



1.2 Fournisseur

Raison Sociale	SOCIETE ANONYME		
Adresse	HELVOET PHARMA BELGIUM NV Industrieterrein Kolmen 1519 BE-3570 Alken / Belgique		
Représentant	Nom : Rudy BAETEN		
	Fonction : Global Account Manager		
	☎: +32 11 59 08 13	Fax: + 32 11 59 08 99	E-mail: Rudy.Baeten@Helvoetpharma.com
Sites de fabrication concernés	Helvoet Pharma Belgium		

RENSEIGNEMENTS SUR L'ARTICLE

2.1 Type d'article

Ce cahier des charges concerne les articles de conditionnement référencés en annexe.

2.2 Description

2.2.1 Domaine d'application

Ces articles sont des articles de conditionnement primaires fabriqués en élastomère. Ils permettent de respecter l'intégrité du produit réparti et le maintien de la stérilité.

- Les bouchons Lyo et Péni, de couleur rouge ou gris, sont destinés à fermer les flacons remplis de produits pharmaceutiques sous forme lyophilisée (Bouchon Lyo) ou liquide (Bouchon Péni).

Leurs diamètres sont spécifiques selon la capacité des flacons :

Les bouchons de diamètre 13mm sont utilisés pour les flacons 3ml

Les bouchons de diamètre 20mm sont utilisés pour les flacons 7ml, 10ml et 30ml

Information Confidentielle

Page 9 de 37

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.



- Les Tip-Cap, de couleur grise ~~noire~~, assurent le bouchage des seringues sans aiguilles.
- Les bouchons By-pass de couleur grise ~~noire~~ assurent le vissage des poussoirs-pistons pour la seringue By-pass.
- Les bouchons piston, de couleur noire assurent le vissage ou le clippage des poussoirs-pistons.
- Les protège-aiguilles sont déposés sur les aiguilles des seringues.

2.2.2 Fabrication

Les opérations réalisées par le fournisseur sont les suivantes :

- Moulage
- Découpe
- Lavage et rinçage
- Séchage
- Siliconage par brassage
- Conditionnement
- Pour les articles stériles : stérilisation par irradiation aux rayons Gamma.

Reponses fournisseur	
Le fournisseur s'engage à fournir les informations complémentaires à ce process à la demande de sanofi pasteur.	X OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> NON APPLICABLE
Le fournisseur précisera (dans le cadre de réponse ci-dessous) les références des Drug Master File déposés et applicables pour chaque article.	NA





2.2.3 Utilisation

Table 1: Processus d'utilisation des bouchons Lyo

Site de Marcy l'Etoile	Site de Val de Reuil
Stérilisation par autoclavage et séchage	Stérilisation à la vapeur avec plateau de 60 minutes / température max 125°C / pression plateau $\geq 2,2$ bar Plusieurs phases de prétraitement avec descente au vide $\leq 0,2$ bar Plusieurs phases de séchage au vide
Distribution des bouchons par bols vibrants	
Prépose du bouchon lors de la répartition - Lyophilisation puis enfoncement du bouchon	
Sertissage automatique par capsules	
Mirage manuel, automatique ou semi-automatique	
Stockage à 5° ou Température ambiante	
Séchage par soufflage	
Etiquetage et conditionnement.	

Table 2: Processus d'utilisation des bouchons Péni

Site de Marcy l'Etoile	Site de Val de Reuil
Stérilisation par autoclavage	Stérilisation à la vapeur avec plateau de 30 minutes / température max 125°C / pression plateau ≥ 2 bar Plusieurs phases de prétraitement avec descente au vide $\leq 0,2$ bar Plusieurs phases de séchage au vide
Distribution des bouchons par bols vibrants	
Répartition des flacons	
Lors de la répartition : Dépose du bouchon puis enfoncement du bouchon et sertissage	
Mirage manuel, automatique ou semi-automatique	
Stockage à 5° ou Température ambiante	
Séchage par soufflage	

- Cadence maximale de répartition et de pose des bouchons : 36000 bouchons/heure.
- Cadence maximale de sertissage des flacons : 24000 flacons/heure.

