

TECHNOLOGIE

Unité de production intégrée avec EBR piloté par la voix

Par DELPHINE DELAUNAY, salamanderU

Afin d'optimiser la performance industrielle, SalamanderU a développé une unité de production intégrée sous isolateur disposant d'un pilotage via un système électronique d'enregistrement de lots piloté par la voix (EBR). C'est en partant d'un besoin industriel que la société a innové sur le matériau utilisé, la résine acrylique, et la technologie de pilotage vocal.

Il y a un besoin d'optimisation en matière d'unités de production prêtes à l'emploi, rapidement disponibles et « cost-effectives ».

Deux éléments ont retenu l'attention de SalamanderU : d'une part la création d'unités de production sous isolateur à l'aide d'un matériau offrant plus de flexibilité, contribuant à garantir une plus longue intégrité. L'usage de résines synthétiques permet de fabriquer des isolateurs sur mesure, de telle sorte que tous les appareillages destinés à la production puissent aisément prendre place au sein de l'isolateur. Le second élément de l'unité intégrée était un pilotage

via un système électronique d'enregistrement de lots (EBR) piloté par la voix.

« En production, dans le secteur pharmaceutique, il existe ce que l'on appelle un dossier de fabrication, explique Claude Dedry, CEO de SalamanderU. Il est nécessaire de consigner toutes les manipulations. Notre système énonce les différentes étapes de la production grâce à un synthétiseur vocal, tandis que l'opérateur annonce à haute voix les traitements auxquels il procède et quels doivent en être les résultats. Le logiciel, appelé SmartReg, enregistre le tout à l'aide de la reconnaissance vocale. Cette technologie permet également



d'effectuer des calculs et de générer des rapports optimisés. »

Le matériau utilisé pour la fabrication des isolateurs est la résine acrylique. Sa flexibilité et son adaptabilité permettent de fournir des isolateurs « *taylor-made* » (sur mesure ou à façon) plus robustes que l'inox et qui pourront évoluer avec le procédé de fabrication.

Cas d'école : RevaTis

RevaTis est une spin-off de l'université de Liège (Belgique), fondée fin 2013 et dédiée à la médecine vétérinaire régénérative avancée et à la

thérapie cellulaire. La croissance de l'entreprise est soutenue par sa technologie innovante et brevetée pour obtenir des cellules souches mésenchymateuse adultes pluri-potentes à partir d'une microbiopisie musculaire peu invasive.

Dans le cadre de son développement et dans un souci de stratégie de maîtrise des coûts, elle s'est tournée vers un système complet « clés en main » qui comprend le système de gestion de la qualité et l'enregistrement électronique des lots. Le tout est conforme aux GMP, et

l'unité de production sous isolateur est flexible et adaptable dans le temps. Les bénéfices partagés par RevaTis sont de quatre ordres.

La stratégie

Dans le secteur animal, le produit de thérapie cellulaire autologue présente des coûts de production élevés, la priorité est donc de réduire ces coûts. Avec un seul équivalent temps plein dans l'unité intégrée grâce à l'EBR piloté par la voix, l'optimisation des ressources humaines est réelle. D'autre part, pour pérenniser l'unité intégrée, il est nécessaire de pouvoir faire évoluer la conception avec le développement du procédé et d'utiliser des matériaux stables aussi longtemps que possible.

L'implémentation du projet

La flexibilité du matériau de construction a permis une gestion de projet de type « agile ». En effet la mise en œuvre de l'isolateur directement sur le terrain, avec un *mock-up* (maquette) en 3D et en bois, et la possibilité de découpe sur place assurent un design optimal du premier coup. L'EBR et son MBR (dossier de lot maître), comprenant des interfaces informatiques réduites, ont été déployés dans une salle de production pour cinq utilisateurs en six semaines, de la conception à la qualification complète.

Le mode routine

Les interfaces vocales sont perçues comme très conviviales et intuitives. Elles contribuent à la mise en confiance des utilisateurs, avec en prime moins de stress lors d'une opération critique de type calcul par exemple. Elles ont également permis d'améliorer la confiance pour la supervision et

l'AQ car SmartReg agit en tant que pilote. Les utilisateurs ont été très satisfaits de la facilité d'utilisation et de l'adaptabilité du matériau de l'isolateur, permettant des modifications jusqu'à la fin du projet. Le système était ainsi entièrement aligné avec leurs besoins évoluant avec le temps et le développement.

Les autorités

Le retour des autorités a été moins critique que prévu, et le plan de validation a respecté les exigences GMP. Ce matériau de construction est entièrement conforme et l'inspection n'a soulevé aucune remarque.

