

VALIDATION DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE: MISE EN APPLICATION (Partie II)

Armand KOFFI

MCA en Pharmacotechnie Industrielle / UFR SPB Université Félix Houphouët Boigny



PLAN

I. APPROCHE LOCAUX

II. APPROCHE UTILITES

III. APPROCHE EQUIPEMENTS

IV. APPROCHE PROCEDE DE FABRICATION

V. APPROCHE PROCEDE DE NETTOYAGE:

I. APPROCHE LOCAUX

Différents types de locaux au sein des industries :

- Locaux de production (Box de pesée, box de prélèvement, ateliers de fabrication, ateliers de conditionnement, laveries, ...)
- Locaux de contrôle Qualité
- Locaux de stockage
- Locaux de maintenance
- Locaux type zone de réception, zone d'expédition
- Locaux type vestiaires, sas, sanitaires

Que disent les BPF:

« Les locaux et le matériel doivent être situés, conçus, construits, adaptés et entretenus de façon à convenir au mieux aux opérations à effectuer. Leur plan, leur agencement, leur conception et leur utilisation doivent tendre à minimiser les risques d'erreurs et à permettre un nettoyage et un entretien efficaces en vue d'éviter les contaminations, dont les caractéristiques croisées; le dépôt de poussières ou de saletés et de façon générale, toute atteinte à la qualité des produits »

Objectif de la qualification des locaux :

Démontrer que le design et les matériaux constituant les différents locaux ont été conçus pour répondre aux exigences des BPF en fonction de leur utilisation

Pour chaque type de local, une liste d'exigences design/matériaux est établie et sert de **check-list lors des étapes de qualification des locaux de production**

Plafond:

- Staff avec peinture Glycéro ou faux-plafond métallique siliconés
- Quart de rond et coquille dans les angles
- Nettoyable sans aspérité

Spécificité particulière (Box de pesée, box de prélèvement...)

- Plafond soufflant affleurant et étanche avec filtre à particules et retombée

Eclairage:

- Luminaire encastré
- Étanche
- Nettoyable sans aspérité

Grille de soufflage/reprise

- Cadre inox ou peinture époxy cuite au four
- Siliconé sur le faux plafond
- Vis de fixation sans rétention
- Nettoyable sans aspérité

Sol:

- Résine époxy auto-lissante sans raccord
- Remontée sur les cloisons et les murs en quart de rond et coquille dans les angles
- Protection alu ou inox
- Avec quart de rond ou pan incliné
- Nettoyable sans aspérité

Spécificité particulière (Laverie, local IPC...) :

Revêtement anti-acide et anti-adhérent

Spécificité particulière (Box de pesée, box de prélèvement...)

Détermination par marquage au sol de la zone du flux laminaire

Evacuation au sol/ joint de sol

- Siphon de sol inox
- Affleurant, Etanche
- Nettoyable sans aspérité
- Joint de sol affleurant

Mur/protection/vitrage:

- Laque glycéro ou cloison métallique avec peinture époxy cuite au four
- Protection métallique des murs par tube inox
- Fixations affleurantes
- Vitrage anti-bris de glace affleurant
- Sans angle vif, avec silicone affleurant, sans retention, nettoyable sans aspérité

Spécificité particulière (Laverie, local IPC...) :

- Carrelage anti-acide et anti-dérapant sur les murs ou staff avec peinture glycéro
- Plan de travail inox ou en carrelage anti-acide ou en revêtement stratifié anti-acide

Porte

- Gâche et pognée de porte en inox ou en plastique
- Porte métallique avec peinture cuite au four ou porte vitrée, feuilletée et anti-bris
- Joints d'étanchéité
- Sans rétention,
- Porte automatique coulissante verticale plastique
- Mécanisme de porte caréné en inox
- Avec fixation siliconé au-dessus et sur les côtés
- Nettoyable sans aspérité

Spécificité particulière (Box de pesée, box de prélèvement,...)

- Lamelles plastiques superposées affleurantes au convoyeur pour arrivée des matières en box

Réseau électrique et canalisation:

- Cablages, canalisation apparentes réduites au maximum
- Installations ne passant pas au-dessus du produit
- Gaine électrique ou canalisation en plastique ou inox
- Tête spinkler encastrée avec topette blanche semi-affleurante
- Instrumentation affleurante
- Descente de ligne entre fabrication et conditionnement en inox
- Avec joint étanche
- Amovible au plafond
- San rétention
- Nettoyable sans aspérité

PRE-REQUIS A LA QP

Vérifier les points suivants :

- Les QI et QO ont été réalisées et clôturées avec succès;
- Les **instruments ou équipements** utilisés pendant la QP pour mesurer ou récupérer des données doivent être eux-mêmes **qualifiés au préalable**;
- **Formation du personnel** aux contrôles : le personnel réalisant les relevés, mesures et analyses doivent être habilités.

