

**ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS
UNIVERSITÉ DE TOURS**

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2021

Thèse n°58

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

Par Charlotte WEICHERDING

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 06 JUILLET 2021

**MISE EN PLACE ET EVOLUTION DE LA SURVEILLANCE
PARTICULAIRE DANS UNE ZONE A ATMOSPHERE CONTROLEE ET
APPLICATION AU REMPLISSAGE ASEPTIQUE D'UN INJECTABLE SOUS
FORME DE POUDRE.**

JURY

Président :

Pr. HERVE AUBERT Katel, enseignant chercheur à la faculté de Pharmacie de Tours.

Membres :

Pr. DOUZIECH EYROLLES Laurence enseignant à la faculté de Pharmacie de Tours.

Mme. AMELLAL Naoual responsable d'une unité de Production

Dr. BENNAOUME Walid responsable d'une unité de Production

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

ENSEIGNANTS

10 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
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
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
GIRAudeau	Bruno	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

GUILLOTEAU	Denis	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

35 MAITRES DE CONFÉRENCES

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BAKRI	Françoise	HYGIENE SANTE PUBLIQUE & TOXICOLOGIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE
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
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
LOUDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
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
VIERRON	Emilie	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

3 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
RESPAUD	Renaud	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE

1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT

VANIER	Antoine	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
--------	---------	-----------------------------

1 PRAG

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

2 CHARGÉS DE RECHERCHE

MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE

1 PHARMACIEN D'OFFICINE – PAST (Enseignant Associé)

JOYEUX	VINCENT	Filière Pharmacie
--------	---------	-------------------

2 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

1 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

HEREDIA-MARQUEZ	Arturo Vladimir	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
-----------------	-----------------	--



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres 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 : 06/07/2021

L'étudiant

M Charlotte Weicherding

Le Doyen de la Faculté

Professeure Véronique Maupoil

Remerciement

Aux membres de mon jury,

A Madame Katel HERVE AUBERT, de me faire l'honneur de présider ce jury et d'évaluer mon travail.

A Madame Laurence DOUZIECH EYROLLES, d'avoir accepté d'encadrer cette thèse. Je vous remercie du temps consacré à la relecture.

A Madame Naoual AMELLAL, pour tous les conseils et le soutien que tu m'as apportés que ce soit pour cette thèse ou lors de ma recherche de poste. Je te remercie sincèrement d'avoir accepté de m'encadrer pour ce travail, de ton implication et de ta disponibilité.

A Walid BENNAOUME, ce fut un plaisir de travailler avec toi, je sais maintenant que même si tu n'as pas de cheveux il faut porter une charlotte. Merci pour ta bonne humeur et d'avoir accepté de faire partie de ce jury.

A l'ensemble de l'équipe de MAF,

Sacha, Sarah, Mahfoud, Drissa, Stefan et toutes les autres personnes avec qui j'ai eu l'occasion de travailler, j'ai beaucoup appris à vos côtés, merci pour votre accueil et votre bienveillance.

A Charlène MOITIE, pour ton implication lors de mon alternance, tu m'as transmis ta rigueur et ta passion pour le stérile (et les particules ...).

A Sophie, j'ai eu beaucoup de chance de te rencontrer pendant cette alternance, merci pour tous les bons moments qu'on a partagés et tous les fous rires. J'espère qu'on aura l'occasion de travailler ensemble à nouveau !

A mes Parents, pour tout ce que vous m'avez inculqué et appris. Merci pour votre soutien, votre confiance et votre présence dans les moments de doute.

A Mon frère, tu as su m'embêter comme personne mais je sais que je peux compter sur toi. J'espère que notre complicité ne fera que grandir.

A toute ma famille et plus particulièrement mes grands-parents et mes tantes, Catherine et Isabelle, pour tout ce que vous m'avez transmis et les moments passés ensemble.

A mes amis,

A Maelys et Marie, on a démarré ensemble ces études et on ne s'est jamais quittés, je suis très touchée de vous avoir près de moi pendant cette dernière étape. Merci d'être toujours présentes et pour vos précieux conseils, je vous souhaite encore plein d'aventures ensemble.

A Lou, depuis qu'on s'est rencontrées on partage tout : TP, révision, Australie, master, surf ... Je sais que je peux compter sur toi en toutes circonstances. Merci pour notre belle complicité.

A Maude, merci pour ton soutien pendant toutes ces semaines de rédaction. J'espère partager encore plein de rire et d'appartement ensemble.

A Marion et Charlotte, pour notre belle amitié qui a commencé sur les bancs de la prépa ou de la faculté et qui se poursuit à Paris. Pour toutes nos après-midis studieuses pour avancer cette thèse. Et à tous les autres Armelle, Clémence, Constance, Sophie, Mathilde, Julie, Charles, Aymeric et Clotilde rencontrés que ce soit au collègue, au lycée, à la faculté, lors de soirées, je suis ravie d'avoir croisé vos chemins et qu'on continue de partager autant de bons moments ensemble !

Table des matières

Liste des tableaux.....	10
Liste des figures.....	11
Listes des abréviations	13
Introduction.....	14
Partie I. Fabrication de médicament injectable, maîtrise et surveillance particulière de l'environnement.....	15
1. La fabrication de médicaments injectables	15
1.1. Partie réglementaire	15
1.2. La voie parentérale	15
1.3. Définition d'un médicament injectable	16
1.4. La stérilité et les différentes méthodes de stérilisation	16
2. La contamination particulière	18
2.1. Les différents types de contamination	18
2.2. Les sources de particules	18
2.3. Les risques encourus.....	20
2.4. État des lieux de la présence de particules dans les préparations parentérales	20
3. Les moyens de maîtrise de la contamination particulière	21
3.1. L'environnement de fabrication	21
3.1.1 La conception des Zones à Atmosphère Contrôlée (ZAC)	21
3.1.2. Nettoyage et désinfection	24
3.2. Le personnel.....	24
3.2.1 L'hygiène.....	25
3.2.2 L'habillement	25
3.2.3 Comportement et formation	26
4. Monitoring et surveillance particulière.....	27
4.1. Les compteurs de particules	27
4.1.1 Le fonctionnement des compteurs de particules.....	27
4.1.2 Les exigences à respecter concernant le tuyau et les sondes.....	28
4.1.3 L'étalonnage des compteurs	29
4.2. La qualification d'une ZAC.....	30
4.2.1 Les tests de qualification	30
4.2.2. La classification de la ZAC, comptage particulière au repos et en activité.	30
4.3. Le système de surveillance des ZAC de routine.....	31
4.3.1 Le monitoring.....	31

4.3.2	Les seuils d'alerte et d'alarme	32
4.3.3	Tendance	32
Partie II. Application de la mise en place d'un plan de surveillance particulière à la répartition aseptique d'une poudre et les problématiques rencontrées.		34
1.	Mise en place de la surveillance particulière dans un atelier de production de poudres injectables.	34
1.1.	Description du process et des locaux	34
1.2.	Fonctionnement du système monitoring	36
1.3.	Analyse de risque : détermination des emplacements des points de prélèvements 37	
1.4.	Classification de la ZAC	42
1.5.	Choix des spécifications pour le monitoring particulière de routine	43
1.6.	Mise en place d'une conduite à tenir en cas de dépassement des seuils établis ...	44
1.7.	Fréquence du monitoring	46
1.8.	Exploitation des données du monitoring de routine	47
2.	Inspection des autorités compétentes et réponses apportées	48
2.1	Contexte	48
2.2	Actions immédiates mises en place.	48
2.2.1	Mise en place de seuil d'alerte	48
2.2.2	Mise au repos des compteurs Classe B	49
2.2.3	Mise en place d'un suivi de tendance	50
2.2.4	Rédaction d'une déviation à chaque dépassement de seuil	52
3.	Les limites identifiées de la surveillance en place et analyse des données recueillies .	52
3.1	Situation et analyse des données	52
3.2	L'origine des particules en classe B.	54
3.2.1	Étude sur la granulométrie du produit	54
3.2.2	Identification des activités génératrices de particules	54
3.2.3	Des essais avec et sans poudre	55
3.2.4	Prélèvements d'air pour identification des particules	56
3.3	Aéraulique de la ZAC	57
3.3.1	Qualification des ZAC	57
3.3.2	Essais des schémas aérauliques dans le bloc de répartition : SMOKE TEST	57
3.4	Conclusion sur les données recueillies	58
4.	Optimisation de la stratégie de surveillance particulière pour donner suite aux données recueillies et aux évolutions des exigences	59
4.1	Décision pour le compteur ambiance de la Classe B et aspect réglementaire.	59

4.2	Analyse de risque sur l'arrêt du monitoring en Classe B en cours de répartition ...	60
4.3	Mise en place de la notion de pic isolé	61
4.4	Monitoring pour les périodes hors production	62
4.5	Bilan sur la nouvelle stratégie	62
Conclusion		64
Bibliographie		65

Liste des tableaux

Tableau I Types de particules pouvant être retrouvés avec leurs sources potentielles dans un médicament injectable (7)	19
Tableau II Nombre maximal de particules autorisées par m ³ selon la taille des particules, l'état et la classe de la salle propre (17)	21
Tableau III Nombre maximal de particules autorisées par m ³ selon la taille des particules et la classe de la salle propre (6)	22
Tableau IV Exemple d'un tableau pour l'occurrence (19).....	37
Tableau V Exemple d'un tableau pour la sévérité (19)	38
Tableau VI Tests réalisés et critères d'acceptation pour la QI/QO/QP initiale de l'atelier (19)	42
Tableau VII Seuils du nombre maximum de particules par pied cube toléré en classe A et B (19)	44
Tableau VIII Seuils d'alerte en particules par pied cube pour les compteurs de classe A et B (19)	49
Tableau IX Récapitulatif du plan de surveillance particulaire (19)	63

Liste des figures

Figure 1 Exemple de classification de particules selon leur taille, AirPACA	19
Figure 2 Différents flux d'air retrouvés dans une ZAC (19)	23
Figure 3 Les sources de contamination chez l'Homme et les moyens de préventions vestimentaires, BCMI 2013	25
Figure 4 Nombre de particules pouvant être émises par l'Homme selon l'activité - Source : guide ASPEC.....	26
Figure 5 Fonctionnement d'un compteur de particules optiques aériens à diffraction (19)	28
Figure 6 Un compteur de particule et d'une sonde isocinétique	28
Figure 7 Comparaison entre la vitesse d'air arrivant sur une sonde classique et sur une sonde isocinétique (19).....	29
Figure 8 Exemple de la localisation d'un compteur de particules au niveau du remplissage de flacons (19).....	31
Figure 9 Descriptif du procédé de remplissage de poudre injectable (19).....	34
Figure 10 : Descriptif de la remplisseuse - Source : données internes de l'entreprise.....	35
Figure 11 Exemple d'un diagramme d'Ishikawa sur la contamination particulaire	39
Figure 12 : schéma de la ZAC de remplissage avec le positionnement des sondes de comptage particulaire, des filtres et bouches de reprise	40
Figure 13 schéma de la ZAC de dépotage avec le positionnement des sondes de comptage particulaire	41
Figure 14 Cas n°1, situation en cas d'absence de plateau ou si le plateau est fermé	45
Figure 15 Cas n°2, situation si le plateau est ouvert avant le transfert des flacons	46
Figure 16 Cas n°3, situation lors du transfert des flacons sur la TTA.....	46
Figure 17 Frise chronologique de la mise en route et arrêt des compteurs « remplissage » et « bouchage » (19).....	47
Figure 18 Exemple de la représentation graphique sur une année pour le compteur ambiance de la Classe B du bloc de répartition pour la voie des particules $\geq 0,5 \mu\text{m}$ (19).....	51
Figure 19 Exemple de la représentation graphique de la comparaison du nombre de dépassement du seuil d'action vs le nombre de dépassement du seuil d'alerte sur le compteur ambiance de la Classe B du bloc de dépotage pour la voie des particules $\geq 0,5 \mu\text{m}$ (19)	51

Figure 20 Nombre d’alarmes sur le compteur d’ambiance Classe B au cours des lots de production (19).....	53
Figure 21 Exemple d’un profil granulométrique sur un lot de mélange (19)	54
Figure 22 Nombre de particules par minute par le compteur ambiance de Classe B lors des essais avec de la poudre (19).....	55
Figure 23 Nombre de particules par minute par le compteur ambiance de Classe B lors des essais sans poudre (19).....	56
Figure 24 Flux des particules de produit en Classe B dans le bloc de répartition.	57
Figure 25 Frise chronologique de l’activation / désactivation / mise au repos du compteur ambiance Classe B (19).....	60
Figure 26 Estimation sur un lot de l’activation / désactivation / mise au repos du compteur ambiance Classe B (19).....	60
Figure 27 : Schéma de la position des carters de la doseuse - source : données internes à l'entreprise	61

Listes des abréviations

ANSM Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé

BPF Bonne Pratique de Fabrication

CTA Centrale de Traitement d’Air

HEPA High Efficiency Particulate Air, filtre à particule aérienne à haute efficacité

ISO International Organisation for Standardization

LSAPC Light Scattering Airborn Particle Counters

QI Qualification d’Installation

QO Qualification Opérationnelle

QP Qualification de Performance

RABS Restricted Access Barrier System

TTA Table Tournante d’Accumulation

UV Ultra-Violet

ULPA Ultra Low Penetration Air

ZAC Zones à Atmosphère Contrôlée

Introduction

L'industrie pharmaceutique est un secteur hautement réglementé avec des exigences fortes notamment en termes de qualité à toutes les étapes du cycle de vie du médicament afin d'assurer la sécurité du patient. En production pharmaceutique, les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) sont le référentiel opposable.

Une annexe, rédigée pour la première fois en 1996, est dédiée à la « fabrication des médicaments stériles ». Effectivement cette activité pharmaceutique est complexe et impose une maîtrise importante de l'environnement de fabrication, dans le but de réduire au minimum les risques de contamination du produit fini. Dans le cas d'une préparation injectable, du fait de sa voie d'administration, la Pharmacopée Européenne requière qu'elle soit « **limpide et pratiquement exempt de particules** » (1), cela signifie en pratique qu'aucune particule de taille supérieure à 50 microns ne doit être présente. Effectivement, la présence de particules peut remettre en cause la sécurité du médicament et entraîner des effets indésirables chez les patients. Ce sujet est donc une préoccupation majeure pour les industriels et les autorités de santé.

La production de ce type de médicament doit être réalisée dans des environnements appelées des Zones à Atmosphères Contrôlées (ZAC). Ces salles sont conçues avec pour objectif d'éviter l'introduction, la production et la rétention des contaminants. Il existe plusieurs catégories de salles, selon la qualité requise pour l'environnement de fabrication. La mise en place d'une surveillance environnementale de ces locaux est réalisée via un système de monitoring.

Dans cette thèse, seront décrits, dans un premier temps, les risques et les moyens de maîtriser et surveiller la présence de particules dans une ZAC. Dans un second temps, ce travail sera illustré par le déploiement d'un plan de surveillance particulière, dans un atelier de répartition d'un médicament injectable sous forme de poudre. En 2017, une inspection des autorités compétentes a soulevé deux problématiques. Il existe des manquements relatifs dans le plan de surveillance particulière mis en place et un nombre important de dépassements du seuil de taux de particules autorisé est constaté en cours de production sans recherche de cause. Face à ces écarts, un travail important a été mis en place pour adapter la surveillance particulière dans cet atelier, en trouvant un compromis entre les exigences réglementaires et les limites liés à un procédé de fabrication générant lui-même des particules.

Partie I. Fabrication de médicament injectable, maitrise et surveillance particulière de l'environnement.

1. La fabrication de médicaments injectables

1.1. Partie réglementaire

À la suite de scandales sanitaires survenus depuis la fin de la seconde guerre mondiale, l'activité de production pharmaceutique se voit soumise à d'importantes exigences réglementaires (2). Le référentiel qualité encadrant cette pratique est aujourd'hui, en France, le guide des Bonnes pratiques de Fabrication (BPF). Dans ce référentiel, une annexe est dédiée à la fabrication de médicaments injectables. L'application de ces règles relève de la responsabilité des agences de santé. En France, il s'agit de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Des inspections sont organisées par cette instance afin de s'assurer que les procédés mis en place par les industries garantissent la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments.

La Pharmacopée Européenne (PE) quant à elle est rédigée par la direction européenne de la qualité de médicament du Conseil de l'Europe. Il s'agit d'un texte centré sur le contrôle qualité et donnant des spécifications à respecter concernant la qualité du médicament et de ses composants.

La norme ISO 14644, publiée pour la première fois en Juillet 1999, est dédiée à la maîtrise de l'air des salles propres. Elle est composée de dix parties et définit les concentrations maximales autorisées dans l'air par taille de particules selon la classification de la salle propre souhaitée. Elle propose des méthodes d'essai pour la mesure et le contrôle du taux de contamination.

Ces exigences et recommandations sont ensuite reprises et déployées par les entreprises dans leur propre système de documentation interne.

1.2. La voie parentérale

Il existe plusieurs voies d'administration pour les médicaments. La voie parentérale en opposition à la voie entérale permet d'éviter le passage par le tractus digestif, par conséquent il n'y a peu ou pas de dégradation du principe actif. C'est la voie principalement utilisée à l'hôpital, elle permet d'agir rapidement et sur des personnes inconscientes.

D'après la pharmacopée « *Les préparations parentérales sont des préparations stériles destinées à être injectées, perfusées ou implantées dans le corps humain ou animal.* » (3).

Ces préparations peuvent être données par voie intra dermique, sous cutanée, intra musculaire ou intra veineuse.

1.3. Définition d'un médicament injectable

D'après la Pharmacopée, les médicaments injectables sont « *des solutions, émulsions ou suspensions stériles.* » (3). Ils sont administrés au patient par effraction de la barrière cutanée, directement dans la voie sanguine. De ce fait, leur fabrication nécessite de prendre un grand nombre de précautions et ils doivent répondre à un certain nombre de critères :

- **Un pH neutre** : il doit être aux alentours du pH plasmatique (7,4), un pH acide ou basique peut provoquer une douleur à l'injection. Cependant si pour des raisons de stabilité ou solubilisation du principe actif, il est nécessaire de s'éloigner du pH plasmatique alors la perfusion doit être lente lors de l'administration.
- **Isotonique** : la pression osmotique doit être la même que celle du sang (environ 300 mOsm/kg) afin de ne pas provoquer une entrée ou fuite d'eau au niveau des globules rouges (hémolyse ou plasmolyse).
- **Apyrogène** : un pyrogène est une molécule provoquant une élévation de température chez le patient après l'administration, soit de la fièvre. La préparation doit être exempte de ces substances, en particulier d'endotoxines bactériennes présentes dans la paroi des bactéries Gram négatives.
- **Stérile** : la préparation doit être exempte de micro-organismes
- **Limpe** : la préparation doit être aparticulaire.

Les deux premières conditions relèvent de la formulation alors que les trois dernières sont plutôt dépendantes du procédé de fabrication et du milieu. L'état stérile doit être maintenu tout au long de la fabrication jusqu'à l'utilisation du médicament.

1.4. La stérilité et les différentes méthodes de stérilisation

La stérilité est définie comme l'absence de tout micro-organismes viables ou revivifiants, d'agents infectieux actifs (virus ou agents transmissibles non conventionnels) et par extension de levures et champignons, sur la surface ou dans le milieu considéré.

Il est statistiquement impossible d'éliminer tous les organismes vivants, c'est pourquoi, un seuil d'innocuité est défini pour lequel le risque de pollution microbiologique est faible. Le risque réglementaire est de $1/10^6$, on parle d'un niveau d'assurance de stérilité.

Il existe plusieurs facteurs qui vont influencer la stérilisation comme la nature des micro-organismes, le milieu et le nombre de germes présents.

Les différentes manières de stériliser des produits sont les suivantes :

- La **méthode physique**, elle consiste à éliminer les germes :
 - **Par la chaleur humide** : cette technique consiste à utiliser un autoclave. Les micro-organismes n'ont pas tous la même sensibilité à la chaleur, par exemple pour éliminer un germe sous forme de spore, il faut utiliser des températures supérieures à 90°C. Dans un autoclave, l'eau est portée à haute température et sous pression, ce qui entraîne une coagulation et dénaturation des protéines.
 - **Par chaleur sèche** : la destruction des micro-organismes est due à l'oxydation des protéines et/ou des acides nucléiques. Par exemple, dans un four la température est répartie de manière homogène par convection. Il permet la dépyrogénéisation du matériel.

