

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS
UNIVERSITÉ DE TOURS
FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2021

N° (18)

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

Par

Mademoiselle MELOT Mathilde
Née le 07/09/1994 à Blois

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 16/04/2021

**LA STRATEGIE MISE EN PLACE POUR LA QUALIFICATION
D'UNE LAVEUSE D'AMPOULES EN VERRE AU SEIN DU
SERVICE FABRICATION DES LABORATOIRES CDM
LAVOISIER**

JURY

Président :

MME. Laurence DOUZIECH-EYROLLES, Pharmacien, Maître de Conférences en Affaires Réglementaires et Management de la Qualité, UFR Sciences Pharmaceutiques – TOURS

Membres :

MME. Morgane JAVERZAC, Pharmacien, Assurance Qualité - Laboratoires CDM Lavoisier – LA CHAUSSEE SAINT VICTOR (Directrice de Thèse Industriel)

MME. Stéphanie DAVID, Pharmacien, Maître de Conférences en pharmacie galénique, UFR Sciences Pharmaceutiques – TOURS (Directrice de Thèse Universitaire)

ANNEE : 2020 -2021

Directrice : Pr Véronique MAUPOIL

Directeur Adjoint : M. Hervé MARCHAIS

Assesseurs : Pr Daniel ANTIER, M. Matthieu JUSTE, Pr Karine MAHEO, Mme Audrey OUDIN

17 PROFESSEURS

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	PHARMACOGNOSIE
GIRAUDEAU	Bruno	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

2 PROFESSEURS EMERITES

AGAFONOV	Viatcheslav	CHIMIE PHYSIQUE
GUILLOTEAU	Denis	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES

38 MAITRES DE CONFERENCES

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BAKRI	Françoise	HYGIENE SANTE PUBLIQUE & TOXICOLOGIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE

GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MARCHAIS	Hervé	PHARMACIE GALENIQUE
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MUNNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
OMBETTA-GOKA	Jean-Edouard	CHIMIE ORGANIQUE
OUDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
RESPAUD	Renaud	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

1 DIRECTEUR DE RECHERCHE

CHALON	Sylvie	INSERM
--------	--------	--------

2 CHARGES DE RECHERCHE

MEVELEC	Marie-Noëlle	INRA
MOIRE	Nathalie	INRA

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

3 AHU

FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

4 ATER

BILLET	Kevin	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DRIOUCH	Abderrazzak	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
LAKHRIF	Zineb	FORMATIONS BIO3 INSTITUTE
VERGES	Valentin	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date : 16/04/2021

*L'étudiant
MELOT MATHILDE*

*Le Doyen de la Faculté
Mme Véronique Maupoil*

REMERCIEMENTS

A mes directrices de thèse,

Madame JAVERZAC Morgane, Pharmacien Assurance Qualité au sein du pôle Qualification/Validation des laboratoires CDM Lavoisier, pour son accueil, sa disponibilité, son partage de connaissances, et la confiance qu'elle m'a accordée durant mon année d'apprentissage. Je te remercie d'avoir bien voulu intégrer mon jury de thèse et t'adresse ici mes remerciements les plus sincères.

Madame DAVID Stéphanie, Professeur des Universités en pharmacie galénique, d'avoir accepté de participer à l'élaboration de ce travail. Je vous remercie pour votre aide, ainsi que pour votre disponibilité et vos judicieux conseils.

A ma Présidente de Jury,

Madame DOUZIECH-EYROLLES Laurence, Professeur des Universités en Affaires Réglementaires et Management de la Qualité, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse.

A mon maître d'apprentissage,

Madame PERCHOC Florence, Pharmacien responsable Assurance Qualité au sein des laboratoires CDM Lavoisier, de m'avoir intégrée dans l'équipe tout au long de mon année d'apprentissage et de m'avoir accordée une réelle confiance.

A l'ensemble du laboratoire CDM Lavoisier,

Je vous remercie pour votre accueil, votre convivialité et votre aide qui m'ont beaucoup apporté tout au long de mes missions.

A mes parents,

Un grand merci pour avoir toujours été présents à mes côtés, de m'avoir soutenu tout au long de mes études et de la confiance que vous me témoignez.

A mon frère et l'ensemble de ma famille,

Merci pour tous ces moments de bonheur partagés, votre bonne humeur et vos encouragements qui ont été si précieux.

A mes copines de fac, Amandine, Caroline, Alice et Marie,

Merci à vous d'avoir partagé tous les moments forts de mes années universitaires, les révisions, les examens, les TP avec « mon binôme », mais surtout les soirées. Votre présence a contribué à la réussite de ce parcours avec des souvenirs inoubliables.

A mes amis d'enfance,

Merci à vous d'être à mes côtés et de partager de beaux moments depuis si longtemps et de m'avoir épaulée tout au long de mes études.

A mon chéri,

Merci pour tous les moments de bonheur que nous partageons ensemble, ton réconfort, ta motivation et ta bonne humeur.

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	5
SOMMAIRE.....	7
LISTE DES FIGURES	10
LISTE DES TABLEAUX.....	11
LISTE DES ABREVIATIONS.....	12
INTRODUCTION.....	13
 PARTIE 1 : LA QUALIFICATION ET LES OUTILS QUALITE ASSOCIES DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	 14
A. L'importance de la qualification des équipements	15
1. Une exigence réglementaire	15
2. Les différentes étapes de qualification.....	16
B. La stratégie de qualification.....	19
1. Comment détermine-t-on une stratégie de qualification ?	19
2. Les outils qualité utilisés dans cette étude.....	20
a. AMDEC : Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et leur Criticité	20
b. Diagramme d'Ishikawa	23
C. Dossier de qualification	24
1. Rédaction du protocole de qualification	24
2. Rédaction du rapport de qualification	25
D. Pilotage des activités de qualification.....	26

PARTIE 2 : DEMARCHE GENERALE DE QUALIFICATION D'UNE LAVEUSE

D'AMPOULES EN VERRE..... 27

A. Objectif et champ d'application de la qualification	28
B. Description du processus de fabrication de produits injectables en ampoules verre	28
1. Lavage des ampoules.....	29
2. Stérilisation, remplissage et scellage des ampoules.....	32
3. Processus de stérilisation des ampoules.....	33
4. Détection des défauts des ampoules.....	33
C. Généralités sur les ampoules en verre.....	34
D. Ampoules en verre utilisées pour la qualification.....	35
1. Choix du type d'ampoules	35
2. Dimensions des ampoules et intérêt dans la qualification	35
E. Mise en œuvre d'une Analyse Des Risques (ADR).....	36

PARTIE 3 : MISE EN PLACE DE LA QUALIFICATION DE LA LAVEUSE

D'AMPOULES EN VERRE BOSCH..... 38

A. Description des tests.....	39
1. Les prérequis.....	39
2. Les tests de qualification	40
B. Projection sur les actions correctives et préventives en cas de non-conformités des tests de qualification.....	44
C. Stratégie de qualification opérationnelle.....	46
1. Détermination de la pression min et max.....	47
2. Détermination de la température min et max.....	49
3. Détermination de la cadence min et max.....	50

4. Détermination des formats à tester	50
a. Test à la Riboflavine.....	50
b. Test d'homogénéité de fonctionnement des aiguilles.....	51
c. Test d'élimination des particules visibles	51
d. Test de réduction des particules non visibles.....	53
D. Planification des tests de QO	58
 PARTIE 4 : RESULTATS DE LA QUALIFICATION DE LA LAVEUSE	
D'AMPOULES EN VERRE BOSCH	59
A. Les résultats des tests de qualification opérationnelle	60
B. La qualification de performance	81
1. Déroulement de la qualification de performance.....	81
2. Contrôle statistique	83
a. Défauts et NQA	83
b. Plan d'échantillonnage	84
c. Procédure de prélèvement	86
3. Résultats.....	87
 CONCLUSION	88
 BIBLIOGRAPHIE	89
 ANNEXES	91

LISTE DES FIGURES

<i>Fig.1. Représentation d'un diagramme d'Ishikawa selon la méthode des 5M.^[11]</i>	<i>24</i>
<i>Fig.2. Vue générale de la laveuse ampoules Bosch.....</i>	<i>29</i>
<i>Fig.3. Description fonctionnelle de la laveuse ampoules Bosch.^[13]</i>	<i>30</i>
<i>Fig.4. Couronne à aiguilles composée de 18 rampes identiques supportant chacune 12 aiguilles de lavage.</i>	<i>31</i>
<i>Fig.5. Description d'une rampe fixe d'alimentation contenant 12 buses et 12 aiguilles de lavage.</i>	<i>32</i>
<i>Fig.6. Dimensions d'une ampoule de 1 ml.^[16]</i>	<i>35</i>
<i>Fig.7. Investigation par la méthode des 5M pour l'analyse des non-conformités des tests de QO.</i>	<i>45</i>
<i>Fig.8. Schématisation d'une ampoule.....</i>	<i>46</i>
<i>Fig.9. Représentation des manomètres de la laveuse pour le réglage des différentes pressions.</i>	<i>48</i>
<i>Fig.10. Logigramme de stratégie de qualification opérationnelle.....</i>	<i>57</i>
<i>Fig.11. Vérification des manomètres.</i>	<i>62</i>
<i>Fig.12. Exemple d'une gamme étalon pour le format 10 ml à la lampe UV.</i>	<i>64</i>
<i>Fig.13. Mauvaise répartition de la Riboflavine sur la surface des ampoules lors de leur contamination (1) lumière naturelle (2) lampe UV.</i>	<i>65</i>
<i>Fig.14. Observation à la lampe UV de la non-conformité de l'échantillon test (milieu) par rapport à la gamme étalon pour le format 2 ml cas 1.</i>	<i>66</i>
<i>Fig.15. Observation à l'œil nu de Riboflavine à la base des ampoules après lavage.</i>	<i>66</i>
<i>Fig.16. Observation à la lampe UV de la non-conformité des ampoules après lavage comparées à la gamme étalon Se4.</i>	<i>67</i>
<i>Fig.17. Observation à la lampe UV d'une diminution de la Riboflavine sur les ampoules par rapport au cas 1 (comparaison à Se5).</i>	<i>68</i>
<i>Fig.18. Observation à l'œil nu de la Riboflavine accumulée à la base des ampoules après lavage (cas 1/ cas 2).....</i>	<i>69</i>
<i>Fig.19. Vérification à la lampe UV de la contamination homogène de Riboflavine sur toute la surface de l'ampoule avant lavage.....</i>	<i>71</i>
<i>Fig.20. Observation à la lampe UV de l'absence totale de trace de Riboflavine sur la surface des ampoules (format 20 ml cas 2).....</i>	<i>72</i>
<i>Fig.21. Inspection à la lampe UV de la laveuse pour vérifier l'absence de trace de Riboflavine.....</i>	<i>73</i>
<i>Fig.22. Mirage des ampoules sur table de mirage avec fonds blanc et noir.</i>	<i>76</i>

LISTE DES TABLEAUX

<i>Tabl.1. Matrice de criticité.....</i>	<i>22</i>
<i>Tabl.2. Dimensions des ampoules par famille.^[16]</i>	<i>36</i>
<i>Tabl.3. Réglages des manomètres pour la QO.</i>	<i>49</i>
<i>Tabl.4. Réglages de la température du bain pour la QO.</i>	<i>49</i>
<i>Tabl.5. Réglages de la cadence pour la QO.....</i>	<i>50</i>
<i>Tabl.6. Détermination de l'espace libre entre la paroi de l'ampoule et l'aiguille de lavage en fonction des formats.....</i>	<i>52</i>
<i>Tabl.7. Liste des caractéristiques et paramètres de routine des ampoules par format et détermination des formats à tester en fonction des tests de qualification opérationnelle.</i>	<i>55</i>
<i>Tabl.8. Vérification à la lampe UV de l'absence de trace de Riboflavine sur la surface des ampoules pour le format 2 ml (cas 1/cas 2).</i>	<i>72</i>
<i>Tabl.9. Résultats de conductivité pour les 12 aiguilles de lavage.....</i>	<i>74</i>
<i>Tabl.10. Résultats du comptage particulaire pour les différents formats d'ampoules.</i>	<i>79</i>
<i>Tabl.11. NQA des défauts de la laveuse ampoules.....</i>	<i>83</i>
<i>Tabl.12. Nombre d'ampoules à prélever en fonction de la taille du lot.</i>	<i>85</i>
<i>Tabl. 13. Nombre de défauts admissibles.....</i>	<i>86</i>

LISTE DES ABREVIATIONS

ADR : Analyse Des Risques

AMDEC : Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité

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

AQ : Assurance Qualité

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CAPA : Actions Correctives et Préventives

CDM : Chaix et Du Marais

COT : Carbone Organique Total

CRIM : Compte Rendu Intervention Maintenance

EPPI : Eau pour Préparations Injectables

FAT : Factory Acceptance Test (Test d'acceptation en usine)

GMP : Good Manufacturing Practices (Bonnes Pratiques de Fabrication)

ICH : International Conference of Harmonisation (Conseil international d'harmonisation)

ISO : International Organization for Standardization (Organisation internationale de normalisation)

PMP : Plan de Maintenance Préventive

QC : Qualification de Conception

QI : Qualification d'Installation

QO : Qualification Opérationnelle

QP : Qualification de Performance

SAT : Site Acceptance Test (Test d'acceptation sur site)

SFSTP : Société Française des Sciences Techniques Pharmaceutiques

URS : User Requirements Specification (Spécification des exigences utilisateur)

ZAC : Zone à Atmosphère Contrôlée

INTRODUCTION

L'industrie pharmaceutique se doit de répondre à des exigences en matière de qualité tout au long du cycle de vie du médicament, du développement à sa mise sur le marché. De ce fait, la qualité a pris une importance considérable au point de créer des outils spécifiques afin de répondre à cette réglementation stricte.

Le processus de qualification a été mis en place permettant de garantir la conformité des équipements, installations et systèmes. La qualification fait partie intégrante du processus permettant aux industriels d'assurer et d'apporter la preuve que les produits de santé fabriqués sont conformes et de qualité. ^[1]

Au cours de ce travail, je me suis intéressée à la stratégie à mettre en place pour la qualification d'un équipement de fabrication au sein des laboratoires CDM Lavoisier, spécialisés dans la fabrication de produits injectables en ampoules, flacons et poches.

La mission confiée portait sur une forme pharmaceutique en particulier, les ampoules, et notamment sur la qualification d'une laveuse d'ampoules en verre. Compte-tenu de l'ancienneté de la précédente qualification de cet équipement et de son impact significatif sur la qualité des produits, une requalification de l'équipement a été envisagée.

Le présent document présente donc dans une première partie des généralités concernant la qualification ainsi que les outils associés et utilisés pour la réalisation de ce travail. Une seconde partie est consacrée à la description du processus de fabrication de produits injectables en ampoules en verre ainsi que quelques généralités sur les ampoules en verre. La troisième partie contient la démarche générale de qualification, le déroulement propre à cette étude, une projection sur les actions correctives et préventives en cas de non-conformités des tests et la stratégie mise en place pour la qualification opérationnelle présentant les paramètres optimums à tester. Une dernière et quatrième partie mentionne l'étape finale de qualification, la qualification de performance, puis les résultats des tests.

**PARTIE 1 : LA QUALIFICATION ET LES OUTILS QUALITE
ASSOCIES DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE**

A. L'importance de la qualification des équipements

1. Une exigence réglementaire

L'industrie pharmaceutique se doit, d'un point de vue à la fois éthique, réglementaire et commercial, de produire et de mettre sur le marché des médicaments possédant un haut degré de qualité. La notion de qualité est primordiale et est présente à toutes les étapes de la vie des médicaments.

Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) ou *Good Manufacturing Practices* (GMP) est le « référentiel qualité » obligatoire au sein des établissements pharmaceutiques. Elles établissent les exigences nécessaires au niveau du système qualité, des locaux et du matériel, du personnel, de la production, de la documentation, du contrôle de la qualité, des réclamations, des activités externalisées et des auto-inspections.

Le but des BPF est de garantir la fabrication des produits pharmaceutiques dans un environnement adéquat, par du personnel qualifié, de manière reproductible, afin d'obtenir un produit de qualité.^{[1][2]}

Le respect des Bonnes Pratiques de Fabrication dans l'industrie pharmaceutique a nécessité la mise en place de protocoles de qualification et validation des équipements et des processus pour s'assurer de la maîtrise des équipements et des procédés.^[2] En effet, ces pratiques permettent de réduire et anticiper les non-conformités pouvant perturber la production et pouvant engendrer de la non-qualité et des coûts supplémentaires. De cette notion essentielle de qualité découle la nécessité de qualification qui doit être appliquée à tous les niveaux de l'industrie pharmaceutique.^[2]

Les principes de qualification et validation sont décrits dans *l'annexe 15 des BPF* et mentionne que la qualification est : « une opération destinée à démontrer que tout matériel ou équipement utilisé pour la fabrication, le conditionnement ou le contrôle fonctionne correctement et donne des résultats attendus pour l'usage auquel il est

destiné. » Ces principes sont applicables aux équipements, installations, systèmes et aux processus utilisés dans la fabrication du produit pharmaceutique.^[2]

La qualification d'un équipement va démontrer par des tests appropriés, une documentation complète et des enregistrements, que le matériel a été correctement mis en service et que les futures utilisations seront fiables et s'inscriront dans les limites d'acceptation spécifiées.^{[3][4]}

Par conséquent, les sites de production pharmaceutiques se doivent de contrôler le processus de qualification depuis le développement initial jusqu'à la fin de l'utilisation de l'équipement, installation ou système.

2. Les différentes étapes de qualification

Les différentes étapes du processus de qualification s'étendent du besoin initial exprimé par les spécifications utilisateur (URS : *User Requirements Specification*) jusqu'à la fin de vie de l'équipement avec la revue de l'état qualifié.

Pour le développement d'un équipement, d'une installation ou d'un système il est nécessaire d'établir dans un premier temps les spécifications utilisateurs qui constituent les besoins de l'entreprise pharmaceutique.^{[2][5]}

Ensuite vient les différentes étapes de qualification :^{[2][4][5]}

- La Qualification de la Conception (QC) permet de vérifier que la conception proposée des équipements, systèmes et installations convient aux usages auxquels ils sont destinés.

Suite à cette étape, un test est réalisé chez le fournisseur avant la livraison de l'équipement appelé le *Factory Acceptance Test* (FAT) permettant d'attester que l'équipement est conforme aux URS avant la livraison sur le site.

Un deuxième test est réalisé sur site, le *Site Acceptance Test* (SAT), pour certifier que l'équipement n'a pas été affecté lors du transport et du montage sur le site.

- La Qualification d'Installation (QI) apporte la preuve documentée que les équipements, systèmes et installations sont correctement installés et conçus en accord avec les critères de conception prédéterminés.
- La Qualification Opérationnelle (QO) a pour but de vérifier que les équipements, systèmes et installations, tels qu'ils ont été installés, fonctionnent correctement dans l'environnement choisi et conformément aux spécifications. La QO vérifie les fonctions de l'équipement, système et installation ainsi que les fonctions critiques qui peuvent impacter directement le produit (vitesse, pression, température, manomètres, thermomètres, arrêts d'urgence et alarmes, coupures d'alimentation, etc.). Les tests devront donc permettre d'encadrer les limites extrêmes et seront réalisés en condition *worst case* (les pires cas).

Selon l'annexe 15 des BPF, les pires cas ou « worst case » représentent une « condition ou un ensemble de conditions intégrant les circonstances et les limites de traitement supérieures et inférieures, dans le cadre des procédures standards de fonctionnement, qui définissent les plus grandes chances d'échec du produit ou du processus par rapport aux conditions initiales. » [2]

- La Qualification de Performance (QP) représente la dernière étape du processus de qualification et est réalisée pour prouver et documenter que l'équipement fonctionne de manière reproductible et fiable en conformité avec son utilisation de routine dans le cadre des paramètres de performance spécifiés.

Chaque étape de qualification doit être conforme avant de pouvoir réaliser l'étape suivante. Il faut également relever les déviations rencontrées lors de l'exécution de chaque protocole, les analyser, en évaluer l'impact, investiguer pour en trouver la cause et ainsi mettre en place des actions correctives et préventives (CAPA) appropriées.

Une action corrective est une action prise pour éliminer la cause d'une non-conformité détectée ou une situation indésirable pour prévenir sa récurrence.

Une action préventive est, quant à elle, une action prise pour éliminer la cause d'une non-conformité potentielle ou une situation potentiellement indésirable pour prévenir son occurrence.

Lorsque toutes ces étapes de qualification sont conformes, l'équipement, système ou installation est statué conforme et permet de délivrer une autorisation officielle d'utilisation.^{[2][3]}

Suite à cela, l'industrie pharmaceutique se doit de revoir régulièrement, à une fréquence appropriée selon la criticité des équipements, l'état qualifié de ses équipements, installations et systèmes pour confirmer qu'ils demeurent bien sous contrôle.^[2]

La revue de l'état qualifié est un processus organisé, périodique, enregistré, qui permet de revoir des données d'entrée en lien avec l'équipement, le système ou l'installation pendant une période définie.

