

# La Vague

LE MAGAZINE DE LA PHARMA ET DES BIOTECHS

N° 46 | Juin 2015  
Trimestriel



## Blow Fill Seal

**Congrès International de Biarritz, 17-18-19 novembre 2015**

- **Filtration stérilisante sur BFS - Réglementation et usages pour garantir la stérilité**
- **Cahier Pratique : Maîtrise des gaz à usage pharmaceutique**
- **Propositions du GIC A3P pour la révision de l'Annexe 1**
- **L'importance de la maîtrise du poids des contenants pharmaceutiques faits par BFS**



© ammelog

www.a3p.org

# Sommaire

<b>L'édito</b>   BFS, voilà un acronyme énigmatique! .....	3
<b>Ils ont participé à ce numéro</b>   .....	4
<b>Actualités</b>   .....	5
<b>Billet d'humeur</b>   La Diversité, une force pour notre association ! .....	6
<b>Stéridico</b>   DBS comme ... ..	7
<b>Nouveauté</b>   Création d'un nouveau GIC A3P Réglementaire .....	9
<b>Évènement A3P</b>   Particules - 1 <sup>er</sup> juillet à Lyon .....	10
<b>Technologie/Process</b>   Filtration stérilisante sur BFS - Réglementation et usages pour garantir la stérilité .....	11
<b>Technologie/Process</b>   Vaccines and other biological pharmaceuticals aseptic packing utilizing Blow/Fill/Seal technology .....	15
<b>Cahier Pratique</b>   Maitrise des gaz à usage pharmaceutique .....	21
<b>Technologie/Process</b>   L'importance de la maîtrise du poids des contenants pharmaceutiques faits par BFS .....	27
<b>Technologie/Process</b>   Single best way to deliver .....	31
<b>Réglementaire</b>   Propositions du GIC A3P pour la révision de l'Annexe 1 .....	33
<b>Management</b>   «Partage d'expérience et de petits trucs...» / épisode3 .....	36
<b>Agenda</b>   .....	39

**La Vague**  
 Revue trimestrielle et gratuite, de liaison des adhérents de l'Association A3P.

A3P Association  
 30, rue Pré Gaudry- 69007 Lyon  
 Tél. 04 37 28 30 40  
 E-mail : a3p@a3p.asso.fr

- Directeur de la Publication : Didier MEYER, Vice-Président A3P  
 E-mail : dgastomeyer@gmail.com
- Rédactrice en Chef : Monique DECRULLE  
 E-mail : m.decrulle@wanadoo.fr
- Membres du Comité de rédaction : G. ECOTIERE, F. MOREL, J. NAVELLOU, E. PETAT
- Coordinateur technique : Frédéric ESTASSY  
 E-mail : festassy@a3pservices.com
- Graphisme : A3P Services  
 E-mail : storgue@a3pservices.com

• Imprimeur / Routeur : 2PRINT - 42000 Saint-Étienne

• ASSOCIATION RÉGIE PAR LA LOI DE 1901.  
 DÉPÔT LEGAL : Janvier 2015  
 ISSN 1298-0471  
 N° de siret 388 277 923 000 40

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

## Associates of Cape Cod, Int'l.

*Le chef de file dans la détection des endotoxines et du glucane.*



Nous sommes la première entreprise autorisée par la FDA à fabriquer du lysat d'améboocytes de limule (LAL) devant servir à un test de contrôle qualité des endotoxines. Nos réactifs et nos instruments sont utilisés dans les industries pharmaceutiques, des dispositifs médicaux et de biotechnologie pour le contrôle qualité et la mise sur le marché des produits. Dans plus de 80 pays, nous offrons à nos clients des instruments pour tester les endotoxines selon des méthodes conformes au test des endotoxines bactériennes (BET) de l'USP.



**Associates of Cape Cod, International**

Deacon Park, Moorgate Road, Knowsley, Liverpool L33 7RX, Royaume-Uni  
 (44) 151.547.7444 • INFO@ACCIUK.CO.UK • WWW.ACIIUK.CO.UK



L'édito

# BFS ! voilà un acronyme énigmatique.

Le séducteur envisagera une **B**elle **F**emme **S**eule, voire une **B**londe **F**lamboyante et **S**exy ;  
 Le dominateur une **B**runette **F**idèle et **S**oumise,  
 Le gourmand une **B**anane **F**ondante et **S**uave,  
 L'enfant un **B**onbon **F**ruité et **S**ucré,  
 L'explorateur un **B**onobo **F**antasque et **S**imiesque,  
 Le cycliste une **B**icyclette **F**iable et **S**ûre  
 Et pour le chasseur pas d'hésitation, il rêvera d'une **B**écasse **F**arouche et **S**ecrète.



Jean-Marc Libersa  
 Fareva  
 jmllibersa.excelvision@fareva.com

Malheureusement, nous ne sommes que des industriels de la pharmacie et ce sigle n'évoque pour nous que notre métier mais, en cherchant un peu plus loin que le sens premier de **BFS**, ces trois lettres peuvent se révéler plus riches que nous ne pouvions le penser de prime abord.



Au début, bien que l'équipement soit là pour répondre à notre **B**esoin de **F**aire du **S**térile, nous avions une machine **B**ruyante **F**umante et **S**alissante ayant parfois un destin tragique si on négligeait de surveiller le couteau chauffant : elle pouvait **B**rûler **F**acilement et **S**ouvent.

A cette époque, la maintenance se définissait parfois comme **B**idouille, **F**icelle et **S**erflex et le technicien chargé de s'en occuper était inévitablement **B**ien **F**uté et un peu **S**orcier.

La salle où installer la machine faisait l'objet de **B**atailles de **F**ins **S**pécialistes.

Les machines rotatives n'existaient pas encore et les alternatives étaient considérées comme **B**ranlantes, **F**rémissantes et **S**autillantes.

Les paraisons\* étaient grosses consommatrices de matière plastique et la **'BioFriendly Solution'** était dans les limbes.

En conclusion, la **B**écane était **F**antasque et **S**pasmodique.

Maintenant, en Europe avec notre **B**on **F**ournisseur **S**olitaire ces temps sont révolus. Les rotatives ont des paraisons réduites, les pannes et les soucis sont oubliés, si nous osions nous pourrions qualifier le procédé de **B**io, il est en tous cas très **F**iable et réellement **S**térile.

Le **B**ilan **F**inal est-il pour autant **S**atisfaisant, avons-nous une machine **B**elle **F**acile et **S**ereine, un **B**ijou **F**ort **S**écurisant, un **B**olide **F**ast and **S**ecure ?

J'espère qu'après lecture vous trouverez une bonne partie des réponses dans ce numéro.

Le Littérateur Jovial et Malin  
 et accessoirement Jean-Marc Libersa,  
 Directeur Qualité Corporate Fareva

\*En extrusion-soufflage, une paraison désigne le tube en plastique extrudé gonflé par l'air stérile qui passera ensuite dans le moule pour lui donner la forme du flacon désiré.

## Ils ont participé à ce numéro

### Christophe BENOIT, rédacteur en chef invité du numéro spécial "BFS"



Area Manager chez rommelag Buchs Suisse, il assure la relation technico-commercial auprès des clients utilisateurs de machines BFS-bottelpack. Il gère en direct le marché français en forte croissance ainsi que l'export tel que l'Algérie, le Maroc, la Mauritanie et la Tunisie. Il a rejoint rommelag Suisse en 2005.

### Technologie / Process

p.11

**Jean JAILLOT** Fort d'une expérience de plus de 25 ans dans l'industrie pharmaceutique, je suis Responsable Design Qualité du projet de création d'une nouvelle unité de production de liquides stériles ophtalmiques par procédé BFS au sein du Laboratoire Excelvision d'Annonay (appartenant au groupe Fareva). Je garantis le respect des exigences qualité BPF des locaux, équipements, utilités et procédés de ce projet. Pharmacien option industrie (Université de Lyon) de formation, j'ai eu en charge le développement galénique et industriel des produits pharmaceutiques ophtalmiques jusqu'au dépôt des dossiers d'a.m.m.. J'ai ensuite dirigé la production et le conditionnement du site avant de rejoindre et diriger la qualification puis l'Assurance Qualité Système



### L'édito

p.3

**Jean-Marc LIBERSA** Directeur Qualité de la Division Pharmaceutique et API de Fareva, il assure la responsabilité qualité de l'ensemble des sites européens et US. Le développement du système qualité corporate du Groupe et la garantie de son implantation dans toutes ses filiales dans le cadre d'une politique de croissance externe, sont ses principales missions. Il travaille sur différents sites en France et en Suisse comme Directeur Qualité et Pharmacien responsable, et a rejoint Fareva en 2002 via la 1<sup>ère</sup> acquisition de Fareva dans la Pharmacie.



### Technologie / Process

p.27

**Guillaume GENTY** Après des études de génie Biologique à l'INA-PG et à l'université Paris VI Orsay, Guillaume GENTY a successivement exercé ses fonctions dans le domaine de la fermentation en R&D puis à l'échelle industrielle mais aussi en laboratoire d'analyse et en tant que responsable d'une unité de stérilisation. Travaillant au sein de STERIGENE depuis plus d'une dizaine d'années, ses expériences de chef de projet lui ont permis de maîtriser les exigences des projets pharmaceutiques (stérilisation, traitement stockage et distribution PW / WFI, lavage, inspection, remplissage...). Directeur de l'agence lyonnaise de STERIGENE implantée à Chaponost depuis 4 ans, il participe aux travaux de la commission AFNOR S95 sur la stérilisation.



### Technologie / Process

p.31

**Eric CHESNEL** Après avoir occupé différentes positions commerciales chez J&J et E. Leclerc, j'ai rejoint le secteur de la sous traitance pharmaceutique en 2000. J'ai exercé en tant Business développement au sein de Catalent et de Famar, avant de rejoindre le Groupe Unither en juillet 2006 en tant que Directeur Commercial. A ce jour, mon champ de responsabilités au sein du Groupe Unither couvre les activités commerciales et Business Développement en Europe, en Amérique du Nord et du Sud, le centre R&D basé à Bordeaux, la communication et les études de marchés.



### Cahier Pratique

p.21

**PAUL BEYOU** est Docteur en pharmacie industrielle et a exercé de nombreux mandats de pharmacien responsable dans l'industrie pharmaceutique. Il a démarré sa carrière dans le monde du façonnage et a exercé ensuite de nombreuses responsabilités, notamment réglementaires, au sein du groupe AIR LIQUIDE (division santé). Après une expérience dans la supply chain, il a ensuite rejoint le groupe international SGS où il dirige depuis Mars 2012 l'activité France Life Science.



### Le billet d'humeur

p.4

**Pierre ANDRE** Professionnel de plus de 20 ans d'expérience dans les domaines de la santé (Pharmaceutiques, cosmétiques, dispositifs médicaux, compléments alimentaires), il assure avec des rôles locaux et globaux en assurance qualité opérationnelle, systèmes qualité, affaires réglementaires et compliance au sein de laboratoires pharmaceutiques internationaux et de grands groupes de sous-traitance pharmaceutique



# Actualités A3P

À suivre ...



## A3P TREMPLIN

Dans le cadre de l'opération Tremplin et de la possibilité de signatures de contrats avec les universités et écoles d'ingénieur Biotechnologique, un nouveau partenariat va être signé avec l'ENSTBB de Bordeaux et sa directrice Mme Liudet. Il portera sur l'invitation d'étudiants au Congrès A3P de Biarritz et la proposition de mise en place de présentation technique à l'école sur différents sujets tels que : la lyophilisation, le traitement de l'eau, le réglementaire .... Après Bordeaux, Chatenay, Nantes, Clermont-Ferrand, Tours et Lyon, le programme A3P Tremplin se poursuit.



## FOCUS



### Technologie Barrières

#### TECHNOLOGIES BARRIÈRES, une première !

Deux jours bien remplis avec pour sujets abordés : définition et principes de base des isolateurs et RABS pour éviter le risque de la contamination microbologique, différence entre leurs fonctionnements; systèmes de transfert statique, dynamique et rapide dans les protections personnel/produit; nettoyage et bio-décontamination, quelles souches et supports utiliser; gants et environnement, quand faire quels contrôles; propositions du GIC A3P sur l'annexe 1 et visites de sites. Merci à vous tous, congressistes et exposants et rendez-vous en 2017 pour la 2<sup>nd</sup>e édition. Pour en savoir plus sur toutes les conférences : [www.a3p.org](http://www.a3p.org) rubrique Data Base.



**Satisfaction**

3,0 /4\*

★★★★☆

3/4 des personnes sont satisfaites à très satisfaites

«Très bons échanges d'expérience entre les visiteurs et l'animateur sur un site impressionnant.»

«Très bon niveau des conférences, avec des intervenants compétents et centrés sur la problématique»

«Excellente organisation d'ensemble et bonne opportunité pour les échanges»



\* Enquête de satisfaction réalisée entre 23 mars et 10 avril sur 62 répondants / Reproduction interdite - A3P Services - Siren 421 884 271

# Billet d'Humeur

## La Diversité, une force pour notre Association !



Pierre André  
Famar  
p.andre@fr.famar.gr

Il convient de défendre la diversité des cultures comme une richesse indépassable, dans le contexte actuel de leur affaiblissement...

Le dialogue des cultures est largement perçu comme la clé des richesses de la diversité culturelle dans la vie courante. Il peut aussi être perçu comme une médecine préventive des conflits intercommunautaires ou comme la réponse politique aux craintes qu'inspire la diversité culturelle, à la constitution de stéréotypes, au racisme et à la discrimination.

Il ne doit cependant pas être vu comme le moyen de remettre par principe en cause la culture la plus largement partagée par la population d'un pays, le nôtre, qui a la chance d'être, comme d'autres, doté d'une culture ancienne, ouverte sur l'extérieur, qui conserve son "génie" propre et qui continue, pour ces raisons, à exercer un attrait fort sur un grand nombre de personnes et de groupes dans le monde.

Dans chaque société, les individus ont jusqu'à un certain degré, des connaissances, des représentations et des valeurs communes. La langue utilisée, la religion pratiquée, les normes et les lois jugées légitimes se trouvent ainsi largement partagées. Mais selon la nature de la société, le partage peut s'avérer très variable d'une personne à l'autre, et concerner des traits culturels très différents.

Cette diversité est un atout dont nous ne pouvons pas nous passer. Notre association A3P doit continuer à s'inscrire comme "animateur" du rapprochement interculturel et dans ces moments de troubles dans le monde, il me semble important de redire que

- **Face à l'ignorance, nous devons promouvoir LA CONNAISSANCE,**
- **Face au fanatisme, nous devons promouvoir LA TOLÉRANCE,**
- **Face à l'isolement, nous devons promouvoir LA SOLIDARITÉ ET LA GÉNÉROSITÉ.**

Pour toutes ces raisons, nous devons soutenir les activités de nos délégations A3P dans leurs diversités et la valeur ajoutée qu'elles apportent.