La destruction est plus rapide et peut se faire à de plus basses températures qu'en milieu humide. C'est pourquoi, l'utilisation d'un autoclave est la méthode privilégiée, cependant tous les matériaux ne la supportent pas.
- Par irradiation : soit par **rayonnement UV** (stérilisation de l'atmosphère des enceintes stériles ou maintien de la stérilité de l'eau distillée conservée en cuves) ou par **rayonnement ionisant** (radiostérilisation) : les rayonnements gamma sont les plus utilisés, ce sont des photons émis par du cobalt 60, ils sont très pénétrants et ont un pouvoir bactéricide important. Les radiations interagissent avec les électrons des atomes de la matière qu'elles pénètrent, entraînant une création de radicaux libres et une oxydation de molécules vitales. Cette méthode est utilisée pour du matériel déjà dans son emballage étanche et définitif.
- La **méthode chimique** : la molécule la plus utilisée dans le milieu pharmaceutique est l'oxyde d'éthylène, il crée une réaction d'alkylation des acides nucléiques des cellules et de certaines protéines.

Pour obtenir des médicaments stériles, il existe plusieurs façons de faire, la plus recommandée lorsqu'elle est possible est la stérilisation terminale, qui correspond à la stérilisation du produit dans son conditionnement scellé à l'autoclave.

Cependant la majorité des médicaments injectables contient un principe actif et/ou le conditionnement risquant de se dégrader par stérilisation terminale. Dans ce cas, la seconde option est de réaliser une répartition aseptique et d'éliminer les micro-organismes par une **filtration stérilisante** le plus rapidement et le plus proche possible après l'étape de remplissage. La filtration stérilisante a pour objectif de séparer le liquide des micro-organismes à l'aide d'un filtre de 0,22 microns sans altérer le principe actif et excipients et sans modifier la

concentration. La quantité de germes est réduite à un nombre minime incapables de se reproduire ou d'entraîner une pathologie.

Lorsque ces deux méthodes ne sont pas réalisables, la répartition se fait de manière aseptique, ce qui est le cas du procédé de fabrication étudié en deuxième partie de ce travail de recherche.

2. La contamination particulaire

2.1. Les différents types de contamination

Un contaminant est décrit comme une « *entité particulaire, moléculaire, non particulaire ou biologique susceptible de produire un effet indésirable sur le produit ou le procédé* » (4). On dénombre trois types de contamination différentes :

- La contamination chimique, le contaminant est alors un agent chimique comme par exemple un désinfectant ou un produit intermédiaire.
- La contamination microbiologique, le contaminant est alors un micro-organisme, soit un virus, une bactérie, une moisissure ou un champignon.
- La contamination particulaire, le contaminant est alors une particule non viable.

La suite de ce travail sera consacrée à la contamination particulaire, cependant il faut garder en tête qu'il existe une corrélation entre la taille de particules et le risque de contamination microbienne. Effectivement, une particule non viable peut être potentiellement porteuse de particules viables soit de bactéries, virus, levures ou moisissures, particulièrement les particules supérieures à 5 microns. (5)

2.2. Les sources de particules

Une particule est « *un objet minuscule de matière quelconque qui possède un périmètre physique défini* » (6). Dans le cadre des médicaments injectables, elles peuvent être séparées en deux catégories : les particules visibles et les subvisibles (non visibles). Il est considéré qu'une particule peut être visible à partir d'environ 50 microns. La figure 1 permet d'appréhender différents éléments sur une échelle de taille.

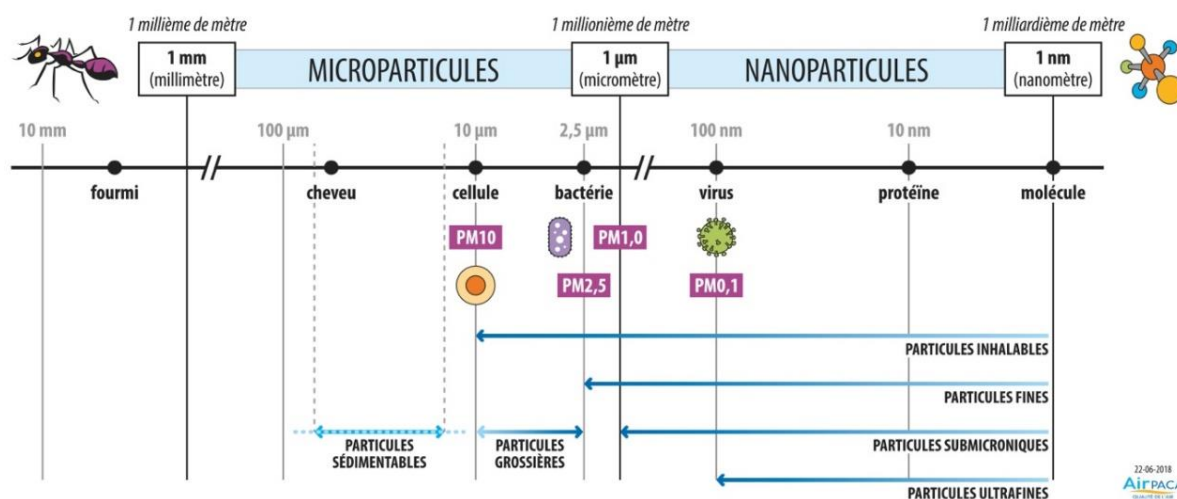


Figure 1 Exemple de classification de particules selon leur taille, AirPACA

Il est intéressant de connaître les sources potentielles de contamination afin de mettre en place des mesures préventives et correctives. De nombreux foyers de particules peuvent être anticipés avant le démarrage d'un atelier et la fabrication d'un produit. Les origines sont diverses :

- Intrinsèque et endogène : elles résultent du produit lui-même, du principe actif ou des excipients, cela peut être une dissolution incomplète, une réaction de cristallisation ou des agrégats de protéine.
- Extrinsèque et exogène : les particules sont issues de l'environnement de fabrication ou du personnel.
- Intrinsèque et exogène : elles proviennent des utilités, des équipements de fabrication ou du conditionnement primaire (bouchons, ampoules, ou flacons). Dans cette catégorie-là, cela peut être soit directement du verre ou du caoutchouc provenant du contenant, des particules produites par une interaction contenu-contenant ou alors des particules présentes sur les surfaces internes ou externes du contenant (7).

Le tableau I illustre les types de particules pouvant être retrouvés selon les sources :

Tableau I Types de particules pouvant être retrouvés avec leurs sources potentielles dans un médicament injectable (7)

Source	Type de particules
Environnement (inclus le personnel)	Cheveux, peau, fibres, verre, polymères, minéraux, métal, peinture, rouille, micro-organismes, pollens, poussière
Conditionnement	Gomme, verre, polymères, silicone
Formulation	Précipités, oligomères, agglomérats, produits indissous
Interactions contenus - contenants	Verre, silice, plastique, gomme
Procédé de fabrication	Métal, filtre, fibres et verre

2.3. Les risques encourus

Il n'est pas facile de faire un lien direct entre la présence de particules dans un médicament injectable et des effets cliniques chez le patient. Cependant, des dommages causés par des injections de particules sont répertoriés dans la littérature ; un article de Puntis, Wilkins, Ball, Rushton et Booth démontre le lien entre le décès d'enfants et l'injection de poches de nutrition parentérale. Des granulomes contenant des fibres de coton et des particules de verres ont été retrouvés dans les artères pulmonaires des enfants (8).

Dans le corps humain, il existe une arborisation sanguine avec plusieurs types de vaisseaux de diamètres variables. Le plus faible diamètre chez l'adulte est d'environ 9 micromètres et par conséquent il est encore plus petit chez l'enfant. Ceci permet de comprendre les effets cliniques que peut engendrer l'injection de particules solides dans le système sanguin (9).

Le risque de dommage corporel dépend de plusieurs facteurs, tout d'abord du patient, effectivement comme vu ci-dessus s'il s'agit d'un enfant ou d'un adulte la taille des vaisseaux n'étant pas la même, le risque sera différent. De même, si le patient est alité ou possède un système immunitaire affaibli, le danger sera plus important.

Les effets cliniques dépendent également des particules injectées, de leur nature, de leur taille, de la quantité et de la voie administration choisie. Les conséquences possibles sont les suivantes selon la voie administration :

- Sous-cutanée : irritations ou granulomes, ceci est une inflammation spatialement limitée pouvant être présente au niveau de la peau ou sur des organes.
- Intra-musculaire : peu de réactions observées du fait de l'efficacité de la réponse immunitaire.
- Intra-oculaire : risque d'inflammation.
- Intra-veineuse : phlébite (obstruction de vaisseaux), thrombose, embolie pulmonaire, réponse inflammatoire, réponse immune du type allergie et pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique. Le risque est plus important en cas de perfusion de grand volume et au long cours. La présence d'un filtre au point injection permet de diminuer la probabilité d'effet clinique. Effectivement, il a été montré que le nombre de phlébites est largement inférieur lors de la pose d'un filtre. (10) (11)

Au vu du risque de complications graves, un contrôle systématique de la présence de particules visibles est exigé sur l'ensemble des flacons/ampoules avant la libération.

2.4. État des lieux de la présence de particules dans les préparations parentérales

En plus du risque d'effets secondaires, la présence de particules dans un injectable est révélateur de problème rencontré lors de la fabrication et remet en question la qualité, l'efficacité et la sûreté du produit. Cependant, les autorités ainsi que les industriels ont

conscience qu'il est impossible de fabriquer des médicaments complètement exempts de particules, le but est de tendre vers cet objectif et de chercher à s'améliorer constamment.

La présence de particules dans des médicaments injectables est une cause importante de rappels de lots, le constat qui est fait en France est qu'en 2016, elle est à l'origine de 10% de l'ensemble des rappels de lots des préparations parentérales, de 17 % en 2017 et 20% en 2018 (12). En plus des risques vus ci-dessus, la destruction de lot entraîne un coût important pour les industries, c'est pourquoi de nombreux moyens sont déployés dans les industries pharmaceutiques pour prévenir ce phénomène.

3. Les moyens de maîtrise de la contamination particulaire

La maîtrise de la présence de particules dans le produit fini débute lors de la formulation du médicament. Elle se poursuit ensuite à chaque étape du procédé de fabrication jusqu'à l'administration chez le patient.

3.1. L'environnement de fabrication

3.1.1 La conception des Zones à Atmosphère Contrôlée (ZAC)

Des zones spécifiques appelées ZAC ou salle propre sont conçues pour limiter la contamination. Ce sont des salles où la présence de particules et de micro-organismes est connue et maîtrisée. Il existe différentes classes de ZAC selon le nombre maximal autorisé de particules de taille supérieure à 0,5 microns et 5 microns par mètres cubes. Dans les BPF, on dénombre quatre classes différentes de A à D, A étant considérée comme la plus propre. Le tableau II donne les limites pour la concentration en particules par m³ selon la classe et selon l'état de la salle, au repos ou en activité. D'après l'annexe 1 des BPF, l'état « au repos » est l'état où les locaux sont opérationnels avec le matériel de production en place sans que le personnel soit présent. L'état « en activité » est l'état où les locaux et les équipements fonctionnent selon le mode opératoire défini et en présence de l'effectif prévu.

Tableau II Nombre maximal de particules autorisées par m³ selon la taille des particules, l'état et la classe de la salle propre (17)

	Au repos		En activité	
Classe	Nombre maximal autorisé de particules par m ³ de taille égale ou supérieure aux tailles précisées.			
	0.5 µm	5 µm	0.5 µm	5 µm
A	3520	20	3520	20
B	3520	29	352000	2900
C	352000	2900	3520000	29000
D	3520000	29000	Non défini	Non défini

La norme ISO 14644 définit quant à elle neuf classes, de 1 à 9. La classe 1 est considérée comme la plus propre. Le tableau III donne la concentration maximale autorisée par m³ selon la classe et selon la taille des particules.

Tableau III Nombre maximal de particules autorisées par m³ selon la taille des particules et la classe de la salle propre (6)

Numéro de classe ISO (N)	Concentrations maximales admissibles (particules/m ³) en particules de taille égale ou supérieure à celles données ci-dessous ^a					
	0,1 µm	0,2 µm	0,3 µm	0,5 µm	1 µm	5 µm
1	10 ^b	d	d	d	d	e
2	100	24 ^b	10 ^b	d	d	e
3	1 000	237	102	35 ^b	d	e
4	10 000	2 370	1 020	352	83 ^b	e
5	100 000	23 700	10 200	3 520	832	d, e, f
6	1 000 000	237 000	102 000	35 200	8 320	293
7	c	c	c	352 000	83 200	2 930
8	c	c	c	3 520 000	832 000	29 300
9 ^g	c	c	c	35 200 000	8 320 000	293 000
^a Toutes les concentrations données dans le tableau sont cumulées. Par exemple, pour la classe ISO 5, les 10 200 particules indiquées à 0,3 µm incluent toutes les particules de tailles égales ou supérieures à cette taille. ^b Ces concentrations conduiront à prélever des volumes importants aux fins de classification. La procédure de prélèvement séquentiel peut être appliquée, voir l'Annexe D. ^c Les concentrations maximales admissibles ne s'appliquent pas dans cette partie du tableau car elles sont très élevées. ^d Les limites du prélèvement et les limites statistiques sur ces faibles concentrations rendent la classification inappropriée. ^e Les limites des mécanismes de prélèvement, dues à la fois aux faibles concentrations et au prélèvement de particules de tailles supérieures à 1 µm, rendent la classification inappropriée à cause des particules potentiellement non mesurées car retenues à l'intérieur du système de prélèvement. ^f Pour réaliser une classification à cette taille de particules, pour la classe ISO 5 on peut adapter le descripteur macroparticules M en l'associant à au moins une autre taille de particules (voir Annexe C.7). ^g Cette classe est uniquement applicable pour l'état en activité.						

Il existe une équivalence entre les classes définies dans les BPF et dans la norme ISO, la classe B à la classe ISO 5, la classe C à la classe ISO 7 et la classe D à classe ISO 8. Pour la classe A, il n'y a pas d'équivalence directe.

Afin d'atteindre ce niveau d'empoussièrement demandé, les locaux sont conçus de façon à réduire l'introduction, la production et la rétention des particules. Les règles de construction et de maintien de ces locaux, dans le milieu pharmaceutique, sont décrites dans les BPF. L'air envoyé dans la pièce est traité par des centrales de traitement d'air (CTA). En plus d'alimenter la salle en air filtré, elles vont permettre de réguler la température et le taux de brassage dans les locaux.

Les conditions environnementales de ces zones sont maintenues grâce à plusieurs éléments :

- **La filtration de l'air**

Le point primordial pour maintenir l'asepsie dans une zone est le traitement de l'air. Des pré-filtres sont installés au niveau des CTA et des filtres terminaux sont intégrés au niveau du local

afin d'avoir une entrée d'air de qualité satisfaisante. Dans les salles propres de classe A et B, des filtres absolus, composés de fibres de verre en accordéon sont installés, ils sont nommés HEPA (= haute efficacité pour les particules de l'air) ou ULPA (=ultra low particulate). Dans les ZAC de classe C, leur utilisation est recommandée.

Après l'installation de ces filtres, il est important de vérifier leur intégrité pour s'assurer de leur efficacité. Ils ont une capacité de filtration supérieure à 99,97% pour les particules supérieures 0,3 microns. L'étanchéité doit être vérifiée autour des joints, du cadre et à divers points sur le filtre. Le filtre est testé en injectant des particules d'aérosol d'environ 0,3 microns en amont afin de vérifier qu'elles ne sont pas retrouvées en aval.

De plus, dans le but de vérifier régulièrement leur efficacité, des tests d'uniformité de vitesse de l'air sont réalisés. La vitesse est mesurée face au filtre et a une hauteur définie (souvent 15 cm du filtre), elle doit être entre 0,36 – 0,54 m/s (valeur guide) dans les systèmes non clos et est également comparée aux filtres adjacents. Une variation de la vitesse peut causer des turbulences.

▪ Écoulement d'air

La diffusion de l'air doit permettre l'évacuation des contaminants des zones critiques, afin de protéger le produit. Dans les salles propres, ce sont des flux laminaires horizontaux ou verticaux qui sont utilisés, le choix doit être documenté et justifié. On appelle **flux laminaire**, un flux d'air pour lequel la totalité de l'air à l'intérieur d'une enceinte se déplace à une vitesse uniforme le long de lignes parallèles avec le minimum de tourbillons. Il est également nommé flux d'air unidirectionnel contrairement au flux turbulent où l'air envoyé se mélange à l'air environnant par impaction.

L'évacuation de l'air est visualisée avec des tests de fumée, les points importants à vérifier sont que le flux d'air va de la zone propre vers la zone sale, qu'il ne peut pas causer de contamination croisée et qu'il est uniforme, il ne faut aucune zone stagnante. La figure 3 illustre les différents flux d'air retrouvés dans une ZAC.

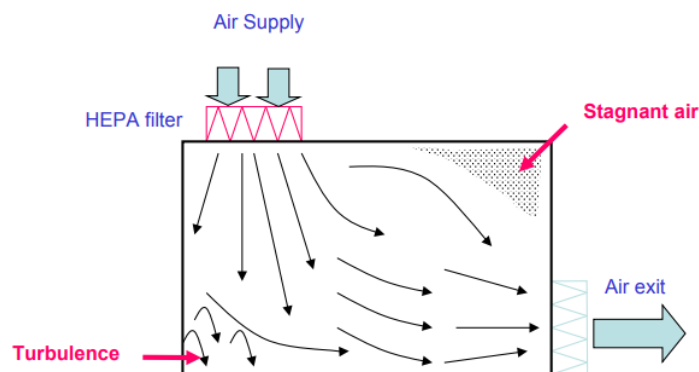


Figure 2 Différents flux d'air retrouvés dans une ZAC (19)

- **Les débits air : TRH**

Le taux de brassage ou également nommé le taux de renouvellement horaire correspond au nombre de fois où l'air est renouvelé dans la zone en une heure, cela exprime la capacité d'auto nettoyage de la pièce. Plus le taux est élevé, plus le phénomène de dilution des contaminants est important. Le taux de brassage dans une ZAC est d'environ 20 volumes par heure. On le vérifie à l'aide du débit mesuré dans la salle.

- **Monitoring des variables physiques : La température, l'hygrométrie (humidité relative), la pression et les différentiels de pression**

La maîtrise de l'environnement passe également par le suivi de paramètres critiques comme la température, l'humidité, la pression et les variations de pression.

Les seuils d'hygrométrie et de température à maintenir sont définis selon le procédé de fabrication et le produit.

Les différentiels de pression dans un atelier de production doivent être équilibrés, avec un sens d'écoulement défini en amont, selon la stratégie souhaitée. Le but de cette cascade de pression est d'isoler les salles critiques et de pousser les contaminants produits dans ces zones vers l'extérieur. Dans les BPF, il est demandé qu'entre deux zones de classe environnementale différente, il y ait un minimum de différence de pression de quinze Pascal (Pa) et entre deux salles adjacentes de même classe cinq Pa. Le réglage doit être suffisant pour ne pas s'inverser et pas trop puissant pour ne pas créer une potentielle zone de turbulence.

3.1.2. Nettoyage et désinfection

La prévention de génération de contamination particulière passe également par le nettoyage, c'est une action mécanique qui permet de supprimer les particules non viables présentes sur une surface. Il est toujours suivi d'une désinfection des locaux et du matériel à une fréquence définie et suffisante, cela permet de détruire ou inactiver les micro-organismes portés par les milieux inertes. De même une gestion des flux appropriée doit être mise en place ainsi que la désinfection de tous matériels entrant afin de maîtriser le risque de contamination de l'extérieur vers l'intérieur.

3.2. Le personnel

L'Homme étant le principal vecteur de contamination, des moyens de préventions sont mis en place avant d'entrer dans une ZAC.

3.2.1 L'hygiène

Au vu du nombre de particules et germes présents sur un individu, il est primordial que des règles d'hygiène strictes sont implémentées dans les entreprises pour limiter le risque de contamination. Le personnel entrant en zone propre se doit d'avoir une propreté et une hygiène personnelle importante. Il est interdit de porter des bijoux, du maquillage, d'apporter de la nourriture ou encore d'être malade pour entrer dans ces zones. Le lavage des mains suivi d'une désinfection est l'étape primordiale afin d'éviter de disséminer des contaminants présents sur les mains (13).

3.2.2 L'habillement

Il est important de protéger les zones du contact direct du personnel. C'est pourquoi toute personne entrant en zone doit porter des tenues adaptées selon la criticité de la classe de la ZAC. Cette tenue doit émettre également un faible taux d'émissions de particules. La figure 4 illustre les différentes sources de contaminations provenant de l'Homme et les solutions vestimentaires proposées.

