

La Vague

LE MAGAZINE DE LA PHARMA ET DES BIOTECHS

N° 51 | Octobre 2016
Trimestriel



- **Congrès INTERNATIONAL A3P : 15, 16, 17 NOVEMBRE**
- **Cahier Pratique : Maîtrise de la qualité des gaz pharmaceutiques**
- **Démarrage initial d'une salle propre et redémarrage après un évènement majeur**



Sommaire

N°51 // Octobre 2016

L'édito I	3
Ils ont participé à ce numéro I	4
Billet d'humeur I	5
Stérédico I PI-SE ou PIS-E comme... ..	6
Actualités I CONGRÈS INTERNATIONAL A3P / 15, 16, 17 NOVEMBRE	10
Actualités I ÉVÈNEMENTS A3P 2017	15
Microbiologie I Influence of the hardness of bacteriological culture media on environmental monitoring with impaction type air samplers.....	17
Microbiologie I A New Rapid Microbiology Method based on Measuring Oxygen	23
Cahier pratique I Maîtrise de la qualité des gaz pharmaceutiques	29
Microbiologie I Sécurité microbiologique des produits cosmétiques : Enjeux et Réalités	33
Process I Development of platform processes for the manufacture of Biopharmaceuticals.....	35
Process I Développement d'un process Ultrafiltration / Diafiltration pour des applications de haute Concentration / Viscosité.....	39
Process I Démarrage initial d'une salle propre et redémarrage après un évènement majeur.....	45

La Vague

Revue trimestrielle N° 51 - Octobre 2016

• Editeur
A3P Association
30, rue Pré Gaudry - 69007 Lyon
Tél. 04 37 28 30 40
E-mail : a3p@a3p.asso.fr
Prix de vente au numéro : 10€

• Directeur de la Publication :
Didier MEYER, Vice-Président A3P
E-mail : dgastonmeyer@gmail.com
• Rédactrice en Chef :
Monique DECRULLE
E-mail : m.decrulle@wanadoo.fr
• Comité scientifique :
G. ECOTIERE, F. MOREL, J. NAVELLOU,
E. PETAT
• Coordinateur :
Frédéric ESTASSY
E-mail : festassy@a3pservices.com
• Conception & graphisme
Sophie Torgue
E-mail : storgue@a3pservices.com

• Impression
2PRINT - 42000 Saint-Étienne

Dépôt légal à parution
N° d'ISSN : 1298-047
N° CPPAP : en cours

Tous droits réservés. Les articles publiés dans la revue n'engagent que la responsabilité de leurs auteurs.



ABONNEZ-VOUS !
Chaque trimestre, recevez votre magazine à l'adresse de votre choix

OUI, je m'abonne à La Vague (4 n° + le site + newsletters) pour une durée de 1 an

40€ TTC

OUI, j'adhère à l'Association A3P et je m'abonne à La Vague pour une durée de 1 an

216€ TTC

Vos coordonnées

Nom Prénom

Fonction Email (indispensable pour recevoir vos codes d'accès)

Société Adresse

Code postal Ville

SIRET CODE NAF

Date et signature

Compléter et renvoyer ce bulletin avec votre règlement sous enveloppe affranchie à A3P Association 30, rue Pré-Gaudry 69007 Lyon

Chèque à l'ordre d'A3P Association A réception de facture Par virement FR76 18707 00220 08019033490 75 Swift CCBPFRPPVER

L'édito

Par Gérard Écotière - Président A3P

Trente ans... et la vie devant soi



Voilà trente ans déjà que Didier Meyer et Michel Barbe portaient notre association sur les fonts baptismaux. Cette passion qui les animait et qu'ils ont su transmettre à tous ceux qui, depuis, ont œuvré au développement d'A3P, est le ciment qui nous a toujours unis.

Quel chemin parcouru depuis le 1er congrès à Bordeaux Lac et ses 80 pionniers, jusqu'à celui de Biarritz l'an dernier et ses 700 participants !

C'est que depuis, pas à pas, j'oserai même dire calmement et sans heurt, gardant en tête nos objectifs, nous avons grandi et nous nous sommes structurés pour être efficaces.

De plus jeunes ont rejoint les anciens dans une osmose de valeurs communes (désir de partage, convivialité, même vision de l'avenir).

La création d'A3P Services, la mise en place de nos filiales à l'international, la revue "La Vague" et notre site internet ont marqué les étapes majeures de notre développement jusqu'à notre installation à Lyon.

Aujourd'hui, c'est une trentenaire en pleine forme qui peut se retourner avec satisfaction sur le chemin parcouru : près de 1500 adhérents de par le monde (une force), A3P Services et ses 12 collaborateurs (un formidable outil), des événements scientifiques et techniques multiples (une vitrine exceptionnelle reconnue), mais surtout, surtout, une voix qui porte haut et fort dans le monde du propre et du stérile et que l'on sait écouter...

A 30 ans, on ne perd pas son temps à regarder en arrière.

À 30 ans, on a la vie devant soi et on veut se la rendre bonne et belle : c'est ce que nous allons faire !

Un plan de développement sur 4 ans "A3P 2020" sera conduit, avec pour objectif de poser les pierres de notre association en 2020, basé sur : le développement à l'international, le renforcement de nos relations avec les associations et autorités européennes, l'augmentation significative du nombre d'adhérents et le conseil d'administration élu en 2017 qui en sera le maître d'œuvre.

A3P a de beaux jours à venir, et tous nos adhérents, comme par le passé, en seront partie prenante.

Que tous ceux que cette perspective enthousiaste viennent nous rejoindre à Biarritz les 15, 16 et 17 novembre prochains, nous nous ferons une joie de leur faire partager tous nos espoirs.

Contributeurs

Ils ont participé à ce numéro

Alain CROZIER

Clean Cosmetic
Consulting

Rédacteur de "Sécurité
microbiologique des produits
cosmétiques : Enjeux et
Réalités."

Docteur en microbiologie, il a occupé différentes fonctions de Direction au sein du groupe L'Oréal et Johnson&Johnson. Ses activités principalement centrées sur la microbiologie, la normalisation ISO et l'ingénierie ultra-propre l'ont conduit à s'intéresser aux produits " sans conservateurs " et notamment aux packagings barrière vis-à-vis de la contamination. Il participe activement à l'organisation et à l'animation de différents congrès et séminaires. Depuis 2016, il intervient en tant que consultant sous le label Cle@n Cosmetic Consulting®.

**Michel THIBAUDON**

RNSA

Rédacteur de "Influence of the
hardness of bacteriological
culture media on environmental
monitoring with impaction type
air samplers."

Pharmacien ayant exercé pendant 15 ans à l'Institut Pasteur dans la fabrication aseptique de préparations allergéniques pour immunothérapie, puis il a créé un laboratoire pharmaceutique spécialisé dans la production de petites et moyennes séries de produits stériles (réactifs, vaccins, MPUP, etc.). Président de l'European Aerobiology Society (EAS), membre des commissions AFNOR X43D et X44B ainsi que de la CEN TC 243 WG05, il est en charge de la future norme sur la biocontamination et est Responsable Scientifique du Réseau National de Surveillance Aérobiologique (RNSA) et Scientific advisor de la SAS ANALYZAIR.

**Frédéric SENGLER**

Merck Group

Rédacteur de "Développement
d'un process Ultrafiltration
/ Diafiltration pour des
applications de haute
Concentration / Viscosité."

After a Master in health engineering and 18 years of experience with direct relationship with customers, he moved through different roles between the product management and the field. He is highly interested in the global view of the biopharmaceutical industry and new developments of products that helps to have patients a better life. He is working at Merck for 5 years as a Field Marketing Specialist for the Tangential Flow Filtration.

Claudio DENOYA

Particle Measuring
Systems



Rédacteurs de "A New Rapid Microbiology Method based on Measuring Oxygen."

He received his Doctorate in Biochemistry, Master of Science /Microbiology, and Bachelor of Science /Clinical Biochemistry degrees from the University of Buenos Aires. Since joining Particle Measuring Systems (PMS) in 2014, his focus has been in new technologies applicable to the environmental monitoring of aseptic processes. Previously, Claudio was a Senior Director at Pall Life Sciences working on new Rapid Microbiological Methods. Before that, he was a Research Fellow and Global Group Leader at Pfizer for more than 23 years forming and leading several teams working in Bioprocess, Molecular Genetics, Transfection of mammalian cells and Microbiology and supporting the Environmental Monitoring and Quality Control of an aseptic liquid dose and a solid dosage manufacturing facilities. Previously, he worked in Bacillus subtilis molecular genetics at the Public Health Research Institute (NY), and before that, he worked in animal viruses vaccine production, and genetic engineering at BioSidus and at the National Virology Center (CEVAN). He has over 80 patents and publications and >250 presentations in the fields of Microbiology, Biochemistry, Molecular Genetics and Pharmaceutical Sciences.

**Gilberto DALMASO**

Particle Measuring
Systems

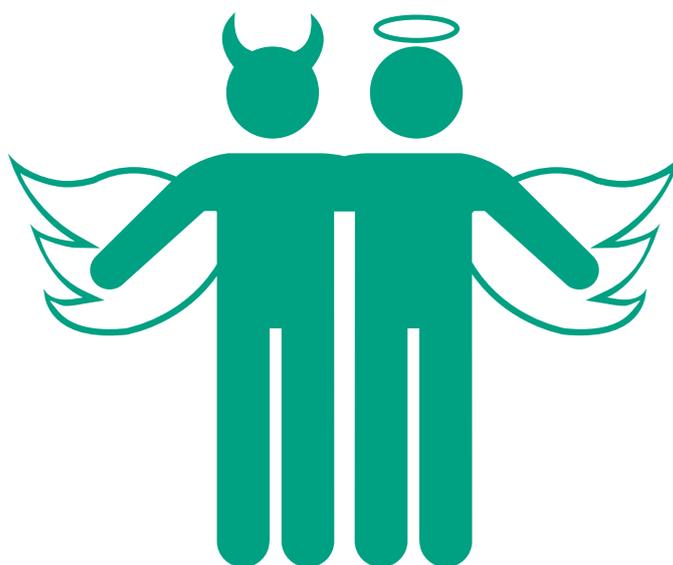
He has over 25 years' experience in pharmaceutical microbiology and sterility assurance, primarily with GlaxoSmithKline (GSK) Over his last five years with GSK, Gilberto led a series of initiatives implementing Process Analytical Technologies (PAT) and Rapid Microbial Methods (RMM) that improve quality and process understanding while yielding significant cost savings. In 2003, his laboratory gained the distinction of obtaining the world's first rapid microbial PAT approval from the US FDA. Today Gilberto is the Global Aseptic Processes Development Manager for Particle Measuring Systems. In this role, he collaborates and consults with pharmaceutical companies to develop and implement science-based strategies and processes that utilize Quality by Design (QbD) principles to monitor, control, and improve the chemical, physical, and microbiological state of various production processes. Gilberto also serves on the European PDA Committee, is a reporter to numerous symposia on the microbiology and Pharma in Europe and United States, and is an ISO 9001 and HACCP quality system auditor.

Vous aussi, vous souhaitez participer aux prochains numéros ? Faites-nous parvenir vos propositions d'articles qui seront étudiées par le comité de lecture pour approbation. => Coordonnées des contacts page 2

Billet d'Humeur

Par Patrick Turlier -

Intégrité ! voilà un terme que l'on pense paré de toutes les vertus sans lesquelles l'industrie que nous servons n'aurait pas de raison d'être



Voilà un terme que l'on croyait bien connaître dans le monde de l'injectable et des produits propres, pour en avoir fait un familier de la filtration, étape indispensable inventée pour écarter le danger lié aux microorganismes quand le produit, trop sensible, ne résiste pas à un petit coup de chaleur, surtout que la sèche est à même d'enflammer la discussion initiée pour comprendre pourquoi il faut tester les filtres avant puis après leur utilisation ; les uns s'appuient sur les textes actuels sans rien challenger (est-ce confortable ?), les autres sur leurs démonstrations internes pétries de "Données" (est-ce suffisant ?). Et nous glissons allègrement sur la pente du moment, l'Intégrité... des Données !

Faut-il qu'elles soient intègres ces données ? Évidemment ! Doit-on les avoir filtrées ? Sûrement pas, elles doivent garder le goût de l'authenticité, ce parfum brut de l'honnêteté et garder leur lisibilité et leur inaltérabilité. L'homme de l'art saura en faire bon usage ! En bref, leur diagnose doit être immédiate, comme pour les champignons (*note : on les attend !*), et ne repose pas sur on ne se sait quelle fastidieuse démonstration où la Rapidité prendrait le pas sur la Sécurité.

Le monde actuel demande l'ensemble de tout cela, dans une fuite invisible (pas bon signe dans le stérile) pour soutenir un insatiable appétit économique au point d'en oublier le bon sens ! La Sécurité aurait-elle rendu l'âme au nom de la Rapidité ? L'intégrité des données n'est pas une nouveauté quand on fait de la Pharmacie Industrielle, elle fait corps avec l'idée du médicament dans laquelle nos maîtres nous ont formés et éduqués. Il semblerait que cela devienne un vrai cancer de l'Industrie Pharmaceutique, au point que depuis 18 mois de nombreux textes ou références réglementaires sont venus rappeler les règles de base concernant leur traitement, d'autres restent encore à venir, le créneau semble porteur. Ces règles sont pourtant présentes dans les **Bonnes Pratiques de Fabrication** appliquées depuis fort longtemps dans la Pharmacie Industrielle. L'Industrie Pharmaceutique les auraient-elles perdues de vue ? Mais attention ces textes y ont ajouté un foisonnement de détails qui pourraient ajouter de la confusion !

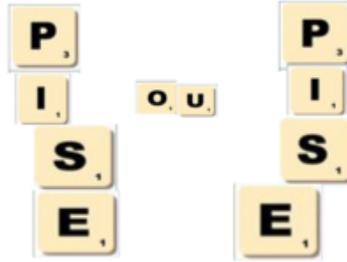
Pas facile d'écrire le simple Bon Sens, mais quelle rapidité dans l'écriture ! Soyons aussi pédagogues.

Quel que soit l'angle sous lequel on regarde ces sujets, il reste d'abord impératif de garder le patient à l'esprit, car les données de l'intégrité, au même titre que l'intégrité des données, resteront les meilleures alliées de la responsabilité pharmaceutique. Inutile d'aller chercher bien loin des exemples, regardez seulement autour de vous ! Alors restons vigilants et intègres !

STERIDICO

Par Dominique Weill - DoW.e.l.i Sarl

PI-SE ou PIS-E comme...



Lisant ces acronymes, un ami italien me soulignait à dessein, l'aspect bancal de cette accumulation ! En effet, selon la philosophie normative européenne ou internationale, le centre de gravité de la tour se trouve excentré.

Soit à y regarder de plus près, avant tout, vérifions la terminologie:

P comme Pilotage (GB : control) : régulation de variable(s) dans les limites spécifiées.

I comme Indication (indication) : affichage d'une valeur, une condition ou une étape de procédé.

S comme Surveillance (monitoring) : indication de valeurs mesurées puis comparées avec celles spécifiées pour un procédé.

E comme Enregistrement (recording) : collecte, recueil et stockage de données.



Précisons aussi :

Une **variable de procédé** est une grandeur physique (biocharge, valeurs D_z, F_0 ; PSSM /SAL*, température - dose - temps sur/dans le produit, siccité de la charge...) affectant l'efficacité du procédé, donc l'interaction agent stérilisant-produit, tandis qu'une **variable de cycle** est une grandeur physique (température – pression – concentration de gaz d'ambiance/chambre, longueur d'onde...) contrôlée et surveillée (jamais enregistrée) pour assurer en routine que chaque cycle est reproductible à ceux de la qualification de performance.

NB : On n'enregistre pas une variable mais les valeurs mesurées de la variable.

Les **paramètres de procédé ou de cycle** sont des valeurs physiques incluant leurs tolérances, utilisés pour caractériser les variables de procédé et de cycle.

La mesure des écarts entre les paramètres de procédé avec leurs tolérances, sous-entendus paramètres des variables de procédé, (respectivement ex : 10^6 (-0+0,5 \log_{10}) ; 2,3 +/- 0,2min ; 10 K -0+1K ; 15 -0+2 min ; 10^9 -1+0 \log_{10} ; 121 -0+1°C ; 25 -0+3kGy ; 30 -0+0,1 min ; 15 -3+0 g/kg...) et les paramètres de cycle, utilisés pour le pilotage, la surveillance, les indications et l'enregistrement (122,3°C ; 2,15bar ; 6g/ m³ ; 254 nm...), est une exigence essentielle et critique, objet même des QP.

**PSSM / SAL : Probabilité de Survie d'un Seul Microorganisme/Sterility Assurance Level*

Et pour la petite histoire ou juste les amoureux de vocabulaire (je n'ai pas dit précis ☺) :

Une **Donnée** (data/hors jargon informatique) est une description élémentaire d'une réalité par observation ou mesure.

Une Donnée + 1 Interprétation = 1 Information

Une **Valeur** est une donnée mesurée /établie avec des caractéristiques quantifiables par une méthode d'essai.

Une **Valeur (value)** (exprimée en nombre + unité : 121 °C) + tolérances, conforme à une exigence ou un référentiel d'un procédé est un paramètre et lorsqu'elle est approuvée elle devient un Résultat.

Et donc comme chacun sait, on accepte et vérifie des valeurs, on approuve des résultats pour qualifier un système contribuant à valider un procédé.

Ces concepts étant rafraîchis, revenant à notre tour de **PISE**, maintenant tout semble clair et pourtant il faudra certainement quelques années et

...→

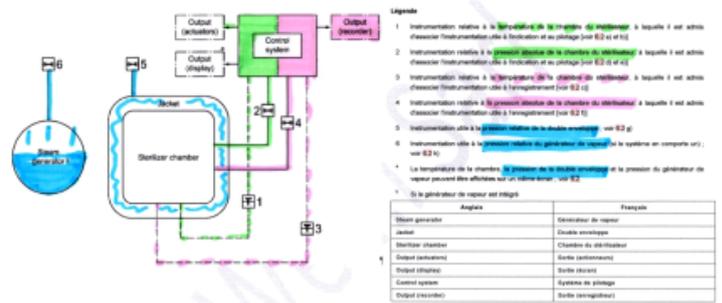


Figure 3 – Illustration de l'instrumentation

litres de café, bières ou autres pour construire un gentlemen agreement autour de positions harmonisées (dites sous Accords de Vienne) entre deux philosophies toutes aussi techniquement compréhensibles que culturellement respectables.

NB : vous décrypterez souvent le procédé de stérilisation en filigrane mais ce qui suit a été conçu et défendu pour logiquement tous les procédés ; ce qui motive mon envie de vous transmettre cette connaissance des contextes et faire partager l'expérience.

En effet, l'ISO (Organisation Internationale de Normalisation) a permis l'élaboration des dernières normes d'équipements autour du concept suivant :

- Le cycle opérationnel d'un procédé est régulé, piloté (controlled) pour maintenir une action continue assurant la stabilité des variables de cycles et par voie de conséquence, aux écarts près celles de procédés (ex : pression, température de la "période plateau de stérilisation").
- Parce que tout système, même qualifié, peut présenter de potentielles défaillances, le pilotage nécessite une surveillance (monitoring) qui, par définition, reçoit des informations de capteurs et chaînes de mesure indépendants de ceux utilisés pour le pilotage. Les données et valeurs produites sont comparées à celles attendues, requises, pré-sélectionnées. Elles sont souvent les mêmes que celles programmées sur le contrôleur de procédé mais peuvent s'en différencier selon la politique d'Assurance Qualité voire d'Assurance de Stérilité si celles générées par les QP sont plus défavorables.
- On enregistre les données recueillies par le système de surveillance.
- L'utilisateur s'appuie sur ces données en routine pour approuver le cycle de traitement et l'efficacité du procédé.

En synthèse et termes informels, d'un côté on pilote/régule et indépendamment on surveille et on enregistre le monitoring. Soit **Pilotage Indication et Surveillance Enregistrement = P.I.-S.E.**

NB : les données (phases, alarmes...) et valeurs de pilotage peuvent aussi être enregistrées mais suffisamment clairement identifiées pour ne pas servir aux décisions d'approbation.

