification de la qualité, l'amélioration de la qualité soient pris en compte de façon plus approfondie.

Des apports ont été introduits dans les projets de normes qui ont pris appui sur les versions de 1994 et ont élargi la notion d'assurance de la qualité pour la mener vers celle du management de la qualité.

Le management de la qualité est défini par la norme ISO 9000 comme : « Les activités coordonnées permettant d'orienter et de contrôler un organisme en matière de qualité », notamment par la mise en place d'une politique qualité et d'objectifs qualité, la planification de la qualité, la maîtrise de la qualité, l'assurance qualité et l'amélioration de la qualité. [6]

En ce qui concerne la fabrication des produits de santé, avant le XXème siècle, il y avait peu ou pas de démarche qualité dans le monde pharmaceutique. Puis une période charnière entre 1890 et 1910 a fait émerger cette notion avec l'émergence d'industries de petites tailles (moins de 100 employés) issues des pharmacies familiales. Elles commencent à introduire la notion de contrôle qualité et de

standardisation des procédés suite au développement progressif de la mécanisation et à un approfondissement des recherches cliniques.

Le premier exemple illustrant la nécessité d'un contrôle de la qualité est la découverte de l'« antitoxine » permettant de lutter contre la Diphtérie (la plus grande cause de mortalité infantile de cette époque). Si le bénéfice de cette découverte est évident, le risque encouru par le patient est tout aussi présent. Cette « antitoxine » est produite par culture biologique. Sa quantité efficace et sa voie d'administration par intraveineuse sont délicates et sensibles. Les nouveaux industriels se retrouvent alors face à des problèmes de pureté importants. Le challenge réside dans la production, dans de bonnes conditions et avec des spécifications bien définies, de suffisamment de sérum pour traiter des centaines d'enfants atteints tous les ans. C'est ainsi que les premières réglementations et premiers contrôles des produits et de la délivrance se mettent en place en Europe [7].

II.3. La démarche de la qualité

La démarche qualité peut se définir comme suit : « *l'ensemble des actions que met en place une organisation ou entreprise pour mener à bien sa mission et atteindre la satisfaction du client, dans une démarche d'amélioration continue du service.* » [8]

La démarche qualité est basée sur :

- La réalisation d'un produit ou d'un service qui répond aux attentes d'une clientèle donnée en termes de qualité, de coût et de délai.
- La motivation et l'implication des personnes qui travaillent dans l'entreprise concernée.

Ceci implique une maîtrise des différentes étapes de production pour éliminer la non qualité responsable des coûts inutiles et une écoute des attentes du client. L'un des principes de base de la démarche de la qualité est l'amélioration continue.

II.3.1. Notion d'amélioration continue

La norme ISO 9000 : 2000 nous donne la définition suivante de l'amélioration continue : « *l'amélioration continue se définit comme une activité régulière permettant d'accroître la capacité à satisfaire aux exigences* ».

Ceci signifie que l'entreprise doit s'engager dans une démarche de recherche permanente du progrès. Cette démarche d'amélioration continue repose essentiellement sur le concept de « valeur ajoutée ».

La démarche d'amélioration continue peut-être représentée par un cycle d'actions préventives et correctives appelé « roue de Deming ».



Figure 1: la roue de Deming, source référence 1

Le concept de la roue de Deming (PDCA) se définit comme suit :

- **Plan** « Planifier » : définir les objectifs à atteindre et planifier la mise en œuvre d'actions
- **Do** « Réaliser » : mettre en place des actions correctives
- **Check** « Contrôler » : vérifier l'efficacité des actions menées. Ceci peut se faire par le biais des indicateurs, de mesures ou d'observations.
- **Act** « Agir » : il s'agit d'assurer la pérennité des résultats et de mettre en place des actions d'amélioration.

Une amélioration continue doit conduire à définir des engagements de qualité dont le respect doit être vérifiable. Elle ne peut fonctionner que si elle s'appuie sur :

- Une direction participative pour impliquer le personnel et le faire adhérer.
- Une écoute des besoins clients : proactive (enquêtes, sondages, études marketing) et réactive (recueil et traitement des réclamations clients).
- Une politique qualité portée par la direction. Elle se décline en objectifs, eux-mêmes rattachés à des indicateurs pertinents et mesurables.

- Une organisation basée sur l'approche processus des activités : les processus sont des conjonctions d'activités réalisées avec des moyens, selon des règles en vue d'un résultat. Ils se définissent par leur finalité [8]

L'amélioration continue est un long processus qui doit être suivi dans le temps. De nombreux référentiels décrivent comment l'appliquer dans une entreprise pharmaceutique dont l'ICH Q10.

II.3.2. Le référentiel ICH Q10

L'ICH Q10 est une ligne directrice de l'ICH qui décrit un modèle global de système qualité pharmaceutique efficace, basé sur les concepts qualité de l'organisation internationale de normalisation (International Standardisation Organisation, ISO), qui inclut les exigences réglementaires BPF. Cette ligne directrice intervient également en complément de l'ICH Q8 « Développement pharmaceutique » et de l'ICH Q9 « Gestion du risque qualité ». L'ICH Q10 peut être mise en œuvre au cours des différentes étapes du cycle de vie d'un médicament.



Copyright AKTEHOM 2012 ©

Figure 2: ICH Q10 système qualité pharmaceutique, source référence 2

Ce schéma illustre les principales caractéristiques du modèle de l'ICH Q10 « Système Qualité Pharmaceutique » (SQP). Le SQP couvre l'ensemble du cycle de vie d'un produit, incluant le développement pharmaceutique, le transfert de technologie, la fabrication commerciale et l'arrêt du produit, conformément à ce qui est illustré dans la partie supérieure du schéma. De la même manière, ce schéma montre que certaines spécifications du SQP s'étendent au-delà des exigences BPF et que celles-ci s'appliquent également à la fabrication des produits expérimentaux.

La première barre horizontale souligne l'importance des responsabilités de la direction au regard de toutes les étapes du cycle de vie du produit. La barre horizontale suivante liste les éléments du SQP qui constituent les piliers principaux du modèle. Ces éléments doivent être appliqués de manière adaptée et proportionnée à chaque étape du cycle de vie, en reconnaissant les opportunités d'identifier les domaines d'amélioration continue.

Enfin, les barres horizontales du bas représentent les facilitateurs du point de vue de la gestion des connaissances et du risque qualité, qui sont également valables pour toutes les étapes du cycle de vie. Ces facilitateurs supportent les objectifs du SQP, c'est-à-dire atteindre la réalisation du produit, établir et maintenir une phase de maîtrise et faciliter l'amélioration continue

Trois objectifs de l'ICH Q10 :

- *Assurer la réalisation du produit* : Il s'agit d'établir, d'installer puis de maintenir un système capable d'assurer la mise à disposition de produits de qualité appropriée pour satisfaire aux besoins des patients, des professionnels de santé, des autorités réglementaires (y compris le respect des dossiers d'AMM) et des autres clients externes ou internes.
- *Etablir et maintenir une phase de maîtrise* : L'objectif est de développer et d'utiliser des systèmes efficaces de surveillance et de contrôle de la performance du procédé et de la qualité des produits, offrant ainsi l'assurance du maintien de la pertinence et des capacités des processus.
- *Faciliter l'amélioration continue* : il s'agit d'identifier et de mettre en œuvre les améliorations appropriées sur le procédé et la qualité du produit, de réduire les variabilités, de renforcer les innovations et le système qualité pharmaceutique. Et ce, afin d'augmenter la capacité à satisfaire constamment les besoins de qualité [10].

II.3.3. Les normes ISO 9000

La série des normes ISO 9000 désigne un ensemble de normes relatives au management de la qualité publiées par l'organisation internationale de normalisation ISO. Cette série de normes est constituée de trois normes : ISO 9000 – système de management de la qualité, principe et vocabulaire ; ISO 9001 : système de management de la qualité, exigences ; ISO 9004 : système de management de la qualité, lignes directrices pour l'amélioration des performances.

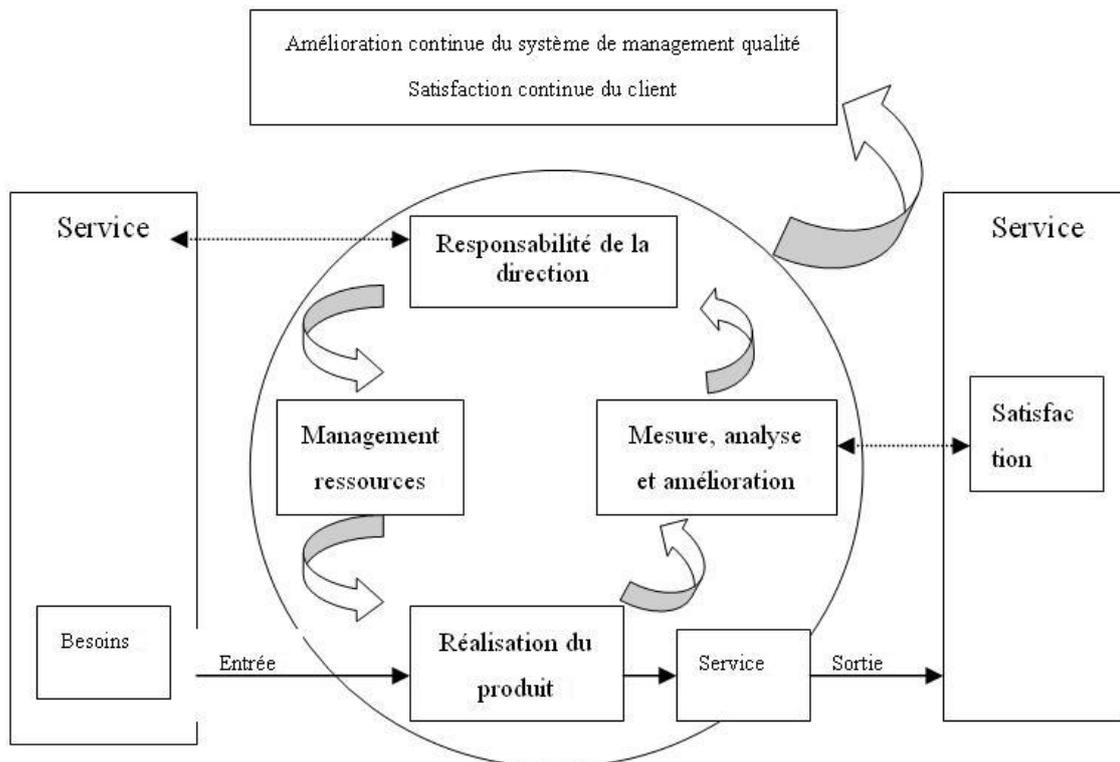


Figure 3: Modèle des normes ISO 9000, source Référence 3

Le principe de base de la série des normes ISO 9000 est la satisfaction continue du client par l'application du contrôle procédural. Dans le schéma ci-dessus, il faut considérer le processus à valeur ajoutée : « réalisation du produit », dont les exigences des clients sont les éléments d'entrée et le service, l'élément de sortie principal. Le service correspond au médicament pour l'industrie pharmaceutique. Il doit satisfaire les clients (patients). Pour que ce processus se réalise convenablement d'autres facteurs interviennent pour entretenir la boucle de l'amélioration continue. Il s'agit de la direction dont les principales responsabilités sont la gestion des ressources (budget, matériel et humain) et l'initiative des projets. Autour du processus se met en place un cercle vertueux qui symbolise la recherche d'amélioration par la mesure et l'analyse des informations issues du service. Les anomalies survenant au cours du processus, sont une source potentielle d'amélioration. Cette étape correspond au « check » du PDCA

II.4. L'assurance qualité

La démarche qualité conduit à la mise en place d'une organisation adaptée : le système de management de la qualité.