**Les succès de nos récents évènements A3P à Marrakech les 2 & 3**

**avril, à Charleroi les 5 & 6 mai, à Alger les 6 & 7 mai et à Lausanne les 26 & 27 mai, apportent la preuve (s'il en fallait) que cette Diversité est une réelle chance pour notre association !**

# Stéridico D.B.S. comme



OU ... [épisode2]



Dominique Weill  
DoW.e.l.i pour STERIGENE  
dominique.weill@sterigene.com

**C**hers amis lecteurs, que j'ai la faiblesse de croire intéressés par la rubrique, nous avons principalement mis en relief le terme de Désinfection lors de la première Vague dédiée à cette trilogie des Désinfection – Biodécontamination – Stérilisation

*On notera « biodécontamination », en un mot sans trait d'union selon les règles académiques.*

Nos industries requérant le propre et le stérile cherchent en permanence l'élimination d'éléments indésirables ou contaminants de leurs procédés spécifiques. Ceux-ci peuvent être chimiques, particuliers ou radioactifs et dégradés par des opérations de nettoyage, lavage ou décontamination. Lorsqu'ils sont microbiologiques, inactivés, éliminés ou détruits on évoquera les procédés de désinfection, biodécontamination ou stérilisation.

Les 2 premiers termes diffèrent peu dans leurs définitions normées tant concernant les cibles viables, momentanées ou non, que les objectifs choisis.

**Désinfection** : Elimination, destruction ou inactivation de microorganismes viables sur des objets, surfaces ou produits jusqu'au seuil préalablement déterminé comme approprié pour leurs usages ultérieurs. (ISO 11139 : 2006 déf. 2.29)

**Biodécontamination** : Elimination de la contamination microbiologique ou sa réduction à un niveau acceptable (ISO 13408-6 : 2006 ref 3.1)

*NB (ndla)* : Une seule définition normée étonnamment non reprise en terminologie internationale : dommage parce que la

notion de contamination microbiologique inclut elle des résidus tels que les substances pyrétogènes.

La formulation correcte, à ce jour serait : élimination des contaminants microbiologiques... car vous conviendrez que la suppression d'une contamination ou "opération qui contamine" relève plutôt de l'asepsie et la prévention.

La désinfection reste une opération règlementée de traitements de produits et surfaces dans le secteur médical au sein des établissements de santé tandis que la biodécontamination s'entend intuitivement dans l'industrie, l'ingénierie, les animaleries pour des volumes (air), surfaces et fluides (eau) définis tels que des pièces entières, ZAC, sas, meubles, isolateurs ou RABS.

L'industrie des vaccins et les biotechnologies tendent à fixer l'objectif de biodécontamination comme la "banalisation" du produit pour l'homme et son environnement, sans objectif de stérilité.

Attention toutefois au niveau initial de la biocharge qui avant Désinfection est logiquement compatible avec l'environnement et les humains alors qu'en Biodécontamination, l'industrie analyse ce risque comme majeur si la biocharge est qualifiable de très élevée, non confinée ou hautement pathogène.

Et alors que signifie **Stérilisation** ?

La stérilisation est une opération permettant d'éliminer ou de tuer les microorganismes portés par des milieux inertes contaminés, des produits et articles divers, le résultat de cette opération, non limité à la durée de





La machine de Papin exposée au Musée des Arts et Métiers

l'application, étant un niveau d'assurance de stérilité démontrable et durable tel qu'approprié.

**Coté normatif** selon l'ISO/TS 11139 : v.2015 déf. 2.42, en substitution v.2006: «Procédé validé visant à rendre un produit exempt de microorganismes viables».

**Note** : dans un procédé de stérilisation la nature de l'inactivation microbienne suit une fonction exponentielle. Par conséquent la présence de microorganismes viables sur tout type d'article individuel peut être exprimée en terme de probabilité **qui peut être réduite à un niveau très bas sans jamais atteindre zéro.**

**NB** : ne dégrade ni les **Pyrogènes**, ni les **Agents de Transmission Non Conventionnels (ATNC)** et **Prions**.

Un produit stérilisé correctement n'est pas STÉRILE mais **probablement** STÉRILE.

Conformément aux exigences de la Pharmacopée Européenne (PE), fondamentalement et juridiquement, le traitement, **doit permettre de démontrer** un résultat quantifié par une Probabilité de Survie d'un MicroOrganisme (PSMO), **inférieure ou égale à  $10^{-6}$  par unité** (soit définie soit celle mise sur le marché).

**NB** : Il ne suffit pas de réduire de  $6 \log_{10}$  la biocharge du produit ou celle d'un indicateur biologique pour pouvoir revendiquer une stérilisation ou la validation du procédé (si  $10^8$  en  $\log_{10}$   $8 - 6 = 2 \Rightarrow 10^2 \neq \text{et} \gg \text{à } 10^{-6}$ ).

L'étiquetage défini dans l'EN 556-2 **STERILE** **STERILE A** ou **STERILE EO** ne garantit aucunement la stérilité ou absence de microorganismes viables (c'est à dire y compris les formes sporulées) mais engage la responsabilité du fabricant sur le résultat atteint par la méthode de stérilisation choisie.

**La stérilisation n'est donc pas un traitement ayant pour but d'obtenir la stérilité définie comme telle : mais cet état étant absolu et non démontrable, le procédé est conduit pour obtenir a minima un niveau d'assurance de stérilité équivalent à la Probabilité de Survie d'un MicroOrganisme par unité.**

Une idée reçue : un stérilisateur ne contrôle pas la stérilisation mais le cycle opérationnel.

On offre un niveau d'assurance de stérilité mais personne ne peut **garantir** une stérilité (même avec un contrôle destructif à 100%). Le challenge intéressant étant d'assurer cette qualité de probablement stérile avec un risque de  $10^{-6}$  soit au minimum une malchance sur 1 million que l'unité soit contaminée pendant combien de temps entre la fin de l'opération de stérilisation et l'usage "patient". De quoi animer un GIC ??

Ne pas confondre assurance de stérilité et assurance de stérilisation.

**Plus le SAL est faible ( $10^{-6}$ ;  $10^{-9}$ ) plus l'assurance de stérilité est forte et inversement un SAL supérieur offre une assurance de stérilité faible.**

**NB** : En cours de discussions internationales, pour les produits de santé à usage unique, et sous réserve de démonstration de l'impossibilité d'atteindre  $10^{-6}$ , il est fort possible qu'en 2015 un texte "guide ISO" ouvre la brèche des SAL supérieurs à  $10^{-6}$  soit par exemple  $10^{-3}$  ou  $10^{-4}$ . La position française demande que ces seuils ne soient plus appelés Niveau d'Assurance de Stérilité et porte un nom distinct et un étiquetage autre que **STERILE**.

Le Procédé nécessite une validation selon les BPF en vigueur, étayée par des qualifications de conception, installation, opérationnelle et performances puis périodiques pour les QP (SAL, homogénéité, reproductibilité..., personnel, procédure).



Denis Papin  
(1647 - 1712)



Pierre-Alexandre Lemare  
(1766 - 1835)



Nicolas Appert (1749 - 1841)

Pour souvenir, de Denis Papin ou la maîtrise des récipients à pression, sans oublier Pierre-Alexandre Lemare: le 1<sup>er</sup> brevet d'autoclave ou Nicolas Appert le "conservateur" précédant les équipes de Pasteur, la France peut s'enorgueillir d'avoir noblement contribué aux progrès de ces technologies.

Voici quelques réflexions pour vous être utile sûrement prolongées sur une autre Vague ou dans un ouvrage mais ceci alimentera une autre houle, selon vos attentes.

**Amis lecteurs,  
l'important est de contribuer !**

**Si vous souhaitez réagir, enrichir,  
participer : bienvenus au SteriDico  
DoW.e.l.i pour STERIGENE :  
dominique.weill@sterigene.com**

Nouveauté

# Création d'un nouveau GIC A3P Réglementaire



**V**ous êtes concernés par les nouvelles versions des chapitres 3 et 5 des GMP Européennes et avez de l'expérience et / ou l'expertise dans le domaine de la maîtrise des contaminations croisées, alors A3P vous propose de rejoindre le GIC "Réglementaire" récemment créé.



En effet, en s'appuyant sur l'expertise des membres de l'association sur les textes réglementaires mais aussi pour répondre à une demande de ses adhérents, A3P vient de créer un **Groupe d'Intérêt Commun (GIC) : Réglementaire**.

Ce GIC A3P Réglementaire a deux objectifs principaux :

- **Un objectif Proactif** ==> La revue des textes réglementaires en draft.
- **Un objectif Educatif** ==> Expliquer des textes réglementaires approuvés pour les rendre plus compréhensibles.

C'est dans le cadre de ce deuxième objectif, qu'A3P fait aujourd'hui appel aux industriels et fournisseurs pour participer au premier groupe d'analyse de textes réglementaires déjà approuvés. Les textes analysés seront les nouvelles versions des chapitres 3 & 5 des GMP Européennes, étroitement liées à l'augmentation des niveaux d'exigences afin d'améliorer la prévention des contaminations croisées.

Nous vous offrons donc l'opportunité de participer à un groupe de travail d'environ 10 personnes, qui aura pour objectif de décortiquer ces nouvelles versions, préparer des questions sur les points imprécis ou incompris afin de les soumettre aux autorités de santé pour déclencher un échange. L'objectif étant d'émettre un guide qui sera diffusé à l'ensemble de la profession.



*Les membres permanents du comité GIC A3P Réglementaire sont*

- Anne Rigoulot - Sanofi Pasteur
- Vincent Griffoul - Débiopharm
- Jonnathan Tafforin - Réciopharm
- Vincent Vandamme - GSK Vaccines

## Appel à candidature !

**C'est très simple. Il suffit d'être adhérent à l'Association et de s'inscrire sur [www.a3p.org](http://www.a3p.org) / GIC**

**Les premières séances débuteront en juin afin de pouvoir restituer les 1<sup>ers</sup> travaux pour la fin 2015.**

Informations & inscription [www.a3p.org](http://www.a3p.org)

Évènement

# Particules - 1<sup>er</sup> juillet à Lyon



Alain Euzen  
 AxysNetwork  
 alaineuzen@wanadoo.fr

La maîtrise des particules dans les produits stériles injectables reste toujours d'actualité et s'enrichit des thèmes développés par les groupes existant depuis plus de 3 ans, de même que par de nouveaux contributeurs essentiels à une meilleure connaissance partagée de ce risque majeur, voire critique.

Le FORUM N°4 présentera les travaux et options prises sur des sujets encore à approfondir notamment dans la connaissance des matières plastiques, des élastomères et des fournitures industrielles en contact avec les produits à utiliser largement comme requis par l'ICH Q8 dans le développement des procédés. Il en est de même pour l'application au quotidien des 10 règles d'or de l'inspection visuelle.

Puis nous envisagerons comment intégrer le risque particulaire dans les systèmes qualité GMP en appliquant les fondamentaux de l'analyse ICH Q9 et en définissant les modes de présentation des actions opérationnelles aux Autorités de Santé.

Nous souhaitons après la présentation de nos engagements professionnels (laboratoires et fournisseurs) auprès de l'ANSM, contribuer concrètement à la mise à jour de la fiche technique n°2 (risque verre) par son extension

à toutes les particules (conduites à tenir). Le forum deviendra ainsi le déclencheur de référentiels techniques à publier pour orienter les industriels dans leurs choix de bonnes pratiques.

Enfin, au travers des données échangées sur le Blow-Fill-Seal et les derniers apports en matière analytique (identification, caractérisation, quantification), nous rafraîchirons nos connaissances mutuelles avec des experts.

Sous formes d'exposés, de table rondes et / ou d'ateliers les intervenants répondront aussi à vos questions.

**Nous vous y attendons nombreux dans notre nouveau cadre lyonnais.**

Programme & inscription [www.a3p.org](http://www.a3p.org)



Technologie/Process

# Filtration stérilisante sur BFS

## Réglementation et usages pour garantir la stérilité



Jean Jaillot  
Excelvision  
JJaillot.excelvision@fareva.com

De longue date, le procédé Blow Fill and Seal (BFS) permet grâce à une seule machine la production de flacons en matière plastique contenant des liquides de diverses natures : alimentaires, techniques ou pharmaceutiques.

En pharmacie, un des principaux intérêts est de pouvoir produire aseptiquement des liquides stériles sensibles à la chaleur. Dans ce cas une filtration stérilisante de la solution s'impose, la matière plastique étant stérilisée pendant l'étape d'extrusion, les étapes suivantes étant réalisées en aseptique, la machine et ses annexes étant elles habituellement stérilisées à la vapeur. Cette filtration stérilisante est une opération critique pour la stérilité finale du produit et elle doit répondre à des textes réglementaires particulièrement la ligne directrice 1 des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF). Différentes implantations des filtres stérilisants sont possibles. Toutes doivent conduire à une maîtrise de la stérilité de la filtration stérilisante avec des stratégies propres à chaque entreprise mais présentant chacune leurs limites. Ces différentes options sont présentées et discutées dans le texte qui suit.



Production BFS rotative et plaquette de 5 unidoses

### Summary

*The sterilizing filtration is an essential element to guaranty the sterility of Blow Fill and Seal products. The aim of our analysis is to conciliate the requirements of GMPs with sterile filtration principle and strategy in order to propose two types of design for equipment.*

### Rappels réglementaires

La ligne directrice des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) portant sur les médicaments stériles et complétée par les textes sur les produits ne pouvant pas être stérilisés dans leur récipient final précise en particulier que :

- L'intervalle de temps entre le début de la préparation de la solution et sa stérilisation ou sa filtration sur un filtre antimicrobien doit être le plus bref possible.
- La biocharge (contamination microbienne) doit être contrôlée avant la stérilisation. Une valeur limite doit être fixée pour la contamination microbienne immédiatement avant la stérilisation, limite qui est fonction de l'efficacité de la méthode utilisée (BPF 2014 1bis §LD1-80).
- Etant donné que la filtration comporte plus de risques que les autres méthodes de stérilisation, une seconde filtration sur filtre antimicrobien stérile, immédiatement avant la répartition, peut être recommandée. La filtration stérilisante finale doit être effectuée

aussi près que possible du point de répartition (BPF 2014 1bis §LD1-111).

- L'intégrité des filtres stérilisés doit être contrôlée avant usage et confirmée immédiatement après usage par une méthode appropriée telle que les tests de point de bulle, de diffusion ou de maintien en pression.
- La durée de filtration d'un volume connu de solution et la différence de pression entre l'entrée et la sortie du filtre doivent être déterminées pendant la validation et toute divergence significative durant le processus habituel de fabrication notée et examinée. (BPF 2014 1bis §LD1-113).
- Le même filtre ne doit pas être utilisé pendant plus d'une journée de travail sans que cette pratique n'ait été validée (BPF 2014 1bis §LD1-114)

**Il ne faut pas oublier non plus que les filtres stérilisants sont choisis et validés pour garantir l'efficacité de la filtration stérilisante.**

## Implantation des filtres stérilisants sur les lignes de production et sur les remplisseuses BFS

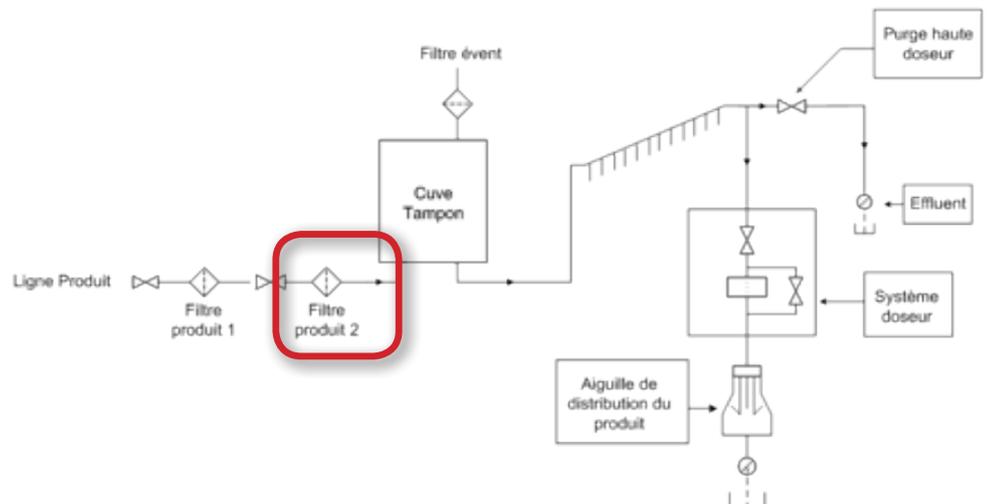
Depuis de nombreuses années les usines et Excelvision en particulier, ont développé des pratiques pour répondre aux exigences réglementaires et garantir la qualité et la stérilité des produits.