Les données d'entrée contiennent :

- les incidents de production générés par l'équipement, installation ou système,
- le nombre de lots non conformes,
- les déviations et anomalies enregistrées à cause de l'équipement, installation ou système,
- les modifications effectuées depuis la dernière qualification.

Ces données d'entrée sont analysées pour en faire des données de sortie qui seront : une synthèse de l'état de maîtrise des éléments de la revue, des recommandations ou axes de progrès, des modifications des pratiques et/ou encore des actions correctives ou préventives suite aux défaillances observées.^[2]

Ces analyses donneront lieu à l'évaluation de l'équipement :

- Soit l'équipement qualifié est maîtrisé, c'est-à-dire qu'il n'y a pas d'évolution négative par rapport à la dernière qualification. Des actions d'amélioration peuvent être tout de même réalisées.
- Soit l'équipement est non maîtrisé, ce qui signifie que l'évolution est négative, c'est-à-dire qu'il possède une certaine dérive. Il nécessite donc une réparation ou une investigation pour identifier l'origine de la dérive et la corriger. Une modification est souhaitée suivie d'une requalification.
- Soit l'équipement est non maîtrisé et à changer, ce qui signifie que l'évolution est négative avec un risque pour le patient.

C'est l'Assurance Qualité qui est responsable d'extraire et d'analyser les données ainsi que de rédiger la revue de l'état qualifié.

B. La stratégie de qualification

1. Comment détermine-t-on une stratégie de qualification ?

La stratégie de qualification doit permettre de répondre à quelques questions : Quel est l'objectif recherché ? Qu'est-ce qui sera testé ? Quelle organisation sera mise en œuvre ? Quel est le périmètre des tests de qualification ?

Il est donc nécessaire d'avoir une connaissance fine de l'équipement, de son mode de fonctionnement et des attributs qualité attendus du produit pour élaborer la stratégie de qualification. L'effort de qualification doit être proportionné au risque qualité, aux objectifs visés, et quand cela est possible, seuls les pires cas sont testés.

Certains outils qualité ayant servi à l'élaboration de la stratégie de qualification ont été utilisés pour la réalisation de mon étude et seront mentionnés dans cette partie.

2. Les outils qualité utilisés dans cette étude

Lors d'un processus de qualification, des outils qualité d'amélioration continue peuvent être utilisés.

Deux outils qualité, la méthode AMDEC (Analyse des Modes de Défaillances, de leurs Effets et leur Criticité) et le diagramme d'Ishikawa, ont spécifiquement été utilisés afin d'établir la stratégie de qualification appropriée pour l'équipement de cette étude.

a. AMDEC : Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et leur Criticité

La méthode AMDEC, d'analyse des risques, est le premier outil qualité utilisé dans cette étude.

L'AMDEC signifie Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et leur Criticité. Cette méthode exhaustive permet d'analyser un procédé pour identifier les potentiels modes de défaillance, leurs effets potentiels, leur criticité en fonction de leur occurrence et de la possibilité de leur détection.

La mise en place d'actions correctives et préventives (CAPA) permettra, à la suite de cette analyse, de définir un plan d'action pour réduire la valeur de la criticité sur les défaillances où le niveau de risque est jugé inacceptable.^[6]

Pour réaliser une AMDEC, il est nécessaire de connaître le fonctionnement de l'équipement en question. De plus, il est essentiel que la réflexion soit menée par un groupe de travail pluridisciplinaire.

La réalisation de cette méthode passe par quatre étapes :

- la préparation où il convient de définir les objectifs et le périmètre de l'Analyse Des Risques (ADR),
- la décomposition fonctionnelle de l'équipement où l'on cherchera à identifier les différents éléments de l'équipement à étudier,
- puis l'analyse des modes de défaillance potentielles,
- et enfin la mise en place et le suivi des actions.^{[6][7]}

La grille d'analyse AMDEC (*cf. annexe 1*) permet de répertorier sur un même document les points clés regroupant :

- les différentes étapes du processus de l'équipement,
- les modes de la défaillance,
- les causes de la défaillance,
- les effets de la défaillance,
- les contrôles actuels mis en place empêchant la cause ou détectant la défaillance,
- la gravité de la défaillance,
- la fréquence de la défaillance,
- la probabilité de détection,
- et l'indice de criticité.

Trois niveaux de criticité ont été définis : mineur, majeur et critique. Dans l'industrie pharmaceutique, c'est l'ICH Q9 Quality Risk Management qui est l'outil de référence pour la gestion des risques qualité.^[8]

Un score global de criticité est calculé par le produit de la fréquence (F) des défaillances, la gravité (G) de la défaillance et la probabilité (D) de la détection.^[6]

Chaque paramètre a une cotation de 1 à 3 :

- Fréquence : basée sur le nombre de défaillances par l'analyse des déviations.
 - Fréquence faible (1) : une défaillance maximum par année.
 - Fréquence moyenne (2) : entre deux et quatre défaillances par année.
 - Fréquence élevée (3) : cinq défaillances par année ou plus.
- Gravité : basée sur le préjudice au patient et sur les conséquences pour l'entreprise (arrêts de production, matières jetées...).
 - Gravité mineure (1) : sans effet ou effet perceptible par le client, arrêt de production de 2 à 20 minutes, remise en état de courte durée, aucune dégradation notable du matériel.
 - Gravité moyenne (2) : gêne perceptible par le client mais sans désagrément trop important, arrêt de production de 20 à 60 minutes, déclassement du produit, changement du matériel défectueux nécessaire.
 - Gravité majeure (3) : problème de sécurité pour le client utilisateur final, arrêt de production de 1 à 2h, production de pièces non-conformes non détectées.

- Détection : probabilité de la détection d'une défaillance pouvant être basée sur la fréquence des contrôles, à 100% ou par échantillonnage statistique.
- Détection évidente (1) : défaillance détectable à 100%, méthode de contrôle automatisée et validée, dispositif de détection automatique d'incident (alarme).
- Détection possible (2) : défaillance détectable (signe annonciateur de la défaillance facilement détectable mais nécessitant une action particulière de l'opérateur telle qu'un contrôle visuel par exemple).
- Détection improbable (3) : défaillance difficilement détectable (signe annonciateur peu exploitable ou nécessitant une action ou des moyens complexes tels que le démontage de l'équipement par exemple).

L'Indice de Criticité correspond à : $IC = \text{Fréquence (F)} \times \text{Gravité (G)} \times \text{Détection (D)}$ (cf. tableau 1).

		Gravité								
		1			2			3		
Fréquence	Détection	1	2	3	1	2	3	1	2	3
1		1	2	3	2	4	6	3	6	9
2		2	4	6	4	8	12	6	12	18
3		3	6	9	6	12	18	9	18	27

Tabl. 1. Matrice de criticité.

La zone verte (avec un indice de criticité de 1 à 8) représente un risque acceptable, c'est-à-dire que suite à l'analyse, le risque est accepté tel quel.

La zone orange (de 9 à 12) représente un risque indésirable, c'est-à-dire que le risque dépasse un seuil d'alerte mais reste acceptable en l'état. Une surveillance et un suivi seront assurés.

La zone rouge (de 18 à 27) représente un risque inacceptable, c'est-à-dire que le risque dépasse le seuil acceptable et nécessite la mise en place d'actions pour réduire la criticité du risque.

Les actions à mettre en place pour réduire le risque seront identifiées (CAPA, rédaction de procédure) et documentées.

L'utilisation de la méthode AMDEC dans cette qualification a permis de détailler les différentes fonctionnalités de l'équipement, de connaître ainsi ses potentielles défaillances pour en déduire les tests de qualification à réaliser.

b. Diagramme d'Ishikawa

Afin d'éviter tout risque de non-qualité pouvant survenir au cours du cycle de vie du produit, la règle des « 5M » a été mise en place selon les Bonnes Pratiques de Fabrication ayant pour but de garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit.

Cette deuxième méthode permet d'identifier les causes multiples d'un problème, de les classer par catégorie sous la forme d'un diagramme en arêtes de poisson appelé Diagramme d'Ishikawa et ainsi de mettre en place des moyens de maîtrise adaptés afin d'éviter toutes non-conformités.^{[9][10]}

Les sources des 5M sont les suivantes :^[11]

- La Main d'œuvre concerne les bonnes pratiques du personnel qui doit être qualifié et correctement formé ;
- Le Milieu concerne l'environnement de travail, ainsi les locaux doivent être adaptés ;
- La Matière représente les différents consommables utilisés, elle doit être analysée et conforme aux normes ;
- La Méthode concerne les procédures de travail, elles doivent être décrites et réalisées de manière reproductible et robuste ;
- Le Matériel représente les moyens et matériels présents dans les locaux.

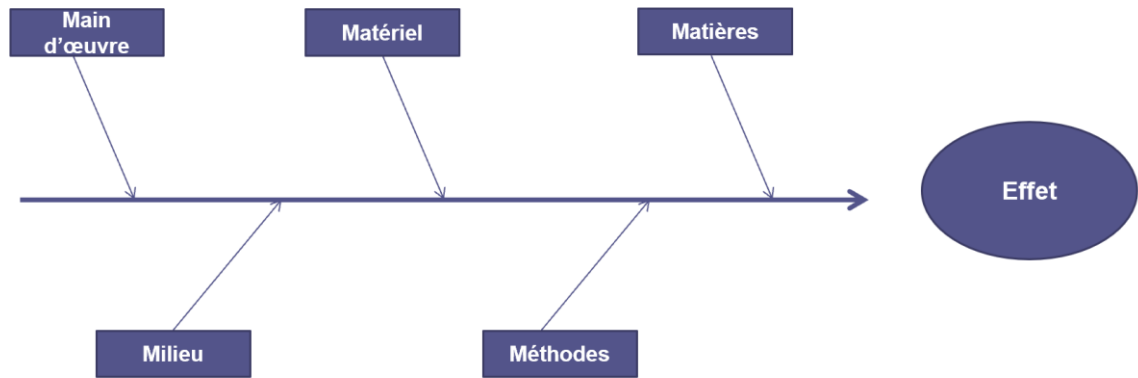


Fig.1. Représentation d'un diagramme d'Ishikawa selon la méthode des 5M.^[11]

Dans le cadre de cette étude, le diagramme d'Ishikawa a permis d'anticiper les potentielles non-conformités lors des tests de qualification et de proposer des actions correctives et/ou préventives à mettre en place.

C. Dossier de qualification

Un dossier de qualification se compose d'un ou de plusieurs protocoles et rapports de qualification.

Le processus de qualification peut être confié soit entièrement au service de qualification, soit au fournisseur de l'équipement et assisté, dans ce cas, par le service qualification pour approuver les tests effectués.

1. Rédaction du protocole de qualification

Dans un premier temps, il est important de notifier que la qualification commence par une bonne compréhension de l'équipement et du procédé (via la méthode de l'AMDEC par exemple).

La rédaction des protocoles de qualification est une phase longue et complexe et doit au minimum contenir :

- la politique de qualification,
- les différents rôles et responsabilités des différents acteurs pour les activités de qualification,
- la description du système à qualifier,
- la liste des documents de référence,
- la stratégie de qualification,
- les paramètres critiques,
- les procédures de tests,
- les critères d'acceptation,
- la gestion des déviations et des changements pour le processus de qualification.

Lorsque le protocole est rédigé et aussi signé et approuvé par les services concernés par la qualification, la réalisation des tests de qualification par du personnel qualifié et habilité peut ainsi démarrer.

2. Rédaction du rapport de qualification

Lorsque les tests sont réalisés, les résultats sont revus, compilés et comparés aux critères d'acceptation dans le rapport de qualification qui conclut sur l'atteinte des objectifs de la qualification et propose éventuellement des recommandations.^[2]

En effet, les tests peuvent être conformes ou non conformes. En cas de non-conformité, il est nécessaire de mettre en place des actions correctives ou préventives et de même, mettre à jour les procédures opératoires de l'équipement par exemple.

D. Pilotage des activités de qualification

L'activité de qualification est un travail pluridisciplinaire.

Le service qualification est responsable de la rédaction du protocole et du rapport de qualification et du bon déroulement des tests. Il rédige en concertation avec les experts (responsables des équipements associés) ces documents et gère aussi les non-conformités. L'Assurance qualité va approuver ces documents et est garante du respect de la trame des documents et du respect des exigences BPF en lien avec la qualification. L'enchaînement des étapes de qualification et le passage en production est sous la responsabilité des représentants qualification et qualité.

La responsabilité de l'exécution des tests de qualification est définie suivant le contexte (utilisateur, maintenance, fournisseur, ...) et est tracée dans les protocoles de tests exécutés.

Les tests de qualification sont déroulés par la maintenance, la fabrication, le contrôle qualité et le service qualification selon les plans de tests.

Dans le cadre de cette étude, les opérateurs de fabrication ont eu la charge de réaliser les tests de qualification sur l'équipement après avoir été formés au protocole de qualification. La maintenance a réalisé les prérequis nécessaires à la réalisation des tests, notamment la vérification des réglages de l'équipement. Enfin, le service contrôle qualité a été en charge des analyses physico-chimiques spécifiées dans les fiches de tests.

PARTIE 2 : DEMARCHE GENERALE DE QUALIFICATION D'UNE LAVEUSE D'AMPOULES EN VERRE

A. Objectif et champ d'application de la qualification

L'objectif de la qualification d'une laveuse d'ampoules en verre (modèle RQU 2120 Bosch) est de fournir les preuves documentées qu'elle fonctionne de manière efficace et reproductible, en vue de fabriquer des lots d'ampoules conformément à ses spécifications.

Les référentiels et guidelines ayant permis l'étude sont :

- Les Bonnes Pratiques de Fabrication Novembre 2020 ;
- La norme ISO 13485 : 2016 : Dispositifs médicaux - Systèmes de management de la qualité - Exigences à des fins réglementaires (Mars 2016) ;
- La norme ISO 9187-1 : 2000 : Matériel d'injection à usage médical.

B. Description du processus de fabrication de produits injectables en ampoules verre

Une des activités pharmaceutiques des laboratoires CDM Lavoisier est la fabrication de produits injectables conditionnés en ampoules verre de formats 1, 2, 5, 10 et 20 ml. Cette activité a pour but de produire divers produits tels que l'Eau pour Préparation Injectable, le Chlorure de Sodium (0,9%), le Sulfate de Morphine (1mg/ml, 50 mg/ml) et le Tramadol (50mg/ml) pour répondre à des besoins spécifiques et notamment pour le marché officinal et hospitalier.^[12]

Le processus de fabrication de produits injectables en ampoules en verre est composé de diverses étapes tels que le lavage, la stérilisation, le remplissage et le scellage des ampoules en verre de 1 à 20 ml ainsi que la stérilisation terminale et le mirage.

1. Lavage des ampoules

Au début de la ligne des ampoules en verre, on retrouve la laveuse Bosch qui permet de nettoyer l'intérieur et l'extérieur des ampoules et de débarrasser les ampoules de tout contaminant. Elle est située dans une Zone à Atmosphère Contrôlée (ZAC) de façon à minimiser l'introduction, la production et la rétention de particules à l'intérieur de la pièce.^[13]

La laveuse Bosch RQU 2120 a été installée au service fabrication de CDM Lavoisier en 1996. Elle est destinée à laver les ampoules vides en verre de différentes capacités, de 1 à 20 ml.



Fig.2. Vue générale de la laveuse ampoules Bosch.

La description fonctionnelle de la laveuse regroupe les différentes étapes suivantes qui sont détaillées ci-après :

- (1) Alimentation des ampoules par une entrée inclinée
- (2) Nettoyage intérieur et extérieur aux ultrasons dans le bain à eau d'une température comprise entre 45 et 55°C
- (3) Remise des ampoules à la couronne à aiguilles
- (4) Nettoyage intérieur par arrosage avec de l'eau recyclée
- (5) Nettoyage intérieur par arrosage avec de l'eau recyclée
- (6) Séchage à l'air comprimé
- (7) Nettoyage intérieur par arrosage avec de l'eau fraîche
- (8) Séchage à l'air comprimé
- (9) Séchage à l'air comprimé
- (10) Séchage à l'air comprimé
- (11) Ejection des ampoules à l'air comprimé
- (12) Remise des ampoules au tapis de transport du tunnel de dépyrogénéation
- (13) Rampes fixes d'alimentation

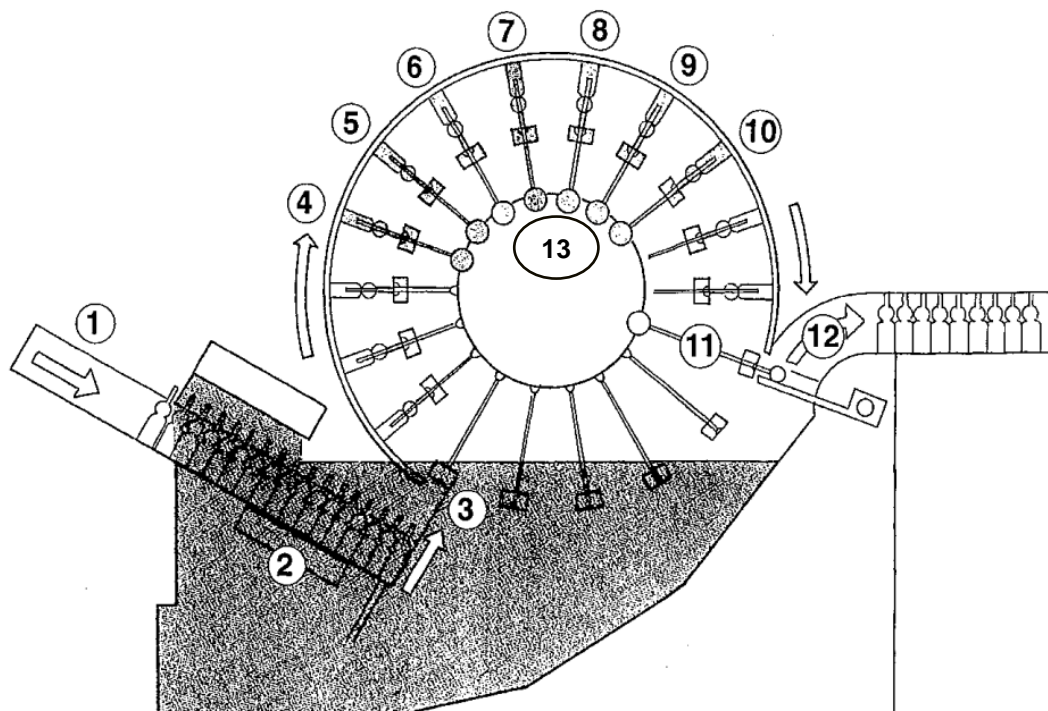


Fig.3. Description fonctionnelle de la laveuse ampoules Bosch.^[13]

La laveuse est alimentée en ampoules par deux trémies d'alimentation équipées de lames vibrantes. Les ampoules passent dans un bain d'immersion à ultrasons alimenté par de l'eau purifiée filtrée à une température minimum de 45°C. La laveuse est alimentée en eau purifiée dont les caractères physico-chimiques et microbiologiques répondent aux critères de l'Eau Pour Préparations Injectables (EPPI) selon la monographie 0169 de la Pharmacopée Européenne.

Les ampoules sont ensuite dirigées et montées vers une roue (couronne à aiguilles) via les pistons où elles sont prises par des aiguilles. La roue est composée de 18 rampes identiques supportant chacune 12 aiguilles (*cf. figure 4*). Les aiguilles servent de support pour les ampoules lors des différentes étapes de lavage.

Pendant le cycle de lavage, chaque rampe d'aiguilles passe successivement devant 7 rampes fixes d'alimentation (4 rampes fixes d'air n°6/8/9/10 et 3 rampes fixes d'eau n° 4/5/7) (*cf. figures 3 et 5*).