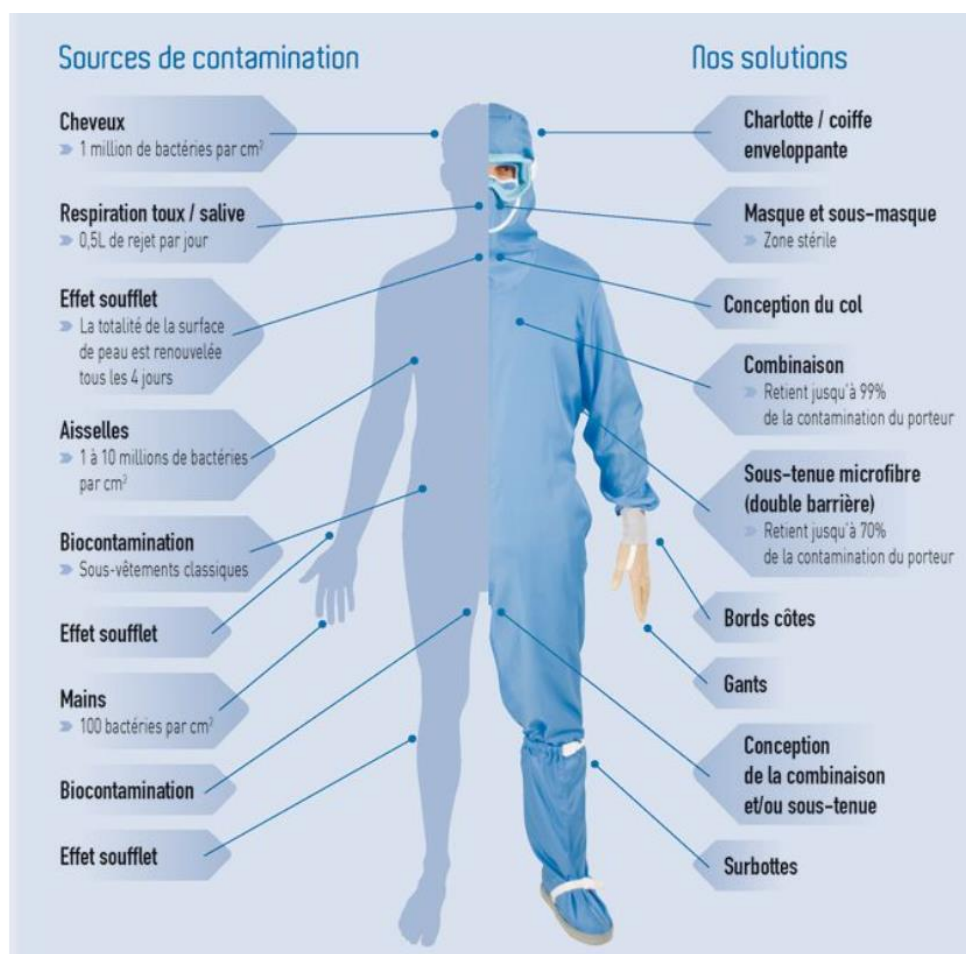


Figure 3 Les sources de contamination chez l'Homme et les moyens de préventions vestimentaires, BCMI 2013

Les exigences vestimentaires sont données dans les BPF,

« En classe D : les cheveux et, le cas échéant, la barbe doivent être couverts. Un vêtement protecteur normal et des chaussures ou couvre-chaussures adaptés doivent être portés. Des mesures appropriées doivent être prises en vue d'éviter toute contamination provenant de l'extérieur de la zone d'atmosphère contrôlée.

Classe C : les cheveux et, le cas échéant, la barbe et la moustache doivent être couverts. Un vêtement constitué d'une veste et d'un pantalon ou d'une combinaison, serré aux poignets et muni d'un col montant, ainsi que des chaussures ou couvre-chaussures adaptés doivent être portés. Le tissu ne doit, pratiquement pas libérer ni fibres ni particules.

Classe A/B : une cagoule doit totalement enfermer les cheveux et, le cas échéant, la barbe et la moustache : cette cagoule doit être reprise dans le col de la veste, un masque doit couvrir le visage pour éviter l'émission de gouttelettes, des gants de caoutchouc ou de plastiques, stérilisés et non poudrés, ainsi que des bottes stérilisées ou désinfectées doivent être portés. Le bas du pantalon doit être enserré dans les bottes, de même que les manches dans les gants. Ce vêtement protecteur ne doit pratiquement libérer ni fibres ni particules et doit retenir les particules émises par l'opérateur. » (13)

3.2.3 Comportement et formation

Le maintien des conditions environnementales est un défi sans cesse remis en cause par les activités génératrices de particules, en particulier les interventions humaines. Effectivement un être humain rejette de 100 000 à 30 000 000 particules de taille supérieure à 0,3 microns par minute en fonction de son activité. La figure 5 représente le nombre de particules émises par minute par un homme lors de différentes activités

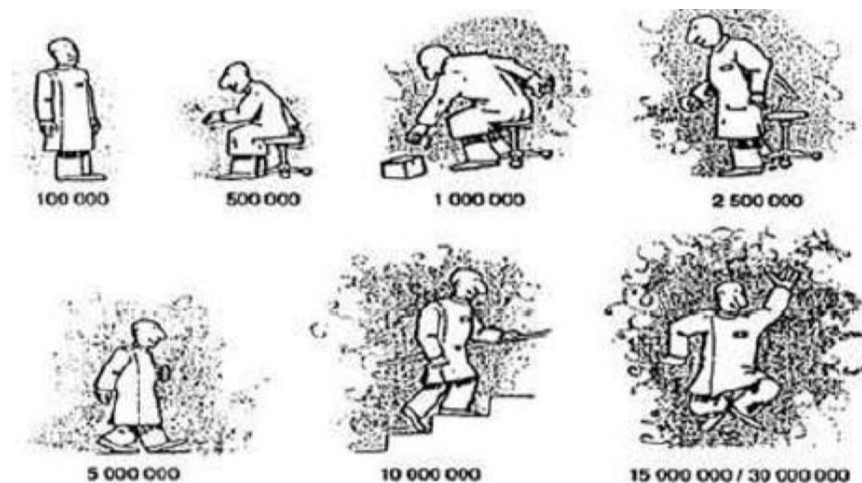


Figure 4 Nombre de particules pouvant être émises par l'Homme selon l'activité - Source : guide ASPEC

Même si la tenue permet de limiter l'émission de particules, ces chiffres permettent de comprendre l'importance d'avoir un comportement et une gestuelle adaptée dans les ZAC. Il est essentiel d'éviter la création de zone de turbulence lors des déplacements et mouvements

pour ne pas empêcher le rôle du flux laminaire d'évacuer les particules. Le nombre de personnes autorisé à travailler dans une salle est également un paramètre défini et contrôlé.

Le personnel travaillant dans ces zones est formé en continu et évalué sur les BPF, les règles d'hygiène et de microbiologie (13).

3.3. Les systèmes barrières

L'évolution des technologies ces dernières années a permis de créer de nouveaux systèmes barrière pour la répartition aseptique du produit afin de limiter la contamination par l'Homme. Jusqu'à présent, des zones conventionnelles étaient en place, il s'agit d'une zone classée A dans laquelle il est possible de réaliser des interventions en cours de production sans barrière, la zone environnante est quant à elle classée B.

Actuellement deux systèmes barrières sont utilisés, le RABS (Restricted Access Barrier System) ou l'isolateur :

- Un isolateur possède une barrière physique étanche avec la zone environnante et l'opérateur. Il a une CTA dédiée et l'environnement à l'intérieur est classée A alors que l'extérieur est classée C ou D. Le plus souvent, il dispose d'un système interne de décontamination avec un agent sporicide. En termes d'assurance de stérilité, c'est le choix privilégié.
- Un RABS possède une barrière physique non étanche avec la zone environnante. Il existe différents types, ouvert ou fermé, actif ou passif. L'environnement intérieur et extérieur sont identiques à ceux d'une zone conventionnelle. Les actions en cours de production sont réalisées au travers de gants.

4. Monitoring et surveillance particulière

4.1. Les compteurs de particules

4.1.1 Le fonctionnement des compteurs de particules

Les compteurs de particules optiques ont été créés initialement aux États Unis, au début de la seconde guerre mondiale, afin d'évaluer les filtres dans les masques à gaz. C'est en 1957, pour la première fois, qu'on utilise cet outil pour étudier la concentration en particules d'une salle (14).

Aujourd'hui dans l'industrie pharmaceutique la méthode de référence est l'utilisation de compteurs de particules optiques aériens à diffraction (ou LSAPC pour Light Scattering Airborn Particle Counters). Ces appareils permettent de dénombrer les particules dans un volume de gaz prélevé et de les classer par taille. Leur mode de fonctionnement est représenté dans la figure 6, un système pneumatique assure un prélèvement à débit constant de l'air ambiant, le volume de gaz prédéfini entre par la buse et est soumis en coïncidence à un faisceau laser

lumineux. Lorsqu'une particule passe devant le faisceau laser, la lumière est réfléchiée par cette particule qui est alors « captée » par les miroirs paraboliques jusqu'à ce que le faisceau soit dirigé vers la photodiode de la carte détecteur. Chaque taille de particules entrainera de manière proportionnelle, une intensité de lumière réfléchiée qui sera transformée en signal électrique. Les résultats obtenus sont ensuite transformés par un logiciel permettant de les exploiter (15).

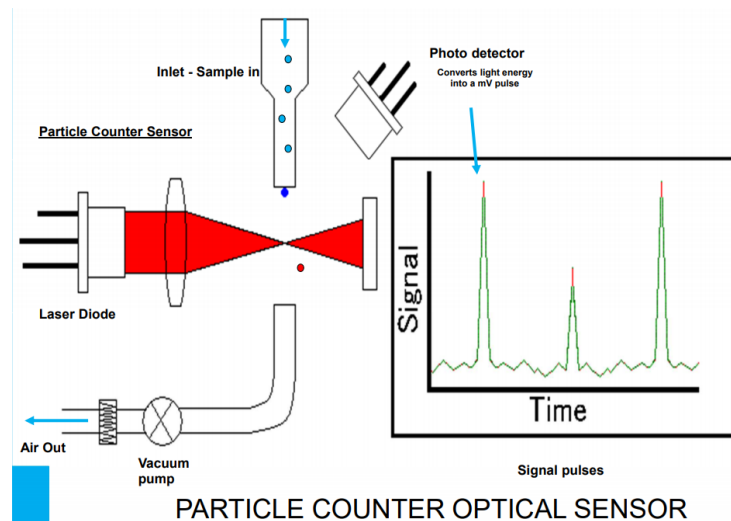


Figure 5 Fonctionnement d'un compteur de particules optiques aériens à diffraction (19)

L'arrivée des particules provoque un apport de charge électrique générant un courant électrique. Le compteur possède une interface analogique en 4-20 mA pour récupérer les données analysées.

La fonction attendue est le dénombrement de particules même s'ils ont une fonction de classement par taille. On obtient la concentration des particules en suspension dans l'air qui ont une taille égale ou supérieure aux tailles spécifiées.

4.1.2 Les exigences à respecter concernant le tuyau et les sondes

La figure 7 illustre la composition d'un compteur de particule avec son tuyau et sa sonde isocinétique.

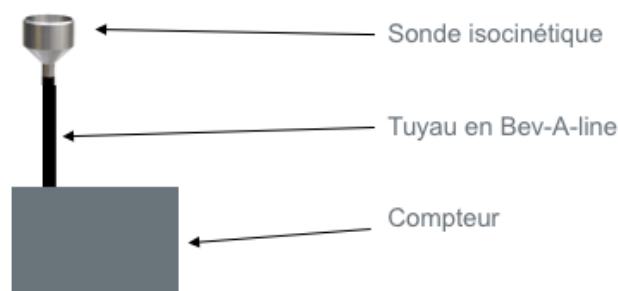


Figure 6 Un compteur de particule et d'une sonde isocinétique

Pour pallier l'effet de l'électro-statisme c'est à dire que des particules chargées soient attirées par le tuyau et ne soient pas dénombrées par le compteur, une matière spécifique appelée du Bev-a-line® est utilisée pour les tuyaux. De plus, afin d'éviter la sédimentation de particules, la longueur des tubes ainsi que le degré des coudes doivent être minimiser au possible. Dans certaines sociétés un maximum est défini. La qualification des compteurs doit également tenir compte de ces tuyaux. Ils doivent être remplacés à une fréquence définie.

Une sonde isocinétique doit être utilisée afin de réaliser le prélèvement d'air face à la source et que la vitesse d'air enregistrée au niveau du tube soit la même que celle soufflée dans la salle. La figure 8 compare l'impact et la vitesse d'air qui arrive au niveau d'un compteur avec et sans sonde isocinétique.

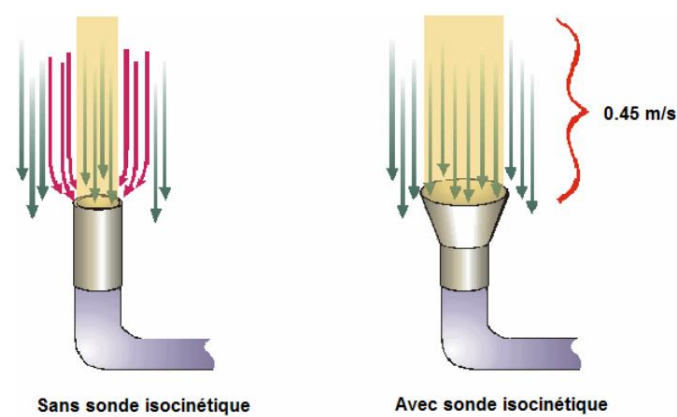


Figure 7 Comparaison entre la vitesse d'air arrivant sur une sonde classique et sur une sonde isocinétique (19)

4.1.3 L'étalonnage des compteurs

Les compteurs doivent être qualifiés, calibrés et étalonnés selon la norme ISO 21501-4 et selon l'instruction du fabricant à réaliser.

Les différents paramètres à vérifier selon la norme ISO 21501-4 sont les suivants (16) :

- Débit de prélèvement
- **Efficacité de comptage**
- Vérification de la précision du positionnement en taille
- Résolution sur la taille
- Faux comptages sur absence totale de particules
- Rapidité de la réponse
- Temps d'échantillonnage
- Concentration maximale acceptable
- Étalonnage en taille

4.2. La qualification d'une ZAC

Une zone propre est qualifiée initialement puis de manière périodique au cours de son utilisation afin de valider l'efficacité des moyens de contrôle en place. Le but est de garantir le respect des limitations réglementaires et éviter une dérive de la contamination particulaire et microbiologique.

La fréquence est à définir selon une analyse de risque. Dans le cas où la zone est équipée d'une surveillance continue ou fréquente de la propreté particulaire de l'air, la fréquence de vérification de la classification peut être espacée.

4.2.1 Les tests de qualification

Il existe 3 étapes de qualification initiale pour une salle propre, la qualification d'installation, la qualification opérationnelle et la qualification de performance (QI/QO/QP).

Ces tests consistent à vérifier la documentation, l'installation des locaux et de la CTA, les paramètres du monitoring (différentiels de pression, pression, température et hygrométrie), le taux de renouvellement horaire, la distribution des vitesses d'écoulement d'air, l'intégrité des filtres, le sens du flux et absence de zone stagnante via les tests de fumée. Il y a également une étape de classification de la ZAC.

4.2.2. La classification de la ZAC, comptage particulaire au repos et en activité.

Une des étapes de la qualification d'une salle propre est la mesure du nombre de particules par m³. Ce test appelé comptage particulaire est réalisé au repos et en activité pour la taille des particules nécessaires.

Le nombre minimal de points de prélèvement est défini dans la norme 14644 selon la taille de la ZAC, il garantit avec au moins « 95% de confiance qu'au moins 90% de la surface de la salle propre ne dépasse pas les limites de la classe » (6). Généralement, un nombre supérieur de points de prélèvements et un volume de prélèvement plus important est réalisé en qualification qu'en routine.

Les conditions à respecter comme le volume à prélever, le nombre de personnes impliquées, les activités à simuler selon le procédé de fabrication sont détaillées dans un protocole écrit en amont.

Les limites de la quantité de particules par m³ tolérée par classe sont définies dans les guides norme ISO et BPF, voir tableau 2 et 3, pour la classe D en activité la limite doit être définie par l'entreprise.

4.3. Le système de surveillance des ZAC de routine.

4.3.1 Le monitoring

Il existe également une surveillance environnementale quotidienne des moyens de contrôle déployés dans les salles propres, elle est réalisée de façon systématique via un système de monitoring.

Le monitoring est un système d'acquisition des données qui permet d'enregistrer et d'archiver les paramètres environnementaux (pression, pression différentielle, comptage particulaire, température et hygrométrie) ainsi que de générer et gérer des alarmes liées à ces paramètres. Il permet de réagir rapidement face aux événements et conditions indésirables, intégrer des données à partir de plusieurs sondes dans les salles, de développer des tendances grâce à ces données.

Concernant la surveillance particulaire lors des opérations de production, la localisation ainsi que l'orientation des sondes sont décidées en amont à l'aide d'une analyse de risque et des résultats obtenus pendant les qualifications des locaux. Le but est d'être le plus représentatif possible du taux de particules au niveau des activités critiques réalisées. C'est pourquoi la localisation des points de contrôle doit être le plus proche possible et à hauteur de l'activité, la sonde doit être à 30 cm maximum du point le plus critique pour la classe A, si ce n'est pas le cas, cela doit être justifié dans l'analyse de risque. La figure 9 illustre la localisation réglementaire pour un compteur de particule monitorant une activité de remplissage de flacon.

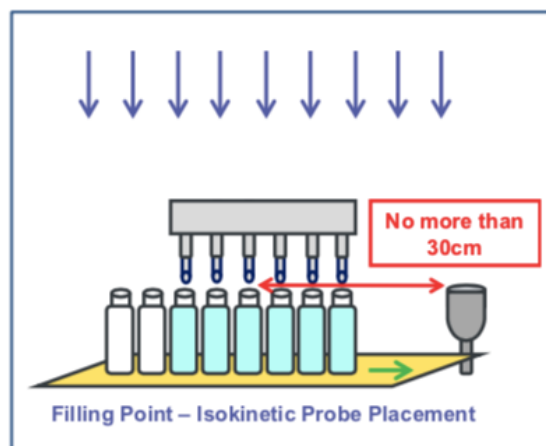


Figure 8 Exemple de la localisation d'un compteur de particules au niveau du remplissage de flacons (19)

D'après les Bonnes Pratiques de Fabrication « pour les zones de classe A, la surveillance particulaire doit être conduite pendant toute la durée des étapes critiques » « il est recommandé d'appliquer des principes similaires pour la Classe B, toutefois la fréquence d'échantillonnage peut être diminuée » « la surveillance des classes C et D en activité doit être réalisée conformément aux principes de gestion des risques qualité » (17).

4.3.2 Les seuils d'alerte et d'alarme

Des seuils pour la concentration en particules sont définis selon la localisation et suivis via le monitoring. En cas de dépassement, le système va enregistrer un événement qui va se traduire par un signal lumineux et/ou sonore. Dans la plupart des industries, il existe deux niveaux différents, le seuil action qui lorsqu'il est dépassé demande « une action immédiate, une recherche de cause et une action corrective » et le seuil alerte qui permet de fournir un avertissement rapide et de mettre en évidence une dérive des conditions normales, son but est de prévenir le dépassement du seuil action (18).

Il n'y a pas de méthode standardisée d'évaluation ou de calcul pour définir ces seuils, il est possible soit de se baser sur les textes réglementaires soit de fixer soit même le seuil d'alerte et d'action. L'idéal pour les seuils d'alerte est que ces valeurs soient déterminées sur l'historique des données datant d'au moins 12 mois. Il est primordial de pouvoir présenter en cas d'inspection un rationnel pour la stratégie adoptée et la définition des seuils.

Le choix de la durée de prélèvement est une décision importante. Effectivement, réaliser son prélèvement sur une grande période permet de lisser les données et d'éviter de « fausses alarmes » mais peut au contraire dissimuler une augmentation de la concentration particulaire au-delà d'un niveau acceptable sur une courte période et entraîner une réaction trop tardive. Avec les compteurs de particules disponible sur le marché, pour prélever 1 m³, il faut compter environ 35 minutes, ce qui peut compromettre une part importante de la production s'il s'avère que le prélèvement n'est pas conforme. Il est recommandé dans les zones de Classe A et B de prélever des échantillons à intervalle d'une minute, pour cela il faut prélever 1 pied cube (ft³). Les seuils d'action, cités dans les BPF, peuvent être convertis en particules / ft³. La conversion de m³ à ft³ se fait en cumulant les mesures successives, jusqu'à atteindre un volume de prélèvement de 1 m³ (1 m³ = 35,31 ft³).