Coté normalisation européenne (C.E.N.), les prises de positions des groupes de travail WG 2 et 3 sous pilotage (control) germanique, ayant élaboré la révision de l'EN 285 (2016) ont fortement influencé le landerneau normatif qui s'est mis à résonner ou raisonner.

L'approche, soumise à débat, a considéré que si un pilotage (au sens restrictif de régulation) requiert une surveillance, cette dernière fait partie intégrante du pilotage (au sens large) quels que soient les capteurs même s'ils sont indépendants. En conséquence, l'enregistrement doit provenir d'une autre chaîne de mesure avec ses propres capteurs et modules de traitements des data, aux fins que les décisions d'approbation ne soient pas fondées sur des données de pilotage + surveillance. Cela peut donc conduire jusqu'à trois chaînes de mesure par variable de procédé !!

Pour le moment les approches cherchent à se rapprocher même si, en toute convivialité, confrontation rime parfois avec affrontement passionné.

Les enjeux objectifs ?

Pour tous : assurer avec un très faible risque (percevable à défaut de mesurable) que les décisions prises à partir de valeurs brutes, non manipulées (par un malin programme correcteur), fiables et indépendantes de celles qui assurent la stabilité d'une/des variable(s) de procédé n'engendrent pas un danger sanitaire.

D'un point de vue ISO, si on définit correctement l'indépendance des chaînes de mesure, paradoxalement à ce qui fut fait en Europe, à savoir : au moins deux chaînes indépendantes de mesure de la température doivent être prévues de sorte que la défaillance d'un élément de l'une des chaînes n'entraîne aucune erreur ou défaillance au sein de la seconde,...

(issue de l'EN 285 -2016), conformément aux objectifs, les données fournies peuvent donc être enregistrées pour décisions, mais aussi servir à vérifier périodiquement ou comme un contrôle continu, le pilotage, délivrant ainsi des feux verts, ou rouges pour passer à la séquence suivante.



Cet observateur, "surveilleur", n'est ni piloteur ni processeur... et son indépendance indiscutable.

Sa nécessaire "participation" au procédé ne doit évidemment pas être dégradée et la qualité d'indépendance des données doit rester vérifiable. Pour un procédé de stérilisation, l'assurance de stérilité en est optimisée puisque le déroulement du processus voit chacune de ses phases approuvée par un système indépendant. Ceci dit on notera donc que rien n'interdit, selon les procédés, d'utiliser des variables de process différentes (ex : pression) pour le pilotage et pour la surveillance+enregistrement (ex : température).

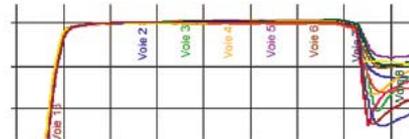
Dans tous les cas, lorsqu'on utilise deux chaînes de mesure, en cas de défaillance ou déviation de la corrélation entre les variables dites "jumelles", sauf évidence, personne ne sait laquelle dérive. C'est pourquoi toutes ces philosophies requièrent un système qualifié de détection d'erreurs et/ou défauts (Fault Detection System) entre elles afin de s'assurer que le responsable ne prend pas de décisions basées sur les valeurs de la chaîne défaillante.



Ces précisions apportées, regardons maintenant la logique dite européenne, même si elle ne fait pas encore l'unanimité. Introduite par l'EN 285, souvenons nous que cette norme pour les grands (≥ 60 L) stérilisateur vapeur de **dispositifs médicaux**, demeure en totalité ou partiellement une référence, aussi bien en Europe qu'en Chine, Australie ou aux USA car elle n'a pas encore d'équivalent décliné par l'ISO. Elle est par son domaine d'application, destinée aux Etablissements de santé, qui utilisent à 98 % des stérilisateur économiques, à programmation rigide, figée et dont la seule sonde fixe dans la chambre sert d'élément sensible à la régulation. Pour éviter que les valeurs de ce capteur unique, sur lesquelles le processeur intervient pour maintenir la stabilité et assurer le plateau de stérilisation, ne soient enregistrées et entraînent des décisions sur des bases scabreuses ne reflétant pas le traitement des produits, depuis 1995 cette norme a exigée une seconde sonde indépendante pour l'enregistrement ; puis les BPF ont émis les mêmes recommandations.

Dans l'industrie, parfois avide de sur-qualité, la fontaine de complexité étant abondante, chaque boucle de mesure d'une variable s'est

vue affubler de nombreux capteurs parfois en double avec ou sans indépendance, le tout assorti d'une floraison d'enregistreurs et imprimantes avec les encouragements des BPF.



Un sous-groupe ad-hoc (2GB+2 D+ 1F) a donc été créé en 2016 pour apprécier les risques exacts et définir les besoins avec une large visée pouvant s'adresser à tout type de procédé.

De l'analyse des définitions et applications pratiques de ce que peut être un monitoring et toutes les interprétations en découlant dans 17 des 32 pays membres du C.E.N., il en ressort que les limites caractérisant l'indépendance du monitoring dans les procédés existants sont parfois floues voire opaques et que les interminables discussions pour justifier ceci ou cela tant auprès des hiérarchies que des autorités ont laissé des

→

Une Gamme d'Équipements sur Mesure

Sécurité



Isolateur de Confinement et de Pesée

Applications : pesée, dosage, production de principes actifs (API), manipulations sous atmosphère contrôlée, conditionnement aseptique, etc.

- Configurations et matières sur mesure
- Avec ou sans système de biodécontamination avec agent H₂O₂ ou APA intégré
- Filtration HEPA ou ULPA
- Dispositif de portes avec interlocks pour une optimisation du confinement et de la sécurité



Flexibilité

Sas de Transfert avec Système de Biodécontamination Intégré

Application : Transfert aseptique des produits d'une zone non contrôlée vers une zone propre

- Configurations et matières sur mesure
- Système de biodécontamination avec agent H₂O₂ ou APA intégré
- Centralisation des fonctions de contrôle et de traçabilité des données
- Filtration HEPA ou ULPA
- Dispositif de portes avec interlocks pour une optimisation du confinement et de la sécurité

Innovation



JCE BIOTECHNOLOGY

FABRICANT DE SOLUTIONS PERSONNALISÉES EN ISOTECHNIE
SÉCURITÉ ET PRÉVENTION DE LA CONTAMINATION



JCE BIOTECHNOLOGY
Bioparc Vichy Hauterive - Avenue de Saint-Yorre - F - 03270 Hauterive - France
Tél. +33 (0) 470 595 140 - Fax +33 (0) 470 591 112
contact@jcebiotechnology.com

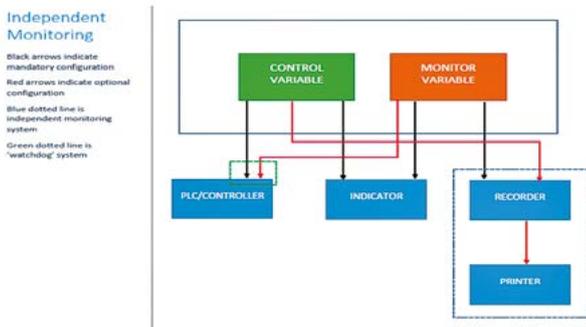
www.jcebiotechnology.com

traumatismes à éviter.

D'autres part pour les procédés critiques, l'idée du "double système"* en parallèle, assurant au moins une série de résultats en cas de défaillance, est restée sous-jacente (séquelle du trauma de l'imprimante bourrée, l'enregistreur sans papier ou la carte malencontreusement effacée).

*NB : pas la redondance : système secours en série si le premier est en défaut

C'est pourquoi la surveillance, si elle est nécessaire, est associée au procédé de pilotage au sens large.



Actuellement une esquisse consensuelle de compromis, bien aboutie mais assurément pas la dernière, issue de ce groupe sera prochainement partagée. Par le biais d'A3P, toute réflexion ou contribution sera la bienvenue : ne stérilisez pas vos méninges.

Ces données peuvent être enregistrées MAIS indépendamment, il a été exigé une ou plusieurs chaîne(s) de mesure des variables exclusivement dédiée(s) à la fonction "recording" et aux prises de décisions.

NB : la chaîne de mesure destinée à l'enregistrement peut physiquement traverser le contrôleur de procédé (type automate ou PC) si les modules Entrées / Sorties sont spécifiques et si preuve peut être apportée et documentée qu'une défaillance ou déconnexion ne crée aucun défaut sur l'autre et se retrouve tracée par le Système de Détection de Défaut.

En synthèse, selon le procédé et la facilité technique à rendre démontrable l'indépendance des éléments de surveillance de ceux du pilotage, chacun attendant un texte officiel, s'il a le choix pourra se déterminer ; la philosophie dite ISO étant plus souple et plus économique mais pouvant être risquée dans certains cas P.I. – S.E. Toutefois une norme est toujours d'application volontaire et jamais opposable stricto sensu même si son contenu le devient in fine par voie indirecte lorsqu'il est repris dans un arrêté ministériel, lois ou directives européennes. Si vous êtes donc éligibles aux exigences de

l'EN 285 (marquage CE et mises sur le marché de Dispositifs Médicaux stérilisés par la vapeur saturée), il vous faudra satisfaire à la logique européenne P.I.S. +E pour vos stérilisateur.

Pour information la norme cadre de l'ISO en cours d'élaboration, devant spécifier toutes les exigences communes à tous les stérilisateur, n'intègre pas la logique dite européenne et optera certainement pour une solution consuelle. De prochaines réunions de travail devraient dissoudre petit à petit les rapports de force et ouvrir les pistes d'une harmonisation ... ou non.

Pour la sécurité des données la qualification du contrôleur de process avec ses logiciels et la validation du procédé de gestion informatisée des données contribuent à réduire les risques identifiés. Au siècle et à l'heure des technologies fabuleuses, rassurantes mais assistantes, et même si l'homme est à l'origine de 80% des erreurs dit-on, combien en a-t-il évité par analyse, diagnostic, expérience ou simple bon sens ?

Donc n'oublions pas la nécessaire compréhension et appropriation des procédés par leurs exploitants. Les systèmes experts ou d'intelligence artificielle devraient s'auto-limiter à l'aide à la décision. Les exploitants décident et doivent se mettre en conditions pour rester les décideurs.



Et pour sourire :

- "un enfant, un ami, du lait sans surveillance, c'est comme un avion sans pilotage !!" (inconnu)
- "la surveillance : cette affaire de caméras qui vous dissuadent de piquer un petit somme mais qui ne vous voit pas en détourner une grosse" (Anna Sam)

A3Pistes intéressés, rassurez-vous ! Même si je n'enregistre pas tout, pour vous je contrôle, je surveille, j'indique et vous serez parmi les tout premiers informés.

Si vous souhaitez réagir, enrichir, participer : contribuez au SteriDico !

DoW.e.l.i Sarl
d.weill@doweli.fr

A3P Congrès international

Espace Bellevue - Biarritz (France)

CMO & Tech Transfer



Chap. 3 & 5 des BPF

Audit & Auto-Inspection



17 CONFÉRENCES
12 ATELIERS
+ 100 EXPOSANTS

Biarritz 2016: The place to be !!

We've been around 700 participants in 2015 including 100 suppliers booths and it falls to us this year to raise the glove and to do better still so that the conferences, the workshops and the discussions between the participants are even more fruitful than usually.

To increase internationalization of the congress, we have decided to propose more presentations and workshops in English.

Congress themes are for sure different from last year, but always within A3P's core competences, that is to say sterile and parenteral products.

We will speak this year of CMO and Tech Transfer, 3 & 5 GMP chapter, audit and auto-inspection. These subjects are considered as "hot topics" and we will also have some presentations of our health authorities.

Conviviality will be, as usual, one of the main characteristics of our discussions. Let's come to Biarritz to leverage your knowledge and networking!

Jacques Navellou
A3P Vice-President Manufacturers

CONFÉRENCES

How to prevent human error in pharmaceutical manufacturing industry and have more efficient CAPA?

Josée BOUCHARD - Pharma Compliance Consulting Training & Coaching

Présentation des nouvelles dispositions de la version du 15/12/2015 de la norme ISO 14 644-1

Philippe DUHEM - Intertek France

A3P GIC Réglementaire: Etudes et condensé des évolutions réglementaires EU-GMP Part.1 Chap.3 et 5

Sophie MICHEL - Validapro & Lionel MONTÉMONT - Aug.Hedinger GmbH

Maîtrise du risque de contamination croisée : principes généraux et méthodologie

Isabelle FOURNIER - Lilly

Mise en place d'une stratégie de Validation de Nettoyage : Quelles sont les erreurs qu'il faut éviter ? Retour d'expériences

Pierre DEVAUX - ACM Pharma - UPS Consultants

Implémentation de l'approche toxicologique pour déterminer les limites en validation de nettoyage pour les Vaccins (et produits Biotech)

Etienne MICHEL - GSK Vaccines

Dernières révisions des BPF - Apports du point de vue de l'inspection

Catherine LEFEBVRE - ANSM

Étude de cas - excursion microbiologique au cours de la phase I PQ d'un système WFI

Walid EL AZAB - Stéris

Du nouveau pour la validation des procédés de nettoyage en Industrie Pharmaceutique sur l'étape du rinçage final

Xavier LESTIENNE - Mettler Toledo Analyse Industrielle

Sous-traitance et transfert de technologie - Exemple des formes liquides stériles

Ghislaine DEVISE - Excelvision

Transferts de produits lyophilisés stériles chez un sous-traitant. Approche méthodologique et fiabilisation du process

Jean-François MOYRAND - Famar

Résultats de l'enquête A3P/ISPE "Pratiques Aseptiques"

Sophie AMADIO - Lilly

Transferts de technologie : définition, approche, gouvernance, facteurs de succès et points d'attention

Jean-Jacques FOLLEBOUCKT - GSK Vaccines

Les facteurs clés de succès d'un transfert industriel. Echange de bonnes pratiques et retour d'expériences

Pierre PEIGNAULT - Septodont & Manuella Lopez - OXO Pharma

Comment assurer le succès d'une auto-inspection du processus d'assurance de stérilité et de ses procédures associées ?

Alain EUZEN - Axys Network

Auto-inspection : mise en oeuvre d'un outil d'évaluation des risques

Séverine CHARLIER - Lilly

Audits externes, état des nouvelles dispositions, dont les responsabilités des donneurs d'ordres et prestataires

Laurent MOREAU - Intertek

ATELIER N°1

Data Integrity: comment évaluer vos processus à risques ?

Animateurs : Mark Lee & Thierry Parpaleix, Merck

Modérateur A3P : Jean-Louis Jouve

Les exigences relatives aux Bonnes Pratiques de Documentation ne sont pas nouvelles mais celles-ci font actuellement l'objet de nombreuses remarques des autorités réglementaires américaines et européennes sous le vocable générique "Data Integrity".

L'atelier proposé a pour objectif de clarifier la définition de ce terme et les attentes des autorités réglementaires sur ce sujet, d'évaluer, au travers d'une étude de cas industriel, les différents risques liés à la "Data Integrity" et de proposer les moyens techniques et humains de maîtrise de ces risques.

Information www.a3p.org

ATELIER N°2

Aseptic process – How to answer to remarks from inspections (e.g. FDA, ANSM, ANSES)

Animateurs : Olivier Chancel, Merial & Walid El Azab, Stéris

Modérateur A3P : Roland Guinet

This workshop, in English, is intended for people with at least a first experience in aseptic manufacturing and is considered as a continuous training, a way to discover, to enhance its "aseptic" culture or simply to test its own arguments... It will let participants design a methodology on how to answer altogether to remarks, whatever they are, in the context of an inspection on the aseptic field. The workshop alternates sessions in a rather fast way so as to favor the diversity.

ATELIER N°3

Conception d'une installation d'eaux à usage pharmaceutique depuis la définition des besoins jusqu'à l'exploitation

Animateurs : Frédéric Yvarel, Merck & Frédérique Lebouquin, Veolia

Modérateur A3P : Hervé Tassery

Après avoir décrit les besoins des utilisateurs (aspects qualitatifs et quantitatifs, cahier des charges, spécifications fonctionnelles) et présenté les techniques de production, stockage et distribution des eaux pharmaceutiques, un case study sera présenté par la société Merck, depuis l'expression des besoins jusqu'à l'exploitation des unités. Cette illustration concrète permettra ensuite aux participants de travailler sur un cas pratique, qui aboutira à une conception d'installation, en fonction des besoins définis. Les aspects de maintenance, métrologie et exploitation seront également abordés, pour les technologies sélectionnées.

ATELIER N°4

Process Validation according to international guidelines

Animateurs : Alain Nonn, Lilly & Luc Dubois, Validapro

Modérateur A3P : Sophie Amadio

This workshop will allow to use the process validation principles according to the EU and US guidelines on a concrete example of a parenteral drug product. The statistical aspects, the prerequisites of the product performance qualification step, the product performance qualification exercise and the continued monitoring plan will be worked out. The A3P Manager will introduce the topic by presenting these principles and sharing their own experience and will propose to use them in a practical exercise in order to define an initial validation plan and a continuous monitoring plan.

ATELIER N°5

Stérilisation à la vapeur : si commune et si complexe. De l'optimisation du séchage des charges à la maîtrise de la stratégie de validation

Animateurs : Alban Arsene, Laboratoire Teoxane & Dominique Weill, DoWe.I.i

Modérateur A3P : Monique Decrulle

Atelier destiné aux industriels débutants ou chevronnés confrontés aux technologies de la chaleur humide, souhaitant partager et optimiser leurs connaissances technico-pratiques autour d'études de cas concrets et vécus. Après un rappel des fondamentaux, aspects normatifs, et pré-requis, les participants réfléchiront sur des problématiques fréquemment rencontrées : la conception de cycles d'autoclaves avec définition des paramètres pour stériliser et maintenir des charges classiques ou complexes et l'élaboration d'une stratégie de validation de bon sens efficace et reproductible, conforme aux exigences des référentiels récents et état de l'art, pour des produits thermolabiles ou multi-composants. L'angle "qualifications" sera décliné tout au long de l'atelier.

ATELIER N°6

Human errors in pharmaceutical industry, more efficient CAPA's and deviation's management

Animateurs : France Montgrain, Pharma Compliance Consulting & Josée Bouchard, Pharma Compliance Consulting Training Coaching

Modérateur A3P : Jacques Navellou & Didier Meyer

Each year, pharmaceutical industry invests a lot of money to improve its processes and reduce deviations to bring safe products on the market, on time, all the time. Year after year, regulators are concerned with the high level of recalls, deviations and failure to meet GMP requirements. Despite advances in technology and reengineering efforts, corrective and preventive actions with regard to human errors just seems not to be effective. In order to reduce deviations, 3 typical options are preferred: training/retraining, taking disciplinary actions and do nothing and wait if it happens again. The aim of this workshop is to see, based on practical examples, how to prevent that and mitigate the risk for human errors.

ATELIER N°7

Fill & Finish - Dosing systems and filtration/filling set. What to know to make the right choice?

Animateurs : Florelle Tourlet, Octapharma & Mathias Poslovski, Optima Pharma

Modérateur A3P : Dominique Sierakowski

What dosing system to use: time pressure, rotative or peristaltic pumps? Which strategy for filtration/filling set: single use gamma irradiated, reusable autoclaved, CIP/SIP?

Workshop will start with a presentation of pros and cons of the different dosing systems technologies and filtration/filling set concepts, including latest innovations. Sub-groups will then get the opportunity to exchange and go into depth of this strategic topic with case studies which will be to give the participants some useful information to define the best compromise depending on their product and installation.

Information www.a3p.org

ATELIER N°8

Validation du Nettoyage : Les grands principes et comprendre les nouveautés de l'Annexe 15 des BPF, notamment l'approche PDE

Animateurs : Marie-Cécile Moutal, CELLforCURE & Pierre Devaux, ACM Pharma & UPS Consultant

Modérateur A3P : Isabelle Pautrel Sarfati

Cet atelier permet de faire le point sur la validation du nettoyage des équipements après la publication de l'annexe 15 des BPF applicable au 1er octobre 2015. Il reprend les différents points de l'Annexe et permet d'appréhender les calculs des limites d'acceptation à partir de l'approche PDE.