Une solution digitale de pilotage : SmartReg

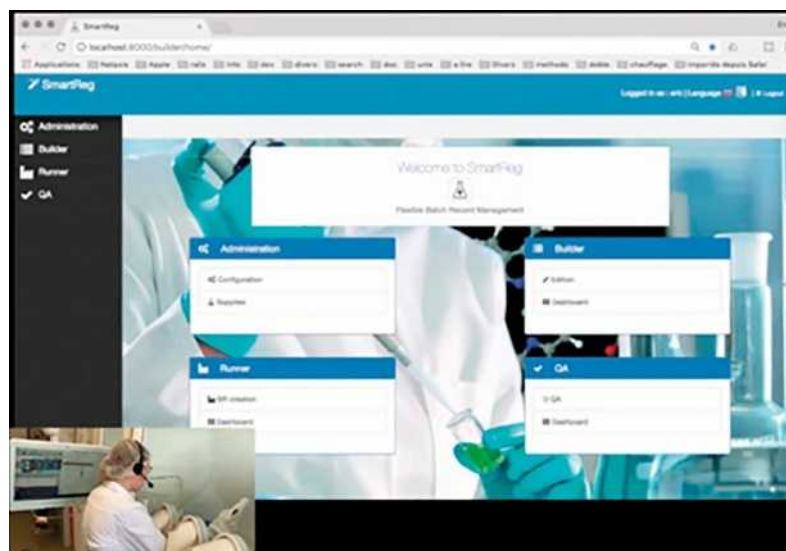
La genèse de dossiers de lot maîtres (MBR) et le remplissage des dossiers de lot (BR), qui contiennent des renseignements sur les locaux, l'équipement, le personnel, les matières premières, les opérations et calculs exécutés, les résultats de la qualification de conception (QC), les résultats du contrôle environnemental,

etc., sont des exemples de processus complexes et denses, souvent considérés comme trop longs et inefficaces. De nombreuses entreprises utilisent encore actuellement ces documents sur papier pour recueillir d'énormes volumes de données. L'automatisation de ces processus allégerait le fardeau administratif du fabricant, réduisant considérablement les coûts de gestion des dossiers de lot et réduisant le délai de mise sur le marché.

Dans ce cadre, une première étape vers l'automatisation consiste à remplacer les documents papier par des documents électroniques. L'enregistrement de lots électroniques (EBR) offre un certain nombre d'avantages :

- une augmentation du nombre d'opérations jugées « bonnes du premier coup » ;
- un accès plus facile aux données, par exemple la récupération d'informations plus rapide grâce aux fonctions de recherche, avantage particulièrement intéressant lors des audits ;
- un encodage plus rapide des données et un enregistrement ➔

« L'automatisation de ces processus allégerait le fardeau administratif du fabricant. »



Écran SmartReg : quatre modules (administration, bilder, runner et AQ).

➔ plus facile et plus rapide de celles-ci ;

- une réduction des coûts du papier et des coûts d'irradiation dans le cas d'opérations aseptiques ;
- une assurance d'une traçabilité fiable ;
- un examen des dossiers de lot par exception par l'assurance de qualité ;
- un support à l'orientation séquentielle de l'opérateur tout au long du procédé de fabrication ;
- une prise de décision plus efficace, les opérateurs étant immédiatement informés de tout écart.

Malgré une amélioration avérée du passage du papier vers l'électronique, les EBR classiques exigent toujours que les opérateurs utilisent leurs mains pour enregistrer des données, générant de l'inconfort et des erreurs fréquentes, en particulier lorsqu'ils

travaillent dans un environnement aseptique. Les opérateurs peuvent désormais être accompagnés d'un pilote intelligent qui les guide oralement et enregistre automatiquement toutes les actions sur les opérations qu'ils mettent en œuvre.

La solution proposée est un EBR à commande vocale (reconnaissance vocale et synthétiseur vocal) fondé sur le web, qui parle aux opérateurs dans leur propre langue et les écoute, simplifiant considérablement les opérations de fabrication et d'enregistrement. Au lieu de lire ce qui est écrit dans le BR, l'opérateur écoute ce que l'EBR à commande vocale lui dit de faire, et au lieu d'écrire tous les résultats de chaque étape d'opération, l'opérateur annonce simplement à haute voix quel résultat il a obtenu. Le stylet ou le clavier traditionnel est remplacé par la voix de l'opérateur. L'EBR à commande vocale agit ainsi comme un pilote infail- lible qui guide l'opérateur à travers les étapes d'exploitation.

Bien sûr, il conservera également toutes les caractéristiques des EBR classiques, mais il pourrait présenter d'autres attributs utiles, comme la préparation et la validation faciles et intuitives des enregistrements des dossiers de lots (master batch records ou MBR), permettant la création rapide des BR, et plus encore.

Cette innovation décuple les bénéfices attendus d'un EBR classique, à la fois en termes d'optimisation de ressources allouées à cette activité, mais aussi de qualité et de conformité. La mise en œuvre dans le cadre d'une unité intégrée est rapide et les avantages perçus par les utilisateurs sont importants, comme vu dans le cas d'école de RevaTis.