Il peut être difficile de fixer un seuil d'alerte pertinent, particulièrement pour les particules ≥5 µm. Si la limite d'action des BPF est choisie par l'entreprise, soit 20 particules/m³ en classe, en la convertissant en pied cube, cela donne un seuil d'action inférieur à 1 particule/ft³. On comprend qu'il n'est pas possible de fixer un seuil alerte inférieur permettant de réagir avant de dépasser ce seuil alarme.

Les seuils d'alerte doivent être réévalués à fréquence définie selon les données brutes des tendances particulières.

4.3.3 Tendence

Il est intéressant de réaliser périodiquement une analyse des données provenant de l'activité de surveillance particulaire afin d'analyser la tendance des paramètres environnementaux au cours de la période précédente, y compris s'il y a l'existence de problèmes. Cet examen doit

être documenté et des mesures appropriées doivent être prises pour remédier à tout résultat négatif important. Le but est de s'assurer de l'absence de dérive, d'alerter sur la présence de récurrences et d'anticiper en mettant en place des actions correctives et préventives. Lors de l'analyse, il faut également être vigilant face à un niveau très bas de particules, cela peut être un indicateur d'un dysfonctionnement du matériel de prélèvement. Pour les classes où il est normal d'avoir un niveau très bas de particules, l'analyse de la tendance n'est pas pertinente, chaque pic doit être investigué et documenté.

Conclusion

L'ensemble des textes officiels vu dans cette partie permet de guider les industriels sur la maîtrise environnementale. Pour la qualification des locaux, des exigences claires sont données cependant, pour la mise en place du monitoring de routine, il est demandé de maîtriser la qualité de l'environnement mais les moyens à mettre en place ne sont pas détaillées. Ce point permet une certaine liberté afin de s'adapter au mieux à son procédé mais complexifie et demande une maîtrise importante du sujet.

Dans la suite de ce travail, sera détaillé le déploiement d'un plan de surveillance particulière dans un atelier de répartition de poudre aseptique.

Partie II. Application de la mise en place d'un plan de surveillance particulière à la répartition aseptique d'une poudre et les problématiques rencontrées.

1. Mise en place de la surveillance particulière dans un atelier de production de poudres injectables.

1.1. Description du process et des locaux

La matière première est reçue stérile sous forme d'un mélange de deux poudres dans des fûts en aluminium triple ensachés. La figure 10 illustre les différentes étapes du procédé de fabrication ainsi que la classe des salles où elles sont réalisées.

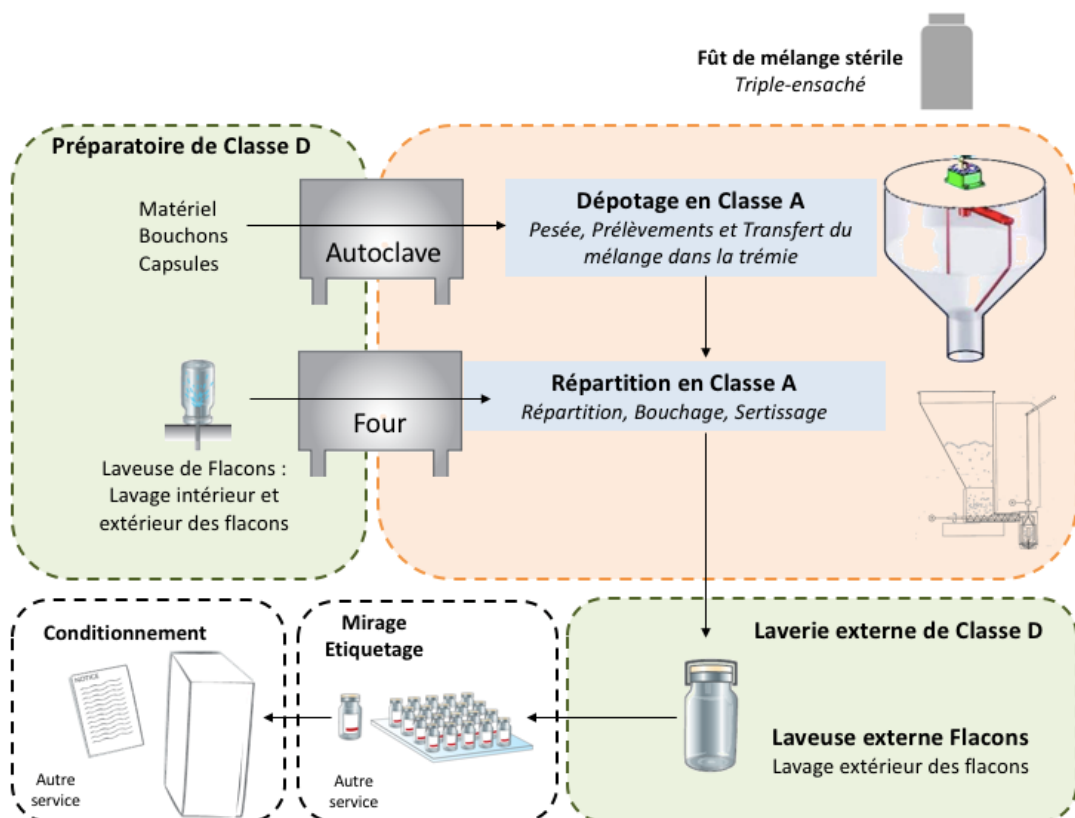


Figure 9 Descriptif du procédé de remplissage de poudre injectable (19)

La première étape est la préparation du matériel, une zone Classe D y est dédiée. Elle se compose d'une laverie pour le nettoyage et séchage du matériel, un préparatoire pour l'ensachage sous hotte à flux laminaire de classe A et stockage de ce matériel et une pièce dans laquelle se trouve une machine pour laver les flacons, un four ainsi qu'un autoclave. Ces deux derniers éléments ont une porte pour le déchargement donnant directement dans la zone de remplissage. Les flacons sont nettoyés et séchés par la machine à laver les flacons et stockés à la sortie dans des plateaux fermés en inox. Ils sont ensuite dépyrogénéisés par chaleur sèche dans le four. Le reste du matériel de répartition ainsi que les bouchons et capsules sont stérilisés à l'autoclave. Le fût de matière est quant à lui introduit de la zone non classée jusqu'à la classe A via différentes opérations de désachages / désinfections de surface, dans des SAS matériels successifs de classe D, C puis B.

On retrouve deux salles adjacentes de classe B, une zone pour le dépotage de la matière et une pour la répartition de la poudre dans les flacons. Effectivement, avant de pouvoir procéder au remplissage aseptique, le mélange de poudre est transféré dans une trémie, cette opération, appelée aussi dépotage, est effectuée sous un flux laminaire de Classe A. Au moment de l'ouverture du fût des prélèvements pour analyse de la matière sont effectués. Le fût est ensuite connecté par un raccord sur la trémie puis le système est retourné manuellement jusqu'à ce que la poudre soit totalement transférée.

Cette trémie est transférée et accostée dans une doseuse permettant le remplissage, bouchage et sertissage des flacons. La doseuse est représentée dans la figure 11, elle est constituée d'une première zone permettant l'introduction des flacons, le plateau est déposé sur une table en inox, il est ensuite ouvert à l'aide de manchettes et les flacons sont transférés à l'aide d'un poussoir sur une table tournante accumulation en attendant d'être engagés dans le carrousel qui achemine le flacon sous chaque poste, le remplissage, le bouchage et pour finir le sertissage. Les saches de bouchons et capsules sont respectivement versées dans une trémie, qui par vibration les transfère ensuite dans un bol qui est relié aux stations par une rampe. La zone de sertissage est séparée du carrousel par un carter.

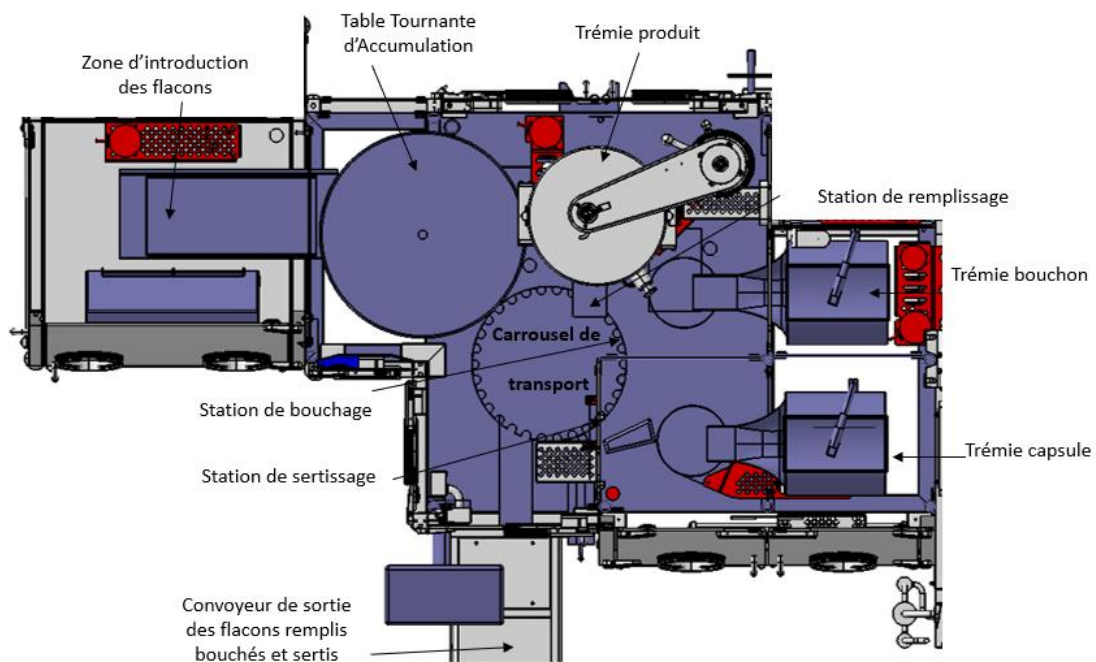


Figure 10 : Descriptif de la rempisseuse - Source : données internes de l'entreprise

Le système de dosage est quant à lui composé de la trémie reliée à un réservoir lui-même connecté à une tête de dosage, qui va remplir les flacons par une vis sans fin. Le réservoir peut se remplir de poudre lorsque la vanne de la trémie est ouverte. Une agitation automatique est réalisée dans la trémie à intervalle de temps défini et validé afin de permettre l'écoulement de la poudre.

Les flacons remplis, bouchés et sertis sont ensuite acheminés par un convoyeur de sortie dans une machine à laver les flacons, située dans une salle classée D. L'objectif étant d'éliminer les potentielles traces de produits déposées sur la surface externe du flacon. Ils sont ensuite stockés dans des plateaux avant d'être mirés, étiquetés et conditionnés.

Un lot est divisé en plusieurs subdivisions, une subdivision correspond à un fût de mélange de matière.

1.2. Fonctionnement du système monitoring

Le monitoring dans les salles étudiées comprend des appareils de mesures (capteurs de pression, sondes de température et d'humidité, compteurs de particules), un système d'acquisition de données en temps réel et un système de traitement de données. Il permet :

- D'afficher, d'enregistrer et d'archiver les paramètres physiques environnementaux des locaux classés des zones de production (pression absolue, pression différentielle, comptage particulaire, température et hygrométrie). Des courbes peuvent être tracées pour chacun des capteurs ou compteurs.
- De générer et de gérer les alarmes liées à ces paramètres. Des seuils d'action et d'alerte sont paramétrés dans le système. Un rapport synthétisant l'ensemble des alarmes concernant le monitoring peut être édité en sélectionnant la période souhaitée.

Le système est composé d'un ordinateur central avec imprimante situé dans le bureau de contrôle en dehors des zones classées, d'un panel à l'entrée du SAS habillage conduisant au bloc de dépotage et de répartition, d'afficheurs locaux ainsi que de lampe flash dans chacune des ZAC de Classe B.

Les dépassements de seuils d'action et d'alerte des paramètres physiques sont affichés sur les afficheurs dans chaque bloc (dépotage et répartition) et sont également signalés par le clignotement d'une lampe flash. Afin de les différencier au cours des activités, le clignotement de la lampe flash n'est pas le même selon qu'il s'agisse d'une alarme sur les compteurs de particules ou d'une alarme sur les autres paramètres physiques. Sur l'affichage de la zone concernée le compteur est entouré en orange en cas d'un dépassement du seuil d'alerte et en rouge en cas d'un dépassement du seuil d'action. D'autres alarmes remontent également sur le système par exemple en cas de défaut sur le débit ou sur le laser du compteur.

Concernant la surveillance particulière, les compteurs présents dans les salles propres sont pilotés à distance via l'ordinateur ou le panel. L'activation et la désactivation des compteurs de particules ainsi que l'acquiescement des alarmes sont gérés selon un niveau de profil superviseur et ne peuvent pas être réalisés directement sur les afficheurs présents dans les zones. Sur les panels locaux, il est seulement possible de désactiver la lampe flash, ce qui doit être réalisé le

plus rapidement possible après avoir pris connaissance de l'alarme pour éviter de masquer les suivantes.

Chaque compteur mesure à la fois le nombre de particules de taille supérieure à 0,5 µm ainsi que le nombre de particules de taille supérieure à 5,0 µm cependant les alarmes sont déclenchées uniquement lorsque les seuils de chacun des canaux sont dépassés.

Les différentes étapes pour déployer la surveillance particulière dans ces ateliers vont être développées dans la suite de ce travail. (19)

1.3. Analyse de risque : détermination des emplacements des points de prélèvements

L'emplacement des compteurs de particule et des points de contrôle microbiologique est défini par une analyse de risque afin de s'assurer de monitorer toutes les interventions et zones considérées comme critiques.

La méthodologie utilisée comprend parmi ces étapes le diagramme d'Ishikawa également appelé la méthode des 5M. Elle s'articule autour de 7 étapes :

La première étape consiste à lister toutes les interventions au cours de production qui vont être réalisées et de déterminer leur criticité. La criticité est calculée en faisant le produit de la sévérité de l'intervention et de son occurrence. Le tableau IV propose un exemple pour le choix de l'occurrence.

Tableau IV Exemple d'un tableau pour l'occurrence (19)

Occurrence	Probabilité d'apparition de l'évènement
Nombre de points attribués pour ce critère : 1	Moins d'une fois par mois
Nombre de points attribués pour ce critère : 2	D'une fois par lot à plusieurs fois par mois
Nombre de points attribués pour ce critère : 3	Plusieurs fois par lot

Le tableau V propose un exemple pour le choix de la sévérité.

Tableau V Exemple d'un tableau pour la sévérité (19)

Sévérité	Probabilité d'apparition de l'évènement
Nombre de points attribués pour ce critère : 3	Intervention réalisée sous flux laminaire de Classe A sans risque de contamination du produit ou du procédé.
Nombre de points attribués pour ce critère : 5	Intervention réalisée sous flux laminaire de Classe A à un point éloigné du produit ou des articles de conditionnement primaire avec une ouverture des carters.
Nombre de points attribués pour ce critère : 6	Intervention réalisée sous flux laminaire de Classe A à proximité du produit ou des articles de conditionnement primaire avec une ouverture des carters.

Les salles à monitorer sont découpées par macros – zones, le périmètre d'une macro-zone est défini par une activité dédiée et par une classe environnementale, par exemple une macro-zone correspond à la répartition du produit. Ensuite, il faut les séparer en périmètre de production qui correspond à un espace caractérisé et/ou physiquement séparé, puis ensuite par zones d'interventions. Pour chacune de ces zones d'intervention, il faut déterminer la criticité. Pour cela, l'intervention réalisée ayant la criticité la plus grande détermine la criticité de la zone où elle a lieu.

La 3^e étape permet de lister dans un diagramme d'Ishikawa (également connu sous le nom de diagramme en arêtes de poisson) les sources potentielles ou les causes de contaminations et de les classer selon les 5M soit milieu, moyen, méthode, matière et main d'œuvre. La figure 12 propose un exemple d'un diagramme Ishikawa pour la contamination particulière.

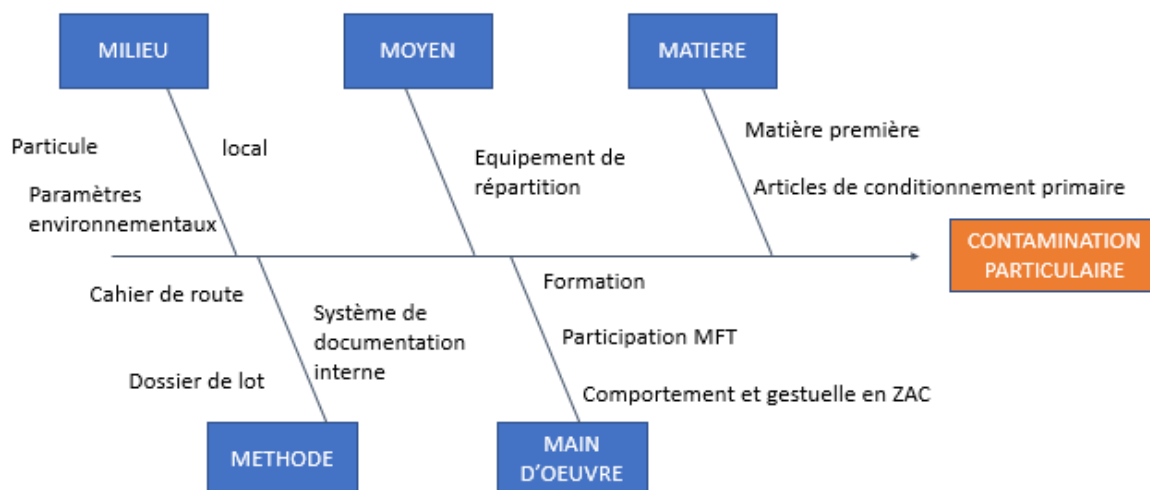


Figure 11 Exemple d'un diagramme d'Ishikawa sur la contamination particulaire

Ensuite, si la source de contamination potentielle se situe dans une des zones d'interventions, il faut lui attribuer la criticité de cette zone. Cette opération est réalisée pour chacune des sources listées lors de la 3^e étape et pour chacune des zones. Puis le risque total de contamination de chaque source est obtenu par addition des criticités des différentes zones d'intervention où se trouve cette source. Un monitoring doit être mis en place pour chaque source de contamination ayant un total supérieur ou égal à la moitié du total de la source qui possède le total maximal (> 50% du total maximal). Un monitoring devra également être mis en place pour chaque élément se situant dans une zone d'intervention ayant une criticité supérieure à la moitié de la criticité de la zone d'intervention qui possède la criticité maximale. Dans le cas contraire, une décision au cas par cas sera prise afin de monitorer ou non ces éléments en évaluant les facteurs de risque de contamination et en s'appuyant également sur le suivi des tendances environnementales sur une période donnée.

Pour les classes A et B, il faut ensuite déterminer le nombre minimum de types de prélèvements pour les particules viables et non viables à réaliser par zone d'intervention. Sachant que pour les particules viables les types de prélèvements possibles sont les prélèvements par impactation, les prélèvements par sédimentation et le monitoring de surface. Un faible score signifie que le risque de contamination est faible et inversement. Plus ce risque est faible moins le nombre de type différents de prélèvement demandé est important. La mise en place d'un monitoring particulaire est le plus souvent décidée dans le cas où on demande 4 types de prélèvements différents soit quand le risque de contamination est important ou lorsque la criticité de la zone est importante.