Les participants travaillent sur des cas concrets, ils définissent les éléments à intégrer dans leurs protocoles et appréhendent la méthodologie de rédaction du protocole de validation de nettoyage pour : - Définir les critères d'acceptation et de vérification du déroulement des cycles, calculer les seuils d'acceptation des traceurs avec les nouvelles méthodologies, choisir les méthodes de prélèvement et les contrôles associés, - Se préparer aux inspections ciblées sur ces nouvelles applications. La revue des cas pratiques étudiés par les groupes permet de synthétiser la méthodologie abordée au cours de la journée.

ATELIER N°9

Mise en place de l'Annexe 16 (révision Avril 2016) et Responsabilité Pharmaceutique associée

Animateurs : Jean-François Dulière, Technip & Caroline Lorthois Anneron, Lilly

Modérateur A3P : Patrick Turlier

La mise en place de l'Annexe 16 (révision Avril 2016) renforce certaines activités que les QP en Europe et les PR en France doivent prendre en considération pour certifier/libérer les lots de médicaments. La responsabilité pharmaceutique est directement impactée par ces nouvelles dispositions et l'atelier proposera de traiter des scénarii différents en particulier dans le domaine des produits propres et stériles pour illustrer comment celle-ci peut être engagée.

ATELIER N°10

Une journée d'immersion dans l'eau, l'environnement, le contrôle et la qualité, le réglementaire

Animateur : Jérôme Donon, A3P

Modérateur A3P : François Morel

L'objectif de l'atelier est de revenir sur des spécificités fondamentales de l'industrie pharmaceutique et indispensables pour les futurs responsables ou cadres en exercice. Cet atelier développera les sujets essentiels. Ceux-ci seront présentés par des experts de chaque domaine. Des échanges avec des exposants sur les stands illustreront les présentations effectuées. Les sujets traités seront : l'eau et ses différentes qualités pharmaceutiques, le traitement d'air en salles propres (flux laminaire, Isolateurs, RABS), les structures des environnements contrôlés (cloisons, plafonds, sas de transfert, ...), les laboratoires de contrôle (contrôle qualité, physico-chimie et microbiologie) et l'aspect réglementaire (BPF, ICH, Validation, FDA, ...). Au cours de l'atelier des industriels évoqueront leur expérience professionnelle dans l'industrie pharmaceutique. Des contacts auront également lieu avec des fournisseurs des domaines concernés.

ATELIER N°11

Etudes d'extractible et de relargable : enjeux et veille réglementaire, mise en œuvre d'une stratégie industrielle

Animateurs : Elsa Rey, Famar & Elise Gallais, SGS Life Sciences

Modérateur A3P : Jonnhatan Tafforin

L'évaluation des substances extractibles et relargables dans des produits bio/pharmaceutiques est une étape critique dans le développement des dispositifs médicaux et des médicaments. En effet, la sécurité des produits finis peut être mise en cause lors d'une telle étude. Afin d'identifier l'impact toxicologique du contenant sur le produit qu'il contient, il est important de définir un design cohérent d'étude d'extractibles/relargables selon les directives de la FDA, l'EMA et des recommandations d'associations comme le PQRI.

Au cours de cet atelier nous définirons le contexte industriel et réglementaire, analyserons des cas concrets pour établir un cahier des charges pour une étude extractible qui définira le protocole minimal à appliquer pour être en accord avec les attentes des autorités, analyserons les résultats d'une étude extractible afin de définir la nécessité ou non de réaliser des analyses de relargables et étudierons un cas concret du déroulement d'une étude complète E&L

ATELIER N°12

Audits et Inspections au Laboratoire de Contrôle

Animateurs : Philippe Tivollier, TRB Chemedica & Philippe Tailliez, ACM Pharma

Modérateur A3P : Eric Petat

Les participants à l'atelier travailleront sur la réalisation des audits d'un laboratoire QC. Les exercices intégreront les aspects techniques et comportementaux, du point de vue auditeur et audité. Les groupes travailleront sur deux axes.

***Auditeurs :** évaluation en un temps restreint de la conformité et des risques liés au fonctionnement d'un laboratoire : comportements à avoir en tant que spécialiste ou généraliste, thèmes à aborder...*

***Audités :** préparation et réponses, bien gérer le temps pour présenter les activités, démontrer la conformité à la réglementation en vigueur. Chaque groupe restituera ses travaux à l'ensemble des participants en collaboration avec les animateurs.*



PLUS DE 100 EXPOSANTS

AAF FRANCE, ACM PHARMA, ADS LAMINAIRE, AFTON SCIENTIFIC, ALFA LAVAL, ALLIANCE BIO EXPERTISE, ALTRAN TECHNOLOGIES, ANIOS, APSALYS, APTAR STELMI, ASEPTIC TECHNOLOGIES, ASSOCIATE OF CAPE COD, AUG. HEDINGER, BACCINEX, BACTUP, BATIMPRO-CHARRIER, BECKMAN COULTER, BECTON DICKINSON, BIION, BIOMERIEUX, BIOQUELL, BOSCH PACKAGING, BURKERT CONTROMATIC, BWT, CARSO, CEBIPHAR, CHARLES RIVER EMD, C.M.I, CONFARMA, CONTEC, DISPOSABLE LAB, DUPONT DE NEMOURS, EMERSON, ERAS INGENIERIE, EUROFINS BPT, GEA LYOPHIL, GERFLOR, GETINGE, GIVE & TECH, GROUPE JBT, IMA, INTERTEK, JCE BIOTECHNOLOGY, KAYE, KIMO INSTRUMENTS, LAPORTE EURO, LONZA, LUCISBIO, MAR COR PURIFICATION, MERCK, MESA FRANCE, METTLER TOLEDO ANALYSE INDUSTRIELLE, NNE PHARMAPLAN, NOVATEK INTERNATIONAL, OLSA, OPTIMA PHARMA, OXY'PHARM, PALL LIFE SCIENCES, PAMAS, PARKER HANNIFIN, PARTICLE MEASURING SYSTEMS, PFEIFFER VACUUM, PHARM'ADIS, PHARMTEC, PIERRE FABRE MEDICAMENT, PMT, RAPID MICRO BIOSYSTEMS, ROVI CONTRACT MANUFACTURING, SCHOTT, SCHREINER MEDIPHARM, SCHÜLKE, SERAIL/EREA, SGS LIFE SCIENCE, SIDJI, SKAN, SNDI, SOLIDFOG TECHNOLOGIES, SOPAC, SP MASSIA, STERIGENE, STERIS, SWAN, SYMBIOSE ENVIRONNEMENT, TECHNIP, TELSTAR, VEOLIA WATER TECHNOLOGIES, UPS, VWR INTERNATIONAL, WILCO



Actualités A3P

Vos rendez-vous A3P en 2017



Technologie Barrière

4 & 15 MARS

Pau, FRANCE

Conférences, visites de sites
industriels, exposition

Un Jour, Un Labo

"Stérilisation"

23 MARS

Clermont-Ferrand, FRANCE

Conférences, visite du labo ICARE

Bioproduction

31 MAI & 1 JUIN

Lyon, FRANCE

Conférences, ateliers, visites de sites,
exposition

Congrès international A3P

"Stérilisation, Usage unique,
Règlementaire"

14, 15 & 16 NOVEMBRE

Biarritz, FRANCE

Conférences, ateliers, exposition

CDMO

4 & 5 JUILLET

Lyon, FRANCE

Conférences, ateliers, exposition

Un Jour, Un Labo

"Analytique"

21 SEPTEMBRE

Tours, FRANCE

Conférences, visite du labo Cebiphar

Lyophilisation

2 & 3 OCTOBRE

Lyon, FRANCE

Conférences, table ronde, exposition

Forum A3P Algérie

23 FEVRIER

Alger, ALGERIE

Conférences, exposition

Congrès A3P Algérie

17 & 18 MAI

Alger, ALGERIE

Conférences, ateliers, exposition

Forum A3P Algérie

19 OCTOBRE

Constantine, ALGERIE

Conférences, exposition

Forums A3P Belgique

AVRIL & OCTOBRE

BELGIQUE

Conférences, visite de site,
exposition

Forums A3P Suisse

25 AVRIL & 26 SEPTEMBRE

SUISSE

Conférences, visites de sites,
exposition

Congrès A3P Maroc

3 & 4 MAI

Marrakech, MAROC

Conférences, ateliers, exposition



Programmes et inscription
sur www.a3p.org

PRODUCTION DES EAUX À USAGE PHARMACEUTIQUE

BWT - DES SOLUTIONS CLÉS EN MAIN ADAPTÉES À VOS BESOINS



Étude et analyse

Définition de votre besoin avec nos spécialistes des process pharmaceutiques



Conception

Dimensionnement des installations et conception de votre processus de traitement de l'eau sur mesure



Fabrication

Assemblage de la solution dans notre usine



Service

Mise en service, qualification et formation sur site



Assistance

Maintenance, contrat d'entretien, proximité des agences BWT

DES PROCESS TECHNIQUES DE POINTE

- techniques échangeuses d'ions
- osmose inverse
- électrodéionisation
- ultrafiltration
- distillation
- génération de vapeur propre
- désinfection thermique, chimique et ozone in situ



VAPEUR
PROPRE

EAU
PPI

EAU
HAUTEMENT
PURIFIÉE

EAU
PURIFIÉE

Influence of the hardness of bacteriological culture media on environmental monitoring with impaction type air samplers.

By Michel THIBAUDON - RNSA & Julien CLERTANT - ANALYZAIR

michel.thibaudon@wanadoo.fr

Microbiological controls of the environment in clean rooms are now included in most recommendations and regulatory documents. For example, in the guide "Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)"⁽¹⁾ it is recommended that limits and values of microorganisms in the air and on the surfaces are applied in the different clean room classes (A-D). This guide is the French translation of the guide for European Good Manufacturing Practice⁽²⁾. In the hospital environment, the French standard NF390351 imposes microbiological values of the air and surfaces based on defined risk environments.



The proposed revision of ISO 14698 also includes a classification of the controlled atmosphere according to the clean room classes. The revision was not approved, but provides an opportunity to include new methods for the detection of microorganisms in the air and surfaces. Additional approaches other than impaction and cultivating methods are available, and alternative sampling and analyses methods permit the detection of microorganisms without cultivation.

During an interactive roundtable held in October 2014 by A3P⁽³⁻⁴⁾, in a discussion about the possible modification of the Annex 1⁽⁵⁻⁶⁾, it was asked whether "the microbiological qualification be added to particulate qualification"? The response was a very strong 58% against, and 34% in favour.

Current standards or recommendations are not based on proven processes, and microbiology is a science which shows that many parameters can influence the results. The growth of microorganisms on a culture medium poured into Petri dishes is dependent on many factors: the quality of the collection (e.g. impaction efficiency); the influence of the transfer of samples; and factors related to the microbiological analysis, e.g. the quality of the culture medium, the temperature, time of incubation, and the possible growth of the germs in a media.

The aim of this study is to determine the influence of the surface condition of agar Petri dish culture on microorganisms after impaction using different impaction samplers. Preliminary tests⁽⁷⁾ show a significant difference between different samples after the results of the microbiological analysis.

Materials and methods:

Environment tests:

For the studies it was necessary to have a sufficient level of contamination in order to achieve measurable results (between 30 and 300 colonies per plate). This protocol was conducted in laboratory rooms without special air handling (uncontrolled atmosphere).

Air samplers:

For this study, 4 impactor type air samplers from 3 different brands with the same specification were used. These devices are conventionally used as microbiological air samplers to monitor the biocontamination in the air (Fig.1). The particles from the air, after passing through a specific sieve plate of each device, are impacted onto the surface of a culture medium poured into the Petri dishes. The Petri dish is then incubated and the colonies formed are counted.

The devices were used at a flow rate of 100 litres/min and a sample volume of 500 litres was collected. Twenty-four tests of 5 minutes per sampler and per type of agar have been performed.

The impactation samplers were set according as shown in Fig. 2. The impactors were placed up-right on the bench and the heads were directed towards the same focal point. The minimum distance between each head and the centre point was one meter. Various tests were made by alternating the media and to avoid interference between the impactors.

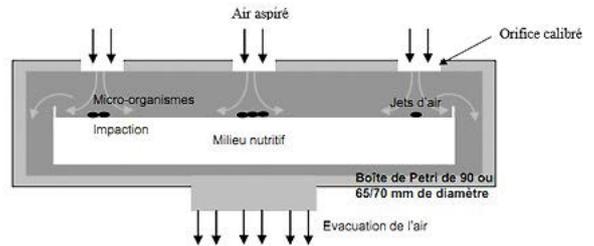


Fig1 : Biocollector principle of impactation



Pour une maîtrise optimale de vos productions pharmaceutiques !

Microbiologie rapide et alternative - Essai de stérilité - Endotoxines - Microbiologie et physico-chimie des eaux - Identification microbienne - Activité des désinfectants - Validation des méthodes de nettoyage - Comptage particulaire - Monitoring environnemental - Contrôle des équipements - Audit - Conseil et formation

conception : www.lab-synergias.com - Crédits photos : iStockPhoto ©

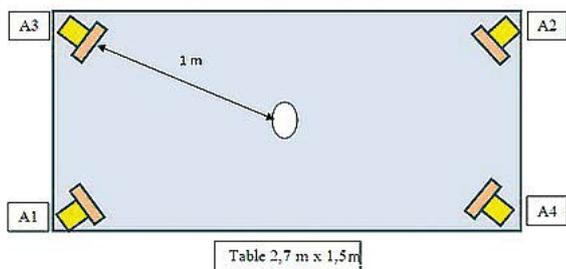


Fig2 : Layout of impactors

Culture medium:

The basic medium used for this study is an agar culture medium Tryptic Soy Agar (TSA). This medium can be used for cultures and isolates of aerobic and anaerobic bacteria. This is a universal medium suitable for many applications due to its excellent nutritional properties. This medium also respects a number of quality criteria summarized in the table below (Tab. 1):

Criteria	Result
Appearance, colour of the prepared medium	Amber agar
pH of the prepared medium	7,3 +- 0,2
Culture response after 48 hours incubation at 32.5 ° C	theoretical growth greater than 70% for the species: <i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Listeria monocytogenes</i>
Culture response after 72 hours of incubation at 32.5 ° C	theoretical growth greater than 70% for the species: <i>Candida albicans</i> , <i>Aspergillus brasiliensis</i>
Culture response after 72 hours of incubation at 20-25 ° C	theoretical growth greater than 70% for the species: <i>Candida albicans</i> , <i>Aspergillus brasiliensis</i>

Table 1: Quality control of TSA medium

The ready-made Petri dish for environmental use must be stored between 2 and 8 ° C (or other temperatures depending on the manufacturer's recommendations), protected from light and should be used before the expiry date.

Measuring the surface condition of the agar:

As part of this study, the hardness of the TSA medium was measured through a TA.XTplus Texture Analyser (Fig. 3), which is an analytical instrument of Stable Micro Systems. It is able to measure practically any product for its physical characteristics such as hardness, fragility, adhesiveness, resistance of the gel, and the elasticity of foodstuffs, cosmetics, pharmaceuticals, gels, adhesives and other food products. The hardness is the minimal force in g/cm² to decline on the structure of the Agar. This is a physicochemical control for characterizing the hardness of agar.

Agar is deposited in the centre of the apparatus, a monitor starts the cycle for measuring the hardness of the agar, the piston goes down at a constant speed until it reaches the agar and breaks it up. This indicates the hardness of the Agar.

On preliminary tests we tested 5 different Agar with two different sources which allowed us to find different hardness levels (Tab. 2).

Figure 3



Following preliminary testing hardness test. it was decided to select areas 1. 2 and 3 below (Tab. 3):

These media were chosen because they are made from the same TSA source and the hardness results allowed to name these Agars "soft media", "semi-hard media", "hard media" - named media 1, 2 and 3, respectively. Furthermore, these batches comply with the same quality control. ---->

	Media1/ Base1	Media2/ Base1	Media3/ Base1	Media4/ Base2	Media5/ Base2
Test1	602.6 g/cm ²	843.3 g/cm ²	1130.2 g/cm ²	1135.8 g/cm ²	947.8 g/cm ²
Test2	625.2 g/cm ²	858.4 g/cm ²	1151.2 g/cm ²	1131.5 g/cm ²	889.6 g/cm ²
Test3	638.5 g/cm ²	894.4 g/cm ²	1185.7 g/cm ²	1090.5 g/cm ²	937.7 g/cm ²
Test4	616.4 g/cm ²	883.5 g/cm ²	1199.7 g/cm ²	1021.4 g/cm ²	998 g/cm ²
Test5	575.6 g/cm ²	830.3 g/cm ²	1128.6 g/cm ²	1023.5 g/cm ²	989.8 g/cm ²
Average	611.66 g/cm ²	861.98 g/cm ²	1159.08 g/cm ²	1080.54 g/cm ²	952.58 g/cm ²

Table 2: Preliminary testing hardness on different media

	Media1/ Base1	Media2/ Base1	Media3/ Base1
Test1	602.6 g/cm ²	843.3 g/cm ²	1130.2 g/cm ²
Test2	625.2 g/cm ²	858.4 g/cm ²	1151.2 g/cm ²
Test3	638.5 g/cm ²	894.4 g/cm ²	1185.7 g/cm ²
Test4	616.4 g/cm ²	883.5 g/cm ²	1199.7 g/cm ²
Test5	575.6 g/cm ²	830.3 g/cm ²	1128.6 g/cm ²
Average	611.66 g/cm ²	861.98 g/cm ²	1159.08 g/cm ²

Table 3: Media selected for the study: hardness

Method of incubation:

288 agars used for this study were incubated at 32.5 ° C in an incubator, the Petri dishes were positioned upside down and the colony counting took place after 48 hours of incubation.

Counting Method:

To obtain significant results, it is necessary that the number of CFU per Petri dish is between 30 and 300 CFU. On the bottom of the Petri dish, every CFU was marked with a permanent marker pen and the colonies were divided into bacterial colonies or moulds. Counting was performed manually, Petri dish by Petri dish.

Statistical elements:

Statistical analysis was carried out using StatEL software developed by ad Science.

To visualize the results obtained by the Friedman test the result are shown in graphic charts. The scale of values of the variable is located on the vertical axis. Q25 represents 25% of the value, Q75 represents 75% of the value and the median represents 50% of the value.

....→

Pharmapack

Drug Delivery & Packaging

INNOVATION • NETWORKING • EDUCATION

Pharma's dedicated packaging & drug delivery event

1 & 2 February 2017
Paris Expo, Porte de Versailles - Hall 4, Paris, France



387 exhibitors

Innovation Gallery

Conference

Innovation Tours

Pharmapack Europe Awards

Visitors from 75+ countries

API Packaging | Drug Delivery Systems | Custom Manufacturing | Packaging | Finished Dosage

3400+ visitors

Pharmaceutical | Veterinary | Biopharmaceutical packaging & drug delivery | Medical Devices (OEM)

300+ delegates

Learning Lab

Networking events

400+ meetings via the International Meetings Programme

For more information visit www.pharmapackeurope.com

Results:

As part of the study on the influence of the surface condition of an agar Petri dish, 96 test using 3 different hardness levels of agar were performed. Four different impactors with the same characteristics were used.

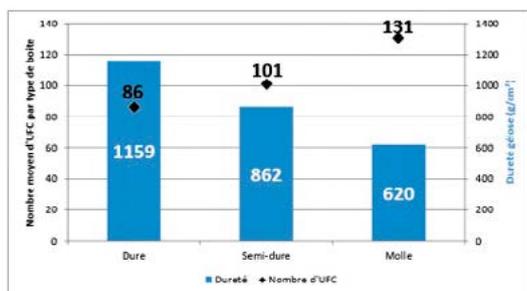
The statistical elements (Tab. 4) of the 288 values were calculated using the StatEL, from Excel tables combining data sources. All statistic values have been rounded to the nearest unit.

Type of media	Hard	Semi-hard	Soft
Number of values	96	96	96
Average	86	101	131
Standard deviation	26	23	42
Maximum	140	172	257
Minimum	36	69	55
Amplitude	104	103	202
Median	88	94	123
Quartile 25%	66	82	104
Quartile 75%	103	116	151

Table 4: Elements statistics on the 3 types of agar

From the graph (Fig. 4), we note that the agar "hard" with a hardness level of 1159 g / cm² has an average number of CFU per Petri dish of 86, the agar-called "medium-hard" with a hardness level of 862 g / cm² has a number of 101 CFU per Petri dish, and the agar-called "soft" with a hardness level of 620 g / cm² has a number of 131 CFU per Petri dish. From the data obtained, StatEL allowed to make a Friedman test, to measure whether the deviations obtained between the different types of agar are significant:

Figure 4: Graphic representing the average number of CFU per Petri dish depending on the hardness of the agar



Working hypotheses, comparing samples in pairs:

H0: the averages of two samples studied were not significantly different.