Lorsque les produits sont remplis sur une période longue, une première filtration stérilisante dans une cuve de stockage aseptique est opérée pour garantir un stockage aseptique du produit.

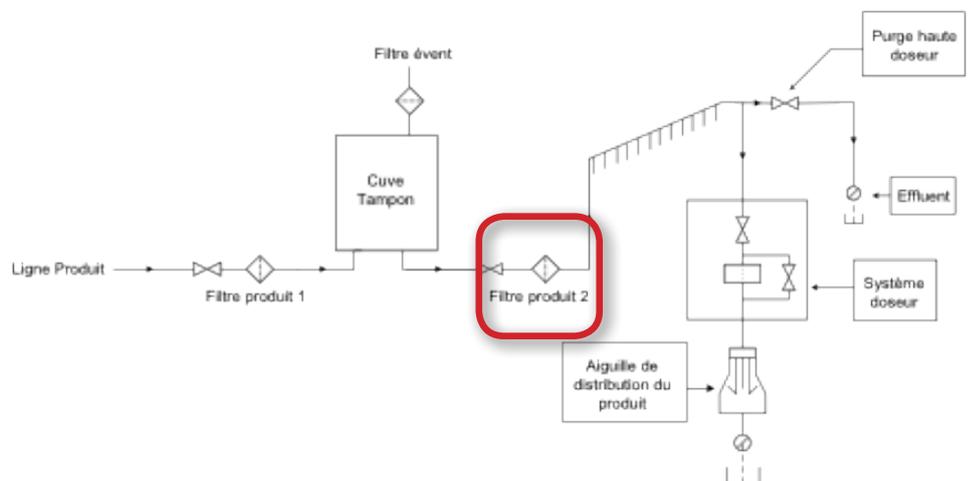
Une seconde filtration stérilisante est ensuite opérée sur la remplisseuse. Par convention nous appellerons ce filtre : filtre de sécurité.

Les fabricants de machine BFS proposent généralement deux implantations des filtres produits.

1. Un filtre produit avant et un filtre de sécurité après la cuve de stockage et avant la cuve tampon



2. Un filtre produit avant et un filtre de sécurité après la cuve de stockage et avant la cuve tampon



## Principe de maîtrise de stérilisation par filtration stérilisante

Pour assurer l'efficacité de la filtration stérilisante d'un filtre stérilisant (0,22µm absolu) **3 conditions principales** sont requises :

- Assurer un niveau de contamination du produit à filtrer le plus faible possible en contrôlant sa biocharge,
- Garantir pendant la filtration le maintien des paramètres en dessous des maxima validés pour la pression, le débit et la durée de filtration,
- Effectuer la vérification de l'intégrité des filtres en place après stérilisation selon les paramètres validés (Point de bulle ou test de diffusion) avant et après usage.

## Stratégies possibles de maîtrise de la filtration stérilisante

Dans le cas où le produit est filtré sur filtre stérilisant dès le transfert en cuve de stockage aseptique la maîtrise de la stérilisation par le filtre stérilisant devra être atteinte dès cette étape avec contrôle de la biocharge avant cette filtration, respect des paramètres de filtration validés et contrôle de l'intégrité du filtre avant et après usage.

L'intégrité du filtre de sécurité placé au plus près du point de remplissage reste ensuite à vérifier. Les avantages et les inconvénients liés à l'implantation de ce filtre sont présentés dans les tableaux ci-après.

### Cas de 2 filtres avant cuve tampon



Contrôle d'intégrité du filtre de sécurité sur cuve de stockage

Test d'intégrité du filtre situé <b>avant</b> la cuve tampon	
Avantages	Inconvénients
Mouillage du filtre possible par le produit avant test d'intégrité et avant usage n'engendrant pas de perte de produit.	Interprétation de la réglementation BPF qui préconise une filtration immédiatement avant répartition
Possibilité de test sans perte de stérilité en aval de ce filtre en augmentant la pression de test d'intégrité de la valeur de pression de cuve tampon.	Risque de perte de stérilité du circuit produit à l'amont du filtre contrôlé si l'air comprimé servant au test d'intégrité n'est pas stérilisé correctement et maintenu stérile par un filtre stérilisant stérilisé en même temps que la remplisseuse.
Pas de risque de perte de stérilité en aval du filtre car la régulation de pression de la cuve tampon se fait à travers un filtre évent stérilisant.	

### Cas de 1 filtre avant et 1 filtre après cuve tampon



Contrôle d'intégrité du filtre de sécurité sur BFS.

Test d'intégrité du filtre <b>après</b> cuve tampon	
Avantages	Inconvénients
Strict respect de la réglementation BPF qui préconise une filtration immédiatement avant répartition.	Perte de stérilité du circuit produit possible à l'amont du filtre contrôlé si l'air comprimé servant au test d'intégrité n'est pas stérilisé par un filtre stérilisant stérilisé en même temps que la remplisseuse.
Mouillage du filtre possible par le produit avant le test d'intégrité sans risque de perte de stérilité pour le contrôle d'intégrité avant usage engendrant une perte de produit par la purge haute du doseur. Cet avantage est contre balancé par une perte de produit.	Risque de perte de stérilité du circuit produit en aval de ce filtre pendant le test d'intégrité si le circuit aval du filtre est ouvert sur le circuit de purge connecté au réseau d'effluent.

## Conclusion

Pour répondre aux aspects réglementaires et garantir la maîtrise de la stérilité, la conception des remplisseuses BFS bien que très avancée mérite encore que des solutions soient proposées pour permettre la réalisation de tests d'intégrité des filtres avant usage.

L'objectif est de garantir le maintien de circuits à l'état stérile à l'amont et/ou à l'aval du filtre à contrôler.

Dans les conceptions actuelles, la position en amont de la cuve tampon de ce filtre de sécurité permet d'ores et déjà de supprimer le risque de perte de stérilité en aval du filtre lors de la réalisation du test d'intégrité. Des solutions existent également pour éviter la perte de stérilité à l'amont du filtre chez certains constructeurs dans cette situation : par exemple par mise en place d'un filtre à air surmontant ce filtre produit stérilisé en même temps que la machine.

Le contrôle du filtre au plus près du point de remplissage avant usage nécessite pour être réalisé de garantir l'absence de risque pour la stérilité. Cette exigence doit être prise en compte dès la conception de l'équipement.

Compte-tenu de notre expérience (efficacité de la première filtration stérilisante, maintien en condition aseptique des solutions, qualité des filtres, fiabilité des stérilisations ...) corroborée par les résultats des Media Fill Test, nous continuons à nous questionner sur la pertinence d'un contrôle d'intégrité du filtre de sécurité avant usage.

Le montage nécessaire à de tels contrôles ne représente-t-il pas un risque supérieur au bénéfice apporté ?

## Bibliographie :

♦ BPF Européennes 2014 1 bis pour les lignes directrices 1 Fabrication des médicaments stériles paragraphe Filtration des médicaments qui ne peuvent pas être stérilisés dans leur récipient final

♦ Defining a strategy for the Validation and Qualification of Sterile Filtration Processes of Investigational Medicinal Compounds (Ross W. Acucena Regulatory Consultant, Provantage Services EMD Millipore March 4, 2014 @ PDA Metro Chapter Dinner)



# Solutions for Contamination Control



Learn More at  
[STERISLifeSciences.com](http://STERISLifeSciences.com)

Science & Solutions for Life



Life Sciences  
Contact : Frédéric Bar / Mobile: +33 (0)6 19 32 04 28 / E-Mail: [frederic\\_bar@steris.com](mailto:frederic_bar@steris.com)

## Technologie/Process

# Vaccines and other biological pharmaceuticals aseptic packing utilizing Blow/Fill/Seal technology

Stephan Gschwind  
maropack AG

Tim Kram  
rommelag USA

Dr. Otto Schubert  
maropack AG

**B**low/Fill/Seal (BFS) technology has been used to package pharmaceutical products since the 1960's. The advanced aseptic process uses plastic polymer material to form, fill and hermetically seal a container in a sequential process. Various waters and small molecule drugs are the traditional products filled in the areas of IV and irrigation solutions, ophthalmic OTC and drugs, nebulized inhalation drugs, and small volume injectable products.

The high automation level, high aseptic assurance, low intrinsic and extrinsic particle load found in the containers has increased interest in BFS technology, also of products that traditionally use other packaging technologies: vaccines and other biological products. Vaccine and drug products that are being supplied to the developing world can take advantage of BFS technology which has been developed for high efficiency, quality and low cost drug production. In order to test these biological products it was necessary to have a facility that would allow development of safe product packaging. maropack (Zell, Switzerland) installed the first cool-BFS-technology into a BSL-2 rated facility to provide a place to fill and package all different kind of biological products.

### Introduction

The advantages of **Blow/Fill/Seal** (BFS) filling technology are known. The BFS advanced aseptic process reduces the need for human intervention during the filling process compared to conventional aseptic filling. Taking people out removes the primary contamination sources from the filling environment. BFS is primarily used to manufacture single unit dose products. Since the process forms a fully sealed container it lends itself to producing a container that is only as large as the dose size requires. This in turn leads to improved efficiencies in secondary packaging. The container closure is also designed to meet products application requirements; an adapter to a standardized container is not required.

BFS is a robust method to produce aseptic pharmaceutical products. BFS has been used in the pharmaceutical industry since the early 1960's. During the last 20 years it has become more prevalent for packaging aseptic pharmaceutical products. Modern

BFS technology is considered an Advanced Aseptic Processing technology and is accepted widely by regulatory authorities (e.g. FDA, USP, EMEA). The BFS technology is referenced in regulatory documents [3][4]

Open parison (shuttling) BFS machines operate using the following steps: [5]

- Supply a new polymer resin to the Blow/Fill/Seal system
- Heat a plastic polymer resin
- Extrude it to form a parison (a tubular form of the hot resin)
- Close the mould onto the parison
- Cut the parison with a high-temperature knife
- Move the parison under the blow-fill needle (mandrel)
- Inflate it to the shape of the mold walls
- Fill the formed container with the liquid product
- Remove the mandrel
- Seal



Figure 1, rommelag®

The product is then discharged to a non-sterile area for secondary packaging: e.g. labeling, packaging and cartoning. (Figure 1).

This process is completed within 12-15 seconds and is contained within a controlled environment. There are very few human interventions in the process and none into the classified area around the point of fill. Studies have shown that Blow/Fill/Seal aseptic filling systems have up to one tenth the contamination rates as traditional aseptic liquid filling operations [6]. Intrinsic and extrinsic particle in containers produced with BFS technology are also significantly lower than they are found in containers filled with other technologies.[7]

Blow/Fill/Seal has a higher automation level and is simpler (fewer steps) than traditional aseptic filling. The diagrams below illustrate the two processes (Figure 2 and 3). The product preparation for sterile filling is the same for both processes. [8]

### Bringing biological product to Blow/Fill/Seal technology

A challenge to the BFS process in comparison to conventional filling is the inherent heat within the BFS process. This heat needs to be diminished prior to the plastic having contact with the product being filled. Plastic is extruded at 170 – 220°C depending on the

resin being used. The cooling process starts as soon as the plastic parison leaves the extruder head. The temperature controlled metal copper alloy moulds further continue the cooling process as they close and form the primary container. The product filled into the container provides final plastic cooling process.

Some pharmaceutical and most biological products are sensitive to heat at some level (including biological substances such as vaccines or monoclonal antibodies) [12]. Exposure to a particular temperature for a certain time will cause a product to deteriorate. The Blow/Fill/Seal process does impart some heat energy into the product. The key is to minimize the amount of energy and to limit the exposure time. There was no

