

La Vague

LE MAGAZINE DE LA PHARMA ET DES BIOTECHS

N° 55 | Octobre 2017
Trimestriel



Congrès International

14, 15 & 16 novembre 2017 à Biarritz

- **Quality Metrics: Why do manufacturers not support the FDA initiative anymore?**
- **Essais d'intégrité des contenants (CCIT) pour les systèmes "Single Use"**
- **Les nouvelles exigences des bonnes pratiques de fabrication européennes concernant la Validation du Nettoyage**
- **Endotoxin masking hold-time study parameter determination and performance**
- **Nouvelle réglementation pour dispositifs médicaux : les défis expliqués**



Sommaire

N°55 // Octobre 2017

L'édito Tu ne laveras plus !	3
Ils ont participé à ce numéro 	4
Billet d'humeur La bonne humeur ne se commande pas... mais nous pouvons l'aider	5
Réglementaire 	6
Actualités 2018 ! Calendrier des rendez-vous A3P	9
Actualités Programme du CONGRÈS INTERNATIONAL A3P	10
Réglementaire Quality Metrics: Why do manufacturers not support the FDA initiative anymore?	15
Réglementaire Nouvelle réglementation pour dispositifs médicaux : les défis expliqués.	19
Techno/Process Les avancées des Procédés de Hautes Pressions Hydrostatiques (HHP) dans l'obtention d'une assurance de stérilité de 10 ⁻⁶ : Principes & Applications pratiques	22
Techno/Process Traitement par le peroxyde d'hydrogène vaporisé : de la décontamination à la Stérilisation ?	27
Techno/Process Essais d'intégrité des contenants (CCIT) pour les systèmes "Single Use"	32
Techno/Process Les nouvelles exigences des bonnes pratiques de fabrication européennes concernant la Validation du Nettoyage	36
Techno/Process Endotoxin masking hold-time study parameter determination and performance	43
Techno/Process Optimiser vos systèmes Qualité en changeant de paradigme : placer l'opérateur au centre des systèmes	47

La Vague

Revue trimestrielle N° 55 - Octobre 2017

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

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

• Impression
2PRINT - 42000 Saint-Étienne

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

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



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

Linked in

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

40€TTC

Je souhaite acheter un numéro

10€ TTC

Vos coordonnées

Nom Prénom

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

Société Adresse

Code postal Ville

SIRET CODE NAF

Date et signature

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

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

L'édito

Bruno Tissier - Administrateur A3P

Tu ne laveras plus !



Il y a bien longtemps, au siècle dernier...(!), mon premier projet en qualité de pharmacien stagiaire fut de développer un process de mise en solution aqueuse entièrement automatique, avec chargement dissolution, déchargement et ... nettoyage.

A cette époque, on ne parlait pas encore de "clean in place ...".

Mon maître de stage, m'avait prévenu que le plus difficile serait certainement : La Validation du Nettoyage et son bras armé, le technicien du développement analytique/microbiologique, expert de l'échantillonnage au coton tige, et capable d'accéder aux endroits les plus improbables.

Nous avons alors commencé à développer un process de lavage / décontamination, dans cet enchevêtrement de cuves et de tubes inox, les fils de pentes étaient inexistant, ...

Tout d'abord par des solutions alcalines, pour détruire le principe actif, puis nous avons été contraints de changer la nature des joints, puis d'isoler les sondes, d'utiliser des surfactants en milieu acide et enfin de réaliser un rinçage à l'eau ppi jusqu'à ce que la résistivité de l'eau de lavage soit identique à celle de l'eau purifiée entrante et enfin à une "stérilisation" à la vapeur fluente.

A chaque nouvelle recette, le préleveur expert retrouvait toujours quelques traces de produit de nettoyage ou de produit de dégradation ... et nous repartions pour une nouvelle modification du process.

La bataille dura 6 mois ... et le projet prit 5 mois de retard ... Tout le monde fut perdant.

Désormais, l'utilisation de poches et connecteurs à usage unique permet de s'affranchir de ces contraintes, tout en formulant dans des environnements de haute sécurité,

tant au point de vue microbiologique que de la protection du personnel et du produit en cours.

L'extrapolation industrielle et le transfert de technologie s'en trouvent facilités et le gain de temps est très appréciable si le service de formulation a bien pris la précaution de développer la production des médicaments pour essais cliniques de phase 1 et 2 sur des systèmes à usage unique similaires.

Il est donc probable que dans quelques années, nous dirons à nos stagiaires "tu ne laveras plus !"

Contributeurs

Ils ont participé à ce numéro

**Camille MARCEL**

Altran

Rédactrice de "Optimiser vos systèmes Qualité en changeant de paradigme : placer l'opérateur au centre des systèmes"

Camille MARCEL est consulting manager pour Altran World Class Center Lifesciences Process Excellence, spécialisée en transformation des entreprises des Lifesciences, dans l'optimisation de processus en R&D, manufacturing, Qualité, Quality Control, Supply Chain Management. Elle intervient sur des projets en France et à l'international.

Guillaume GENTY

STERIGENE

Rédacteur de "Traitement par le peroxyde d'hydrogène vaporisé : de la décontamination à la Stérilisation ?"

Directeur d'agence à Lyon et responsable de Département Equipements et Process chez STERIGENE // Formation : Microbiologie Appliquée, Génie biologique, INA Paris-Grignon, Université Pierre et Marie Curie (Paris VI).

Amélie DIEBOLD

AKTEHOM

Rédactrice de "Quality Metrics: Why do manufacturers not support the FDA initiative anymore?"

Since 2007, after an engineering degree from Ecole de Biologie Industrielle, Amélie Diebold has been working on product and process understanding in the biotechnological industry for Aktehom. She now is a successful Project Leader and takes an active part in Paris agency in parallel to her consultant role. She is focusing her activities on the implementation of the Pharmaceutical Quality System.

**JF BIRON**

AExiqual

**A PLUMECOCQ**

HPBioTECH

**G DEMAZEAU**

HPBioTECH

Rédacteurs de "Les avancées des Procédés de Hautes Pressions Hydrostatiques (HHP) dans l'obtention d'une assurance de stérilité de 10⁻⁶: Principes et Applications pratiques"

Pharmacien, JF Biron a travaillé d'abord comme responsable de production dans un groupe de sous-traitance en stérilisation. Depuis 23 ans, il exerce comme consultant. Fondateur de la société AExiqual, il a finalisé une méthode de validation de la stérilisation qui permet de démontrer un SAL de 10⁻⁶ pour les procédés par Hautes Pressions Hydrostatiques.

Titulaire d'un master en Biochimie et Chimie Analytique, il a effectué son stage de fin d'étude dans un laboratoire de Biomatériaux (LIOAD-INSERM) sur l'étude de matériau injectable. Il a acquis une expérience industrielle dans une entreprise pharmaceutique (LFB). Depuis 3 ans, il a intégré, en tant que ingénieur R&D, la société HPBioTECH.

Dr. ès Sciences, Professeur à l'Université de Bordeaux et Professeur Emérite. Lauréat de l'Académie des Sciences (Prix Paul Pascal 1986) et Lauréat de l'International Solvothermal Hydrothermal Association (Lifetime Achievement Award 2014), il est l'auteur d'environ 600 publications dans diverses revues scientifiques internationales. Co-fondateur de la Société HPBioTECH, il a mis au point une nouvelle approche des procédés de Hautes Pressions Hydrostatiques permettant d'assurer une meilleure sécurisation microbiologique tout en préservant les propriétés caractéristiques des produits traités.

**Peter ROSE**

Maetrics

Rédacteur de "Nouvelle réglementation pour dispositifs médicaux : les défis expliqués"

Peter Rose est Directeur général et Chef de pratique pour les activités de Maetrics en Europe. Il travaille dans le secteur des dispositifs médicaux depuis plus de 20 ans, et il a une vaste expérience dans le domaine des systèmes de qualité et des affaires réglementaires. Il est auditeur principal et microbiologiste qualifié, reconnu pour sa grande expérience avec la stérilisation. Son approche pratique et sa perspicacité en affaires servent à assister les clients à trouver des solutions pour les problèmes réglementaires de manière efficace et constructive. Monsieur Rose est biologiste agréé, membre de l'Institut britannique de biologie, et membre de l'Organisation des professionnels en affaires réglementaires (TOPRA) amélioration continue.

**Kevin L. WILLIAMS**Hyglos GmbH
bioMérieux company**Rédacteur de "Endotoxin masking hold-time study parameter determination and performance"**

Kevin is a renowned expert microbiologist who has worked for Eli Lilly & Company for 31 years in the Quality Control Labs developing microbiological and endotoxin detection systems. He has written extensively on the subject of Endotoxin including authoring three books: Endotoxins 2nd Edition (Marcel Dekker, 2001), Endotoxins 3rd Edition (Informa Healthcare, 2007), and Microbial Contamination Control in Parenteral Manufacturing (CRC Press, 2004). Kevin has developed automated test systems for endotoxin testing and developed control strategies for raw material testing. Most recently Kevin has performed R&D work on cartridge-based test systems. For Hyglos-bioMérieux he will be helping set up a dedicated biologics test lab in the Chicago area.

**Walid EL AZAB**

STERIS

Rédacteur de "Les nouvelles exigences des bonnes pratiques de fabrication européennes concernant la validation du nettoyage"

Responsable du service technique de la Division life science de STERIS, Walid a occupé divers postes, y compris la gestion d'équipe, dont celui de responsable projet, responsable de préparation et de gestion d'audit réglementaire, responsable qualité et réglementaire, et Personne Qualifiée (QP). Walid est titulaire d'un master en sciences pharmaceutiques industrielles de l'Université de Liège et est certifié ceinture verte (green belt) en amélioration continue.

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

Billet d'Humeur

Par Jonnathan Tafforin - Administrateur A3P

La bonne humeur ne se commande pas... mais nous pouvons l'aider



Lorsque le comité de lecture me demanda de rédiger ce billet d'humeur, c'est très honoré que j'ai accepté très vite et avec joie. Après quelques jours de réflexion, ma joie s'est vite transformée en inquiétude : sur quel sujet allais-je écrire mon billet d'humeur ?