Les dernières étapes consistent à choisir la localisation des points de contrôles microbiologique et particulaire critiques et à mettre en place d'actions correctives/préventives. Pour la localisation, sont pris en compte les résultats de l'étape 4, la technologie utilisée, la distribution de l'air, les différents flux du matériel, du personnel, du produit et des articles de

conditionnement primaire. La position des sondes particulières doit être confirmée par les résultats des tests de fumée afin que les points soient bien sous le flux qu'on veut monitorer et qu'ils ne perturbent pas le flux. En l'absence de contraintes techniques, en classe A la sonde doit se trouver à 30 cm du point à monitorer et en classe B à 1 m du point qu'on veut monitorer. (18)

On dénombre 6 compteurs dans la ZAC dédiée au remplissage, la figure 13 illustre la position des sondes particulières :

- Une sonde particulaire ambiance Classe B monitorant la zone « stockage et préparation des prélèvements »
- Une sonde particulaire Classe A « flux four » permettant de monitorer la zone d'intervention « déchargement four et stockage des plateaux de flacons ».
- Une sonde particulaire Classe A dans la doseuse monitorant la zone de remplissage des flacons
- Une sonde particulaire Classe A dans la doseuse monitorant la zone trémie bouchons
- Une sonde particulaire Classe A dans la doseuse monitorant l'introduction des flacons
- Une sonde particulaire Classe A dans la doseuse monitorant la zone de sertissage des flacons

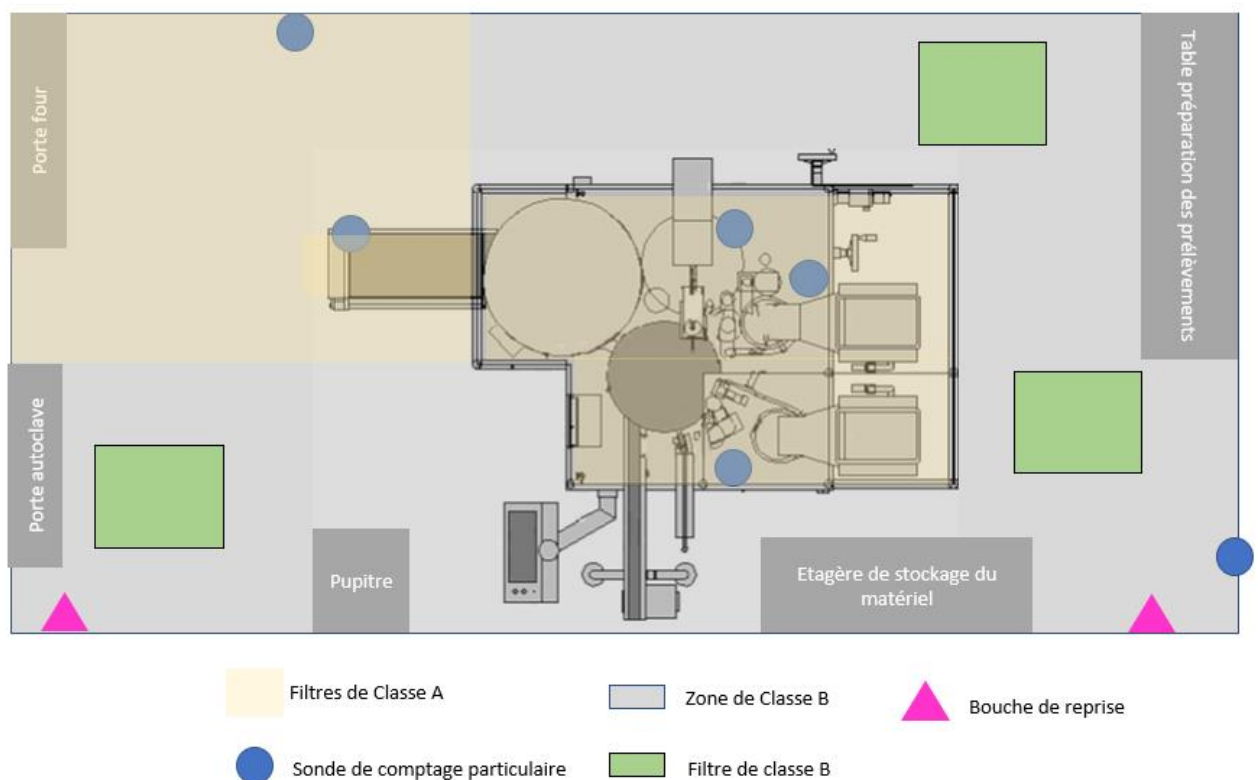


Figure 12 : schéma de la ZAC de remplissage avec le positionnement des sondes de comptage particulaire, des filtres et bouches de reprise

On dénombre deux compteurs dans la ZAC dédiée au dépotage de la matière, la figure 14 illustre la position des sondes particulières :

- Une sonde particulière Classe A monitorant les activités « d'ouverture du fût et réalisation des prélèvements de matière première ».
- Une sonde particulière d'ambiance Classe B monitorant la zone « dépotage classe B entourant le flux laminaire de classe A »

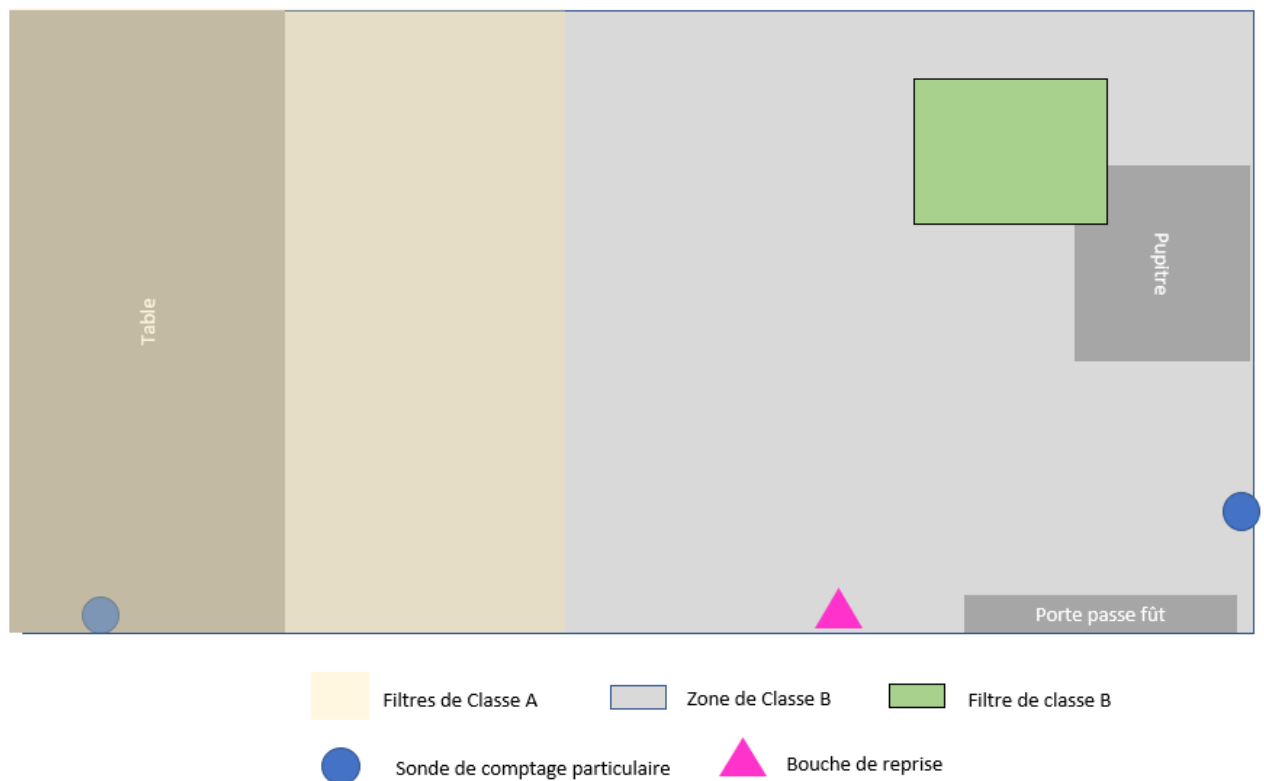


Figure 13 schéma de la ZAC de dépotage avec le positionnement des sondes de comptage particulaire

1.4. Classification de la ZAC

La qualification d'installation, la qualification opérationnelle et la qualification de performance ont été réalisées en suivant les tests avec leur critère d'acceptation présentés dans le tableau VI :

Tableau VI Tests réalisés et critères d'acceptation pour la QI/QO/QP initiale de l'atelier (19)

Tests réalisés	Critères d'acceptation
Vérification de la documentation des locaux	Documentation présente, complète et conforme à l'installation.
Vérification de l'installation des locaux	Les locaux sont installés conformément aux Bonnes Pratiques de fabrication.
Contrôle de la gestion des portes	Le fonctionnement est conforme au cahier des charges.
Vérification de l'installation et de la distribution de la centrale de traitement d'air	La CTA est installée conformément aux cahiers des charges, la documentation technique est présente, les composants sont montés conformément au plan. Le taux de brassage est conforme.
Contrôle de l'intégrité des filtres	Tous les filtres plafonniers et laminaires ont une efficacité supérieure ou égale à 99,99% et doivent présenter un taux de fuite à l'Emery inférieur ou égal à 0,01%
Vérification du comportement des flux aérauliques	Respect des sens de déplacement de l'air (cascade de pression, dynamique des bouches de soufflage et de reprise, qualité dynamique du brassage d'air), absence de zone morte ou tourbillonnante, protection des points critiques du procédé de fabrication.
Comptage particulaire « hors activité » et « en activité »	Conforme aux seuils BPF.
Contrôle des paramètres physiques	Delta de pressions, Température et Hygrométrie dans les seuils fixés par rapport au produit.

L'ensemble des tests étant satisfaisants ou acceptés en l'état, les ZAC ainsi que leur système de traitement d'air sont qualifiées. (19)

Concernant le comptage particulière pour la partie « au repos », l'ensemble des résultats était conforme. Pendant les essais « en activité », des dépassements de seuil ont été constatés au cours de certaines des interventions simulées. Pour chacun de ces résultats non conformes, une évaluation de l'impact a été réalisée. Un exemple sera donné dans le paragraphe ci-dessous :

Lors de l'étape du montage de la doseuse, un dépassement des critères d'acceptation a été observé. Cet événement est survenu lors du désachage des éléments à monter dans la doseuse et lors de leur installation. Effectivement, la sachette a touché la sonde ce qui explique l'apparition de particules. L'évaluation a permis de conclure qu'aucun impact ne résulte de cette alarme car l'empoussièrement de la classe A était conforme avant le début de l'intervention, la cause de l'augmentation de particules est identifiée, le retour à la normale a été constaté la minute suivant la fin de l'intervention, la doseuse ne contient ni flacons, ni bouchons, ni capsules, ni poudre à ce moment de l'activité, un nettoyage complet de la doseuse est effectué après cette étape et le schéma aérodynamique a mis en évidence la bonne protection du point critique et l'écoulement du flux de la classe A vers la classe B.

La conclusion est que la zone de production a la capacité à tenir et maintenir les critères des seuils particuliers pendant les activités réalisées en routine selon les procédures en application. Lorsque des non-conformités de comptage particuliers ont été observées pour certaines interventions, les comptages particuliers sont devenus conformes dans la minute suivant la fin de l'intervention. De plus, le risque de la contamination de l'environnement à ce moment-là est sans impact sur la qualité du produit pour toutes ces situations et un mode opératoire adapté a été préconisé dans certains cas.

La qualification initiale permet de statuer sur le niveau de propreté de l'air de la ZAC. Le suivi périodique permet quant à lui de conclure si le taux d'empoussièrement requis par les BPF est respecté dans les Classes A et B et de s'assurer qu'il n'y a pas de dérive des paramètres. Dans le cas contraire, le but est de décider de mesures préventives et correctives au plus tôt pour assurer la bonne maîtrise des conditions environnementales des salles propres.

1.5. Choix des spécifications pour le monitoring particulier de routine

La stratégie décidée par l'entreprise est de prélever 1 pied cube, ce qui permet d'avoir un relevé toutes les minutes et de pouvoir réagir immédiatement en cas de dérive du nombre de particules et également d'éviter de compromettre une part importante de la production. Les seuils d'action fixés pour la surveillance particulière en Classe A et B sont les seuils réglementaires donnés dans l'annexe 1 des Bonnes Pratiques de Fabrication mais convertis en particules /ft³. Le tableau VII donne ces différents seuils convertis en pied cube pour la Classe A et B, pour les tailles de particules surveillées.

Tableau VII Seuils du nombre maximum de particules par pied cube toléré en classe A et B (19)

	Particules supérieures ou égales à 0,5µm	Particule supérieures ou égales 5µm
Classe A (normes en pied cube)	≤ 100 particules	≤ 1 particules
Classe B (normes en pied cube)	≤ 10000 particules	≤ 80 particules

1.6. Mise en place d'une conduite à tenir en cas de dépassement des seuils établis

Comme vu dans la partie précédente, l'Homme est une des principales sources de contamination et émet un nombre de particules important. C'est pourquoi, il est primordial que les personnes travaillant dans les salles propres, aient un comportement adapté afin d'éviter d'émettre et de disperser des particules. Pour cela, il faut avoir une gestuelle lente et limiter les mouvements, par exemple le couvercle des plateaux en inox doit être retiré délicatement ou encore les saches doivent être pelées ou découpées à l'aide de ciseaux. Ces recommandations sont données en prévention afin d'éviter de déclencher des alarmes particulières liées aux manipulations. Le personnel est formé et habilité afin d'avoir un comportement adapté dans ces zones. De plus, des observations sont réalisées régulièrement pour s'assurer que ces règles sont respectées.

Dans le cas où le seuil d'action est franchi, une conduite à tenir a été décidée selon la localisation du compteur, le but étant de ne pas risquer que le mélange et les articles de conditionnement primaire ne soient possiblement contaminés par des particules. En cas d'alarme, il est important d'investiguer sur l'élément déclencheur le plus probable. Les causes sont le plus souvent le passage du personnel ou une pulvérisation de désinfectant à proximité de la sonde concernée par l'alarme, le transfert de matériel, le nettoyage, l'engagement des capsules, l'ouverture d'une sache, le transfert de poudre ou l'ouverture de la vanne produit. Il est également possible qu'il n'y ait aucune cause identifiée, par exemple qu'il n'y ait aucune activité à proximité de la sonde à ce moment-là.

Dans les points ci-dessous sont détaillées les différentes conduites à tenir en cas de dépassement du seuil d'action, selon la cause et la localisation du compteur :

- Au niveau des sondes de classe B d'ambiance, il faut adopter une gestuelle lente et limiter les mouvements. Les carters de la remplisseuse ne doivent pas être ouverts tant que le retour à la normale n'est pas constaté.
- Au niveau de la classe A dans le bloc de dépotage, si le fût de mélange est ouvert, il doit être refermé en attendant le retour à la normale ainsi que 5 minutes consécutives sans alarmes afin de s'assurer que les particules n'iront pas dans le mélange. En revanche s'il est fermé, il faut uniquement attendre le retour à la normale avant de reprendre l'activité.

- Au niveau de la Classe A dans la doseuse côté remplissage et trémie bouchons, si cela arrive lors du montage de la doseuse, de l'accostage de la trémie, dans ces cas-là, la gestuelle doit être adaptée et il faut attendre 5 minutes sans alarmes avant d'ouvrir la vanne produit.
- Au niveau de la Classe A dans la doseuse, pour les autres compteurs. La conduite à tenir dépend de la présence ou non de flacons ainsi que la cause du dépassement de seuil. Sachant que lorsqu'une alarme survient c'est par rapport au nombre de particules présentes la minute avant son déclenchement, par conséquent, pour déterminer les flacons potentiellement impactés, il faut suivre le trajet d'un flacon sur 1 minute à partir de la zone proche de la sonde.

Par exemple, pour la sonde du côté de la zone d'introduction des flacons, 3 cas de figure sont possibles :

La figure 15 illustre le 1^{er} cas : lors du déclenchement de l'alarme, dans la zone d'introduction des plateaux il n'y a aucun plateau ou celui-ci est fermé. Il faut arrêter la répartition et attendre le retour à la normale avant engager un plateau ou de l'ouvrir s'il est présent.

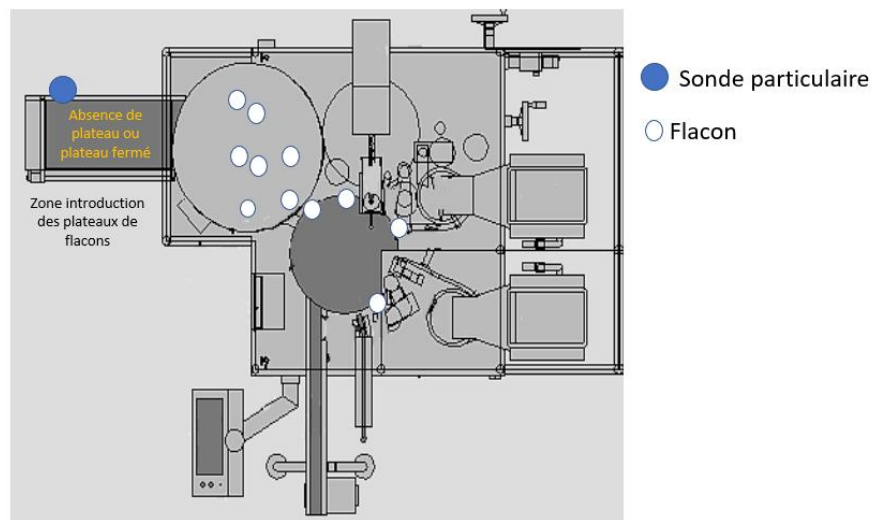


Figure 14 Cas n°1, situation en cas d'absence de plateau ou si le plateau est fermé

La figure 16 illustre le 2^e cas : lors du déclenchement de l'alarme le plateau est ouvert et les flacons ne sont pas encore transférés sur la TTA. Dans ce cas-là, il faut refermer le plateau, l'évacuer et l'éliminer avec les flacons à l'intérieur.

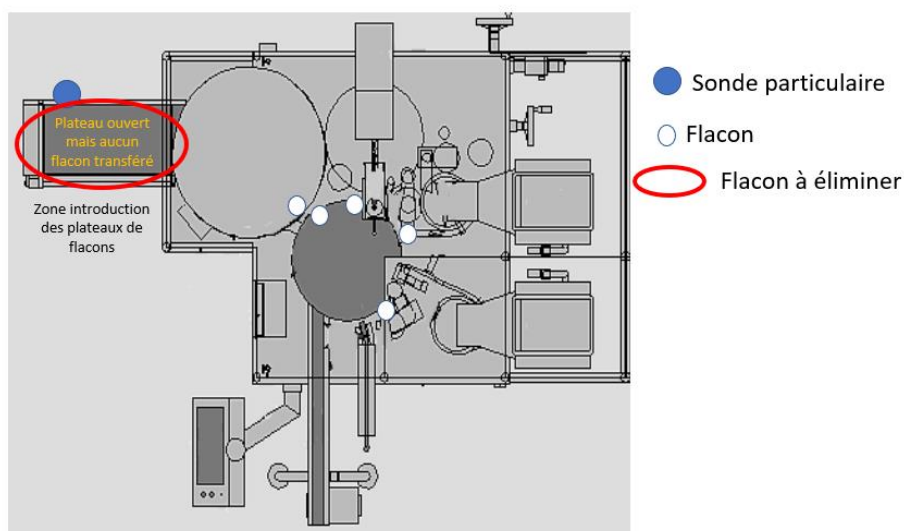


Figure 15 Cas n°2, situation si le plateau est ouvert avant le transfert des flacons

La figure 17 illustre le 3^e cas : l'alarme se déclenche lors du transfert des flacons ou moins d'une minute après le transfert des flacons sur la TTA. Il faut refermer le plateau, l'évacuer et mettre en rebuts les flacons restants ainsi que ceux présents sur la TTA et sur le carrousel.

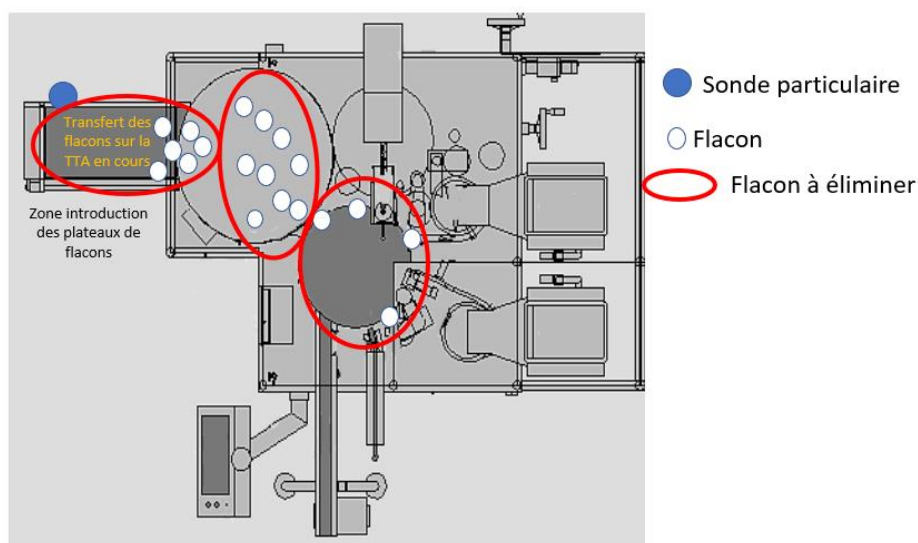


Figure 16 Cas n°3, situation lors du transfert des flacons sur la TTA

1.7. Fréquence du monitoring

La fréquence de prélèvement pour le monitoring particulaire de routine doit être défini après les étapes de qualification.