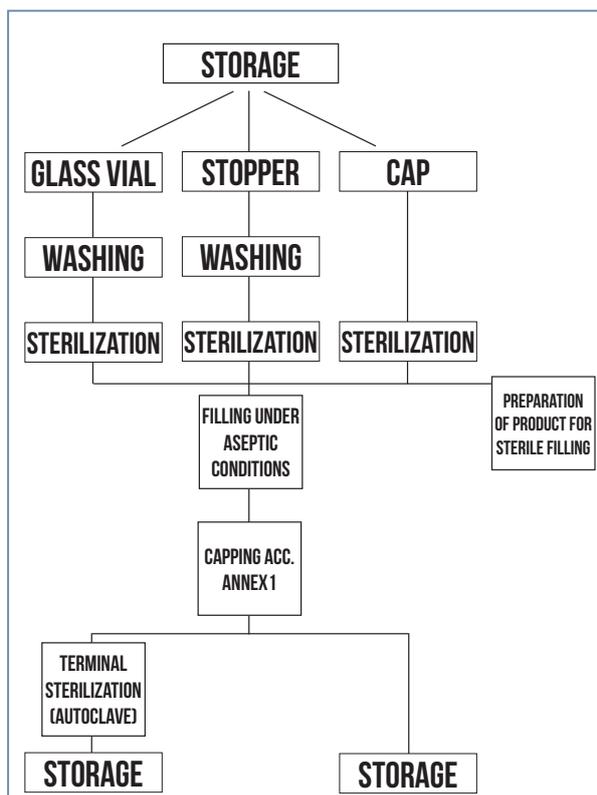


Figure 2, Overview of a classical glass vial filling line

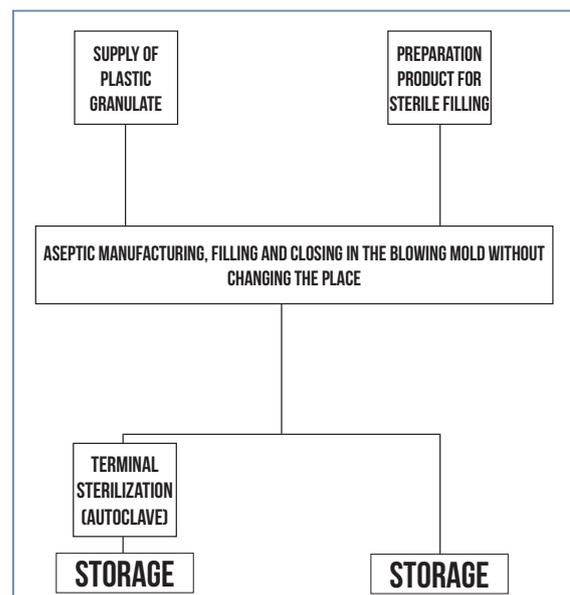
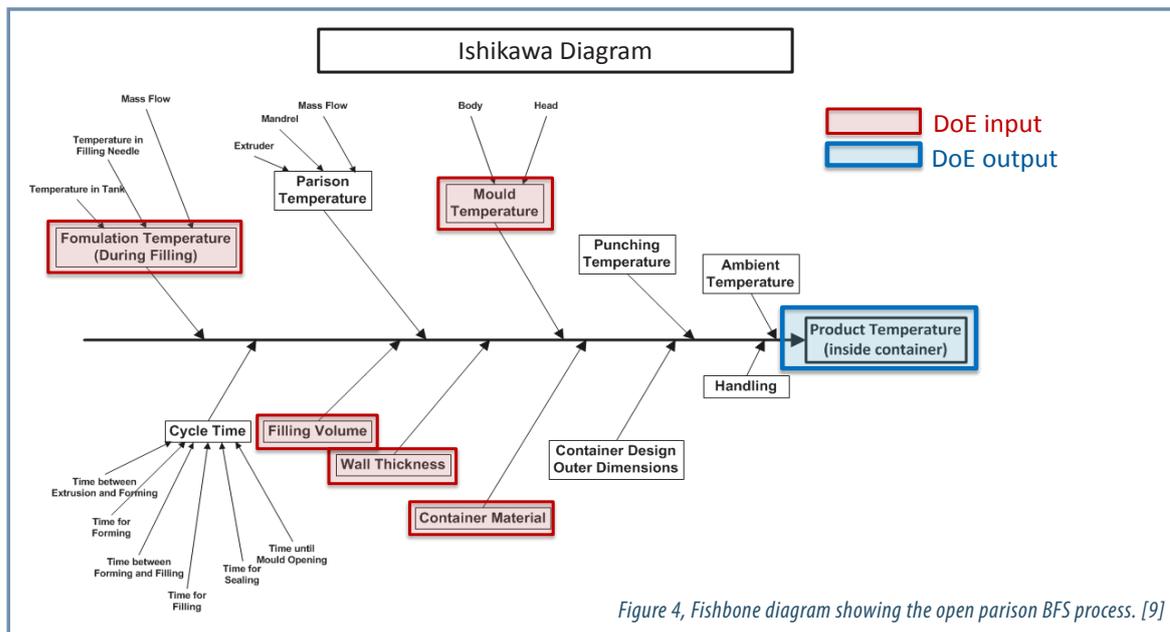


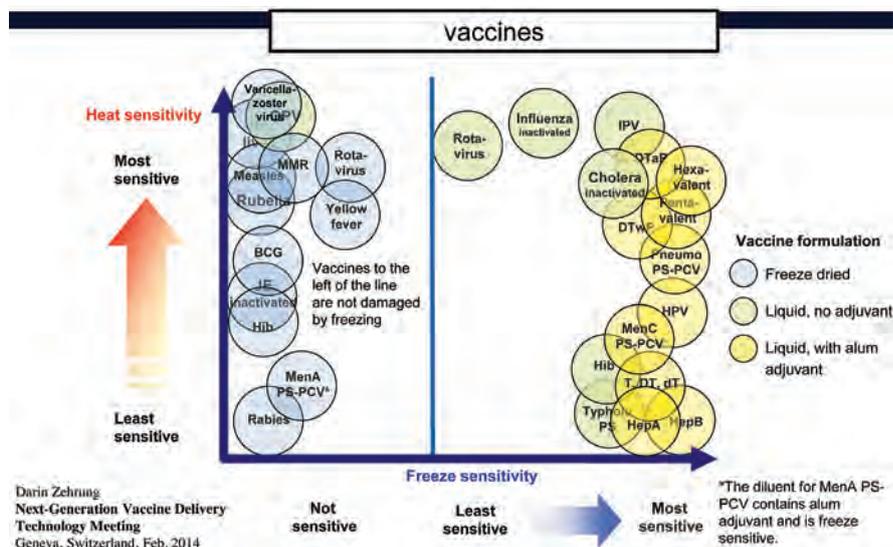
Figure 3, Overview of a BFS filling line

real experimental investigation to show if this impact hurt the product or not. Stability is a function of temperature exposure over time and simulations have limited values only [10][11].

Many parameters influence the temperature of the formulation inside a BFS process. Success was found by actively in controlling the product temperature from bulk tank to point of fill. The temperature impact to the product is hereby predictable and directly related to the mass of product being filled in relationship to the plastic container mass. A bottlepack 3012 M has been modified for CoolBFS® and a DoE was done in a specific separated biological facility (BSL2) at maropack. [9]



It is important to have accurate knowledge about the product's heat sensitivity. The BFS process does impart energy into the product but in a way that can be controlled and dissipated within a short time. Keeping the product well under a defined upper temperature and bringing it back to room or a lower temperature within a short period is a straight forward process that can be defined and tested. Further investigations with open parison (rotary type) BFS machine technology were performed at the machine manufacturing plant with water and placebo.



Rotary BFS technology has an even higher capacity and higher efficiencies for unit-dose applications than the shuttling type BFS technology. The test showed that with proper parameter settings and system modifications the open parison BFS system also allows approximation of the product's final temperature profile.

### Advantages for Vaccines filling with Blow/Fill/Seal technology

Blow/Fill/Seal offers other benefits to vaccines delivered to the developing world:

- Unit dose system – only the dose needed is utilized.
- For a multi-dose only on VMM is necessary. Opened containers should be discarded after opening.
- Aseptic technology – no preservatives are necessary
- Highly automated systems – low losses during production
- Breakage – BFS plastic vials are very robust and able to withstand transport and freezing
- Anti-counterfeiting: containers that have been used cannot be resealed to resemble unused product. The

BFS process thereby minimizes production of counterfeit products.

- The containers withstand -80°C (freezing capabilities).
- Custom designs to minimize space required per dose.

PATH is working on a concept that allows multiple single dose containers to share a common Vaccine Vial Monitor (VVM) sticker and to minimize per dose packing space. The “multi-mono-dose” allows users to separate a single container from the strip while still keeping the remaining containers sealed and associated with the VVM. This concept is being considered for use with BFS and other packaging technologies. [14]

In the end the target is to deliver cost effective vaccines with the proper immune responses. By minimizing losses in the manufacturing, transport and storage, BFS containers

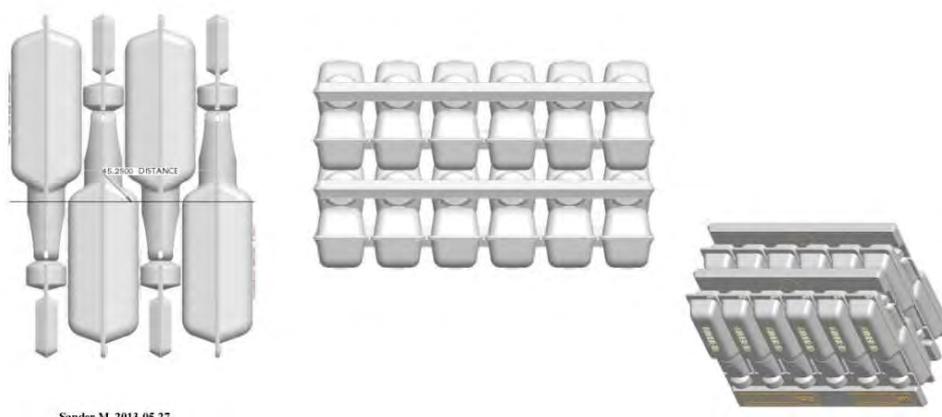
can provide excellent cost advantage.

Vaccines are also coming to light in regard to potential pandemic outbreaks. In this case BFS technology can play a role in the production of large vaccine quantities in a short period of time. The quality issue around glass and suppliers ability to quickly greatly expand supply in a short period of time is known – e.g. It is not possible to go out and buy 200 million syringes tomorrow. Polymer resins used by pharmaceutical companies (including BFS use) make up a very small percentage of the polymer resins used in the US and the world. In a situation where production needed to vastly increase in a very short time there would be no issues around sourcing the raw materials necessary. However would necessitate having the aseptic production facilities that use resin ready for this production.



Figure 6, An illustration of preparing a single-dose container for oral delivery. Courtesy of PATH

### nesting containers



Sander M. 2013-05-27

Figure 7, Drawing showing 2.0 mL oral dose vial packing scheme. Rommelag®

### What about costs ?

In the US Inhalation drugs for usage together with nebulizers were traditionally produced as preserved products packaged in multi-dose containers. The per-dose cost was high and the preservatives sometimes had adverse reactions with the patient's lungs. In the 1980's inhalation drugs moved to single unit-dose aseptically filled vials. Since that time the price per dose has seen approximately a 10 fold decrease in cost whereas supply and availability have vastly increased. Currently there are more than 1.5 billion BFS vials supplying inhalation drugs to the US. Technically BFS machine capacities during this time have increased 3 fold and are more efficient to run – higher automation, fewer operators, higher efficiency, less scrap and fewer losses. Unit-dose BFS also offers further benefits such as preservative removal, accurate dosing and easier determination of patient compliance. Interest in providing economical vaccine supply has brought interest in utilization of BFS containers. Emerging markets are going to make up a larger portion of drug deliveries in

the future. Pharmaceutical companies recognizing this have been making changes to their processes in order to meet the requirements for the new product demand.

GAVI alliance is working to reduce the cost for vaccines to be delivered to the developing world. The target is lowering the cost under \$1.00 per dose. [13] The cost to produce a vaccine with traditional methods had not gone down as fast. This means that much of the cost reduction needs to come from processes outside of the vaccine manufacture. BFS packaging can reduce these costs with its high speed and highly automated primary packaging system and by reducing the cold chain footprint.

The benefits developed within the inhalation drug market can be directly applied to unit-dose non-preserved vaccines. Since the BFS system can be customized for individual applications the inhalation vial can be changed to form containers from 0.1 mL to 3 mL with closures designed for intranasal, injection and oral dose functionality.

### References / Literature

1. Tim Kram, rommelag USA, Inc., Evergreen Colorado, 80439, USA
2. Otto Schubert, maropack AG, Zell, Canton Luzern, CH-6144, Switzerland
3. European Commission, EU Guidelines to Good Manufacturing Practice. Annex 1, Manufacture of Sterile Medicinal Products (Brussels, Nov. 2008).
4. FDA, Guidance for Industry. Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing – Current Good Manufacturing Practice (Rockville, MD, Sept. 2004).
5. R. Oschmann, and O.E. Schubert, Eds, Blow-Fill-Seal Technology, (CRC Press, Stuttgart, 1999).
6. B. Ljungqvist et al., PDA J. Pharm. Sci. Technol. 60 (4), 254-258 (2006).
7. Sundström, S., et al., European Journal of Parenteral & Pharmaceutical Sciences, Vol. 15, No. 3, pp. 87-92 (UK, 2010).
8. Otto Schubert, Tim Kram, Utilizing Advanced Aseptic Blow/Fill/Seal Packing Technology, 2014 ISPE Annual Meeting, 12-15 October 2014, Las Vegas NV
9. Blow-Fill-Seal Aseptic Packaging for Heat Sensitive Biotech Products, Dr. Otto Schubert, maropack AG, Stephan Gschwind, maropack AG, Tim Kram, rommelag USA, Inc., 2014 AAPS National Biotechnology Conference, San Diego, California, USA
10. Wei Liu et al. BioPharma International Vol 24,(7), July 2011, pp 22-30
11. Jeff Price, Heat Transfer Analysis of BFS Process, Annual Meeting BFSIOA Boston Massachusetts 1998
12. Steven J. Shire in Rodney Pearlman, Y. John Wang (eds) Formulation, Characterization and stability of protein drugs Vol 9: Case Histories, pp 393-422, Kluwer Academic Publishers, 2002
13. Dr. Orin Levine, "2015: Full Speed Ahead," The Huffington Post, January 2015.
14. Darin Zehrung, "Developments in Novel Vaccine and Pharmaceutical Delivery Technologies that Address Global Health Needs," PDA Europe, Parenteral Packaging Conference, March 2015

# congrès international



**Maîtrise des procédés**

*Process and product robustness*

**Inspection**

*Inspection*

**Management du risque**

*Risk Management*

[www.a3p.org](http://www.a3p.org)

16 CONFÉRENCES // 12 ATELIERS // +100 EXPOSANTS  
16 LECTURES // 12 WORKSHOPS // + 100 EXHIBITORS



Espace Bellevue - Biarritz (France)



Cahier Pratique

# Maitrise des gaz à usage pharmaceutique

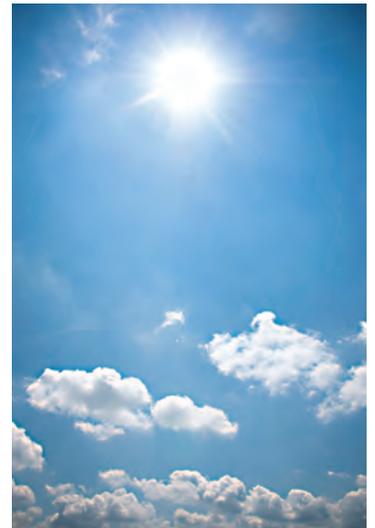


Corinne Comps  
MERIAL  
corinne.comps@merial.com



Paul Beyou  
SGS Life Science  
paul.beyou@sgs.com

Comme ingrédient ou comme utilité, la qualité des gaz doit être maîtrisée au même titre que les matières premières, l'eau ou l'environnement. D'où une absolue nécessité de mettre en place des contrôles analytiques (identification et pureté) et microbiologiques.



Parmi les principaux gaz utilisés dans un établissement pharmaceutique de fabrication, nous pouvons citer l'Azote, le Dioxyde de Carbone, l'Air comprimé, l'Oxygène et plus marginalement, le Protoxyde d'Azote et l'Argon. Leurs utilisations sont diverses et leur proximité avec les principes actifs varient en fonction de leur usage. Critique comme excipient, leur qualité est également à considérer lorsqu'ils sont utilisés comme agents de fabrication (contact avec le produit lors de l'inertage ou la fermentation), de conditionnement (purge) ou tout simplement comme gaz d'analyse.

Ce "contact" plus ou moins étroit avec les principes actifs rend le contrôle de la qualité indispensable, que le gaz soit acheté ou produit sur le site.

Plus spécialement, cette qualité doit être contrôlée à réception et aux points d'utilisation.

L'indépendance des contrôles, réalisés en accord avec les BPF, vise également à garantir la sécurité de la chaîne de production.

**A travers cet article, nous vous apportons un aperçu du contexte réglementaire et des conseils pour un bon pilotage des opérations de qualification et de maintenance. Nous vous fournissons également un guide permettant la rédaction d'un cahier des charges type ainsi qu'une stratégie d'investigation en cas de résultat OOS (Out Of Spécification).**

## Contexte réglementaire

Depuis fin 2011, les autorités réglementaires rapportent un nombre croissant d'observations liées à la maîtrise de la qualité des gaz.

### Les référentiels classiques sont généralement opposables :

- Monographies des pharmacopées sur la qualité physico-chimique
- BPF Bulletin officiel No 2011/8 bis : REVUE QUALITÉ DES PRODUITS 1.4. XI : "le statut de qualification des principaux équipements et utilités tels que les systèmes de traitement d'air, de production et de distribution d'eau ou de gaz comprimés..."