H1: the average of the two test samples are **significantly** different from each other.

Results of the Friedman test:

Hard vs Semi-hard:

The workforce and the number of measures are sufficient to compare the index F Chi² distribution.

Chi² = 4.642 with a degree of freedom; p = 0.031.

The Friedman test to reject H0, the risk of error p < 0.05.

The two series are compared differ **significantly** from one each other; the probability that the deviations are due to chance is less than 4%.

Semi-hard vs Soft:

The workforce and the number of measures are sufficient to compare the index F Chi² distribution.

Chi² = 41.779 with a degree of freedom; p < 0.01.

The Friedman test to reject H0, the risk of error p < 0.05.

The two series are compared differ **highly significantly** from each other; the probability that the deviations are due to chance is less than 1%.

Hard vs soft:

The workforce and the number of measures are sufficient to compare the index F Chi² distribution.

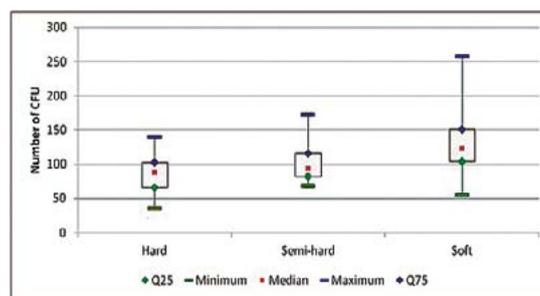
Chi² = 47.253 with a degree of freedom; p < 0.001.

The Friedman test to reject H0, the risk of error p < 0.05.

The two series differ compared **very highly significantly** from each other; the probability that the deviations are due to chance is less than 1 per 1000.

The results are visualized with graphics boxplot below (Fig. 5):

Figure 5: Boxplot around the Median: according hardness testing media



According to Figure 5 there is a different number of CFU for the three hardness levels, 88 CFU for hard agar, 94 CFU for medium-hard agar and 123 CFU for soft agar. However, there is a more asymmetrical distribution for soft agar as for hard and semi-hard agar.

In order to verify that the results are not influenced by the equipment used, a statistical calculation in an Excel spreadsheet was performed for each individual instrument. (Tab. 5)

→

From the data obtained, the StatEL software allowed for a Friedman test, to measure whether the differences obtained between the different devices are significant.

Type of media	A1	A2	A3	A4
Number of values	3	3	3	3
Average	2607	2350	2557	2672
Standard deviation	534	582	634	488
Maximum	3213	2956	3268	3179
Minimum	2203	1796	2052	2206
Amplitude	1010	1160	1216	913
Median	2406	2298	2351	2630
Quartile 25%	2305	2047	2202	2418
Quartile 75%	2810	2627	2810	2905

Table 5: Elements statistics of 4 impactors used

Work hypothesis:

H0: the averages of different test samples are **not significantly** different.

H1: among averages of different test samples, at least one is significantly different.

Results of the Friedman test:

The workforce and the number of measures are insufficient to compare the index F Chi² distribution.

We therefore refer to the Friedman table to test the validity of the calculated F : 5.8

F lim : 7,4

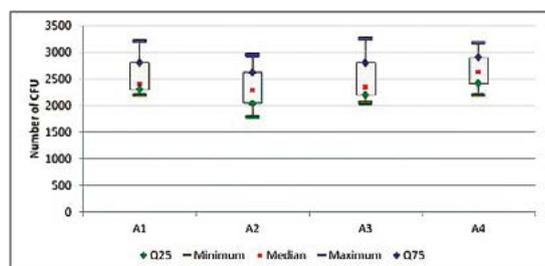
p : NS

The Friedman test does not reject H0 at the risk of error $p < 0.05$.

No series is distinguished from others. Viewing these results with graphics boxplot. (Fig. 6):

From Figure 6, it is found that the distribution appears symmetrical with very close values of median: 2406 to A1, A2 to 2298, 2351 to 2630 for A3 and A4. Furthermore, no impactor is known to have a large amplitude relative to others.

Figure 6: Boxplot around the Median: testing different impactors



Discussion:

Figure 4 shows the mean number of CFU per Petri dish according to the hardness of the agar. The number of CFU is proportionally decreasing compared to the hardness of the agar Petri dish during impaction. Indeed the agar called "hard" with a hardness level of 1159 g / cm² has 86 CFU per Petri dish, the agar called "medium-hard" with a hardness level of 862 g / cm² has an average of 101 CFU per Petri dish and the

agar called "soft" with a hardness level of 620 g / cm² has an average of 131 CFU per Petri dish.

The Friedman test based on the results obtained confirms that there is a significant difference between hard and soft agar and this with a risk probability of less than 0.1%

The Friedman test on the performance of equipment shows that there was not a significant difference between the impaction samplers ($p > 0.05$) (Fig. 6). This reduces the influence of different impactors on the results obtained on agar in Petri dish.

Conclusion

From the results obtained, it seems obvious that the growth of microorganisms on a culture medium is dependent, in the case of the impaction method, on the hardness of the agar.

This study concludes that there is a correlation between the surface condition of an agar Petri dish and the cultivation of microorganisms, as part of an impaction. This study formally demonstrates that in the case of a rather hard agar, the impaction seems to be less effective than in the case of a soft agar. It is impossible to use impaction as a method to consider microbiological classification of a cleanroom. The impaction should only be used for monitoring.

The study also shows that it is necessary to obtain reliable information from the manufacturers of impactors and manufacturers of culture media on the different hardness levels of the agar.

Finally, other methods such as cyclonic samplers or thick membrane filtration can supplement or even replace the impaction method. New procedures for rapid analysis can replace traditional microbiology methods involving culture. Finally, molecular diagnostic techniques or biological particle counters could lead to new ways for more straight forward microbiological air monitoring.

Bibliography

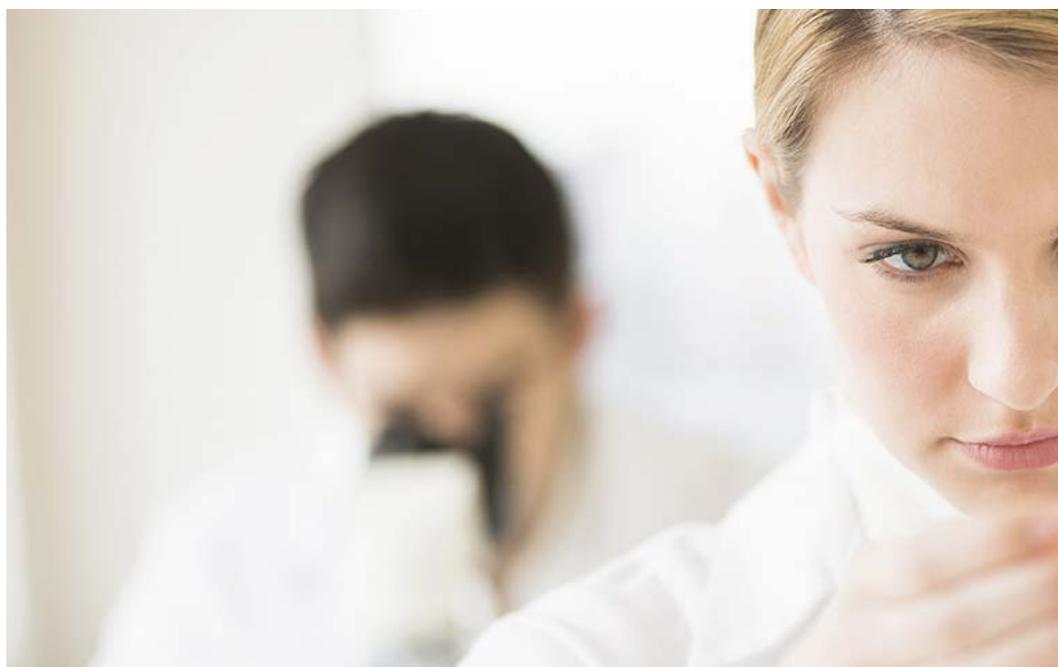
1. ANSM, Bonnes pratiques de fabrication, Bulletin officiel n°2014/1bis, Fascicule spécial
2. Eudralex Volume 4, EU GMP Annex 1. Manufacture of sterile medicinal products; Novembre 2008.
3. Guinet R., Les contrôles environnementaux suite aux rencontres de Microbiologie, La Vague n° 35, 17-19, septembre 2012.
4. Guinet R., Résultats du vote sur les propositions du GIC A3P de modifications envisageables de l'Annexe 1, La Vague n°44, 7-8, janvier 2015.
5. Guinet R., Propositions du GIC A3P Annexe 1 pour la révision de l'Annexe 1, La Vague n°46, 33-35, juin 2015.
6. Guinet R., Propositions de modifications spécifiques de l'Annexe 1, La Vague n°47, 27-32, septembre 2015.
7. Thibaudon M., Est-il possible de procéder à une classification microbiologique d'une salle propre ? Salles Propres, n°100, 26-29 2015

A New Rapid Microbiology Method based on Measuring Oxygen.

Depletion: An Assay for Testing Surfaces of Equipment, Facilities, and Personnel in Pharmaceutical Manufacturing Controlled Environments

By Claudio DENOYA & Gilberto DALMASO - Particle Measuring Systems

The techniques available for the microbiological monitoring of products and manufacturing environments have come a long way in the last few decades. Even though enumerating microbial cells by counting colonies on an agar filled Petri dish is still a common technique, a variety of more sophisticated and rapid methods are making their way into the quality control microbiology laboratory. These Rapid Microbiological Methods (RMM) exploit chemical and physical



methods developed to elucidate the structure of cell components and the functions of biomolecules. These methods are then applied to the detection, enumeration, and identification of microorganisms that may be present in pharmaceutical, food and beverage, water and other samples submitted to the quality control labs. Thus, the simple view of a bacterial cell as a tiny living entity so small as to be invisible to the naked eye, and countable only by either microscopy or culture, is changing to a much more complex picture encompassing the most intimate details of the cell structure and the biomolecules that form it.

In this paper we describe an oxygen, depletion-based method as a rapid microbiology assay to test surface microbial contamination in cleanrooms environments. Other applications of this technology include testing microbial bioburden in raw materials, excipients, drug products, pharmaceutical water, and environmental monitoring applications in the pharmaceutical industry. The system detects microbial contamination based on measurements of oxygen depletion upon time of incubation in a pharmacopoeia-recommended liquid broth, such as TSB. The results of this study show that this rapid microbiology technology is reliable, sensitive, and equivalent to standard compendia tests.

Requirements to Monitor in Pharmaceutical Manufacturing Environments

The following is a bulleted summary of regulatory requirements for monitoring microbial contamination in pharmaceutical manufacturing environments:

- A proper detection system for microbial and total air particulate in cleanrooms.
- The implementation of an adequate environmental plan to provide information about the state of control in the manufacturing facility
- Adequate data evaluation required on both a short and long-term basis.
- The environmental monitoring plan should provide a good understanding and control of Heating, Ventilation and Air Conditioning (HVAC), HEPA filters and differential pressure issues.
- They should provide information on the amount and types of microorganisms recovered in the facility.
- They should be used as a supplementary method for evaluating a facility change control.

Microbial monitoring requirements in air and surfaces are:

- Air
 1. Total Particulates (Inert or Nonviables, plus Viables)
 - a. Particle Counting (0.5 µm in diameter or larger)
 2. Viables (typically bacterial and fungal cells and spores)
 - a. Settle or Settling Plates (Passive Air Sampling)
 - b. Air Samplers (Active Air Sampling)

• Surfaces (Viables)

1. Facilities (including walls, floors, etc.) and instruments
 - a. Contact Plates
 - b. Swabs
2. Personnel (Gloves, garment, etc.)

Microbial Surface Monitoring in Pharmaceutical Manufacturing Environments

Both the USA and the European Union GMPs require microbial surface monitoring in pharmaceutical cleanrooms. Section 18 of the EU aseptic manufacturing GMP document (Eudralex volume 4, Annex 1, 2008) establishes the following:

- Where aseptic operations are performed, frequent monitoring using methods such as settle plates, volumetric air and surface sampling (e.g. swabs and contact plates).
- Surfaces and personnel should be monitored after critical operations.
- Additional microbiological monitoring is also required outside production operations, e.g. after validation of systems, cleaning and sanitization.

Similarly, the USA Federal Drug Administration (FDA) GMP guidelines (Chapter V, section C, Monitoring Program) establishes the following:

- Personnel can significantly affect the quality of the environment in which the sterile product is processed. A vigilant and responsive personnel monitoring program should be established. →



VARIOSYS®

PSI-L s'adapte comme un caméléon

Un isolateur de production flexible

Grâce aux modules rapide et facile à échanger, adaptés aux machines de remplissage de flacons/seringues, aux processus de formulation et d'assurance qualité.



- Monitoring should be accomplished by obtaining surface samples of each operator's gloves on a daily basis, or in association with each lot.
- This sampling should be accompanied by an appropriate sampling frequency for other strategically selected locations of the gown.

Moreover, the United States Pharmacopoeia (USP) alludes to microbial surface monitoring in its chapter <1116>, "Microbiological Control and Monitoring of Aseptic Processing Environments" (see Table 1 below):

Table 1. Suggested Frequency of Sampling for Aseptic Processing Areas		
SAMPLING AREA/LOCATION	FREQUENCY OF SAMPLING	
CLEANROOM/RABS		
Critical zone (ISO 5 or better)		
Active air sampling:	Each operational shift	
Surface monitoring:	At the end of the operation	
Aseptic area adjacent critical zone		
Air sampling:	Each operating shift	
Other nonadjacent aseptic areas		
All sampling:	Once per day	
ISOLATORS		
Critical zone (ISO 5 or better)		
Active air sampling:	Once per day	
Surface monitoring:	At the end of the campaign	
Nonaseptic areas surrounding the isolator		
All sampling:	Once per month	

A Rapid and Sensitive Microbiological Method Applied to Microbial Surface Monitoring

The SurCapt™ Microbial Surface Detection Kit is a new product from Particle Measuring Systems. This revolutionary technology uses swabs for microbial surface monitoring of:

- Surfaces
- Personnel garments
- Personnel gloves
- Equipment

The SurCapt Kit uses GreenLight® Technology and detects microbial contamination based on measurements of oxygen depletion over incubation time in a pharmacopoeia recommended liquid broth, such as TSB.

The launch of this new rapid microbiological method coincides with the recent publication of the FDA draft guidance on the "Advancement of Emerging Technology Applications to Modernize the Pharmaceutical Manufacturing Base" (December 23, 2015). The guidance discusses a new FDA program that allows pharmaceutical companies to present proposals with a focus on innovative capability, such as a new testing tool, process, or proposed technology. The new guidance will facilitate the implementation of new microbiological methods in the pharmaceutical manufacturing arena.

Each SurCapt Microbial Surface Detection Kit is composed of the following:

1. 15 ml conical SurCapt vial with a sensor using GreenLight

technology, filled with 10 ml of TSB.

2. Original Copan tube with a pre-moistening sponge embedded in 1 ml of SRK™ buffer solution and a FLOQSwab™.
3. PMS FLOQswab Kit.

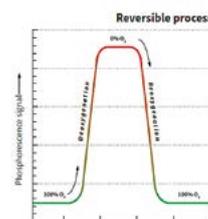
The SRK buffer composition neutralizes the disinfectants present on the sampling surface and enhances the recovery and survival of microorganisms for approximately 18 hours.

The FLOQSwab included in each kit has an optimized recovery and release of 70-85%. This recovery is demonstrably higher than a number of other swabs and contact plates.

How Does Oxygen Sensing Work?

The technology is based on the growth of the contaminating microbial culture. The technology follows this process:

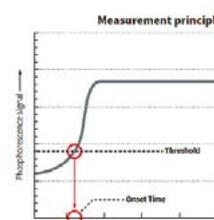
1. Bacteria grow in a sample (incubated in a SurCapt vial) and consume dissolved O₂.
2. The polymer sensor attached to the inside of the vial bottom reacts to the O₂ depletion.
3. The measure of bacterial O₂ consumption equates to microbial load. The greater the initial microbial load, the faster the result.



Y. Hill, Hynes J. et al. - Nature Protocols, 2007, 2: 2563-2572.
Phosphorescence signal vs. Time

Basic Principles of O₂ Sensing:

- A fluorescent O₂ sensitive probe is present at the bottom of each vial.
- When O₂ concentration increases, it causes a reversible decrease in the phosphorescence signal.
- Inversely, when microbial respiration is active, the oxygen concentration in the media decreases and the sensor produces a larger phosphorescence signal.

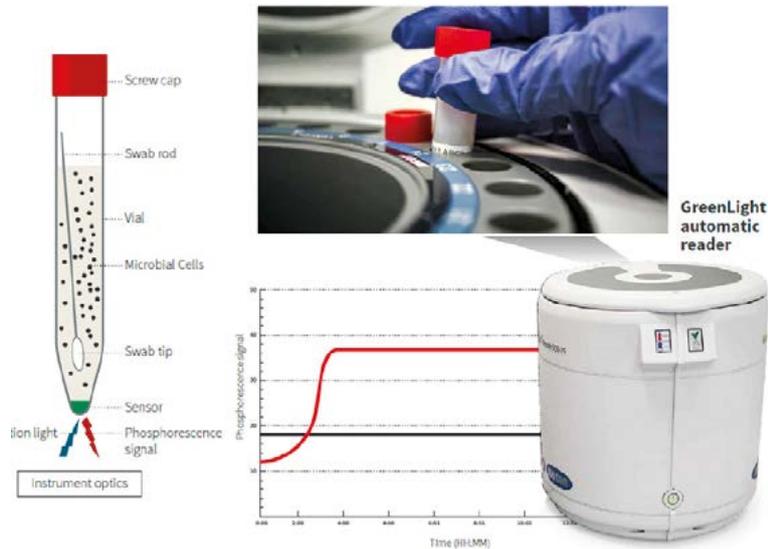


The threshold is based on negative control determinations.
The time taken to reach a preset threshold signal (TTR (Time-to-Result)) is used to estimate initial microbial load.

↓ O₂ = ↑ Phosphorescent Signal

The graphical representation of the phosphorescence signal versus time (seen above) mimics a typical microbial growth curve. If the sample has a microbial contamination, the time that it takes the phosphorescent signal to cross a predetermined threshold is the Time-To-Result (TTR). The TTR for a large number of bacterial, yeast, and mold cultures tested is less than 24 hours.

Compared to other growth based rapid microbiological methods, the



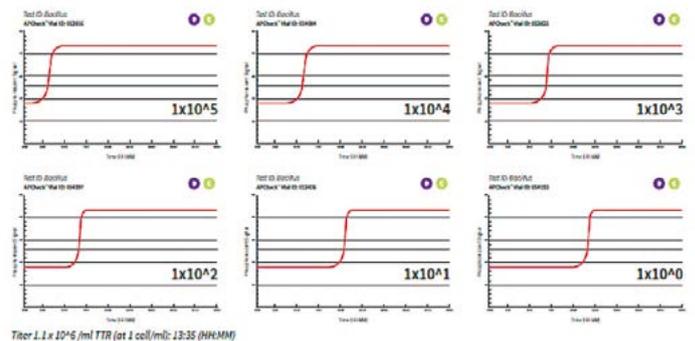
The SurCapt and GreenLight System

TTR for SurCapt is significantly faster. This is due to high sensitivity of oxygen sensing probes when compared to other RMM assay technologies.

Microbial Detection Using SurCapt and the GreenLight Reader

The internal SurCapt LED sends light that excites the sensor and the GreenLight reader's optical system detects the fluorescence signal. This emission inversely correlates with the sample's decrease in oxygen levels, giving results in microseconds.