Je ne pense pas être la première personne à ressentir cela mais en quelques jours sur un même sujet je suis passé d'un état d'euphorie (bon ok, c'est un peu exagéré...) à un état de stress (et là aussi...) ! Que l'humeur de l'homme (et de la femme bien sûr) est fluctuante ! Accablé par cette pression mes idées étaient orientées négativement... Allais-je parler du difficile travail en Production, mais que j'adore, où là aussi l'humeur de l'homme est variable et suit une courbe parallèle aux problèmes et réussites de la journée ? Est-ce que j'allais écrire sur la difficulté de compréhension des nouvelles personnes qui arrivent dans notre environnement pharmaceutique avec toutes les abréviations et sigles barbares (FDM, ZDL,...) que seuls les initiés peuvent comprendre sachant que pour compliquer un peu plus, chaque site ou groupe pharmaceutique à son propre langage ? Bref, j'étais plutôt d'humeur morose...

Et puis, un peu aidé par mes collègues du conseil d'administration d'A3P, mon humeur changea de nouveau et ce fut le déclic : notre Congrès annuel de Biarritz bien sûr ! Quel plaisir pour moi, et aussi certainement pour vous, de se retrouver ensemble pour discuter de problématiques communes (et non pas problèmes) sur notre bel environnement pharmaceutique.

Partager sur les thèmes très concrets de "stérilisation" et "usage unique" permettra à la plupart d'entre nous de progresser afin d'encore mieux garantir la qualité de nos produits.

Echanger sur le thème "Réglementaire" (bon pas trop de nouveaux textes pour un homme de Production...) nous permettra d'appliquer d'une manière efficace ces contraintes dont il ne faut pas oublier le but : améliorer toujours la qualité et la sécurité de nos produits. Un des moments fort est la journée consacré aux ateliers, c'est toujours très enrichissant et permet de voir que nous avons (presque) tous les mêmes problématiques. Bien sûr, il ne faut surtout pas oublier la présence de nombreux partenaires/fournisseurs qui nous reçoivent sur leur stand et nous montrent leurs produits et surtout leurs nouveautés.

Mais principalement l'idée de revoir des collègues, voire des amis pour certains, m'a vite remis dans le bon sens d'une humeur joyeuse ! Penser à ce moment à la fois convivial mais aussi de travail a débloqué ma prose et ce fut un plaisir de rédiger ce billet. Pour conclure, une citation d'un de nos philosophes français (Alain) : "La bonne humeur a quelque chose de généreux : elle donne plutôt qu'elle reçoit".

**A vous tous, je vous souhaite une bonne lecture
Au plaisir de vous voir à Biarritz... et de bonne humeur !**

Réglementaire

By AKTEHOM

A ne pas manquer !

Ce point réglementaire trimestriel présente les récentes évolutions réglementaires au regard du cycle de vie du produit. Cette sélection des parutions intervenues depuis la précédente édition se focalise sur les grandes thématiques impactant les métiers pharmaceutiques.

This quarterly regulatory point presents recent regulatory developments in terms of product lifecycle. Since the previous edition, this selection of publications focuses on the major themes impacting the pharmaceutical professions.

Fabrication - Manufacturing

Consolidation des requis de la section 582 du FD&C et éclairage de l'EMA du devenir des produits sous procédure centralisée dans le cadre du Brexit.

Requirements consolidation for section 582 of the FD&C and EMA lighting of the fate of products under a centralized procedure after the Brexit.

Origine	Titre	Type	Date
ICH	M7(R1) – Assessment and control of DNA reactive (mutagenic) – Impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk <i>En complément des guides Q3A(R2) et Q3B(R2), le présent guide a pour objectif de fournir un cadre opérationnel pour l'identification, la catégorisation et la maîtrise des impuretés mutagènes afin de limiter le risque carcinogène potentiel</i>	Final	31/03/2017
EMA	Notice to marketing authorisation holders of centrally authorised medicinal products for human and veterinary use <i>Adresse la problématique du "brexit" au regard des procédures centralisées existantes</i>	Final	02/05/2017
FDA	GFI – Product Identifier Requirements Under the Drug Supply Chain Security Act – Compliance Policy <i>Requis relatifs à la section 582 du FD&C</i>	Draft	06/2017
EMA	Implementation plan for the introduction of the safety features on the packaging of centrally authorised medicinal products for human use – EMA/785582/2014 rev.2 <i>Consolidation de la directive 2011/62/EU</i>	Update	29/06/2017

Système Qualité – Quality system

Mise à jour par la MHRA des GMP et GDP.

MHRA update of GMP and GDP.

Origine	Titre	Type	Date
MHRA	Good manufacturing practice and good distribution practice <i>Mise à jour des GMP et GDP anglaises</i>	Update Web	23/05/2017
ANSM	Nouveau format de rapport d'inspection <i>Nouvelle présentation du rapport d'inspection intégrant, notamment, les risques identifiés</i>	Bilan	19/06/2017

Inspection

Description des tendances 2016 des déficiences d'inspection par le CFDA.

Description of 2016 trends in inspection deficiencies by the CFDA.

Origine	Titre	Type	Date
CFDA	Annual Report of Drug Inspection 2016 <i>Bilan 2016. Les principales causes de déficience proviennent des systèmes qualité, notamment des processus déviation et CAPA</i>	Web	02/06/2017

Développement - Development

Nombreuses publications de textes de consolidation ou de réflexion.

Numerous publications of texts of consolidation or reflection.

Origine	Titre	Type	Date
EMA	Report from the EMA-FDA QbD pilot program	Final	19/04/2017
FDA	<i>Bilan du pilote QbD entre l'EMA et la FDA</i>		
EMA	Concept paper on the revision of the guideline on the role of pharmacokinetics in the development of medicinal products in the paediatric population – CHMP/448599/2016 <i>Update du guide de 2006 pour intégrer les avancées scientifiques dans le domaine pédiatrique</i>	Concept paper	21/04/2017
EMA	Concept paper on revision of the Guideline on clinical development of vaccines – CHMP/VWP/124350/2017 <i>Update du guide 2007 pour intégrer les progrès scientifiques et les nouveaux types de vaccins</i>	Concept paper	18/05/2017
FDA	GFI – Current Good Manufacturing Practice for Medical Gases <i>Guide additionnel intégrant les spécificités des gaz médicaux</i>	Draft	06/2017
EMA	Questions and answers: Improving the understanding of NORs, PARs, DSp and normal variability of process parameters – CHMP/CVMP/QWP/354895/2017 <i>Mise au net de la terminologie relative aux intervalles des paramètres procédé</i>	Q&A	06/06/2017
EMA	Reflection paper on the requirements for selection and justification of starting materials for the manufacture of chemical active substances – CHMP/CVMP/QWP/826771/2016 Corr. 1 <i>Précisions complémentaires en vue de mieux définir les requis de l'ICH Q11</i>	Concept paper	03/07/2017
WHO	WHO Global Model Regulatory Framework for Medical Devices including in vitro diagnostic medical devices – WHO Medical device technical series <i>Un nouveau modèle réglementaire pour les MD et les IVD</i>	Final	10/07/2017

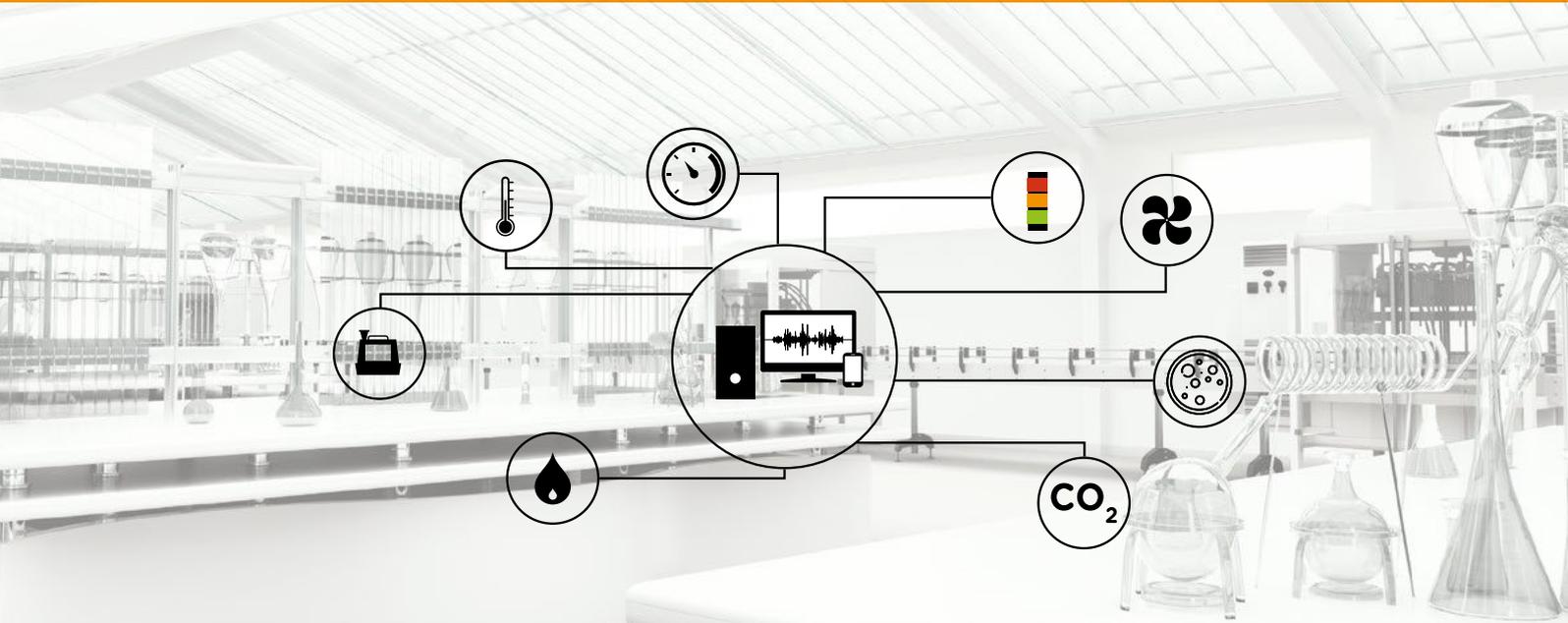
Analytique - Analytical

EMA – Ajout de textes de la pharmacopée (ICH Q4B) pour faciliter leur reconnaissance par les autorités réglementaires pour une utilisation interchangeable dans les régions de ICH.