Exigences pour les fabricants de Matières Premières à Usage Pharmaceutique (ANSM guidelines, non publiées au JO): 4.2. Utilités. 4.20

*"Toutes les utilités qui peuvent avoir un impact sur la qualité des produits (par exemple, la vapeur, les gaz, l'air comprimé, le chauffage, la ventilation et la climatisation) doivent être qualifiées et surveillées de manière appropriée, et des actions doivent être prises lorsque les limites spécifiées sont dépassées. Les plans de ces systèmes d'utilités doivent être disponibles."*

- Norme ISO 14644 (part. 1 à 4) (contamination particulaire)
- Norme ISO 14698 (part. 1 & 2) (biocontamination)
- BPF de l'Union Européenne

## Rationnel de qualification pour les industriels ou installations pluri-usages

L'essentiel de la stratégie de contrôle réside dans le "risk assessment" réalisé à travers les réponses à apporter aux questions suivantes :

- L'identification précise de l'usage du gaz :
  - Est-ce un gaz industriel ?
  - Le gaz est-il utilisé dans un procédé de fabrication ?
  - Le gaz entre-t-il dans la composition du produit ?
  - Le gaz est-il en contact direct avec un produit ?
  - Le gaz est-il en contact direct avec un procédé stérile ?
- La présence de moyens d'atténuation comme la présence de filtres.

Un système de notation peut y être attribué et permettre ainsi de justifier le périmètre de la qualification et au-delà la fréquence de contrôle.

Il est assez classique de retenir une fréquence annuelle de qualification pour des installations "standards".

Les principes de la qualification QI/QO/QP s'appliquent par ailleurs.

Une fois le système qualifié, une attention toute particulière doit être portée sur les éventuelles modifications apportées "post qualification" susceptibles d'altérer les résultats de cette dernière. Dans ce cas, l'évaluation réalisée au cours de la demande de changement permet d'identifier le besoin en termes de requalification afin de garantir le maintien du statut qualifié.

## Programme de maintenance (monitoring en ligne/ alarme)

La bonne maintenance d'un réseau gaz est naturellement le gage d'une qualité maîtrisée et permet surtout la détection rapide de dysfonctionnements susceptibles de générer des résultats OOS.

Les principes ci-dessous permettent de réduire considérablement ce risque : réseau équipé d'alarmes, mise en œuvre de tests de fuite, filtres correctement identifiés avec fréquence de remplacement maîtrisée, suivi annuel de prélèvement à minima.

Plus que jamais, la métrologie, en raison du nombre important d'équipements de mesure, est à vérifier scrupuleusement.

## Cahier des charges.

Le bon déroulement de l'intervention est conditionné au préalable par l'établissement strict d'un cahier des charges décrivant la totalité de la prestation.

Ce document doit constituer la "colonne vertébrale" de la prestation et doit particulièrement insister sur différents aspects.

Pour terminer, sur la base de récentes interventions, nous attirons la vigilance des donneurs d'ordre sur les points suivants :

- Définir seuil d'alerte / d'action
- Clarifier le **référentiel** applicable pour la microbiologie
- Installer une check list avant prélèvement,
- Etudier et harmoniser les pratiques avec les autres pays, sites.

## Rédaction d'un cahier des charges type : contrôle du réseau de gaz

Description du besoin	<ul style="list-style-type: none"> <li>Description de l'installation, de la prestation, plan de réseau, nb de points</li> <li>Description de l'activité</li> <li>Description de la prestation : prélèvements, contrôles à réaliser</li> <li>Planification, délai de rendu de résultats et format</li> <li>Pressions, débit et type d'installations (citerne, production site, ...)</li> </ul>
Normes et Règlements du gaz : Référentiels opposables	<ul style="list-style-type: none"> <li>Monographies (PE, USP,...) ou ISO</li> <li>Critères attendus, seuils d'alertes et/ou d'actions</li> <li>Référentiel : BPF, classes d'empoussièrement</li> </ul>
Matrice des responsabilités	<ul style="list-style-type: none"> <li>Préciser responsabilités des transports</li> <li>Contacts, tables des compétences, signataires</li> <li>Communication des modifications</li> <li>Contact planification</li> <li>Gestion des changements, versionning</li> <li>Conservation / archivage des données</li> </ul>
Responsabilités des ressources	<ul style="list-style-type: none"> <li>Confidentialité des données</li> <li>Audits prestations</li> <li>Accompagnement</li> <li>Habilitations requises (risques chimiques niveau II, habilitation (et renouvellement) client), suppléant habilité</li> <li>Formation</li> </ul>
HSE	<ul style="list-style-type: none"> <li>Plan de prévention à établir à approuver (identifications précises des risques)</li> <li>Autorisation d'intervention conjointe (donneur d'ordre, responsable production, intervenant)</li> </ul>
Description détaillée	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pré-visite (recommandée)</li> <li>Nature du fluide</li> <li>Contraintes d'accès, techniques</li> <li>Prélèvements : analyses, pression, consommables, raccords, flexibles</li> <li>Identification des cylindres, fiches de prélèvements</li> <li>Fréquence et type d'analyse</li> <li>Validation méthode / protocole</li> <li>Qualification / Validation des équipements</li> <li>Plan d'échantillonnage</li> </ul>
Livrables	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rapports d'analyse = trame définie, format de transmission pour l'exploitation des données</li> <li>Certificats d'étalonnage</li> </ul>
Non-conformité (NC)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gestion NC et alerte clients (délais, mode de communication)</li> <li>Gestion des déviations, OOS</li> <li>Aspect documentaire</li> <li>Aide au diagnostic</li> </ul>
Logistique	<ul style="list-style-type: none"> <li>Définition conditions de transport (amiat pour gaz, 2/8 pour eau, délai max de transport, type de transport)</li> <li>Approvisionnement des cylindres ou consommables (Tubes Drager) sur site client</li> </ul>

## Stratégie de traitement d'un OOS

Le caractère particulier des gaz lié à un référentiel parfois trop strict conduit bien souvent à des résultats OOS avec une certaine difficulté pour mener les investigations.

*Vous trouverez ci-après un arbre décisionnel type, destiné à simplifier et à guider la méthodologie liée à la recherche de causes.*

La démarche des 5M y est décrite avec en premier lieu, un questionnaire stratégique à appliquer : L'erreur est-elle imputable au prélèvement ou à l'analyse ?

Le synoptique recense ensuite les différents scénarii en confirmant la possibilité d'un retest.

**En conclusion**, les gaz sont à considérer comme partie intégrante de vos process de fabrication

## Arbre décisionnel type / 5M

OOS Dosage Azote	Prélèvement	Main D'oeuvre	Préleveur	Habilitation (client) / Formation (prestataire) / Historique préleveur	Insuffisante	Restest possible	
		Matériel	Cylindre	Propreté, étanchéité, nettoyage		Insuffisante	Restest possible
			Raccord de branchement	Qualité, intégrité, type de raccord, stérilisation		Insuffisante ou non respectée sur au moins un des critères	Restest possible
			Flexible	Qualité, intégrité, type de flexible, fréquence de changement		Insuffisante ou non respectée sur au moins un des critères	Restest possible
			Gélose	Péremption		Echue	Restest possible
			Filtre	Qualité, intégrité, type de filtre, 0,22u, fréquence changement		Insuffisante ou non respectée sur au moins un des critères	Restest possible
			Réseau canalisation	Valeur de pression, localisation du point		Spécification non respectée (voir CDC)	Restest possible
			Documentaire	Feuilles de prélèvements		Incomplète ou insuffisamment remplie	Restest possible
			Manomètre, débitmètre	Calibration		Echue ou NC	Restest possible
			Equipement analytique	Calibration, qualification		Echue ou NC	Restest possible
		Méthode	Validation	Données de validation		Méthode peu robuste ou insuffisamment validée	Restest possible
		Milieu	Local	Environnement, respect de la classe, comptage particulière, accessibilité au point		Contrôle environnement NC ou absent	Restest possible
	Matières	Conditions de stockage	Conforme, absence de choc, exposition haute/basse, température, humidité		Non respect	Restest possible	
		Etiquetage des cylindres			Absence ou insuffisance	Restest possible	
	Analyse	Main d'oeuvre	Technicien	Habilitation (client) / Formation (prestataire) / Historique		Absent ou insuffisant	Restest possible
				Anomalie		Présence	Restest possible
				Application de la méthode		Non	Restest possible
		Matériel	Qualification Chaînes			Non conforme	Restest possible
			Colonne			Problème à l'utilisation	Restest possible
			Bio-collecteur, Gélose, Mise en incubation			Problème à l'utilisation, péremption	Restest possible
Intégrité du cylindre					Problème à l'utilisation, fuite	Restest possible	
Méthode		Référenciel			Erreur de référentiel appliqué	Restest possible	
		System Suitability			Non conforme	Restest possible	
		Injection			Problème à l'injection	Restest possible	
Milieu		Réactifs			Erreur de réactifs	Restest possible	
				Validité / pureté réactifs / péremption		Echue ou insuffisante	Restest possible
		Consommables			Problème à l'utilisation	Restest possible	
		Etalons				Erreur étalon	Restest possible
			Péremption		Echue	Restest possible	
Matières		Conditions de stockage			Non conforme	Restest possible	
		Temps / prélèvement / Analyse			Non satisfaisant	Restest possible	
		Etiquetage à réception des cylindres			Non conforme	Restest possible	

et sont à ce titre éligibles au **contrôle qualité**.

Le caractère particulier de leur forme galénique impose un environnement et un pilotage technique spécifique, nécessaires pour une bonne maîtrise et compréhension des opérations de contrôle.

### NORME ISO 14644

EU	US	PARTICLES CLASSIFICATION SCHEME					
CLASSES		MAXIMUM PARTICLES/M <sup>3</sup>					
		≥0.1 µm	≥0.2 µm	≥0.3 µm	≥0.5 µm	≥1 µm	≥5 µm
ISO 3	1	1,000	237	102	35	8	NA
ISO 4	10	10,000	2,370	1,020	352	83	NA
ISO 5	100	100,000	23,700	10,200	3,520	832	29
ISO 6	1000	1,000,000	237,000	102,000	35,200	8,320	293
ISO 7	10,000	NA	NA	NA	352,000	83,200	2,930
ISO 8	100,000	NA	NA	NA	3,520,000	832,000	29,300

### BPF

GRADE		MAXIMUM PERMITTED PARTICLES/M <sup>3</sup> EQUAL TO OR ABOVE				MAXIMUM PERMITTED NUMBER OF VIABLE MICROORGANISMS	
		AT REST*		IN OPERATION*		PER m <sup>3</sup> **	CFU m <sup>3</sup> *
		≥0.5 µm**	≥5.0 µm**	≥0.5 µm	≥5.0 µm		
A (LAMINAR AIR FLOW WORK STATION)		3520	20	3520	20	Less than 1	Less than 1
B		3520	29	352,000	2900	5	10
C		352,000	2900	3,520,000	29,000	100	100
D		3,520,000	29,000	Not defined	Not defined	500	200

### NORME ISO 8573 : " AIR COMPRIME "

Les 3 principaux polluants de l'air comprimé sont les particules solides, l'eau et l'huile.

ISO 8573	1	2	3	4	5	6	7	8
Particules	≤ 10 p. ≤5µm/m <sup>3</sup>	≤100 p.≤ 5µm/m <sup>3</sup>	≤1000 p. ≤5µm/m <sup>3</sup>	≤10000 p. ≤5µm/m <sup>3</sup>	≤100000p. ≤5µm/m <sup>3</sup>	≤5 mg/m <sup>3</sup>	≤10 mg/m <sup>3</sup>	>10 mg/m <sup>3</sup>
Humidité (Point de rosée)	≤ -70°C	≤ -40°C	≤ -20°C	≤ 3°C	≤ 7°C	≤ 10°C	≤0,8 g/m <sup>3</sup>	≤5 g/m <sup>3</sup>
Traces d'huile (aerosol)	≤0,01 mg/m <sup>3</sup>	≤0,1 mg/m <sup>3</sup>	≤1 mg/m <sup>3</sup>	≤5 mg/m <sup>3</sup>	>5 mg/m <sup>3</sup>	-	-	-
Micro-organismes viables		Optionnel (ex < 5 ufc/m <sup>3</sup> )				-	-	-
Autres polluants gazoux		Optionnel (hydrocarbures < 3mg/m <sup>3</sup> , SO <sub>2</sub> ≤0,01mg/kg, CO <sub>2</sub> ≤1mg/kg, CO≤0,1mg/kg)				-	-	-

### SPECIFICATIONS DE L'AIR MEDICINAL

AIR MEDICINAL	EP 01/2009 : 1238	USP35-NF30
Teneur en O2	20,4 – 21,4%	19,5 – 23,5%
Humidité	(EP 2.5.28 ou 2.1.8) : ≤ 67 ppm	absence de trace sur miroir
Traces d'huile (aerosol)	(EP 2.1.6) ≤ 0,1 mg/m <sup>3</sup>	absence de trace sur miroir
Monoxyde de carbone	(EP 2.5.25 ou 2.1.6) ≤ 5 ppm	≤ 0,001%
Dioxyde de carbone	(EP 2.5.24 ou 2.1.8) ≤ 500 ppm	≤ 0,05%
Dioxyde de soufre	(EP 2.5.26 ou 2.1.8) ≤ 1 ppm	≤ 5 ppm
Monoxyde d'azote et dioxyde d'azote	(EP 2.5.26 ou 2.1.6) ≤ 2 ppm	≤ 2,5 ppm

## 1- Pharmacopées

### SPECIFICATIONS DE L'AZOTE

AZOTE	EP 01/2008 : 1247	USP35-NF30
Pureté	≥ 99,5%	≥ 99,0%
Humidité	≤ 67 ppm	absence de trace sur miroir
Monoxyde de carbone	≤ 5 ppm	≤ 0,001%
Dioxyde de carbone	≤ 300 ppm	-
Oxygène	≤ 50 ppm	≤ 1.0%

### SPECIFICATIONS DE L'OXYGENE

OXYGENE	EP 01/2010 : 0417	USP35-NF30
Pureté	≥ 99,5%	≥ 99,0%
Humidité	≤ 67 ppm	-
Monoxyde de carbone	≤ 5 ppm	≤ 0,001%
Dioxyde de carbone	≤ 300 ppm	≤ 0,03%

### SPECIFICATIONS DU DIOXYDE DE CARBONE

CO2	EP 01/2008 : 0375	USP35-NF30
Pureté	≥ 99,5%	≥ 99,0%
Humidité	≤ 67 ppm	≤ 150 mg/m <sup>3</sup>
Monoxyde de carbone	≤ 5 ppm	≤ 0,001%
Soufre total	1 ppm au total	-
Sulfure d'hydrogène	EP 2.1.6 : 1 ppm au total	≤ 1 ppm
Monoxyde d'azote et dioxyde d'azote	2 ppm au total (EP 2.5.26)	≤ 2.5 ppm
Ammoniaque	-	≤ 0.0025%
Dioxyde de soufre	-	≤ 5 ppm
Contamination particulaire	Selon classes	
Dénombrement microbio	Selon Classe	

## Summary

### Management of gases in the health products processing

As part or utility the quality of gases must be controlled and tested as any other pharmaceutical ingredient and therefore it's a mandatory action to set up protocols for analytical (identification/purity) and microbiological tests.