La résine acrylique, une innovation dans le secteur des isolateurs

Aujourd'hui, l'acier inoxydable est utilisé comme matériau principal dans la fabrication d'équipements de salles propres (bancs de travail, chaises, étagères...). Toutefois, il peut souffrir de dégradation corrosive, principalement en raison des types de produits de nettoyage et de désinfection utilisés. En outre, ce n'est pas un matériau facilement adaptable dans le cas où une modification de forme est demandée par les utilisateurs de l'équipement, ou en cas d'intégration d'un nouvel équipement nécessaire au procédé de fabrication.

D'autre part, la résine acrylique a montré des caractéristiques appropriées quand il s'agit de façonner la capacité des modifications et a déjà été largement utilisée dans la fabrication de cuisines, des équipements de bureau, etc.

Ses caractéristiques (finition lisse, facilement adaptable...) la rendent facilement nettoyable, elle ne diffuse pas de particules, et divers autres matériaux (verre, acier inoxydable...) peuvent facilement lui être connectés, permettant l'intégration d'équipements du procédé pharmaceutique. Ces caractéristiques très intéressantes en font un candidat attrayant comme matériau d'équipement des salles propres.

Ajoutons que les unités de fabrication devraient englober tout l'équipement nécessaire à l'exécution des opérations, au contrôle des paramètres du processus et de l'environnement. En outre elles doivent maintenir leur intégrité et résister aux cycles répétés de désinfection (H₂O₂ par exemple).

1 Comparaison de l'effet du VHP entre quatre échantillons



La comparaison de l'effet de corrosion a été effectuée entre des échantillons immergés dans le VHP pendant 3 mois : a) échantillon d'acier inoxydable ; b) échantillon de résine ; c) échantillon de résine de Hanex ; d) échantillon de résine Hi-Macs.

L'ergonomie est également importante : les opérateurs doivent se sentir à l'aise lorsqu'ils travaillent dans l'isolateur. Enfin, les unités doivent parfois être mobiles. C'est le cas par exemple lorsque les médicaments qui doivent être utilisés dans les essais cliniques ont une courte durée de conservation.

La résine acrylique, ou polyméthacrylate de méthyle (PMMA), semble être un matériau adéquat pour la construction d'unités de fabrication sur mesure. Il s'agit d'un polymère amorphe dont la température de transition du verre est de 110 à 135 °C. Il peut être moulé et est extrêmement rigide.

Une étude interne, parrainée par le Département des technologies de développement de la région wallonne de Belgique, a permis de le comparer à l'acier inoxydable 316L. Les résultats sont donnés dans la suite de l'article.

Contact avec les agents de nettoyage et de désinfection

Les échantillons de PMMA et d'acier inoxydable 316L ont été maintenus pendant trois mois dans des échantillons d'Actril, d'Hexanios, d'IPA et de VHP (H₂O₂ 35 %). On observe une altération notable des échantillons en acier inoxydable trempée dans la solution VHP : des taches de rouille ont été trouvées des deux côtés de l'acier, sur la section des échantillons non immergés et sur les bords, alors qu'aucun effet visuel n'a été observé sur les échantillons de PMMA (figure 1).

Rugosité

La valeur de rugosité R_a des échantillons de PMMA et d'acier inoxydable 316L a été mesurée.

Lors du polissage des échantillons PMMA avec du papier émeri N4000 pendant 5 minutes ou plus, la valeur R_a du PMMA est équivalente à celle de l'électropoli en acier inoxydable.

Produits utilisés dans la fabrication de culture cellulaire

L'objectif de l'essai était de vérifier que le PMMA peut être nettoyé de la même manière que l'acier inoxydable 316L, en partant d'un encrassement par des matières premières colorées couramment utilisés dans les laboratoires de thérapie cellulaire et les salles propres. Les matières premières colorées suivantes ont été utilisées : rouge alizarine (1,2-dihydroxyanthraquinone), sang, sérum bovin fœtal (FBS), bleu de trypan et trypsine. Le PMMA et l'acier inoxydable 316L sont équivalents : les colorants peuvent laisser des traces dans les deux cas. Cependant, lors de l'utilisation du PMMA, il existe une solution pour résoudre les problèmes de taches, qui ne peut être utilisée sur l'acier inoxydable. En effet, un polissage périodique (par exemple tous

les six ou douze mois) de la surface peut éliminer toute tache restante et ramener la résine à sa couleur d'origine sans endommager sa surface.

Compatibilité résine/matériaux

L'assemblage de matériaux couramment trouvés dans la thérapie cellulaire ou la culture cellulaire isolants (par exemple en acier inoxydable, en verre, des ronds de gants) avec de la résine acrylique PMMA est réalisable.