EMA - Addition of pharmacopoeial texts (ICH Q4B) to facilitate their recognition by regulatory authorities for interchangeable use in ICH regions.

Origine	Titre	Type	Date
EMA	CH guideline Q4B Annex 1 on evaluation and recommendation of pharmacopoeial texts for use in the ICH regions on residue on ignition/sulphated ash – CHMP/ICH/222063/2006	Final	21/06/2017
	ICH guideline Q4B annex 2 on evaluation and recommendation of pharmacopoeial texts for use in the ICH regions on test for extractable volume of parenteral preparations general chapter – CHMP/ICH/559409/2007		
	ICH guideline Q4B Annex 3 on evaluation and recommendation of pharmacopoeial texts for use in the ICH regions on test for particulate contamination: sub-visible particles general chapter – CHMP/ICH/561176/2007		
	ICH guideline Q4B Annex 4A on evaluation and recommendation of pharmacopoeial texts for use in the ICH regions on micro enumeration – CHMP/ICH/308671/2008		
	ICH guideline Q4B Annex 4B on evaluation and recommendation of pharmacopoeial texts for use in the ICH regions on Tests for specified micro-organisms – CHMP/ICH/308817/2008		
	ICH guideline Q4B Annex 4C on evaluation and recommendation of pharmacopoeial texts for use in the ICH regions on acceptance criteria for pharmaceutical preparations and substances for pharmaceutical use – CHMP/ICH/308867/2008		
	ICH guideline Q4B Annex 5 on evaluation and recommendation of pharmacopoeial texts for use in the ICH regions on disintegration test - general chapter – CHMP/ICH/308895/2008		
	ICH guideline Q4B Annex 8 on evaluation and recommendation of pharmacopoeial texts for use in the ICH regions sterility test - general chapter – CHMP/ICH/645592/2008		
	ICH guideline Q4B Annex 9 on evaluation and recommendation of pharmacopoeial texts for use in the ICH regions on tablet friability - general chapter – CHMP/ICH/379801/2009		
	ICH guideline Q4B Annex 10 on evaluation and recommendation of pharmacopoeial texts for use in the ICH regions on polyacrylamide gel electrophoresis - general chapter – CHMP/ICH/381133/2009		

MONITORING GLOBAL DE NOUVELLE GÉNÉRATION ENVIRONNEMENTS ET ÉQUIPEMENTS



SYSTÈME DE MONITORING INDÉPENDANT, QUALIFIÉ, ÉVOLUTIF ET OUVERT POUR
CONTRÔLER LES PARAMÈTRES CRITIQUES DES ENVIRONNEMENTS ET DES ÉQUIPEMENTS

GESTION INTELLIGENTE, CONFIGURABLE ET OPTIMISÉE DES ALARMES :

- > Gestion de la signalétique en zone (lampes, klaxons, flash) et sur mobiles (notifications)
- > Différenciation et distribution des alarmes : production, maintenance, informatique
- > Commentaires & acquittement conformes aux réglementations
- > Rapports complets sécurisés

Développé spécifiquement pour les salles propres, zones contrôlées et équipements critiques



UNIVERSEL

- Multi-sources d'acquisition
- Multi-marques
- Multi-sites
- Configurable à l'envi selon les besoins
- Compatibilité sondes, capteurs, compteurs particuliers et équipements (biofermenteurs, frigos, LAF, ...)

EXTENSIBLE

- Adaptable à l'existant : maintien des sondes présentes
- Technologie sans fil ou filaire : robuste, évolutive, flexible
- Ajout de sondes, capteurs, compteurs, rapports, vues

FIABLE

- Intégrité des données garantie
- Conformité réglementaire évolutive
- Différenciation selon la criticité : GMP, non-GMP, ...
- Monitoring continu et différé
- 21 CFR part 11 & Gamp5

ACTUALITÉ

Événements A3P en 2018



Janvier

30-31 **Maîtrise des Procédés** Lille, France
Conférences, table ronde, visite de sites, exposition

Mars

20-21 **Microbiologie** Tours, France
Conférences, ateliers, exposition

Avril

5 **Métrologie** Lyon, France
Conférences, ateliers, exposition

12-13 **Congrès A3P Maroc** Marrakech, Maroc
Conférences, ateliers, exposition

18-19 **Congrès A3P Algérie** Alger, Algérie
Conférences, ateliers, exposition

19 **Forum A3P Schweiz** Suisse
"l'Eau"
Conférences, table ronde, exposition

Mai

15 **Forum A3P Suisse** Suisse
Container Closure Integrity Testing
Conférences, table ronde, exposition

29 **Cosmétique** Lyon, France
Conférences, exposition

Juin

5-6 **Validation Nettoyage** Lyon, France
Conférences, ateliers, exposition

27-28 **Bioproduction** Genève, Suisse
Conférences, ateliers, exposition

Septembre

18 **1Jour, 1Labo** Fondettes (37), France
"Analytique"
Conférences, visite de Cebiphar

27 **Forum A3P Suisse** Suisse
Data Management
Conférences, table ronde, exposition

Octobre

2 **Single Use** Lyon, France
Conférences, exposition

Novembre

10-11 **Trophée A3P** Biarritz, France

13-14 **Congrès International A3P** Biarritz, France

15 **Conférences, ateliers, exposition**

27 **Forum A3P Schweiz** Suisse
HVAC
Conférences, table ronde, exposition



Info & Inscription www.a3p.org

ACTUALITÉ

14, 15 & 16 novembre 2017, Biarritz Congrès International A3P



14/15/16
NOVEMBRE
Novembre
14, 15 & 16

Stérilisation
Single use
Règlementaire
...

3 Jours
18 Conférences
13 Ateliers
+ 100 Exposants

Congrès
international
Biarritz - France

29^e édition du Congrès International A3P de Biarritz :
Stérilisation, Single Use et Règlementaire à
l'honneur !

Pour son événement annuel qui se tiendra du 14 au 16 novembre 2017 à Biarritz, A3P a construit un programme autour de trois thèmes majeurs : la stérilisation, le single use et le réglementaire. Entre conférences plénières, ateliers et visites de la centaine de stands de l'exposition, les quelques 700 participants pourront partager leurs expériences et découvrir les innovations techniques et scientifiques.

"Favoriser les échanges techniques et scientifiques entre les fabricants de médicaments et leurs fournisseurs, avec l'ambition d'allier thèmes fondamentaux et thèmes d'actualité", tels sont les objectifs affichés de Gérard Ecotière, président d'A3P, pour le Congrès annuel de l'Association du propre et du stérile.

Rendez-vous donc, dès le mardi 14 novembre à 8h30 pour la 1^{ère} conférence et retrouver l'ambiance studieuse mais conviviale de Biarritz.

Programme & inscription
www.a3p.org

Nouveau



Petit-Déjeuner interactif : "Avec elles... la liberté de réussir !"

Se lever du bon pied et démarrer la journée avec esprit, énergie et passion !

C'est un nouveau temps fort, porté par les A3P Women, dédié à l'échange et au partage d'expérience sur un thème d'actualité qui traverse nos vies professionnelles. Le ton sera celui de la bienveillance ; le thème sera celui de la découverte de projets résolument humains et le tout sera traité avec un brin d'humour.

A partir de cette année, une session spéciale en marge du congrès est organisée pour aborder des sujets transverses qui nous concernent toutes et tous. Pour cette première édition, nous nous pencherons sur la Femme dans l'Entreprise. Vous y entendrez des portraits de femmes actives dans le Pharma, des témoignages, des exemples de bonnes pratiques, le tout animé par deux animatrices de qualité : une journaliste spécialisée et une experte en gestion du capital humain.

Rejoignez-nous pour en parler, pour apprendre, pour témoigner de votre expérience, le mercredi 15 novembre à 8h au casino municipal !

congrès
international



Conférences

Dispositions permettant la disponibilité des vaccins

Philippe JUVIN - *Sanofi Pasteur*

Analyse de risque environnement : un outil pour répondre aux exigences des Chapitres 3, 5 et de l'Annexe 1 des BPF

Philippe DUHEM - *Intertek France*

Analytical Quality by Design: the required integration for Quality by Design

Isabelle MOINEAU - *Aktehom* & **Véronique CHAMBON** - *Sanofi Pasteur*

Méthode de test d'intégrité à l'Hélium : étude de cas sur le développement d'une méthode de test d'intégrité des systèmes à usage unique utilisant l'Hélium, intégrée dans une stratégie globale sur l'intégrité de systèmes clos

Carole LANGLOIS - *Sartorius*

Analyse de l'impact du passage à l'usage unique dans un procédé de filtration pour la production d'Allergènes

Pascal AOUDAY - *ALK*

Evaluation de l'impact des extractibles liés à l'utilisation de matériel à usage unique