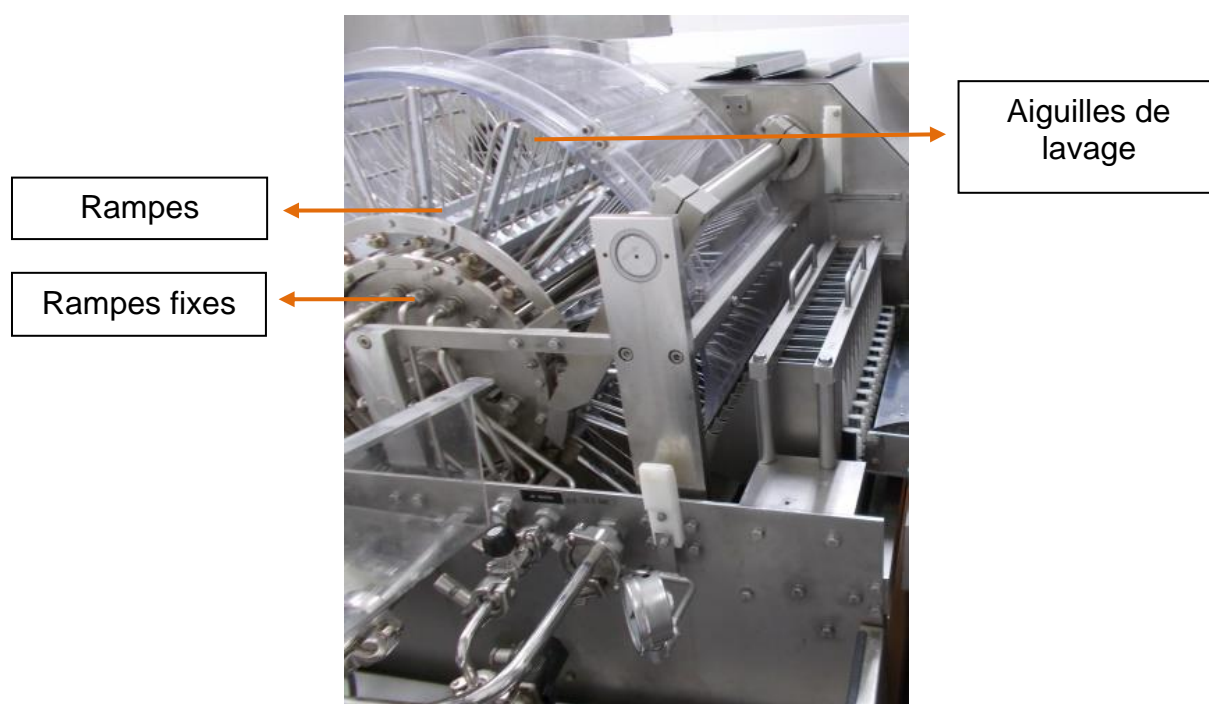


Fig.4.Couronne à aiguilles composée de 18 rampes identiques supportant chacune 12 aiguilles de lavage.

Chaque rampe fixe d'alimentation est équipée de 12 buses afin d'injecter de l'air ou de l'eau au travers les aiguilles supportant les ampoules.

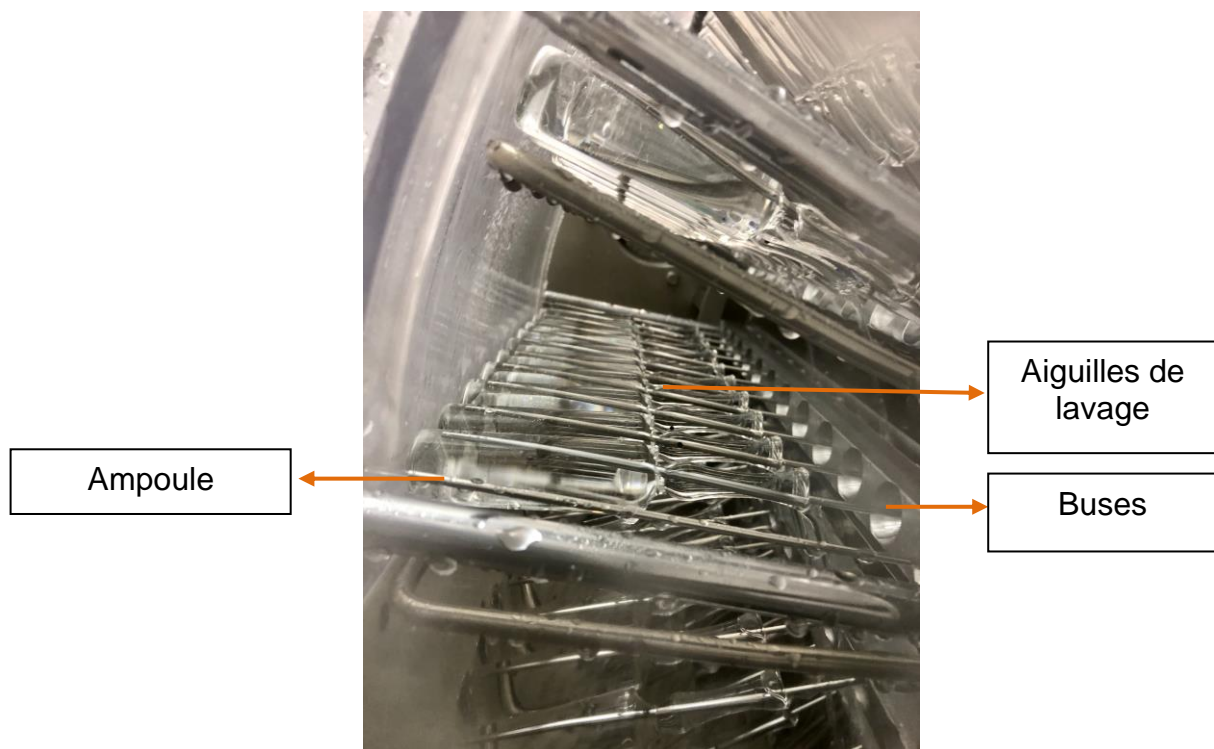


Fig.5. Description d'une rampe fixe d'alimentation contenant 12 buses et 12 aiguilles de lavage.

Après avoir été lavées, les ampoules sont déchargées sur un tapis pour ensuite passer vers un tunnel de dépyrogénéation.

2. Stérilisation, remplissage et scellage des ampoules

Les ampoules passent ensuite au travers d'un tunnel de dépyrogénéation qui permet de stériliser à une température de $340^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ pendant minimum 20 minutes. Le tunnel de dépyrogénéation est constitué de 3 zones : préchauffage, stérilisation et zone de refroidissement.

Les ampoules passent ensuite dans un râteau qui assure le passage des ampoules par groupe de 6 aux différents postes successifs : pré-gazage, remplissage, post-gazage, préchauffage puis scellage. Le scellage est assuré par un mélange de propane et d'oxygène.

3. Processus de stérilisation des ampoules

Une fois les ampoules remplies et scellées, elles sont ensuite stérilisées dans un autoclave, c'est ce qu'on appelle la stérilisation terminale. L'autoclave des ampoules utilise le procédé de ruissellement d'eau surchauffée. Ce procédé permet de stériliser les différentes charges d'ampoules en verre.

4. Détection des défauts des ampoules

Les ampoules stérilisées sont ensuite acheminées au service conditionnement vers une mireuse automatique, équipée de 4 systèmes d'inspection permettant d'analyser diverses caractéristiques des ampoules en verre pour les formats 1, 2, 5 10 et 20 ml et de détecter divers défauts :

- La caméra n°1 de pré-inspection permet d'analyser la forme de la tête et la hauteur de l'ampoule, vérifie la présence de l'*One Point Cut* (OPC) permettant d'ouvrir plus facilement les ampoules et limiter l'émission de particules à l'ouverture et vérifie également l'absence de charbonnage (pouvant être apporté lors du scellage des ampoules).
- La caméra n°2 d'inspection cosmétique permet de détecter les ampoules possédant des fissures au niveau de leur corps ainsi que les particules immobiles contenues à l'intérieur des ampoules.
- La caméra n°3 vérifie les niveaux de remplissage, la coloration et détecte les particules mobiles.
- La caméra n°4 détecte uniquement sur les particules mobiles.

En effet, plusieurs défauts peuvent être observés en cours de production :

- la présence de particules de verre,
- la présence de particules autres que le verre (ex : fibre, filaments,...),
- des ampoules fissurées,
- du charbonnage (anneau / trace),
- un volume de remplissage bas ou haut,
- des ampoules vides,
- un défaut de scellage – une certaine morphologie de la tête (ballon, pic, virgule/larme, tête plate, hauteur de la tête).

C. Généralités sur les ampoules en verre

Certains médicaments buvables ou injectables (sérums, vaccins) sont contenus dans des ampoules en verre.

L'ampoule est un emballage primaire, ce qui signifie qu'elle est directement en contact avec le produit. De ce fait, la composition du verre des ampoules est réglementée par la Pharmacopée Européenne.^[14]

Dans l'industrie pharmaceutique, deux compositions de verre sont utilisées : le verre borosilicate et le verre sodocalcique.^[14]

- Le verre borosilicate ou verre neutre (de type I) comporte une résistance hydrolytique élevée due à la composition chimique du matériau. Ces ampoules sont plus résistantes aux produits chimiques et aux chocs thermiques. Les récipients de verre de ce type sont utilisés pour la plupart des préparations, qu'elles soient pour usage parentéral ou non.
- Le verre sodocalcique est utilisé pour les verres de types II et III. Le type II possède une résistance hydrolytique élevée et convient pour les préparations aqueuses acides et neutres. Le type III possède une résistance hydrolytique moyenne et convient pour les préparations en véhicule non-aqueux.

La Pharmacopée Européenne mentionne que « le verre de type III convient pour les préparations injectables lorsque l'excipient ne comporte pas d'eau. »

Un type de verre est donc utilisé suivant la préparation pharmaceutique souhaitée. En revanche, on pourra utiliser des récipients d'une résistance hydrolytique supérieure à celle recommandée pour une préparation donnée.^[22]

Pour le stockage des produits pharmaceutiques, le verre est l'un des matériaux les plus neutres. Cependant il peut se produire des interactions entre le contenant et le contenu, il est donc important d'anticiper ces problématiques possibles en amont dans le processus de validation et donc de choisir le type de verre approprié.

D. Ampoules en verre utilisées pour la qualification

1. Choix du type d'ampoules

Au sein des laboratoires CDM Lavoisier, les ampoules utilisées sont des ampoules en verre de type I, avec une résistance hydrolytique élevée.

Cependant, si les ampoules avaient été de différents types, il aurait été nécessaire de réaliser les tests de qualification avec le type *worst-case*, c'est-à-dire le type d'ampoules ayant une résistance hydrolytique la plus faible car plus susceptible de relarguer des particules.

2. Dimensions des ampoules et intérêt dans la qualification

Le diamètre de la base de l'ampoule, la hauteur et le diamètre du col des ampoules sont les trois paramètres qui seront pris en compte pour déterminer la stratégie de qualification (*cf. figure 6*).

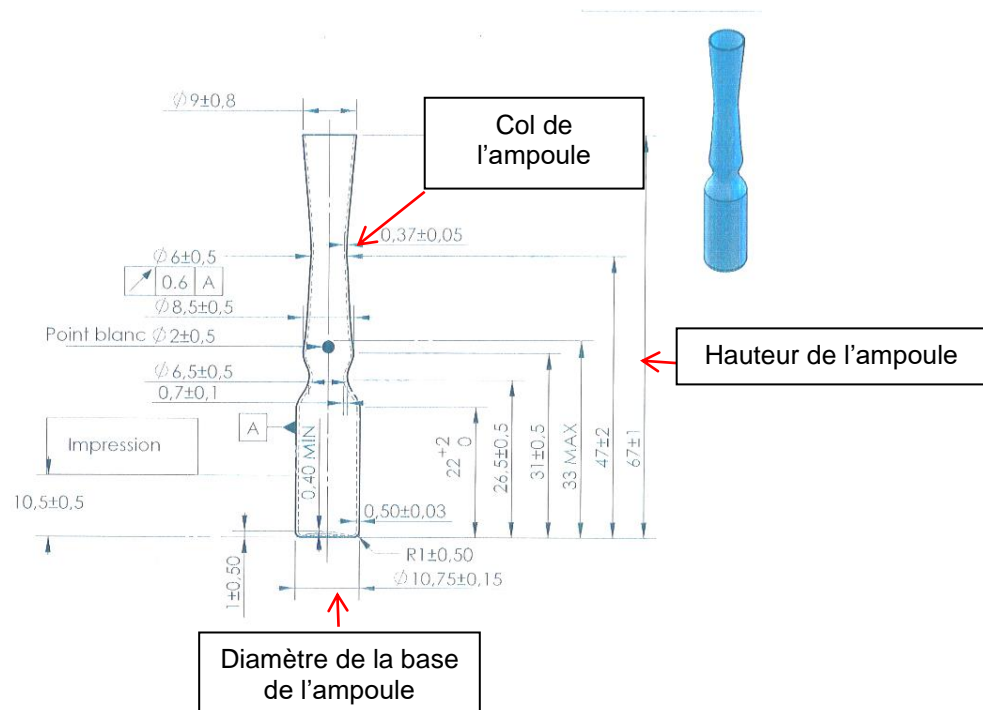


Fig.6. Dimensions d'une ampoule de 1 ml.^[16]

Les laboratoires CDM Lavoisier s'approvisionnent chez deux fournisseurs d'ampoules en verre. Les dimensions des ampoules en verre sont normées selon la norme ISO 9187-1. Les tolérances de ces deux fournisseurs d'ampoules pour le diamètre, la hauteur et le col des ampoules sont inscrites en italique dans le tableau 2 ci-dessous. Elles sont identiques pour les deux fournisseurs.

Famille	Type ampoules	Volume (ml)	Diamètre de la base (mm)	Hauteur (mm)	Diamètre du col (mm)
1	Verre type I	1	10,75 +/- 0,15	67,0 +/- 1,0	6,0 +/- 0,5
2	Verre type I	2	10,75 +/- 0,15	79,0 +/- 1,0	6,0 +/- 0,35
3	Verre type I	5	14,75 +/- 0,15	90,0 +/- 1,0	7,0 +/- 0,35
4	Verre type I	10	17,75 +/- 0,2	109,0 +/- 1,0	7,1 +/- 0,35
5	Verre type I	20	22,50 +/- 0,25	120,0 +/- 1,5	7,8 +/- 0,5

Tabl.2. Dimensions des ampoules par famille.^[16]

On remarque, après analyse du tableau ci-dessus, que chaque format d'ampoules possède des diamètres de la base et du col ainsi que des hauteurs différentes, excepté pour le format 1 et 2 ml où uniquement la hauteur diffère entre ces deux formats (légère différence par rapport à la tolérance du diamètre du col de 0,15 mm mais jugée négligeable). Le choix des ampoules pour les tests de qualification sera détaillé en partie 3 de cette étude.

E. Mise en œuvre d'une Analyse Des Risques (ADR)

Afin de maîtriser et surveiller les points critiques de l'équipement pour la qualification, une approche de management du risque a été abordée avec la réalisation d'une analyse de criticité basée sur l'Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité (AMDEC).

L'Analyse Des Risques réalisée sur la laveuse et présentée en *annexe 1* a permis, par une analyse des déviations rencontrées sur l'équipement, de mettre en évidence les points critiques de l'équipement et donc de déterminer les paramètres à vérifier lors de la qualification. Elle intègre donc la stratégie de qualification.

L'AMDEC a été décomposée en 4 étapes afin de s'assurer de prendre en compte toutes les défaillances pouvant intervenir sur toutes les étapes du processus de lavage.

Ce découpage fonctionnel de l'équipement permet d'énumérer les fonctionnalités principales à analyser :

- Alimentation des ampoules sur la trémie d'alimentation ;
- Montée des ampoules dans la roue de la laveuse ;
- Lavage des ampoules (par les différents cycles successifs) ;
- Sortie des ampoules de la laveuse.

L'ensemble des défaillances mentionnées fera lieu d'un test ou de plusieurs tests en fonction de la criticité établie dans l'analyse de risques. L'établissement de la criticité des fonctionnalités de l'équipement permet de déterminer leur impact pharmaceutique.

En analysant l'AMDEC effectuée sur la laveuse, on remarque que chaque indice de criticité se situe en zone verte, c'est-à-dire que les modes de défaillance évoqués sont considérés comme étant acceptables.

Ces éléments seront testés lors de la qualification opérationnelle afin de s'assurer que le système de lavage fonctionne. Dans le cas contraire, il sera nécessaire de mettre en place des actions correctives ou préventives pour lever les non-conformités.

PARTIE 3 : MISE EN PLACE DE LA QUALIFICATION DE LA LAVEUSE D'AMPOULES EN VERRE BOSCH

A. Description des tests

Une qualification opérationnelle et une qualification de performance ont été déroulées. Les qualifications de conception et d'installation n'ont pas réalisées car l'équipement en question (laveuse RQU 2120 Bosch) est déjà installé sur le site depuis une vingtaine d'années et est fonctionnel.

Les protocoles de qualification contiennent une description des tests, la méthode de réalisation et les critères d'acceptation.

En amont de la réalisation des tests de qualification, il a été nécessaire de former et de présenter le protocole aux équipes intervenant dans le processus de qualification.

1. Les prérequis

Au préalable des tests de qualification opérationnelle, il a été essentiel de vérifier certains prérequis afin d'éviter la survenue de non-conformités lors de la réalisation des tests :

- Vérifier l'approbation du protocole ;
- Vérifier que les différentes énergies (électricité, air comprimé, eau purifiée) sont disponibles ;
- Toutes les personnes impliquées dans la réalisation des tests doivent être formées à leur poste de travail et habilitées ;
- Vérifier que la fréquence de maintenance préventive de l'équipement est respectée ainsi que la fréquence de remplacement des filtres de la laveuse ;
- Vérifier le statut propre de la laveuse ;
- Vérifier que les aiguilles de lavage de la couronne à aiguilles ne sont pas bouchées, ni tordues et ni desserties ;
- Vérifier par la maintenance la conformité du montage à chaque changement de format ;
- Vérifier que les instruments de mesure définis selon le plan de métrologie (sonde de température et manomètres) sont vérifiés et qu'ils sont valides/conformes lors de la qualification opérationnelle ;

- Vérifier la qualité de l'eau purifiée arrivant à la laveuse le premier jour des tests. Le suivi de la qualité de l'eau purifiée est réalisé par le service Contrôle Qualité.^[17]
- Vérifier que les ampoules après réception ont été contrôlées par le service Contrôlé Qualité avec la présence de l'étiquette verte « statut accepté ».

La qualité de l'air comprimé de CDM Lavoisier est contrôlée quotidiennement et donc n'a pas fait l'objet de tests supplémentaires dans cette qualification.

2. Les tests de qualification

Quatre tests pour la qualification opérationnelle ont été réalisés en tenant compte de l'analyse des risques AMDEC précédemment établie et de la stratégie de qualification élaborée.

Test n°1 : Test à la Riboflavine

La Riboflavine est un traceur colorimétrique sous forme de poudre hydrosoluble de couleur jaune/orange et fluorescente à la lumière UV à 365 nm (couleur jaune/verte).^[18] Le test à la Riboflavine est une méthode simple, rapide et visuelle et permet de vérifier l'aspersion de l'ensemble de la surface à nettoyer.

Objectif :

Démontrer que les aiguilles de la laveuse RQU 2120 aspergent la totalité de la surface interne des ampoules en vérifiant l'absence de toutes traces visibles à l'œil nu de Riboflavine grâce à l'action combinée des ultrasons et du lavage à l'eau.

Méthode :

- Préparation de la solution mère de Riboflavine à 0,5 g/L ;
- Préparation de la gamme étalon de Riboflavine en 5 points : 0,05% – 0,025% – 0,01% – 0,005% – 0,0017% pour juger de la performance du lavage en cas de présence de Riboflavine ;
- Contamination des ampoules tests à partir de la solution mère ;
- Séchage à l'étuve à 90°C ;

- Passage des ampoules tests contaminées à la laveuse et récupération des ampoules en sortie ;
- Remise de la riboflavine en solution en ajoutant de l'eau PPI ;
- Examen des ampoules à la lampe UV ($\lambda = 365 \text{ nm}$) pour vérifier la présence ou non de Riboflavine. Si présence de Riboflavine, comparaison à la gamme étalon.

Critère d'acceptation :

Après lavage des ampoules, il doit être observé une absence totale de traces de fluorescence à la lampe UV.^[18]

Test n°2 : Test de vérification de l'homogénéité de fonctionnement des 12 buses

Objectif :

Vérifier que le lavage par l'intermédiaire des 12 buses se fait de manière identique en démontrant que la conductivité après lavage est homogène et minimale sur toutes les ampoules.

Méthode :

- Prélever des ampoules non lavées à l'entrée de la laveuse ;
- Prélever des ampoules lavées à la sortie de la laveuse au niveau de chaque aiguille ;
- Transmettre les ampoules au contrôle qualité pour mesurer la conductivité.

Critère d'acceptation :

La conductivité après lavage doit être homogène sur toutes les ampoules, c'est-à-dire sur les 12 postes de lavage.

Les eaux de rinçage obtenues après lavage doivent avoir une conductivité $\leq 2,0 \text{ } \mu\text{S/cm}$ à 20°C et une conductivité $\leq 1,7 \text{ } \mu\text{S/cm}$ à une température inférieure à 20°C .

Selon la monographie 0169 de la Pharmacopée Européenne : « autorisation des eaux de rinçage à une conductivité $\leq 2,0 \text{ } \mu\text{S/cm}$ à 20°C et $\leq 1,7 \text{ } \mu\text{S/cm}$ pour les températures $< 20^\circ\text{C}$. »^[17]

Cette norme de conductivité de 2,0 µS/cm à 20°C a également été appliquée pour la qualification d'une laveuse pour flacons au sein de l'entreprise CDM Lavoisier.