Les compteurs particuliers en Classe A et B sont en fonctionnement en permanence, excepté lors des nettoyages, lors desquels les compteurs sont éteints et les sondes sont bouchées. En

effet, des gouttelettes de produits désinfectants peuvent être émises à proximité des sondes et entraîner des alarmes de comptage particulaire ainsi qu'endommager les compteurs.

A la suite des résultats du monitoring particulaire sur les 6 lots de validation, le fonctionnement des compteurs Classe A côté remplissage et trémie bouchons a été révisé. Des émanations de poudre ont été constatées pendant le remplissage des flacons en raison d'une connexion non étanche entre la trémie et le système de dosage. Au vu du nombre de dépassement du seuil d'action observé sur ces deux compteurs à cause du remplissage, il a été décidé qu'il ne serait pas pertinent de maintenir ces compteurs activés en continu. Le risque étant de les endommager par une présence importante de particules et entraîner un biais de mesure et la non-détection d'une dérive ou l'apparition de « faux » dépassements de seuils. Ils sont donc éteints juste avant l'ouverture de la vanne permettant la descente de la poudre de la trémie dans le système de dosage jusqu'au retrait de la trémie. Afin de s'assurer que le remplissage commence dans des conditions environnementales conformes, 5 minutes de comptage sans alarmes sont nécessaires avant la désactivation et le bouchage de ces sondes. Le fonctionnement de ces deux compteurs lors de la production d'un lot est illustré sur la figure 18.

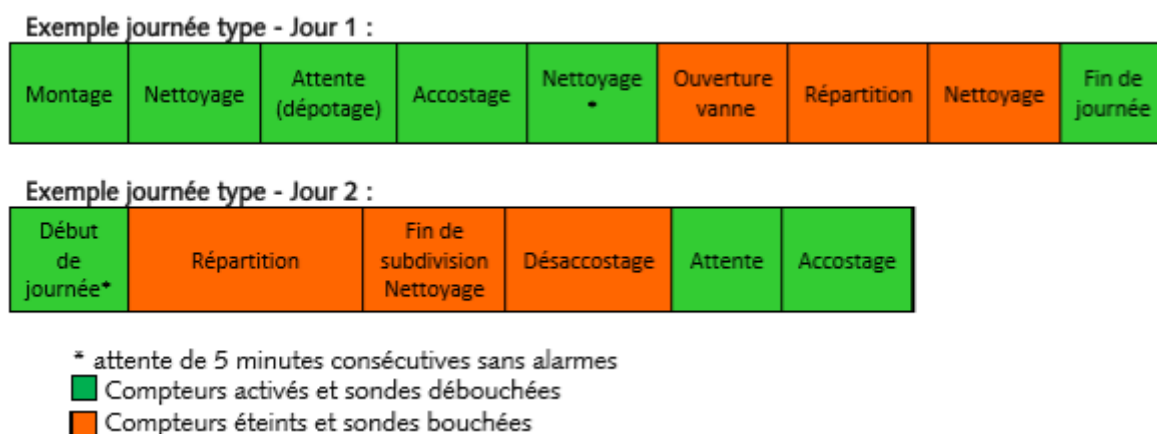


Figure 17 Frise chronologique de la mise en route et arrêt des compteurs « remplissage » et « bouchage » (19)

1.8. Exploitation des données du monitoring de routine

Lors de la production d'un lot, il est demandé aux opérateurs de bloc de relever l'ensemble des dépassements du seuil d'action particulaire de Classe A et B sur une annexe de procédure. Ils doivent noter le numéro de compteur, la voie du compteur c'est-à-dire soit les particules supérieures à 5 microns ou supérieures à 0,5 microns, l'heure de survenue de l'alarme, la cause potentielle et les actions réalisées.

A la fin de la production, un rapport est édité affichant la liste des événements survenus pendant toute la durée du lot. Ce document contient l'ensemble des dépassements de seuil d'action concernant le comptage particulaire, la pression absolue, la pression différentielle, la température et l'hygrométrie. Ce sont des données libératoires pour le lot, il faut s'assurer

qu'aucune de ces alarmes sont critiques pour le produit et si c'est le cas, il faut attester que des actions ont été mises en place afin de sécuriser la production. Chacun des événements doit être justifié sur ce document. Pour les alarmes particulières, la cause et l'action mise en place retrouvées sur l'annexe complétée au cours de production sont retranscrites sur le rapport. Dans le cas où une alarme particulière survenue au cours des activités dans les ZAC n'a pas été tracée sur l'annexe, il faut investiguer pour retrouver la cause et certifier de l'absence de risque pour le produit. Si ce n'est pas possible, la part de la production pouvant potentiellement être impactée sera éliminée.

2. Inspection des autorités compétentes et réponses apportées

2.1 Contexte

En 2017, le site a été inspecté par l'ANSM et un des dossiers de lot du produit a été consulté. Il y a eu des remarques concernant la surveillance de la présence de particules dans les zones concernées :

- Plusieurs dépassements du seuil d'action en Classe B ont été relevés (dites «sans cause évidente ») pendant la répartition du lot sans que des investigations aient été menées.
- Des manquements relatifs à la surveillance particulière de la ZAC dans laquelle la spécialité a été fabriquée.

Pour donner suite à ces remarques, une réponse a été apportée et des actions immédiates ont été mises en place, elles seront décrites dans les paragraphes ci-dessous.

2.2 Actions immédiates mises en place.

2.2.1 Mise en place de seuil d'alerte

Des seuils d'alerte pour la surveillance particulière ont été mis en place. Ils sont calculés à partir d'un historique sur les dix derniers lots produits. Les données extraites sont uniquement les valeurs comprises sur les plages horaires où il y a de l'activité. La stratégie utilisée, a été dans un premier temps d'étudier la dispersion des mesures récupérées. Le résultat obtenu a mis en évidence, qu'elles ne suivent pas une loi Normale, cette méthode n'a pas pu être utilisée pour fixer les seuils.

En parallèle, la pertinence d'avoir un seuil alerte pour chacun des compteurs et des voies a également été étudiée sur les graphiques représentant le nombre de particules. Si les pics passent directement de valeurs proches du bruit de fond à des valeurs supérieures au seuil d'alarme, dans ce cas-là il n'est pas intéressant d'en fixer car il est impossible de les prévenir. Par exemple pour la voie des particules supérieures à 5,0 μm , il n'y a pas de seuils d'alerte car il est évident que les mesures passent du bruit de fond directement à une valeur égale ou supérieure à une particule. En revanche, dans les cas où l'on constate une évolution progressive

et croissante du nombre de particules, des seuils d'alerte ont été calculés. Le but étant ensuite de mettre en place des actions visant à diminuer ce taux avant de franchir le seuil d'action.

La méthode de la moyenne ± 3 écarts types, permettant d'inclure 99,7% des valeurs, n'ayant pas pu être utilisée, des graphiques ont été tracés avec les pourcentages cumulés de valeurs inférieures ou égale à chaque niveau de comptage. Il a été décidé que le seuil serait fixé de manière à exclure 2% des valeurs les plus hautes.

Deux compteurs en classe A ont été rajoutés après l'étude sur la mise en place des seuils d'alerte. Dans l'attente d'avoir un historique suffisant pour les calculer sur une base de données, les seuils d'alerte ont été placés à 80% des seuils d'action définis dans les BPF.

Le tableau VIII donne les différents seuils d'alerte pour la Classe A et B pour les deux tailles de particules surveillées.

Tableau VIII Seuils d'alerte en particules par pied cube pour les compteurs de classe A et B (19)

	Particules de tailles supérieures ou égales à 0,5 μ m	Particules de tailles supérieures ou égales à 5 μ m
Classe A – Anciens compteurs – seuil fixé par une analyse des données	≤ 60 particules / CF	Non applicable
Classe A – Nouveaux compteurs – seuil fixé sans historique des données.	≤ 80 particules / CF	Non applicable
Classe B	≤ 5000 particules / CF	Non applicable

Concernant la conduite à tenir dans le cas d'un dépassement du seuil d'alerte, aucune action destructive n'est mise en place, il est seulement demandé de ralentir la gestuelle et limiter les mouvements. Si c'est possible, l'activité doit être suspendue en attendant le retour à la normale. Le but étant de diminuer le taux de particules et de ne pas dépasser le seuil d'action. Pour les compteurs de classe B, les carters de la remplisseuse ne peuvent pas être ouverts avant le retour à la normale.

2.2.2 Mise au repos des compteurs Classe B

Avant l'inspection, la Classe B était monitorée en continu avec les mêmes critères d'empoussièrement que la zone soit « en activité » ou « hors activité ». Dans les BPF, on constate bien deux colonnes « en activité » et « au repos » avec des valeurs différentes pour le nombre maximal de particules autorisées par m³. Pour s'aligner avec les directives des BPF, il a été décidé qu'en l'absence d'activité dans la zone, les compteurs de classe B sont mis « au

repos » et prennent alors les spécifications de la Classe A en terme du nombre de particules acceptées par pied cube.

Ce changement nécessite une bonne coordination entre les équipes. Effectivement, le passage des compteurs « au repos » à « en activité » et inversement doit être réalisé avec un profil superviseur sur un PC qui n'est pas présent dans les ZAC. Lorsque le personnel de production sort de zone et qu'aucune activité n'est prévue dans les heures qui suivent, il faut prévenir une personne ayant le niveau d'accès permettant de passer les compteurs « au repos ». De même avant de rentrer dans les salles de Classe B, il faut s'assurer que les compteurs ont été repassés « en activité ». De nombreux dépassements de seuils ont été constatés, à la suite de ce changement soulignant des difficultés organisationnelles.

Lorsque les compteurs sont passés au repos immédiatement après la sortie du personnel de production, des alarmes particulières sont constatées. Il faut savoir qu'un état d'empoussièrement respectant des critères de Classe A en Classe B ne peut être retrouvé que quelques minutes après la sortie de la dernière personne de la zone. La recommandation donnée dans les BPF est de 15 à 20 minutes, ce temps dépend du taux de brassage dans la salle. Il serait intéressant de mettre en place un temps de purge lors du passage au repos de ces compteurs afin d'éviter des « faux » dépassement de seuils.

2.2.3 Mise en place d'un suivi de tendance

Un suivi de tendance a été également mis en place. Pour cela, une extraction des moyennes est réalisée toutes les semaines sur une période définie. Elles correspondent à la valeur moyenne du nombre de particules pour chaque compteur et pour chaque voie, elles sont calculées sur la base d'un échantillon de valeurs extrait de la base de données. De ce calcul, est écarté toutes les valeurs inférieures à 0, effectivement, car lorsque le compteur est à l'arrêt les valeurs sont négatives.

Ces moyennes sont retranscrites dans une annexe de procédure et dans un fichier Excel. L'évolution des moyennes par compteur et par voie est représentée graphiquement sur une période de 3 mois minimum à partir de ce fichier Excel. Les valeurs considérées comme atypiques au vu de la représentation graphique font l'objet d'une investigation afin de déterminer la cause. La figure 19 représente l'évolution de la moyenne hebdomadaire sur une année du compteur ambiance de classe B du bloc de répartition.

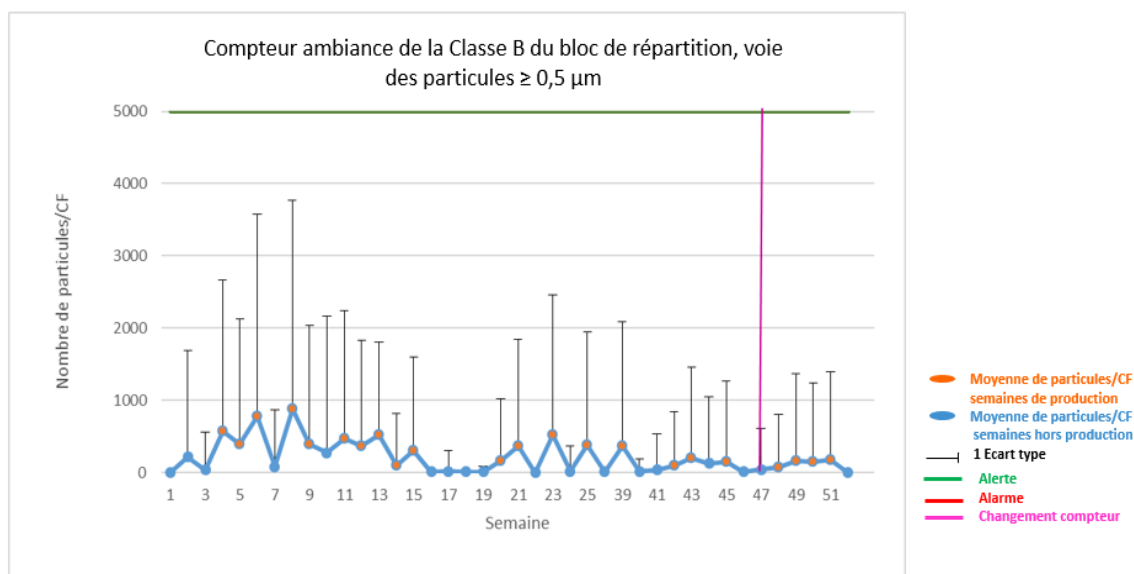


Figure 18 Exemple de la représentation graphique sur une année pour le compteur ambiance de la Classe B du bloc de répartition pour la voie des particules $\geq 0,5 \mu\text{m}$ (19)

Ces tendances sont revues avec une fréquence trimestrielle avec au moins un représentant des services production, assurance qualité et maintenance technique pour les évaluer, définir un plan d'action si besoin et s'assurer de l'efficacité des actions mises en place au cours de la période étudiée. L'évolution du nombre de dépassement d'alerte est également étudiée lors de cette réunion, pour cela on compare par semaine le nombre de dépassements du seuil d'alerte avec le nombre de dépassements du seuil d'action. Ceci permet d'évaluer la pertinence, si le nombre d'alertes est supérieur au nombre d'alarmes, ceci signifie qu'il permet de limiter le nombre de dépassements de seuil d'action, il est donc conservé. La figure 19 représente cette étude pour le compteur ambiance de la Classe B du bloc de dépotage.

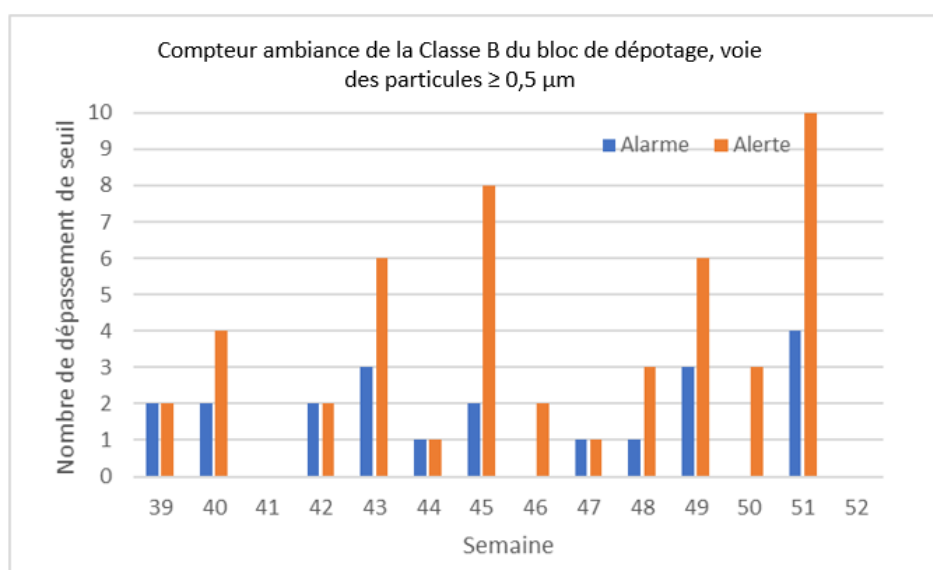


Figure 19 Exemple de la représentation graphique de la comparaison du nombre de dépassement du seuil d'action vs le nombre de dépassement du seuil d'alerte sur le compteur ambiance de la Classe B du bloc de dépotage pour la voie des particules $\geq 0,5 \mu\text{m}$ (19)

2.2.4 Rédaction d'une déviation à chaque dépassement de seuil

En réponse à la remarque des autorités, il a été dit que « *Dans le cas de dépassement de seuil d'action, une déviation devra être ouverte incluant la recherche de la cause probable, l'évaluation de l'impact produit et l'identification des actions correctives et préventives selon le système de gestion des déviations en vigueur* ». Depuis cette réponse, une investigation formalisée dans le système de gestion de déviation en vigueur sur le site est rédigée pour chaque lot pour lequel survient un dépassement du seuil d'action. Une cinquantaine d'investigations ont été menées et rédigées depuis cette inspection, soit une pour chacun des lots produits.

Cette investigation comprend :

- Pour la Classe A : une recherche de cause et une évaluation de l'impact en cas de non-respect de la conduite à tenir.
- Pour la Classe B : un tableau reprenant le nombre d'alarmes par jour et par compteur avec les activités critiques de la journée. Une analyse de la moyenne hebdomadaire et du nombre d'alarme en présence de produit en comparaison avec un historique de lot. Si la moyenne ou le nombre d'alarmes sont supérieures en comparaison à l'historique alors une investigation plus approfondie est réalisée en étudiant la méthode des 5M.
- Une conclusion de l'impact sur le produit

3. Les limites identifiées de la surveillance en place et analyse des données recueillies

3.1 Situation et analyse des données

Avec les données recueillies au cours des investigations, des qualifications et des tendances, un bilan a été réalisé sur ce qui se passe dans les ZAC, le but étant d'optimiser le plan de surveillance particulière afin qu'il soit simplifié, plus pertinent, robuste et permette de détecter toutes dérives le plus rapidement possible.

Une des problématiques majeures retrouvées est qu'au cours de la répartition de produit, il existe une récurrence de nombre de dépassements de seuils d'action sur le compteur ambiance de la Classe B du bloc de répartition. Plus d'une centaine de dépassements de seuil par lot est observée. La figure 21 illustre le nombre d'alarmes sur ce compteur pour chacune des voies. Chaque lettre correspond à un lot différent.

A noter que la lettre K sur le graphique correspond à un lot de Media Fill Test (test de remplissage aseptique) et la lettre I correspond à un lot de produit à 1 fût et les autres sont des lots de 4 ou 5 fûts.

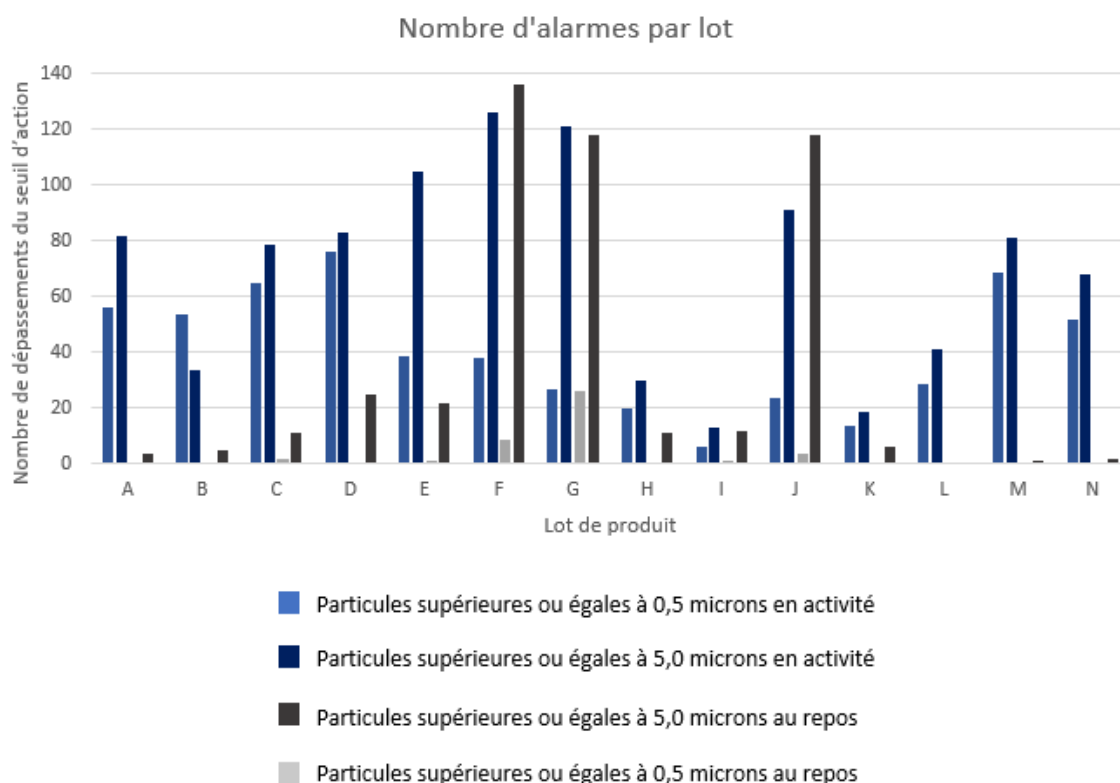


Figure 20 Nombre d'alarmes sur le compteur d'ambiance Classe B au cours des lots de production (19)

Ce graphique montre qu'il existe une récurrence de dépassements de seuils d'action en particulier pour les particules de taille supérieure à 5.0 microns et qu'ils sont plus fréquents pour les lots de 4 ou 5 fûts comparativement aux lots de 1 fût.