Alain NONN - *Lilly France*

Info & Inscription www.a3p.org

-  Dispositif médical connecté : quelle est la meilleure technologie pour le stériliser ?
Christophe DENEUX - *Becton Dickinson*
-  Final sterilization for pharmaceutical applications: development of innovative customized solutions 
Annick GILLET & Bart CROONENBORGHES - *Sterigenics*
-  Le processus de décontamination par vapeur de peroxyde d'hydrogène est-il considéré comme un procédé de stérilisation ?
Antoine AKAR - *GSK Vaccines*
-  The advantages and disadvantages of ready to use primary packaging material for aseptic filling – an overall comparison 
Daniel KEHL - *Swissfillon AG*
-  L'utilisation de l'usage unique en clinique de l'isolateur au système de remplissage
Franck PAVAN - *Amatsi Group*
-  Retour d'expérience sur 4 ans de l'exploitation industrielle d'un atelier de bioproduction en usage unique
Conférencier à confirmer
-  L'assurance de stérilité, de 10⁻⁶ à 10⁻³, quelle sécurité souhaitons-nous ?
Dominique WEILL - *DoWeLi Sarl*
-  Ouvrir le champ de techniques moins conventionnelles en stérilisation et réduction de biocharge initiale
Alain EUZEN - *Axys Network*
-  ICHQ3D (Impuretés élémentaires) un exemple de mise en place chez un sous traitant pharmaceutique (CMO : Contract Manufacturing Organization)
Delphine BOIVIN & Marina DAUBARD - *Excelvision*
-  Cost effective data integrity compliance program in a flexible cGMP environment 
Jean-Sébastien DUFASNE & Fabrizio PASQUA - *Baxter World Trade sprl*
-  La révolution des médicaments de thérapie innovantes (MTI) : les enjeux de la production pharmaceutique et leurs conséquences pour l'économie de santé
Anne FIALAIRE-LEGENDRE - *EFS*

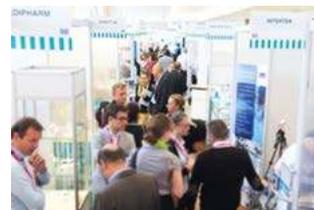


Exposition

AAF	BIOMERIEUX	GIVE & TECH	OPTIMA PHARMA	SNDI
ACM PHARMA/CEBIPHAR	BIOPHARMA TECHNOLOGIES	GROUPE JBT	OXY'PHARM	SOLIDFOG
ADS LAMINAIRE	BIOQUELL	HEDINGER	PALL LIFE SCIENCES	STERIGENE
ALBHADES	BOSCH PACKAGING	IMA	PAMAS	STERIS
ALBIAN GROUP	BURKERT CONTROMATIC	INITIAL CLEANROOM	PARKER HANNIFIN	SUEZ
ALTRAN TECHNOLOGIES	BWT	INTERSCIENCE	PARTICLE MEASURING	SWAN
AMATSIGROUP	C.M.I	INTERTEK	SYSTEMS	SYMBIOSE ENVIRONNEMENT
ANIOS	CARBOGEN AMCIS	JCE BIOTECHNOLOGY	PFEIFFER VACUUM	TECHNIP
APSALES	CARSO	JRI CIET	PHARM'ADIS	TECNIPLAST
APTAR STELMI	CHARLES RIVER	KAYE (AMPHENOL)	PHARMTEC	TELSTAR
ASEPTIC TECHNOLOGIES	COMECER	KIMO INSTRUMENTS	PMT	VAISALA
ASSOCIATE OF CAPE COD	CONFARMA	KÖRBER MEDIPACK	RAPID MICRO BIOSYSTEMS	VEOLIA WATER
AZI AIR INNOVATION	CONTEC INC	LAPORTE EURO	ROMMELAG	TECHNOLOGIES
BACTUP	CONTEC INC	LONZA	ROVI CONTRACT	VWR INTERNATIONAL
BATIMPRO-CHARRIER	DUPONT DE NEMOURS	LUCISBIO	MANUFACTURING	WILCO
BAUSCH + STRÖBEL /	EMERSON	MAR COR PURIFICATION	SARTORIUS	
HARRO-HÖFLIGER	ERAS INGENIERIE	MERCK	SCHOTT	
BBRAUN MEDICAL	EUROFINS	MESA FRANCE	SCHREINER MEDIPHARM	
BECKMAN COULTER	FESTO	METTLER TOLEDO	SCHÜLKE	
BECTON DICKINSON	GEA LYOPHIL	NEUMO	SGS LIFE SCIENCE	
BIION	GERFLOR	NNE	SIDJI	
	GETINGE	NOVATEK INTERNATIONAL	SKAN	



Info & inscription www.a3p.org



13 Ateliers

🎧 **Atelier 1** La sérialisation : une opportunité pour les CMO et les industriels du médicament ?

Animateurs : Jean-Marc LIBERSA - Fareva & Nicolas ORANGE - Systech

🎧 **Atelier 2** Etudes de stabilité : appréhender les problématiques les plus fréquentes et optimiser les protocoles

Animateurs : Emmanuel BILLA - Cébiphar & Manuella MARTIN-JOUET - Laboratoires Ethypharm

🎧 **Atelier 3** Aseptic process: How to answer to remarks following inspections (e.g. FDA, ANSM, ANSES) 🇬🇧

Animateurs : Olivier CHANCEL - Meril & Walid EL AZAB - Steris

🎧 **Atelier 4** Outils et astuces pour tenir les délais d'un arrêt pour travaux

Animateurs : Nathalie ROBINEAU - Institut Pasteur Dakar & Damien POUPRY - Qualis Expertis

🎧 **Atelier 5** Les eaux pharmaceutiques 4.0 : de la maîtrise de la qualité à la maintenance prédictive

Animateurs : Laurent MEURISSE - Sanofi & Samah RINGA - Suez

🎧 **Atelier 6** Venez challenger avec nous vos connaissances sur le nettoyage et la désinfection et découvrez comment vous pouvez optimiser les performances de vos procédés de nettoyage

Animateurs : Françoise Durand - Laboratoires Anios & Benoît RAMOND - Sanofi

🎧 **Atelier 7** Audits et inspections au laboratoire de contrôle

Animateurs : Philippe TIVOLLIER - TRB Chemica & Philippe TAILLIEZ - ACM Pharma

🎧 **Atelier 8** Validation du Nettoyage : Application de l'Annexe 15 des GMP européennes sur un site de façonnage fabricant des médicaments stériles et non stériles

Animateurs : Ségolène BILLES - Fareva Amboise & Pierre DEVAUX - UPS Consultants

🎧 **Atelier 9** Annexe 15 / ASTM E2500 : "Let's cross the bridge!"

Animateurs : Stéphane BERTRAND - Lilly & Maëlle DESREUMAUX - Assystem

🎧 **Atelier 10** Une journée d'immersion dans l'eau, l'environnement, le contrôle et la qualité, le réglementaire

Animateur : Jérôme DONON - A3P

🎧 **Atelier 11** Data Integrity et systèmes de production : comment prévenir les observations d'inspection sur ce sujet ?

Animateurs : Hervé CLUZEAUD - Assystem & Thierry DUFRASNE - Baxter World Trade sprl

🎧 **Atelier 12** Évolution réglementaire et Dispositifs Médicaux : enjeux et impacts, comment s'y préparer et s'y adapter

Animateurs : Axelle CRESSEVILLE - SGS & Kim ROUAHI - Biotechni

🎧 **Atelier 13** New Annex 1 (draft) impact on Equipment Design. Flexibility regarding RABS or ISOLATORS 🇬🇧

Animateurs : Jean-François DULIÈRE - ISPE France / Technip & Frank LEHLE - Vetter

SPECIAL
DEBUTANT

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

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

www.rommelag.com



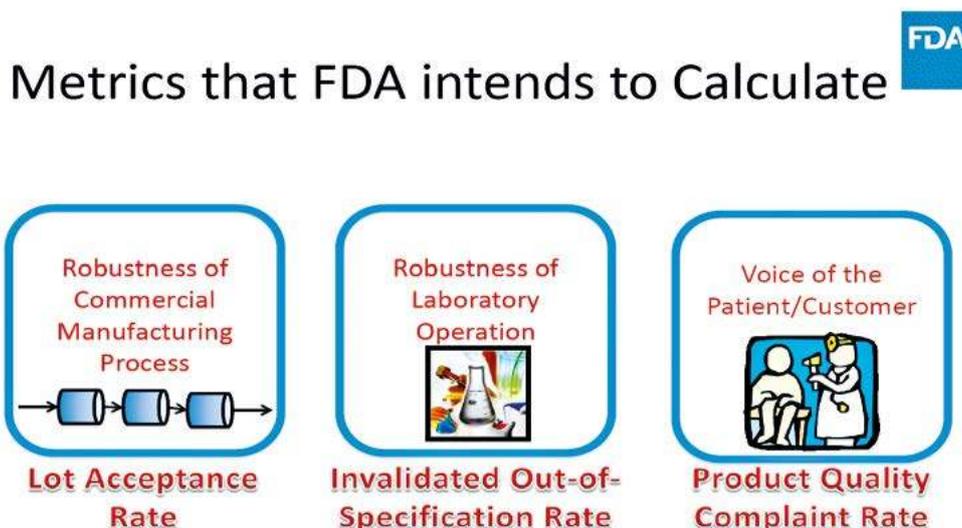
Quality Metrics: Why do manufacturers not support the FDA initiative anymore?

By Amélie DIEBOLD - AKTEHOM

amelie.diebold@aktehom.com

Back in 2013, following the BICH Q10⁽¹⁾, the FDA started the Quality Metrics initiative. Two years later, the Agency released a draft guide as a baseline for discussion with the industry. The objectives were to assess feasibility, and to evaluate the effort it would take to bootstrap the project. Despite the release of the revised softened edition of the guide in 2016⁽²⁾, it is most unlikely that industry will adhere to this Quality Metrics initiative. This article develops the known limits of the currently proposed approach to clarify the cautious industry position as

posted by the Cross-Industry Quality Metrics Collaboration Group on March 27th(3) this year.



Key Performance Indicator: for what purpose and use?

A Quality Key Performance Indicator (KPI) is defined as a measurable value used to quantify quality objectives reflecting the performance of an organization, a process or a system. Choosing the right KPIs relies upon a good understanding of the organization context and the principle goals they are following and must be linked to the quality of the product or the process efficiency.