Test n°3 : Test d'élimination des contaminants particuliers visibles

Selon la Pharmacopée Européenne (2.9.20) : « La contamination particulière est la présence non intentionnelle de substances non dissoutes et mobiles, autres que des bulles de gaz, dans les préparations injectables. »

Selon la norme USP 790 : les particules visibles sont des « particules de taille $\geq 100 \mu\text{m}$ ».

Objectif :

Vérifier que le lavage des ampoules permet d'évacuer les éventuels contaminants particuliers visibles (verre, plastique, carton, gant et charlotte) représentatifs de la palettisation et de la manipulation des ampoules ainsi que les particules métalliques susceptibles d'être retrouvées dans les ampoules (ex : morceaux d'aiguille).

Méthode :

Préparation des échantillons

- Récupérer des morceaux de verre, carton, gant, charlotte et plastique ainsi que des particules métalliques (morceaux d'aiguille) ;
- Incorporer les morceaux de contaminants dans les ampoules en fonction de la taille des ampoules :
 - Pour les formats 1 et 2 ml : particules de 0,5 à 1 mm ;
 - Pour les formats 5, 10 et 20 ml : particules de 1 à 2 mm ;
- Numéroté les ampoules où X est le type de contaminant : V pour verre, C pour carton, P pour plastique, FC pour les fibres (charlotte), FG (gant), et A pour morceaux d'aiguille ;
- Passer les ampoules dans la laveuse et les récupérer en sortie ;
- Au laboratoire de contrôle : remplir les ampoules avec de l'eau purifiée à leur volume nominal et les sceller manuellement ;

- Procéder au mirage des ampoules sur table de mirage avec écrans blanc et noir au service conditionnement.

Critère d'acceptation :

Il ne doit rester aucun contaminant dans les ampoules lavées.

Selon les BPF Volume 4. § 5.48 : « les récipients doivent être propres ; avant le remplissage, il faut veiller à l'absence ou à l'enlèvement de tout contaminant tels que fragments de verre ou particules métalliques. »

Test n°4 : Test de réduction des contaminants particuliers non visibles

Selon la norme USP 788 : les particules non visibles sont des « particules de taille < 100 µm ».

Objectif :

Vérifier que le lavage des ampoules permet de réduire les éventuels contaminants particuliers non visibles.

Méthode :

- Récupérer les ampoules en sortie de la laveuse puis les boucher avec du papier aluminium et les transmettre au service Contrôle Qualité ;
- Réaliser l'analyse de comptage particulaire.

Critère d'acceptation :

Dans les ampoules lavées, il ne doit rester pas plus de :

- 6000 particules par récipient pour les particules de taille $\geq 10 \mu\text{m}$;
- 600 particules par récipient pour les particules de taille $\geq 25 \mu\text{m}$.

Selon la Pharmacopée Européenne (2.9.19) : « la préparation satisfait à l'essai si le nombre moyen de particules présentes dans les unités examinées n'est pas supérieur à 6000 par récipient pour les particules de taille supérieure ou égale à 10 µm et à 600 par récipient pour les particules de taille supérieure ou égale à 25 µm. »^[19]

B. Projection sur les actions correctives et préventives en cas de non-conformités des tests de qualification

Avant la réalisation des tests de qualification, une projection des résultats a été réalisée afin de pouvoir en déduire les actions correctives et préventives qui pourraient être envisagées en cas de non-conformités lors de la réalisation des tests de qualification.

Les non-conformités observées ne doivent pas être bloquantes, en effet la résolution du problème et la levée de ces non-conformités est impérative avant le passage en qualification de performance. C'est pourquoi il faut posséder un système de gestion des CAPA (actions correctives et préventives) puisque leur objectif est d'éliminer les causes de non-conformités ou à défaut de maîtriser les situations indésirables.

L'analyse des non-conformités passe par l'investigation des 5M. La méthode 5M (Matière, Milieu, Méthodes, Main d'œuvre, Matériel) est une méthode d'analyse qui permet de rechercher et représenter de manière synthétique les différentes causes possibles d'un problème.

Le problème en question que l'on a souhaité analyser dans cette étude est les tests de qualification non-conformes. On a donc posé sur le diagramme d'Ishikawa toutes les causes possibles ayant une influence sur le problème ce qui nous a permis d'être guidés dans l'investigation lors des non-conformités des tests de QO (*cf. figure 7*).

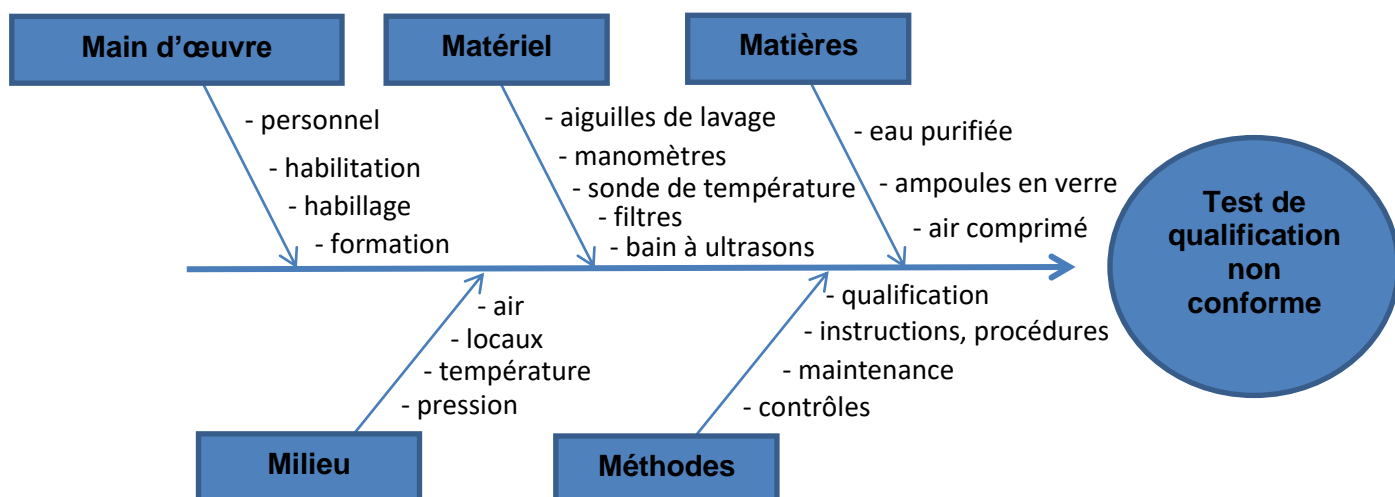


Fig.7. Investigation par la méthode des 5M pour l'analyse des non-conformités des tests de QO.

Suite à l'investigation par la méthode des 5M, une liste d'actions correctives a été élaborée afin de corriger toutes non-conformités pouvant survenir pour chacun des tests de qualification opérationnelle (cf. annexe 2). On y retrouve par exemple des contrôles métrologiques et de la maintenance curative. De plus, pour éviter d'introduire des biais dans la qualification, une formation du personnel aux protocoles de tests a été réalisée ainsi que l'ajout dans le protocole de qualification des précautions à prendre.

C. Stratégie de qualification opérationnelle

Les tests de qualification doivent être conçus et réalisés sur la base d'une stratégie. Elle constitue un prérequis nécessaire à l'élaboration des tests et témoigne d'une certaine réflexion.

La stratégie de qualification opérationnelle de cet équipement a été établie en fonction de plusieurs paramètres :

- La pression, la température et la cadence du lavage ;
- Le diamètre de la base, la hauteur et le diamètre du col des ampoules.

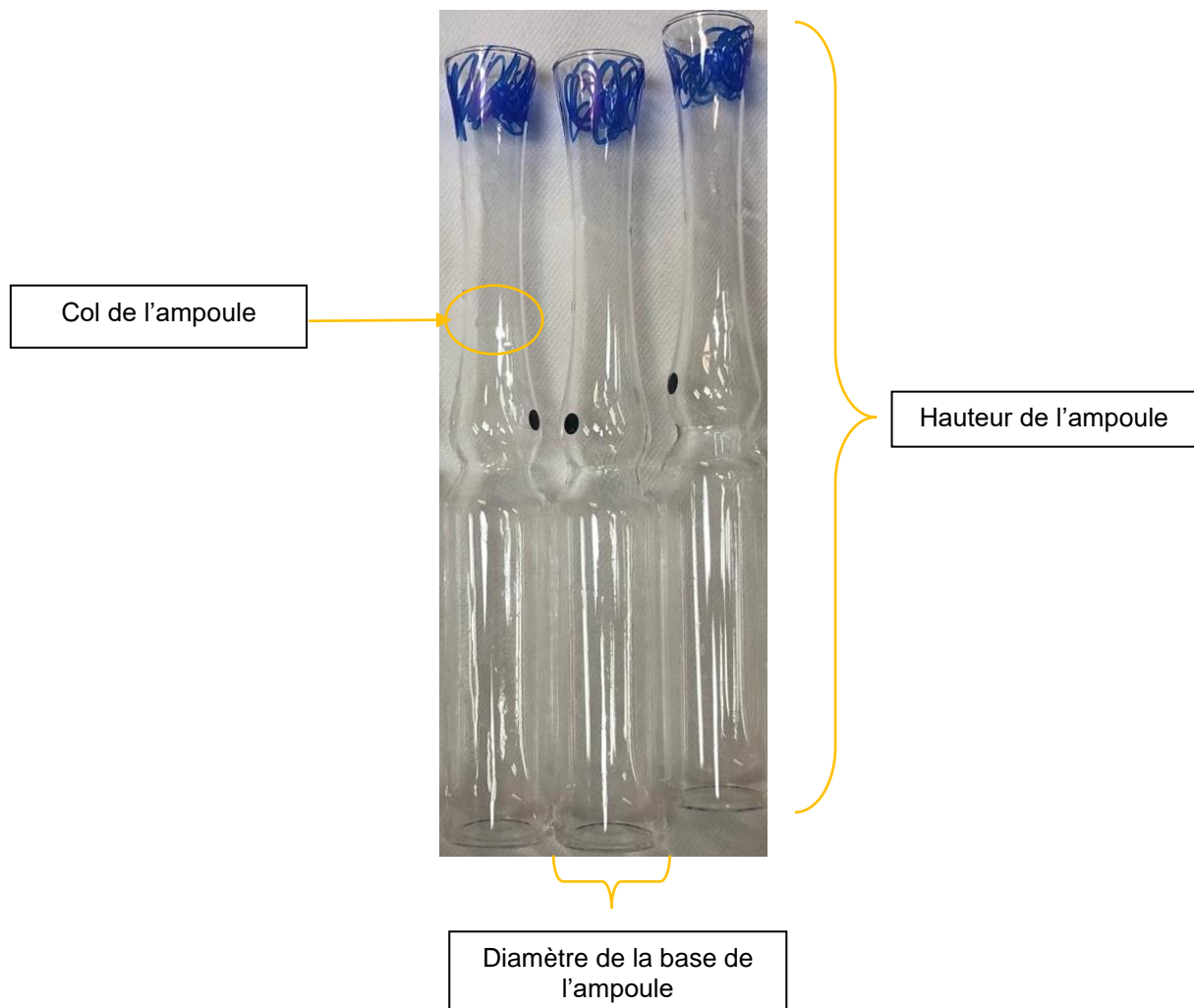


Fig.8. Schématisation d'une ampoule.

Tous ces éléments peuvent potentiellement influencer le lavage des ampoules, c'est pourquoi ils ont été pris en compte dans l'élaboration de la stratégie de qualification.

Afin de couvrir les différentes plages de paramètres (pression, température de l'eau de lavage et cadence) de fonctionnement de la laveuse, la qualification opérationnelle a été déroulée dans les conditions les plus critiques (« worst-case ») :

- **Pression minimum – Température minimum – Cadence maximum** (cas 1)
- **Pression maximum – Température maximum – Cadence minimum** (cas 2)

Le cas n°1 représente un lavage de faible intensité puisque les aiguilles de lavage ont une pression diminuée, avec une température de bain faible et une cadence de la roue de lavage élevée.

Le cas n°2, quant à lui, représente un lavage plus important avec des aiguilles de lavage à une pression forte, une température de bain élevée et une cadence de la roue de lavage ralentie.

Ces deux cas nous ont donc permis d'encadrer le fonctionnement de lavage habituel en testant un lavage peu intense et un lavage plus intense.

1. Détermination de la pression min et max

Au niveau de la laveuse, on retrouve 6 manomètres permettant de régler la pression des différents postes :

- Douche ;
- Pression eau recyclée ;
- Pression eau fraîche ;
- Pression air comprimé ;
- Pression d'éjection air comprimé ;
- Pression air comprimé commande pneumatique.



Fig.9. Représentation des manomètres de la laveuse pour le réglage des différentes pressions.

Les plages de fonctionnement testées en QO ont été établies de sorte à prévoir une potentielle dérive des manomètres dans le temps. Ces variations peuvent être dues par exemple lors de la survenue de casse des ampoules lorsque la pression est trop élevée. Lorsqu'il apparait ce type de problème, les opérateurs interviennent et règlent la pression. Parfois les paramètres peuvent être adaptés en fonction des événements qu'il peut y avoir sur la machine.

Le manomètre représentant la « pression air comprimé commande pneumatique » est réglé à 6 bar et n'est pas changé par les opérateurs, uniquement vérifié.

Le manomètre « pression éjection air comprimé » n'a pas été testé en QO car il s'agit d'une pression d'air qui permet l'expulsion des ampoules de la laveuse et n'entre pas à proprement parler dans le processus de lavage.

Les plages de la laveuse en fonctionnement normal et selon les 2 conditions de paramètres sont répertoriées dans le tableau 3 ci-après. Pour chacun des tests de qualification opérationnelle, les deux cas ont été testés donc les manomètres ont été réglés selon les cas 1 et 2 présentés.

Manomètre « pression air comprimé »	Manomètre « pression eau fraiche »	Manomètre « pression eau recyclée »	Manomètre « douche »	Manomètre « pression air comprimé commande pneumatique »
Réglages manomètres : fonctionnement normal				
1 ml/2 ml : 0,7 b 5 ml : 1 b 10 ml/20 ml : 1,5 b	1 ml/2 ml : 1,1 b 5 ml : 1,5 b 10 ml/20 ml : 2,2 b	1,0 – 3,0 b	0,3 – 0,4 b	6 b
Réglages tests QO : cas 1 (Pmin/Tmin/Cmax)				
1 ml/2 ml : 0,6 b 5 ml : 0,7 b 10 ml/20 ml : 1,2 b	1 ml/2 ml : 1,0 b 5 ml : 1,0 b 10 ml/20 ml : 1,0 b	0,9 b	0,2 b	6 b
Réglages tests QO : cas 2 (Pmax/Tmax/Cmin)				
1 ml/2 ml : 0,8 b 5 ml : 1,2 b 10 ml/20 ml : 1,6 b	1 ml/2 ml : 1,7 b 5 ml : 2,1 b 10 ml/20 ml : 2,2 b	3,0 b	0,6 b	6 b

Tabl.3. Réglages des manomètres pour la QO.

2. Détermination de la température min et max

La laveuse est également composée d'une sonde de température au niveau du bain à ultrasons. La température du bain représente aussi un élément pouvant influencer sur l'efficacité du lavage des ampoules.

Pour couvrir la plage de température du bain utilisée par les opérateurs (45-55°C), les tests de qualification opérationnelle ont été réalisés en lavage froid (30-35°C) et lavage chaud (60-65°C) (cf. *tableau 4*).

Lavage à froid	Tmin = 30°C	Tmax = 35°C
Lavage à chaud	Tmin = 60°C	Tmax = 65°C

Tabl.4. Réglages de la température du bain pour la QO.

3. Détermination de la cadence min et max

Un autre élément, la cadence de la ligne, peut aussi influencer le lavage des ampoules. En effet, plus la cadence sera importante, moins longtemps seront lavées les ampoules (et inversement).

Parfois, les réglages de la cadence peuvent être différents des normes indiquées sur le dossier de lot selon la fluidité du convoyage sur la ligne afin d'éviter les casses, c'est pourquoi une tranche de cadence plus large a été testée lors de la qualification opérationnelle.

Pour les différents formats d'ampoule, il existe plusieurs réglages pour la cadence, exprimée en ampères (A) (cf. tableau 5).

Ampoules 1/2 ml	Ampoules 5 ml	Ampoules 10 ml	Ampoules 20 ml
Réglages cadences : fonctionnement normal			
9,6 A	7,8 – 7,9 A	6,2 - 6,6 A	5,4 – 5,5 A
Réglages tests QO : cas 1 (Pmin/Tmin/Cmax)			
10,0 A	8,5 A	7,0 A	6,0 A
Réglages tests QO : cas 2 (Pmax/Tmax/Cmin)			
9,0 A	7,5 A	6,0 A	4,0 A

Tabl.5. Réglages de la cadence pour la QO.

4. Détermination des formats à tester

Les formats d'ampoules à tester pour chaque test ont donc été déterminés en fonction des paramètres de réglage (pression, température et cadence) vus précédemment, mais aussi en fonction des caractéristiques des ampoules (col, diamètre et hauteur) détaillées ci-après.

a. Test à la Riboflavine

L'objectif de ce test dans notre étude est de démontrer que les buses aspergent toute la surface des ampoules.

Les paramètres pouvant influencer le résultat sont la surface de l'ampoule à laver (qui dépend du diamètre et de la hauteur des ampoules), ainsi que les paramètres de réglage. En effet, avec une surface d'ampoule plus importante, une pression plus faible et une cadence plus importante, le lavage de l'ampoule sera plus difficile.

Suite à cette analyse, nous avons pu en déduire les formats à tester pour le test à la Riboflavine :

- Les formats 5, 10 et 20 ml sont à tester puisqu'ils présentent des hauteurs et des diamètres différents ainsi que des paramètres de réglage différents (pressions et cadence).
- Le format 1 ml et le format 2 ml ont des diamètres identiques mais des hauteurs différentes. Cependant, tous les paramètres de lavage sont identiques pour ces 2 formats. Le worst case est le format 2 ml puisque la surface à laver est la plus importante.

Les formats à tester pour le test à la Riboflavine étaient donc le 2, 5, 10 et 20 ml.

b. Test d'homogénéité de fonctionnement des aiguilles

L'objectif du test d'homogénéité de fonctionnement des 12 aiguilles est de s'assurer que le lavage se fait de manière identique en démontrant que la conductivité après lavage est homogène et minimale sur toutes les ampoules.

Le format n'a pas d'influence sur la qualité de l'eau de lavage, cependant il est nécessaire d'avoir un volume minimum de 20 ml pour réaliser une mesure de conductivité, il a donc été décidé de réaliser ce test sur des ampoules de format 10ml afin de tester toutes les aiguilles (pour le format 20ml seulement 10 aiguilles sont utilisées).

c. Test d'élimination des particules visibles

L'objectif du test d'élimination des particules visibles est de s'assurer que le lavage des ampoules permet d'éliminer les particules visibles susceptibles d'être retrouvées dans les ampoules.

Selon les BPF 5.48, « les récipients doivent être propres ; avant le remplissage, il faut veiller à l'absence ou à l'enlèvement de tout contaminant tels que fragments de verre ou particules métalliques ».

Le choix des différents contaminants particuliers visibles testés lors de la qualification ont été déterminés en fonction de la palettisation et de la manipulation des ampoules : verre, plastique, carton, gant, charlotte et particules métalliques (morceaux d'aiguille).

Les dimensions des contaminants particuliers visibles ont été établies en fonction du diamètre du col des ampoules et du diamètre de l'aiguille de lavage (2,5 mm) afin de vérifier la capacité du procédé de lavage à éliminer les contaminants. Le diamètre des aiguilles est toujours le même quel que soit le format.

En prenant en compte la tolérance min du diamètre du col des ampoules et en déduisant le diamètre de l'aiguille de lavage, l'espace libre entre la paroi de l'ampoule et l'aiguille de lavage est de :

Format (ml)	Espace libre (mm)
1	1,50
2	1,58
5	2,08
10	2,13
20	2,40

Tabl.6. Détermination de l'espace libre entre la paroi de l'ampoule et l'aiguille de lavage en fonction des formats.

On a donc pu en déduire les tailles des particules visibles à introduire dans les ampoules en fonction du format pour tester la capacité de la laveuse à éliminer les contaminants :

- Pour les formats 1 et 2 ml : particules de 0,5 à 1 mm ;
- Pour les formats 5, 10 et 20 ml : particules de 1 à 2 mm.

Le paramètre pouvant influencer sur l'élimination des particules visibles est le diamètre du col (influe sur l'espace libre entre l'aiguille et la paroi de l'ampoule) ainsi que les paramètres de réglage. En effet, plus le diamètre du col est petit, plus l'élimination des particules sera difficile.