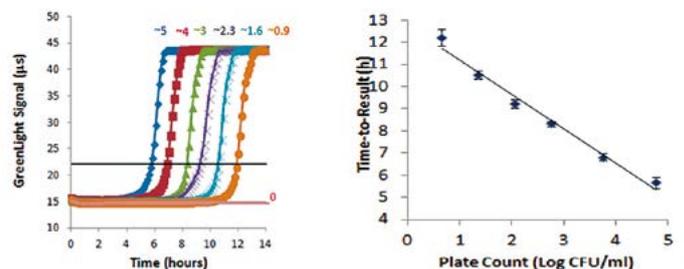
linearity over a broad range of cell counts. An example for a *B. subtilis* dilution series is shown below. The range analyzed is 1×10^5 to 1×10^0 cells present in the test tube. The more bacterial cells present, the shorter time to result.



B. subtilis dilution series example



Typical GreenLight Data Output



E. coli dilution series assay

E. coli dilution series TTR vs. Plate Count

A typical dilution series of a microbial species demonstrated excellent

E. coli Dilution Series

The results shown above demonstrate that the assay has a tight standard deviation and good repeatability across a broad range of cell counts. There is an excellent correlation of TTR and plate count. Data suggests that the system is capable of detecting less than 5 CFU/ml with a TTR of approximately 12 hours. The results suggest that this system is significantly more sensitive (and faster) when compared to other growthbased rapid methods already on the market.

SurCapt (Specificity, Limit of Detection)

Preliminary validation results show that SurCapt has good sensitivity and LOD parameters. The TTR is always under 24 hours.

Table 2. CFU/vial and TTR of Specific Microorganisms		
MICROORGANISMS	CFU/VIAL	TTR (HH:MM)
<i>Bacillus subtilis</i>	10	11:12
<i>Bacillus subtilis</i>	1	13:35
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	40	14:34
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	4	17:17
<i>Escherichia coli</i>	≤100	09:30
<i>Escherichia coli</i>	5	12:00
<i>Candida albicans</i>	30	14:54
<i>Candida albicans</i>	3	19:47

Conclusions

- The SurCapt Microbial Surface Detection Kit and GreenLight system represent a reliable and sensitive rapid microbial detection technology applied to pharmaceutical surface samples.
- The SurCapt Kit is comprised of high recovery flocced swabs, an oxygen-sensitive sensor and the traditional TSB liquid media for a ready-to-use disposable test (Refer to the PMS-specific GreenLight Operations Manual for further information).
- High recovery and optimal releasing of surface microbial contaminants using flocced swabs.
- Objective detection level results are as low as 1 cfu.
- The automatic reader eliminates human error in reading results and can sequentially operate up to six carousels, each carrying 24 surface samples.
- Improved traceability of vials and carousels with the GreenLight's integrated barcode reader.
- The described method is non-destructive. The sample is available and intact for any further identification steps if required.
- The time taken to reach a preset threshold signal is faster than other methods, allowing a Presence/Absence result typically within 24 hours for surface samples from a Grade A / ISO 5 environment.

References

- Patenteral Drug Association (PDA): www.pda.org
- Food and drug Administration (FDA): www.fda.gov
- United States Pharmacopoeia (USP): www.usp.org
- Particle Measuring Systems: www.pmeasuring.com
- European Pharmacopoeia, EP 5.1.6 "Alternative Methods for Control of Microbiological Quality"
- PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology May/June 2008 vol. 62 no. 3 191-199
- USP chapter <1116> Microbial Monitoring in Aseptic Environments

BLOW AWAY STORAGE COSTS, FILL UP FLEXIBLY, SEAL SAFE FOR SHIPPING.

Would you like to pack every last valuable drop of your liquid or semisolid product in a reliable, flexible, and user-friendly way? Then it's high time to get to know the blow-fill-seal technology from Rommelag. Take advantage of the inventor's expertise with this unique procedure for filling pharmaceuticals, chemical products, and foodstuffs. With several billion packaging units per year, our bottelpack system is instrumental in protecting your valuable contents. Drop for drop. Get to know Rommelag – on our website or in person.

www.rommelag.com





**Cahier
Pratique**

Maîtrise de la qualité des gaz pharmaceutiques

*Par Guillaume LEDOUX - Eurofins Pharma
guillaumeledoux@eurofins.com*

Retour d'expérience sur la mise en place
du contrôle des gaz pharmaceutiques
(Azote et Air Comprimé) sur un site Toulousain
spécialisé dans la fabrication de produits pharmaceutiques.

1. Généralités sur le contrôle des gaz pharmaceutiques

La maîtrise de la qualité des gaz pharmaceutiques est un réel défi pour ce type d'industrie.

La qualité de l'eau pharmaceutique produite sur les sites est maîtrisée depuis de nombreuses années et subit une qualification spécifique et un monitoring régulier des réseaux.

Basé sur cette expérience, les autorités se concentrent maintenant sur le suivi de la qualité des gaz pharmaceutiques. En effet, les gaz sont utilisés pendant le processus de production comme un excipient, agent d'inertage ou agents de conditionnement en contact avec le produit.

Les gaz qui sont généralement le plus utilisés dans l'industrie pharmaceutique sont :

- l'azote,
- l'air comprimé.

Que la production des gaz soit réalisée sur site ou que le gaz soit acheté auprès d'un gazier, la qualité doit être contrôlée :

- à réception ou à la production,
- aux points d'utilisations.

Les spécifications requises pour ces différents gaz sont décrites dans la pharmacopée pour l'azote et selon la norme ISO 8573 pour l'Air Comprimé avec en complément les classes issues des BPF.

L'exécution de ces tests est un véritable enjeu pour les industries pharmaceutiques puisqu'ils exigent :

- des équipements analytiques conformes aux exigences des pharmacopées,
- des méthodes d'échantillonnage validées,
- des techniciens formés et qualifiés avec un focus particulier sur les questions de sécurité liées à la manipulation de gaz sous pression.

2. Prélèvements et contrôles sur site

Le site à partir duquel nous avons réalisé notre retour d'expérience fabrique, repartit et conditionne divers types de formes pharmaceutiques : formes injectables, formes sèches, formes topiques...

Ce site a fait appel aux compétences d'Eurofins BioPharma Product Testing pour la mise en place du contrôle des gaz pharmaceutiques.

La première mission était donc de vérifier la localisation et l'accessibilité des points, répertorier le nombre de points à contrôler et cela en fonction des différentes classes dans lesquelles se trouvaient les points.

Au total :

- 90 points d'air comprimés allant de la classe B à la classe D,
- 80 points d'azote allant de la classe B à la classe D.

3. Matériel utilisé pour les contrôles

Une pré-visite technique a été effectuée pour visualiser les points et s'assurer de la faisabilité des prélèvements (accessibilité et connectique des points de prélèvements).

Voici le matériel utilisés pour effectuer :

• Mesures physico-chimiques suivant les méthodes décrites dans la pharmacopée Européenne

Analyse : Air Comprimé	Analyseurs
Teneur en eau vapeur d'eau H ₂ O	Hygromètre
Teneur en Huile Brouillard d'huile	Chromatographe en phase gazeuse
Analyse : Azote	Analyseurs
Pureté	Chromatographe en phase gazeuse
Dioxyde de carbone CO ₂	Analyseur Infrarouge
Monoxyde de carbone CO ₂	Analyseur Infrarouge
Oxygène O ₂	Analyseur paramagnétique
Teneur en eau	Hygromètre



Baies d'analyses et chromatographe en phase gazeuse portable

• Analyses microbiologiques et le comptage particulaire

Analyse : Air Comprimé- azote	Analyseurs
Contamination Microbienne	Biotest RCS high flow
Comptage particulaire	Compteur de particule laser



Biotest RCS high flow



Compteur de particule

Au cours de cette campagne de prélèvement, les spécifications ci-dessous seront appliquées :

Spécification BPF

Les BPF pharmaceutiques en vigueur donnent une classification des zones à atmosphère contrôlée par les lettres A, B, C et D.

Les normes :

Classe	0,5 µm	5,0 µm
A	3 520	20
B	352 000	2 900
C	3 520 000	29 000
D	-	-

Zone en activité

Le comptage sera donc effectué sur les particules de 0,5 microns et 5,0 microns. L'analyse sera effectuée selon la norme "ISO 21501-4 : Détermination de la distribution granulométrique – méthode d'interaction lumineuse de particules uniques – Partie 4 : Compteur de particules en suspension dans l'air dispersé pour espace propre".

Spécifications pour la contamination microbiologique

Les normes BPF pharmaceutiques introduisent la notion de contamination microbiologique bien qu'il soit communément admis que l'on retrouve en moyenne 1 bactérie pour 100 à 10 000 particules de diamètre égal ou supérieur à 0,5 µm.

Cette contamination microbiologique de l'air comprimé est appréhendée par des prélèvements d'air (impaction).

Classe	Prélèvement par impaction CFU/m ³
A	<1
B	10
C	100
D	200

Le prélèvement par impaction correspond à la méthode de prélèvement Anderson. L'air est aspiré et entre en contact avec un milieu de culture gélosé. Les géloses sont ensuite mises en incubation.

Spécification appliquée pour l'Air Comprimé selon la norme ISO 8573 :

ISO 8573	1	2	3	4	5	6	7	8
Humidité (Point de rosée)	≤ -70°C	≤ -40°C	≤ -20°C	≤ 3°C	≤ 7°C	≤ 10°C	≤ 0,5 g/m ³	≤ 5g/m ³
Traces d'huile (aerosol)	≤ 0,01 mg/m ³	≤ 0,1 mg/m ³	≤ 1 mg/m ³	≤ 5 mg/m ³	> 5 mg/m ³	-	-	-

Spécification de l'Azote selon la Pharmacopée Européenne 01/2008 : 1247

AZOTE	EP 01/2008 : 1247
Pureté	≥ 99,5%
Humidité	≤ 67 ppm
Monoxyde de carbone	≤ 5 ppm
Dioxyde de carbone	≤ 300 ppm
Oxygène	≤ 50 ppm

4. Réalisation des contrôles

Les points sont répartis sur une dizaine de bâtiments. Il est donc impératif dans la gestion de la prestation de définir un ordre d'intervention pour prévenir la contamination croisée et optimiser les déplacements sur le site.

Un accueil sécurité est effectué avant le début de la prestation et est accompagné d'une autorisation de travail décrivant les différents risques identifiés qui seront rencontrés lors de la prestation. En fonction de ceux-ci, les équipements de protections individuelles (EPI) qui devront être portés, sont identifiés.

Au cours de la prestation, un technicien habilité accompagne le technicien d'Eurofins BioPharma Product Testing sur tous les points pour assurer les bonnes pratiques d'habillage et d'intervention pour les différentes zones.

→

Toutes les analyses physico-chimiques sont réalisées sur le site et seules les analyses microbiologiques sur bandelettes de géloses, qui nécessitent une incubation, seront réalisées dans un des laboratoires d'Eurofins BioPharma Product Testing. Les bandelettes de gélose après prélèvement/impaction du gaz sont transportées dans des conditions de transport maîtrisées et contrôlées entre 2 et 8°C.

En cas de contamination microbiologique du gaz, nous sommes amenés à effectuer l'identification des germes isolés au sein d'Eurofins IDMYK. Ces identifications peuvent être réalisées par la **technologie MALDI-TOF et par séquençage génotypique**. En outre, les isolats peuvent être conservés afin de pouvoir réaliser un typage moléculaire en cas de contamination d'un produit en vue de déterminer les causes de cette contamination et pouvoir confirmer ou infirmer l'implication du gaz pharmaceutique.

Une fois, la prestation réalisée un rapport complet est rendu reprenant la totalité des résultats ainsi que les certificats de conformité de tous les appareils utilisés.

Le rendu de résultats est présenté sous forme d'un rapport où l'on retrouve :

- description des analyses,
- matériels utilisés,
- certificats de conformité,
- spécifications,
- résultats physico-chimiques,
- résultats microbiologiques.

Ce rapport est approuvé et signé par le Pharmacien Responsable et remis sous 2 semaines après intervention.

Dès la fin de la campagne tous les résultats physico-chimiques sont disponibles pour information au client.

5. Conclusion

Les installations de production et de distribution de gaz pour usage pharmaceutique constituent des systèmes critiques. Ils font l'objet de la part des organismes réglementaires d'un contrôle très rigoureux.

Ainsi, il est nécessaire d'avoir une vue d'ensemble cohérente de la conception et du fonctionnement ainsi qu'une méthodologie rigoureuse limitant les imprévus et les dérives, de ne pas sous-évaluer les ressources tant humaines que matérielles nécessaires à la qualification et au suivi permettant de réaliser des analyses de tendance des différents gaz.

Ce dernier point est souvent synonyme d'une surcharge ponctuelle et une des solutions peut être la sous-traitance dans la mesure où celle-ci s'effectue auprès d'un laboratoire qualifié et reconnu par les autorités de tutelles.

Sécurité microbiologique des produits cosmétiques : Enjeux et Réalités.

Par Alain CROZIER - Consultant Clean Cosmetic Consulting
alain.crozier@cleancosmetic.fr

Dans le contexte actuel d'attaque médiatique des conservateurs antimicrobiens, l'industrie cosmétique doit innover pour continuer de développer des produits dénués de "tous" risques microbiologiques, sans nouvelle contrainte d'utilisation pour les consommateurs.

Ces nouveaux produits associent généralement plusieurs solutions techniques souvent combinées,

qui d'ailleurs permettent de revendiquer des performances en accord avec les nouvelles attentes des consommateurs (Sans..., Bio... etc). 3 axes sont majoritairement explorés : **la formulation** intégrant une recherche d'autoprotection, **des packagings protecteurs vis-à-vis de la contamination microbienne** et des **procédés de production** parfois **quasi aseptiques**. Le challenge demeure l'assurance de la sécurité microbiologique de cette nouvelle génération de produits, dont la protection antimicrobienne souvent atténuée peut représenter une certaine forme de prise de risque, en balance avec la recherche d'un point d'équilibre économique encore acceptable pour le consommateur.



Depuis la refonte du règlement Européen (RÈGLEMENT (CE) No 1223/2009) relatif aux produits cosmétiques, la qualité microbiologique est considérée comme un élément de **SECURITE** des produits cosmétiques. En effet, l'évolution de la réglementation place les éléments en rapport avec la microbiologie dans la partie A de l'annexe I décrivant le rapport de sécurité du produit. Selon cette annexe, la qualité microbiologique doit être documentée par l'information des spécifications des **matières premières et du produit fini** ; et ce qui est nouveau, par les résultats du challenge test pour la conservation. En d'autres termes la protection antimicrobienne est désormais

immédiatement accessible par la consultation du rapport de sécurité du produit.

A noter que la réglementation n'indique pas de critères de conformité et se contente d'attirer l'attention sur certaines catégories de produits pour ce qui concerne leurs spécifications de qualité microbiologique.

La question légitime se pose plus que jamais de la sécurité microbiologique acceptable pour un produit cosmétique dans un contexte de remise en cause plus ou moins fondée de l'innocuité de certains conservateurs antimicrobiens. Un premier élément de réponse passe par l'examen des textes normatifs EN-AFNOR-ISO et notamment:

- NF EN ISO 29621 - Lignes directrices



pour l'appréciation du risque et l'identification de produits à faible risque microbiologique

- NF EN ISO 11930 - Évaluation de la protection antimicrobienne d'un produit cosmétique

- NF EN ISO 17516 - Limites Microbiologiques



Cette dernière norme NF EN ISO 17516 clarifie quasi sans ambiguïté les spécifications des produits finis en regard de la mise en garde de la réglementation sur certaines catégories de produits, puisque 2 niveaux d'exigences sont prévus ; d'une part une limite acceptable de <math>< 1000\text{ UFC/g}</math> pour les produits topiques et d'autre part une limite réduite à <math>< 100\text{ UFC/g}</math> pour les produits utilisés proche de l'œil ou des muqueuses, ou spécifiquement destinés à des enfants de moins de 3 ans. Il demeure cependant les cas évoqués par la réglementation des produits destinés à des personnes âgées ou à des personnes dont le système immunitaire est déficient, qu'il est quasi impossible de considérer de façon globale par des critères spécifiques. Il est d'ailleurs difficile pour des raisons évidentes de marketing de segmenter des produits spécifiquement destinés à des personnes "âgées" d'autant que les seniors consomment des cosmétiques dans des catégories transverses et n'accepteraient pas forcément d'acheter des produits dédiés au 3^{ème} ou 4^{ème} âge...

Pour ce qui relève de la protection antimicrobienne, après avoir identifié les produits dont l'analyse de risque ne permet pas de conclure qu'ils sont à faible risque microbiologique (NF EN ISO 29621), les critères de résistance sont clairs dès lors que la formule satisfait le profil A de la norme NF EN ISO 11930. Selon cette norme le respect du profil A, correspond à une sécurité microbiologique acceptable du produit tout au long de son utilisation, dans des conditions raisonnablement prévisibles.

Cependant dans le contexte de médiatisation actuelle et de diabolisation récurrente des molécules chimiques [parmi lesquelles certains conservateurs (MIT, phenoxyethanol, parabens, etc.)], le besoin de formulation moins "agressive" émerge d'autant qu'il permet souvent de supporter des revendications considérées comme rassurantes pour les consommateurs (Sans., Bio., etc.). C'est ainsi que l'on a vu apparaître des formulations de nouvelle génération, sans système de conservateurs décrits dans l'annexe V du règlement N° 1223/2009 et pour autant parfaitement conservées. Cette approche, dès la conception de la formule, fait appel à plusieurs approches

"galéniques" combinées, parmi lesquelles la réduction de l'activité de l'eau, le recours à des émoullients (multifonctionnels ou non), ou encore l'incorporation de certaines vitamines dotées d'activité antimicrobienne faible.

Cette approche "galénique douce" peut s'avérer insuffisante pour satisfaire le profil A de la norme. Il devient alors nécessaire d'avoir recours à des éléments de maîtrise de risque microbiologique complémentaires tels que ceux évoqués par la norme NF EN ISO 11930. Parmi ceux-ci, les propriétés protectrices des packagings vis-à-vis de la contamination microbienne interviennent alors en complément du système antimicrobien de la formulation, voire pour ceux considérés comme "ultra protecteurs", en totale substitution de celui-ci. La question se pose alors de la confiance pour cette protection physique en regard du profil "non A et non B", et comment confirmer cette caractéristique de façon à assurer pleinement la sécurité microbiologique du produit. Les propriétés d'herméticité des packagings prennent alors toute leur importance, non seulement avant l'ouverture du produit mais surtout pendant ses conditions réelles d'utilisation. La résistance à la rétro contamination microbienne, pendant une durée généralement longue (de quelques mois à plusieurs années) et possiblement fractionnée représente un nouveau challenge, non seulement pour l'industrie cosmétique mais aussi et surtout pour les fournisseurs de packagings. Des initiatives, telles que celles du groupe de travail de l'Évaluation de la Protection Microbiologique des Packagings de la "Cosmetic Valley" devrait permettre l'émergence de méthodes assez standardisées d'évaluation de cette herméticité aux rétro contaminations, pour permettre un comparatif de systèmes provenant de fournisseurs différents. Cette caractérisation participera également de façon objective à l'analyse de risque microbiologique de futurs produits, en documentant leur rationnel par des données analytiques.

La production de formulations réellement dénuées de toute activité antimicrobienne, impose non seulement des packagings parfaitement étanches aux contaminations microbiennes primaires et secondaires, mais aussi des conditions industrielles quasi stériles. L'investissement pour ce type d'outils de production aseptique devient alors un facteur limitant à un double niveau ; capitalistique mais aussi économique compte tenu de son impact sur la valeur ajoutée des produits finis.

En résumé

L'innovation dans le secteur cosmétique (voire parapharmaceutique) devient un enjeu encore plus crucial dans le contexte de forte tension sur les conservateurs antimicrobiens et leur potentielle pénurie à moyen terme. De nouvelles perspectives se profilent dans le respect d'enjeux sécuritaires en accord avec les référentiels réglementaires et normatifs, qui justifient d'autant plus le développement des méthodes objectives de caractérisation de l'herméticité dynamique des packagings "ultra protecteurs" vis-à-vis de la contamination microbiologique.

Bibliographie

RÈGLEMENT (CE) No 1223/2009 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques (refonte)

NF EN ISO 29621 – Lignes directrices pour l'appréciation du risque et l'identification des produits à faible risque microbiologique

NF EN ISO 11930 - Evaluation de la protection antimicrobienne d'un produit cosmétique

NF EN ISO 17516 - Limites Microbiologiques

Development of platform processes for the manufacture of Biopharmaceuticals.