On appelle « assurance qualité » la garantie du maintien d'un certain niveau de qualité, en fonction des objectifs visés. Elle se décline ainsi sous la forme d'un référentiel documentaire formalisant les méthodes mises en œuvre à cet effet.

La norme ISO 8402-94 donne la définition suivante : « *ensemble des activités préétablies et systématiques mises en œuvre dans le cadre du système qualité, et démontrées en tant que besoin, pour donner la confiance appropriée en ce qu'une entité satisfera aux exigences pour la qualité* ».

L'assurance qualité a ainsi pour but de rassurer le client sur la qualité de la prestation de l'entreprise. Elle se décline sous la forme d'un document écrit, appelé « manuel d'assurance qualité », récapitulant l'ensemble de la politique qualité de l'entreprise.

Les huit principes du management de la qualité définis dans l'ISO 9000 : 2000 sont :

- Orientation du client
- Leadership
- Implication du personnel
- Approche par processus
- Management par approche système
- Amélioration continue
- Approche factuelle pour la prise de décision
- Relation bénéfique mutuellement avec les fournisseurs [11]

Ces principes sont destinés à améliorer les performances d'un organisme ici l'industrie pharmaceutique.

D'après les BPF : « *L'assurance de la qualité est un large concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments expérimentaux fabriqués sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés* »

Un système d'assurance de la qualité approprié à la fabrication des médicaments doit pouvoir garantir que :

- Les médicaments sont conçus et développés en tenant compte des exigences des bonnes pratiques de fabrication et des bonnes pratiques de laboratoire
- Les opérations de production et de contrôle sont clairement décrites et les bonnes pratiques de fabrication adoptées
- Les responsabilités de la direction sont définies sans équivoque ;
- Des dispositions sont prises pour que la fabrication, l'approvisionnement et l'utilisation des matières premières et des articles de conditionnement soient corrects
- Tous les contrôles nécessaires des produits intermédiaires ont bien été réalisés, de même que tous les contrôles en cours de fabrication et toutes les validations

- Le produit fini a été convenablement fabriqué et contrôlé selon les procédures définies
- Les médicaments ne sont pas vendus ou expédiés avant que le pharmacien responsable n'ait certifié que chaque lot de production a bien été fabriqué et contrôlé conformément aux exigences de l'autorisation de mise sur le marché et de toute autre réglementation portant sur la production, le contrôle et la libération des médicaments
- Des dispositions satisfaisantes sont prises pour garantir dans la mesure du possible que le stockage, l'expédition et la manutention ultérieure des médicaments se fassent dans des conditions telles que leur qualité soit préservée pendant leur période de validité
- Une procédure d'auto-inspection existe et que des audits de la qualité évaluent régulièrement l'efficacité et l'application du système d'assurance de la qualité ou que si la procédure d'auto-inspection n'est pas possible, des audits de la qualité évaluent régulièrement l'efficacité et l'application du système d'assurance de la qualité [1]

Partie II : Exemple de l'amélioration continue de la performance : piggy backing

I. Validation du Piggy backing sur une ligne de remplissage aseptique

Nous avons vu dans la première partie les activités de l'industrie pharmaceutique, les exigences réglementaires auxquelles elle doit répondre ainsi que les exigences qualité auxquelles elle doit faire face pour rester compétitive et innovatrice.

Dans cette deuxième partie, nous allons développer le déroulement de la validation du piggy backing « enchaînement de deux cuves de solution » qui a été réalisé sur une des lignes de remplissage aseptique de l'entreprise Aspen NDB. Ce projet s'inscrit dans une démarche d'amélioration continue de la ligne BS 12.2 afin de l'optimiser et de la rendre plus performante. Cette partie permettra de mettre en relief l'amélioration de la performance, un des principes d'assurance qualité, tout en respectant les exigences qualité et réglementaires.

I.1. Présentation de la ligne de remplissage aseptique

Définition : Le « piggy backing » est un terme anglais venant du mot « piggyback » qui veut dire « *s'annexer à* ». Ce terme a été utilisé pour désigner ici un enchaînement de deux cuves de solution.

Ce projet s'est porté sur une des lignes de remplissage aseptique de l'entreprise Aspen NDB : la BS 12.2. La ligne BS 12.2 est une ligne de remplissage sous flux classe A (système RABS) qui répartit la solution d'Arixtra®. Trois volumes : 0,4ml ; 0,5ml ; 0,6ml et deux dosages d'Arixtra® : 5mg/ml et 12,5mg/ml sont répartis sur cette ligne. La solution d'Arixtra® subit une stérilisation terminale à chaleur humide dans un autoclave. Seule la présentation 0,5 ml fera l'objet dans ce projet de validation.

Le circuit de remplissage de la ligne BS 12.2 est composé d' :

- Un modèle de flexible Pharmed allant de la cuve jusqu'à la pompe péristaltique,
- Un modèle de flexible Watson Marlow permettant le passage dans la pompe péristaltique,
- Une poche tampon radio stérilisée à usage unique,
- Une pompe volumétrique connecté aux injecteurs,
- Un modèle de flexible STHTC en sortie de poche tampon,
- Un modèle de flexible PTFE à la suite des flexibles STHTC jusqu'aux injecteurs (voir Annexe 1)

I.2. Présentation du process de la ligne BS 12/2

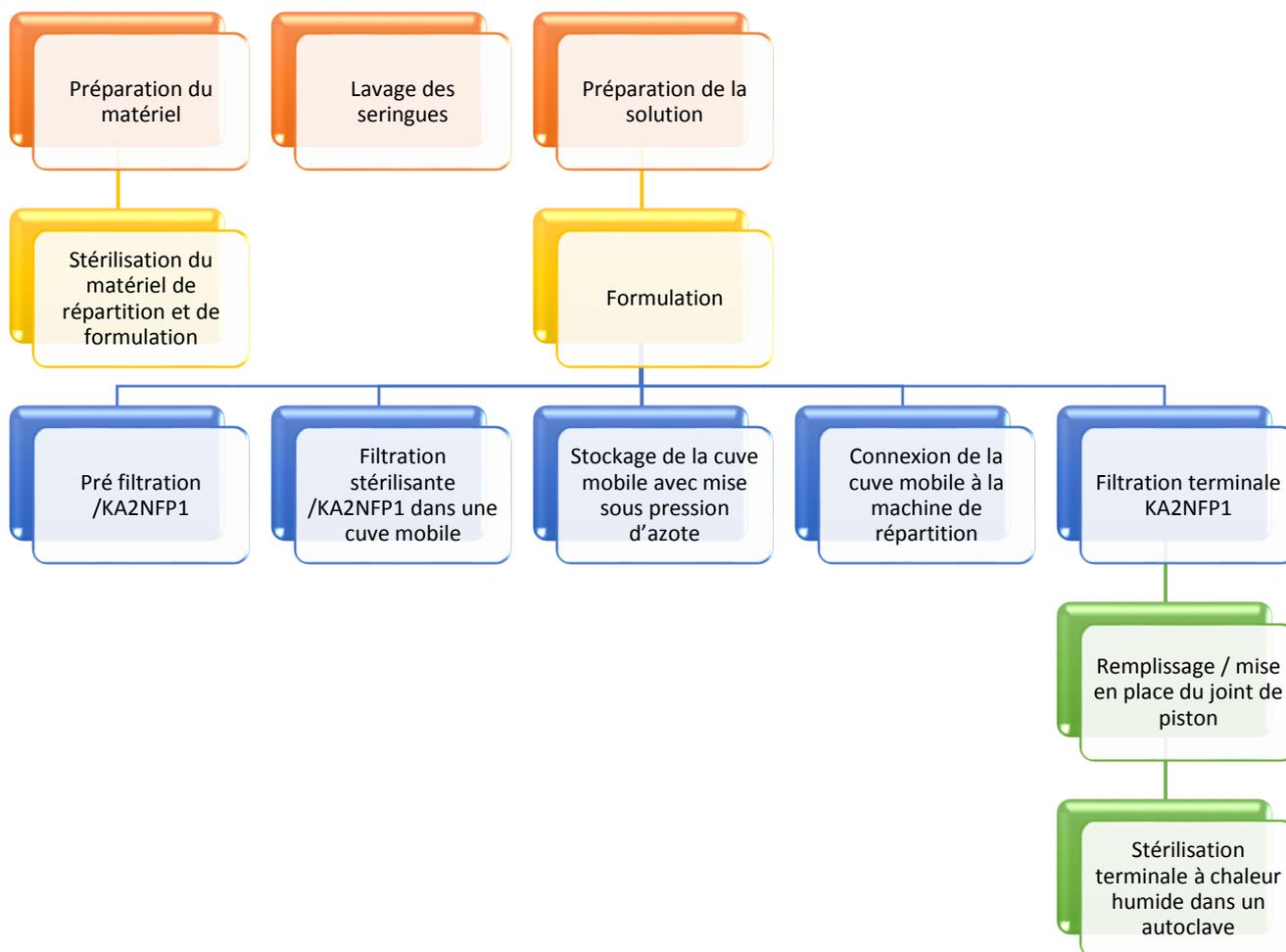


Figure 4: Process flow de la ligne de remplissage BS 12.2

1.2.1. La préparation du matériel de répartition et de formulation

Le matériel de répartition et de formulation de la solution d'Arixtra est préparé par les opérateurs de la préparation du matériel. Il est lavé dans une laveuse HAMO selon des plans de charge bien définis et ensuite séché à l'aide de l'air comprimé filtré. Il est ensuite emballé dans un sachet spécifique de la zone d'utilisation.

Une partie du matériel de répartition introduit sous flux A est réceptionné gamma stérilisé et à usage unique. Il s'agit de la poche de remplissage, des tuyaux de connexions et des différents raccords de connexion.

1.2.2. La stérilisation du matériel de répartition et de formulation

Après lavage et emballage du matériel dans un sachet bien spécifique, une partie du matériel de répartition et de formulation subit une stérilisation à chaleur humide dans un autoclave. Une autre partie est réceptionnée gamma radio stérilisée triple emballée pour faciliter son entrée en zone stérile selon le processus défini du site.