La hauteur de l'ampoule quant à elle influe sur la distance à parcourir pour éliminer la particule.

- Les formats 5, 10 et 20 ml sont à tester puisqu'ils présentent des diamètres de cols différents, ainsi que des paramètres de réglage différents ;
- Le format 1 ml et le format 2 ml ont des diamètres de cols identiques mais des hauteurs différentes. Cependant, tous les paramètres de réglage sont identiques pour ces 2 formats. Le worst case retenu est le format 2 ml puisque la hauteur est la plus importante.

Les formats à tester pour le test d'élimination des particules visibles étaient donc le 2, 5, 10 et 20 ml.

d. Test de réduction des particules non visibles

L'objectif du test de réduction des particules non visibles est de s'assurer que le lavage des ampoules permet de réduire le nombre de particules non visibles et de contribuer ainsi au respect des limites de l'essai.

Les résultats du comptage particulaire sur le produit fini sont faibles selon les certificats d'analyse, de l'ordre de :

- 300 particules/récipient pour une norme ≤ 6000 /réipient pour les particules $\geq 10 \mu\text{m}$;
- 20 particules/récipient pour une norme ≤ 600 /réipient pour les particules $\geq 25 \mu\text{m}$.^[19]

Les paramètres pouvant influencer le résultat dépendent de la surface de l'ampoule à laver et donc du diamètre et de la hauteur des ampoules, ainsi que des paramètres de réglage.

- Les formats 5, 10 et 20 ml sont à tester puisqu'ils présentent des hauteurs et des diamètres différents ainsi que des paramètres de réglage différents (pressions et cadence).
- Le format 1 ml et le format 2 ml ont des diamètres identiques mais des hauteurs différentes. Cependant, tous les paramètres de lavage sont identiques pour ces 2 formats. Le worst case est le format 2 ml puisque la surface à laver est la plus importante.

Les formats à tester pour le test d'élimination des particules non visibles étaient donc les 2, 5, 10 et 20 ml.

L'ensemble des paramètres cités précédemment a permis d'établir la stratégie de qualification opérationnelle de cet équipement et a été synthétisé dans le tableau 7 ci-après.

				PARAMETRES DE REGLAGE						TESTS REALISES EN QO			
Format (ml)	Diamètre (mm)	Hauteur (mm)	Col (mm)	Température	Cadence (A)	Manomètre « Pression Air Comprimé »	Manomètre « Pression Eau Fraiche »	Manomètre « Pression Eau Recyclée »	Manomètre « Douche »	Conductivité	Riboflavine	Particules visibles	Particules non visibles
1	10,75 +/- 0,15	67,0 +/- 1,0	6,0 +/- 0,5	45-55°C	9,6	0,7	1,1	1,0-3,0	0,3-0,4				
2	10,75 +/- 0,15	79,0 +/- 1,0	6,0 +/- 0,35	45-55°C	9,6	0,7	1,1	1,0-3,0	0,3-0,4		x	x	x
5	14,75 +/- 0,15	90,0 +/- 1,0	7,0 +/- 0,35	45-55°C	7,8-7,9	1	1,5	1,0-3,0	0,3-0,4		x	x	x
10	17,75 +/- 0,2	109,0 +/- 1,0	7,1 +/- 0,35	45-55°C	6,2-6,6	1,5	2,2	1,0-3,0	0,3-0,4	x	x	x	x
20	22,50 +/- 0,25	120,0 +/- 1,5	7,8 +/- 0,5	45-55°C	5,4-5,5	1,5	2,2	1,0-3,0	0,3-0,4		x	x	x

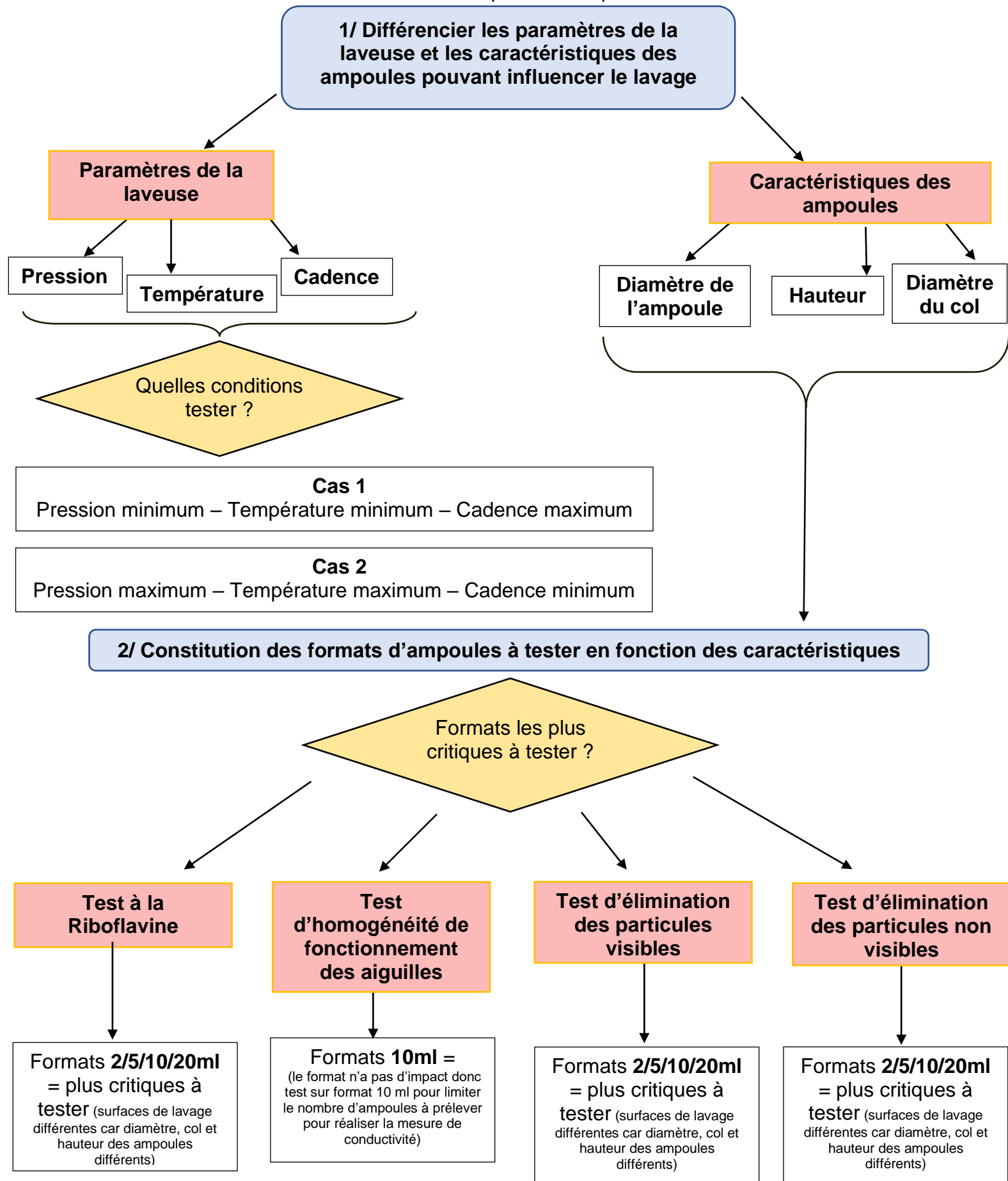
Tabl.7. Liste des caractéristiques et paramètres de routine des ampoules par format et détermination des formats à tester en fonction des tests de qualification opérationnelle.

Lors de la qualification opérationnelle de cet équipement, les tests ont donc vérifié le fonctionnement de la laveuse hors usage de routine. De plus, des défauts ont été générés lors d'un fonctionnement normal pour s'assurer du comportement de l'équipement. On dit que cette qualification tient compte des « pires cas » possibles.

Un logigramme (*cf. figure 10*) a été réalisé reprenant la stratégie de qualification opérationnelle mise en place pour cet équipement de fabrication.

Fig.10. Logigramme de stratégie de qualification opérationnelle

Objectif : élaboration d'une stratégie de qualification opérationnelle pour une laveuse d'ampoules en verre prenant en compte les paramètres de réglage de la laveuse et les caractéristiques des ampoules



D. Planification des tests de QO

La planification des tests intègre le processus de qualification opérationnelle. Cela implique d'identifier les moyens et matériels nécessaires, le personnel disponible et également la disponibilité de la ligne.

En effet, la ligne des ampoules en verre a dû être interrompue afin de réaliser les tests de qualification. Pour cela, un créneau d'une semaine (du 02-11-2020 au 06-11-2020) a donc été bloqué pour la réalisation des tests de qualification opérationnelle.

Ce projet de qualification a mis en œuvre une équipe pluridisciplinaire et a fait intervenir le personnel de fabrication pour la réalisation des tests, la maintenance pour la vérification de certains prérequis (conformité du montage et du format), le contrôle qualité pour les différentes analyses à réaliser sur les ampoules et enfin l'assurance qualité pour la supervision et l'accompagnement des tests de qualification. Il était donc important de s'assurer que tout le personnel nécessaire à la qualification soit disponible et formé avant le démarrage des tests.

Un planning de test a donc été établi (*cf. annexe 3*) en mettant à profit les plages horaires du personnel de fabrication (6h-21h), mais également en fonction des différents tests à réaliser et des formats à tester.

La stratégie de planning adoptée a été de réaliser les différents prérequis le premier jour, puis le test à la Riboflavine le jour suivant afin de s'assurer que les aiguilles de lavage lavent toute la surface des ampoules. Pour les autres tests, le troisième jour a été réservé aux formats 2 et 5ml et enfin les formats 10 et 20 ml le dernier jour des tests.

Sachant qu'une installation de format dure environ 30 minutes, la vidange de la machine environ 15 minutes et le réglage des différents paramètres (pression, température du bain, cadence) environ 10 minutes, il a donc été plus judicieux de tester un format et de dérouler les tests plutôt que de dérouler un test et tester tous les formats afin d'éviter une perte de temps.

PARTIE 4 : RESULTATS DE LA QUALIFICATION DE LA LAVEUSE D'AMPOULES EN VERRE BOSCH

A. Les résultats des tests de qualification opérationnelle

Le rapport de qualification fait suite à l'exécution des tests de qualification de la laveuse ampoules verre RQU 2120 BOSCH, réalisés du 02-11-2020 au 06-11-2020.

Toutes les vérifications ont été menées par du personnel formé et ont été réalisées conformément au protocole. Les données relevées sur le terrain ont été documentées directement dans les fiches de tests. Toute différence avec ce qui a été spécifié dans le protocole approuvé a été traitée dans le rapport et sera détaillée ci-après pour chacun des tests.

<p>Test QO-1 – Vérification des prérequis</p>	<p>Le présent protocole est approuvé.</p> <p>Les différentes énergies (électricité, air comprimé, eau purifiée...) sont disponibles.</p> <p>Les intervenants réalisant les tests de qualification sont formés et habilités à l'utilisation de la laveuse Bosch.</p> <p>La fréquence de maintenance préventive de l'équipement est respectée.</p> <p>La fréquence de remplacement des filtres de la laveuse est respectée.</p> <p>La laveuse est en statut propre.</p> <p>Les aiguilles de lavage ont été vérifiées en faisant fonctionner la laveuse durant plusieurs tours afin de vérifier qu'elles ne sont ni bouchées, ni tordues et ni desserties et ont été trouvées conformes.</p> <p>Un contrôle visuel des jets a été réalisé à la sortie des aiguilles. Le montage du format est conforme.</p> <p>Tous les instruments de mesure (sonde de température et manomètres) définis selon le plan de métrologie sont vérifiés et conformes avant la réalisation des tests de qualification.</p> <p>La qualité de l'eau purifiée arrivant à la laveuse ampoule le premier jour des tests (mardi) et le jeudi (jour du monitoring) est conforme.</p> <p>Les ampoules après réception ont été contrôlées par le service Contrôlé Qualité et présentent une étiquette verte « statut accepté ».</p>
--	---

Afin d'éviter la survenue de non-conformités durant les tests de qualification, il a été décidé de changer plusieurs buses (servant à alimenter les aiguilles) lors de la vérification des jets à la sortie des aiguilles car celles-ci avaient moins de pression que les autres. Les buses n° 1, 2, 3 et 6 ont été remplacées. Après changement des buses, les jets à la sortie des aiguilles étaient tous uniformes.

Tous les prérequis concernant les aiguilles de lavage et le montage du format ont été vérifiés par la maintenance et étaient conformes avant la réalisation des tests de qualification.

La sonde de température et les manomètres ont une étiquette d'identification métrologique apposée sur chaque instrument (*cf. figure 11*) afin de mentionner la date de leur vérification et leur statut de conformité. Les certificats de vérification de chacun de ces instruments de mesure ont été également joints au dossier de qualification afin de prouver leur conformité.



Fig.11. Vérification des manomètres.

Pour le test de vérification de la qualité de l'eau purifiée, les prélèvements ont été délégués par le service Contrôle Qualité au service Fabrication. En revanche, les analyses ont été réalisées par le service Contrôlé Qualité. Les tests à réaliser sur les prélèvements de l'eau purifiée arrivant à la laveuse contenaient un contrôle microbiologique, un contrôle de l'aspect, une mesure de la conductivité, du COT (Carbone Organique Total), du pH, des nitrates et des endotoxines.

Les résultats d'analyses ont été interprétés selon les normes appliquées pour l'eau pour préparations injectables (*selon la monographie n°0169 de la Pharmacopée Européenne en vigueur*).^[17]

Tous les prérequis pour la réalisation du protocole de qualification ont été respectés.

Test QO-2 – Vérification des buses de lavage de la laveuse	<p>L'objectif de ce test était de démontrer que les 12 buses de lavage de la laveuse RQU 2120 aspergent la totalité de la surface interne des ampoules en vérifiant l'absence de toutes traces visibles à l'œil nu de Riboflavine grâce à l'action combinée des ultrasons et du lavage à l'eau purifiée.</p> <p>Ce test a été exécuté sur les formats 2, 5, 10 et 20 ml d'ampoules et selon les 2 conditions de paramètres :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Cas n°1</u> : Pression min / Température min / Cadence max - <u>Cas n°2</u> : Pression max / Température max / Cadence min
---	---

Selon les réglages prédéfinis dans le protocole pour les tests de qualification opérationnelle en cas 1 et 2, certains paramètres (comme la pression et la température) ont dû être modifiés afin de s'adapter aux différents problèmes rencontrés lors de la qualification. Cet écart par rapport au protocole de qualification a dû être évalué et justifié et a fait l'objet de l'ouverture d'une déviation qualité.

Selon l'annexe 15 des BPF : « Tout changement significatif au protocole approuvé pendant son exécution, (par exemple, concernant des critères d'acceptation, des paramètres de fonctionnement, etc.), doit être documenté comme une déviation et justifié selon une approche scientifique. » ^[2]

Changement de température pour les cas 2 :

Lors de la réalisation des tests à la Riboflavine en cas 2 (à haute température), la température de 60°C du bain à ultrasons était difficilement atteignable. Il a donc été décidé de réaliser la suite des tests de qualification à une température de 57°C pour les cas 2. Sachant que la tranche de températures utilisées en routine est de 45 à 55°C, la température testée de 57°C est une décision acceptable puisqu'elle permet d'encadrer les conditions habituelles de fonctionnement de la laveuse.

Difficultés rencontrées lors du premier essai du test à la Riboflavine :

Pour rappel, les ampoules, contaminées au préalable par une solution mère à 0,5 g/L, ont été lavées puis récupérées par le service Contrôle Qualité afin de vérifier l'absence de Riboflavine à l'aide d'une lampe UV.

Une gamme étalon a été réalisée pour chacun des formats (*cf. figure 12*) afin de pouvoir évaluer la contamination des ampoules non conformes, c'est-à-dire celles contenant de la Riboflavine.

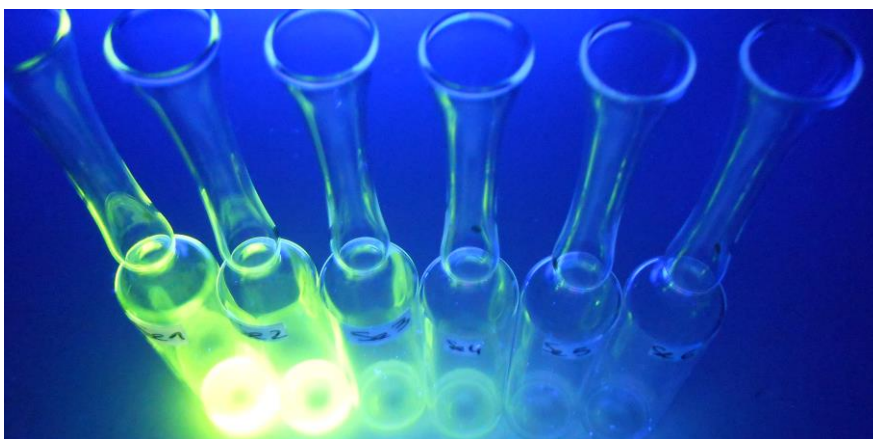
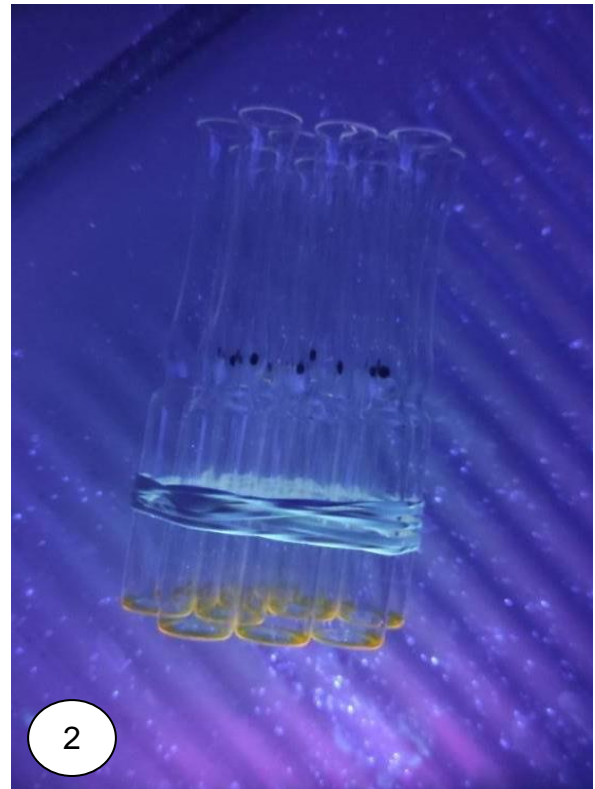


Fig.12. Exemple d'une gamme étalon pour le format 10 ml à la lampe UV.

Lors de la préparation des ampoules de Riboflavine par le Contrôle Qualité, une difficulté a été rencontrée après séchage à l'étuve à 90°C : il a été constaté que la Riboflavine n'était pas homogène sur la surface de l'ampoule et trop concentrée au niveau de la base de l'ampoule (*cf. figure 13*).



*Fig.13. Mauvaise répartition de la Riboflavine sur la surface des ampoules lors de leur contamination
(1) lumière naturelle (2) lampe UV.*

Le but du test étant de vérifier l'aspersion de l'ensemble de la surface de l'ampoule, la méthode de préparation des échantillons n'était donc pas adaptée pour répondre à l'objectif du test. Il a tout de même été décidé de tester ces ampoules.

- Format 2 ml cas 1

Deux résultats n'étaient pas conformes pour le cas 1 à faible pression, basse température et cadence haute, une fluorescence plus importante de l'échantillon test (*milieu*) par rapport à l'étalon de la gamme Se5 a été observée.

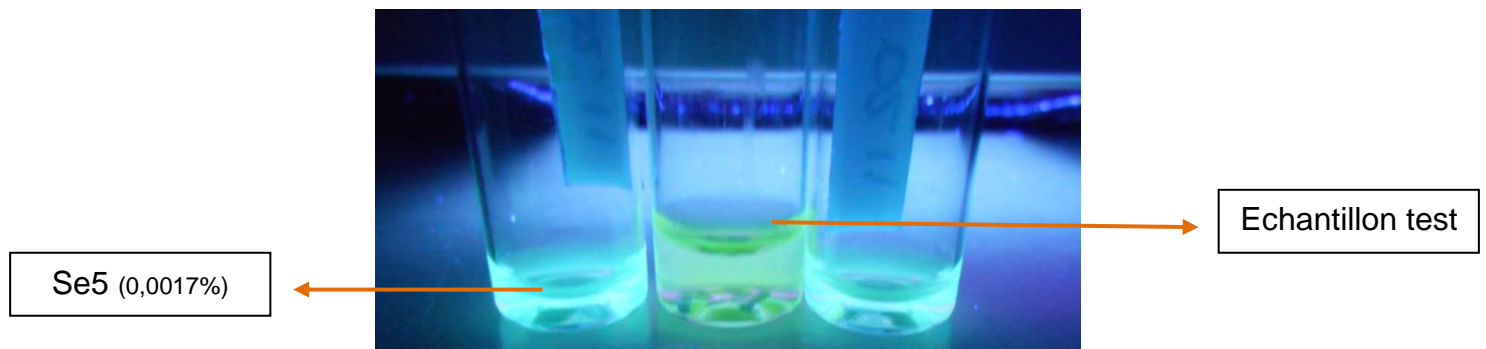


Fig.14. Observation à la lampe UV de la non-conformité de l'échantillon test (milieu) par rapport à la gamme étalon pour le format 2 ml cas 1.