Among the main used gases in a pharmaceutical plant there are Nitrogen, Carbon Dioxide, compressed air, Oxygen and beside Nitrogen Monoxide and Argon.

Their uses are various but their individual quality is essential not only when they are in contact with the product but also when used during process or analytical protocols. This quality must be controlled the same way whatever the gas is on site produced or bought from the outside.

The control of these gases must be done both at the receiving area and at the points of use.

GMPs third parties controls give a better security regarding the further process steps. This very practical guide will give you, within the regulation area, not only advices for good practices, for qualifications and maintenance but also what strategy to adopt in OOS situations.

As a conclusion we can say that these gases must be considered as a part of your process and they must be integrated in your general quality plan of your manufacturing and analytical protocols.

## Technologie/Process

# L'importance de la maîtrise du poids des contenants pharmaceutiques faits par BFS



Guillaume Genty  
STERIGENE  
guillaume.genty@sterigene.com

La technologie BFS (Blow-Fill-Seal), procédé de formage-remplissage-scèlement, est principalement utilisée dans l'industrie pharmaceutique notamment en tant que conditionnement primaire stérile exempt de particules nécessaire pour les répartitions aseptiques. Les produits concernés sont par exemple les solutions injectables, antibiotiques, gouttes ophtalmiques, perfusion, solutions pour dialyse, solutions pour drainage, solutions pour thérapie par aérosols et solutions pour hémofiltration. Outre ces domaines d'application principaux, cette technologie est également utilisée pour l'emballage de jus de fruits frais, des boissons non gazeuses, le lait et divers produits cosmétiques, y compris la crème, allant jusqu'aux colles fortes.

Pendant le processus de répartition aseptique, une petite quantité de matière plastique est produite, formant une paraison, injectée à la fermeture du moule formant le récipient. Cette quantité de plastique qui constituera le futur déchet après utilisation de la forme pharmaceutique est ensuite coupée à la fin du processus et transportée hors de la salle blanche pour conditionnement secondaire, et ensuite jusqu'à expédition et utilisation par le médecin ou le patient.

Un des critères justifiant le choix de cette technologie est le coût du conditionnement primaire et par conséquent la maîtrise du procédé visant à sa production efficace (ni trop, ni trop peu). Voyons ci-après quelques éléments décisionnels propres à cette technologie.

## Pourquoi le poids du contenant est-il un critère d'importance ?

### 1. Considération économique

Le prix du plastique (granulat de PE polyéthylène ou de PP polypropylène), variable d'un pays à l'autre au cours du temps (lié au cours du pétrole), est soumis à des droits de douane ainsi qu'à des taux de change variables. De façon générale, le prix du granulat de PP ou PE, de qualité pharmaceutique varie de 1 700€ à 2 000€ la tonne, et est donc un élément économique important du prix final du contenant.

Pour une machine BFS de type SYFPAC® (Fig.1) pouvant produire

10M (million) de bouteilles de 500 ml/an (poids unitaire 16g, plus 7g de déchets), la consommation annuelle de polymère est de 230t, répartie en 160t pour les bouteilles et 70t de déchets. Toutefois, il est important de noter que ces rejets de matière plastique de grade pharmaceutique



Fig. 1- Machine de remplissage aseptique BFS pour le PEBD – PEHD – PP pour seringues pré-remplies et vaccins.

peuvent être valorisés comme matière plastique "vierge" dans cette même industrie, voire considérés comme plus propre que les matières plastiques de bases utilisées par les autres industries, et à un prix de l'ordre de 60 à 80% du prix initial. Donc, on peut estimer un coût d'environ 390 000€ par an de matière première "plastique" pour produire 10 millions de bouteilles par an. Il ressort donc clairement dans l'exemple ci-dessus que le poids du contenant est un critère économique important.

**2. Considération écologique et durabilité**

La deuxième raison est liée à l'approche écologique. La réduction du poids du récipient lui-même par la réduction des matériaux utilisés, de l'énergie d'extrusion et des coûts du transport associés est un premier facteur de réduction d'impact. En effet, plus la technologie de formage sera maîtrisée, plus l'épaisseur du contenant sera adaptée et la consommation de matière première optimisée. Ainsi, l'énergie servant à l'extrusion sera elle aussi ajustée.

Dans un second lieu, la capacité à recycler les déchets plastiques qui permet leur valorisation immédiate dans le même process ou une application connexe, participe au second volet de la réduction de l'empreinte carbone du processus de conditionnement.

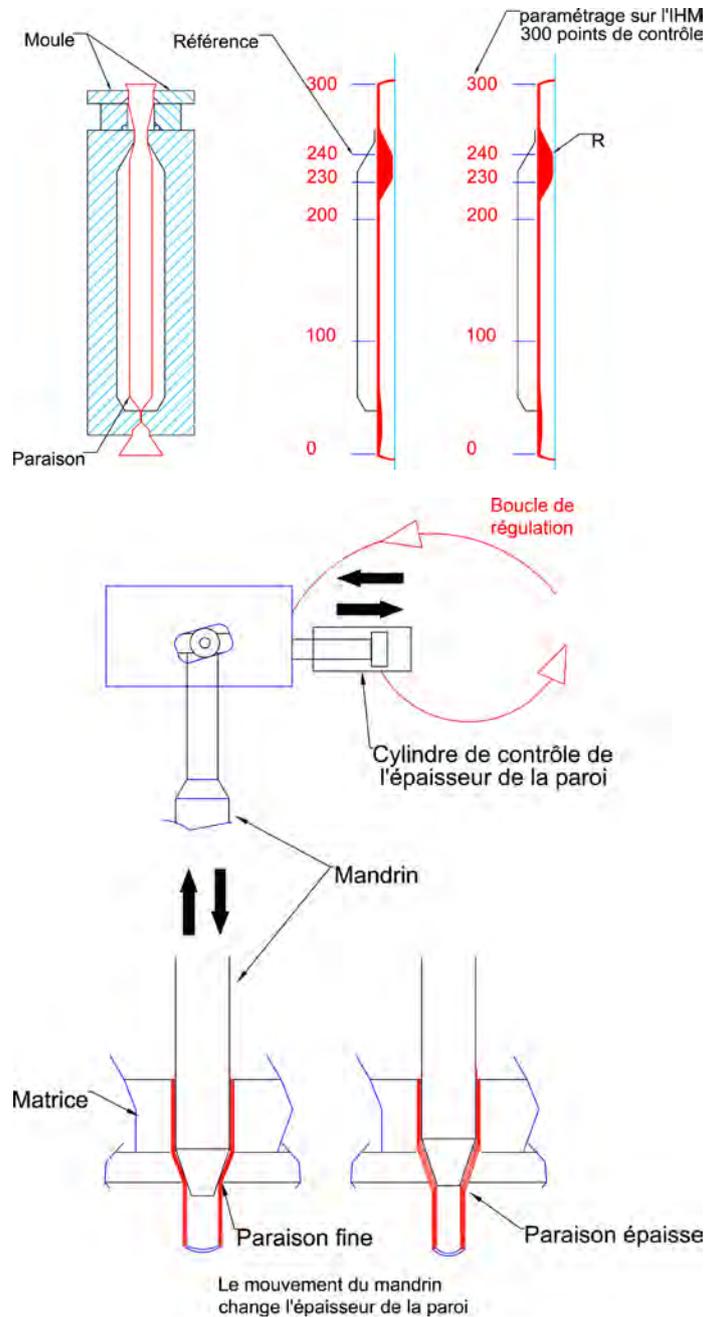


Fig. 2 - Contrôle de l'épaisseur en 300 points

**Les facteurs déterminant le poids d'un récipient et le poids du matériau plastique de rebut**

**1. Perméabilité de la matière plastique**

Cette matière plastique présente une perméabilité aux gaz (oxygène, dioxyde de carbone) et à la vapeur d'eau pouvant altérer le produit fini. L'intégrité d'un récipient et

par conséquent de son contenu dépend donc fortement de sa perméabilité. Plus la matière est perméable, plus l'épaisseur de paroi nécessaire pour obtenir une stabilité comparable doit être importante.

La perméabilité du PE est deux fois plus importante que celle du LDPE (polyéthylène basse densité). Donc à volume égal, les bouteilles PP peuvent être plus minces, mais ne peuvent pas toujours offrir une grande stabilité mécanique. Ainsi, un procédé pouvant aisément accepter les différents matériaux (PE, LDPE, PP) augmentera donc la flexibilité de la ligne production BFS, permettant des formats et matériaux variés, adaptable aux besoins du fabricant.

**2. Résistance physique des bouteilles en plastique**

Le moulage par soufflage est un processus adaptable, permettant de produire une bouteille d'épaisseur variable en fonction du besoin. Cependant, la question de sa résistance doit se poser au cours de sa stérilisation à la vapeur d'eau -

procédé sous pression externe et interne au contenant, (soumise à 121° C, avec pression interne typique 1,25 à 1,7 bar) - et à sa résistance durant son transport ultérieur.

Donc, il n'est pas suffisant de connaître l'épaisseur minimum de la bouteille que la BFS peut réaliser, mais quelle doit être l'épaisseur optimale en fonction de l'utilisation du récipient jusqu'à son utilisation sur le patient. La résistance du PP est plus importante que celle du LDPE, de sorte que la réalisation

de bouteilles en PP permet d'obtenir un contenant pouvant résister aux contraintes thermiques et mécaniques (stérilisation, transport).

### 3. Forme des bouteilles

L'emploi de bouteilles cylindriques permet de réduire de manière significative l'épaisseur du contenant, alors que celui des bouteilles ovales, voire polygonales n'apporte pas le même gain. La bouteille à col a tendance à présenter une épaisseur supérieure dans la région de l'épaule entre corps et tête, alors que le type de bouteille avec éjecteur n'a pas cette limitation ; la bouteille de type Euro Head (bouteille à bouchon vissé) par exemple ne présente pas cette caractéristique.

### Technologie BFS avancée

La plupart des grands constructeurs de machine BFS ont aujourd'hui un contrôle sophistiqué de l'épaisseur de la paroi, avec même parfois un système de contrôle de l'épaisseur sur 300 points sur l'ensemble de la paraison (Fig. 2) ou plus, et donc une capacité de réduire l'épaisseur de la paroi à moins de 0,15 mm (pour des bouteilles de 500 ml). Ainsi, ces machines modernes ont la capacité de réduire le poids du récipient de manière significative, et toujours sous contrôle.

Le matériau polymère est soumis à une contrainte thermique et physique au cours du processus d'extrusion-soufflage. Un tel stress détériore légèrement la qualité du polymère à chaque passage supplémentaire dans l'extrudeuse. Pour contenir et maîtriser cette altération, un nombre d'utilisations doit être validé, après quoi tous les déchets doivent être rejetés et un nouveau cycle doit être fait avec un polymère vierge natif. L'utilisation de machines BFS de dernière génération avec contrôle de température précis améliore le procédé par réduction de

la contrainte à laquelle le matériau polymère est soumis à chaque passage au travers de l'extrudeuse.

Il est donc clair que selon ce qui précède, les machines de dernière génération sont capables de produire des contenants très fins et d'en réduire leur poids, mais la question qui subsiste aujourd'hui est de savoir si un flacon mince résistera à tous ces processus incluant la manipulation ultérieure, et si une telle paroi mince reste stable pendant plus de cinq ans.

Les principaux facteurs qui doivent déterminer le poids de la bouteille ne sont donc pas uniquement la contenance ou la limite du processus de soufflage, de moulage ou de remplissage, mais d'intégrer dans les besoins, les impositions que sont les diverses expositions (thermiques, physiques, physico-chimiques et biologiques) car aujourd'hui la technologie est optimisée pour parvenir à une réduction importante du poids des bouteilles tout en ayant capacité à répondre aux stress externes et internes.

### Que faire des déchets plastiques générés lors de la production ?

Les déchets plastiques générés peuvent être vendus pour la production d'autres éléments comme expliqué ci-dessus valorisés de 60% à 80% de la valeur initiale du fait de la propreté du process.

Parfois, les entreprises mélangent les déchets avec d'autres matériaux et casquettes de moules pour bouteilles ou bouchons pour contenants de produits médicaux et donc l'utilisent comme récipient d'emballage secondaire.

Enfin, les déchets peuvent être coupés en petits morceaux et réutilisés pour le même process en mélange à des matériaux natifs. Une vérification au préalable de la législation en vigueur est toutefois nécessaire pour cette utilisation.

### Que deviennent les déchets plastiques générés par l'industrie pharmaceutique?

Les bouteilles contenant des résidus de médicaments très puissants, substances cytotoxiques ou antibiotiques ne doivent pas être recyclées pour éviter la contamination croisée et ces bouteilles sont éliminées par incinération.

#### Références

- ISO 13408-1 Aseptic processing of health care products -- Part 1: General requirements). Normalement, une machine BFS modern doit inclure une barrière de protection autour de la zone où la paraison est ouverte.

- La recommandation FDA sur les opérations aseptiques en BFS forme la recommandation suivante «Air in the critical area should meet Class 100 microbiological standards during operations» et précise que «A well-designed BFS system should also normally achieve Class 100 (ISO 4.8) airborne particle levels». In Food and Drug Administration 2004

- The Manufacture of Sterile Pharmaceuticals and Liquid Medical Devices Using Blow/Fill/Seal Technology in The Pharmaceutical Blow/Fill/Seal - International Operators Association (BFSIOA) March 2012

## FOCUS TECHNO

Lors du dernier congrès A3P 2014, une des questions posées portait sur la notion du contrôle particulaire dans l'environnement immédiat du remplissage en BFS (paraison ouverte). En plus de l'aspect contrôle particulaire existant qui peut être assuré en ligne pour maintenir l'état validé en classe ISO 4,8 et répondre aux exigences des procédés aseptiques, nous montrons ici un exemple de conception visant à éviter la génération de particules dans cette zone particulièrement critique.

En effet, comme le montre la Figure 3, les buses assurent le remplissage du contenant sur les flancs internes afin d'éviter que le liquide ne mousse. Seul l'ajustement parfait des buses "tube dans tube" (permettant le remplissage de la formulation et l'extraction de l'air en même temps) au col du contenant permet cette possibilité. Ceci évite que les buses n'entrent dans le contenant pour effectuer le remplissage par le fond et provoque de la mousse. Dans ce cas, une série de précautions doit être prise pour pallier cette intrusion comme la stérilisation de la partie en mouvement des buses pénétrant la barrière stérile du contenant. Le deuxième avantage majeur est ainsi d'éviter complètement le mouvement de va et vient générant nécessairement un risque d'émission de particules. Une conception étudiée permettant de limiter la génération des particules est primordiale dans ce procédé aseptique.

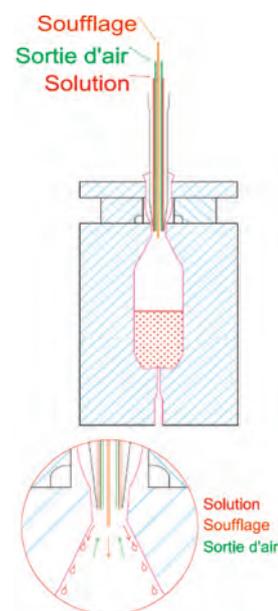


Fig 3. Buses de remplissage "tube dans tube"

## FOCUS INNOVATION

Les machines BFS de dernière génération peuvent maintenant proposer des développements de contenants parfaitement innovants et adaptés aux différentes formulations comme le montrent les exemples ci-après.