1.2.3. La formulation

Le principe actif de l'Arixtra est le fondaparinux sodique purifié et fourni par le bâtiment de la chimie se trouvant sur le site. La solution d'Arixtra, formulée dans une cuve de 130L mise sous pression d'azote ; est constituée de l'eau PPI, du fondaparinux sodique et du chlorure de sodium. Pour une dissolution optimale, les poudres de chlorure de sodium et de fondaparinux sont incorporées sous agitation dans la cuve de formulation contenant de l'eau PPI. Le chlorure de sodium est incorporé en premier lieu puis le fondaparinux est ajouté. A la fin du mélange, la limpidité de la solution d'Arixtra est vérifiée.

La solution d'Arixtra est ensuite filtrée avec deux filtres stérilisants à 0,22µm : un préfiltre de type KA2 NF P et un filtre stérilisant de type KA2 NF P. La cuve mobile contenant la solution d'Arixtra filtrée est ensuite approchée au niveau de la salle de répartition de la BS 12.2. Elle est stockée sous une hotte à flux laminaire avec mise sous pression d'azote de la cuve.

1.2.4. Le lavage des seringues

Les seringues sont lavées à l'aide d'une laveuse. Cette machine permet de laver, siliconer et poser un protège-aiguille sur les cylindres. Le lavage permet d'éliminer les éventuelles particules contenues dans les cylindres. Le siliconage consiste à lubrifier la paroi interne du cylindre et de l'aiguille pour un meilleur dépôt du joint de piston et l'aiguille.

1.2.5. La répartition

Les seringues préalablement lavées, siliconées, protège-aiguille apposé dessus et stérilisés dans un autoclave sont alors remplies six par six à l'aide d'injecteurs dans les quantités définies. Lors du remplissage des seringues, la solution d'Arixtra® est filtrée à l'aide d'un filtre terminal de 0,22µm de type KA2 NF P. Un joint de piston est posé sur chaque seringue remplie garantissant ainsi la stérilité de la solution.

1.2.6. La stérilisation terminale

A la fin de la répartition, les seringues pré-remplies sont mises en peignes en inox afin de subir une stérilisation à chaleur humide dans un autoclave à contre pression.

1.2.7. Le dépotage

Après la stérilisation terminale, les seringues sont mises en nest en plastique et approchées vers le mirage pour le contrôle visuel automatique des seringues afin de vérifier la conformité des seringues produits.

I.3. Objectif du projet

I.3.1. Définition du besoin

Suite au changement de la ligne de remplissage BS12.2 avec l'introduction d'un nouveau circuit de remplissage, le projet du piggy backing « enchaînement de deux cuves de solution » a été proposé. En effet, la modification du circuit de remplissage de ligne BS 12.2 présente une double connexion sur le circuit produit permettant le raccordement successif de deux cuves de stockage produit.

I.3.2. Solutions proposées

Dans une démarche d'amélioration continue, il a été proposé ce projet de piggy backing consistant à répartir deux cuves de solutions d'Arixtra® 0,5ml dans un premier temps car étant la présentation la plus demandée sur le marché. Cet enchaînement de deux cuves se ferait par un système de connexion/déconnexion successif des deux cuves de solution sous une hotte à flux laminaire garantissant l'asepsie. Ceci excluant l'étape de nettoyage de la ligne après la répartition du premier lot et de démontage des tuyaux de connexion.

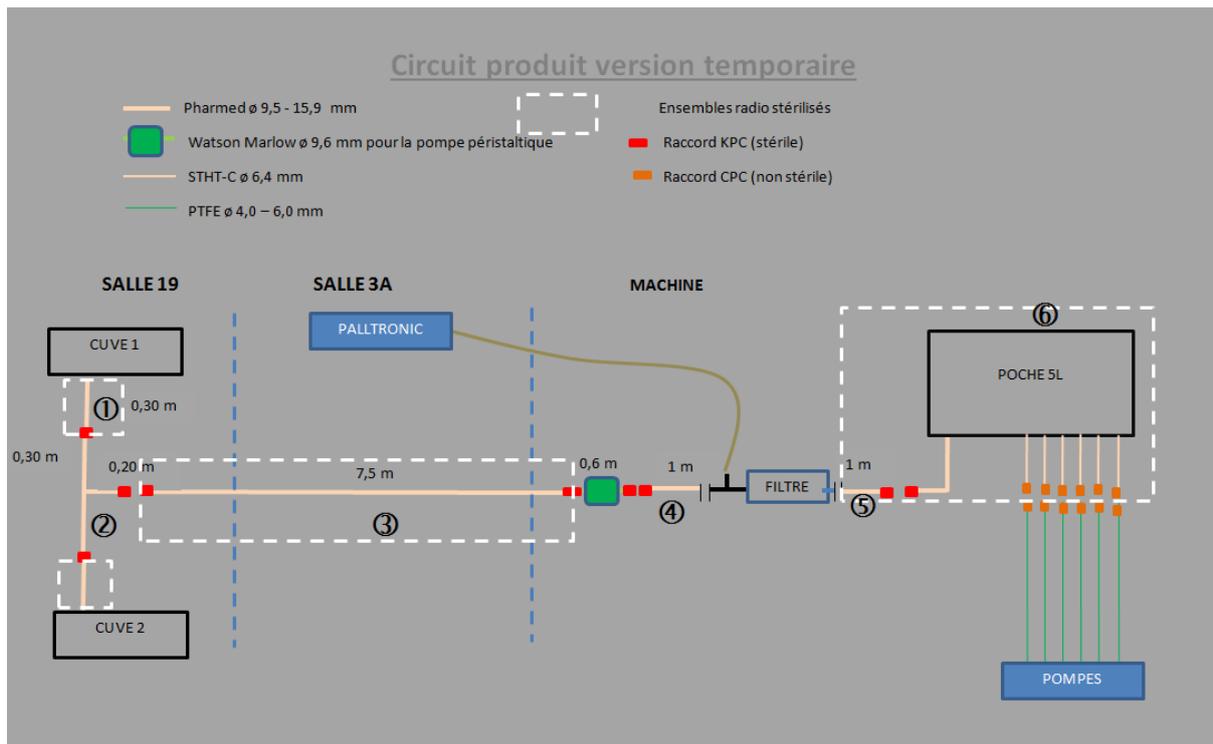


Figure 5: Présentation de la nouvelle ligne avec mise en place du Piggy backing

I.3.3. Notion de validation

La validation d'un procédé est une exigence réglementaire. Les BPF définissent la validation d'un procédé comme étant une « *preuve documentée que le procédé, exploité dans le cadre de paramètres établis, est en mesure de fonctionner de manière efficace et reproductible en vue de produire un médicament conforme à ses spécifications et à ses attributs qualitatifs prédéfinis* ».

En vertu des BPF, les fabricants sont tenus de définir le travail de validation à effectuer en vue de démontrer qu'ils contrôlent les aspects critiques de leurs opérations spécifiques. Les changements importants apportés aux installations, équipements et procédés susceptibles d'influencer la qualité du produit, doivent être validés. Une méthode axée sur une évaluation des risques doit être utilisée afin de déterminer le champ d'application et l'étendue de la validation. [12]

I.3.4. Les exigences du système

La mise en place de ce projet exige le respect des spécifications décrites dans le dossier d'AMM du produit Arixtra® et les BPF. Ainsi des exigences liées au process de fabrication, à la qualité et à l'AMM ont été définies :

➤ **Exigences liées au process de fabrication :**

- Enchaîner les deux cuves d'Arixtra® 5mg/0.5ml par un système de connexion/déconnexion successif des deux cuves sous une hotte à flux laminaire permettant de garantir l'asepsie.
- Allonger la durée de campagne de 7 à 14 jours afin d'optimiser l'utilisation du piggy backing
- Le process de formulation reste identique : les deux lots de 130 litres sont préparés de façon indépendante.
- Pour chaque lot, les tests d'intégrité des filtres stérilisants sont réalisés avant et après filtration.
- Les cuves mobiles sont stockées sous une hotte à flux laminaire dans l'attente de leurs utilisations
- La cuve mobile est stérilisée à l'autoclave avec le système de connexion.
- Le système de filtration reste en place et sera changé seulement après les deux cuves de la solution d'Arixtra®.
- Le test d'intégrité du filtre stérilisant est réalisé à l'amorçage de la 1^{ère} cuve et après la seconde cuve du piggy backing

- Les programmes d'automatisation et les cibles de remplissage restent inchangés.
- Les contrôles en cours de production restent inchangés
- Un vide de ligne partiel de la documentation, des joints de piston et des cylindres sera réalisé entre les deux cuves concernées par le piggy backing

➤ **Exigences liées à la qualité :**

- L'origine du principe actif introduit dans les deux lots du piggy backing doit être issue du même fournisseur
- Tous les lots produits par piggy backing seront liés dans le dossier de lot et via le logiciel de gestion des activités d'une entreprise SAP. Ces lots sont tracés par ZB dans le logiciel SAP par la logistique.
- La libération du premier lot devra inclure la vérification de la conformité du test de la filtration terminale enregistrée dans le dossier de lot. La libération du deuxième lot ne pourra être réalisée uniquement qu'après la libération finale du premier lot.

➤ **Contraintes réglementaires :**

- Respect des temps d'attente validés dans le dossier d'AMM du produit Arixtra® : 5 heures entre la formulation et la filtration ; 8 jours entre l'incorporation du Fondaparinux dans l'eau et le dernier cycle de stérilisation des seringues d'Arixtra ; et 14 jours de stockage de la solution en cuve.
- La taille du lot, le plan d'échantillonnage ainsi que la réalisation des tests d'intégrité des filtres stérilisants terminaux. [13]

I.3.5. Déroulement du projet

Ce projet consiste à répartir deux cuves consécutifs d'Arixtra® 0,5ml par un système de connexion / déconnexion successif des deux cuves de solution.

Pour optimiser l'utilisation du piggy backing, la durée de la campagne de production a été ainsi allongée à 14 jours au lieu de 7 jours initialement validé.

Les deux cuves de la solution d'Arixtra® sont préparés en parallèle comme décrit dans le paragraphe I.2. Pendant l'étape de préparation de la solution d'Arixtra®, doit être vérifié le dosage (5mg/ml), la source identique du principe actif (fondaparinux sodique).

En zone de stockage sous flux laminaire, la 1^{ère} cuve mobile contenant la solution d'Arixtra® est approchée pour être répartie. Elle est connectée à un tuyau en forme de la lette T sur lequel sera connecté la seconde cuve. Avant répartition de la 1^{ère} cuve, un biovalve est mis sur l'entrée de la seconde cuve. Il sert à clamber le tuyau afin de ne pas contaminer l'autre partie du tuyau par la solution venant de la 1^{ère} cuve.