Relevant KPIs are used at site and global levels to monitor products and processes in a sustained objective of continuous improvement with a view in the end of maintaining the right level of efficiency. At site level, they guide improvement measures aligned with the specific activity and context. At a global level, they are used to compare

sites to spur on and to prioritize improvement efforts.

The Health Authority intentions

For the FDA, the main goal is to prevent and mitigate future drug shortages often linked to quality defects revealed at the finished product level. Thus, FDA intends to improve inspection policies and practices and to drive inspections based on the risk for customers and for public health.

The second goal consists in encouraging companies to implement a state of the art quality system & supporting innovation in the quality management system field. In order to achieve this goal, exploratory & descriptive studies based on collected data are forecasted & furthermore monitoring the quality of products & sites to detect signals

....

such as common causes (trends or seasonal effects) or special ones (assignable special event), using the Lean Six Sigma language.

Which KPIs for Quality Metrics?

FDA has defined 3 global KPIs to analyze the quality level of sites and groups to prioritize inspections:

- Lot Acceptance Rate (LAR) as an indicator of manufacturing process performance. It corresponds to the number of accepted batches in a timeframe compared to the number of batches produced in the same period.
- Product Quality Complaint Rate (PQCR) as an indicator of patient or customer satisfaction.
- Invalidated Out-of-Specification (OOS) Rate (IOOSR) as an indicator of robustness of laboratory operations. It is the ratio of invalidated OOS attributed to the laboratory related to the total OOS.

Why a high risk of a misuse of data?

At the outcome of the discussions between the Health Authorities & the industry, different special scenarios were analyzed and illustrate the difficulties for companies to define and calculate indicators that meet the Health Authority needs. As examples, the Agency shared some specific cases in November 2016 during a Technical Webinar⁽⁴⁾. The following examples highlight particularly the complexity & risks associated with these indicators.

If 5 customers report the same type of complaint, 5 complaints are counted. If 5 different departments from the same customer (a hospital for example) scenario 2 considers only 1 batch impacted. What if it appears that 2 batches are impacted by the 5 first complaints? Are the 5 complaints grouped in 2 complaints after investigation?

"Your product is grape flavoured and I prefer cherry flavouring". In first intention, this complaint is not counted. "Your grape flavoured product doesn't taste right", this one is counted, we suspect a quality defect. What if the first complaint reveals, after investigation, a mix up?

In the case of a saleable lot obtained after a pool of many batches, we can count only the accepted saleable batch or the lot acceptance rate can consider all in process and packaging batches. What is considered as a lot?

For a batch, OOS can be considered at time of release or after long-term stability studies some product nonconformance can be only observed after a long-time storage. Nonconformities or OOS are often of different nature from release test and give evidence of nonconformity of a quality attribute of the product (i.e. container closure integrity defect). Should those OOS be considered?

The OOS occurrence depends on the definition of the specifications and the acceptance ranges. On the contrary, one shouldn't miss out on a result Out of Trend.

There are many other specific scenarios and operational situations not considered by the FDA & will be revealed by degrees.

For example, a cosmetic defect will trigger a complaint for Japanese customers whereas it will not be considered in many other countries. Should this type of complaint be included into the KPI?

All these considerations lead to the question: how to compare indicators that are not calculated in the same way or in comparable contexts?

Based only on global indicators, data could conduct to misinterpretation. Out of the context, without explanation on the calculation rules, & on what the root causes are, it could be difficult to give logical analysis of the current situation. For instance, if a group acquires another company within the year, the global indicator may compromise the interpretation of trends.

In the end, given the FDA intent, working at macroscopic level, & considering the challenge set for industry to supply representative indicators, there is a risk of prioritizing inspections in the wrong place.

Despite the description of the data expected by the FDA within the last Guidance draft, standardized calculation rules and aligned KPIs definitions need further considerations. Moreover, granularity & statistic use of data needs to be addressed. To be relevant, a KPI cannot be calculated with only 2 data: 2 saleable lots including 1 rejected lot = LAR 50%!

Feedback from our experience

In addition to the risks highlighted above, these are some additional issues that need to be considered:

1. Submission of Quality Metrics data to a Health Authority requires a high level of control from the senior management; efforts may not be compensated with benefits.
2. Sharing data, linked to specific products & manufacturing processes, raise an issue about confidentiality (depending on the use of data), although the FDA proposed to exclude the Quality Metrics initiative from the applicability scope of FOI Act (Freedom of Information).
3. Some key indicators used to evaluate the Quality System performance are difficult to measure, such as the Quality Mindset. However, the Quality Mindset strongly contributes to the confidence level to grant a company.
4. Getting expected performance/result may lead to shortcuts (i.e. under reporting deviations) & potentially data integrity issues.

→→→

Conclusion

Relevant KPIs linked to SMART objectives give a site a direction. In general terms, there is a real difficulty to compare sites even within the same group, or companies even doing the same activities. Each site has a specific context, given its specific activities, its own organization & distinguishing features such as its level of automation, regional culture, staff turnover, products portfolio, production capacity...

Beyond the need of a complementary FDA effort to further clarify the metrics definition & calculation rules, the difficulties encountered highlight that mutual confidence & transparency are a condition for Quality Metrics. The Quality Metrics cannot be the foundation of confidence. Whether within a pharmaceutical group, between sites or with the Health Authority, the mutual confidence is a continual construction process but a prerequisite for any continuous improvement program.

References

- [1] ICH Q10, Pharmaceutical Quality System, 2008
- [2] FDA, Submission of Quality Metrics Data, Guidance for Industry, draft Revision 1, November 2016
- [3] Comments from Cross-Industry Quality Metrics Collaboration Group, March 2017
- [4] FDA CDER-CBER Stakeholder Technical Webinar, November 2016

TERANGA
GROUPE

L'alliance
des
compétences
au service
de la qualité

Expertise analytique
et microbiologique

Expertise technique
et réglementaire

Conseil
et formation

www.terangagroupe.com

ACM
pharma

CEBIPHAR

UPS
CONSULTANTS

OUR TEST, YOUR CURE...



ENSURING A HEALTHY WORLD

YOUR Endotoxin Experts!



ASSOCIATES OF
CAPE COD
INTERNATIONAL

Specialists in Endotoxin and Glucan Detection

www.acciuk.co.uk

Nouvelle réglementation pour dispositifs médicaux : les défis expliqués.

Par Peter ROSE - MAETRICS
europemedia@maetrics.com

Suite à un processus prolongé, un accord a enfin été conclu et la nouvelle réglementation européenne relative aux dispositifs médicaux (MDR) a été publiée dans le Journal Officiel de l'Union Européenne le 5 mai 2017. Cette réglementation remplace la Directive actuelle sur les dispositifs médicaux (93/42/EEC), ainsi que la Directive relative aux dispositifs médicaux implantables actifs (90/385/EEC).



Pour résumer les changements principaux amenés par la nouvelle réglementation et comment ils peuvent être abordés, nous avons établi un "top dix" des défis auxquels les fabricants de dispositifs médicaux devront faire face lors de l'entrée en vigueur de la MDR.

1. Reclassification

Les fabricants doivent être très attentifs aux règles de classification de la MDR contenues dans l'Annexe VIII afin de déterminer si les nouvelles voies d'évaluation de conformité s'appliquent à leur portfolio de produits. Si c'est le cas, il est essentiel de contacter leur organisme notifié (ON) afin de prendre les mesures nécessaires pour répondre aux exigences pendant la période désignée.

2. Accès au marché des anciens produits

Tous les produits doivent avoir un marquage CE sous la nouvelle réglementation 2017/245 ; il faut mettre en place un plan compréhensif pour assurer la conformité de tous les produits commercialisés avec la nouvelle MDR, y compris tous les produits actuellement en phase de développement.

3. Retraitement des dispositifs à usage unique

Un sujet très polémique pendant les délibérations de la MDR, qui précise désormais que le retraitement et l'usage supplémentaire des dispositifs à usage unique ne sont autorisés que par les lois nationales, en restant conforme à l'article 17 de la MDR. En réalité, les "retraiteurs" sont sur un pied d'égalité avec les fabricants, et ils doivent assurer un niveau de sécurité et de performance égal à celui du dispositif à usage unique correspondant.

....>

4. Documentation technique

La MDR sera bien plus prescriptive au niveau du contenu requis de la documentation technique, surtout vu qu'il y a des exigences plus détaillées pour les systèmes de gestion de qualité. Il faut que les fabricants restent attentifs à la publication des nouvelles spécifications communes.

5. Évaluation clinique

La nouvelle MDR est beaucoup plus centrée sur la nécessité des preuves cliniques proportionnelles au risque associé avec chaque dispositif. Les fabricants doivent envisager un examen de tous leurs rapports d'évaluation clinique (CER), s'ils n'ont pas été examinés durant les 1 à 2 années précédentes, et garantir que les CERs incluent des données de surveillance post-commercialisation.

6. Vigilance et Surveillance post-commercialisation (PMS)

Selon la nouvelle réglementation, il est d'autant plus important que les fabricants revoient leurs procédures de PMS et assurent que la responsabilité pour la provision de ces données et le soutien associé est clairement établie.

7. Assurance responsabilité obligatoire du fait des produits défectueux

Il revient aux fabricants de garantir la provision d'une assurance suffisante contre toute responsabilité potentielle. Il est conseillé aux fabricants de solliciter de l'aide juridique sans délai pour assister l'évaluation des provisions de la responsabilité liée aux produits.

8. Transparence

La transparence a toujours été un des principes clés de la MDR et les fabricants doivent surveiller la banque de données européenne sur les dispositifs médicaux (Eudamed), et se préparer à informer EUDAMED de chaque produit une fois que la base de données a été mise en place.

9. Étiquetage et chaîne logistique

Chaque fabricant devra nommer un responsable pour la conformité réglementaire (PRRC). Il y a également des exigences normatives pour les représentants autorisés de l'UE (EUAR).