Légende : Seringue pré-remplie faite en BFS – Seringue à 2 compartiments (solvant / lyophilisat)

## Technologie/Process

# Single best way to deliver



Eric CHESNEL  
UNITHER  
eric.chesnel@unither-pharma.com

Unither Pharmaceutical has grown since 1993 to become the world leader of sterile unit dose manufacturer, using the Blow Fill and Seal (BFS) technology. Today, the company has five manufacturing plants and one R&D center, located in France and in the USA. The position of adopting the BFS technology very early has participated in developing and commercializing the offers in single-dose products that simplify the administration of drug products to patients.

Unither Pharmaceuticals is, annually, manufacturing more than two billion vials in BFS. The Blow/Fill/Seal (BFS) is an advanced aseptic process and recognized in the GMP's. The companies are, on a regular basis, inspected by the FDA and European authorities who allow the company to sell the products in more than 80 countries across Europe, USA and China. The technology and the process are so well accepted that this is participating to the expanding of capacities of the companies with the installation of new BFS lines.



### Expanding the lead in BFS

In October 2013, Unither acquired the former UCB Pharmaceutical facility located in Rochester, New York, US, to support its strategic plans for expansion. This FDA and DEA-inspected facility will drive growth for Unither in North America by bringing the capacity closer to the world's largest pharma market.

The Rochester facility has expertise in developing and manufacturing oral solids and liquids, (OTC and Rx products) with extended and controlled release profiles while adding single-unit dose capabilities.

The expansion includes the installation of

a BFS machine in 2015, followed by the first high-speed commercial BFS line the following year. This added capacity will support Unither's expansion into the asthma and ophthalmic markets for preservative-free, sterile-fill liquid products in North America.

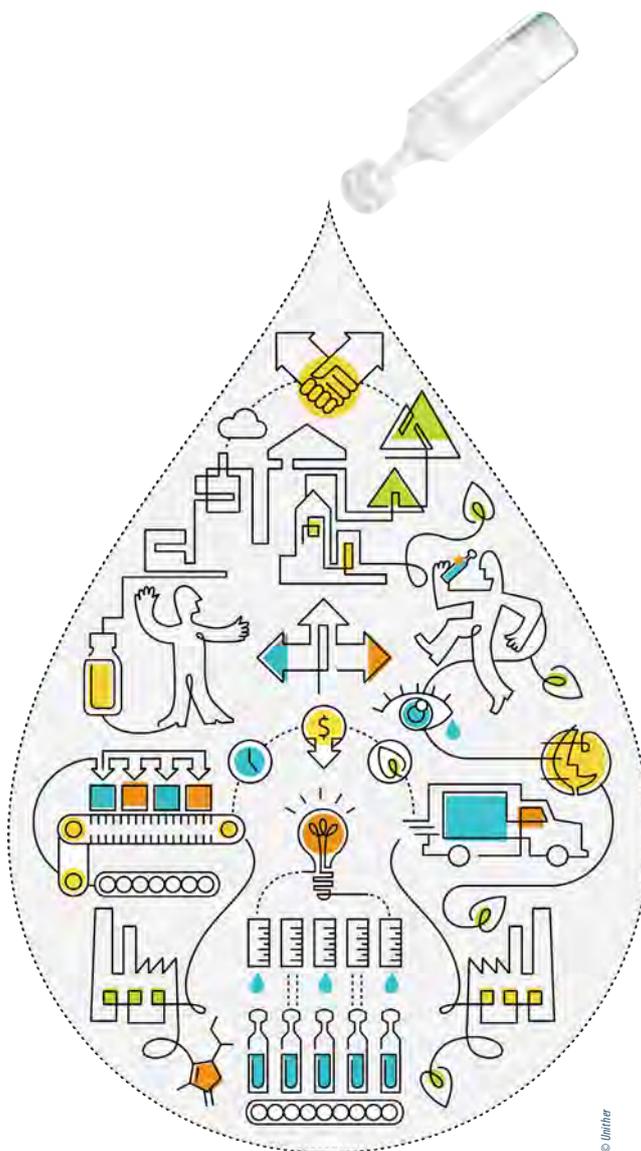
Its Coutances and Amiens facilities in France, meanwhile, will be continuing to expand the company's BFS capacity by adding new commercial lines in 2015 and 2016. With the ability to provide capacity for unit doses of 0.25–20ml, Unither can quickly meet pharmaceutical partners' needs in the areas of ophthalmology, respiratory, rhinology, otic care and antisepsis, or wound cleaning.

## User-friendly technology

Blow/Fill/Seal (BFS) is an Advanced Aseptic process that performs the primary packaging for a wide product variety: nebulized inhalation drugs, ophthalmic OTC products and drugs, and small volume injectable products. It is an automated process where plastic resin is extruded and formed into a container. The container is then filled and hermetically sealed. The entire process is performed in a controlled environment and completed within 4 to 15 seconds. The Blow Fill Seal technology was developed in Europe in the 1950s and was introduced to the US three decades later. BFS is a continuous, robust means of filling aseptic preparations of sterile pharmaceuticals.

With properly maintained and operated systems the technology provides a container that does not have the particle contamination that is inherent to preformed containers. Since the containers are not formed and transported to the filling place the need to decontaminate BFS containers is eliminated. BFS containers do not need to be washed because the particles found in preformed

containers do not have a mechanism to be introduced to the BFS container. Tests have shown that particles present in the environment do not find their way into a BFS container during the filling process. The BFS single-dose vial is currently the most popular container of its type in Europe for new ophthalmology treatments, as it eliminates preservatives, such as benzalkonium chloride, and is increasingly used when reformulating existing products. BFS vials are easy to carry and ready to use, making them a great fit for today's active lifestyles. They provide a number of advantages, including the ability to dispense accurate single doses without



© Unither

measuring devices, portability, the elimination of preservatives, and improved hygiene.

## Lab to plant

Based on the two decades of experience in developing formulations for new chemical entities (NCE), the BFS can be evaluated with Unither Pharmaceuticals to establish commercial and generic drug substances. In the BFS, plastic resin has minimized additives giving it a relatively clean extractable profile.

Initial compatibility test is possible in lab setting by filling the product into empty sterile BFS containers made out of LDPE, the typical resins used in the BFS process on machines. Once basic compatibility test is confirmed the next step is to test the product on BFS machines, this is what, also, can be provided. BFS easily matches with Regulatory Affairs: EMA Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD), FDA New Drug Application (NDA), FDA Abbreviated New Drug Application (ANDA). The BFS is a single way to deliver drug products to a global market.

## Règlementaire

# Propositions du GIC A3P pour la révision de l'Annexe 1



Roland GUINET : general leader, leader sub-group P, RGmp Compliance

Jean-Denis MALLET : leader sub-group S, NNE Pharmaplan

Sophie AMADIO	Lilly,	Patrick BALÉRIAUX	Aseptitech,
Marc BESSON	Sanofi,	Lydia BRETEAU	Boiron
Olivier CHANCEL	Merial	Stéphane COUSIN	Catalent until 03 2015
Pierre DEVAUX	Acm Pharma	Philippe DUHEM :	Intertek
Jean-François DULIERE	Technip,	Morad EL GUEDDARI	Cell For Cure
Lina ERTLÉ	Roche	John HARGREAVES	JHAC
Eric HURTUBISE	Merck	Julien TRIQUET	Aspen
Philippe ROBIN	Jacobs	Yves ROCHÉ	IFIS
Patrick TURLIER	GSK,	Dominique WEILL	Sterigene,

Summary: Group S: 7 Group P: 17 Manufacturers: 11 Suppliers: 9



Roland Guinet  
RGmp Compliance  
rolandguinet@hotmail.fr

Dès octobre 2013, lors de la table ronde finale du congrès international à Biarritz, A3P s'est intéressé à la révision de l'Annexe 1. Un GIC a été constitué début 2014 par une dizaine d'experts étendu aux 20 ci-dessous après un appel motivé à participation.

Les nombreux échanges et réunions, ainsi que la table ronde avec vote interactif lors du dernier congrès international, ont permis d'aboutir à l'envoi d'une réponse au Concept Paper EMA/PICS pour la révision de l'Annexe 1 du 2 février 2015 contenant une quinzaine de commentaires généraux ci-dessous et environ 120 commentaires spécifiques qui seront résumés dans le prochain numéro.

**Ces commentaires généraux ont été repris en totalité par l'ISPE en accord avec A3P, approuvés globalement par la PHSS et l'ensemble des propositions d'A3P est soutenu par le LEEM.**

### 1. General comments

The CIG A3P Annex 1 (A3P) is in favour of a complete revision of the Annex 1 to consider other products than sterile medicinal products manufactured in controlled environments, to correct inaccuracies, to remove ambiguity by giving clearer interpretations of GMP expectations and to accommodate new technologies for the production and control of pharmaceutical products.

*Le GIC A3P Annexe 1 (A3P) est en faveur d'une révision complète pour tenir compte des produits autres que les médicaments stériles fabriqués dans des zones à atmosphère contrôlée, pour corriger des erreurs, pour lever des ambiguïtés en donnant des interprétations claires des attentes des BPF et pour introduire des technologies nouvelles pour la production comme pour le contrôle des produits pharmaceutiques.*

- The title could be the Manufacture of Pharmaceutical Products in Controlled Environments and thus Pharmaceutical Products shall be used in the Annex 1 instead of medicinal Products.

*Le titre pourrait être Fabrication des Produits Pharmaceutiques en Environnements Contrôlés et ainsi Produits Pharmaceutiques doit remplacer médicaments dans l'Annexe 1.*

- The Annex 1 should be reorganized following the general content of most GxPs as in EU GMP Part I with specific recommendations as proposed at the end of this General Comment section.

*L'Annexe 1 devrait être réorganisée pour suivre le plan habituel des BPs comme celui de la Partie I des BPF mais avec des recommandations spécifiques tel que proposé à la fin de cette section Commentaires Généraux.*

- Each point of the Annex 1 could be followed by a section "Reason", as in some WHO guidelines, explaining the rationale on which the recommendation is based in order to avoid misunderstanding and various interpretations.

Chaque point de l'Annexe 1 devrait être suivi d'une section «Raison», comme c'est le cas dans certaines lignes directrices de l'OMS, expliquant le raisonnement sur lequel est basé la recommandation de façon à éviter des compréhensions erronées et différentes interprétations.

☑ The revised Annex 1 should promote the use of Quality Risk Management approaches at the earliest development phase and all along the product/process lifecycle to develop and implement control strategies and acceptance criteria which may affect the Sterility Assurance of sterile products.

*L'Annexe 1 révisée devrait promouvoir l'utilisation de systèmes de Gestion du Risque Qualité dès les premières phases de développement et pendant toute la durée du cycle de vie du produit ou du procédé afin de définir et de mettre en place des stratégies de contrôle et des critères d'acceptation qui peuvent impacter l'Assurance de Stérilité des produits stériles.*

☑ Even if they were withdrawn from revised ISO 14644-1 for ISO 5 and unaccounted by guidelines of some other PIC/S members (US FDA, Japan) A3P believes that  $\geq 5 \mu\text{m}$  particles should be maintained for classification as well as for monitoring of clean rooms and clean air devices since recognized as carriers of micro-organisms.

*Bien que retirées de la version révisée de l'ISO 14644-1 pour la classe ISO 5 et non prises en compte par certains autres pays membres du PIC/S (US FDA, Japon), A3P est pour le maintien des particules  $\geq 5 \mu\text{m}$  pour la classification comme pour la surveillance des zones et dispositifs à atmosphère contrôlée puisqu'elles sont connues pour être des vecteurs potentiels de micro-organismes.*

☑ A3P would like to have more guidance for initial microbiological evaluation and routine monitoring of clean zones according to ISO 14698-1 and including frequencies, timing, duration, and time limit between sampling and incubation. The importance of trend analyses should be reinforced in addition to Grade specification.

*A3P souhaite plus de détails sur l'évaluation initiale et la surveillance microbiologique des zones à atmosphère contrôlée en accord avec l'ISO 14698-1, notamment pour les fréquences, quand les réaliser, les durées et le délai entre le prélèvement et la mise en incubation. L'importance des analyses de tendances devrait être renforcée en complément des spécifications pour chaque classe.*

☑ To avoid direct human interventions in aseptic processes and encourage their use, a Barrier Technology chapter which include Restricted Access Barrier System (RABS closed in operation as defined by ISPE 2005) together with isolators should be developed. If justified, Barrier Technology systems could have specific environmental monitoring programs and aseptic process simulations.

*Un chapitre Technologie Barrière devrait être créé incluant les «Restricted Access Barrier System» (RABS clos en opération comme défini par l'ISPE en 2005) avec les isolateurs de façon à promouvoir leur utilisation pour éviter toute intervention humaine directe lors des procédés aseptiques.*



☑ Sterile components, containers and equipment with a prolonged shelf-life should have a mean to verify point of use integrity of each packaging and thus the sterility, such as a packaging under vacuum.

*Les composants, récipients et équipements stériles à durée de vie prolongée devraient comporter un moyen permettant lors de leur utilisation de vérifier l'intégrité de l'emballage et donc leur stérilité, tel qu'un emballage sous vide.*

☑ New production technologies should be introduced including rotary and alternative Blow Fill Seal (BFS), Closed Vials technology and other closed systems for aseptic process.

*De nouvelles technologies de production de procédés aseptiques devraient être introduites telles que les techniques rotative et alternative de soufflage/remplissage/scellage, la technologie du flacon fermé ainsi que les systèmes clos.*

☑ New control technologies should be promoted including 100% Container Closure Integrity (CCI), Rapid Microbiological Methods (RMM) and Real Time Viable Particles Monitoring.

*L'utilisation de nouvelles technologies de contrôle devraient être encouragées telles que le Contrôle d'Intégrité du Système de Fermeture (CCI), les Méthodes Microbiologiques Rapides (MMR) ainsi que la surveillance en temps réel des particules viables.*

☑ Aseptic process simulations shall be done for each aseptic production step, the target shall be always zero growth. Any CAPA shall be related to the investigation results.

*Des simulations de procédés aseptiques doivent être réalisées pour chaque étape aseptique de production et la cible doit toujours être de zéro contamination. Toute CAPA doit être dépendante des résultats de l'investigation.*

☑ For moist heat sterilization, control of the steam quality should be strengthened and aligned with latest standards.

*Pour la stérilisation à la chaleur humide, la qualité de la vapeur doit être mieux définie and correspondre aux dernières recommandations.*

☑ References to additional guidelines and state of the art publications should be included.

*Des références à d'autres lignes directrices et aux documents faisant l'état de l'art doivent être ajoutées.*

☑ Avoid use of expression "as far as practicable", "wherever possible", "periodic", "when appropriate".

Eviter l'utilisation d'expressions telles que «autant que possible», «périodique», «si nécessaire».

- ☑ The word "contamination" should be used only for the action otherwise the wording "contaminant agent" should be used.

Le terme «contamination» ne doit être utilisé que pour une action, sinon il faut utiliser l'expression «agent contaminant».