A la fin de la 1^{ère} cuve, la seconde cuve est approchée sur le tuyau en T pour être répartie. Avant la répartition de la seconde cuve, des précautions sont à prendre notamment la déconnexion de la 1^{ère} cuve à l'aide d'un outil de déconnexion (voir annexe 2)

Les seringues sont remplies six par six à l'aide d'injecteurs dans les quantités définies. Lors du remplissage des seringues, la solution d'Arixtra® est filtrée à l'aide d'un filtre terminal de 0,22µm de type KA2 NFP1. Ce filtre reste en place durant la répartition des deux cuves. Le test d'intégrité est réalisé en début de la répartition de la 1^{ère} cuve et à la fin de la répartition de la seconde cuve.

Un joint de piston est posé sur chaque seringue remplie garantissant ainsi la stérilité de la solution. A la fin de la répartition, les seringues pré-remplies sont mises en peignes en inox afin de subir une stérilisation à chaleur humide dans un autoclave à contre pression. [14]

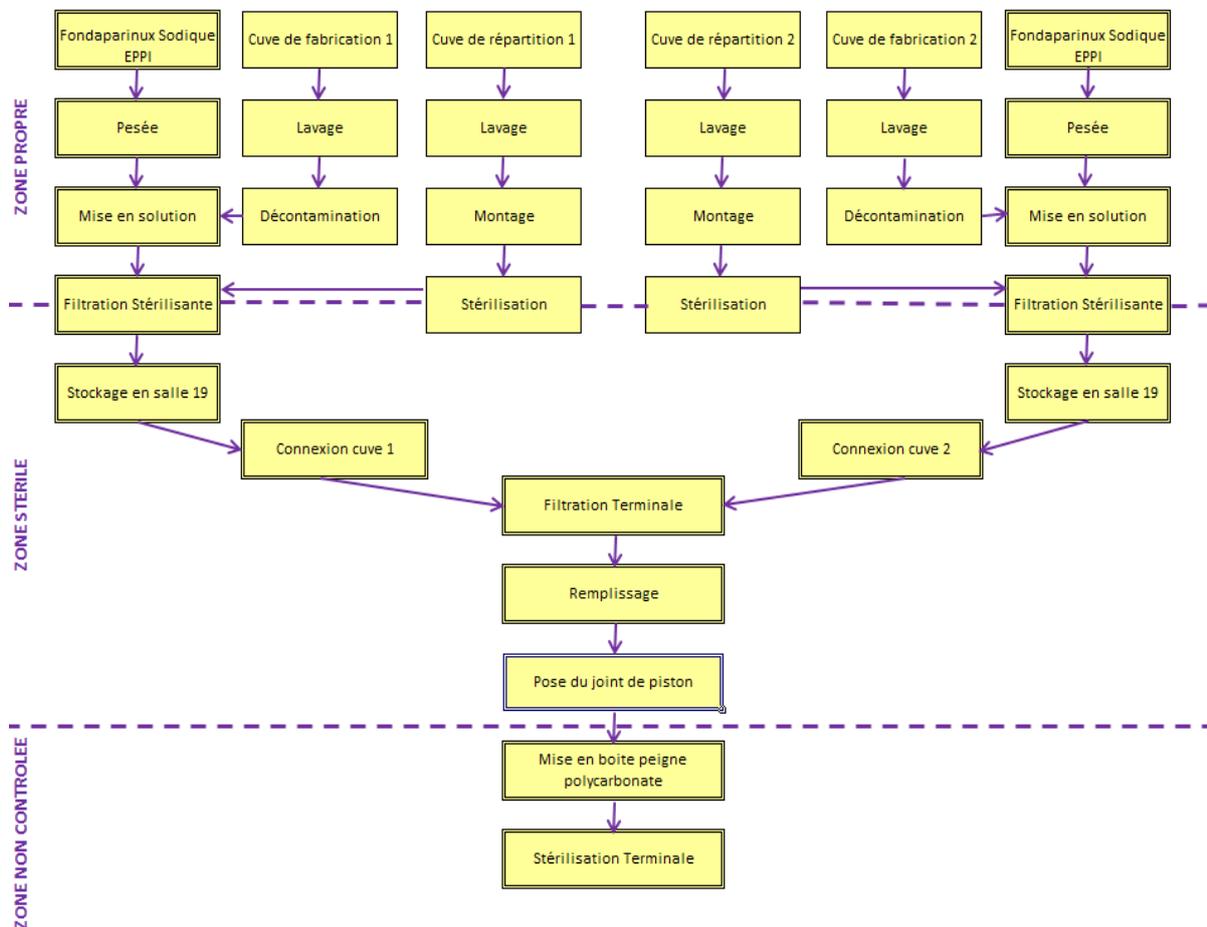


Figure 6: Déroulement des étapes du piggy backing, source référence 4

I.3.5.1. Rationnel de validation

La méthode de validation doit être axée sur une évaluation du risque des étapes critiques du process. Dans ce paragraphe, nous allons voir les étapes de fabrication de la solution d'Arixtra® impactées par la mise en place du piggy backing.

a) De la préparation de la solution à la filtration stérilisante

Le procédé de validation de la préparation des lots d'Arixtra® reste inchangé. En effet, après chaque lot d'Arixtra®, les cuves de formulation sont nettoyées et décontaminées selon la procédure de nettoyage. Ainsi, une validation associée à l'étape de préparation n'est pas nécessaire.

La solution est double filtrée sur un filtre stérilisant de 0.22 µm vers des cuves mobiles de stockage. Une ligne de filtration associée à une cuve mobile de stockage sera utilisée pour la filtration d'un seul lot d'Arixtra®. La ligne de filtration est à usage unique. La 2ème cuve mobile de 150L ne sera pas la même que la cuve utilisée pour le 1er lot. La cuve sera préparée en parallèle du remplissage du 1er lot sur la ligne BS 12.2. Une validation de filtration spécifique n'est donc pas nécessaire.

b) Lavage et stérilisation du matériel de répartition

Les éléments lavés sont les pompes et les injecteurs de la ligne 12.2. Les autres éléments sont livrés sur le site en emballage radio stérilisé et sont à usage unique. Durant la production des lots d'Arixtra®, la ligne de transfert de solution est close entre la cuve de répartition mobile et les injecteurs. En conséquence, l'installation n'est pas soumise à un facteur pouvant sécher la solution dans les canalisations. Sur ce point une durée d'utilisation de l'équipement n'impacte pas la validation de nettoyage déjà effectuée.

La solution d'Arixtra® est principalement composé de Fondaparinux sodique purifié et de NaCl. Le Fondaparinux sodique purifié est très soluble et le NaCl est facilement soluble. L'installation n'est pas ainsi soumise à un facteur pouvant encrasser l'installation. Sur ce point une durée d'utilisation de l'équipement n'impacte pas la validation de nettoyage déjà effectuée. De plus la présentation Arixtra® 5 mg/mL, n'est pas classé comme un produit difficilement nettoyable. La validation de nettoyage repose sur le fait que l'Arixtra® 12.5 mg/ml est le traceur de la validation de nettoyage uniquement par rapport à la dose minimale thérapeutique des produits. Nous pouvons donc mettre en évidence que le temps de contact avec le produit est sans impact sur la validation de nettoyage.

En tenant compte des éléments cités ci-dessus, la validation du nettoyage du matériel n'est pas impactée par l'enchaînement de deux cuves d'Arixtra®. Cependant tous ces éléments seront supportés par un essai de vérification du nettoyage des composants.

L'étape de stérilisation a pour finalité de stériliser le matériel de répartition avant montage sur la remplisseuse. Dans notre cas, le procédé de stérilisation du matériel propre n'est pas modifié. Par conséquent, une validation de stérilisation du matériel de répartition spécifique n'est pas nécessaire.

c) Montage du matériel

L'introduction des différents éléments sous flux classe A n'est pas modifiée, ils arrivent stérilisés en autoclave ou radio stérilisés. Le montage reste identique. L'isolement du circuit sera réalisé par l'intermédiaire d'une biovalve sans contact avec le produit. Cette biovalve sera positionnée dès la connexion à la 1ère cuve sur l'autre « entrée cuve » de la double connexion. A la fin de la 1ère cuve, elle sera déconnectée par l'outil de déconnexion et la biovalve sera à son tour retirée. Ainsi, cette étape ne nécessite pas de validation spécifique, l'opération de connexion/déconnexion est assurée par une formation au poste.

d) La filtration Terminale

Cette étape permet de filtrer la solution au plus près du poste de remplissage. Le filtre terminal de 0.22 µm ne sera pas dédié à une cuve d'Arixtra®, mais sera maintenu en place pour la production de la seconde cuve. A ce jour le changement de filtre est réalisé après chaque fin de lot. En conséquence, les données de

validation supportant les étapes de filtration terminale sont à analyser pour un enchaînement de deux cuves au niveau de la remplisseuse.

Les données de validation de la filtration sont basées sur la notion d'adsorption, compatibilité, matériaux extractibles, viabilité et rétention bactérienne :

➤ [L'étude d'adsorption](#)

Le but de ce test est de vérifier que le filtre n'altère pas le produit filtré. Dans notre cas, aucun paramètre n'est défavorable pour un enchaînement de deux cuves. La durée de contact n'étant pas un paramètre critique et l'adsorption intervenant uniquement en début d'utilisation du filtre.

➤ [L'étude de compatibilité](#)

Ce test a pour objectif de garantir que le produit n'altère pas la membrane filtrante du filtre. Dans notre cas, le paramètre critique est la durée de contact du produit Arixtra® 5 mg/mL puisque le temps de contact sera de deux lots au lieu d'un. Le test a été effectué en laboratoire sur une durée de 167 heures soit 7 jours pour l'Arixtra® 5 mg/ml. Les résultats de ce test vont donc être une limite au temps de contact sur un enchaînement de deux lots.

➤ [L'évaluation du taux de matière extractible et relargable](#)

Le but de ce test est de déterminer la quantité, l'identité et la toxicité des substances solubles relarguées par le filtre. Dans notre cas, aucun paramètre n'est défavorable pour un enchaînement de deux lots, la durée du test est de 24 heures quel que soit le temps de contact du produit sur le filtre.

➤ [La viabilité](#)

L'objectif de ce test est de déterminer si la solution a un effet bactéricide ou non sur le microorganisme de test et d'autre part sur les conditions de rinçage qui devront être utilisés lors du test challenge bactérien. Le test en laboratoire a été mené jusqu'à 6 heures. Ce délai met en évidence que le produit Arixtra® 5 mg/ml n'est pas bactéricide sur une durée de 6 heures. Le test de rétention bactérienne a intégré ce facteur. Ainsi, les résultats de ce test sont sans objet sur un enchaînement de 2 lots.

➤ [La rétention microbienne](#)

L'objectif de ce test est de démontrer les performances de rétention bactérienne de la séquence de filtration dans les conditions du process. Il est réalisé en inoculant le produit avec un minimum de 10^7 CFU (colony forming unit) *Brevundimonas diminuta* par cm^2 de surface filtrante dans les conditions du process.