Les exigences d'étiquetage sont plus normatives ; il faut rendre disponible et mettre à jour toute information fournie par le fabricant sur son site web. Les fabricants doivent soigneusement évaluer leur étiquetage de produits actuels et la déclaration de précaution.

10. Identification unique des dispositifs médicaux (UDI)

Selon la nouvelle MDR, chaque dispositif doit être entièrement traçable à travers un système d'identification unique des dispositifs médicaux, ce qui nécessitera une préparation complète pour la mise en place de l'UDI en Europe.

Comme la réglementation concernera de nombreux processus critiques, il est impératif que les fabricants soient proactifs et mettent en place une stratégie pragmatique pour assurer la conformité sans délai. Une approche cloisonnée ne fonctionnera pas ; les fabricants devraient penser à nommer un responsable pour chaque équipe qui opère dans les différents départements de l'entreprise, pour prendre en charge les processus et adaptations spécifiques.

Glossaire

MDR Medical Devices Regulation | Réglementation relative aux dispositifs médicaux

ON Organisme notifié | Notified Body

CER Clinical Evaluation Report | Rapport d'évaluation clinique

PMS Post-Market Surveillance | Surveillance Post-Commercialisation

Eudamed European Database on Medical Devices | Banque de données européenne sur les dispositifs médicaux

PRRC Person responsible for regulatory compliance | Personne responsable pour la conformité réglementaire

EUAR European Authorised Representative | Représentants autorisés de l'UE

UDI Unique Device Identification | Identification unique des dispositifs médicaux



VENEZ PARTICIPER À L'ATELIER N°12 À BIARRITZ, le mercredi 15 novembre 2017

Évolution réglementaire et Dispositifs Médicaux : enjeux et impacts, comment s'y préparer et s'y adapter

Animateurs : Axelle CRESSENVILLE - SGS & Kim ROUABI - Biotechni

Modérateur A3P : Didier MEYER

Les systèmes réglementaires auxquels doivent souscrire les fabricants de Dispositifs Médicaux, que le produit soit à usage unique, implantable ou même électronique, lors de leur production et distribution sont nombreux et variés. Dès 2017, ces référentiels majeurs évoluent pour de nouvelles directives impliquant la catégorisation des classes de Dispositifs Médicaux d'une part et les contraintes qui leur seront désormais associées également. Dès les phases de développement, la sélection des matières premières, jusqu'au transport, le fabricant devra anticiper les règles auxquelles il sera désormais assujéti. L'objectif de ce groupe de travail est de prendre connaissance des évolutions réglementaires en cours, de les comprendre et les adapter à chaque produit ou catégorie de DM, pour préparer la mise en pratique en vue de futures inspections, mises sur le marché.

Plus d'info & Inscription www.a3p.org

Virosart® Media

+ BIOSTAT STR® 2000

+ Flexsafe® Bags

+ Sartoclear Dynamics®

Robust Production

Connect Upstream for Robust Production

Mitigate raw material virus contamination risks with our new virus media filter. Eliminate cell growth concerns with Flexsafe® bags. Rely on proven stirred-tank design enhanced with single-use biomass measurement. Benefit from robust single-use clarification for up to 2000 L high performance fed-batch processes. www.connect-upstream.com

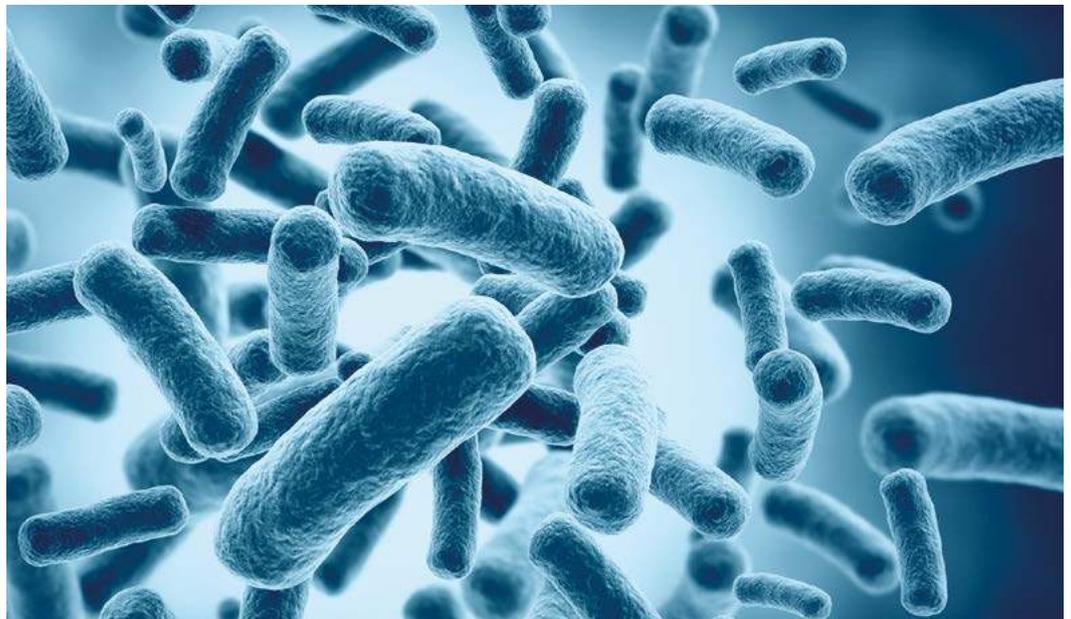


Les avancées des procédés de Hautes Pressions Hydrostatiques (HHP) dans l'obtention d'une assurance de stérilité de 10^{-6} : Principes & Applications pratiques.

Par Jean-François BIRON - AExiqual & Gérard DEMAZEAU et Adrien PLUMECOCQ. - HPBioTECH
 jf.biron@aexiqual.com, gdemazeau@hpbioTECH.fr, aplumecocq@hpbioTECH.fr

Comment a été initiée l'idée d'inactivation de micro-organismes par application de hautes pressions hydrostatiques ?

Le développement des procédés de hautes pressions hydrostatiques sur l'inactivation de micro-organismes peut être considéré comme une conséquence des premières expéditions océanographiques françaises de 1882 à 1883⁽¹⁾. En effet, la présence de micro-organismes vivants dans les sédiments prélevés lors de ces expéditions puis



analysés par REGNARD⁽²⁾ – l'un des collaborateurs de BERT – et CERTES⁽³⁾ du laboratoire Louis Pasteur, impliquait que certains micro-organismes pouvaient survivre à des pressions au moins égales à 100 bar (10 MPa). ROGER⁽⁴⁾, suite à cette première découverte, a été le premier à rechercher s'il était possible d'inactiver irréversiblement des micro-organismes à des valeurs de pression plus élevées.

A partir d'expériences avec un équipement pouvant atteindre environ 3000 bar (300 MPa) il a mis en évidence deux phénomènes importants :

- 1) la différence de comportement entre divers micro-organismes à l'état végétatif (*Streptococcus* étant plus sensible à la pression que *Staphylococcus aureus*)
- 2) la différence de sensibilité vis-à-vis de la pression pour le même micro-organisme *Bacillus anthracis* à l'état végétatif d'une part et à l'état sporulé d'autre part.

Ces premiers résultats peuvent être considérés comme la première étape du

développement tant des travaux scientifiques que des applications industrielles des hautes pressions hydrostatiques dans le domaine de la biologie.

Les travaux sur l'impact des hautes pressions en biologie se sont ensuite développés de 1900 à 1985 dans divers pays⁽⁵⁾. Entre 1985 et 1990 sous l'égide du MITI (Japon), une action pluridisciplinaire a conduit à la première mise en œuvre industrielle des procédés HHP dans l'agroalimentaire avec dès 1990 la mise sur le marché des premiers produits.

De cette période est issue "l'approche conventionnelle" des procédés HHP où 3

→

paramètres sont mis en œuvre et permettent de décrire de tels procédés : 1) la valeur de la pression, 2) la valeur de la température et 3) la durée de traitement.

Le développement des procédés HHP dans le secteur des Biosciences et des Biotechnologies tant au niveau de la recherche qu'à celui du développement industriel

Le développement des procédés HHP dans le secteur de l'agroalimentaire a induit des recherches visant soit à accroître la qualité des produits ainsi traités, soit à accroître la valeur de la DLC. Ces travaux ont permis des avancées importantes notamment sur : 1) l'inactivation des micro-organismes, 2) les réactions enzymatiques et 3) les protéines.

Depuis ces 15 dernières années, des thématiques nouvelles ont été développées en Biotechnologies sur l'impact des Hautes Pressions Hydrostatiques concernant :

- l'inactivation microbienne au sein de produits biologiques^{[6-8][16-20]},
- la structure et la fonctionnalité des protéines^[9],
- les transitions sol-gel de macromolécules^[10],
- la modulation de l'activité enzymatique^[11],
- les mécanismes d'inactivation d'agents pathogènes tels que les virus et le développement de vaccins^[12],
- le "greffage" de molécules thérapeutiques sur des structures^[13],
- la dissolution/reprise d'activité biologique de protéines recombinantes^[14].

Il faut cependant souligner que l'inactivation microbiologique par procédé HHP est l'une des problématiques les plus développées.

L'inactivation d'un micro-organisme dépend principalement de deux facteurs : la nature de la souche et la composition du milieu (certains constituants pouvant induire une certaine baro-résistance). Ce dernier facteur a été peu étudié et constitue un des axes de R&D en interne de HPBioTECH.

Les limites de "l'approche conventionnelle" des procédés HHP dans l'inactivation des micro-organismes et la nécessité d'une nouvelle approche

"L'approche conventionnelle" nécessite pour l'inactivation irréversible des espèces végétatives des pressions très élevées (500-600 MPa). Bien que développant une faible énergie par rapport aux procédés thermiques, les procédés HHP mettant en

œuvre ces pressions élevées conduisent dans la plupart des cas à l'altération des fonctionnalités des produits ainsi traités (propriétés thérapeutiques notamment). Afin de contourner ce verrou, HPBioTECH a été amenée à définir une nouvelle approche des procédés HHP, ce qui a déjà fait l'objet de plusieurs brevets.