Information Confidentielle
Page 11 de 77

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A

CHRISTIAN DUJINGUE
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A

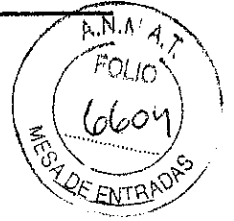


Table 3: Processus d'utilisation des Tip-Cap, Bouchon Piston et Protège-aiguille

Site de Marcy l'Etoile	Site de Val de Reuil
Extraction des seringues des rondos	
	Lavage intérieur et extérieur de la seringue
	Siliconage intérieur du corps de la seringue
Seringue avec aiguille : Siliconage extérieur de l'aiguille	
Mise en place et enfoncement du protège-aiguille	
Seringue sans aiguille : Mise en place et enfoncement du Tip-Cap	
Distribution des Tip-Cap par boîs vibrants sur machine de préparation des seringues	
Lavage intérieur du corps de la seringue	
Siliconage intérieur du corps de la seringue	
Stérilisation en atmosphère humide 30 minutes à 125°C max	Stérilisation en atmosphère humide 40 minutes à 125°C max Seringue By-pass stérilisée au four tunnel à 350°C
Répartition sur machine de remplissage des seringues et bouchage par bouchon piston	
	Pour les seringues By-pass : Pose d'un film rétractable prédécoupé en encolle autour du Tip-Cap pour assurer l'inviolabilité
Mirage manuel, automatique ou semi-automatique	
Stockage	
Séchage par soufflage	
Etiquetage et conditionnement	

Cadence maximale de pose des Tip-Cap : 306 coups/minute.

Cadence maximale de répartition des seringues : 36000 seringues/heure.

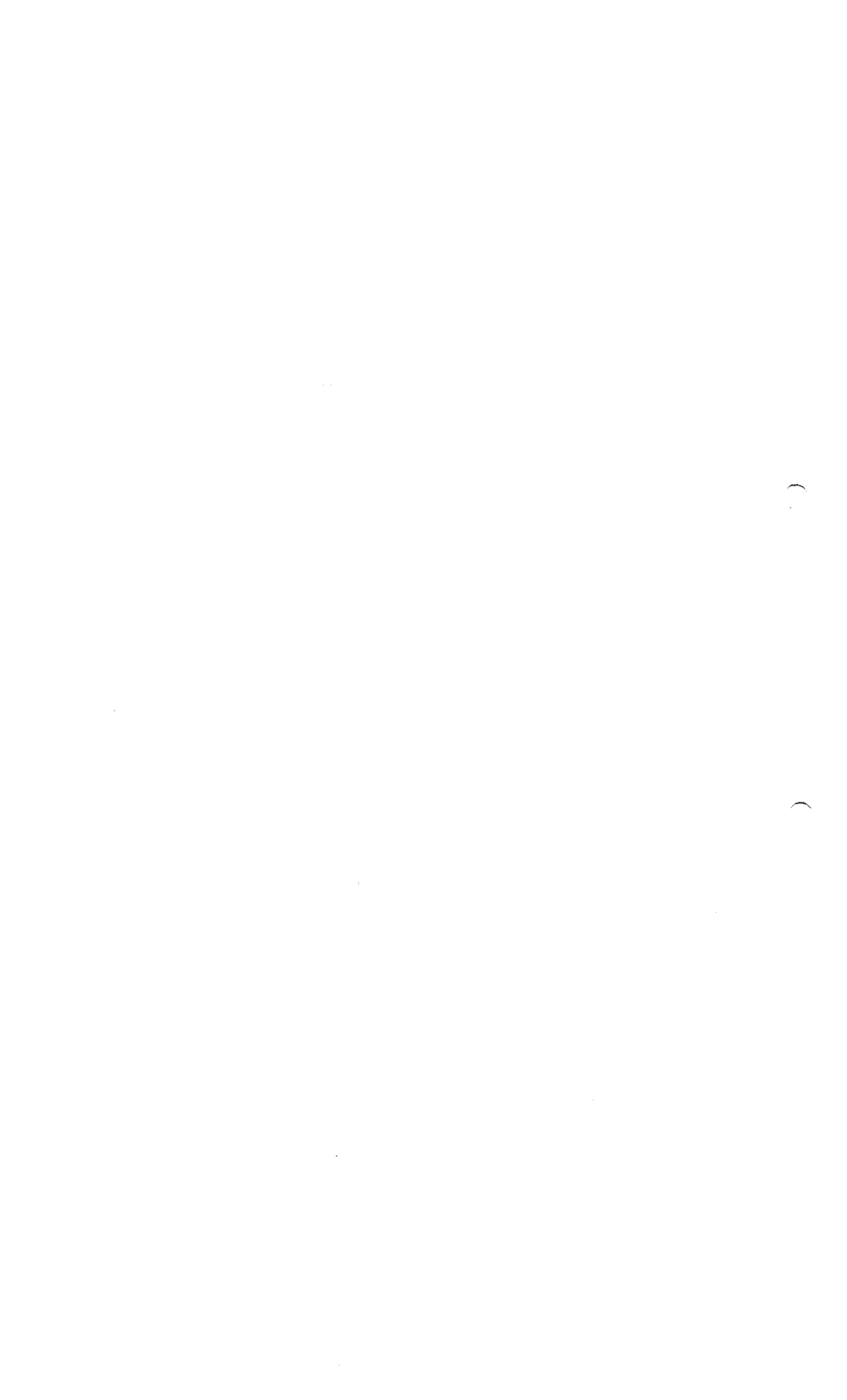
Table 4: Processus d'utilisation des bouchons-piston par la sous-traitance