Dans notre cas, le paramètre critique est la durée de contact du produit Arixtra® 5 mg/ml puisque le temps de contact sera de deux lots au lieu d'un. Le test en laboratoire a été effectué sur une durée de 5 jours indépendamment du volume filtré. En conséquence, les résultats de ce test vont être une limite au temps de contact sur un enchaînement de deux lots dans la limite de 5 jours d'utilisation du filtre.

En conclusion, en tenant compte de l'étude d'impact, les étapes de la validation d'un filtre stérilisant sont maîtrisées. En tenant compte de ces éléments et sachant que

théoriquement le remplissage en seringues en Arixtra® 0.5 ml d'un lot prend environ deux jours, l'enchaînement de deux cuves d'Arixtra® pourra se faire sur la ligne 12.2 si la durée de contact ne dépasse pas cinq jours.

e) La répartition et le bouchage

Cette étape a pour finalité de remplir les seringues au volume défini et de positionner les joints de piston dans les cylindres à la hauteur définie.

Les cinématiques de remplissage et de bouchage ne sont pas modifiées dans le cadre de ce projet. En effet, après avoir vidé la cuve de répartition mobile contenant le 1er lot, la poche tampon et la ligne de transfert produit reste en charge et l'opération de changement de cuve peut être réalisée. Après le changement de cuve, un réamorçage de la ligne de transfert produit sera réalisé et un contrôle de routine de début de lot sera réalisé.

Un mix des deux lots sera réalisé au transfert entre la 1ère et la 2ème cuve. En effet, la ligne de transfert, entre le filtre terminal et les injecteurs, restera en charge durant la manipulation. Le mix des deux lots fera partie du 1er lot réparti d'un point de vue libérateur et d'un point de vue stérilisation terminale.

Il est à noter qu'au niveau de l'équipement, quatre types de flexibles citées dans le paragraphe I.1 sont utilisés au niveau du poste de remplissage, ces derniers ne seront pas changés entre les deux lots.

Des compatibilités ont été effectuées lors de la mise en place du nouveau circuit de remplissage, une compatibilité dynamique devra être réalisée en conditions de production pour confirmer l'absence d'impact des flexibles sur les produits pour un passage de deux lots consécutifs. De plus, le flexible Watson installé au niveau de la pompe péristaltique subit une contrainte supplémentaire lié au 2ème lot réparti. Ce type de flexible est spécifiquement conçu pour cet usage.

Afin de supporter les données et en supplément de l'étude de compatibilité dynamique, il devra donc être vérifié que celui-ci n'est pas dégradé après les deux lots consécutifs.

f) Le procédé aseptique

Le conditionnement primaire du produit se fait de manière aseptique. Par rapport à l'enchaînement de deux lots au niveau de la machine de répartition, il ne sera pas mis en œuvre de qualification de performance par schéma aéraulique. Celle-ci a été réalisée dans le cadre de la mise en place du nouveau circuit de remplissage sur cette ligne BS 12.2.

De plus dans notre cas d'un processus en stérilisation terminale, aucune exigence réglementaire n'impose de réaliser un MFT (Média Fill Test).

g) Stabilité

La préparation de la solution Arixtra® n'est pas impactée par l'enchaînement de deux lots. Néanmoins pour conforter les vérifications de validation définies, il sera mis en place un protocole de suivi du 1er enchaînement de deux lots d'Arixtra® en stabilité de routine.

En conclusion, après l'analyse de risque faite sur les différentes étapes impactées, la validation du piggy backing portera sur :

- *Une étude de compatibilité des différents flexibles avec Arixtra® 5mg/ml.*
- *Une vérification de l'intégrité du flexible connecté à la pompe péristaltique.*
- *Une vérification de nettoyage pour les pompes et les injecteurs à la fin du 2^{ème} lot*
- *Une étude de stabilité. [15]*

I.3.5.2. Déroulement des essais de validation

A. Etude de compatibilité et d'intégrité

Pour rappel, le circuit de remplissage de la ligne BS 12.2 est composé d':

- Un modèle de flexible Pharmed allant de la cuve jusqu'à la pompe péristaltique,
- Un modèle de flexible Watson Marlow permettant le passage dans la pompe péristaltique,
- Une poche tampon radio stérilisée à usage unique,
- Une pompe volumétrique connecté aux injecteurs,
- Un modèle de flexible STHTC en sortie de poche tampon,
- Un modèle de flexible PTFE à la suite des flexibles STHTC jusqu'aux injecteurs.

L'étude de compatibilité aura pour objectif de vérifier que l'absence de dégradation du produit Arixtra en contact avec les différents flexibles de la ligne BS 12.2 compte tenu des flux, de la pression, de la température et des temps de contact suite à l'enchaînement de deux lots consécutifs d'Arixtra. Elle a été réalisée sur les premières seringues produites et sur les dernières seringues produites de la seconde cuve. Elle a porté sur un contrôle des paramètres physicochimiques permettant de vérifier l'absence d'un éventuel impact de l'utilisation prolongée des flexibles utilisés sur le circuit de remplissage :

- Le Caractère : aspect de la solution (limpidité – coloration)
- L'essai : pH, Spectres UV, Sulfates libres
- Le dosage : Titre et Impuretés.

Prélèvements à réaliser			
Type de prélèvement	Lieu de prélèvement	Etape	Quantité prélevé
Caractère Essai de pH, spectres UV, sulfates libres Dosage	En amont du filtre stérilisant terminal du second lot d'Arixtra® réparti	Après passage à l'autoclavage terminal	50ml
	En début de la répartition de la seconde cuve d'Arixtra® réparti	Après passage à l'autoclavage terminal	100 seringues
	En fin de la répartition de la seconde cuve d'Arixtra® réparti	Après passage à l'autoclavage terminal	100 seringues

Tableau 1: prélèvements réalisés lors de l'étude de compatibilité, source référence 6

B. Vérification de l'intégrité du tuyau Watson Marlow

Le tuyau Watson Marlow est un tuyau utilisé pour ses qualités pour subir les contraintes sous la pompe péristaltique. Ce tuyau présente un risque de détérioration au cours du temps après l'enchaînement de deux cuves. D'où l'intérêt de vérifier son intégrité après l'enchaînement de deux cuves d'Arixtra®. Toutefois pour répondre à l'attendu à la qualité critique d'un produit efficace et sûr, une vérification de l'intégrité de l'intérieur du tuyau sur la partie mise sous la pompe péristaltique a été réalisée. [16]

Prélèvements à réaliser			
Type de prélèvement	Lieu de prélèvement	Etape	Quantité prélevé
Test d'intégrité	A la fin de la répartition	NA	La partie du tuyau watson marlow mise sous la pompe péristaltique

Tableau 2: prélèvements réalisés lors de l'étude d'intégrité, source référence 7

C. Vérification du process de nettoyage du matériel

1. La stratégie de validation

Le matériel de répartition est nettoyé en laveuse HAMO selon un cycle prédéfini. Les éléments impactés par la vérification du nettoyage sont le matériel de la répartition : corps des pompes, les pompes et les injecteurs, le reste du matériel étant à usage

unique. La validation initiale porte sur du matériel lavé après une répartition. Or le matériel de répartition ne sera pas utilisé pour un seul lot mais sera maintenu en place pour la répartition du second lot.

La numération de germes et la recherche d'endotoxines ne seront pas réalisées dans le cadre de cette vérification par rapport à un délai prolongé d'utilisation de la ligne de répartition. En effet dans le cadre de ce projet, la répartition aseptique n'est pas impactée et le délai de stockage du matériel sale n'est pas modifié. En conséquence, le développement microbien est maîtrisé et n'est pas remis en cause par rapport à la validation initiale.

Afin d'assurer une vérification de l'état propre des éléments ayant été utilisés pour le remplissage de deux lots d'Arixtra®, les analyses porteront sur la recherche de traces de produit (traces de Fondaparinux).

Pour établir la preuve que le procédé de nettoyage est capable de prévenir des risques de contaminations affectant la qualité, l'efficacité et la sécurité du produit ; les contrôles seront réalisés par écouvillonnage et par rinçage lorsque l'écouvillonnage n'est pas réalisable. Cette méthodologie de contrôle permettra de mettre en évidence l'absence d'impact d'une utilisation prolongée de l'installation sur le risque de contamination entre les deux lots produits et le lot suivant.

Le Piggy backing portant sur l'enchaînement des deux cuves d'Arixtra® 5mg/ml, le choix du traceur retenu est l'Arixtra® 5mg/ml.

2. Détermination du critère d'acceptation

La validation de nettoyage consiste à démontrer que les résidus du produit A dans le plus petit lot B est supérieur à un critère d'acceptation préalablement établie sur la base de données pharmacologiques issues d'études cliniques et toxicologiques sur l'ensemble des surfaces communes à la fabrication des produits A et B et ceci pour l'ensemble des enchaînements de produits. Elle permet de vérifier s'il n'y a pas de résidus des agents de nettoyage supérieur à une limite établie sur la base des données toxicologiques et le cas échéant y ajouter des données de contamination microbiologique voir d'endotoxines.

Pour déterminer le critère d'acceptation, il faut combiner le produit A et les produits B entre eux, afin de déterminer la limite maximale autorisée, c'est-à-dire celle qui donnera le critère d'acceptation le plus faible. Cette limite est donnée pour un couple produit (A et B) et par surface de test. La recherche s'effectuera sur le produit A de ce couple. On sélectionne comme produit A le Fondaparinux sodique à la concentration de 5mg/ml, on utilise tous les autres produits comme produit B pour les calculs de critère d'acceptation.