- ☑ Specifically for European translators, particular attention should be paid to the use of "should" with the meaning of recommendation and "shall" being a requirement.

Particulièrement pour les traducteurs européens il faudrait faire en sorte d'utiliser «devrait» lors de recommandation alors que «doit» est à utiliser lors d'une exigence.

## 2. Example of a new plan proposed for the revision of annex 1 / Principle

<p><b>1</b> Quality Management System</p> <p><b>2</b> Personnel</p> <p><b>3</b> Premises and equipment</p> <p><b>3.1</b> Premises</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Cleanroom classification</li> <li>Cleanroom monitoring</li> <li>Conventional cleanrooms</li> <li>Product sterilized in their final containers</li> <li>Aseptic processing</li> <li>Blow-Fill-Seal technologies</li> <li>Closed systems (Barrier technologies)</li> <li>RABS</li> <li>Isolators</li> <li>Airlocks and changing rooms</li> <li>Processing areas</li> <li>Dedicated areas</li> <li>Technical areas</li> </ul>	<p><b>3.2</b> Equipment</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Qualification</li> <li>Metrology</li> <li>Maintenance</li> <li>Manufacturing equipment</li> <li>Sterilization equipment</li> <li>Filling equipment</li> <li>Transferring equipment</li> <li>Water and steam</li> <li>Others fluids</li> </ul> <p><b>3.3</b> Sanitation</p> <p><b>4</b> Documentation</p> <p><b>5</b> Production</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Raw materials</li> <li>Packaging materials</li> <li>Bulk products</li> <li>Sterilization</li> <li>Heat sterilization</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Moist heat sterilization</li> <li>Dry heat sterilization</li> <li>Sterilization by radiation</li> <li>Sterilization with ethylene oxide</li> <li>Others sterilization gases</li> <li>Filtration</li> <li>Filling</li> <li>Lyophilization</li> <li>Validation</li> <li>Finishing of sterile products</li> </ul> <p><b>6</b> Quality Control</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sampling and reserve samples</li> <li>Microbiological methods</li> <li>Sterility testing</li> <li>OOS results</li> </ul> <p><b>7</b> Contracting and outsourcing</p> <p><b>8</b> Complaints handling and recalls</p> <p><b>9</b> Self-inspection</p>
---	---	---

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 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 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 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 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



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

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

## Management / Épisode3

«Quelques pensées sur la direction de sites et le leadership,  
Partage d'expérience et de petits trucs...»**Réunions : Un roman à écrire !**

**Q**ui n'a pas subi dans son entreprise ce que l'on appelle la réunionite aigüe ? Avec une pointe d'humour, on dit « participez à une réunion, vous y êtes au chaud, buvez du café et pouvez digérer tranquillement votre dernier repas ! »

Là encore, en dehors des réunions de gouvernance que nous avons décrites il existe des moyens simples pour éviter de passer son temps en réunion et de subir. Sauf urgence absolue qui peut toujours exister, une réunion doit bénéficier des éléments suivants : planification, définition claire de l'ordre du jour, invitation uniquement des personnes utiles à la réussite de celle-ci.



Thierry Wermelinger  
Docteur en Pharmacie  
thierry.wermelinger@laposte.net

D'abord débiter à l'heure. Ne pas tomber dans la caricature des réunions «à la française» A l'heure prévue un premier participant passe le bout du nez dans la salle et voit qu'il n'y a pas grand monde encore présent. Il repart se disant qu'il a le temps d'aller à la machine à café et progressivement la salle se remplit et la réunion commence avec dans le meilleur des cas 15 minutes de retard. Allez voir dans les pays du Nord comme la Suède la ponctualité et la préparation de la réunion. C'est un exemple ! Si vous arrivez avec 1 minute de retard tout le monde vous regarde comme si vous rentriez dévêtu dans la salle, ça fait « drôle » et ne vous donne pas l'envie de recommencer.

Ensuite définir un secrétaire de séance,

suivre l'ordre du jour, et se donner les 10 dernières minutes pour s'assurer que chaque personne sait ce qu'elle a à faire à l'issue de la réunion, reprendre les décisions prises avec des responsables d'action et de dates de réalisation et... évaluer la réunion.

Etait-elle pertinente, avons-nous obtenu le résultat attendu, les participants avaient-ils tous leur place dans la réunion ?

Manager son manager ! Quoi de plus désagréable que d'avoir son manager en permanence sur son dos ? Là encore, il y a une raison pour qu'il se comporte de cette façon vis-à-vis de vous. Ce Leader/ Manager est comme tout le monde, il a des comptes à rendre et a besoin de se rassurer. Il ne



© François Morel

s'agit pas de lui dire que tout va bien, mais il a besoin d'être informé de ce qui se passe, de comprendre que vous faites le maximum pour avoir une situation sous contrôle. Rien de pire qu'il ou qu'elle apprenne par d'autres un problème significatif qui peut mettre en péril vos résultats / performances.

Un gag qui est arrivé dans un site que je connaissais bien, le Boss avait tout simplement « oublié » de reporter à son patron Américain que le site venait de subir une grève d'une semaine. Résultat, un chômeur de plus !

La confiance est quelque chose qui se construit, il faut du temps, des preuves tangibles que vous êtes une personne fiable sur qui on peut compter et qui ne vous trompera pas.

Cette confiance peut être détruite en une fraction de seconde, si vous avez masqué, caché ou minimisé une situation à risque à votre Boss.

### Interactions et feed-back

Le feedback est, au sens large, l'action en retour d'un effet sur le dispositif qui a donné naissance à cette action (source : Wikipedia). Pas évident à comprendre...

Appliqué aux relations humaines, c'est le message retourné à une personne suite à son action.

Des études ont montré que la pertinence du feedback est le facteur numéro 1 d'amélioration de la performance des individus en entreprise (source : Corporate Leadership Council).

Il est donc important pour chacun de savoir donner un feedback.

### A quoi sert un feedback ?

Les bénéfices d'un feedback sont multiples. On peut citer :

- Connaître l'effet de son action
- Ajuster sa position par rapport au retour de la personne
- Donner/recevoir des signes de reconnaissance
- Reconnaître le travail et/ou les qualités d'une personne
- Etre reconnu
- Enrichir la relation avec l'autre
- S'améliorer
- Avoir un autre point de vue auquel je n'aurais pas pensé

## Une grille efficace: les signes de reconnaissance

Un feedback peut être décomposé en signes de reconnaissance, dits positifs ou négatifs/constructifs. Il peut aussi porter sur le comportement ou sur la personne elle-même. Je préfère appeler feed-back constructif au mot négatif.

	<b>Conditionnel</b> = feedback sur le comportement Mot clé : FAIRE	<b>Inconditionnel</b> = feedback sur la personne Mot clé : ÊTRE
<b>Signe positif</b>	1- "Tu as produit un travail de qualité"	3 - "Tu es une personne compétente"
<b>Signe négatif</b>	2- " Néanmoins un élément a été oublié dans ton analyse"	<b>À BANNIR</b>

### Etape 1 / Feedback positif sur le comportement

Commencez par une appréciation positive et sincère sur les faits ou les comportements de la personne. Celle-ci se sent alors considérée dans ses actions. Ainsi elle aura envie d'écouter la suite.

### Etape 2 / Feedback négatif/ constructif sur le comportement

C'est à ce moment que vous pouvez continuer sur un point d'amélioration sur l'action ou le comportement de la personne. Evitez si possible le style direct pour ne pas froisser la personne. Si besoin, « prenez des gants », car ce n'est jamais agréable de recevoir une critique négative. Si la personne est à l'écoute, c'est un cadeau que vous lui faites. Elle vous en sera certainement reconnaissante, car ce sera un moyen efficace pour elle de s'améliorer. Cette étape est probablement la plus délicate. Mais sans feedback, pas d'amélioration possible !

### Etape 3 / Feedback positif sur la personne

Terminez par un feedback positif sur la personne, sur une qualité de son être. Cela permet de rassurer la personne sur sa qualité intrinsèque. Quelles que soient les erreurs commises, la personne est reconnue dans sa qualité première : elle-même. Cette étape agit directement sur la confiance en soi, sur l'image que la personne se fait d'elle-même. A bannir absolument : La quatrième case de la grille, celle du feedback négatif inconditionnel. Ce type de feedback est particulièrement destructeur, car il atteint la qualité même de la personne. Quelques

exemples : « Tu es nul », « Tu es bon à rien », ... On a malheureusement tous un jour ou l'autre fait les frais d'un feedback négatif inconditionnel : en le recevant et aussi en le donnant.

A présent, d'après vous, quel est le secret pour savoir faire du feedback ?

C'est de pratiquer ! Tous les jours et avec autant de personnes que possible.

### A qui faire un feedback ? Et quand ?

Je suis tenté de dire : à tout le monde et dès que vous pouvez !

Attention, il faut faire plus de feed-back positifs que de feed-back constructifs.

On dit généralement trois feedback positifs pour un feedback négatif/ constructif.

### Le savoir dire « merci »

Un merci ne coûte rien et peut rapporter gros. Combien de fois, avez-vous fait une action positive et votre Boss n'a même pas fait cas de ce que vous avez réalisé ? Le merci est simple et très valorisant.

Quand une équipe a réalisé un projet, l'a mené à bien, n'hésitez pas à savoir reconnaître leur travail en, par exemple, leur faisant présenter le résumé de leur projet en Comité de Direction / Pilotage. Allez sur les lignes, dans les labos pour remercier une personne, une équipe qui a effectué quelque chose de positif. La récompense non financière est souvent plus importante que la récompense financière, elle ne risque pas l'entrée dans un engrenage qui, dans la cas de la récompense financière rendent ceux qui n'en bénéficient pas jaloux ou envieux.

**Et que penser de la vieille méthode du « one to one » meeting**

De quoi parle t-on ? De la simple réunion d'un responsable et de son subordonné. C'est simple mais combien de fois ces réunions sont préparées ? Rarement. Si vous rencontrez votre Boss soit en face, soit au téléphone s'il ou elle n'est pas sur votre site, préparez absolument votre entretien.

Deux types d'items à aborder, le premier faire un reporting de votre activité basé sur des éléments indiscutables; alertez si vous avez des points qui vous posent problème, venez avec des propositions et jamais avec des problèmes.

Pour sourire un peu, un jour, jeune leader, je venais rencontrer mon Boss et je commençai l'entretien par « j'ai un problème », il a prit mes affaires, les a jeté dans le couloir en colère et m'a dit « revenez quand vous aurez des solutions ». Je n'ai jamais oublié cet incident qui, s'il montre que certains managers manquent un peu d'humanité, il faut toujours avoir des propositions à faire, ce qui prouvera à votre Boss que vous avez analysé la situation et évalué les différentes options.

Après le reporting, posez les questions que vous avez et qui vous permettent de mieux faire votre travail. Un « one to one » est un dialogue et pas un monologue.

Et si on parlait maintenant de la délégation?

**La suite au prochain numéro....**

---

## Formations A3P 2015



éligibles  
au DPC

---

**23 & 24 JUIN**

**Lyon, France**

Analyse du risque sur la chaîne du froid: maîtrise en production en distribution et gestion des excursions de température

**Alain EUZEN**

---

**15 & 16 SEPTEMBRE**

**Lyon, France**

L'annexe 1 des GMP Eu : les points critiques, leur analyse et leur interprétation

**Roland GUINET**

---

**22 & 23 SEPTEMBRE**

**Lyon, France**

Lyophilisation 3 : développement, expertise et maîtrise de la qualité

**Dominique SIERAKOWSKI**

---

**29 & 30 SEPTEMBRE**

**Lyon, France**

Analyse du risque sur les étapes critiques de procédés stériles, aseptique ou à contamination contrôlée : analyse, spécification, moyens de maîtrise de la biocontamination

**Alain EUZEN**

---

**1<sup>ER</sup> OCTOBRE**

**Lyon, France**

BPF et BPD – Produits biologiques

**Roland GUINET**

---

**7 & 8 OCTOBRE**

**Lyon, France**

Stérilisation par la chaleur : principes, validation et production : fondamentaux et aspects pratiques

**Dominique SIERAKOWSKI**

---

**13 OCTOBRE**

**Lyon, France**

Elaboration d'un programme de bio-nettoyage en salles propres en environnement BPF

**Pierre DEVAUX**

---

**15 OCTOBRE**

**Lyon, France**

Validation des systèmes informatisés

**Jean-Louis JOUVE**

---

**20 OCTOBRE**

**Lyon, France**

Mise à jour réglementaire et état de l'art pour la fabrication des produits pharmaceutiques stériles

**Roland GUINET**

---

**22 OCTOBRE**

**Lyon, France**

Audit des systèmes informatisés

**Jean-Louis JOUVE**

# Agenda



## Évènements 2015

### Lyon, FRANCE

1<sup>er</sup> juillet

Forum A3P Particules Visibles

Conférences et tables rondes.

### SUISSE



15 septembre

Rendez-vous Passerelle Start-Up  
«Comment valoriser votre Start-Up avant une levée de fonds?»

29 septembre

Forum A3P Suisse

8 octobre

TechTime

3 novembre

Rendez-vous Passerelle Start-Up

NOUVELLES  
DATES

### Biarritz, FRANCE

17-18-19 novembre

Congrès International



- Maîtrise des procédés, des produits
- Inspection (Conformités réglementaires - harmonisation et recours)
- Management du risque

Conférences, ateliers et exposition.

### ALGÉRIE

Novembre 2015

Forum A3P Algérie



LA TRANSMISSION DU SAVOIR

© François Morel

Programmes et inscriptions sur [www.a3p.org](http://www.a3p.org)

# bottelpack®

## BLOW-FILL-SEAL TECHNOLOGY

Advanced aseptic packaging in one operation cycle  
Reliable – Simple – Cost-Effective

# 3 in 1



### bottelpack® Technology:

- Integrated clean room US-class 100
- Recognized by GMP, FDA, JP ...
- Aseptic packaging of liquids, creams, ointments ...
- Endless container designs in PE, PP ...

### Your benefits:

- Tamper-proof packaging
- Easy to open
- Simple to use
- Shatter-proof, no splinter hazard



**rommelag®**

[www.rommelag.com](http://www.rommelag.com)

### rommelag ag

P.O. Box - CH-5033 Buchs, Switzerland  
Phone: +41 62 834 55 55 · Fax: +41 62 8345500  
E-mail: [mail@rommelag.ch](mailto:mail@rommelag.ch)

### rommelag Kunststoff-Maschinen Vertriebsgesellschaft mbH

P.O. Box 1611 · D-71306 Waiblingen, Germany  
Phone: +49 7151 95811-0 · Fax: +49 7151 15526  
E-mail: [mail@rommelag.de](mailto:mail@rommelag.de)

### rommelag USA, Inc.

27905 Meadow Drive, Suite 9  
Evergreen CO 80439, USA  
Phone: +1.303. 674.8333 · Fax: +1.303.670.2666  
E-Mail: [mail@rommelag.com](mailto:mail@rommelag.com)

### rommelag Trading (Shanghai) Co., Ltd.

Room 1501 Xinyin Building  
No. 888 Yishan Road · 200233 Shanghai, P.R.China  
Phone: +86 21 6432 0166 · Fax: +86 21 6432 0266  
E-mail: [romcn@rommelag.com](mailto:romcn@rommelag.com)