Site sous-traitant
Réception des bouchons sur le site sous-traitant
Identification et vérification
Utilisation en répartition : dépose du bouchon piston dans la seringue remplie
Etiquetage et conditionnement des seringues

Information Confidentielle
Page 12 de 37

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DUBINGUIZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.





3 RESPONSABILITES

Les responsabilités sont réparties comme suit entre les deux parties :

Responsabilités	Fournisseur	Donneur d'ordre : sanofi pasteur
Achat matières premières	oui	non
Contrôle matières premières	oui	non
Libération matières pour fabrication	oui	non
Fabrication	oui	non
Traitement Stérilisation (pour les articles stériles)	oui	non
Conformité des articles	oui	non
Contrôle à réception	oui *	oui
Réclamations	oui	oui
Documentation pour expédition	oui	non
Archivage du dossier de lot de fabrication	oui	non

(*) Dans le cadre de la mise en place de la délégation de contrôles validée par sanofi pasteur

4 EXIGENCES TECHNIQUES

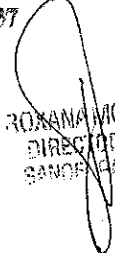
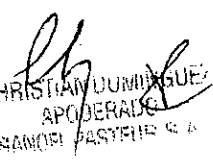
4.1 Caractéristiques techniques