Equipement Mono Produit	
Principe actif ou excipient avec DmT	
Prélèvement par écouvillonnage	$CA = \frac{0.005 \times DmT(A) \times T(B) \times s}{DMP(B) \times S \times v}$
Prélèvement par rinçage - récupération	$CA = \frac{0.005 \times DmT(A) \times T(B) \times s}{DMP(B) \times S \times V}$
Explication du choix de la formule	<i>Au maximum un pour 200 de la dose thérapeutique minimale journalière du produit A peut se trouver dans la posologie maximale journalière d'un produit B</i>

Tableau 3: Détermination du critère d'acceptation, source référence 8

Légende :

- CA = Critère d'acceptation en $\mu\text{g/ml}$
- 0,005 = Facteur de sécurité (un pour 200 de la dose thérapeutique minimale journalière du produit A peut se trouver dans la posologie maximale journalière d'un produit B)
- T(B) = Plus petite taille de lot du produit B en ml
- s = surface échantillonnée en cm^2
- S = surface de l'équipement en cm^2
- V = volume de rinçage en ml
- v = volume de reprise de l'écouvillon en ml
- DmT(A) = dose minimale thérapeutique du produit A en $\mu\text{g/j}$
- DMP(B) = dose maximale prescrite du produit B en ml/j

Ces données sont reprises dans les tableaux suivants :

Type de données	Produit B - Arixtra 12.5 mg/mL	Produit A ou B - Arixtra 5 mg/mL
DmT en $\mu\text{g/j}$	1 500	1 500
DMP en mL/j	0,8	0,5
Taille de lot T en mL	130 000	130 000

Tableau 4: tableau des données du critère d'acceptation, source référence 9

Type	Calcul	Surface pris en compte pour la validation de nettoyage (cm ²)
Cuve de préparation	NA selon RAPS 512 C	14490
Tuyau sortie cuve de préparation – 1 ^{er} filtre	$\pi \times 0.95 \times 300$	895
Tuyau sortie 1 ^{er} filtre – 2 ^{ème} filtre	$\pi \times 0.95 \times 300$	895
Tuyau sortie 2 ^{ème} filtre – cuve de stockage	$\pi \times 0.95 \times 250$	748
Cuve de stockage 150 L	NA selon RAPS 512 C	13030
Vanne ¼ de tour	NA selon RAPS 512 C	56
Tuyau Pharmed sortie cuve – T Piggy Backing	$\pi \times 0.95 \times 30$	89
Tuyau T Piggy Backing	$(\pi \times 0.95 \times 30) \times 2 + (\pi \times 0.95 \times 20)$	239
Tuyau Pharmed	$\pi \times 0.95 \times 750$	2237
Tuyau Watson Marlow	$\pi \times 0.96 \times 60$	181
Tuyau Pharmed sortie pompe	$\pi \times 0.95 \times 100$	298
Vanne 3 voies	$\pi \times 0.95 \times 12.9$	38
Tuyau Pharmed	$(\pi \times 0.95 \times 100) + (\pi \times 0.95 \times 30)$	387
Poche	$(43 \times 42) + (\pi \times 0.64 \times 7.5)$	1821
Tuyaux sortie poche	$6 \times (\pi \times 0.64 \times 10)$	121
Tuyaux PTFE	$\pi \times 0.4 \times 150$	188
Corps de pompes	$(0.6 \times \pi \times 14.1) + (0.2 \times \pi \times 22) + (0.085 \times \pi \times 23)$	29
Piston	$\pi \times 0.3^2 + \pi \times 0.6 \times 14.1$	27
Tuyaux PTFE	$0.2 \times \pi \times 120$	75
Injecteurs	$0.3 \times \pi \times 17.15$	16
Surface totale en contact avec le produit (en cm²)		35 858

Tableau 5: liste des surfaces en contact avec le produit (calcul de S), source référence 10

Pour un prélèvement par swab sur une surface de 25 cm² et récupéré dans un volume de 40 ml :

- Le cas où le produit A est l'Arixtra® 5mg/ml et le produit B est l'Arixtra® 12,5mg/ml, le critère d'acceptation :

$$CA = \frac{0,005 \times 1500 \times 130000 \times 25}{0,8 \times 35858 \times 40} = 21,2 \mu g/ml$$

- Le cas où le produit A est l'Arixtra® 5mg/ml et le produit B est l'Arixtra® 5mg/ml, le critère d'acceptation :

$$CA = \frac{0,005 \times 1500 \times 130000 \times 25}{0,5 \times 35858 \times 40} = 34 \mu g/ml$$

Le critère d'acceptation retenu pour valider le nettoyage du matériel est 21.2 ppm (CA worst case parmi les deux cas ci-dessus). En tenant compte du facteur de correction applicable aux prélèvements de surface par swabs (taux de recouvrement de 75%), le critère d'acceptation devient 15,9 ppm.

Pour un prélèvement par rinçage récupération dans un volume de 50 ml le critère d'acceptation devient :

$$CA = \frac{0,005 \times 1500 \times 130000 \times 25}{0,8 \times 35858 \times 50} = 17 \mu g/ml$$

En tenant compte du facteur de correction applicable aux prélèvements par rinçage récupération (taux de recouvrement de 75%), le critère d'acceptation devient 12,7 ppm.

3. Les paramètres critiques du cycle de lavage

Les éléments considérés comme critiques sont les éléments en contact produit. Il s'agit notamment les corps des pompes à connexion vissée, les injecteurs et les pistons de pompe. Le lavage de ces éléments est considéré comme critique. Pour apporter la preuve de l'état propre de ces éléments après l'enchaînement de deux cuves d'Arixtra®, il a fallu définir le cycle de lavage worst case.

Ces éléments critiques sont lavés à l'eau PPI à 85°C dans une laveuse Hamo selon des plans de charge bien définis et ensuite séchés à l'aide de l'air comprimé filtré. Ils sont ensuite emballés dans un sachet spécifique TYVEK puis stocké dans une zone de stockage dans l'attente de stérilisation avec respect de la date de validité de lavage.

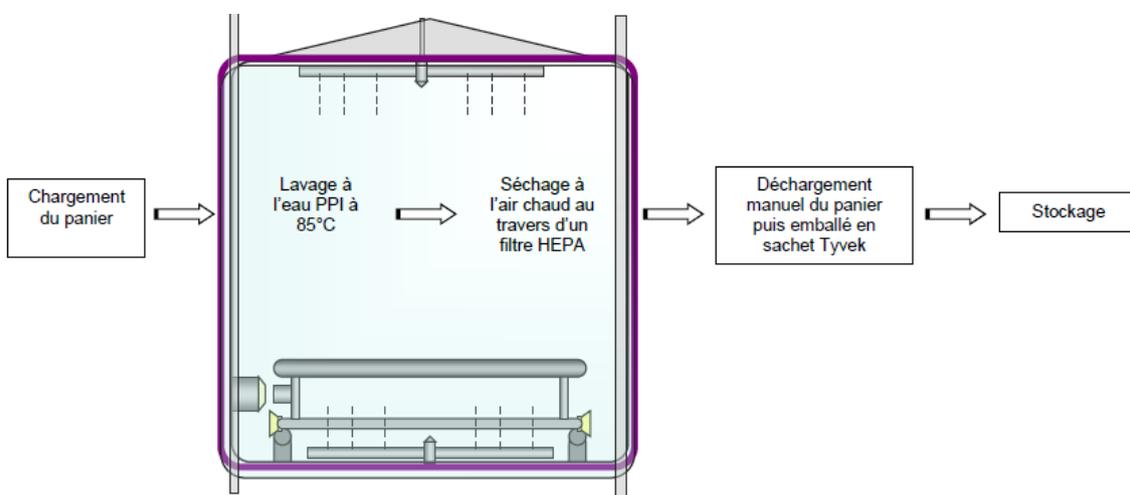


Figure 7: Processus normal de lavage, source référence 5

Le plan de charge des injecteurs, des pompes et corps de pompes est composé des éléments suivants :

TYPES	QUANTITE MAXIMUM AUTORISEE	CONTACT AVEC LE PRODUIT
Injecteurs	10	Oui
Pompes	7	Oui
Corps des pompes à connexion vissée	7	Oui
Tubes enfonce piston	18	Non
Tiges enfonce piston	6	Non

Tableau 6: plan de charge de lavage, source référence 11

Les tubes et les tiges enfonce piston ne sont pas en contact direct avec le produit. Aucune recherche de contamination chimique ne sera réalisée sur ces éléments de la charge.

3.1. Définition des paramètres worst case des cycles de lavage

➤ La durée des phases de lavage

La minuterie automate est paramétrée à +/-5% (référence horloge parlante). De ce fait la durée de phase pendant les phases de lavage en validation sera diminuée de 5%.

➤ La température de l'eau

L'eau utilisée pour les cycles de lavage est de l'EPPI à 85°C. L'eau est puisée à partir de la boucle EPPI dédiée à la ligne. Au début de chaque cycle, l'automate effectue une demande de puisage, puis remplit une cuve tampon. L'eau dans la cuve doit être à 85°C avant le déclenchement de la phase de lavage. L'eau est ensuite en recirculation permanente et maintenue à 85 +/- 5°C (le worst case est 80°C). De plus, la sonde de température a été étalonné à +/- 0.5°C pendant la qualification opérationnelle de l'équipement. Dans le cas le plus défavorable, l'eau serait en recirculation à 79.5°C.

La température de l'eau pendant les cycles de lavage en validation sera paramétrée à 79.5°C.

➤ La pression de recirculation

La pression de recirculation est assurée par des pompes. Les pompes ont une puissance définie et délivrent toujours la même pression de recirculation. En cas de défaillance, si le seuil d'alarme est atteint (0.5 bar), une alarme est générée et stoppe le cycle. Nous n'établirons donc pas de worst case sur la pression.

3.2. Définition des paramètres worst case du cycle de séchage

➤ La durée des phases de séchage

La durée de phase pendant les phases de séchage en validation sera diminuée de 5%.

➤ La température de l'air chaud

La consigne de température est de 95 +/- 10°C. Ainsi, dans le cas le plus défavorable, l'air serait en recirculation à 84,5°C, en y incluant l'incertitude d'étalonnage de la sonde +/- 0.5°C.

3.3. Méthodes de recherche des traces de Fondaparinux

La recherche de traces de Fondaparinux se fera sur le matériel en contact direct avec le produit. Seuls les injecteurs, les corps de pompe et les pistons seront analysés.

L'ensemble du matériel est trempé pendant 3 heures dans l'EPPI. Ensuite les injecteurs uniquement sont passés au bac à ultrasons pendant 20 minutes avant de subir un cycle worst case de lavage sur la laveuse HAMO avec le reste de la charge.

Afin d'assurer une vérification de l'état propre du matériel ayant été utilisé pour le remplissage de deux cuves d'Arixtra, les prélèvements seront effectués par rinçage/récupération au niveau d'un injecteur et par écouvillonnage SWAB au niveau d'un corps de pompe et d'un piston. [17]

Les normes des critères d'acceptation pour ces éléments calculés dans le paragraphe I.4.5.2 sont reprises dans le tableau suivant :

Pièces	Méthode	Normes
Injecteur	Rinçage récupération avec 50 mL d'eau	< 12.8 µg/mL
Corps de Pompe	Ecouvillonnage de 25 cm ² puis dilution dans 40 mL d'eau	< 15.9 µg/mL
Pistons	Ecouvillonnage de 25 cm ² puis dilution dans 40 mL d'eau	< 15.9 µg/mL

Tableau 7: Normes du Critère d'acceptation, source référence 12

D. Etude de stabilité

Cette étude portera sur la vérification des caractères physico-chimiques de la solution d'Arixtra au cours du temps dans des conditions de stockage bien spécifiques (Température :25°C ± 2°C et humidité : 60 ±5 % HR ; Température :30°C ± 2°C et humidité : 75±5 % HR). Elle durera 18 mois et un rapport sera rédigé tous les ans. A ce jour de la rédaction, il n'y a pas de données concernant cette étude. [18] (voir Annexe 3)

I.3.5.3. Résultats des essais de validation

a) Essai de compatibilité dynamique

L'objectif de l'étude de compatibilité consistait à vérifier la compatibilité du produit Arixtra® avec les tuyaux composant la ligne BS 12.2 compte tenu des flux, de la température, de la pression, du temps de contact suite à l'enchaînement de deux cuves d'Arixtra®.