Les résultats étaient non conformes.

- Format 2 ml cas 2

Les résultats étaient non conformes.

- Format 5 ml cas 1

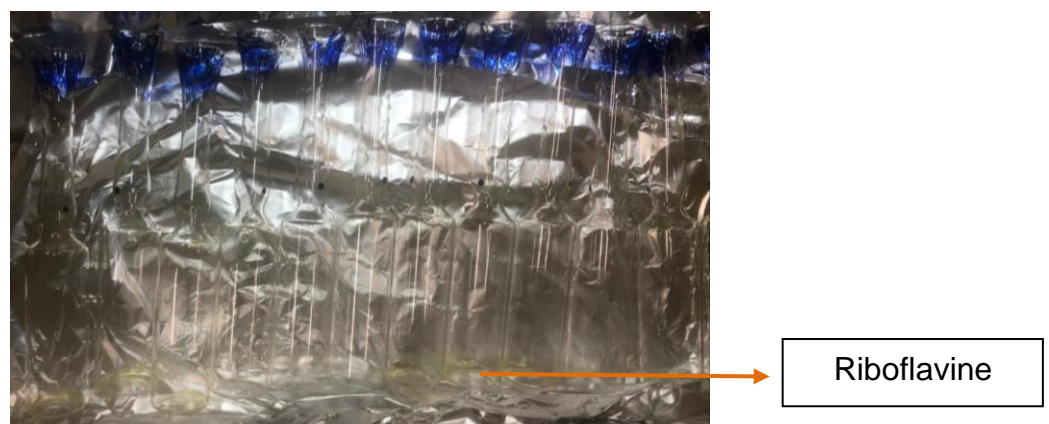


Fig.15. Observation à l'œil nu de Riboflavine à la base des ampoules après lavage.

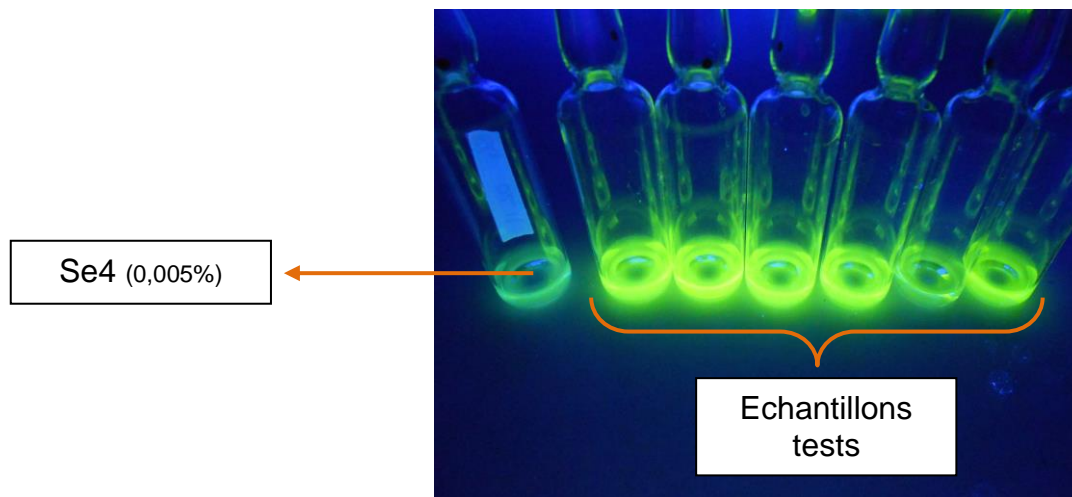


Fig. 16. Observation à la lampe UV de la non-conformité des ampoules après lavage comparées à la gamme étalon Se4.

Les résultats n'étaient pas conformes.

Une fluorescence à la base des ampoules a notamment été observée, comme constatée lors de la préparation des ampoules tests. En effet, la solution de Riboflavine n'a pas été répartie de façon homogène lors de la préparation des ampoules.

Il a tout de même été décidé de tester une seconde fois le cas 1 en format 5 ml en augmentant la température du bain (42°C au lieu de 32°C testée initialement) afin d'observer si la température pouvait améliorer le processus de lavage en réduisant davantage la Riboflavine sur la surface des ampoules.

La décision de tester ce format d'ampoule à une température plus importante était acceptable puisqu'en routine la température du bain utilisée est comprise entre 45 et 55°C.

- Format 5 ml cas 1 bis

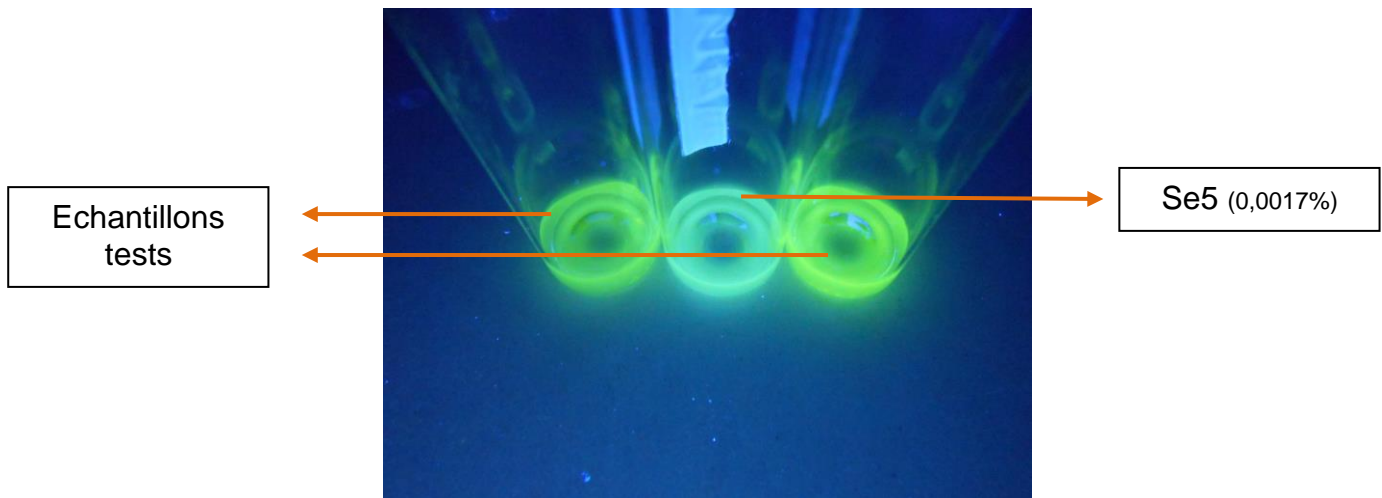


Fig.17. Observation à la lame UV d'une diminution de la Riboflavine sur les ampoules par rapport au cas 1 (comparaison à Se5).

Suite à ce test réalisé à une température plus élevée, il a été remarqué à la lampe UV une diminution de la Riboflavine sur la surface des ampoules. Cependant, les résultats restaient non conformes car le critère d'acceptation est l'absence totale de Riboflavine sur la surface interne des ampoules.

Les résultats n'étaient pas conformes.

La suite des tests de qualification a donc été déroulée pour les cas 1 à une température de 42°C (au lieu de 30-35°C prévu initialement).

- Format 5 ml cas 2

Les résultats étaient conformes.

- Format 10 ml cas 1

Les résultats n'étaient pas conformes.

- Format 10 ml cas 2

Les résultats n'étaient pas conformes.

- Format 20 ml cas 1

Après lavage des ampoules contaminées, on a pu remarquer à l'œil nu que la Riboflavine est restée accumulée à la base de l'ampoule, sûrement due à la mauvaise homogénéisation lors de la contamination des ampoules (cf. figure 18).



Fig.18. Observation à l'œil nu de la Riboflavine accumulée à la base des ampoules après lavage (cas 1/ cas 2).

Les résultats n'étaient pas conformes.

Il a été décidé de réaliser un deuxième essai pour le format 20 ml en cas 1 avec une pression « eau fraîche » plus élevée car la pression de réglage estimée pour le cas 1 dans le protocole de qualification semblait trop faible par rapport à la norme habituelle (1,0 bar pour 2,2 bar habituellement).

Les mêmes paramètres de réglage pour les formats 10 et 20 ml ont été déterminés pour la qualification alors que les dimensions des ampoules sont différentes. En effet, le format 20 ml a une surface plus importante et est donc plus difficile à laver. Cela justifie que le choix de tester une pression plus élevée pour le format 20 ml était acceptable.

➔ Décision de tester une seconde fois le cas 1 en format 20 ml avec une pression « eau fraîche » à 1,6 bar.

Ce paramètre a été appliqué pour la suite des tests de qualification.

- Format 20 ml cas 1 bis

Les résultats n'étaient pas conformes.

- Format 20 ml cas 2

Les résultats n'étaient pas conformes.

Pour tous les formats et cas testés, certains résultats observés n'étaient pas conformes aux critères d'acceptation, ce test à la Riboflavine était donc non conforme.

Résumé des résultats du test à la Riboflavine n°1

Dès la première étape de préparation des échantillons, des problèmes ont été rencontrés : Riboflavine non homogène sur la surface des ampoules et dépôt de Riboflavine à la base des ampoules. Les non-conformités obtenues pour ce test à la Riboflavine n'étaient donc pas liées au processus de lavage mais à la méthode de préparation des échantillons. La méthode de base choisie pour la préparation des échantillons a été sélectionnée selon le protocole de qualification de la laveuse réalisé en 2010. Cependant, cet exercice de qualification n'avait pas été clôturé.

Après compilation des résultats des différents formats et cas pour les tests à la Riboflavine, il a été décidé, en concertation avec le service Contrôle Qualité, de retester tous les formats (au vu des non-conformités) avec des conditions et une méthode de contamination différentes afin d'obtenir une meilleure homogénéité de Riboflavine sur la surface des ampoules lors de la préparation.

En effet, l'objectif du test à la Riboflavine est un test d'aspersion permettant de démontrer que les buses de lavage aspergent la totalité de la surface interne des ampoules. Il est donc nécessaire lors de la préparation des échantillons que le traceur soit réparti de façon homogène afin de pouvoir détecter des potentielles zones d'ombre (parties non atteintes par l'eau).

Une Solution Mère moins concentrée (à 0,2 g/L) a donc été choisie pour ces nouveaux tests afin de ne pas dépasser le seuil de solubilité de la Riboflavine au risque d'obtenir des agglomérats de poudre et donc de les pulvériser et ainsi d'obtenir des résultats non conformes. La décision de retester à cette concentration s'est appuyée sur un article de la *SFSTP (Société Française des Sciences*

Techniques Pharmaceutiques) utilisée pour la qualification de laveurs mais a aussi été mise en application lors de la qualification d'un lave-vaisselle au sein de l'entreprise CDM Lavoisier.^[18]

Les nouvelles conditions choisies pour retester les ampoules étaient donc :

- Une solution mère à une concentration de 0,2 g/L pour la contamination des ampoules ;
- Une contamination de l'ensemble de l'ampoule avec un mouvement rotatif ;
- Une aspiration du surplus de solution (afin d'éviter une masse de Riboflavine au fond de l'ampoule observée lors de l'essai n°1 du test à la Riboflavine) ;
- Une vérification avant lavage que la contamination est homogène sur toute la surface de l'ampoule à la lampe UV (cf. figure 19) ;



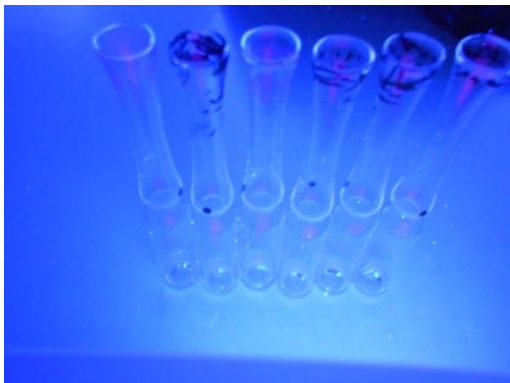
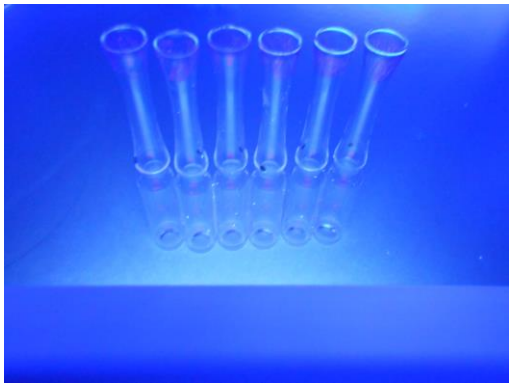
Fig.19. Vérification à la lampe UV de la contamination homogène de Riboflavine sur toute la surface de l'ampoule avant lavage.

- Le lancement du cycle de lavage après le souillage sans mise à l'étuve (le matériel souillé ne doit pas être séché avant d'être utilisé dans la laveuse) ;
- Une inspection visuelle des ampoules à la lampe UV réalisée après le cycle de lavage pour vérifier l'absence de Riboflavine ($\lambda = 365 \text{ nm}$).

Résultats du test à la Riboflavine n°2

En suivant les nouvelles conditions de préparation citées précédemment, tous les formats (2, 5, 10 et 20 ml) ont de nouveau été testés selon les deux cycles de lavage (cas 1 et 2).

Prenons pour exemple le format 2 ml pour les cas 1 et 2, on remarque aucune trace de riboflavine sur la surface des ampoules (*cf. tableau 8*).

Format 2 ml	
Cas 1	Cas 2
	

Tabl.8. Vérification à la lampe UV de l'absence de trace de Riboflavine sur la surface des ampoules pour le format 2 ml (cas 1/cas 2).

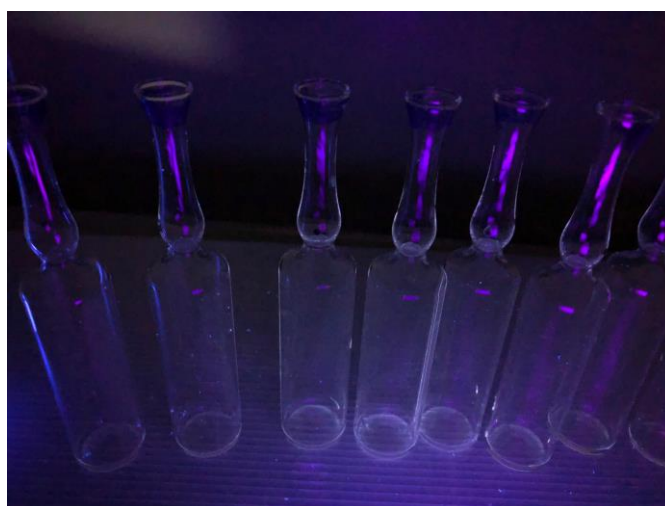


Fig.20. Observation à la lampe UV de l'absence totale de trace de Riboflavine sur la surface des ampoules (format 20 ml cas 2).

Tous les résultats observés pour le deuxième essai de Riboflavine étaient conformes aux critères d'acceptation, aucune trace de Riboflavine n'a été observée sur la surface des ampoules. Ce test était conforme.

Après réalisation des tests à la Riboflavine, il a été nécessaire de réaliser un post-requis consistant à effectuer un lavage de la laveuse afin de vérifier qu'il ne restait aucune trace de Riboflavine. Pour cela, il a été nécessaire d'effectuer deux remplissages de la laveuse ainsi que deux vidanges successives puis de faire tourner 2 fois 15 minutes la laveuse à vide et enfin d'inspecter la laveuse avec la lampe UV (cf. figure 21).

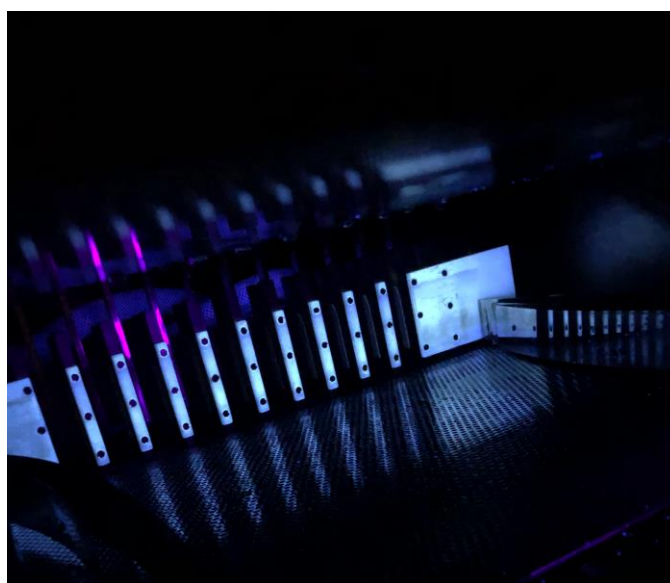


Fig.21. Inspection à la lampe UV de la laveuse pour vérifier l'absence de trace de Riboflavine.

Aucune trace de Riboflavine n'a été observée dans la laveuse, le post-requis était conforme.

Test QO-3 – Vérification de l’homogénéité de fonctionnement des 12 buses	<p>L’objectif de ce test était de démontrer que les buses aspergeant les ampoules par l’intermédiaire des 12 aiguilles fonctionnent de manière équivalente par la mesure de la conductivité après lavage à un paramétrage donné.</p> <p>Ce test a été exécuté sur le format 10 ml et selon les 2 conditions de paramètres :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Cas n°1</u> : Pression min / Température min / Cadence max - <u>Cas n°2</u> : Pression max / Température max / Cadence min <p>3 ampoules par aiguille ont été prélevées en sortie de la laveuse afin d’avoir un volume suffisant pour la mesure de la conductivité.</p>
---	---

Les résultats de conductivité (en $\mu\text{S/cm}$) obtenus pour les 12 aiguilles étaient les suivants :

N° aiguille	Conductivité ($\mu\text{S/cm}$) Ampoules non lavées	Température (°C)	Conductivité ($\mu\text{S/cm}$) Cas 1	Température (°C)	Conductivité ($\mu\text{S/cm}$) Cas 2	Température (°C)
1	1,95	19,4	1,09	18,8	0,85	19,3
2	1,87	19,3	0,96	18,4	0,84	19,0
3	1,94	19,3	1,04	18,9	0,86	18,5
4	2,00	19,3	1,00	18,6	1,12	19,2
5	1,96	19,2	1,02	18,9	0,86	19,2
6	1,90	19,0	0,96	19,2	1,00	19,3
7	2,54	18,8	1,00	19,2	0,84	19,5
8	2,13	18,7	1,15	19,3	0,87	19,5
9	1,80	18,5	1,05	19,4	0,90	19,6
10	2,17	18,1	0,96	19,4	0,96	19,4
11	2,20	18,5	1,06	19,4	0,95	19,4
12	1,98	18,9	1,13	19,7	0,91	19,3
Moyenne	2,04	/	1,04	/	0,91	/
CV	0,10	/	0,06	/	0,09	/

Tabl.9. Résultats de conductivité pour les 12 aiguilles de lavage.

La norme de conductivité des eaux de rinçage, mentionnée dans le protocole de qualification, est de $\leq 2,0 \mu\text{S/cm}$ à 20°C (cf. *monographie 0169 de la Pharmacopée Européenne* : « autorisation des eaux de rinçage à une conductivité $\leq 2,0 \mu\text{S/cm}$ à 20°C et $\leq 1,7 \mu\text{S/cm}$ pour les températures $< 20^\circ\text{C}$ »).[17]

Les résultats obtenus étaient conformes :

- pour le cas 1 (moyenne de **1,04 $\mu\text{S/cm}$** obtenue pour une norme $\leq 1,7 \mu\text{S/cm}$ à une température inférieure à 20°C) ;
- pour le cas 2 (moyenne à **0,91 $\mu\text{S/cm}$** obtenue pour une norme $\leq 1,7 \mu\text{S/cm}$ à une température inférieure à 20°C).

Au vu des résultats obtenus, les 12 buses étaient considérées comme équivalentes puisque les coefficients de variation obtenus pour les cas 1 (0,06) et 2 (0,09) étaient relativement faibles ce qui signifie que les résultats de conductivité sont homogènes et peu dispersés. La majorité des résultats obtenus tendait même à des résultats équivalents à la conductivité de l'eau PPI ($\leq 1.1 \mu\text{S/cm}$).