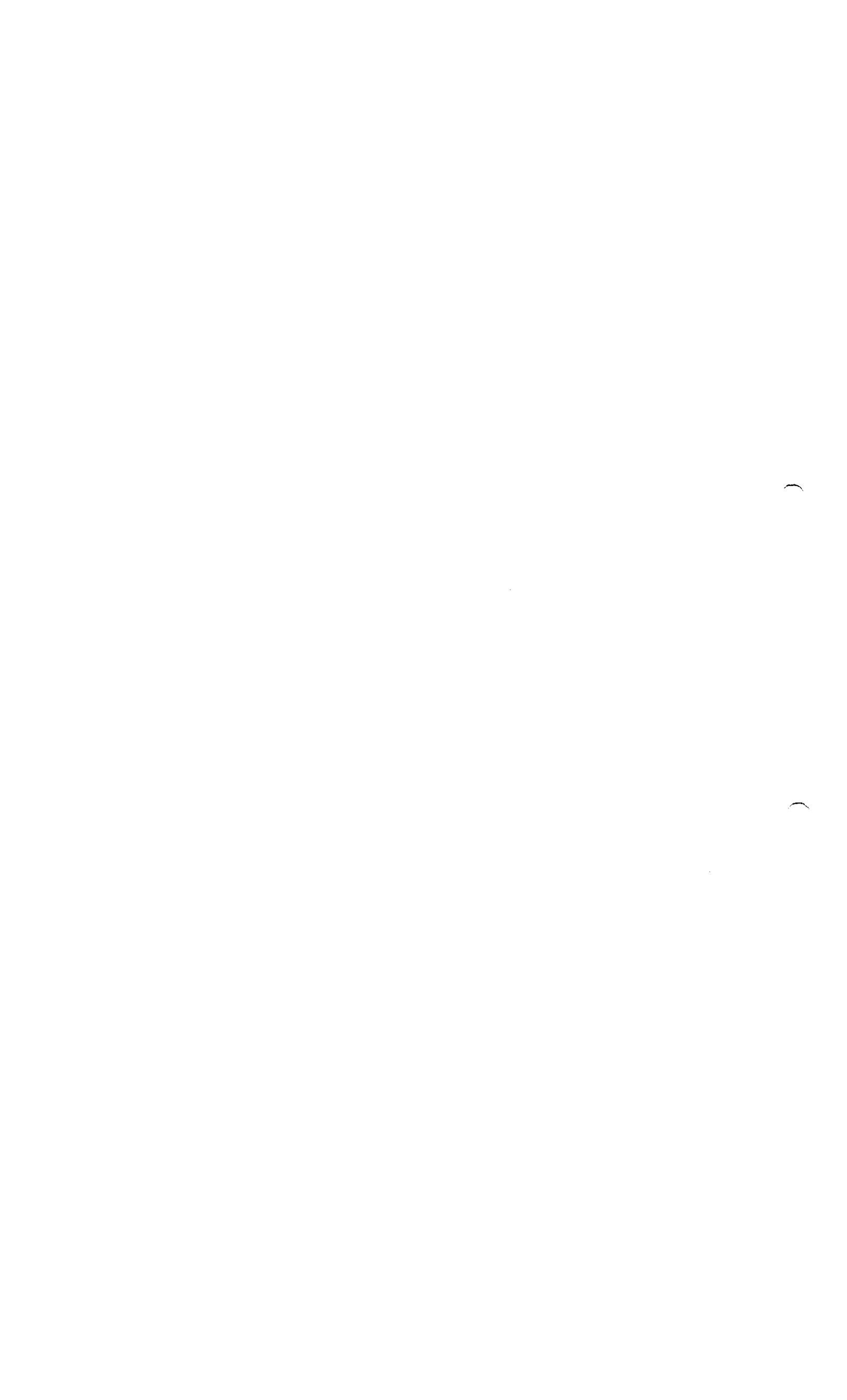
4.1.1 Matériaux utilisés

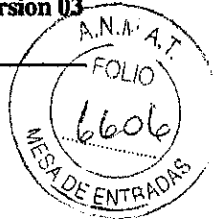
	Réponses fournisseur
Le fournisseur s'engage à utiliser les matériaux agréés (Cf. Spécifications de contrôles sanofi pasteur en vigueur).	X OUI <input type="checkbox"/> NON
Le fournisseur s'engage à fournir une composition détaillée de l'article :	<input type="checkbox"/> OUI * X NON * Joindre les documents
<ul style="list-style-type: none"> Composition de la formulation 	<input type="checkbox"/> OUI X NON
<ul style="list-style-type: none"> Résultats des extractibles suivant Pharmacopée Européenne chapitre 3.2.9 et ISO 8871 « Eléments en élastomère pour administration parentérale et dispositif à usage pharmaceutique ». Sous réserve de la signature d'un accord de confidentialité, le fournisseur devra fournir les extractibles totaux. 	X OUI <input type="checkbox"/> NON
<ul style="list-style-type: none"> Résultats de cytotoxicité selon United States Pharmacopeia 87/88. 	X OUI <input type="checkbox"/> NON (only 87)

Information Confidentielle

Page 13 de 37


 ROXANA MONTEMILONE
 DIRECTORA TÉCNICA
 SANOFI PASTEUR S.A.

 CHRISTIAN DUMIGUES
 APODERADO
 SANOFI PASTEUR S.A.





