

## INJECTABLES

# Filtration stérilisante au plus près du remplissage

Trente-neuf mois. Telle est la durée nécessaire à la mise en place de la production d'injectables par filtration stérilisante au plus près de leur remplissage, sur le site Catalent, situé à Limoges.

En décembre, la production de seringues par filtration stérilisante au plus près du remplissage sera totalement effective sur le site limougeaud de Catalent. En fonctionnement depuis 1991, la ligne d'injectables est dédiée au laboratoire Pfizer. Assurer la stérilité d'un injectable dans son contenant final est un enjeu considérable. Stériliser au plus près du point de remplissage est une exigence réglementaire.

Mené avec Laporte Euro, ce projet a démarré en octobre 2015. Il fait suite à une volonté du façonnier de repenser ses pratiques et aux injonctions de l'ANSM qui s'interrogeait sur le flux d'acheminement des seringues et la garantie de la stérilité des lots en utilisant des tuyauteries flexibles et des cuves de stockage mobiles.

Pour éviter tout risque de contamination en milieu stérile et garantir la sécurité du patient, l'automatisation du process semblait la meilleure solution, couplée à

une filtration stérilisante au plus près du remplissage, avec procédé CIP/SIP. Entièrement automatisé, le système mis en place à Limoges est doté d'alarmes conduisant à un verrouillage automatique de la production.

## Jouer sur la gravité

Une des particularités du process chez Catalent réside dans sa répartition sur deux étages (voir schéma p. 65). Au premier étage, en classe C, la pesée des matières premières, la cuve de formulation et deux cuves de stockage fixes. Au rez-de-chaussée, la filtration stérilisante au plus près du remplissage aseptique des seringues, sous flux laminaire, en classe A dans B. Au total ce sont 180 m<sup>2</sup> (A, B, C) de salles propres. La répartition sur deux étages présente un avantage : éviter les pertes en produit en jouant sur la loi de la gravité. Tous les transferts sont désormais réalisés au travers d'une tuyauterie fixe. ■





## Étage : cuves et centrale de pesée

Le flux du personnel entrée/sortie a été totalement repensé. Le contrôle d'accès a été accentué, agrémenté d'une vidéosurveillance. Le sas entrée et le sas sortie sont séparés pour éviter toute contamination. Un sas matériel est prévu avec un présas de dépoussiérage. Le stockage, la libération et les mouvements de matières premières sont sous surveillance informatique (système de code-barres).

**1** Entrée du sas dépoussiérage (Duffay).

**2** Luminaire led affleurant pour ZAC de classe C.

**3** Mobilier dans le sas d'habillage classe D (blouse, charlotte, surchausses) (Duffay).

**4** Bacs de tri du linge sale en sortie de sas personnel.

**5** Lavage des mains (Anios): lavabo hyperseptique 1 poste et poubelle easy-clean.

**6** Grille de reprise d'air en ZAC de classe C.

**7** Passe-plat inox et ventilé pour l'entrée matières premières (Malochet).

**8** Placard traversant ventilé pour stockage chaussures (Duffay). Il permet de gérer le déshabillage et habillage du personnel au travers des deux sas (entrée et sortie).

**9** Placard ventilé (Duffay).

**10** Sas de dépoussiérage.

**11** Sol PVC biocontrol collé avec remontée en plinthe (Gerflor).



19



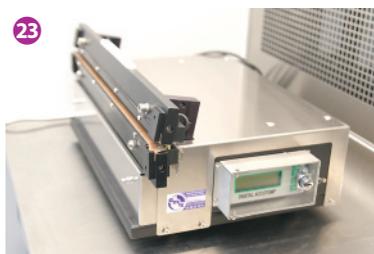
20



21



22



23



24



25



26



27

**20 Préfiltration produit** après formulation (Pall) et préfiltration gaz (Pall).

**21 Sondes températures** sur doigt de gant pour process SIP (Endress & Hauser) sur une des cuves de stockage.

## Étage : centrale de pesée

La cabine de pesée est sous flux unidirectionnel pour éviter toute contamination des matières premières. La centrale de pesée est informatisée. Un ERP pilote la pesée et la formulation. Le système de supervision a été développé sur une nouvelle plateforme Wonderware 2017. Le contrôle de pesée est réalisé automatiquement. Tout est centralisé pour plus d'efficacité. Les matières sont vérifiées grâce à un code-barres.

**22 Lecteur laser** sans fil pour codes-barres (Motorola).

**23 Soudeuse de sachets** (Amis).

**24 Indicateur de balance encastré** sur une cabine de pesée (Mettler-Toledo).

**25 Cabine de pesée** sous flux d'air unidirectionnel (Ermaflux).

**26 Box de pesée:** plateau de balance sur marbre et soudeuse sachets. La découpe du plateau en marbre sous la balance a été pensée pour une meilleur nettoyabilité.