Tous les résultats observés étaient conformes aux critères d'acceptation, ce test était conforme.

<p>Test QO-4 – Vérification de l'élimination des contaminants particulaires visibles</p>	<p>L'objectif de ce test était de vérifier que le lavage des ampoules permet d'évacuer les éventuels contaminants particuliers visibles (verre, plastique, carton, gant et charlotte) représentatifs de la palettisation et de la manipulation des ampoules ainsi que les particules métalliques susceptibles d'être retrouvées dans les ampoules (ex : morceaux d'aiguille).</p> <p>Ce test a été exécuté sur les formats 2, 5, 10 et 20 ml et selon les 2 conditions de paramètres :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Cas n°1</u> : Pression min / Température min / Cadence max - <u>Cas n°2</u> : Pression max / Température max / Cadence min <p>1 morceau de chaque contaminant (verre, plastique, carton, charlotte, gant, morceaux d'aiguille) a été introduit dans 3 ampoules pour chacun des formats, ce qui fait 18 ampoules contaminées à chaque cycle de lavage.</p> <p>Les ampoules lavées ont ensuite été mirées par une mireuse habilitée avec fond blanc et noir (<i>cf. figure 22</i>).</p>
---	--

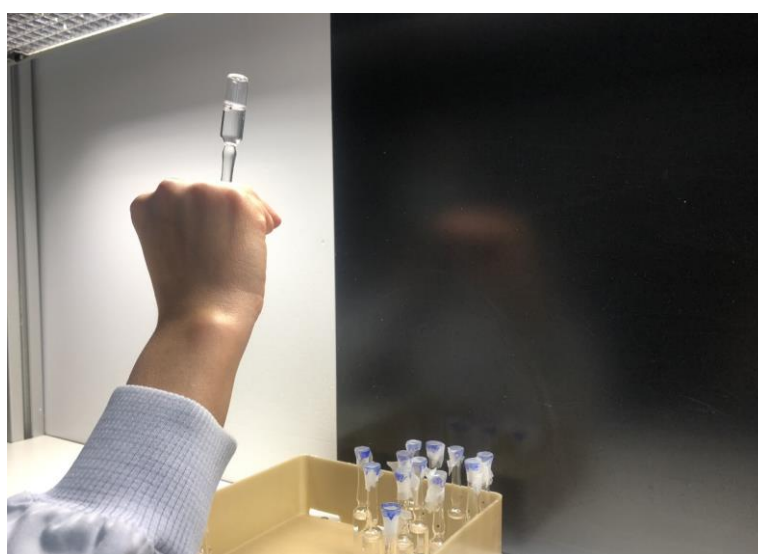


Fig.22. Mirage des ampoules sur table de mirage avec fonds blanc et noir.

Le mirage réalisé a permis d'évaluer la qualité de la solution en inspectant le contenu des ampoules pour détecter la présence des particules préalablement introduites. Le mirage est une inspection visuelle réalisée par l'homme, on parle de mirage manuel. La table de mirage est équipée d'un écran blanc et d'un écran noir.

Les ampoules lavées n'ont pas été scellées après remplissage avec de l'eau purifiée au laboratoire de contrôle, comme spécifié dans le protocole de qualification, car le système de scellage n'était plus fonctionnel. Il a donc été décidé de boucher les ampoules avec du parafilm et de vérifier l'absence de contaminants sur celui-ci après le mirage de l'ampoule. Cet écart au protocole a fait l'objet d'une déviation et a permis d'analyser que ce changement n'avait pas d'impact sur le test car la vérification du parafilm permettait d'apporter la preuve de l'absence de contaminant sur celui-ci.

Durant le mirage des ampoules, quelques particules de fibres ont été observées dans deux ampoules, une qui contenait initialement du carton et une deuxième par une fibre de charlotte. Ces résultats observés n'étaient pas conformes aux critères d'acceptation, ce test d'élimination des particules visibles était non conforme.

Selon l'annexe 15 des BPF : « Les résultats qui ne satisfont pas aux critères d'acceptation préalablement définis doivent être enregistrés comme une déviation et faire l'objet d'investigation complète conformément aux procédures. Toute répercussion sur la validation doit être argumentée dans le rapport. » ^[2]

Une déviation a donc été émise et a permis d'investiguer (selon la méthode des 5M) sur la provenance de ces fibres.

- Milieu : la laveuse est située dans une Zone à Atmosphère Contrôlée. La qualification de la ZAC précédant la qualification de la laveuse datait du mois d'août 2020 et était conforme. La ZAC de la laveuse n'était pas remise en cause.

➔ La cause « Milieu » n'a pas été retenue.

- Matière : l'eau purifiée pour le lavage des ampoules était conforme (un des pré requis du protocole était de vérifier la qualité de l'eau purifiée, les résultats étaient conformes). Les contaminants fabriqués pour la qualification ont été fabriqués selon les critères du protocole (selon un type et une taille définie).

➔ La cause « Matière » n'a pas été retenue.

- Méthode : le mode de contamination et l'identification des ampoules ont bien été respectés conformément au protocole (vérification de la présence d'un contaminant avant de mettre en place les ampoules dans la laveuse). Les ampoules ont été remplies d'eau par le laboratoire de contrôle en sortie laveuse (remplissage manuel donc risque potentiel de contamination des échantillons) au laboratoire de contrôle qui est une zone non classée (risque potentiel de contamination des ampoules par le milieu extérieur). Les ampoules ont été bouchées avec du parafilm car le système de scellage n'était plus fonctionnel (risque d'apport en particules au sein des ampoules).

➔ La cause « Méthode » a été retenue.

- Main d'œuvre : le personnel a été formé au poste de travail et au protocole.

➔ La cause « Main d'œuvre » n'a pas été retenue.

- Matériel : les ampoules utilisées pour la qualification avaient le statut accepté et faisaient également l'objet d'un pré requis des tests de QO.

➔ La cause « Matériel » n'a pas été retenue.

Les fibres retrouvées dans les ampoules étaient très probablement des fibres provenant, soit du milieu extérieur lors du remplissage des ampoules, soit d'une source extérieure amenée lors de la manipulation des ampoules. Pour l'ampoule non conforme préalablement introduite par un morceau de charlotte, la fibre retrouvée ne correspondait pas à la taille et à la couleur (charlotte de couleur bleue) des fibres des défauts fabriqués.

Il a été décidé d'accepter ce test suite aux conclusions de l'investigation. Les fibres retrouvées n'étaient pas les fibres introduites mais apportées lors du processus de qualification. Les fibres de charlotte préparées de tailles définies n'ont pas été retrouvées dans les ampoules.

Après investigation, le test d'élimination des particules visibles était conforme car la laveuse a bien éliminé les différents contaminants particulaires visibles. Il n'y a donc pas de remise en cause de la performance de la laveuse à éliminer les contaminants particulaires visibles définis dans le protocole de qualification.

Test QO-5 – Réduction des contaminants particulaires non visibles	<p>L'objectif de ce test était de vérifier que le lavage des ampoules permet de réduire les éventuels contaminants particulaires non visibles.</p> <p>Ce test a été exécuté sur les formats 2, 5, 10 et 20 ml et selon les 2 conditions de paramètres :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Cas n°1</u> : Pression min / Température min / Cadence max - <u>Cas n°2</u> : Pression max / Température max / Cadence min <p>Différents groupes d'ampoules ont été prélevés avant lavage puis après lavage en fonction du format testé afin de pouvoir réaliser le comptage particulaire.</p>
--	--

Les résultats du comptage particulaire obtenus pour chacun des formats d'ampoules étaient les suivants :

		Ampoules non lavées (particules/récipient)		Cas n°1 (particules/récipient)		Cas n°2 (particules/récipient)	
Format	Taille particules	≥ 10 µm	≥ 25 µm	≥ 10 µm	≥ 25 µm	≥ 10 µm	≥ 25 µm
2 ml	Résultats (moyenne)	194	2	150	1	117	1
5 ml	Résultats (moyenne)	14	1	5	0	16	1
10 ml	Résultats (moyenne)	22	1	9	0	11	0
20 ml	Résultats (moyenne)	257	1	183	17	111	4

Tabl.10. Résultats du comptage particulaire pour les différents formats d'ampoules.

Toutes les ampoules ayant subi les différents cycles de lavage ne contenaient pas plus de :

- 6000 particules par récipient pour les particules de taille $\geq 10 \mu\text{m}$
- 600 particules par récipient pour les particules de taille $\geq 25 \mu\text{m}$

On remarque que les valeurs obtenues pour ce test sur les ampoules lavées et non lavées sont très faibles par rapport aux normes, ce qui signifie que les ampoules sont très peu contaminées initialement et que le processus de lavage permet de réduire le nombre de particules.

Tous les résultats observés étaient conformes aux critères d'acceptation, ce test était conforme.

Conclusion générale des tests de qualification opérationnelle

Au vu des résultats conformes aux critères d'acceptation définis dans le protocole de qualification de la laveuse des ampoules en verre, la qualification opérationnelle était conforme. L'équipement est conforme aux spécifications demandées et fonctionnent de manière efficace et reproductible sur toute la gamme d'exploitation.

En se basant sur les résultats obtenus durant cette qualification opérationnelle, la laveuse des ampoules en verre est considérée :

☒ **CONFORME**

☐ **NON CONFORME**

Dès lors que la qualification opérationnelle a été statuée conforme, la qualification de performance a pu démarrer.

B. La qualification de performance

1. Déroulement de la qualification de performance

L'objectif de la qualification de performance est de vérifier que la laveuse fonctionne de manière efficace et reproductible sur des lots industriels pour produire un médicament de qualité désirée.

Dans le cadre de cette qualification de performance, il a été décidé de suivre les 3 premiers lots de chaque catégorie de paramètres de la laveuse RQU (*cf. tableau 3*), en tenant compte des formats extrêmes, qui sont le 1 ml et le 20 ml :

- En ce qui concerne le paramétrage du groupe 10ml/20ml : la QP a été réalisée sur les 3 premiers lots industriels du plus grand format d'ampoules, le format 20 ml.
- En ce qui concerne le paramétrage du groupe 5 ml : la QP a été réalisée sur les 3 premiers lots industriels d'ampoules 5 ml.
- En ce qui concerne le paramétrage du groupe 1ml/2ml : le format 1 ml est le plus petit format. Sachant que très peu de lots d'ampoules de 1ml sont fabriqués, il a donc été décidé de suivre en QP le premier lot d'ampoules 1ml et les deux premiers lots d'ampoules 2ml.

La qualification de performance a donc été déroulée sur les trois premiers lots industriels d'ampoules 5 et 20 ml, sur le premier lot d'ampoules 1 ml et sur les deux premiers lots d'ampoules 2 ml selon le planning de production et n'a débuté qu'une fois la qualification opérationnelle réalisée et conforme.

Les tests réalisés lors de ces différentes étapes de QP ont été les suivants :

- Vérifier que tous les instruments de mesure utilisés sont conformes uniquement si une vérification métrologique a été faite après la qualification opérationnelle ;
- Vérifier que les ampoules à la sortie de la laveuse sont conformes aux spécifications à l'aide de :
 - Contrôle des prélèvements et suivi des paramètres de production ;
 - Contrôle de la limpidité ;
 - Contrôle du comptage particulaire.

Le contrôle des prélèvements et le suivi des paramètres de production permettent de vérifier que les prélèvements ont bien été réalisés et que les paramètres de production sont conformes et stables en début, milieu et fin de lot et en cas d'arrêt en cours de production supérieur à 30 minutes.

Le contrôle de la limpidité est réalisé pour vérifier que la solution est exempte de particules visibles à l'œil nu (*selon la Pharmacopée Européenne (2.2.1)*).

Le contrôle du comptage particulaire a pour but d'évaluer le niveau de contamination des ampoules en particules non visibles à l'œil nu.

Selon la Pharmacopée Européenne (2.9.19) : « la préparation satisfait à l'essai si le nombre moyen de particules présentes dans les unités examinées n'est pas supérieur à 6000 par récipient pour les particules de taille supérieure ou égale à 10 µm et à 600 par récipient pour les particules de taille supérieure ou égale à 25 µm. »^[19]

Pour réaliser ces contrôles, des ampoules ont été prélevées en sortie de laveuse en début, milieu et fin de lot de façon à avoir un échantillon représentatif du lot.

Dans le but de compléter ces résultats, il a été décidé de réaliser un contrôle statistique à titre indicatif afin de connaître la contamination potentielle des lots en défauts.

Pour réaliser ce contrôle statistique, des ampoules ont été prélevées durant toute la production du lot en sortie de la ligne de remplissage des ampoules en verre, puis mirées sur table de mirage avec écrans blanc et noir. Les prélèvements n'ont pas pu être réalisés en sortie de laveuse puisqu'il est nécessaire que les ampoules soient scellées afin de pouvoir être mirées.

2. Contrôle statistique

a. Défauts et NQA

Les catégories de défauts pour les ampoules en verre lavées par la laveuse Bosch ont été répertoriées selon trois catégories :

- Présence de particules de verre et particules non standards (particules métalliques) ;
- Présence de particules visibles à l'œil nu autres que le verre : fibres (charlottes), gants, plastique, carton ;
- Présence de fissures sur les ampoules : une fissure est visible sur l'ampoule, avec une potentielle remise en cause de son intégrité.

La liste de ces défauts potentiels a été construite sur la base des défauts historiques observés en cours de production.

Pour la réalisation de ce contrôle statistique (qui reste à titre indicatif), il a été décidé, pour chaque défaut, d'attribuer le même Niveau de Qualité Acceptable (NQA) que le fournisseur d'ampoules, appliqués pour la production des ampoules en verre.^[16]

Défaut	Particules de verre et particules non standards (particules métalliques)	Présence particules autres	Ampoules fissurées
NQA	2,5	4,0	0,4

Tabl. 11. NQA des défauts de la laveuse ampoules.

b. Plan d'échantillonnage

Après avoir défini les NQA des ampoules, il a été nécessaire de déterminer la taille de l'échantillon à prélever.

Pour réaliser cela, la norme ISO 2859-1 a été un support qui spécifie un système d'échantillonnage pour acceptation pour les contrôles par attributs (classé conforme ou non conforme par rapport à une exigence spécifiée). Elle est indexée d'après le niveau de qualité acceptable (NQA).

Le niveau de contrôle choisi était de type I, selon un plan d'échantillonnage simple en contrôle normal. Il s'agit du niveau d'inspection le moins stricte, compte tenu de l'Analyse Des Risques (AMDEC) réalisée qui permet de justifier ce choix de niveau d'inspection.

Suivant la taille du lot industriel et le niveau de contrôle considéré, la norme ISO 2859-1 attribue une lettre code d'effectif d'échantillon (*cf. annexe 4*) et en fonction de cette lettre, est déterminée la taille de l'échantillon (*cf. annexe 5*).

Dans notre étude, les quantités d'ampoules à prélever étaient les suivantes :

Taille de lot	Lettre-code d'effectif d'échantillon	NQA	Défauts	Quantité d'ampoules à prélever
10.001 à 35.000	K	2,5	Particules (verre et métalliques)	125
		4,0	Présence particules autres	125
		0,4	Ampoules fissurées	125
35.001 à 150.000	L	2,5	Particules (verre et métalliques)	200
		4,0	Présence particules autres	200
		0,4	Ampoules fissurées	200
150.001 à 500.000	M	2,5	Particules (verre et métalliques)	315
		4,0	Présence particules autres	315
		0,4	Ampoules fissurées	315

Tabl. 12. Nombre d'ampoules à prélever en fonction de la taille du lot.

Ensuite, le nombre maximum admissible pour chaque défaut a été déterminé en fonction de la taille de l'échantillon et du NQA des défauts (*cf. annexe 5*).

En fonction des plans d'échantillonnage cités précédemment, les nombres maximum admissibles de défauts étaient les suivants :

		Nombre maximum admissible de défauts		
En nombre d'ampoules		Particules de verre et métalliques	Particules autres	Ampoules fissurées
Taille du lot	10 0001 à 35 000	7	10	1
	35 001 à 150 000	10	14	2
	150 001 à 500 000	14	21	3

Tabl. 13. Nombre de défauts admissibles.

c. Procédure de prélèvement

Les prélèvements réalisés après le scellage des ampoules ont été répartis harmonieusement sur l'ensemble du lot en déterminant au préalable une fréquence de prélèvement pour couvrir l'intégralité de la production.

Les 12 premières ampoules et les 12 dernières ampoules du lot devaient faire partie des prélèvements (ou les 10 premières et 10 dernières ampoules du lot pour le format 20 ml).

Ensuite, les ampoules prélevées ont été contrôlées une par une. Les contrôles ont été réalisés visuellement sur table de mirage avec écrans blanc et noir par des personnes formées et habilitées au mirage visuel.

Les défauts retrouvés ont été comptabilisés et comparés au nombre maximum admissible de défauts.

3. Résultats

Aucune déviation ou anomalie n'a été rencontrée durant la qualification de performance des lots des formats 1, 2, 5 et 20 ml.

- Contrôle des prélèvements et suivi des paramètres de production : tous les prélèvements ont été réalisés et tous les paramètres étaient conformes au cours du lot.
- Contrôle de la limpidité : tous les résultats étaient conformes. Après lavage, les ampoules étaient exemptes de particules visibles à l'œil nu.
- Contrôle du comptage particulaire : tous les résultats étaient conformes. Le lavage des ampoules a réduit le taux de particules non visibles à l'œil nu.
- Contrôle statistique : les ampoules mirées n'ont relevé aucun défaut pour chacun des formats suivis.

En se basant sur les résultats d'analyses obtenus durant cette qualification de performance, la laveuse ampoules RQU 2120 de marque BOSCH est considérée qualifiée conformément aux critères d'acceptation définis préalablement dans le protocole de qualification.

CONCLUSION

Afin d'apporter la preuve que les produits de santé fabriqués sont conformes et de qualité, le processus de qualification a été mis en place au sein des industries pharmaceutiques. La qualification des équipements est un prérequis majeur pour valider les procédés et permet de maîtriser les risques liés à l'utilisation d'un équipement. L'enjeu est donc conséquent et il est impératif, pour les industries pharmaceutiques, de garantir ces pratiques de qualification.

Dans le but d'assurer la qualité et la sécurité pharmaceutique, un projet a été organisé autour de la qualification d'une laveuse d'ampoules en verre au sein du service fabrication des laboratoires CDM Lavoisier. Le projet de requalification de cet équipement a été élaboré dans le but de vérifier la validité de l'équipement depuis la dernière qualification. Il consiste à définir les tests de qualification appropriés afin de vérifier le maintien de l'état qualifié de l'équipement.

Pour mener à bien ce projet, une analyse de risques AMDEC a été réalisée en collaboration avec l'ensemble des acteurs afin de connaître les différentes fonctionnalités de l'équipement et d'en déduire ses potentielles défaillances pouvant engendrer des non-conformités ainsi que les tests de qualification à réaliser.

Cette thèse d'exercice décrit la méthodologie à adopter lors de processus de qualification et son application lors de la qualification d'une laveuse d'ampoules en verre.

Ce projet a été déployé avec succès au service fabrication et a permis d'élargir les plages de réglages de fonctionnement de la laveuse pour les trois paramètres suivants : la pression, la cadence et la température du bain.

La rédaction de cette thèse et mon activité au sein des laboratoires CDM Lavoisier m'ont permis de comprendre la démarche proactive de la qualification. Cette démarche de qualification s'inscrit dans un processus global allant de la conception de l'équipement jusqu'à son utilisation en routine et s'appuie également sur la communication qui est la clé de la réussite d'un tel projet.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Haleem M., Salem Y., Fatahallah A., Abdelfattah E., Quality in the pharmaceutical industry, *Saudi Pharmaceutical Journal*, **2015**, 23(5), 463-469.
- [2] <http://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/20/2019-guide-bpf-mai-2019-3.pdf>, *Annexe 15 des BPF "Qualification and Validation"*, dernière consultation février 2021.
- [3] Le Vacon F., Equipment qualification, *Transfus Clin Biol*, **2005**, 12(2), 200-4.
- [4] Bedson P., Sargent M., The development and application of guidance on equipment qualification of analytical instruments, *Accreditation and Quality Assurance*, **1996**, 1, 265-274.
- [5] Emaile C., Qualification d'une ligne de conditionnement, *Masters thesis*, **2003**, 145-146.
- [6] Meyrieux C., Garcia R., Pourel N., Mège A., Bodez V., Analyse des risques a priori du processus de prise en charge des patients en radiothérapie : exemple d'utilisation de la méthode AMDEC, *Cancer/radiothérapie*, **2012**, 16(7), 613-618.
- [7] Boule M., Lachapelle S., Collin-Lévesque L., Demers E., Nguyen C., Lebel D., Bonnabry JF., Approche commentée par étape pour réaliser une AMDEC dans le cadre du circuit du médicament, *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien*, **2018**, 54(4), 315-324.
- [8] Rabaud L., Application de l'ICH Q9 Quality Risk Management au risque de contamination croisée des articles de conditionnement imprimés sur un site de façonnage pharmaceutique (conception et mise en place d'un système de réconciliation des articles de conditionnement imprimés), *Masters thesis*, **2008**, 132-134.
- [9] Picarillo AP., Introduction to quality improvement tools for the clinician, *Epub*, **2018**, 38(7), 929-935.
- [10] Lira LH., Hirai F., Oliveira M., Portellinha W., Nakano E., Use of the Ishikawa diagram in a case-control analysis to assess the causes of a diffuse lamellar keratitis outbreak, *Arq Bras Oftalmol*, **2017**, 80(5), 281-284.
- [11] Liliana L., A new model of Ishikawa diagram for quality assessment, *IOP Conference Series : Materials Science and Engineering*, **2016**.
- [12] <http://www.lavoisier.com/> dernière consultation octobre 2020.
- [13] Bosch, *Manuel d'instructions pour la machine de nettoyage RQU 2120*, **1996**.
- [14] Wagner C., Le verre à usage pharmaceutique, *Glass Surface Technology*, **2014**.