By Anne MOSCHELLA - LONZA
anne.moschella@lonza.com



A platform process is a production process suitable for the manufacture of a group of related products in a defined production system. At Lonza one of our technology offerings is a platform process for the production of therapeutic proteins in Chinese hamster ovary (CHO) cells.

Platform processes have a number of advantages over the development of a bespoke process for each new product.

- Platform processes allow rapid, cost-effective project progression, because the use of scale-down models of the platform process during cell-line screening enables the selection of a production cell line that fits the platform process. This removes the need for time and resource intensive process development activities.

- Platform processes enable deep knowledge of the process design space to be accumulated rapidly, because many products use the same process. Knowledge acquired with one product can be used to trouble shoot problems with another product.

- Platform processes provide assurance of saleability, as early products demonstrate the capability and define the best approach.

At Lonza our platform processes are a key offering, allowing our customers to rapidly generate material for clinical trials in a process that is well characterised, safe in the knowledge that the process has been scaled up for many previous products.

Principles

Fundamental to the design of any new platform process should be the principles of **Quality by Design (QbD)**. ICH Q8/9/10/11 defines QbD as, 'A systematic approach to development that begins with predefined objectives and emphasizes product and process understanding and process control,

...→

based on sound science and quality risk management'. We will explore what this looks like by reference to the development of Lonza's current platform process and ongoing activities in the development of the next-generation platform process.

Development of Lonza's Current Platform Process

Prior to commencement of work on the current platform process a thorough review of the previous platform process was undertaken. This sought to identify areas for improvement. Based on this review a list of objectives for the new process was drawn up.

One key objective was the development of a new cell culture medium (CCM). The previous platform process used a commercially available medium. The formulation of that medium was proprietary. This limited:

- Our ability to characterise a key subspace of the process design space.
- Our ability to trouble shoot problems associated with the medium.
- Our ability to control the raw materials and process used in the manufacture of the medium.

The CCM had its own list of objectives based around quality, compatibility, robustness, scalability and productivity.

The CCM was designed using a knowledge-driven, bottom-up approach. Over 65 components were selected for the medium based on:

- Suitability for cell culture
- Suitability for use in preparation of an injectable product (low toxicity and low likelihood of carrying advantageous agents)
- Low intrinsic batch-to-batch variability
- Stability in powder and liquid formulation
- Chemical compatibility

The performance of these components was characterised individually and, where appropriate, in combination. From this yield coefficients, limits of tolerance and component interactions were determined (Figures 1 and 2).

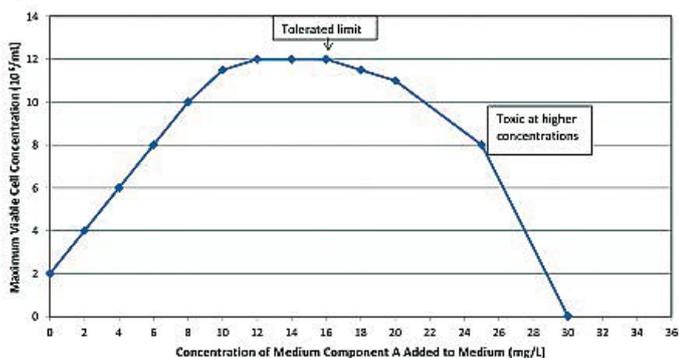


Figure 1: An Idealised Component Characterisation Study Result. Effect of increasing medium component A concentrations added to the medium on viable cell concentration

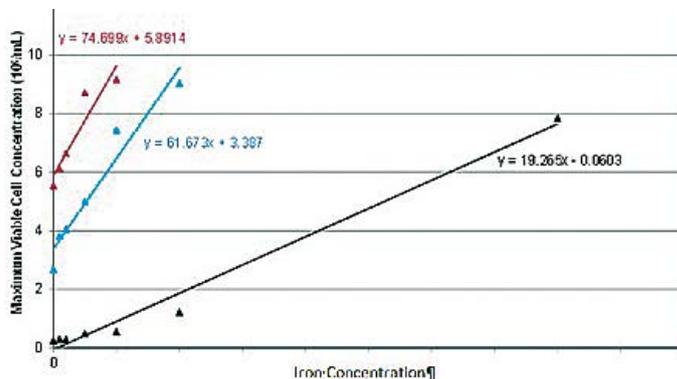


Figure 2: An Example of the Effect of a Component Interaction on Growth Yield Coefficient. Effect of increasing Iron concentrations added to the medium on viable cell concentration.

In parallel with development of the CCM a concentrated feed system was developed minimising feed volume to enable scale-up into a range of bioreactor formats at large scale. Again there was a strong emphasis of QbD, particularly in ensuring the chemical compatibility of the concentrated feeds.

Following development the scalability of the process was tested in a GMP facility prior to roll out to customer projects.

Lonza's current platform process has proven very successful.

- Used at Lonza for the GMP manufacture of 10's of products
- Titres in GMP up to 8 g/L
- Proven scalability to 20,000 L
- Successfully used by GS licensees around the world.

Development of Lonza's Next-Generation Platform Process

In 2012 Lonza launched the GS Xceed™ Gene Expression System. One of the new components was a new CHO host cell line. The new host cell line fitted the current platform process well. However, the arrival of the new host cell line was a good opportunity to review the design space of the platform process and update it to maximise the potential of the new host cell line and to keep up with improvements in the state of the art. The next generation of the platform process is under development.

The development of the next-generation platform process follows the same principles as the current process. However, since the development of the current process the expectations around the implementation of QbD have crystallised. Some of the differences of

note are discussed below.

Review of the historical data for the current platform process has made use of multivariate data analysis tools, such as principle component analysis to facilitate understanding of behaviours observed in the process.

The development and characterisation of the next-generation process has focussed much more on the use of design of experiment (DoE) to develop the process and characterise the process design space. This allows better quantitative understanding of interactions between process parameters. An example of an interaction between process parameters with an impact on product characteristics is given in Figure 3.

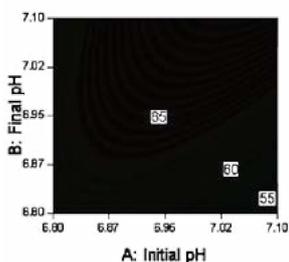


Figure 3: Contour plot of percentage G1F in release N-Linked oligosaccharides from an antibody product illustrating an interaction between initial and final pH. High initial and final pH can result in increased percentage of G1F in release N-Linked oligosaccharides from an antibody product.

The use of DoE has been facilitated by the availability of automated, miniature, high-throughput bioreactor systems that enable far more conditions to be evaluated in each experiment.

The use of DoE has also enabled propagation of error tools to be applied, enabling quantification of the robustness of the process to perturbations in process parameters. An example of how propagation of error from process control to product characteristics is given in Figure 4.

At an initial pH of 7.05 assuming process variability of ± 0.05 the predicted G1F is $8.0 \pm 0.1\%$. At an initial pH of 6.85 assuming process variability of ± 0.05 the predicted G1F is $9.9 \pm 1.1\%$. By selecting an appropriate Initial pH the sensitivity of the process to perturbations in initial pH can be minimised. Moreover, because the propagation of error analysis is performed as part of the DoE the resulting model can be used to simultaneously optimise both the process outputs and the propagation of error from the process parameters to the process outputs.

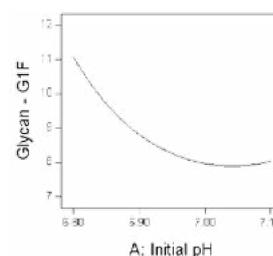


Figure 4: Percentage of G1F in released oligosaccharides from and antibody product illustrating propagation of error from initial pH. Selection of an appropriate initial pH can minimise the impact of process perturbations.

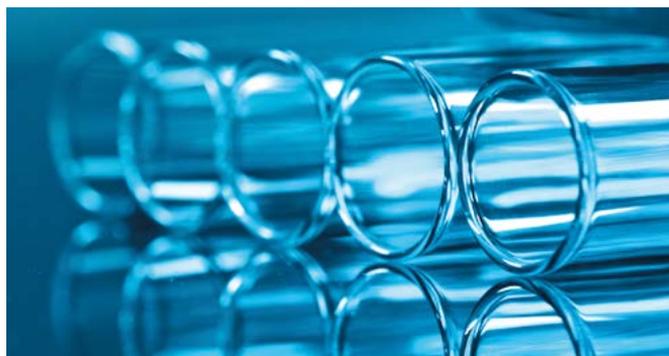
Lonza's current platform process was designed with a strong emphasis on achieving intrinsic process robustness. However, for the next-generation platform process there has also been a strong emphasis on process simplicity. Process simplicity is a complementary aspect of process robustness, leading to a reduction in execution errors. The requirements of intrinsic process robustness and process robustness through simplicity are often opposed. Finding appropriate compromises or routes around these contradictory requirements brings new challenges to the process developer.

→



Conclusions

Good platform processes have always embodied the principles laid down by the regulatory authorities in QbD. Lonza's current platform process has achieved great success through the application of these principles. Over time the tools for implementing the principles of QbD have become more sophisticated. The development of the next-generation platform processes is taking advantage of many of these new tools to increase the quality of the offering to our license holders.



OPTIMA

EXCELLENCE IN PHARMA



Chaque client a des exigences particulières. C'est la raison pour laquelle nous construisons, chez Optima, des installations de remplissage réalisées sur mesure pour répondre à chaque besoin et qui, en tant que lignes complètes, vous apportent tout : l'éventail complet de machines, la documentation standard et la solution logicielle idéale en plus. Et tout ceci venant d'un seul et même interlocuteur qui se soucie de chaque détail. Ce qui est particulier reste particulier.

Congrès A3P, Biarritz | Novembre 16, 2016

OPTIMA pharma GmbH
 74523 Schwaebisch Hall | Otto-Hahn-Straße 1 | Germany
www.optima-pharma.com | info@optima-pharma.com

„Des solutions toutes faites ?
 Non, merci. Car après tout,
 chacun de nos clients a ses
 particularités.“

Développement d'un process Ultrafiltration / Diafiltration pour des applications de haute Concentration / Viscosité.

Par Frederic SENGLER, Josselyn HAAS & Renato LORENZI, Merck Life Science

Frederic.sengler@merckgroup.com

Le lancement réussi de plusieurs anticorps monoclonaux (Mab) ces dernières années a mis à jour leur potentiel mais aussi leurs défis de production pour l'injection à dose thérapeutique. Dans ce contexte, la formulation d'un produit fortement concentré



est clé pour la réalisation de volumes injectables par voie sous cutanée, typiquement autour de 1mL.

Pour produire des solutions de Mab fortement concentrées à grande échelle (>150g/l), l'ultrafiltration (UF) exige des méthodes fiables et évolutives, sans altérer la qualité de produit.

Les cassettes Pellicon® TFF (filtration de flux tangentielle) sont généralement utilisées pour la concentration et la purification de liquides contenant des macromolécules.

Nouvellement conçues, les cassettes TFF avec promoteur de turbulences D sont capables de traiter des hauts débits de produit à des viscosités élevées. Elles ont été testées utilisant de l'IgG bovine (Immunoglobuline Seracare) comme modèle. Les résultats montrent que la chute de pression le long de la veine liquide a été réduite de plus de 50 % comparée aux dispositifs habituels de TFF en sacrifiant uniquement 15 % du flux filtrat et du transfert de coefficient de masse. Comparé aux autres dispositifs de TFF utilisant une veine liquide plus ouverte, la nouvelle cassette spécialement conçue pour les applications de hautes viscosité/concentration permet d'atteindre les mêmes objectifs de concentration en doublant le transfert de coefficient de masse ainsi que le flux transmembranaire durant la totalité du process.

→

	Description	Importance
Conditions de travail limites	Pression osmotique	Bas
	Viscosité	Haut
	Résistance de la veine liquide des cassettes	Haut
	Résistance du système	Bas
	Volume de travail minimum	Moyen

Table 1 – Facteurs et limites affectant les applications haute concentration en TFF UF

La sélection des meilleurs paramètres

Les composants principaux dans un processus de TFF sont la membrane et le format du module. Dans les applications de haute concentration de protéine, choisir les composants les plus appropriés durant les phases de développement augmente le succès et la robustesse de l'étape d'ultrafiltration.

Les applications de haute concentration/viscosité présentent des défis supplémentaires comparés aux opérations d'unité de concentration standard. La table 1 décrit la criticité de chacun des paramètres dans le processus de TFF.

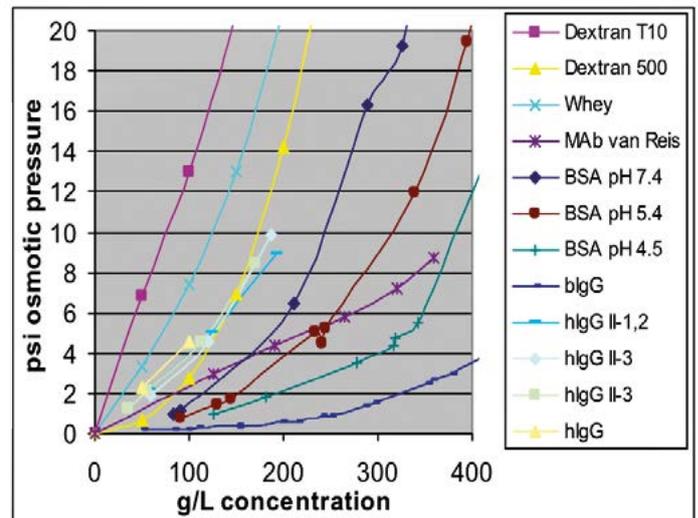
Des données disponibles (Figure 1) montrent que la pression osmotique s'étend seulement entre 1 et 10 psi pour une concentration de 250 g/l pour un Mab ou une IgG. Dans une étape typique en UF, la pression transmembranaire classique se situe entre 15 et 40psi. Cette pression sera finalement toujours plus haute que la pression osmotique et donc l'augmentation de cette dernière en fonction de la concentration ne représentera pas un facteur limitant la performance de l'étape de TFF.

D'autre part, les solutions de protéines montrent des viscosités augmentant très rapidement avec la concentration (Figure 2).

Lorsque la viscosité augmente, la chute de pression augmente de manière proportionnelle. Il a été démontré que dans un système de TFF bien conçu, le composant qui a l'impact le plus important sur la résistance globale du système (la chute de pression) est la cassette TFF elle-même. (Figure 3)

La chute de pression des cassettes d'ultrafiltration (la résistance du module), en raison de la viscosité augmentant lors du processus, est le facteur le plus important affectant la capacité à réaliser des hautes concentrations lors des étapes finales en TFF. Des designs de modules différents exposent des chutes de pression différentes; la figure 4 démontre comment l'utilisation d'un promoteur de turbulence conventionnel (promoteur C) et un promoteur de turbulence suspendu (promoteur V) impacte sur la résistance de la cassette et le flux.

Un autre paramètre critique essentiel à la réalisation d'un produit de haute concentration/viscosité est la formulation. En effet, en fonction des excipients utilisés, la concentration finale ciblée ne peut être atteinte. Il convient dès lors de mesurer l'influence de chacun de ces excipients sur la viscosité du produit et de les sélectionner soigneusement.



IgG Viscosity as a Function of Concentration at 25 °C using μVisc Viscometer

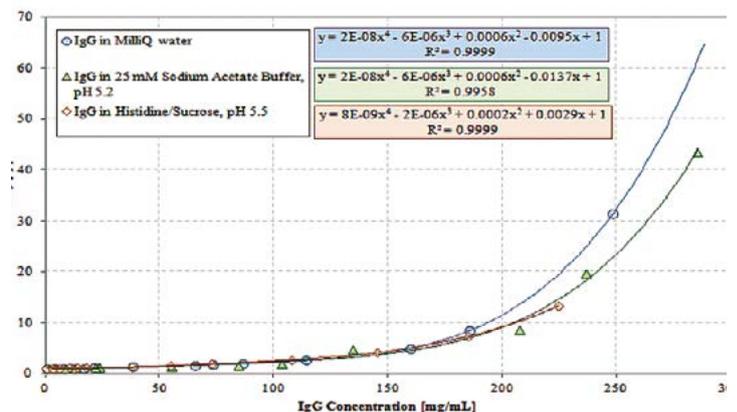


Figure 2: Viscosité versus concentration d'IgG

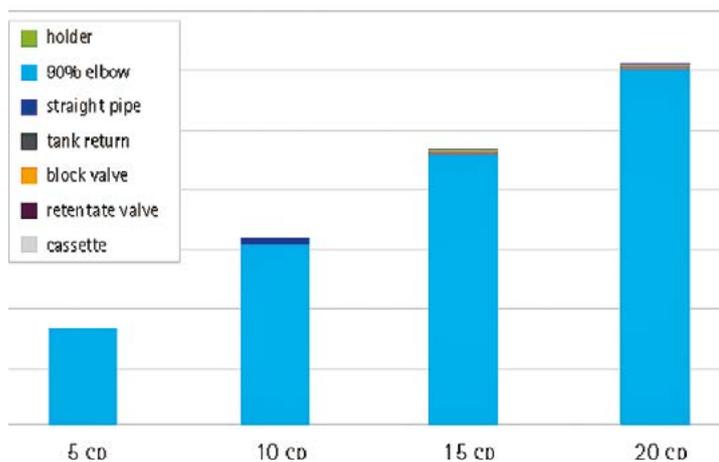


Figure 3 : viscosité versus concentration d'IgG

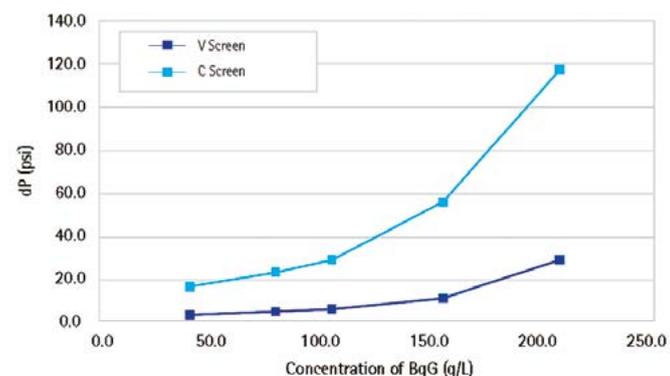


Figure 4: résistance des promoteurs de turbulence C et V en fonction de la concentration en protéine

Sélection du promoteur de turbulence

Actuellement dans le format de cassette Pellicon, Merck propose 4 promoteurs de turbulence différents, A, C, D et V (figure 5).

- Le promoteur A est un promoteur "fin", utilisé pour des solutions protéiques diluées ou de faible viscosité. Le maillage serré de ce promoteur n'est pas approprié pour les solutions très concentrées. En effet aux fortes concentrations, la chute de pression serait trop grande. Cependant grâce à ce promoteur les performances du flux filtrat sont habituellement les meilleures.
- Le promoteur C est un promoteur "large" utilisé pour des solutions ayant une viscosité allant jusqu'à 15cP. Ce promoteur permet d'atteindre de bonnes performances du flux filtrat mais la chute de pression peut être au-dessus de la limite acceptable quand la viscosité augmente.
- Le promoteur V est un promoteur "large suspendu". Ce promoteur fournit une chute de pression plus petite que le promoteur C mais les performances de flux filtrat sont aussi moins élevées qu'avec le promoteur C.
- Le nouveau promoteur D contient un maillage large et modifié comparé au promoteur C (Figure 5). Ce promoteur a été conçu pour offrir une faible chute de pression sans avoir la même perte de performance de flux filtrat qu'en utilisant un promoteur "suspendu".

Les promoteurs sont utilisés pour augmenter la turbulence dans les veines liquides et pour améliorer le balayage des solutés retenus de la surface membranaire. Les veines liquides contenant des promoteurs de turbulence affichent des coefficients de transfert plus importants à des débits d'alimentation plus faible. Cela signifie que des flux filtrats plus importants sont atteints avec des besoins plus faibles de pompe. Les veines liquides contenant des promoteurs de turbulence sont donc plus efficaces que les veines liquides ouvertes. Les promoteurs plus fins améliorent le transfert de masse (flux filtrat plus important) mais augmente aussi avec la résistance au débit et donc la chute de pression (Figure 5).