Étanchéité

Le but de ce test était de montrer qu'un isolateur en PMMA peut maintenir une pression interne de 150 pascals, tout comme un isolateur en acier inoxydable 316L. Cela signifie que la résine et sa connexion avec d'autres matériaux ne génèrent aucune fuite. Les résultats montrent que l'isolateur en PMMA →



schülke →

Gamme complète pour l'hygiène des surfaces, des équipements et du personnel

130 ans d'expérience

1200 employés

70 personnes dédiées à la R&D

2 usines : Chalon sur Saône (France), Norderstedt (Allemagne)

Exigez l'expertise, choisissez schülke !

Schülke France SARL
50 boulevard National 92250 La Garenne Colombes
T. 01 42 91 42 42 | schuelkefrance.info@schuelke.com

Air Liquide
HEALTHCARE

« Les résultats de l'étude indiquent que le PMMA présente plus d'avantages que l'acier inoxydable 316L pour la fabrication de bâtiments et les unités de fabrication. »

→ est étanche à la fuite et que le PMMA est adapté pour la construction d'isolateurs dans lequel une pression positive doit être maintenue.

Limites mécaniques : tests de dureté et de rayure

La résine n'est pas aussi dure que l'acier inoxydable 316L et la marque d'impression laissée par la rayure dans les résines est plus grande que celle laissée dans l'acier inoxydable. Un polissage périodique (par exemple tous les six ou douze mois) de la surface est recommandé pour enlever toute égratignure apparaissant sur les surfaces de travail de l'isolateur.

Bilan de l'étude

Les résultats de l'étude indiquent que le PMMA présente plus d'avantages que l'acier inoxydable 316L pour la fabrication de bâtiments et les unités de fabrication. En effet :

- il peut être moulé (important pour adapter les unités aux besoins, pour englober tous les équipements et pour l'ergonomie) ;
- il est totalement résistant aux produits de désinfection comme le H_2O_2 ;

- il présente la même rugosité que l'acier inoxydable électropoli ;
- il est comparable à l'acier inoxydable 316L pour la propreté, mais contrairement à ce dernier un entretien périodique par repolissage de la surface PMMA peut enlever les taches résiduelles ;
- il est facilement réparable par simple repolissage de la surface, même s'il est plus tendre et plus facile à gratter que l'acier inoxydable 316L ;
- il peut être assemblé sans soudure.

Des images détaillées de l'action corrosive du VHP dans des échantillons d'acier inoxydable sont montrées sur la **figure 2**.

Conclusion : les bénéfices attendus de l'unité intégrée

- Accélérer la mise à disposition des unités de fabrication tout en s'assurant qu'elles fonctionnent selon les besoins des utilisateurs (contrôle total des recettes) et des autorités à travers des solutions numériques qui doivent détailler les étapes du procédé et guider séquentiellement les opérateurs à travers les opérations. Dans ce cadre l'utilisation d'un système d'enregistrement électronique par lots (EBR) piloté par la voix et sur mesure est nécessaire. Il sera soutenu par un système d'exécution de fabrication (MES) relié également à un système électronique de gestion des documents (EDM) et à des systèmes qui contrôlent tous les équipements (y compris les équipements de contrôle environnemental).
- Fiables les opérations en fournissant en temps réel aux opérateurs des instructions de travail

composées de texte, de schémas, d'images et de vidéos, l'objectif étant de réduire drastiquement les erreurs humaines.

- Optimiser les ressources par l'automatisation du remplissage des formulaires d'enregistrement de lots en utilisant la reconnaissance vocale et en évitant de les remplir à la main ou *via* un clavier ou une tablette d'ordinateur, tout en assurant la traçabilité complète des opérations.
- Réduire le temps de libération des médicaments et augmenter la fiabilité du processus en générant automatiquement des enregistrements de lots dans lesquels certains sujets critiques sont mis en évidence (par exemple les non-conformités, les déviations, les étapes critiques, etc.).
- Réduire le temps de validation car les solutions portent sur une version générique qualifiée dans les locaux du fournisseur afin que le focus reste sur la qualification de performances. Les interfaces avec l'équipement informatique déjà existant doivent être qualifiées sur place.
- Assurer l'intégrité des données.
- Maximiser l'infrastructure de fabrication par l'utilisation d'une structure à la fois flexible dans l'intégration des équipements du procédé et adaptable dans le temps avec la capacité d'ajustement du matériau.
- Maintenir dans le temps son outil de production par la possibilité de remise à niveau (polissage) de la résine acrylique et réduire les coûts d'entretien grâce au matériau plus robuste face à la décontamination.
- Réduire les risques de contamination en utilisant des unités de décontamination intégrées sur mesure. ■

2 Action corrosive du VHP



La vapeur de peroxyde d'hydrogène laisse des traces sur l'acier inoxydable.