L'ensemble des résultats est résumé dans le tableau suivant :

Analyses	Spécifications	Témoin 6413 S-150925-00097	Début Répartition S-150925-00098	Fin Répartition S-150925-00099
Limpidité	<TII	<TI	<TI	<TI
Coloration	<B9	<B9	<B9	<B9
pH	5.8-8.0	6.9	6.2	6.1
SR94610A	NMT 0.150% (w/w)	0.059	0.053	0.054
RRT 0.35	NMT 1.0% (a/a)	D<0.3	0.6	0.6
GSK2128155A	NMT 0.3% (w/w)	ND<0.1	ND<0.1	ND<0.1
RRT 0.8	NMT 0.8% (a/a)	D<0.3	ND<0.1	ND<0.1
RRT 1.2DP	NMT 2.0% (a/a)	0.5	0.6	0.6
RRT 1.26DP	NMT 0.10% (w/w)	0.02	0.02	0.02
Somme des impuretés de dégradation sans GSK2128155A	NMT 3.0%	0.9	1.6	1.6
Somme des impuretés de dégradation sans Rrt 0.72	-	0.6	1.2	1.2
Impuretés non spécifiées	NMT 0.5% (a/a)	Conforme	Conforme	Conforme
Teneur en Fondaparinux	4.75 à 5.25 mg/ml	5.03	5.06	5.07
Spectre UV (200 nm à 360 nm)	Pas de pic > 0.4 et de préférence < 0.2	NA	Conforme	Conforme

Tableau 8: résultats de l'essai de compatibilité dynamique, source référence 13

Les résultats analytiques sont conformes aux spécifications à libération définies dans une procédure interne LAB-01-MO-0115. En effet, le taux en impuretés est comparable aux différentes étapes de prélèvements. On peut remarquer une augmentation de la somme des impuretés des deux prélèvements par rapport au témoin mais celle-ci n'est pas significative, elle s'explique par le fait que l'impureté TRR 0.35 passe d'un statut non détecté au quantifiable. Une différence de 0,7-0,8 unité pH est observable entre le témoin et les prélèvements. Selon le rapport de validation initial, la variation de pH entre l'IPC et l'analyse du produit fini est observable. Ceci n'est donc pas en lien avec l'étude de compatibilité. La différence observée entre la solution témoin et les prélèvements lors de cette étude n'est donc pas significative.

L'étude de compatibilité dynamique dans le cadre du Piggy Backing Arixtra 5mg/ml est donc conforme aux critères attendus.

b) Essai d'intégrité du tuyau Watson Marlow

Cet essai a consisté à vérifier si l'intérieur du tuyau Watson marlow n'avait pas été dégradé au cours du passage des deux lots d'Arixtra®.

Les résultats de cet essai sont repris dans la tableau suivant :

	Spécifications	Conformité	Observations
Tuyau Watson Marlow pour les lots 6412A et 6413	Pas de dégradation interne du tuyau	Conforme	5 zones coupées sur l'extérieur du tuyau, chaque zone mesure environ 50 mm. Les entailles ne sont pas traversantes. La paroi interne est intègre.

Tableau 9: résultats de l'essai d'intégrité du tuyau watson marlow, source référence 14

L'essai d'intégrité du tuyau watson marlow est conforme aux critères attendus pour l'enchaînement de deux cuves d'Arixtra®. [19]

c) Essai de vérification de nettoyage

Cet essai a consisté à vérifier les traces du fondaparinux après le lavage des éléments impactés avec les paramètres worst case du cycle de lavage et séchage. Cet essai s'est déroulé à la fin de la répartition du 2è lot d'enchaînement (soit le lot 6413)

Date	Pièces	Méthode	Critères d'acceptation	Résultats	Conformité
24/09/15	Injecteur	Rinçage	< 12.8 ppm	ND < 0.4 ppm	CF
24/09/15	Corps de pompe	Ecouvillonnage	< 15.9 ppm	ND < 0.4 ppm	CF
24/09/15	Pistons	Ecouvillonnage	< 15.9 ppm	ND < 0.4 ppm	CF

Tableau 10: Résultats de la recherche des traces de fondaparinux, source référence 15

Les résultats obtenus sont dans les critères d'acceptation. Ceci montre la conformité de cet essai ainsi que l'absence d'impact liée au piggy backing sur la validation initiale de nettoyage d'Arixtra 5mg/ml – 0,5ml. [20]

Tous les paramètres critiques définis par l'analyse de risque (l'étude de compatibilité des différents flexibles avec Arixtra® 5mg/ml, la vérification de l'intégrité du flexible connecté à la pompe péristaltique, la vérification de nettoyage pour les pompes et les injecteurs à la fin du 2^{ème} lot et l'étude de stabilité) ont montré une absence de l'impact du piggy backing « enchaînement de deux cuves de solution » sur l'état validé du procédé. Ce qui a permis la mise en place du piggy backing « enchaînement de deux cuves de solution » sur la ligne de remplissage aseptique BS12.2

Conclusion

A travers ce travail, nous avons vu les exigences réglementaires et qualité auxquelles doit répondre l'industrie pharmaceutique. Pour répondre à ces exigences, elle doit organiser son système qualité et définir une démarche qualité basée sur l'amélioration continue. Cette démarche qualité conduit à la mise en place d'une organisation adaptée : le système de management de la qualité.

L'industrie pharmaceutique doit être en permanence à la recherche d'une amélioration continue de son système qualité avec des objectifs de productivité et de rentabilité. Pour améliorer sa productivité, l'entreprise Aspen NBD a choisi de valider le piggy Backing « enchainement de deux cuves de solution » sur une des lignes de remplissage aseptique.

Ce projet s'est déroulé dans le cadre d'un changement industriel avec évaluation de l'impact sur le procédé initial validé. La maîtrise du changement est une exigence réglementaire à laquelle se confronte actuellement l'industrie pharmaceutique. C'est en collaboration avec les différents experts que ce projet a pu aboutir à la fabrication d'un médicament conforme aux spécifications et attributs qualitatifs prédéfinis.

Ce travail m'a permis de comprendre les contraintes auxquelles est confrontée l'industrie pharmaceutique d'aujourd'hui pour rester performant et innovateur. Pour gagner en productivité, elle doit s'améliorer continuellement en embrassant l'approche des ICH Q8, Q9 et Q10. La notion de connaissance des attributs qualité du produit, de gestion de risque et de système de qualité permet d'assurer la qualité des produits ainsi qu'une amélioration continue tout au long de la vie du produit.

Une validation portée sur une analyse de risque permet de cibler des paramètres les plus critiques et d'apporter des preuves que ces paramètres sont contrôlés. Les résultats des essais réalisés sur les paramètres montrent la maîtrise de l'état validé avec la mise en place de ce projet. La réussite de cette validation a permis d'étaler ce projet sur d'autres lignes de remplissage aseptique de cette entreprise Aspen NDB. Ce projet marquera peut être un nouveau défi pour les entreprises spécialisées dans le remplissage aseptique.

Bibliographie

- [1] : BPF 2014 *Bonnes pratiques de fabrication, partie I bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage Humain*, édition Bulletin officiel N°2014/1 bis
- [2] : Anses, *Procédures d'autorisation de mise sur le marché nationale, européenne décentralisée et centralisée*, source internet www.anses.fr
- [3] : BPF 2014 *Bonnes pratiques de fabrication, partie I bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage Humain*, édition Bulletin officiel N°2014/1 bis
- [4] : Norme ISO9000, source internet users.polytech.unice.fr/~hugues/GL/Norme/norme.html
- [5] : Emmanuelle Overlack. *La démarche qualité engendre t'elle des bénéfiques, Partie II Etat de l'art*, MS OPIQ 2014/2015 - Promotion 21
- [6] : Histoire de la qualité, source internet www.cdumortier.fr/histoire/histoire_XX%20eme.doc
- [7] : Gras, Hélène. *Histoire de l'industrie pharmaceutique, de l'aspirine aux biotechnologies*. Campus Virtuel de Lille 2. [En ligne] 17 10 2009. [Citation : 04 12 2012.]
- [8] : Emmanuelle Overlack. *La démarche qualité engendre t'elle des bénéfiques, Partie II Etat de l'art*, MS OPIQ 2014/2015 - Promotion 21
- [9] : Emmanuelle Overlack. *La démarche qualité engendre t'elle des bénéfiques, Partie II Etat de l'art*, MS OPIQ 2014/2015 - Promotion 21
- [10] : ICH Q10 mai 2013, *Système qualité pharmaceutique*, Edition Mai 2013 publiée par l'ANSM
- [11] : Norme ISO, *Principes management de la qualité*, édition ISO/2012-05
- [12] : BPF 2014 *Bonnes pratiques de fabrication, LD 15 Qualification et validation*, édition Bulletin officiel N°2014/1 bis
- [13] : Procédure interne Aspen CVP-05-PR-0472 « *spécification des besoins utilisateurs piggy backing/allongement du temps de campagne* »
- [14] : Procédure interne Aspen NDB PRO-03-MO-1090 « *Répartition 12.2* »
- [15] : Procédure interne Aspen NDB CVP-06-RA-0968 « *rationnel sur l'impact de l'enchaînement de deux lots d'Arixtra 0,5ml sur la ligne 12.2* »
- [16] : Procédure interne Aspen NDB CVP-06-PR-0579 « *vérification du procédé-enchaînement de deux lots d'Arixtra sur la 12.2* »
- [17] : Procédure interne Aspen NDB CVP-06-PR-0578 « *vérification du nettoyage suite à l'enchaînement de deux lots d'Arixtra* »
- [18] : Procédure interne Aspen NDB LAB-05-PR-0682 « *Etude de stabilité spécifique projet piggy backing pour Arixtra* »
- [19] : Procédure interne Aspen NDB CVP-06-RA-1171 « *vérification du procédé, enchaînement de deux lots d'Arixtra 0,5ml sur la 12.2* »
- [20] : Procédure interne Aspen NDB CVP-06-RA-1170 « *vérification de nettoyage suite à l'enchaînement de deux lots d'Arixtra 0,5ml* »

Référence 1 : La Roue de Deming, source internet www.piloter.org/qualite/roue-de-deming-PDCA.htm

Référence 2 : ICH Q10 système qualité pharmaceutique, source internet www.aktehom.com

Référence 3 : Modèle des normes ISO 9000, source internet www.bivi.qualite.afnor.org

Référence 4 : Déroulement des étapes du piggy backing, source *procédure interne Aspen NDB CVP-06-RA-0968 « rationnel sur l'impact de l'enchaînement de deux lots d'Arixtra 0,5ml sur la ligne 12.2 »*

Référence 5 : Processus normal de lavage, source *procédure interne Aspen NDB CVP-06-PR-0578 « vérification du nettoyage suite à l'enchaînement de deux lots d'Arixtra »*