Le challenge consistait à accroître l'inactivation des micro-organismes (espèces végétatives et extension à l'inactivation de spores bactériennes) dans une gamme de pressions modérées : 350-400 MPa. Il a été mis en évidence que le contrôle de l'application de la pression tant au niveau de la vitesse d'application VA qu'à celui du mode d'application MA (notamment dans le cas d'applications cycliques) permettait d'accroître notablement l'efficacité destructrice ED et donc de limiter considérablement la valeur de la pression (350-400 MPa) requise. En outre, en optimisant l'ensemble des paramètres de procédé HHP d'une part et en introduisant un temps de latence entre chaque cycle d'autre part, il était possible d'induire la germination de spores bactériennes (notamment celles du genre *Bacillus*) durant le traitement HHP et ainsi de les inactiver^[15].

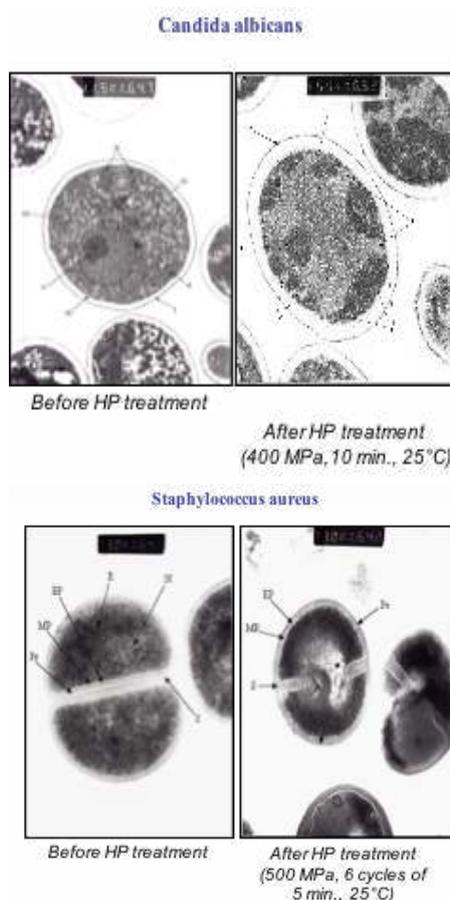


Figure 1 – Formes végétatives de *C. albicans* et *S. aureus* avant et après traitement HHP

L'équipement HHP mis en œuvre pour développer de tels procédés

La figure 2 représente un équipement de type pilote capable de développer la nouvelle approche constituée de 4 principaux éléments (de gauche à droite) :

- un régulateur de température (A)
- l'enceinte hautes pressions" thermostatée (B),
- le groupe de compression (C),
- le dispositif permettant de gérer l'application de la pression (paramètres VA et MA) (D).

Ces équipements existent également à l'échelle industrielle, en approche conventionnelle ou en nouvelle approche selon les fabricants.

Finalisation du cycle de stérilisation par HHP

1. Finalisation du conditionnement

Un procédé HHP nécessite l'utilisation de conditionnements souples (par exemple des poches), ou dont une partie du conditionnement est souple (par exemple des flacons en verre col large avec un bouchage en élastomère). Il existe aujourd'hui des conditionnements adaptés aux procédés HHP, notamment des conditionnements multicouches qui préviennent le risque de migration des constituants du conditionnement au niveau du produit sous l'effet de la pression.

Selon les cas, des conditionnements standards sont utilisés, ou des conditionnements spécifiques sont développés, adaptés à l'usage prévu pour le produit.

2. Finalisation du cycle HHP

Cette étape est de très loin l'étape cruciale. Tout repose sur l'expertise en matière de développement des cycles de stérilisation pour identifier les bons paramètres parmi les 6 applicables à la nouvelle approche : 1) la pression, 2) la vitesse d'application, 3) la vitesse de décompression, 4) le nombre de cycles, 5) la durée de chaque cycle et 6) le temps de latence.

Le produit à stériliser, conditionné dans le packaging final puis placé au sein de la chambre de stérilisation, dans un liquide vecteur qui est généralement de l'eau. Le packaging doit être inaltéré dans les conditions HHP de stérilisation. L'énorme avantage des HHP est que le liquide répartit la pression de façon homogène en tout point de l'enceinte.

Les temps de stérilisation sont généralement

→

POUR LA QUALITÉ DE VOS ANALYSES NOUS INVESTISSONS

NOUVEAU LABORATOIRE ET TESTS PERFORMANTS

BPF & INSPECTÉ PAR LA FDA



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

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

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

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

WHEN YOU NEED TO BE SURE

SGS

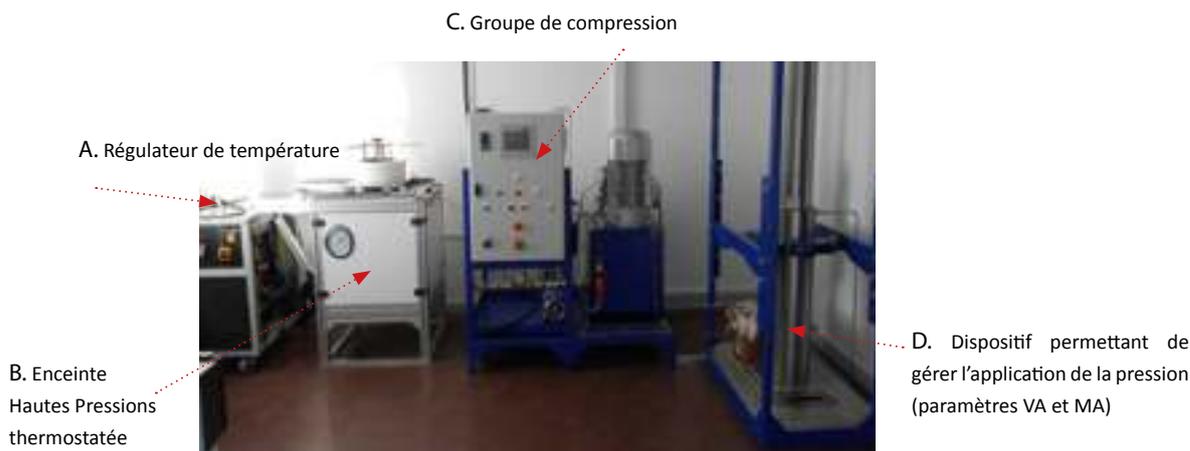


Figure 2 – Installation pilote HHP

courts, de quelques minutes à une heure environ selon les cas.

3. Identification du germe le plus difficile à détruire

Les études réalisées prouvent que ce germe est fonction du produit à traiter. Néanmoins, s'il n'existe pas de germe de référence valable pour tous les produits, le germe le plus difficile à détruire appartient à une liste limitative de souches résistantes aux traitements HHP, comme par exemple le *Bacillus cereus* ATCC 14579 (forme sporulée) ou *Staphylococcus aureus* ATCC 6538. Une fois identifié, ce germe est utilisé comme germe de référence pour les essais de validation.

Bien évidemment, ce germe est régulièrement challengé par rapport au bioburden des produits à stériliser et la flore résidente des locaux de production, afin de prouver que ce germe reste le plus défavorable à stériliser.

4. Définition de l'équipement de stérilisation

Le besoin utilisateur relatif à l'équipement de stérilisation tient compte de plusieurs paramètres, dont :

- Les paramètres de traitement HHP de 1) à 6),
- Le volume de traitement par cycle,
- L'implantation de l'équipement en zone de production,
- La régulation de température souhaitée (généralement inférieure à 45°C),
- etc.

Il est à noter que le volume de l'enceinte n'aura aucun effet sur la pression, qui restera toujours homogène, alors qu'il aura un effet sur l'homogénéité de température, plus difficile à réaliser pour des enceintes de gros volume, comme pour n'importe quel équipement à température régulée.

Néanmoins, ce phénomène reste limité pour plusieurs raisons :

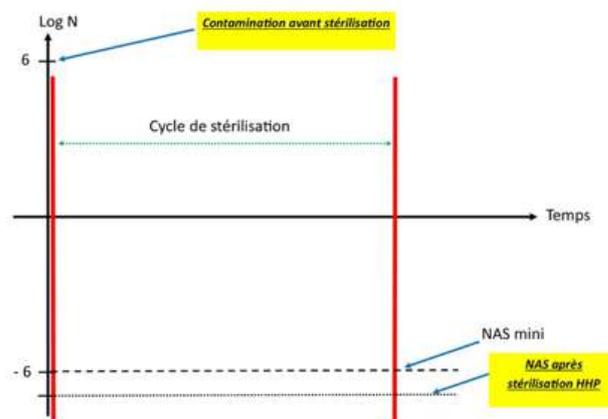
- Les températures paramétrées sont voisines de la température ambiante (maximum 45°C),
- Les écarts de température sont largement limités par le pouvoir de tampon thermique de l'eau, qui est la matière qui présente la plus forte chaleur massique comme chacun sait, et donc qui présente le plus grand pouvoir de tampon thermique.

5. Validation du cycle de stérilisation

Une méthodologie innovante et sous dépôt de Brevet^[21] permet de démontrer une réduction de 12 logs de contamination, soit un NAS de 10^{-6} si la contamination initiale est inférieure ou égale à 10^6

UFC / contenant avant stérilisation. Pour des raisons de confidentialité, la présente méthode ne sera pas dévoilée dans cet article, de même que la nature des produits en cours de test.

Cette méthode est appliquée sur le germe prouvé comme étant le plus difficile à détruire pour le couple cycle-produit considéré.