[15] Pothet JP., Aide-mémoire - Les matériaux d'emballage, *DUNOD*, **2008**. 978-2-10-053685-6.

[16] Schott, *Manuel d'instructions des ampoules*, **2004**.

[17] Pharmacopée européenne, *Monographie "Eau pour préparations injectables"*, **2019**, 2, 2059-2062.

[18] Bandet R., Barbier C., Bonsergent G., Cajet S., Duclos S., Lemaire P., Levacher E., Marix J., Plantamura J., Simpère A., Sohier D., Qualification et validation du procédé de nettoyage sur les laveurs-sécheurs de verrerie dans les laboratoires de l'industrie pharmaceutique et cosmétique, *STP Pharma Pratiques*, **2013**, 23, 6.

[19] Pharmacopée européenne, *Monographie « Contamination particulière : particules non visibles »*, **2019**, 2, 390-394.

ANNEXES

ANNEXE 1 : AMDEC pour la qualification de la laveuse d'ampoules en verre

Etape du processus	Mode de défaillance	Causes de la défaillance	Effet de la défaillance	Contrôles actuels empêchant la cause ou détectant la défaillance	G	F	D	Indice de criticité IC
Alimentation des ampoules sur la trémie d'alimentation	Particules apportées par les opérateurs lors de la manipulation des ampoules (gants, charlottes)	Mauvaise manipulation des ampoules	Contamination des ampoules en entrée de laveuse	Contrôles visuels des opérateurs + bain à ultrasons + nettoyage intérieur des ampoules + séchage air comprimé + mirage des ampoules sur PF	3	1	1	3
	Particules apportées lors de la palettisation des ampoules (plastique, carton)	Mauvaise manipulation des ampoules	Contamination des ampoules en entrée de laveuse	Contrôles visuels des opérateurs + bain à ultrasons + nettoyage intérieur des ampoules + séchage air comprimé + mirage des ampoules sur PF	3	1	1	3
	Particules apportées par des incidents/événements sur les ampoules (casse verre, frottements...)	Frottements des ampoules entre elles	Contamination des ampoules en entrée de laveuse: présence de verre, col des ampoules ébréché	Contrôles visuels des opérateurs + bain à ultrasons + nettoyage intérieur des ampoules + séchage air comprimé + mirage des ampoules sur PF	3	2	1	6
Montée dans la roue des ampoules	Casse au niveau du col des ampoules	Réglage pression sur poussoirs trop forte	Risque de morceaux de verre dans les ampoules	Contrôles visuels des opérateurs + nettoyage intérieur des ampoules + séchage air comprimé + mirage des ampoules sur PF	3	2	1	6
Lavage des ampoules	Particules apportées par le système de lavage	Mauvais réglage, centrage des aiguilles ou aiguilles inadaptées	Particules métalliques retrouvées à l'intérieur des ampoules	Filtration à 0,05 µm sur l'arrivée EPU + contrôles visuels des opérateurs (laveuse et remplisseuse) + mirage des ampoules sur PF	3	1	1	3
	Particules non visibles apportées par l'eau purifiée lors du lavage	Eau purifiée contaminée	Contamination chimique et/ou microbiologique des ampoules	Suivi de la qualité de l'eau purifiée + vidange tous les soirs après production + contrôle sur PF (microbio et comptage particulaire)	3	1	2	6
	Puissance des jets faibles des aiguilles de lavage	Bouchage des buses	Risque de lavage non-conforme des ampoules	Vérification manomètres 1 fois au début/2 fois au milieu/1 fois en fin de lot + arrêt automatique de la laveuse en cas de pression basse + contrôles visuels des aiguilles de lavage par les opérateurs de la puissance des jets + métrologie annuel des manomètres	3	1	2	6
	Pressions trop élevées	Mauvais réglage des manomètres	Ampoules fissurées	Contrôle manomètres début/milieu/fin de lot + respect des normes indiquées dans le dossier de lot + métrologie annuel des manomètres + Détection HVLD	3	2	1	6
Sortie laveuse	Particules apportées par des incidents/événements sur les ampoules (casse verre, frottements...) lors de la descente des ampoules sur le tapis vers le tunnel de dépyrogénéation	Frottements des ampoules entre elles / aiguilles tordues / air éjection trop forte / décentrage du râteau	Contamination des ampoules en sortie de laveuse : présence de verre, col des ampoules ébréché	Contrôles visuels des opérateurs sortie laveuse et avant remplissage + détection par des cellules du tassement trop important des ampoules + mirage des ampoules sur PF + redressage aiguilles + vérification des rampes + vérification réglage râteau et air éjection	3	2	1	6

ANNEXE 2 : INTERPRETATION DES RESULTATS ET ACTIONS CORRECTIVES ENVISAGEES

	Essais réalisés	Résultats attendus	Non-conformités pouvant être observées	Actions correctives envisagées
Pré-réquis	Vérifier par un contrôle visuel que toutes les aiguilles de lavage ne sont pas bouchées.	Les buses alimentant les aiguilles de lavage ne sont pas bouchées.	Une buse alimentant l'aiguille de lavage est bouchée.	Débouchage de la buse alimentant l'aiguille. Changement de la buse : intervention maintenance.
	Vérifier par un contrôle visuel que toutes les aiguilles de lavage ne sont pas tordues.	Les aiguilles de lavage ne sont pas tordues.	Une aiguille de lavage est tordue.	Changement de l'aiguille : intervention maintenance.
	Vérifier par un contrôle visuel que toutes les aiguilles de lavage ne sont pas desserties.	Les aiguilles de lavage ne sont pas desserties.	Une aiguille de lavage est dessertie.	Changement de l'aiguille : intervention maintenance.
	Vérifier par la maintenance la conformité du montage du format à chaque changement de format.	Le montage du format est conforme.	Le montage du format n'est pas conforme.	Changement de format réalisé par la maintenance

	Essais réalisés	Résultats attendus	Non-conformités pouvant être observées	Actions correctives envisagées
Pré-requis	Vérifier que les instruments de mesure définis selon le plan de métrologie sont vérifiés et que leur statut métrologique est valide et conforme lors de la QO.	Les instruments de mesure sont conformes et valides lors de la QO.	Un des instruments n'est pas conforme et/ou plus valide lors de la QO.	Réalisation de la métrologie sur l'instrument de mesure. Changement de l'instrument de mesure. Correction sur la mesure de l'instrument.
	Vérifier que la fréquence de maintenance préventive de l'équipement est respectée.	La fréquence de maintenance préventive de l'équipement est respectée.	La fréquence de maintenance préventive de l'équipement n'est pas respectée. Les PMP sont réalisés en retard ou non réalisés.	Meilleur suivi du planning de maintenance préventive. Vérification par le responsable maintenance des tâches de maintenance préventive. Suivi régulier de l'état d'avancement. Création d'alertes lors des retards. Réalisation du PMP en retard.

	Essais réalisés	Résultats attendus	Non-conformités pouvant être observées	Actions correctives envisagées
Pré-requis	Vérifier que la laveuse est en état de fonctionner (les tâches à réaliser au démarrage ont été effectuées).	La laveuse est en état de fonctionner.	La laveuse n'est pas en état de fonctionner. Certaines tâches n'ont pas été réalisées au démarrage.	Réaliser une check-list des tâches à effectuer avant démarrage de la laveuse.
	Vérifier que la fréquence de remplacement des filtres est respectée.	La fréquence de remplacement des filtres est respectée.	La fréquence de remplacement des filtres n'est pas respectée.	Améliorer le pilotage du planning de changements des filtres. Remplacer les filtres si besoin.

	Essais réalisés	Résultats attendus	Non-conformités pouvant être observées	Actions correctives envisagées
Pré-requis	Vérifier que les ampoules après réception ont été contrôlées par le service Contrôlé Qualité avec la présence de l'étiquette verte « statut accepté ».	Les contrôles des ampoules après réception sont conformes et comportent une étiquette verte « statut accepté ».	Les contrôles des ampoules après réception sont non conformes et comportent une étiquette rouge « statut non accepté ».	Recontrôle des ampoules. Réclamation fournisseur. Utilisation d'un autre lot d'ampoules en statut conforme.

	Essais réalisés	Résultats attendus	Non-conformités pouvant être observées	Actions correctives envisagées
Vérification de la qualité de l'eau d'alimentation	Vérifier la qualité de l'eau d'alimentation arrivant à la laveuse ampoule.	L'eau d'alimentation doit répondre aux critères de la pharmacopée européenne en vigueur pour la monographie de l'EPPI.	Une analyse au niveau du point de prélèvement est non conforme.	Application de la procédure de gestion des résultats hors spécification et investigation 5M afin de déterminer la cause racine et de la corriger. S'assurer de l'absence d'alerte lors du monitoring de la boucle d'eau, que la fréquence de décontamination de la boucle d'eau est respectée, que l'intégrité du filtre installé sur l'arrivée d'eau est démontrée.
Test à la Riboflavine	Démontrer que les buses de lavage aspergent la totalité de la surface interne des ampoules en vérifiant l'absence de traces visibles à l'œil nu de Riboflavine grâce à l'action des ultrasons et du lavage à l'eau.	Absence totale de Riboflavine.	Présence de Riboflavine.	Vérification de la méthode de préparation de la Riboflavine. Paramètres de lavage à optimiser.

	Essais réalisés	Résultats attendus	Non-conformités pouvant être observées	Actions correctives envisagées
Vérification de l'homogénéité de fonctionnement des 12 buses	Démontrer que les buses aspergeant les ampoules par l'intermédiaire des 12 aiguilles fonctionnent de manière équivalente par la mesure de la conductivité après lavage.	La conductivité après lavage doit être homogène sur toutes les ampoules. Les eaux de rinçage obtenues après lavage ont une conductivité $\leq 2,0$ $\mu\text{S/cm}$ à 20°C.	La conductivité obtenue des eaux de rinçage contenues dans les ampoules après lavage est $> 2,0$ $\mu\text{S/cm}$ à 20°C.	Application de la procédure de gestion des résultats hors spécification et investigation 5M afin de déterminer la cause racine et de la corriger. S'assurer de l'absence d'alerte lors du monitoring de la boucle d'eau, que la fréquence de décontamination de la boucle d'eau est respectée, que l'intégrité du filtre installé sur l'arrivée d'eau est démontrée.
Vérification de l'élimination des particules visibles	Vérifier que le lavage des ampoules permet d'évacuer les éventuels contaminants particuliers visibles (verre, plastique, carton, gant, charlotte et morceaux d'aiguille).	Il ne doit rester aucun contaminant dans les ampoules lavées.	Présence de contaminants particuliers visibles dans les ampoules.	Investigation 5M. Paramètres de lavage à optimiser.

	Essais réalisés	Résultats attendus	Non-conformités pouvant être observées	Actions correctives envisagées
Vérification de la réduction des contaminants particuliers non visibles	Vérifier que le lavage des ampoules permet d'évacuer les éventuels contaminants particuliers non visibles.	Dans les ampoules lavées, il ne doit rester pas plus de : ≤ 6000 particules par récipient pour les particules de taille $\geq 10 \mu\text{m}$ ≤ 600 particules par récipient pour les particules de taille $\geq 25 \mu\text{m}$	Présence de contaminants particuliers non visibles supérieurs aux normes.	Application de la procédure de gestion des résultats hors spécification et investigation 5M afin de déterminer la cause racine et de la corriger. S'assurer de l'absence d'alerte lors du monitoring de la boucle d'eau, que la fréquence de décontamination de la boucle d'eau est respectée, que l'intégrité du filtre installé sur l'arrivée d'eau est démontrée.

ANNEXE 3 : Planning de qualification opérationnelle

Lundi	Mardi	Mercredi	Jeudi
Pré requis	Pré requis CQ + Test à la Riboflavine (8h)	Formats 2 et 5 ml (11h)	Pré requis CQ + formats 10 et 20 ml (11h)
Réalisation gamme Riboflavine (CQ)	Installation format 20 ml (30 min) + réglages paramètres	Réglages paramètres (10 min)	Réglages paramètres (10 min)
Protocole approuvé	Cas 1	Test élimination des particules non visibles Blanc + CAS 1 (1h)	Test conductivité Blanc + CAS 1 (30 min)
Disponibilité des énergies	Vidange machine + réglages paramètres (20 min)	Test élimination des particules visibles CAS 1 (1h)	Test élimination des particules non visibles Blanc + CAS 1 (1h)
Formation des intervenants	Cas 2	Vidange machine + réglages paramètres (20 min)	Test élimination des particules visibles CAS 1 (1h)
Aiguilles non bouchées, non tordues, non desserties	Installation format 5 ml (30 min)	Test élimination des particules non visibles CAS 2 (1h)	Vidange machine + réglages paramètres (20 min)
Conformité du montage du format	Cas 2	Test élimination des particules visibles CAS 2 (1h)	Test conductivité CAS 2 (30 min)
Instruments valides	Vidange machine + réglages paramètres (20 min)	Vidange machine (15 min) + installation format 5 ml (30 min)	Test élimination des particules non visibles CAS 2 (1h)
Fréquence PMP respectée	Cas 1	Réglages paramètres (10 min)	Test élimination des particules visibles CAS 2 (1h)
Statut propre de la laveuse	Installation format 10 ml (30 min)	Test élimination des particules non visibles Blanc + CAS 1 (1h)	Vidange machine (15 min) + installation format 20 ml (30 min)
Laveuse en état de fonctionner	Cas 1	Test élimination des particules visibles CAS 1 (1h)	Réglages paramètres (10 min)
Fréquence remplacement filtres respectée	Vidange machine + réglages paramètres (20 min)	Vidange machine + réglages paramètres (20 min)	Test élimination des particules non visibles Blanc + CAS 1 (1h)
Qualité eau purifiée	Cas 2	Test élimination des particules non visibles CAS 2 (1h)	Test élimination des particules visibles CAS 1 (1h)
	Installation format 2 ml (30 min)	Test élimination des particules visibles CAS 2 (1h)	Vidange machine + réglages paramètres (20 min)
	Cas 2	Vidange machine (15 min) + installation format 10 ml (30 min)	Test élimination des particules non visibles CAS 2 (1h)
	Vidange machine + réglages paramètres (20 min)		Test élimination des particules visibles CAS 2 (1h)
	Cas 1		Vidange machine (15 min)
	Post requis : 2 remplissages de la laveuse et 2 vidanges successives puis faire tourner 2 fois 15 min la laveuse à vide		

ANNEXE 4 : Tableau attribuant une lettre-code d'effectif d'échantillon selon la norme ISO 2859-1

Effectif du lot	Niveaux de contrôle spéciaux				Niveaux de contrôle généraux		
	S-1	S-2	S-3	S-4	I	II	III
2 à 8	A	A	A	A	A	A	B
9 à 15	A	A	A	A	A	B	C
16 à 25	A	A	B	B	B	C	D
26 à 50	A	B	B	C	C	D	E
51 à 90	B	B	C	C	C	E	F
91 à 150	B	B	C	D	D	F	G
151 à 280	B	C	D	E	E	G	H
281 à 500	B	C	D	E	F	H	J
501 à 1 200	C	C	E	F	G	J	K
1 201 à 3 200	C	D	E	G	H	K	L
3 201 à 10 000	C	D	F	G	J	L	M
10 001 à 35 000	C	D	F	H	K	M	N
35 001 à 150 000	D	E	G	J	L	N	P
150 001 à 500 000	D	E	G	J	M	P	Q
500 001 et au-dessus	D	E	H	K	N	Q	R

ANNEXE 5 : Plan d'échantillonnage

Tableau 2-A — Plans d'échantillonnage simple en contrôle normal (Tableau général)

Lettre-code d'effectif d'échantillon	Effectif de l'échantillon	Niveau de qualité acceptable (NQA), pourcentage d'individus non conformes et non-conformités par 100 individus (contrôle normal)																											
		0,010	0,015	0,025	0,040	0,065	0,10	0,15	0,25	0,40	0,65	1,0	1,5	2,5	4,0	6,5	10	15	25	40	65	100	150	250	400	650	1 000		
		Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	
A	2	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↓	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	30 31		
B	3	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↑	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	30 31	44 45		
C	5	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↑	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	30 31	44 45	↑		
D	8	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↑	↓	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	30 31	44 45	↑	↑		
E	13	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↑	↓	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	30 31	44 45	↑	↑	↑		
F	20	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↑	↓	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	↑	↑	↑	↑	↑	↑		
G	32	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↑	↓	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑		
H	50	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↑	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑		
J	80	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↑	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑		
K	125	↓	↓	↓	↓	0 1	↑	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑		
L	200	↓	↓	↓	0 1	↑	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑		
M	315	↓	↓	↓	0 1	↑	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑		
N	500	↓	↓	0 1	↑	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑		
P	800	↓	0 1	↑	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑		
Q	1 250	0 1	↑	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑		
R	2 000	↑	↑	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑		

↓ = Utiliser le premier plan d'échantillonnage figurant sous la flèche. Si l'effectif de l'échantillon est égal ou supérieur à l'effectif du lot, effectuer un contrôle à 100 %.

↑ = Utiliser le premier plan d'échantillonnage figurant au-dessus de la flèche.

Ac = Critère d'acceptation


Re = Critère de rejet

ENGAGEMENT DE NON-PLAGIAT

Je soussignée MELOT Mathilde,

Déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature : 

SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : **21201554**

N° Thèse : **18**

Nom et Prénom : **MELOT MATHILDE**

Sujet : **La stratégie mise en place pour la qualification d'une laveuse d'ampoules en verre au sein du service fabrication des laboratoires CDM Lavoisier**

Tours, le : **16/04/2021**

Le(s) Directeur(s) de Thèse :

Nargame JAVERZAC



Stephanie DAVID

S David

**Vu et Transmis :
Le Doyen**

[Signature]
Faculté de Pharmacie
Le Responsable Administratif

P. L'HUILLIER

TITRE DE LA THÈSE

La stratégie mise en place pour la qualification d'une laveuse d'ampoules en verre au sein du service fabrication des laboratoires CDM Lavoisier

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

La qualité a pris une importance considérable au sein de l'industrie pharmaceutique. La qualification fait partie du processus qualité permettant aux industries de s'assurer et d'apporter la preuve que les produits de santé fabriqués sont conformes et de qualité. La qualification d'équipements est réglementée et nécessite une succession d'étapes documentées et logiques.

Dans cette thèse, la stratégie pour la qualification d'un équipement de fabrication, une laveuse d'ampoules en verre, a été décrite. Deux outils qualité, le diagramme d'Ishikawa et la méthode AMDEC (Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et leur Criticité), ont été appliqués afin d'identifier les potentiels risques liés à l'équipement dans le but d'établir une qualification appropriée. Un travail pluridisciplinaire a été réalisé en accord avec les différents secteurs de l'industrie afin de réaliser ce projet. Une qualification opérationnelle et de performance ont été déroulées sur cet équipement, déjà installé depuis plusieurs années au sein de l'entreprise. Ces tests de qualification ont été menés et ont permis de conclure sur la conformité de la laveuse d'ampoules en verre sur les différents formats d'ampoules.

MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY

Qualité – Qualification – Equipements – Fabrication – Ampoules – Stérilisation– Injectable – AMDEC

JURY

Président : MME. Laurence DOUZIECH-EYROLLES, Pharmacien, Professeur Affaires Réglementaires et Management de la Qualité, UFR Sciences Pharmaceutiques – TOURS

Membres :

- MME. Morgane JAVERZAC, Pharmacien, Assurance Qualité - Laboratoires CDM Lavoisier – LA CHAUSSEE SAINT VICTOR (Directrice de Thèse Industriel)
- MME. Stéphanie DAVID, Pharmacien, Professeur de pharmacie galénique, UFR Sciences Pharmaceutiques – TOURS (Directrice de Thèse Universitaire)