**27 Façade cabine** de pesée (Ermaflux) avec le lecteur de code-barres sans fil, et le monitoring environnement.



Photos © Pyc Média

## Étage : partie technique et utilités

Toutes les utilités et la partie technique ont été déportées de la zone propre (180 m<sup>2</sup> en classe A, B et C). Le flux de personnes et le flux des produits ont été totalement repensés pour les optimiser et garantir la stérilité des produits. L'accessibilité à la zone technique a été pensée pour en faciliter la maintenance

**28 Variateur sur CTA** avec compensation automatique de débit lors de l'encrassement des filtres.

**29 Centrale de traitement d'air** en local technique (Airchal).

**30 Tuyauteries utilités** (TMFCT).

**31 Zone technique HVAC** (Climascience).

**32 Détection précoce de fumée** en gaine HVAC avec asservissement à la CTA (Chubb).

**33 Fluides process.**

**34 Échangeur froid process.**

### Les dossiers AMM en parallèle du projet

Depuis le début du projet en octobre 2015, de nombreuses étapes de phasage ont dû être menées en parallèle :

1. choix et validation réglementaire de la cartouche filtrante avec essais de labo ;
2. Réalisation d'un pilote semi-automatique dans le but de produire des lots de validation et stabilités ;
3. Un des points qu'il a fallu mener en parallèle fut la déclaration des modifications auprès de l'ANSM et le dépôt des dossiers AMM (autorisation de mise sur le marché) auprès de trente pays. Pfizer s'est chargé de l'envoi et du suivi. Pour rappel, les modifications des termes d'une AMM sont prévues par la directive 2001/83/CE et le règlement (CE) n° 726/2004 précités et par le règlement (CE) n° 1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008 ;
4. Réalisation d'une unité de production automatisée pour production industrielle (process, CDP, stockage et transfert vers la remplisseuse, qualification).



© Catalent

## RDC : zone de remplissage

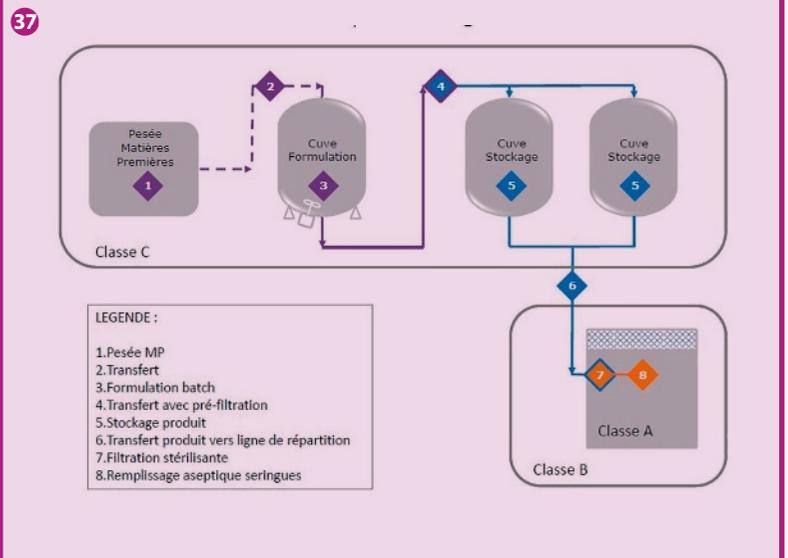
### 35 Filtre stérilisant sur machine.

Le carter du filtre est démonté tous les jours. La taille du filtre (Pall) a été optimisée par rapport à la taille du lot pour la question de relargage. Différents essais pilotes ont été réalisés sur le filtre pour vérifier son intégrité, son efficacité et minimiser les pertes ; tout cela en phase avec la taille des lots (32 à 46 litres). Le choix du filtre, des équipements, des procédures, de la maintenance

et la formation des opérateurs sont des paramètres clés dans ce projet. La cartouche filtrante a été sélectionnée en mars 2016, la validation du filtre fut effective en juin 2017 et complétée par une étude toxicologique. Identiques (0,2  $\mu\text{m}$ ), le préfiltre et le filtre sont traités de la même façon pour contrôler le risque de colmatage. Des tests d'intégrité des filtres sont réalisés en ligne et avec le produit avant et après la filtration.



© Pyc Média



**36 Dans la zone B :** dix remplisseurs se relayent 24h/24 et 7j/7. Ce sont 200 seringues par minute qui sont produites. L'étape de filtration stérilisation est sous contrôle continu en ligne (via la pression constante  $\Delta P$ ). Avant la mise en place du nouveau process, un lot était filtré en 45 minutes puis le remplissage prenait 20 heures. Aujourd'hui la filtration stérilisante de 46 litres est réalisée en ligne avec le remplissage en 20 heures.

**37 Schéma du process** réparti sur deux étages, en zone C, la pesée des matières premières, la cuve de formulation et les deux cuves de stockage. Au RDC, en classe A dans B, le remplissage aseptique des seringues.