Référence 6 : Prélèvements réalisés lors de l'étude de compatibilité, source *procédure interne Aspen NDB CVP-06-PR-0579 « vérification du procédé- enchaînement de deux lots d'Arixtra sur la 12.2 »*

Référence 7 : Prélèvements réalisés lors de l'étude d'intégrité, source *procédure interne Aspen NDB CVP-06-PR-0579 « vérification du procédé- enchaînement de deux lots d'Arixtra sur la 12.2 »*

Référence 8 : Détermination du critère d'acceptation, source *procédure interne Aspen NDB CVP-06-PR-0578 « vérification du nettoyage suite à l'enchaînement de deux lots d'Arixtra »*

Référence 9 : Tableau des données du critère d'acceptation, source *procédure interne Aspen NDB CVP-06-PR-0578 « vérification du nettoyage suite à l'enchaînement de deux lots d'Arixtra »*

Référence 10 : Liste des surfaces en contact avec le produit (calcul de S), source *procédure interne Aspen NDB CVP-06-PR-0578 « vérification du nettoyage suite à l'enchaînement de deux lots d'Arixtra »*

Référence 11 : Plan de charge de lavage, source *procédure interne Aspen NDB CVP-06-PR-0578 « vérification du nettoyage suite à l'enchaînement de deux lots d'Arixtra »*

Référence 12 : Normes du Critère d'acceptation, source *procédure interne Aspen NDB CVP-06-PR-0578 « vérification du nettoyage suite à l'enchaînement de deux lots d'Arixtra »*

Référence 13 : Résultats de l'essai de compatibilité dynamique, source *procédure interne Aspen NDB CVP-06-RA-1171 « vérification du procédé, enchaînement de deux lots d'Arixtra 0,5ml sur la 12.2 »*

Référence 14 : Résultats de l'essai d'intégrité du tuyau watson marlow, source *procédure interne Aspen NDB CVP-06-RA-1171 « vérification du procédé, enchaînement de deux lots d'Arixtra 0,5ml sur la 12.2 »*

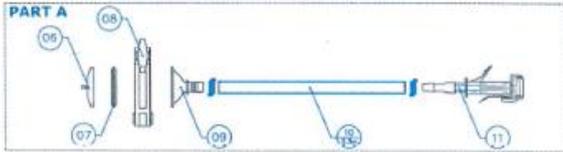
Référence 15 : Résultats de la recherche des traces de fondaparinux, source *procédure interne Aspen NDB CVP-06-RA-1170 « vérification de nettoyage suite à l'enchaînement de deux lots d'Arixtra 0,5ml »*

Annexe 1 : Tuyaux du circuit de remplissage de la ligne 12.2

①

Connexion départ cuve :

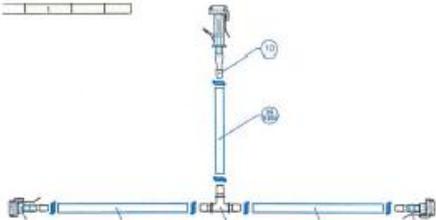
(400 x 150 mm)



②

Connexion pour piggy backing :

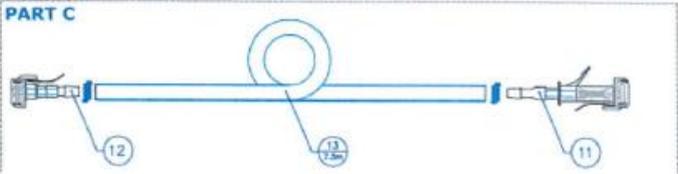
(750 x 400 mm)



③

Connexion pour salle 19-rempli :

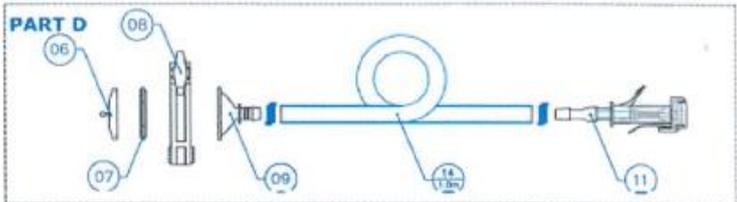
(600 x 600 mm)



④

Connexion entrée filtre :

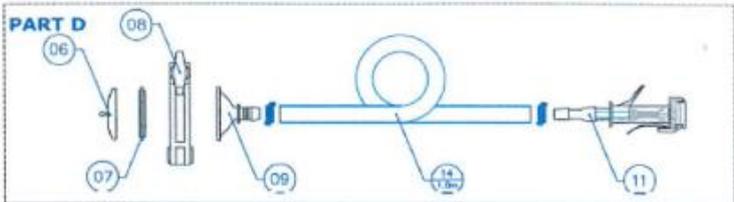
(800 x 300 mm)



⑤

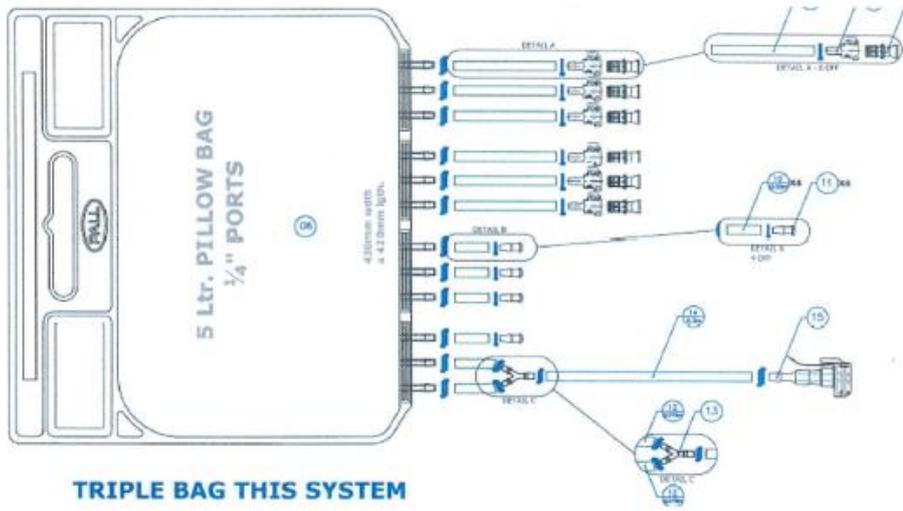
Connexion sortie filtre :

(600 x 600 mm)



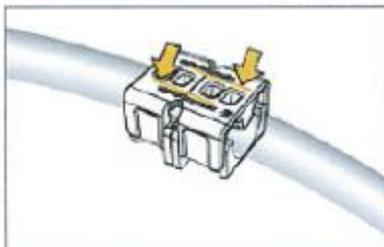
⑥ Poche filtre :

(800 x 600 mm)

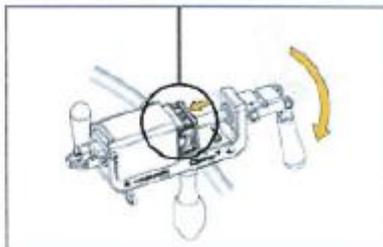


Annexe 2 : Outil de déconnexion

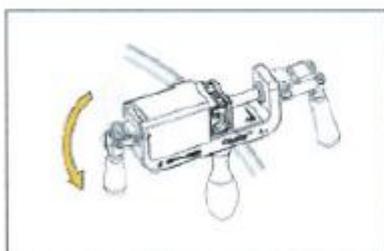
Operating sequences



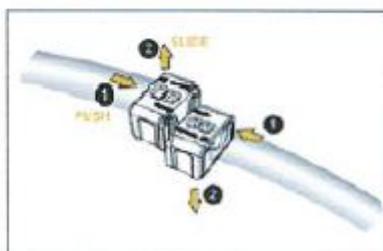
1. Assemble the Clipster® Aseptic Disconnect on the tubing



2. Position the Clipster® Aseptic Disconnect in the hand-held tool and clamp it



3. Cut the tubing



4. Disconnect the Clipster® Aseptic Disconnect



Annexe 3 : Etude de stabilité de l'Arixtra® 5mg/ml

Analyses	Nombre de seringues nécessaires							
	T0	3 mois	6 mois	9 mois	12 mois	18 mois	24 mois (pér.)	36 mois (pér.)
Laboratoire de chimie :								
- Aspect de la solution Coloration/limpidité	0	24	24	24	24	24	24	24
- pH								
- Volume extractible								
- Sulfates libres	0	20	20	20	20	20	20	20
- Dosage et produits de dégradation spécifiés (méthode actuelle)	0	22	22	22	22	22	22	22
Total labo. chimie :	0	66	66	66	66	66	66	66
Laboratoire de biologie :								
- Endotoxines	0	0	0	0	0	0	5	5
Total labo. biologie :	0	0	0	0	0	0	5	5
Laboratoire de bactériologie :								
- Stérilité	0	0	0	0	0	0	100	100
- Comptage particulaire	0	0	0	0	60	0	60	60
Total labo. Microbiologie :	0	0	0	0	60	0	160	160
Laboratoire de contrôle qualité :								
Total par périodicité	0	66	66	66	126	66	231	231
Quantité totale nécessaire à l'étude : 462 pour Chimie et 630 pour BM soit 1092 seringues								
Quantité recommandée à mettre en stabilité : 700 pour Chimie et 1000 pour BM soit 1700 seringues								

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2016/2017

Nom : IRAKOZE
Prénom : VANESSA

Titre de la thèse : VALIDATION DU PIGGY BACKING SUR UNE LIGNE DE REMPLISSAGE ASEPTIQUE

Mots-clés :

Amélioration continue, compatibilité, intégrité, filtration stérilisante, nettoyage, process, remplissage aseptique, stabilité, validation

Résumé :

L'amélioration de la qualité de vie impose à l'industrie pharmaceutique le développement d'un système de santé de plus en plus performant, innovateur et de plus en plus sûr pour permettre la fabrication de médicament efficace, sûr et de qualité.

L'industrie pharmaceutique est soumise à une forte contrainte réglementaire et économique. Ainsi, elle est en permanence à la recherche d'une amélioration continue de son système qualité avec des objectifs de productivité et de rentabilité

Dans une démarche d'amélioration continue, l'entreprise Aspen NDB a décidé de valider le piggy backing « enchaînement de deux cuves de solution » sur une ligne de remplissage aseptique. Ce travail porte sur la validation de ce projet en respectant les exigences réglementaires et qualité définis dans le dossier d'AMM du produit Arixtra® 5mg/ml.

Membres du jury :

Président : Pr JUERGEN SIEPMANN, Professeur des universités à la Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseur(s) : Dr. YOUNESS KARROUT, Maître de conférences à la Faculté de Pharmacie de Lille

Membre(s) extérieur(s) : Mme HAVA BLONDEL, Responsable de production chez Aspen Notre-dame-de-Bondeville