La formation doit être **documentée**.

METHODOLOGIE

Exemple d'un box en classe C

- **QI validée en amont:** a permis de vérifier les dimensions du box, pentes, branchements des fluides, matériaux utilisés et toute la documentation en lien avec les matériaux et les intervenants
- **QO validée en amont:** a permis de vérifier la mise en route et arrêt de la ventilation, de la climatisation, de la déshumidification, la fonctionnalité des évacuations (eau, air), l'exactitude des sondes de températures, d'humidité, l'exactitude des manomètres, des tests de fumée...

METHODOLOGIE

Exemple d'un box en classe C

- **les tests QP** : destinés à démontrer que le local dans son ensemble est conforme aux **spécifications de sa future classification**. Permettent la vérification du maintien de la classe C **au repos et en activité** et comprend les contrôles suivants:
- **Prélèvements microbiologiques** sur trois jours au repos, puis sur trois jours en activité pour **vérifier la qualité de l'air** (Plan stratégique);
 - **Relevé des pressions intérieure et extérieure** du box, au repos et en activité sur trois jours pour **vérifier le maintien de la surpression prédéfinie**;
 - **Relevé et contrôle de la température et l'hydrométrie** dans le box.

METHODOLOGIE

Observations :

- Les normes à appliquer pour le nombre de particules et de microorganismes dans l'air sont dans les BPF et GMPs
- Les caractéristiques que sont la T°, l'hydrométrie, le niveau d'éclairage ... sont définies par la politique interne de l'entreprise (dépendent des produits fabriqués)
- Généralement lors d'une QP locaux, **l'objectif est de démontrer la maîtrise de l'environnement à l'intérieur du local.**

METHODOLOGIE

Travailler sur les paramètres suivants :

❑ Type de filtration et intégrité

- Disposer de filtres type HEPA (High Efficiency Particle Air: Haute Efficacité pour les Particules dans l'Air) dont le design (filtres à poches ou à plis) et le maillage pourront varier en fonction de l'utilisation des locaux et des exigences souhaitées.
- Intégrité et efficacité des filtres HEPA contrôlées au travers des tests DOP (Dioctyl Phtalate) ou Emery
- Réaliser un QP test de laminarité, surtout dans les salles de pesées matières premières. Mesure la vitesse moyenne de sortie de l'air

METHODOLOGIE

□ Taux de renouvellement de l'air

- Calculer le taux de renouvellement horaire (h^{-1})
= Débit d'air neuf (m^3/h) / volume du local (m^3)

□ Sens de l'air

- But : Vérifier que les exigences de surpression ou de dépression des locaux vis-à-vis de l'extérieur sont respectées.
- Utilisation d'une poire à fumée au niveau de la porte du local et observation d'un déplacement (exigence d'une preuve filmée du test);
- Pour la surveillance en routine, utilisation d'un **manomètre différentiel**.

□ Contrôle particulaire

- But : mesurer la concentration de particules en suspension dans l'air
- Un compteur particulaire est placé dans le local et enregistre pendant une période donnée la quantité de particules présentes dans l'air du local.

□ Température et hygrométrie

- Test réalisé dans les conditions normales d'utilisation du box et consiste à réaliser plusieurs mesures de T° et d'Hygrométrie à l'aide d'une sonde étalonnée et calibrée
- Pour la surveillance en routine, box équipé de systèmes de mesure et de régulation de la T° et de l'hygrométrie

□ Temps de décontamination (cinétique)

Objectif : démontrer que le système de traitement d'air est suffisamment performant pour assurer la remise en conformité d'une zone.

II. APPROCHE UTILITES

DEFINITIONS

Deux catégories :

➤ **Utilités « non propres » = « noires » = « industrielles »**

Fluides utilisés pour faire fonctionner les installations et qui ne sont pas en contact avec le produit pharmaceutique. Ce sont :

- Eau potable
- Eau adoucie
- Eau surchauffée
- Eau glycolée
- Vapeur industrielle
- Air comprimé industriel

Rq: Ces utilités ne nécessitent pas de qualification au sens réglementaire

DEFINITIONS

Deux catégories :

➤ **Utilités « propres » = « process »**

Fluides qui servent au procédé de fabrication et/ou qui sont en contact avec le produit pharmaceutique et/ou un équipement en contact direct avec le produit pharmaceutique. Ce sont :

- Eau purifiée
- Eau pour préparation injectable (EPPI)
- Vapeur process
- Gaz process (Azote, Oxygène, Argon, Air comprimé, Dioxyde de carbone)

METHODOLOGIE

➤ Pourquoi qualifier les systèmes de production et de distribution des utilités propres ?