4.1.2 Exigences spécifiques à l'article

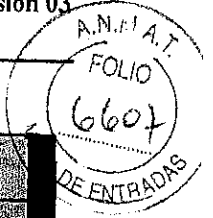
	Reponses fournisseur
<p>Le fournisseur s'engage à respecter les données de la spécification technique (jointe en annexe) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • l'origine de l'huile de silicone • la quantité de silicone • la viscosité de l'huile de silicone 	<p>X OUI <input type="checkbox"/> NON</p> <p>X OUI <input type="checkbox"/> NON</p> <p>X OUI <input type="checkbox"/> NON</p>
<p>L'huile de silicone utilisée est conforme à la monographie Diméthicone de la Pharmacopée Européenne (EP 3.1.18).</p>	<p>X OUI <input type="checkbox"/> NON</p>
<p>Pour chaque changement d'huile de silicone, le fournisseur transmettra le certificat d'analyse à sanofi pasteur (voir modalités paragraphe 7) ; il sera soumis à l'approbation de sanofi pasteur.</p>	<p>X OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> NON APPLICABLE</p>
<p>Le conditionnement des articles non stériles est réalisé en Zone Atmosphère Contrôlée (ZAC) Classe-B.</p> <p>Les opérations de lavage-rinçage-siliconage et conditionnement pour les articles stériles sont réalisées en Classe-A.</p> <p>Un contrôle périodique pour la confirmation de la classe doit être assuré selon les référentiels :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bonnes Pratiques de Fabrication • ISO14644 « Salles propres et environnements maîtrisés apparentés Partie 1 : Classification de la propreté de l'air. » • ISO14698 « Salles propres et environnements maîtrisés apparentés - Maîtrise de la Bio-contamination » 	<p><input type="checkbox"/> OUI X NON <input type="checkbox"/> NON APPLICABLE Classe C</p> <p><input type="checkbox"/> OUI X NON <input type="checkbox"/> NON APPLICABLE ISO 7 En repes ISO 5 en First Line</p> <p>X OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> NON APPLICABLE ISO15378</p> <p>X OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> NON APPLICABLE</p> <p><input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON X NON APPLICABLE</p>
<p>Les équipements critiques notamment les équipements de lavage siliconage devront faire l'objet d'une qualification.</p> <p>Le process des opérations critiques devra faire l'objet d'une validation.</p> <p>Le fournisseur s'engage à transmettre les données de validation et revalidation à sanofi pasteur.</p>	<p>X OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> NON APPLICABLE</p> <p>X OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> NON APPLICABLE</p> <p><input type="checkbox"/> OUI X NON <input type="checkbox"/> NON APPLICABLE</p>
<p>Le procédé de lavage, siliconage et séchage est qualifié, et périodiquement revaleué pour garantir son aptitude à :</p> <ul style="list-style-type: none"> • réduire la présence de particules • réduire la charge d'endotoxines (EU) • assurer le niveau de siliconage utilisé 	<p>X OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> NON APPLICABLE</p> <p>X OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> NON APPLICABLE</p> <p>X OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> NON APPLICABLE</p>

Information Confidentielle

Page 14 de 37

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.



	Réponses fournisseur
La charge biologique (bioburden) est maîtrisée, contrôlée, suivie et ne dépasse pas une valeur limite définie.	X OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> NON APPLICABLE Valeur limite : 1 CFU par Produit
Pour les particules, des contrôles sont réalisés pour chaque UF / charge	X OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> NON APPLICABLE
Pour les endotoxines et le silicone, des contrôles sont réalisés à chaque cycle de lavage-siliconage	X OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> NON APPLICABLE
Les contrôles sont réalisés sur un nombre d'échantillons et un plan d'échantillonnage représentatif de la production.	X OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> NON APPLICABLE
La représentativité de l'échantillonnage a été validée.	X OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> NON APPLICABLE
La teneur en particules est testée et vérifiée selon la norme ISO 8871-3. La teneur en endotoxines est testée selon la méthode pharmacopée (LAL) adapté aux élastomères	X OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> NON APPLICABLE Spécification particulière : PCI < 2.9 X OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> NON APPLICABLE 1 EU par Device
Les articles doivent satisfaire aux contraintes de stérilisation à la vapeur (Pression et Température) selon le cycle de stérilisation défini (121° C pendant 30 minutes)	X OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> NON APPLICABLE
Pour les articles prêts à stériliser et les articles stériles : • L'eau de lavage est une eau purifiée conforme à la monographie eau purifiée de l'USP • L'eau de rinçage est une eau PPI conforme à la monographie Eau Pour Préparation Injectable de la Pharmacopée Européenne et de l'USP	X OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> NON APPLICABLE X OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> NON APPLICABLE
Le fournisseur s'engage à fournir les certificats de contrôles de l'eau de lavage et de rinçage à la demande de sanofi pasteur	X OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> NON APPLICABLE
Pour les articles prêts à stériliser et les articles stériles, le fournisseur doit nous garantir l'intégrité des sacs	X OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> NON APPLICABLE

Information Confidentielle
Page 15 de 37

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.

Signature