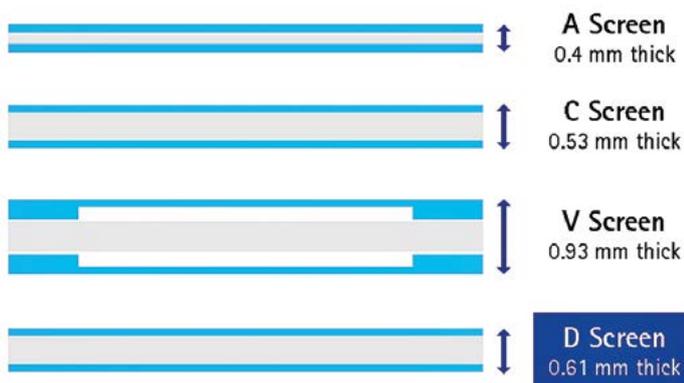


Figure 5: Pellicon Screens

→

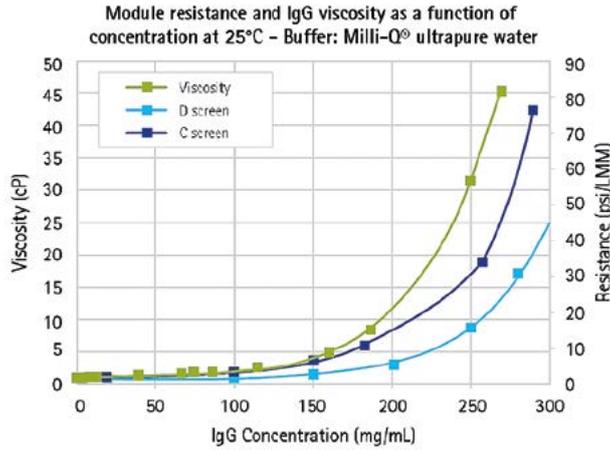


Figure 6

Un compromis est donc nécessaire dans le choix du bon module à utiliser pour les applications de hautes concentrations. Les promoteurs les plus fins fourniront des performances de flux filtrat importantes mais avec des chutes de pression élevées. La sélection du promoteur de turbulence aura pour but d'utiliser le promoteur le plus fin possible tout en restant sous la limite de chute de pression tolérée par le système/cassette à la concentration finale souhaitée.

Etude de comparaison des promoteurs de turbulences C et D à des hautes concentrations de protéine

L'étude interne a été exécutée pour évaluer la résistance des modules de TFF (ou la chute de pression ou dP) par rapport à une protéine (IgG) concentrée.

La chute de pression à travers la veine liquide pour des cassettes avec des promoteurs de turbulences différents est montrée dans la Figure 6. À un flux d'alimentation donné, les chutes de pression augmentent avec "la finesse" du promoteur. Plus la résistance de la veine liquide est basse, plus la concentration pouvant être atteinte est haute. En effet, la chute de pression (courbes bleue et rouge) est liée à la concentration de protéine et sa viscosité (courbe verte).

La nouvelle cassette avec promoteur de turbulence D permet une chute de pression d'environ 50 % comparée au promoteur C. Une étape de concentration comparative a également été exécutée à 3 flux d'alimentation différents (3 - 5 et 7 L/min/m²).

Le flux versus la pression transmembranaire (TMP) avec une solution concentrée à 20 g/L d'IgG bovine a permis de déterminer les paramètres optimaux.

La solution IgG a été concentrée autant que possible en utilisant le procédé suivant :

- Maintien de la TMP constante aussi longtemps que possible en ouvrant la vanne rétentat jusqu'à ce que la pression rétentat atteigne 2-3 Psig ;
- Puis maintien du débit d'alimentation aussi longtemps que possible jusqu'à un maximum de $P_{inlet} = 60$ Psig ;
- Enfin, réduire le débit d'alimentation afin de maintenir une P_{feed} à une $P_{inlet} max = 60$ Psig jusqu'à ce que le débit minimal soit atteint (limite générée par les capacités de la pompe d'alimentation) ou que le flux soit de 0.

Le graphique dans la Figure 7 montre le flux en fonction des courbes de concentration pour des promoteurs de turbulences différents. Par le modèle de film stagnant empirique, les pentes représentent le coefficient de transfert de masse pour chaque dispositif.

→

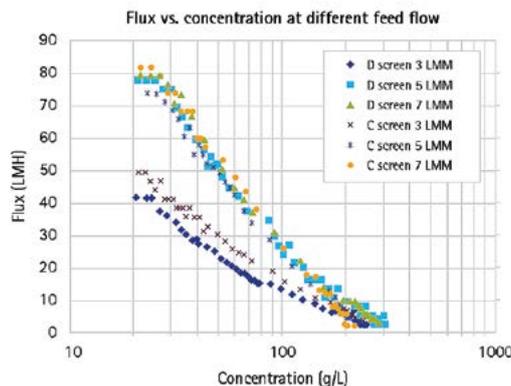


Figure 7 : flux perméat en fonction de la concentration IgG à 3 flux d'alimentation différents

Le coefficient de transfert de masse et C_w ont été déterminés en calculant la pente absolue du flux versus la concentration initiale selon l'équation de modèle du film stagnant prenant en compte les données avant que la pompe ne soit ralentie :

$$J = k \ln\left(\frac{C_w - C_p}{C_b - C_p}\right) \approx k \ln\left(\frac{C_w}{C_b}\right)$$

Where

J = normalized permeate flux

C_w = protein concentration at the membrane

C_b = protein concentration in the bulk

C_p = Protein concentration in the permeate (considered = 0)

k = mass transfer coefficient

La concentration de protéine initiale et finale a été déterminée par la mesure UV.

Des résultats expérimentaux sont récapitulés dans la table suivante, comparant le promoteur de turbulence D aux performances du promoteur C : Le flux du promoteur de turbulence D durant l'étape de concentration est semblable au promoteur C à un débit d'alimentation supérieur à 5 L/min/m², cependant le promoteur D a pu atteindre une concentration finale plus haute de 20 %.

	3 LMM		5 LMM		7 LMM	
Screen	D	C	D	C	D	C
k (LMH)	13,21	20,17	33,73	34,4	35,33	36,83
Cgel (g/L)	236	230	230	209	229	217
Max g/L	254	221	275	231	275	226

Table 2 – comparaison des promoteurs de turbulence D et C

Le flux moyen avec promoteur D est 75 % supérieur au promoteur C à un débit d'alimentation de 3 L/min/m², mais une concentration finale plus haute de 10 % a pu être atteinte.

Dans toutes ces expériences, le promoteur de turbulence D a pu atteindre une concentration finale plus haute que le promoteur C.

→

Product Attribute	Performance Outcome
Final viscosity	> 40 cP with IgG
Feed channel DP - proteins	50% of C screen at ≥ 25 cP
Mass transfer k	≥ 75% of C screen
Max protein concentration	≈ 1.25 X of C screen
Membrane area	≈ 1.25 X of C screen

Table 3: comparaison de performances promoteur de turbulence D Versus C

Conclusions

La haute concentration de protéine par TFF UF est un défi. D'un point de vue opérationnel avec l'augmentation de concentration de protéine, l'augmentation de viscosité et la résistance de module oblige l'opérateur à trouver un compromis entre la chute de pression (la résistance de module) et le flux à la concentration finale.

Le choix du dispositif TFF est clé pour un processus efficace et à haute performance. Les nouvelles cassettes Pellicon 3 avec promoteur de turbulence D, accompagné des meilleures conditions d'utilisation, permet d'obtenir des concentrations finales plus élevées avec des flux similaires. L'utilisation de débits d'alimentation raisonnables est cependant un facteur dépendant de la performance finale.

La table 3 présente un résumé des performances des cassettes Pellicon 3 avec promoteur de turbulence D par rapport au promoteur de turbulence C.

Suite aux résultats des expérimentations internes et externes, le promoteur de turbulence D :

- est approprié pour les applications de haute concentration en TFF UF.
- a pu traiter des viscosités 2 à 3 fois plus élevées à des flux supérieurs comparés au promoteur de turbulence C.
- a atteint des concentrations finales de produit de +4 à +25 % comparées au promoteur de turbulence C.
- a montré une réduction de 0 à 24 % du transfert de coefficient de masse comparé au promoteur de turbulence C.

- a exigé 5 à 25 % de surface membranaire supplémentaire comparé au promoteur de turbulence C pour un processus similaire. L'amélioration est significative par rapport au promoteur de turbulence V qui exige 2 fois plus de surface membranaire.

Glossaire

RMab : Monoclonal Antibody

IgG : Immunoglobuline

UF : Ultrafiltration

TFF : tangential flow filtration

dP : Pressure drop

Bibliography

-F Sengler, J Haas, R Lorenzi : Poster UF/DF process development of high concentration/Viscosity applications, 2015

-TFF Membranes for High MAb Concentration, Géraldine Eschbach and Steve Vermant, 2008

-Ultrafiltration for Bioprocessing book, Herb Lutz, 2015

-Vilker VL, The osmotic pressure of concentrated protein and lipoprotein solutions and its significance to ultrafiltration, 1981



OPTIMIZE YOUR CLEANING PROCESSES

Cleaning processing equipment can be a time- and utility-consuming process. STERIS Life Sciences is the global leader in providing solutions to the most difficult cleaning challenges in regulated industries. Through our Process and Cleaner Evaluation (PACE®) Program, we can optimize the chemistry, temperature, and application method to make your cleaning process as efficient as possible. STERIS Life Sciences also offers an unmatched documentation package to support the implementation of our solutions, and a Technical Support team dedicated to ensuring your cleaning process operates smoothly.

For more information on how to optimize your cleaning process, please contact us at

www.sterislifesciences.com

Science & Solutions for Life

Démarrage initial d'une salle propre et redémarrage après un évènement majeur.

Par Jim POLARINE & Beth KROEGER - STERIS

La maîtrise environnementale de zones classées au sein de salles propres est assurée par des systèmes de maîtrise de l'humidité, de la température de l'air, du renouvellement et de la filtration de l'air, par le maintien de différentiels de pression et par quelques bonnes pratiques tel le nettoyage et la désinfection des salles, les restrictions d'accès et la mise en œuvre de flux appropriés. Lorsqu'un de ces systèmes ou de ces pratiques faillit, il s'agit alors d'un "Evènement majeur" qui peut potentiellement impacter le statut des Zones à Atmosphère Contrôlée (ZAC).



La réponse à ces défaillances indique à quel point les systèmes en place sont assez robustes pour corriger ces événements et sont fréquemment un sujet d'intérêt pour les agences réglementaires puisqu'ils indiquent comment ces systèmes ou comment le management réagit en cas de défaillance. Comprendre où ces événements peuvent survenir et mettre en œuvre un plan préventif ainsi que des actions correctives permet, autant que faire se peut, de minimiser l'impact de ces événements sur l'environnement, sur les procédés et sur les programmes de production.

Il est important que les responsables de la qualité environnementale comprennent comment ces ZAC sont gardées sous contrôle. Les Centrales de Traitement d'Air (CTA) sont l'élément de maîtrise principal de la qualité environnementale des salles propres et sont un des éléments des systèmes de traitement d'air (HVAC) pour maîtriser l'empoussièrement, la température et l'humidité ainsi que les débits d'air nécessaires au renouvellement de l'air, recyclé et/ou neuf, dans les salles propres. Les CTA forcent l'air au travers de filtres à Haute Efficacité pour les Particules de l'Air (HEPA) afin de maîtriser le niveau de particules viables et non viables dans les salles propres. L'air filtré sur HEPA doit arriver à une vitesse suffisante pour balayer les particules en dehors des zones où des activités aseptiques sont réalisées ainsi que pour maintenir un flux unidirectionnel dans les zones critiques durant ces opérations.

Application Technique

- Dip mop head into front bucket (bucket #1), let excess liquid drain off or wring. Apply to the surface.
- When mop head appears to be dragging on the surface, dip into rinse bucket (bucket #2), then wring out waste into bucket #3.
- Repeat.
- Change out the use dilutions every 55.7 m² in a Grade A/B area and 92.9 m² in a C or D area.
- Mop top to bottom and back to front.
- Unidirectional application.
- Overlap application by 20%.

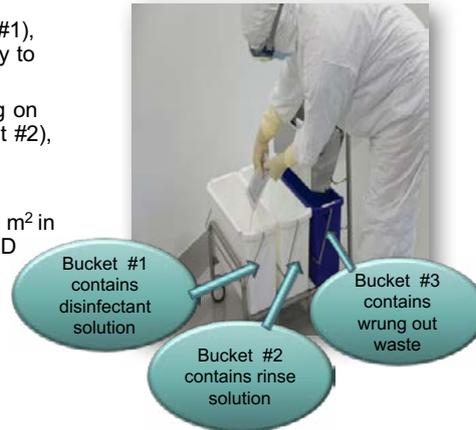


Figure 1 : Technique de désinfection

Quand les salles propres sont opérationnelles, les CTA peuvent occasionnellement cesser de fonctionner du fait d'une panne mécanique, d'une coupure d'énergie ou peuvent être arrêtées intentionnellement pour maintenance préventive, suivi métrologique ou travaux. Quand ces arrêts ont lieu, des procédures doivent être en place pour remettre ces salles propres sous contrôle. Les événements les plus probables, en dehors des arrêts planifiés pour maintenance ou qualification, sont les coupures d'énergie, les inversions de pression et une humidité excessive. Les causes les plus probables sont résumées dans le tableau 1.

Les coupures d'énergie peuvent impacter le bon fonctionnement des CTA. Les variations de pression sont essentiellement causées par des erreurs humaines ou des défaillances mécaniques. Des conditions d'humidité excessives sont typiquement dues à des erreurs mécaniques, de procédé ou humaines.

ainsi que des critères d'acceptation autour de ces événements de telle sorte que lorsque l'un d'eux se produit, des réponses alternatives déjà pensées et préalablement vérifiées sont disponibles.

Quand les CTA s'arrêtent, ou que l'environnement des salles propres est perturbé pour quelque raison que ce soit, la reprise des activités peut justifier une désinfection renforcée, un accès restreint et un suivi environnemental renforcé, avec pour conséquence une perte de temps de production et une augmentation des coûts. Un arrêt de CTA ne peut durer que quelques minutes mais justifie ensuite du temps pour redémarrer, du temps pour réaliser les travaux de maintenance, du temps pour désinfecter les zones concernées et du temps pour réaliser un suivi environnemental renforcé.

Le délai global de reprise des activités pour un arrêt programmé peut atteindre au maximum une douzaine d'heures par arrêt et ce délai peut être encore plus long pour des arrêts imprévus. ⁽¹⁾

Centrale de Traitement de l'Air	<ul style="list-style-type: none"> • Coupure de courant • Arrêt planifié pour maintenance • Problème des grilles de réglage • Dérive de température • Dérive d'humidité
Variation des différentiels de pression	<ul style="list-style-type: none"> • Erreur humaine – portes ouvertes • Défaut mécanique
Conditions humides	<ul style="list-style-type: none"> • Défaut mécanique des CTA • Défaut mécanique des équipements de fabrication • Défaut des systèmes d'extinction des incendies • Déversement accidentel • Erreur humaine
Inversion de flux	<ul style="list-style-type: none"> • Equipement • Personnel • Matières premières
Arrêts planifiés	<ul style="list-style-type: none"> • Travaux • Suivi métrologique • Maintenance préventive • Mise en œuvre de CAPA
Général	<ul style="list-style-type: none"> • Entrée de personnel avec un habillement non approprié • Événement climatique provoquant des coupures d'énergie • Niveau d'alerte ou d'action dépassé

Tableau 1

Beaucoup de sites possèdent des procédures décrivant les opérations quotidiennes mais n'ont pas de procédure décrivant les conduites à tenir en cas de situation de catastrophe ou d'évènement rare. La reprise des activités suite à de tels événements doit être définie dans la procédure de désinfection des installations afin d'apporter une réponse de routine à un événement qui ne l'est pas. Il est également précieux de prévoir des procédures décrivant les consignes à suivre lorsque ces événements surviennent en dehors des périodes de production. Les procédures doivent définir les causes les plus probables de dérive

Quand l'environnement est perturbé, quelles qu'en soient les raisons, les actions immédiates doivent inclure :

- S'il s'agit d'un procédé en phase ouverte, suspendre les opérations dès que cela est possible. Tous les produits en cours de traitement doivent faire l'objet d'une étude par la qualité, une analyse de risque formelle ou une investigation doit être réalisée pour déterminer l'impact sur le procédé ou les produits et préciser la conclusion finale quant au devenir des produits.
- Isoler la zone concernée en affichant qu'elle n'est pas utilisable.
- Information du personnel concerné : management, assurance de la qualité, contrôle qualité microbiologique, service support de désinfection, services techniques...
- Limiter le personnel travaillant dans la zone. Si l'accès est nécessaire alors changer les sur-chaussures en quittant la zone pour éviter de contaminer les zones adjacentes.
- Nettoyer ou couvrir les équipements ou le matériel lorsqu'ils sont transportés en dehors de la ZAC.
- Nettoyer la zone concernée par l'évènement tout d'abord en retirant les macro déchets ou les écoulements sur le sol avec un aspirateur doté d'un filtre HEPA ou avec n'importe quel autre moyen approprié tels que lingettes, éponges ou raclette, si applicable.
- Procéder à trois désinfections consécutives de la ZAC.
- Suivi environnemental à la fois des particules viables et non viables.
- Remise en production de la zone.

Aseptic Viable Particulate Surface Sampling Results – post Triple-clean (ISO 8, 554 ft ² room)			
Sample	Action limits	Pre Triple clean	Post Triple clean
Rodac	2 cfu/plate	3 cfu/plate	< 1 cfu/plate
Rodac	2 cfu/plate	31 cfu/plate	< 1 cfu/plate
Rodac	2 cfu/plate	3 cfu/plate	< 1 cfu/plate

Figure2 : Triple cleaning results

Est-ce qu'une intervention est toujours nécessaire ?

Pas toujours. Les arrêts de CTA et les dérives des différentiels de pression doivent avoir des procédures en place pour éviter des investigations non nécessaires lorsque ces événements se produisent. Une brève coupure d'énergie peut ne justifier qu'une action limitée telle qu'une seule étape de désinfection avant d'autoriser le retour aux opérations de production. Les sites doivent déterminer pendant combien de temps les portes peuvent rester ouvertes avant que les pressions soient trop impactées. Les sites doivent également préciser pendant combien de temps une dérive de pression est tolérée en dehors de la plage établie, combien de temps un arrêt de CTA est acceptable sans justifier une analyse d'impact produit, prévoir une désinfection poussée et un suivi environnemental renforcé. La décision de reprendre les activités de production sans action spécifique doit intégrer des conditions telles que l'absence de circulation dans la zone (ou définir ce qui est acceptable en termes de nombre de personnes ou de déplacement), si les portes doivent rester fermées, pas de présence de produit en phase ouverte et la durée maximale de dérive de pression ou d'arrêt des CTA ou la durée de renouvellement d'air avant la reprise des activités de production. La plupart des sites doivent pouvoir permettre un arrêt des CTA de une à deux heures sans besoin de nettoyer, de désinfecter ou de procéder à un suivi environnemental renforcé tant que personne ne se trouve dans la zone pendant l'évènement et tant que l'environnement n'est pas compromis par exemple par des portes restées ouvertes. Cette absence d'action devrait être démontrée par une étude environnementale.

Au démarrage d'une nouvelle salle propre, elle doit être qualifiée selon le standard ISO 14644-2, Cleanrooms and associated control environments, Part 2; Specifications for testing and monitoring to prove continued compliance with ISO 14644-1, qui précise les attentes en termes de suivi périodique des salles propres. La plupart des qualifications périodiques doivent avoir lieu tous les douze mois. ⁽²⁾ Le comptage des particules non viables dans l'air pour la classification et les autres tests de qualification des salles propres doivent être réalisés tous les six mois en zones de classe ISO 5 ou plus strictes.

La classification est réalisée une fois l'intégrité et l'efficacité des filtres HEPA vérifiées. Parfois, quelques travaux "propres" sont toujours en cours, ce qui signifie qu'aucun travail invasif n'est réalisé tels que des coupes, des débris sur les surfaces... Si les travaux restants génèrent des particules alors la classification des ZAC doit être levée.