- Ils ont un impact sur les **5 valeurs GMP du produit: SQIPE** (Sécurité, Qualité, Intégrité, Pureté, Efficacité)
 - Nécessité de maîtriser leurs caractéristiques qui sont dépendantes de la conception des systèmes de production et de distribution ainsi que du fonctionnement;
 - Nécessité donc de qualifier le système de production et de distribution
- Obligation réglementaire

➤ **Quand qualifier ?**

- Avant la qualification des équipements consommateurs des utilités concernés et avant la validation du procédé de fabrication du produit

➤ **Comment qualifier ?**

1. Qualification de conception (Les vérifications spécifiques):

- **La prise en compte du besoin utilisateur:** nombre de points d'alimentation, caractéristiques de ces points (pression, T°...), capacité du système, longueur et nombre de boucle, absence de bras mort;
- Attention particulière à la configuration du système : section des tuyauteries, positionnement des vannes, nombre de points

➤ **Comment qualifier ?**

2. FAT (Factory Acceptance Tests) / **SAT** (Site Acceptance Tests) :

- N'est pas une obligation réglementaire, mais une bonne pratique
- La FAT utile pour vérifier la concordance aux besoins des utilisateurs
- Les SAT sont réalisés pendant la phase de mise en service de l'installation

3. QI/QO/QP :

Définir au préalable les fonctionnalités critiques (Analyse de criticité)

Principaux risques pour :

- Les eaux : présence de microorganismes, de biofilm (**paramètres influents: vitesse d'écoulement et de recirculation trop faible dans les tuyauteries, zone de rétention, température...**)
- la vapeur process: risque de condensation (**zone de rétention, points bas, débit, pression ...**)
- le gaz process: impact sur la pureté et/ou la stérilité (**filtration, humidité, teneur en résidus,...**)

➤ **Les vérifications à réaliser**

- **Les tests « classiques » de QI/QO**
- **Les tests plus spécifiques à effectuer en fonction des utilités**

Etape	EPPI / EAU PURIFIEE	VAPEUR PROCESS	GAZ PROCESS
QI	Vérifier les pentes	Vérifier la présence de calorifugeage	Vérifier l'intégrité des filtres stérilisants
	Vérifier les bras morts		
	Vérifier la purge aux points bas		
	Vérifier la présence de calorifugeage	Vérifier les zones à risque de condensation (s'assurer de la présence de purgeurs aux endroits adaptés)	Vérifier l'étalonnage des capteurs de contrôle en ligne (pression, température, débit, conductivité)
	Vérifier le dégraissage et la passivation		
	Vérifier les matériaux (nature, rugosité, finition) et les soudures	Vérifier l'étalonnage des capteurs de contrôle en ligne (pression, température, débit, conductivité)	
Vérifier l'étalonnage des capteurs de contrôle en ligne (pression, température, débit, conductivité)			

Etape	EPPI / EAU PURIFIEE	VAPEUR PROCESS	GAZ PROCESS
QO	Vérifier la tenue de la T°C	Vérifier la tenue de la température	Vérifier la tenue de la pression
	Vérifier la tenue de la pression		
	Vérifier la tenue du débit	Vérifier la tenue de la pression	Vérifier la tenue du débit
	Vérifier le fonctionnement du système de sanitisation (eau surchauffée, vapeur, ozone...)		
	Réaliser une cartographie des points froids		

Etape	EPPI / EAU PURIFIEE	VAPEUR PROCESS	GAZ PROCESS
QP	Vérifier le fonctionnement (le débit retour vers bache et la T°C lorsque le tirage est worst case)	Vérifier le fonsonnement	Vérifier le foisonnement
	Vérifier les performances de la sanitisation (eau surchauffée ou vapeur)	Vérifier la qualité du fluide aux critères des pharmacopées	Vérifier la qualité du fluide aux critères des pharmacopées
	Vérifier la qualité du fluide aux critères des pharmacopées (caractéristiques physico-chimiques et microbiologiques); <u>Systeme de production:</u> vérifier la qualité de l'eau en sortie du système <u>Systeme de distribution:</u> vérifier la qualité de l'eau à tous les points de la boucle	(caractéristiques physico-chimiques et microbiologiques) / Choix des points de prélèvement et fréquence de prélèvements sur la base d'une analyse de risques	(humidité, particules, huile...) / Choix des points de prélèvements sur la base d'une analyse des risques (point le plus loin et points les plus critiques pour l'utilisation)

MAINTIEN DE L'ÉTAT VALIDE

Le maintien en l'état validé d'un système de production et/ou d'un système de distribution consiste à :

- Mettre en place un programme de prélèvement de routine et réaliser à fréquence régulière **une analyse de tendance des résultats** obtenus;
- Mettre en place une maintenance préventive;
- Mettre sous contrôle métrologique les instruments critiques



Et voilà j'ai fini!!!
Pour les approches locaux et utilités