La répartition de la survenue des alarmes a été étudiée sur un historique de 10 subdivisions (soit 10 fûts) appartenant à différents lots de mélange de matière première. 74.3% des alarmes sur le compteur d'ambiance de Classe B du bloc de répartition apparaissent entre l'ouverture de la vanne produit et la fin de la répartition de la subdivision. Le reste des alarmes survient entre l'accostage de la trémie dans la remplisseuse et l'ouverture de la vanne, entre la fin de la répartition en fin de journée et la reprise de la répartition le lendemain pour les subdivisions réparties sur deux jours ou entre la fin de la répartition et l'accostage de la subdivision suivante. Parmi ces 25.7% d'alarmes la majorité peut être expliquée par le passage des opérateurs surtout lors du nettoyage ou des prélèvements, une pulvérisation de désinfectant trop proche de la sonde, la sortie de la trémie avec de la poudre et le transfert de matériel souillé par de la poudre vers la laverie.

L'hypothèse qui a été tirée avec l'ensemble des données et des observations est que la génération de particules au sein du bloc de répartition s'explique par le process en lui-même qui consiste à repartir une matière sous forme de poudre dans un flacon. Effectivement, deux zones de génération de particules de produit sont identifiées au niveau de la remplisseuse :

- Au niveau du point de remplissage. En effet, il y a un espace entre le bas de la tête de dosage par laquelle s'écoule la poudre et le haut du flacon ;
- Au niveau de la jonction trémie – réservoir. En effet, cette jonction est non-étanche. Il y a donc génération de particules lors du transfert gravitaire de la poudre de la trémie vers le réservoir, à l'ouverture de la vanne produit et tout au long de la répartition.

Le nombre d'alarmes et la durée des alarmes sur le compteur d'ambiance de Classe B du bloc de répartition semblent être liés à la variabilité du profil granulométrique des lots de mélange reçu par le fournisseur. Pour confirmer cette hypothèse, le but est de démontrer et réunir les preuves de la présence de particules du produit lui-même dans la Classe B. Dans un second temps, des études sur l'aéraulique de la ZAC seront également présentées pour comprendre pourquoi des particules de produit sont constamment vues par le compteur ambiance de la Classe B.

3.2 L'origine des particules en classe B

3.2.1 Étude sur la granulométrie du produit

Le produit est composé d'un mélange de poudre dont la densité granulométrique s'étend de 10 μm à 500 μm . La figure 22 représente le profil granulométrique analysé sur un lot de mélange du produit.

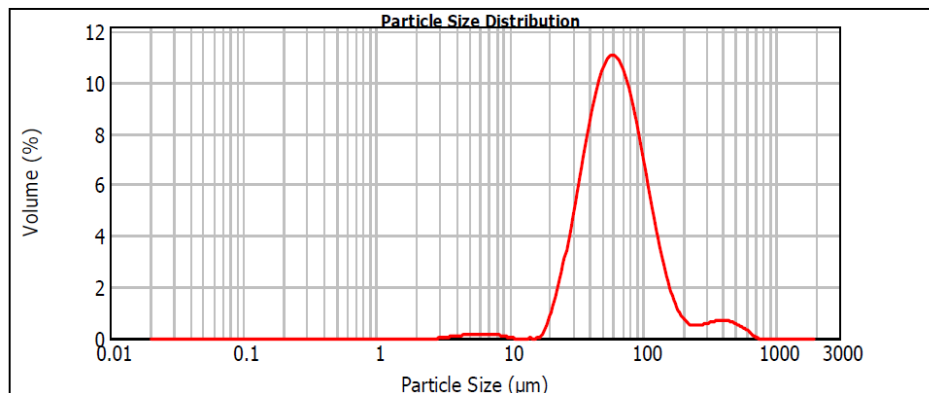


Figure 21 Exemple d'un profil granulométrique sur un lot de mélange (19)

3.2.2 Identification des activités génératrices de particules

Une qualification particulière de la ZAC a été effectuée avec trois essais effectués en présence de produit et trois essais effectués sans produit. Une liste d'interventions à simuler a été sélectionnée. Ces résultats ainsi que les données recueillies en cours de production mettent en évidence les opérations pouvant être génératrices de particules de produit et les actions génératrices de particules autres que le produit.

Les interventions systématiquement génératrices de particules de produit sont l'ouverture de la vanne de la trémie et l'agitation réalisée dans la trémie.

Les interventions pouvant être génératrices de particules de produit sont l'ouverture du fût, le retournement manuel de la trémie et du fût de matière, le remplissage de la tête de dosage, la répartition, le désaccostage de la trémie et les déplacements des opérateurs.

On identifie également d'autres sources de génération de particules, notamment liées aux opérations de désachages, de désinfections des gants ou des surfaces et lors du chargement des capsules.

3.2.3 Des essais avec et sans poudre

Des essais au niveau de la remplisseuse ont été réalisés avec du produit et sans matière. La figure 23 représente le nombre de particules supérieures à 0.5 microns et supérieures à 5 microns vues par le compteur ambience de la classe B chaque minute lors de la répartition de produit.

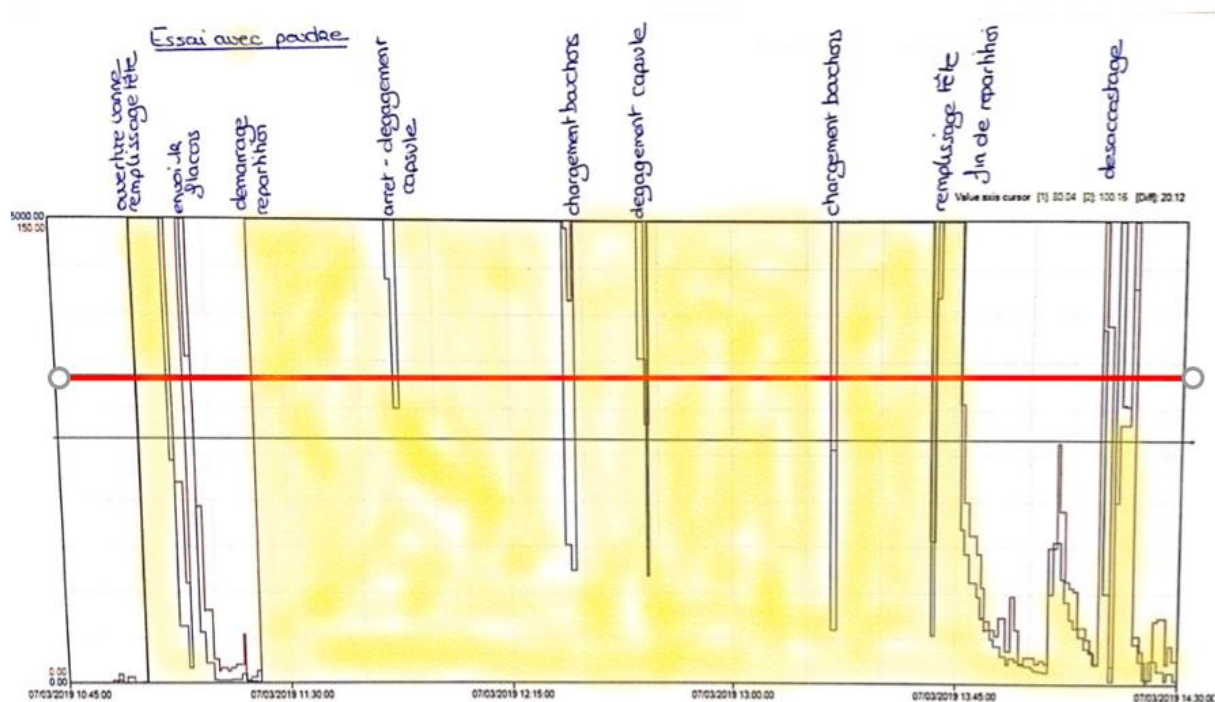


Figure 22 Nombre de particules par minute par le compteur ambience de Classe B lors des essais avec de la poudre (19)

La figure 24 représente le nombre de particules supérieures à 0.5 microns et supérieures à 5 microns vues par le compteur ambience de la classe B chaque minute lors d'une simulation de répartition sans produit.

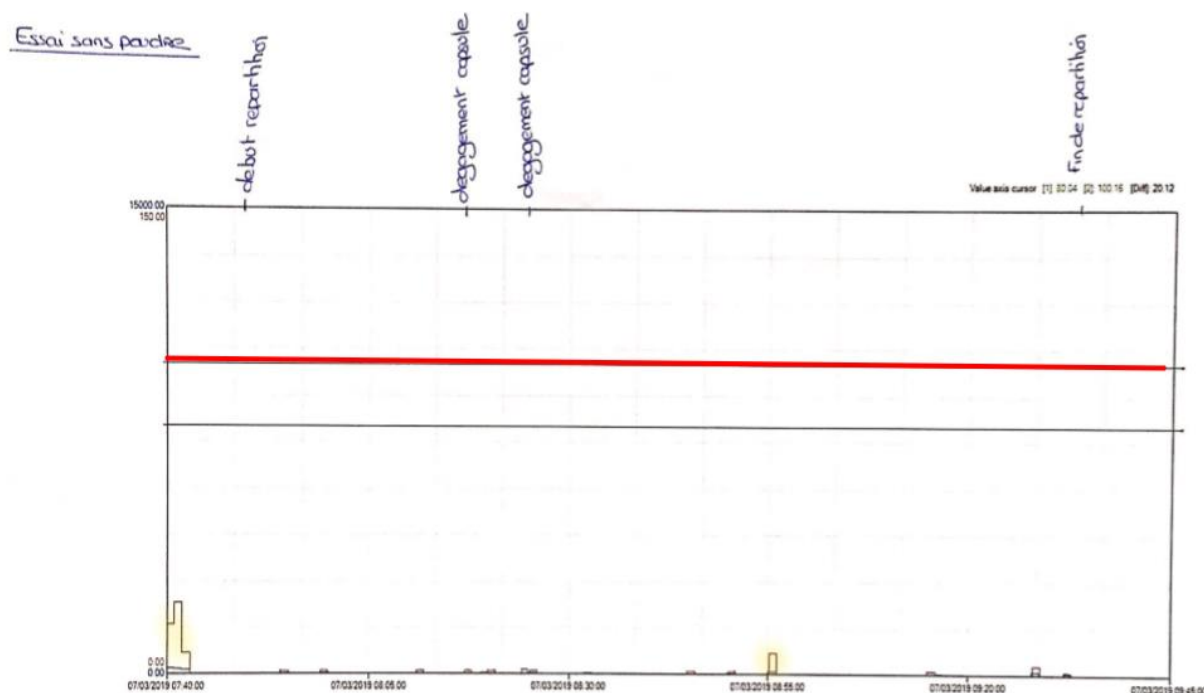


Figure 23 Nombre de particules par minute par le compteur ambiance de Classe B lors des essais sans poudre (19)

Lors des essais avec poudre on constate, dès l'ouverture de la vanne permettant le passage de la poudre de la trémie vers le réservoir, une augmentation du nombre de particules mesurées sur le compteur ambiance de la Classe B. De plus, à chaque arrêt de la doseuse pour une intervention, le nombre de particules diminue immédiatement et augmente lors de la reprise de la répartition. Ces données et la comparaison avec la courbe obtenue lorsque la remplisseuse fonctionne sans poudre mettent en évidence que la récurrence de dépassements de seuils d'action pour la sonde ambiance classe B du bloc de répartition est causée par la poudre répartie.

3.2.4 Prélèvements d'air pour identification des particules

Des prélèvements d'air ont été réalisés dans le bloc de répartition afin d'identifier la nature des particules observées lors des comptages particulaires par méthode RMN (Résonance Magnétique Nucléaire). Une cassette de prélèvement était positionnée au niveau de la sonde du compteur ambiance de la Classe B et une autre en classe B proche de la zone d'introduction de la trémie dans la remplisseuse.

Ces cassettes ont été positionnées pendant la durée d'un lot. L'essai d'analyse des particules collectées a permis de mettre en évidence la présence du produit et d'éthanol. La présence d'éthanol dans les filtres des cartouches de prélèvement, s'explique par le fait qu'il soit utilisé pour la désinfection des gants, du matériel, des équipements et du mobilier de l'atelier de production. Il a donc pu être capté au moment de l'étape de collecte.

3.3 Aéraulique de la ZAC

3.3.1 Qualification des ZAC

Une vérification des flux aérauliques en activité et au repos a été réalisée après l'inspection. Ce rapport confirme que les flux aérauliques en activité pour la Classe A sont conformes, en effet, l'écoulement est laminaire et homogène, les points critiques du procédé de fabrication ainsi que la classe A sont protégés et les boîtes exposées pour les prélèvements environnementaux ainsi que les compteurs particuliers sont balayés par le flux laminaire. De plus, aux limites du flux, l'air de la Classe B ne peut pas pénétrer en Classe A. L'ensemble des critères est respecté.

3.3.2 Essais des schémas aérauliques dans le bloc de répartition : SMOKE TEST

Des essais des schémas aéraulique au repos et en activité ont été réalisés dans le bloc de répartition dans le but de suivre spécifiquement le trajet des particules de produit à partir du lieu de génération des particules (= zone de remplissage au niveau du carrousel) jusqu'en Classe B. Le flux assure un écoulement laminaire et homogène qui s'évacue par les grilles en partie basse de la doseuse.

Le schéma aéraulique de la classe B autour de la doseuse est largement impacté par les flux de classe A qui s'évacue en partie basse vers la classe B. Les flux d'air issus de la partie basse de la doseuse deviennent ascendants et se dirigent vers les reprises hautes du flux laminaire de la doseuse, excepté à proximité immédiate des bouches de soufflage où le flux est descendant. Ces flux d'air ascendants et véhiculant potentiellement des particules de produit ne sont pas totalement aspirés par la bouche de reprise et ont tendance à remonter le long des parois, y compris au niveau de la paroi où se situe la sonde du compteur d'ambiance. La figure 25 illustre le flux du produit sortant de la doseuse.



Figure 24 Flux des particules de produit en Classe B dans le bloc de répartition.

3.4 Conclusion sur les données recueillies

Toutes les données recueillies lors des essais et des qualifications avec et sans poudre et les résultats des prélèvements d'air permettent d'affirmer que, lors du fonctionnement en routine de la doseuse, la récurrence de dépassements de seuils d'action pour le compteur d'ambiance Classe B est causée principalement par la génération ou la remise en suspension de particules de produit. De plus, l'activité en routine confirme cette hypothèse, en effet l'apparition d'alarmes est corrélée à l'ouverture de la vanne produit et au démarrage de la répartition tandis que le niveau de contamination particulaire diminue lors des arrêts pour interventions, des pauses, du dépotage ou en fin de journée. Par ailleurs, l'ensemble des données sur l'aéroulque permettent de conclure que le flux de la doseuse est conforme à l'attendu. Les points critiques du process sont donc correctement protégés des particules présentes dans la zone environnante. Enfin, il a été démontré qu'en Classe B, ces particules étaient prises dans un flux ascendant et remontant le long des murs. Le compteur ambiance Classe B étant situé sur un mur, il est particulièrement exposé à ce phénomène et détecte donc les particules de produit issues de la doseuse.

Le relevé des dépassements du seuil d'action sur le compteur ambiance de la Classe B en cours de répartition semble donc avoir un apport limité quant à la maîtrise de la contamination particulaire car elles ne permettent pas la mise en place d'action immédiate. En effet, l'adaptation de la gestuelle ou du comportement du personnel travaillant en ZAC comme par exemple, ralentir la vitesse de déplacement / la gestuelle ou suspendre l'activité en cours, reste sans effet sur le nombre de particules qui est intrinsèque au process (répartition de poudres). Ces alarmes ne permettent pas de détecter une défaillance du système de traitement d'air, de mauvaises pratiques lors des activités de Classe B ou une augmentation du niveau de contamination due à d'autres particules que le produit.

De plus, le nombre important d'alarmes sur ce compteur (entre 20 et 30 pour une subdivision durant environ 3h) entraîne un risque de non-détection des dépassements des seuils d'action de Classe A. En effet, sur la période entre janvier 2019 et juin 2019 sur les 13 lots produits, 8 alarmes n'ont pas été détectées sur les compteurs de Classe A. Cette non-détection est souvent expliquée par une confusion avec les alarmes en cours sur le compteur ambiance de la Classe B. Dans ce cas, la conduite à tenir définie lors de ces dépassements de seuil d'action n'est donc pas appliquée par l'opérateur. Une investigation doit être réalisée et formalisée afin de voir s'il y a un impact pour le produit, si c'est le cas une partie de la production doit être éliminée. Cette problématique a amené à des réflexions afin d'optimiser la stratégie de surveillance particulaire et d'éviter de ne pas détecter des dépassements de seuil d'action en Classe A.

4. Optimisation de la stratégie de surveillance particulière pour donner suite aux données recueillies et aux évolutions des exigences

4.1 Décision pour le compteur ambiance de la Classe B et aspect réglementaire.

Face aux limites de la situation citée dans la partie précédente et à l'aide des textes réglementaires cités ci-dessous et d'un benchmark réalisé sur d'autres sites, une nouvelle stratégie de surveillance particulière est proposée pour la Classe B. L'objectif est d'assurer une surveillance particulière qui permette de détecter le plus tôt possible toute défaillance du système de traitement d'air ou toute modification du niveau de contamination afin de mettre en œuvre des actions correctives immédiates.

*D'après l'annexe 1 des BPF « 10. Il est recommandé d'appliquer des principes similaires de surveillance pour les zones de classe B, **toutefois la fréquence de l'échantillonnage peut être diminuée**. Le niveau de surveillance particulière doit être déterminé en fonction de la conception de la zone, notamment des dispositions mises en place pour séparer la zone de classe A de la zone de classe B. Les zones de classe B doivent être surveillées avec une fréquence et un volume de prélèvement adéquats de telle façon que toute modification du niveau de contamination et toute défaillance du système soient détectées et que les alarmes soient activées si les seuils d'alerte sont dépassés. » (16)*

D'après la norme ISO 14644 « Pour les procédés qui produisent des particules de façon intrinsèque dans le cadre de ces procédés, et au cas où ces particules ne constituent pas un danger pour le procédé ou le produit, il peut être approprié d'avoir recours à une classification périodique au repos ou à une classification en activité des opérations simulées plutôt que de surveiller les particules en suspension lors de l'activité. »

La décision prise est que la période d'échantillonnage sera réduite afin de tenir compte des particularités du procédé de fabrication. La séquence entre l'ouverture de la vanne produit et la fin de la répartition de la subdivision (ou la fin de journée) ne sera plus monitorée car il est difficile de démontrer un faible taux de particules du fait de la génération de particules à partir du produit lui-même au moment de l'ouverture de la vanne et du remplissage des flacons. Ce mode de fonctionnement permet de répondre aux recommandations de la norme ISO 14 644 « d'éviter le déclenchement fréquent des alarmes injustifiées, car ces alarmes sont alors susceptibles de ne pas être prises en compte par les utilisateurs ». Ainsi la surveillance particulière s'effectuera hors répartition de la poudre c'est-à-dire lors des activités comme le montage, l'accostage, le déchargement de l'autoclave et les prélèvements ou hors activité dans le bloc de répartition.

La figure 16 résume le fonctionnement du compteur ambiance de la Classe B :

- Activé : lors du montage – accostage – lors de certain nettoyage
- Au repos : toutes les nuits au cours du lot

- A l'arrêt : de l'ouverture de la vanne produit jusqu'à la fin de la répartition



Figure 25 Frise chronologique de l'activation / désactivation / mise au repos du compteur ambiance Classe B (19)

La surveillance particulière sera réalisée pendant environ 75% du temps d'un lot ce qui permettra de détecter toute dérive du niveau de contamination particulière (en activité et au repos) au cours du lot. La figure 27 illustre une estimation du temps d'arrêt et activé du compteur lors de la production d'un lot.