Des dommages sur les filtres ou sur leurs joints durant l'installation ou le démarrage d'une installation représentent un risque. Pour éviter des retards, mieux vaut prévoir l'achat de filtres HEPA supplémentaires au cas où. La plupart des entreprises réalisant les classifications de ZAC offre une formation avant la mise en place des filtres HEPA pour expliquer aux techniciens en charge de ces opérations comment

réduire le risque d'endommager les filtres ou les joints. Une fois que les filtres HEPA sont en place, il est proposé de protéger les reprises d'air dans les salles propres en appliquant dessus un filtre supplémentaire. Cela permet d'éviter à la poussière, à du papier ou à des débris de travaux d'être aspirés dans le système. Ces filtres peuvent tout simplement être scotchés en place.

Il est recommandé de procéder à la classification lorsque le personnel en charge des travaux est toujours sur site afin de corriger toute anomalie détectée lors de la classification. A ce stade, il n'est pas nécessaire que les salles propres soient 100% opérationnelles avec les tenues de ZAC, les désinfections régulières et le démarrage des suivis environnementaux. Cependant, les procédures décrivant les flux, l'habillage, le suivi environnemental doivent être préparées et des tenues qui protègent un minimum doivent être portées à ce stade. Il est acceptable durant ces phases que les tenues soient moins protectrices /protectrices que celles portées pour les activités futures, mais une fois que le système de traitement d'air est opérationnel, le programme de suivi environnemental doit débuter. Une "triple désinfection" poussée peut être réalisée, cependant, et à moins que le programme de nettoyage et de désinfection soit maintenu par la suite, ce n'est pas nécessaire. Une fois l'installation opérationnelle, un nettoyage plus intensif ou la mise en oeuvre de procédures de nettoyage exceptionnelles est recommandé pour amener la ZAC à son niveau fonctionnel.

Les agences réglementaires s'attendent à ce que les sites aient ce type de nettoyage intégré dans leur programme de nettoyage et de désinfection tel que c'est indiqué dans le PDA Technical Report 70, où il est dit que "les sites sont fortement encouragés à se munir de programmes spéciaux de nettoyage et de désinfection après "arrêt" ou après la réalisation de travaux significatifs". ⁽³⁾ Un triple nettoyage dans ce cas consiste à désinfecter une première fois, puis une seconde fois avec une nouvelle préparation de désinfectant dans de nouveaux seaux et un nouvel équipement, puis une troisième désinfection avec un sporicide.

Un nettoyage "9X" peut également consister à la réalisation d'une triple désinfection chaque jour sur trois jours consécutifs. Il y a de nombreuses interprétations de la triple désinfection, il est de fait important de bien détailler le programme de nettoyage et de désinfection du site. Une technique appropriée est proposée (figure 1). Une triple désinfection, selon la définition proposée ci-après par les auteurs a été utilisée durant le démarrage d'une ZAC. Les données environnementales pour les surfaces sont données (figure 2) avant et après désinfection.

L'objectif du nettoyage initial, en vue de la classification, devrait être de prévenir le colmatage des filtres par la présence excessive de particules lorsque le système est en opération et de permettre la classification

....→

What cleaning is required for Certification?

1. Removal of construction debris:
 - Remove debris, corrugate and unnecessary items.
2. Vacuum and then wipe or mop all surfaces:
 - Use approved disinfectants, utensils and assemblies
3. Uncover/expose air returns.
 - At this point in new construction, the air returns may have been covered by the contractors as a precaution

- "Clean" construction work may still be in progress.
- Certify while construction activities are ending with personnel on site to remediate issues, if discovered.
- It's not necessary to have clean-rooms 100% operable with full gowning, routine cleaning and Environmental Monitoring implemented.
- A triple-clean may be performed, however, it's not necessary for Certification. The goal should be to remove particulates in order not to obstruct the filters when the system is in operation.

Figure3 : Nettoyage nécessaire pour la classification d'un nouveau bâtiment

du système, cette dernière confirmant l'empoussièrement de l'air de la salle propre, pas nécessairement la contamination microbiologique. Des travaux supplémentaires salissants peuvent se justifier s'il y a des problèmes au niveau de l'intégrité ou de la performance du système, de fait, un nettoyage poussé formellement procéduré dépendant d'un protocole et une maintenance de la salle propre pourraient être requis. Un nettoyage consistant au retrait des débris de travaux, des morceaux de carton et de tout ce qui n'est pas nécessaire suivi d'une aspiration et d'un essuyage humide de toutes les surfaces, avec des désinfectants approuvés, des ustensiles et des seaux, devrait être suffisant. Un résumé est proposé en figure 3.

Pour plus d'information, il est conseillé de consulter le standard ISO 14644-5, Cleanrooms and associated controlled environments – Part 5: Operations: 2004, Stages of construction-related cleaning program. Une fois le programme de désinfection établi, il est important de suivre les recommandations suivantes pour maintenir convenablement l'environnement durant les opérations de routine.

- ★ Aucune activité de nettoyage ne doit avoir lieu dans une ZAC lorsque des opérations en phase ouverte et/ou des opérations de suivi environnemental sont en cours.
- ★ Des pièces départagées par des lignes au sol, distinguant deux classes dans la même pièce doivent être nettoyées et subir un suivi environnemental selon des attendus propres à la plus stricte des deux classes.
- ★ Ne pas utiliser des solutions et des équipements d'une classe faible pour nettoyer une classe plus stricte.

A minima, les points suivants doivent être pris en compte lors de la qualification et de la classification des ZAC pour être en accord avec le standard ISO14644-2, Cleanrooms and associated controlled environments - Part 2: Specifications for testing and monitoring to prove continued compliance with ISO 14644-1: 2000 :

- Les limites de concentration particulaire, telles qu'utilisées pour la classification des salles propres.
- Les comptages particulaires sont généralement réalisés en opération, mais peuvent également être réalisés "tel que construit" ou au repos^(4,5).
- Les débits d'air ou les vitesses d'air, qui confirment le taux de renouvellement horaire par mesure des vitesses d'air pour déterminer au final les vitesses et les taux de renouvellement moyens des ZAC. ^(4,5)
- Pressions différentielles. ^(4,5)

Les tests suivants sont conseillés pour s'assurer que les filtres HEPA se comportent tel que prévu :

- Tests d'intégrité et d'efficacité des filtres HEPA utilisant des aérosols de particules de 0,3 µm de DiOctylPhthalate (DOP) polydispersé ou de Poly Alpha Olefin (PAO). ^(4,5)
- Qualification des flux d'air laminaire ou des Postes de Sécurité Microbiologique, si nécessaire. ^(4,5)
- Test de visualisation des écoulements d'air ou "tests de fumée" comme élément de validation. ^(4,5)

Il y a une différence majeure entre un test de fuite et un test d'efficacité de filtration. Un test de fuite est régulièrement planifié pour détecter des fuites au niveau du média, au niveau du support ou au niveau du joint. Les filtres HEPA sont testés par aérosol de gouttelettes dont la taille moyenne des particules est inférieure à 1 µm mais supérieure à 0,3 µm. L'aérosol est introduit en amont du filtre et le filtre est scanné sur sa face avale à une distance approximative de 2,5 à 5 cm. La fuite avale étant appréciée par le pourcentage du challenge amont, toute lecture équivalente à 0,01% est considérée comme représentative d'une fuite significative. Un test d'efficacité est un test général utilisé pour s'assurer de la catégorie du filtre. Un filtre HEPA a une efficacité minimale de 99,97% de rétention des particules de diamètre supérieur à 0,3 µm ⁽⁶⁾. L'efficacité du filtre augmentera lorsque le filtre accumulera des particules et sera le moins efficace lorsqu'il sera neuf ou lorsqu'il présentera une fuite.

Différentiels de pression

En plus de pousser l'air au travers des filtres HEPA pour réduire la contamination particulaire de l'air pour satisfaire la classification de la ZAC, le système doit également pouvoir être capable de maintenir une pression différentielle suffisante entre les différentes ZAC de classifications différentes. Selon les BPF en cours, il doit y avoir des séparations adaptées entre les différentes opérations et les ZAC. Ceci est permis par le maintien de différentiels de pression entre les différentes zones classées d'une ZAC. En fabrication aseptique, l'idée est de maintenir une cascade de pression afin de protéger le cœur des activités aseptiques, qui a la classe la plus stricte vis-à-vis des classes adjacentes, moins critiques, en maintenant un différentiel de pression de 10-15 Pascals d'une part entre les zones de classification différentes et d'autre part avec les zones non classées ⁽⁷⁾. Le différentiel de pression doit être suffisant pour que le flux d'air éloigne les particules et les contaminants depuis la zone la plus critique, pour que ces derniers ne circulent pas à proximité des portes, sous les portes ou au niveau des portes lorsqu'elles sont ouvertes sur une classe A. Un différentiel

→→

de pression de X 5 Pascals (0,02 InWC) est recommandé entre deux zones adjacentes de même classification si l'une d'entre elles nécessite un degré de propreté supérieur⁽⁸⁾. L'image en figure 4 représente une zone de fabrication aseptique avec un flux d'air laminaire ISO 5 dans une pièce en ISO 7 utilisée pour des opérations de répartition aseptique. La salle de répartition en ISO 7 est adjacente à un couloir en ISO 8. Les zones adjacentes au couloir sont également en ISO 8 et sont considérées comme des zones de transit. Les zones de transit sont conçues comme des sas pour les équipements, le personnel, et les produits et sont typiquement utilisées pour l'habillage et pour l'entrée des ustensiles de désinfection. Pour maintenir les différentiels de pression tel que prévus dans les guides, la salle de répartition était réglée à une pression de X 30 Pascals 0.12 InWC. La pression dans le couloir adjacent était réduite par rapport à la zone de répartition à X 18 Pascals 0.07 InWC afin de maintenir un différentiel de pression de X 12,5 Pascals 0.05 InWC entre les différentes zones de classifications différentes. La pression dans les zones de transfert (sas de désinfection, sas matériel, sas personnel) était réduite de X 5 Pascals 0.02 InWC supplémentaires pour une pression finale de X 12,5 Pascals 0.05 InWC pour éviter à un air plus empoussiéré venant d'une zone non classée de se mélanger dans le couloir avec de l'air plus propre en classe ISO 8, tout en restant en accord avec les attentes des BPF.

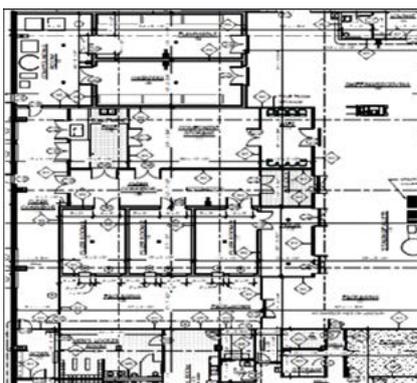


Figure 4 : Exemple de pressions différentielles dans des zones de production aseptique

La figure 4 ci-dessus décrit une situation idéale de pression dans les pièces. Comme beaucoup de choses, plus ne signifie pas toujours mieux. Augmenter la pression des pièces au-delà de ce qui est décrit n'est pas recommandé. Des différentiels de pression trop élevés se traduisent par un niveau sonore extrêmement élevé et inconfortable et qui peut rendre difficile l'ouverture ou la fermeture des portes.

Quand les pressions sont réglées aux niveaux recommandés, les salles peuvent perdre leur pression du fait d'une anomalie mécanique. La pression est alors en dehors des limites avec éventuellement une inversion de pression, la plupart du temps due à des portes mal fermées ou des portes maintenues volontairement ouvertes pour permettre le passage d'un équipement ou faciliter des communications. Selon le Guide FDA, Sterile Drug Products Produced by Aseptic Manufacturing, le temps pendant lequel une porte peut rester ouverte doit être strictement maîtrisé.

Ce Guide va jusqu'à dire que les alarmes des différentiels de pression doivent être documentées et les déviations avec des valeurs hors limites, qui incluent des délais d'alarme hors spécifications, doivent être investiguées⁽⁹⁾. Il est important d'établir des délais d'alarme ou sinon

il pourrait y avoir un nombre excessif d'évènements non critiques, qui ne justifieraient pas une investigation complète. Cependant, ce peut être une bonne idée d'analyser ce type d'information et de voir si des actions correctives doivent être entreprises.

Comme pour les arrêts de CTA, les sites doivent déterminer combien de temps une porte peut rester ouverte sans impact sur les pressions. Faute de meilleur vocabulaire, on parle de politique de "fermeture des portes". En plus d'établir une limite de temps pendant lequel les portes peuvent rester ouvertes, il est également suggéré d'établir une limite de temps pendant laquelle les différentiels de pression peuvent rester en dehors des limites établies sans que cela justifie une analyse d'impact sur le produit. Ne pas avoir ces deux limites de temps pourrait se solder par une augmentation significative du nombre d'investigations dues à des écarts de quelques secondes. Cela aurait pour conséquence une charge de travail considérable pour la ou les personne(s) chargée(s) d'écrire et de traiter ces écarts.

Si le site suit les pressions des pièces avec des manomètres type "Magnehelic", il est bon de s'assurer que le manomètre se trouve dans un endroit accessible aux opérateurs pour leur éviter de devoir sortir de la zone ou d'utiliser une échelle pour lire ce manomètre. Enfin, mieux vaut éviter d'établir des limites trop serrées avec des indicateurs non digitaux. Il est tout simplement impossible de faire des lectures trop fines avec un "Magnehelic" du fait du format d'affichage.

Température et humidité

La maîtrise de la température et de l'humidité lors des opérations de production est requise pour s'assurer de la stabilité des conditions opératoires mais aussi pour le confort du personnel, la prévention de l'électricité statique et la maîtrise microbiologique.

Normalement la température devrait être maintenue à 20° - 22°C et l'humidité relative à 30 - 60%⁽¹⁶⁾, avec des niveaux d'humidité relative pouvant aller jusqu'à 65% dans certains Guides⁽¹⁰⁾. Bien qu'une température de 20° - 22°C soit recommandée, une température de 16° - 20°C est typique dans les zones où une tenue de travail aseptique complètement couvrante est requise, puisque les couches multiples de la tenue ajoutent un stress supplémentaire aux opérateurs. Une tenue aseptique peut inclure un masque pour les yeux, un masque pour le nez et la bouche, une cagoule, une combinaison, des sur-bottes, des manches stériles et plusieurs paires de gants lors des interventions aseptiques.

Améliorer le confort des opérateurs, en gardant la température de la pièce acceptable lorsqu'ils sont habillés, permet d'améliorer la probabilité de bien respecter la procédure d'habillage ainsi que d'éviter aux opérateurs de transpirer ou de grelotter avec pour conséquence qu'ils disséminent plus de particules. Les manches restent dans les gants, les masques ou les lunettes de sécurité ne font pas de buée, les masques faciaux restent en place et les fermetures Éclair/boutons restent attachées.

Quand une déviation de température ou d'humidité a lieu, des procédures doivent être en place pour les traiter, comme c'est le cas pour les différentiels de pression et pour les défauts de CTA. Il est possible de tolérer quelques brefs écarts qui peuvent survenir du fait d'une coupure d'énergie ou d'un arrêt d'équipement. Si possible, prévoir un délai pendant lequel un écart est momentanément toléré avant que des actions soient entreprises. La température peut ne pas avoir les mêmes conséquences sur l'environnement que des écarts d'humidité.

→

La température peut impacter les produits ou les matières premières, cependant, des écarts d'humidité peuvent entraîner une condensation excessive sur les sols, les murs et les plafonds en particulier quand ils s'accompagnent d'augmentations de température. Si cela a lieu, il est impératif de considérer qu'il s'agit d'un évènement majeur et que la ZAC doit être désinfectée en conséquence. L'apparition d'humidité offre aux microorganismes le milieu dont ils ont besoin et crée une situation à risque pour l'environnement en termes de dépassements de niveaux d'alerte et d'action.

Les réponses aux situations d'évènements majeurs doivent être détaillées dans les procédures de nettoyage et de désinfection des locaux. Une action n'est pas toujours nécessaire, à condition qu'il y ait des limites d'acceptation validées et des procédures relatives aux arrêts des CTA et des écarts de différentiels de pression. Quand un évènement justifiant une action a lieu, les salles doivent être isolées avec restriction d'accès du personnel et des précautions d'habillement supplémentaires pour éviter de contaminer les zones adjacentes. Les ZAC doivent faire l'objet d'une triple désinfection après la survenue d'un évènement majeur et faire l'objet d'un suivi environnemental avant la reprise des activités. Les nouvelles salles propres doivent répondre aux exigences du standard ISO 14644-2, cependant, le nettoyage suite à des travaux concerne davantage le retrait des particules en vue de la classification plutôt que la maîtrise microbiologique. La triple désinfection avant la reprise des activités aseptiques est nécessaire ainsi que le suivi environnemental et la prise de décision par la qualité sur la base des résultats microbiologiques.



Références

1. Anderson C. and Lloyd B. (2014) Evaluation of Controlled Manufacturing Environments following an Air Handling Unit Shutdown. *Pharmaceutical Engineering*, 34 (1).
2. International Standard (ISO) 14644-2, Cleanrooms and associated controlled environments - Part 2: Specifications for testing and monitoring to prove continued compliance with ISO 14644-1:2000.
3. PDA Technical Report 70, Fundamentals of Cleaning and Disinfection Programs for Aseptic Manufacturing Facilities (October, 2015)
4. International Standard (ISO) 14644-2, Cleanrooms and associated controlled environments, Part 2: Specifications for testing and monitoring to prove continued compliance with ISO 14644-1. (2000).
5. International Standard (ISO) 14644-3, Cleanrooms and associated controlled environments, Part 3: Test methods. (2005).
6. FDA Guidance for Industry, Sterile Drug Products Produced by Aseptic Manufacturing –Current Good Manufacturing Practice. Sep. 2004. p 9.
7. FDA Guidance for Industry, Sterile Drug Products Produced by Aseptic Manufacturing –Current Good Manufacturing Practice. Sep. 2004. p 7.
8. Schneider, R.K. (2012) Why do Cleanrooms Fail to Meet Owners Expectations; Controlled Environments. April 2012.
9. FDA Guidance for Industry, Sterile Drug Products Produced by Aseptic Manufacturing –Current Good Manufacturing Practice. Sep. 2004. p 7.
10. International Standard (ISO) 14644-4, Cleanrooms and associated control environments, Part 4; Design, construction and start-up: 2001. p 32.



CATALOGUE 2017 FORMATIONS A3P



Maîtrise de la contamination



Qualification



Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)



Systemes informatisés



Process



Dans les 5 domaines spécifiques au "Propre et Stérile",
A3P Formations vous proposent des Sessions toute l'année,
avec des formateurs - experts reconnus dans chacun de leur domaine !

Tout le catalogue & les informations sur www.a3p.org



sartorius stedim
biotech

Connect Upstream

=

Sartorius Stedim Biotech

Integrated Upstream Platform – From Cell Line to Manufacturing

Sartorius Stedim Biotech has come up with the first fully integrated upstream platform: It connects a top-performing expression system with outstanding equipment and process control for the rapid development and scale-up of robust, high-titer commercial manufacturing processes. www.connect-upstream.com



Speed to Clinic

Increased Titers

Quality by Design

Robust Production

POUR LA QUALITÉ DE VOS ANALYSES NOUS INVESTISSONS

NOUVEAU LABORATOIRE ET TESTS PERFORMANTS

BPF & INSPECTÉ PAR LA FDA



SGS Life Science Services est reconnu pour son expérience analytique dans le développement, le transfert et la validation de méthodes ainsi que le contrôle de la qualité des médicaments et de ses matières premières.

D'une surface totale de 2 100 m², situé à proximité immédiate des principaux hubs logistiques, notre nouveau laboratoire BPF situé à Villeneuve-la-Garenne (92) a pour objectif de réduire le délai de traitement analytique des échantillons grâce à une efficacité technologique et opérationnelle accrue, mais aussi de soutenir scientifiquement ses clients dans la production et le développement des produits biologiques. Avec un réseau international de 20 laboratoires de contrôle qualité, de bioanalyse, de sécurité virale et de caractérisation cellulaire situé dans 11 pays, SGS, votre partenaire Santé-Qualité, vous propose des solutions performantes personnalisées.

Pour plus d'informations : 01 41 06 95 85 - fr.pharmaqc2@sgs.com - www.sgsgroup.fr/lifescience

SGS EST LE LEADER MONDIAL DE L'INSPECTION, DU CONTRÔLE, DE L'ANALYSE ET DE LA CERTIFICATION

WHEN YOU NEED TO BE SURE

SGS