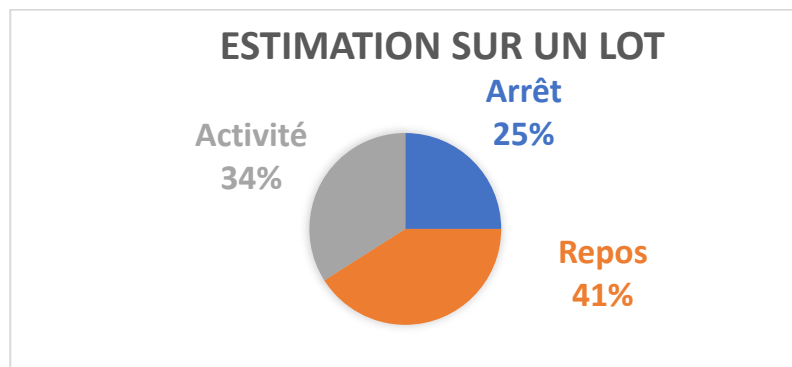


Figure 26 Estimation sur un lot de l'activation / désactivation / mise au repos du compteur ambiance Classe B (19)

4.2 Analyse de risque sur l'arrêt du monitoring en Classe B en cours de répartition

D'après l'annexe 1 des BPF, « le niveau de surveillance particulière doit être déterminé en fonction de la conception de la zone, notamment des dispositions mises en place pour séparer la zone de Classe A de la zone de Classe B » (17).

Le bloc de répartition étant équipé d'une doseuse sous flux Classe A séparé de la Classe B par des carters. Les carters peuvent être ouverts au cours de la répartition lors d'interventions spécifiques. C'est pourquoi, pour chaque intervention carter ouvert, une évaluation a été menée afin d'identifier les moyens de maîtrise de la contamination particulière Classe A carter ouvert et de statuer sur la nécessité de remettre en route le compteur Classe B lors de ces interventions. La figure 28 représente les différents carters de la doseuse.

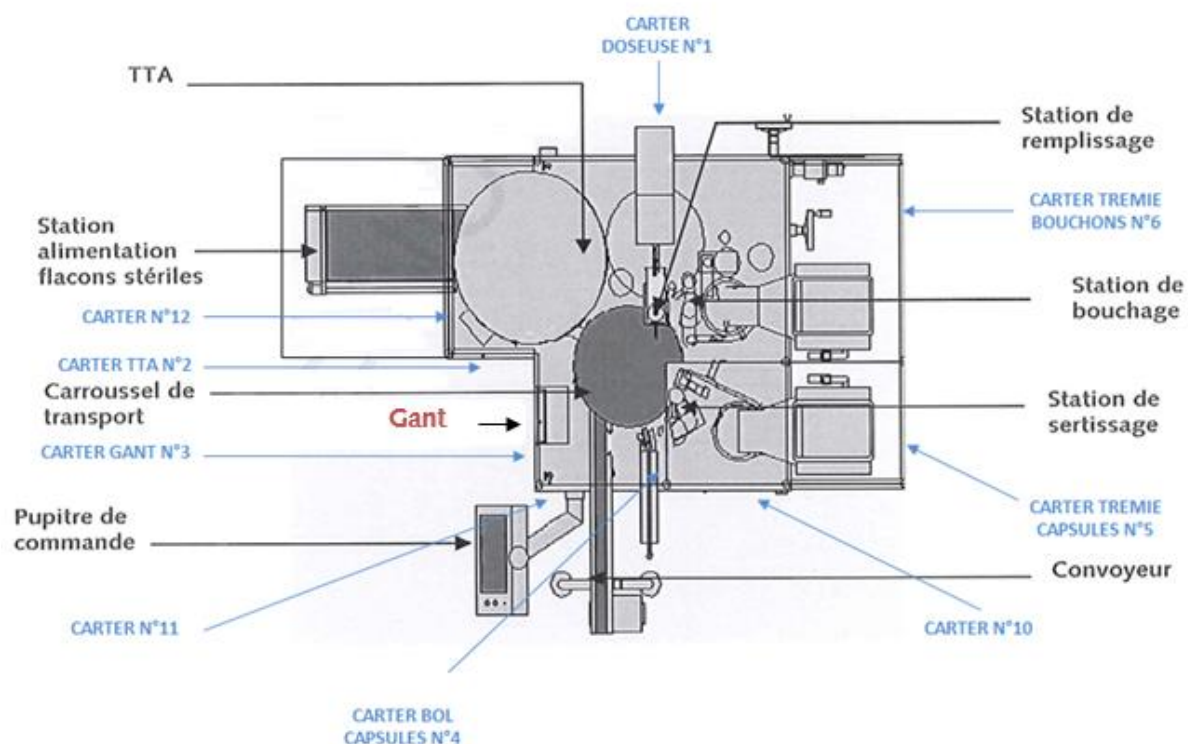


Figure 27 : Schéma de la position des carters de la doseuse - source : données internes à l'entreprise

La stratégie utilisée est que pour chaque carter pouvant être ouvert en cours d'intervention, si la zone est monitorée par un compteur en classe A activé lors de la répartition alors il ne sera pas nécessaire de ré activer le compteur de la Classe B. Au contraire, si les carters 1, 2, 3, 5 et 6 sont ouverts, il faudra réactiver le compteur de la Classe B. La conduite à respecter est la suivante : si ces carters doivent être ouverts, la répartition doit être arrêtée, la sonde du compteur ambience de Classe B doit être débouchée, le compteur doit être réactivé, il faut vérifier l'absence d'alarme pendant au moins 1 minute, effectuer l'intervention, vérifier l'absence d'alarme pendant au moins 1 minute, l'absence d'alarme, éteindre le compteur et boucher la sonde du compteur et reprendre la répartition.

La conduite à tenir demande une bonne coordination et est lourde à respecter, cependant ces interventions surviennent rarement en cours de répartition, de l'ordre de 1 ou 2 fois par jour maximum. Le bénéfice d'arrêter le compteur est supérieur à la pénibilité de suivre cette conduite à tenir. Lors de la libération du lot, le respect de cette marche à suivre sera vérifié.

4.3 Mise en place de la notion de pic isolé

Afin de ne pas enquêter à chaque dépassement de seuil, une nouvelle notion a été fixée, celle de pic isolé ou non. Pour fixer ce seuil, la norme ISO 14644-2 a été utilisée :

« B.3.4 - Stratégies alternatives possibles pour les niveaux d'avertissement associés aux mesurages de particules

B.3.4.1 - Si deux tailles de particules sont surveillées simultanément et que des prélèvements sont effectués par intervalles d'une minute, la définition des niveaux d'alerte et d'action est plus complexe.

B.3.4.2 - Stratégie alternative 1 : un seuil de déclenchement basé sur une série de valeurs consécutives plus élevées. Les valeurs plus élevées déclenchent un avertissement basé sur la répétition d'un niveau mesuré plus important sur une période (par exemple, trois relevés consécutifs d'une minute tous supérieurs à un niveau spécifié).

B.3.4.3 - Stratégie alternative 2 : un seuil de déclenchement basé sur une fréquence importante de valeurs élevées. Parfois appelée «x sur y», cette stratégie consiste à enregistrer les valeurs supérieures à un seuil spécifié, si un nombre suffisant de relevés dans une série est supérieur aux valeurs spécifiées, une alarme d'alerte ou d'action est déclenchée. Par exemple, si sur les 10 derniers relevés on compte 3 relevés supérieurs au seuil spécifié, l'alarme d'alerte ou d'action sera déclenchée. » (17)

Il a été décidé qu'un pic n'est pas isolé selon la règle suivante : « **3 relevés d'une minute tous supérieurs à la limite d'alarme sur les 10 derniers relevés** », ce qui signifie que, sur un laps de temps de 10 minutes, il ne sera pas accepté plus de 3 alarmes de 1 minute ou plus de 3 minutes d'alarme non justifiables. Si ce seuil est dépassé et que la (ou les) alarmes ne peuvent être justifiée(s), alors une enquête doit être menée afin de savoir s'il y a un risque de défaillance du système de traitement d'air, de l'équipement de répartition ou des pratiques non satisfaisantes. Ces points sont également suivis via le suivi de tendance particulière trimestriel.

4.4 Monitoring pour les périodes hors production

Un suivi du monitoring environnemental est mis en place sur les périodes hors production. Un rapport du monitoring est édité pour les périodes sans activité, afin de s'assurer de l'absence de pics non isolés concernant le comptage particulaire et de la conformité des différentiels de pression, de la température et de l'hygrométrie. Cette vérification est tracée dans une annexe de procédure. En cas de non-conformité, une enquête sera menée et si besoin un événement sera ouvert dans le système de gestion des événements qualité du site.

4.5 Bilan sur la nouvelle stratégie

Les modalités de surveillance en cours de production sont inchangées. L'ensemble des alarmes au cours du lot sont documentés et à la fin du lot, un rapport de lot est édité affichant la liste de l'ensemble des alarmes survenues. Concernant les alarmes particulières de Classe B, la cause la plus probable sera recherchée. Cependant, si on constate la présence de pics non isolés et sans cause probable apparente, une enquête sera menée. Concernant les alarmes particulières de Classe A, la cause la plus probable de chacune sera recherchée et notée ainsi que la conduite tenue après l'alarme. Si la conduite à tenir n'a pas été respectée : un événement qualité sera ouvert. Le tableau IX récapitule le plan de surveillance particulaire développé lors de ce travail.

Tableau IX Récapitulatif du plan de surveillance particulière (19)

Début de lot		Fin de lot	
Période de production d'un lot		Période de production hors d'un lot	
Rapport du monitoring joint au dossier de lot		Rapport de monitoring conservé	
<div> <div>Classe A</div> <div>Classe B</div> </div>	<p>En cours activité</p> <p>Justification de toutes les alarmes</p> <p>Si conduite à tenir non respectée pour les alarmes classe A : événement qualité</p> <p>Si pics non isolés et non expliqués pour la Classe B : événement qualité</p>	<p>Hors activité</p> <p>Vérification de l'absence de pics isolés</p> <pre> graph TD A[Vérification de l'absence de pics isolés] --> B[Absence → pas impact] A --> C[Présence : investigations] C --> D[Causes identifiées → pas impact] C --> E[Pas de causes identifiées : événement qualité] </pre>	<p>Vérification de l'absence de pics isolés</p> <pre> graph TD A[Vérification de l'absence de pics isolés] --> B[Absence → pas impact] A --> C[Présence → investigations] C --> D[Causes identifiées → pas impact] C --> E[Pas de causes identifiées → événement qualité] </pre>
	<ul style="list-style-type: none"> - Compteurs « remplissage » et « bouchage » éteints entre l'ouverture de la vanne produit et le désaccostage - Autres compteurs activés en continu exceptés pour certaines activités de nettoyage 	Compteurs activés en continu	Compteurs activés en continu
	<ul style="list-style-type: none"> - Compteur ambiance du bloc de répartition éteint entre l'ouverture de la vanne produit et la fin de la répartition - Autre compteur activé en continu excepté pour certaines activités de nettoyage 	<p>Hors activité dans la zone : compteurs au repos</p> <p>Activité dans la zone : compteurs activés</p>	<p>Hors activité dans la zone : compteurs au repos</p> <p>Activité dans la zone : compteurs activés</p>

Conclusion

Face aux problématiques soulignées lors de l'inspection de 2017, dans un premier temps de nombreuses actions ont été mises en place comme les seuils d'alerte, la revue des tendances et la rédaction d'une investigation pour chaque dépassement du seuil d'alarme particulière. Ces recherches de cause ont permis de mettre en évidence que la majorité des alarmes particulières sont causées par le produit lui-même. A l'aide de la collecte des données et des textes réglementaires une rationalisation de la fréquence de monitoring pour le compteur particulière de Classe B ainsi qu'une optimisation du plan de surveillance particulière ont été mis en place en septembre 2019.

Ces actions ont permis de réduire les alarmes en Classe B de 75%, de supprimer les non-détections d'alarme critique en Classe A et le nombre d'investigation dans le service a diminué de 20%.

Les actions déployées dans cet exercice d'application ont permis de maîtriser la gestion de la surveillance particulière dans l'atelier, cependant elles ne traitent pas la réelle problématique qui est que la majorité des alarmes sont liées à la conception des locaux et des machines qui ne permet pas de minimiser ou de réduire la génération de particules intrinsèques au produit. Pour cela une action à long terme a été engagée en parallèle de l'optimisation du plan de surveillance particulière, afin de limiter l'émission de ces particules. Un projet de mise en place d'un design de classe A équivalent à un concept RABS a démarré. Ce projet inclut également l'ajout d'une vanne de confinement entre la trémie et le fût de matière lors du dépotage de poudre et entre la trémie et le système de dosage lors de l'étape de remplissage, le but étant d'améliorer le confinement du produit et d'éviter l'émission de particules de produit. Des essais seront réalisés à la fin des travaux pour voir le comportement des compteurs et s'il est possible de les réactiver lors du remplissage du produit.

De plus du côté réglementaire, dans le draft de la nouvelle version de la ligne directrice 1 des BPF, qui devrait sortir courant 2021, les produits sous forme de poudre sont pour la première fois évoqués comme particularité à prendre en compte dans la stratégie de surveillance particulière.

Bibliographie

- (1) Chapitre « 788 » : particule matter in injections, Standard, Pharmacopée Américaine 2011.
- (2) M. Saeed Arayne, Najma Sultana, M. Kamran Zaman, "Historical incidents leading to the evolution of good manufacturing practice", Accreditation and Quality Assurance 13 ; p. 431 à 432 (2008) [Internet] [cité 19 juin 2021] Disponible sur : <https://link.springer.com/article/10.1007/s00769-008-0363-0>
- (3) Monographie 0520 "Préparations parentérales". Pharmacopée Européenne 10^{ème} Edition. Direction Européenne de la qualité du médicament et soins de santé, 2020.
- (4) AFNOR. NF EN ISO 14644-4. Salles propres et environnements maitrisés apparentés - Partie 4 : Conception, construction et mise en fonctionnement, 2001.
- (5) Olivier Chancel, « Libération des lots de produits injectables : une affaire d'état ! », La vague, n°48, Janvier 2016 [Internet]. A3P - Industrie Pharmaceutique & Biotechnologie. 2016 [cité 6 juin 2021]. Disponible sur : <https://www.a3p.org/liberation-des-lots-injectables/>
- (6) AFNOR. NF EN ISO 14644-1. Salles propres et environnements maitrisés apparentés - Partie 1 : classification de la propreté particulaire de l'air, février 2016
- (7) Langille SE. « Particulate Matter in Injectable Drug Products. » PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology, mai 2013 ; p.186 à 200.
- (8) Puntis JW, Wilkins KM, Ball PA, Rushton DI, Booth IW. "Hazards of parenteral treatment: do particles count?" Arch Dis Child, décembre 1992 ; 67(12):1475-7.
- (9) Académie Nationale de Pharmacie, Veille scientifique, Lettre n°45, « les particules dans les solutions et émulsions injectables, quels risques pour le patient ? », 2017 [Internet]. [cité 9 mai 2020]. Disponible sur: [https://www.acadpharm.org/dos_public/Lettre_finale_45_\(fEvrier\)_AG_\(20_02_2017\).pdf](https://www.acadpharm.org/dos_public/Lettre_finale_45_(fEvrier)_AG_(20_02_2017).pdf)
- (10) Bukofzer S, Ayres J, Chavez A, Devera M, Miller J, Ross D, et al. "Industry Perspective on the Medical Risk of Visible Particles in Injectable Drug Products." PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology, janvier 2015; 69(1):123-39.
- (11) Langille SE. "Visible Particulates in Injectables: A regulatory Perspective." October 11, 2017 – European Compliance Academy Conference on Particles in Parenterals. "Visible Particulates in Injectables: A regulatory Perspective." Vienna, Austria

(12) Gabriel Berbari, « Inspection visuelle : principaux constats des inspections de l'ANSM », La vague, n°67, Octobre 2020, p.15 à 18, [Internet]. [cité 6 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.a3p.org/wp-content/uploads/2020/11/la-vague-67-congres-a3p.pdf>

(13) ANSM. Bonnes Pratiques de Fabrication, LD.1 Fabrication des médicaments stériles, 26/11/2020, Pages 259 à 260.

(14) Bernard Van der Gucht, « Les compteurs optiques de particules aéroportées », Clean Concept Mesures, octobre 2010, Salles Propres n° 0070 [Internet]. [cité 17 mai 2021]. Disponible sur: <http://processpropre.fr/Archives-article/Fiche/762/Les-compteurs-optiques-de-particules-aeroportees>

(15) Philippe Biard, « La vérification métrologique des compteurs de particules aériens : réaliser un banc de test qui permet de mesurer l'efficacité de comptage selon ISO 21501-4. », La vague, n°61, Avril 2019 [Internet]. [cité 3 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.a3p.org/la-verification-metrologique-des-compteurs-de-particules-aeriens-realiser-un-banc-de-test-qui-permet-de-mesurer-lefficacite-de-comptage-selon-iso-21501-4/>

(16) AFNOR. NF EN ISO 21501-4 : Norme : Détermination de la distribution granulométrique – Méthodes d'interaction lumineuse de particules uniques Partie 4 : Compteur de particules en suspension dans l'air en lumière dispersée pour espaces propres, Mai 2018.

(17) ANSM. Bonnes Pratiques de Fabrication, LD.1 Fabrication des médicaments stériles, 26/11/2020, Pages 254 à 255

(18) NF EN ISO 14644-2. Salles propres et environnements maîtrisés apparentés - Partie 2 : surveillance du maintien des performances de la salle propre pour la propreté particulaire de l'air Février 2016.

(19) Données internes à l'entreprise

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e)

Charlotte Weicherding

Déclare être pleinement conscient(e) 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 : 21102490

N° Thèse : 58

Nom et Prénom : Weicherding Charlotte

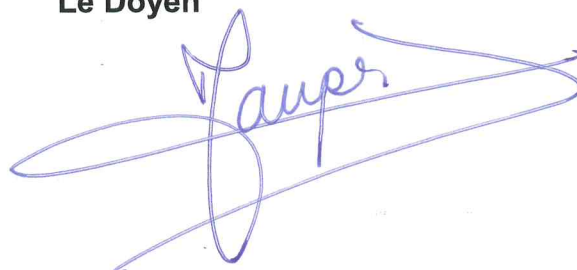
Sujet : Mise en place et évolution de la surveillance particulière dans une zone à
atmosphère contrôlée et application au remplissage aseptique d'un injectable sous forme
de poudre

Tours, le : 26 novembre 2011

Le(s) Directeur(s) de Thèse :



Vu et Transmis :
Le Doyen



WEICHERDING, Charlotte	N° 58
<p style="text-align: center;">TITRE DE LA THÈSE</p> <p>MISE EN PLACE ET EVOLUTION DE LA SURVEILLANCE PARTICULAIRE DANS UNE ZONE A ATMOSPHERE CONTROLEE ET APPLICATION AU REMPLISSAGE ASEPTIQUE D'UN INJECTABLE SOUS FORME DE POUDRE.</p>	
<p style="text-align: center;">RÉSUMÉ DE LA THÈSE</p> <p>Un médicament injectable par voie intra-veineuse doit respecter des conditions strictes pour ne pas mettre en danger la santé du patient. Il doit être stérile, ce qui signifie être exempt de particules et de micro-organismes. Pour obtenir ce résultat, les conditions environnementales des zones de production, appelés des zones à atmosphère contrôlée, doivent être maîtrisées. Il existe dans ces salles des seuils pour le nombre maximal de particules autorisées selon la criticité de l'activité réalisée.</p> <p>Cette thèse présente les différentes étapes pour déployer un plan de surveillance particulière dans un atelier de production d'injectable tout en tenant compte de la difficulté liée au procédé de fabrication. En effet il s'agit d'un produit sous forme de poudre, il est donc compliqué de surveiller le taux de particules au cours des différentes étapes en système ouvert, particulièrement le remplissage.</p>	
<p>MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY</p> <p>ZAC, monitoring environnemental, surveillance particulière</p>	
<p style="text-align: center;"><u>JURY</u></p> <p>PRÉSIDENT : Pr. HERVE AUBERT Katel, enseignant chercheur à la faculté de Pharmacie de Tours.</p> <p>MEMBRES : Pr. DOUZIECH EYROLLES Laurence, enseignant à la faculté de Pharmacie de Tours. Mme. AMELLAL Naoual, responsable d'une unité de production. Dr. BENNAOUME Walid, responsable d'une unité de production.</p>	
<p>DATE ET LIEU DE SOUTENANCE TOURS, Le 06 Juillet 2021</p>	