Figure 3 – Validation du NAS de 10^{-6}

Conclusion

Les procédés HHP dans cette nouvelle approche permettent de stériliser des produits aujourd'hui inaccessibles à tout procédé de stérilisation et pour lesquels la répartition aseptique n'est pas non plus envisageable. Il s'agit notamment des produits visqueux non filtrables. Ces procédés constituent également une alternative économique intéressante aux procédés de fabrication par répartition aseptique, plus onéreux et plus risqués du fait de l'absence de stérilisation finale. Ils constituent une voie d'avenir, d'autant qu'une méthode innovante de validation de stérilisation permet de démontrer aujourd'hui un NAS de 10^{-6} .

Bibliographie de l'article "Les avancées des Procédés de Hautes Pressions Hydrostatiques (HHP) ... Principes & Applications pratiques."

- [1] M. GRUVEL, L. JOUBIN, A. VAYSSIERE, R. PERRIER (2002), Expéditions scientifiques du Travailleur et du Talisman, Cirrhipèdes, Némertiens, Opistobranches, Holothuries, Masson Paris.
- [2] P. REGNARD (1884), Recherches expérimentales sur l'influence des très hautes pressions sur les organismes vivants. C.R. Heb. Acad. Sci., 98, p.745-747.
- [3] A. CERTES (1884), Note relative à l'action des hautes pressions sur la vitalité des micro-organismes d'eau douce et d'eau de mer. C.R. Soc. Biol., 36, p.220-222.
- [4] H. ROGER (1895), Action des hautes pressions sur quelques bactéries. Arch. Physiol. Norm. Path., 7, p. 12-17.
- [5] G. DEMAIZEAU, N. RIVALAIN (2011), High hydrostatic and biology: a brief history. Appl. Microbiol. Biotechnol., 89, p.1305-1314.
- [6] B. HITE, N.J. GIDDINGS, C.E. WEAKLEY (1914), The effect of pressure on certain micro-organisms encountered in the preservation of fruits and vegetables, Bull West Virginia Univ. Agric. Exp. Station, 146, p.1-67.
- [7] D.G. HOOVER, G. METRICK, A.M. PAPINEAU, D.F. FARKAS, D. KNORR (1989), Biological effects of high hydrostatic pressure on food micro-organisms. Food Technol., 43, 99-107.
- [8] G. DEMAIZEAU, N. RIVALAIN (2011), The development of high hydrostatic pressure processes as an alternative to other pathogen reduction method. J. of Applied Microbiology, 110 (6), p.1359-1369.
- [9] V.V. MOZHAEV, K. HEREMANS, J. FRANK, P. MASSON, C. BALNY (1994), Exploiting the effects of high hydrostatic pressure in biotechnological applications, Trends in Biotechnology, 12(12), p.493-501.
- [10] K. GEKKO (1992) in : High Pressure and Biotechnology (Eds.: C. BALNY, R. HAYASHI, K. HEREMANS, P. MASSON), Colloque INSERM, 224, p.105-112 (John Libbey).
- [11] D.B. NORTHROP (2002), Effects of high pressure on enzymatic activity. Biochimica et Biophysica Acta (BBA), Protein Structural and Molecular Enzymology, 1595, p.71-79.
- [12] J.L. SILVA, S.P.C. BARROSO, Y.S. MENDES, C.H. DUMARD, P.S. SANTOS, A.M.O. GOMES, A.C. OLIVEIRA (2015), Pressure-inactivated virus: a Promising Alternative for Vaccine Production in "High Pressure in Bioscience: Basic concepts, Application and Frontiers" Chapitre 15.
- [13] J. NEGISHA, K. NAM, T. KIMURA, T. FUJISATO, A. KISHIDA (2010), High Hydrostatic Pressure is an effective method for the preparation of PVA-Heparin hybrid gel. Eur. J. Pharm. Sci., 41, p.617-622.
- [14] J.F. CARPENTER, L.K. HESTERBERG, T.W. RANDOLPH (2005), High Pressure Disaggregation and Folding of Recombinant Proteins. Bioprocess International, may 2005, p.46-53.
- [15] G. DEMAIZEAU, N. RIVALAIN (2012), Procédé de traitement sous hautes pressions d'un milieu pour l'inactivation de spores bactériennes. Brevet Fr.12.60214 délivré par l'INPI le 27.01.17
- [16] V.H. HOLSINGER, K.T. RATKOWSKI, J.R. STABEL (1997), Milk pasteurization and safety: a brief history and update. Rev. sci. tech. off int. epiz, 16 (2), p.441-451.
- [17] S. NOTERMANS, T. DUFRENNE, P. TEUNIS, R. BEUMER, M. te GIFFEL, P. PEETERS WEEM (1997), A risk assessment study of Bacillus cereus in pasteurized milk. Food Microbiology, 14, p.143-151.
- [18] G. DEMAIZEAU, N. RIVALAIN, C. BILLEAUD (2012), Procédé de traitement sous hautes pressions de lait maternel. Brevet N° Fr.12.60105 délivré par l'INPI le 26.12.2014.
- [19] M. D'ESTE, A. PLUMECOCQ, M. ALINI, G. DEMAIZEAU (2017), High Hydrostatic Pressure for the decontamination of soft Biomaterials. European Cells and Materials (en cours de parution).
- [20] G. DEMAIZEAU (2014), Procédé de traitement de produits cosmétiques sous hautes pressions hydrostatiques. Brevet N° Fr.14.52776 délivré par l'INPI le 3 février 2016.
- [21] J.F. BIRON (2016), Validation d'un procédé de stérilisation. Dépôt de Brevet reçu à l'INPI le 15 novembre 2016 sous le n°16.01614.

Drug Delivery & Packaging Pharmapack

INNOVATION • NETWORKING • EDUCATION

EXPOSITION & CONFÉRENCE 7-8 FÉVRIER 2018 PARIS EXPO, PORTE DE VERSAILLES

Inscription
gratuite !

Connectez-vous :
bit.ly/2vS3igq



**INSCRIVEZ-VOUS
DÈS MAINTENANT !**

L'événement dédié au packaging pharmaceutique et drug delivery



INNOVATION

- Innovation Gallery
- Pharmapack Awards
- Innovation Tours
- Pharmapack Start-up Hub



NETWORKING

- Networking Areas & Events
- International Meetings Programme



EDUCATION

- Conference
- Symposium
- Workshops
- Learning Lab



#PharmapackEU

INFORMATIONS, ETUDES ET PROGRAMME DE L'ÉVÉNEMENT SUR
WWW.PHARMAPACKEUROPE.COM



Traitement par le peroxyde d'hydrogène vaporisé : de la décontamination à la stérilisation ?

Par Guillaume GENTY- STERIGENE
guillaume.genty@sterigene.com

L'emploi du peroxyde d'hydrogène en tant qu'agent de prévention des infections, désinfectant, de bio-décontaminant et agent stérilisant (de surface) est largement répandu dans les industries agroalimentaires, les établissements de santé, plus récemment en production pharmaceutique. Dans cette dernière, il est particulièrement mis en



œuvre dans les locaux classés propres, pour les décontaminations de salles blanches⁽¹⁾ de leur CTA par DSA, lors de la mise en condition post nettoyage, et pour la maîtrise des procédés aseptiques, dans les systèmes barrières (sas de transfert, RABS et isolateurs⁽²⁾).

Citons quelques exemples de publications récentes autour de ces procédés H_2O_2 en zone de process aseptique : on y parle de bio-décontamination et de "stérilisation de surface".

- La Vague N°33/Février 2012 : **Cahier Pratique "Répartition aseptique sous Isolateur ou open RABS?"** Evaluation des coûts totaux : Investissement et fonctionnement : b) L'isolateur... En règle générale, il intègre un système automatique de décontamination avec un agent sporicide (H_2O_2 : peroxyde d'hydrogène), qui garantit la décontamination de toutes les surfaces internes, ce qui renforce la maîtrise des risques de contamination donc le NAS.

- La Vague N°37/Avril 2013 : **Nouvel atelier pour la fabrication de produits conjugués hautement actifs** : ...de stérilisation au peroxyde d'hydrogène des surfaces internes des isolateurs.

- La Vague N°52/Janvier 2017 : **Advanced vaporized H_2O_2 decontamination technology for pharmaceutical isolators. Reduction of H_2O_2 decontamination cycle time using direct injection nozzles**: ...Besides the conditioning systems for temperature and humidity an isolator therefore incorporates automated processing units for reproducible bio-décontamination (sterilization), mostly by using vaporized H_2O_2 .

Devant ces applications multiples, pour lesquelles la maîtrise de la bio-contamination est impérative, via la désinfection, la bio-décontamination et/ou la stérilisation, quel état peut-on atteindre avec certitude (niveau d'assurance) aujourd'hui par un traitement à l' H_2O_2 vaporisé ?

→



Figure 1 : Exemple de charges bio décontaminées au peroxyde d'hydrogène vaporisé (H_2O_2) en sas de transfert FCDV FEDEGARI

Selon l'USP^[3], "Le peroxyde d'hydrogène en phase vaporisée (H_2O_2) est capable de stérilisation ($PSMO < 10^{-6}$) de surfaces lorsque les conditions de process l'autorisent et si la cible de la stérilisation est convenablement configurée. Cependant, le peroxyde d'hydrogène vaporisé est également couramment utilisé en tant qu'agent décontaminant lors du déroulement des tests de stérilité, le confinement biologique et chimique, des isolateurs de production et des salles blanches. La décontamination de surface est un process qui est distinct de la stérilisation des surfaces en contact avec le produit, des systèmes de fermeture des contenants (emballages primaires), ou du produit lui-même".

Principes usuels de mise en œuvre de l' H_2O_2

L' H_2O_2 peut être employé à la pression atmosphérique sous forme de micro gouttelettes, nébulisé sous pression, par centrifugation, par évaporation, ou de vapeur en phase de condensation dans une voie très humide, parfois jusqu'au ruissellement sur la charge ou la surface à traiter.

Toujours sous conditions atmosphériques, il peut être appliqué sous forme de peroxyde d'hydrogène vaporisé (H_2O_2), impliquant un changement de phase (liquide \leftrightarrow gaz) avec là encore une approche humide par micro condensation^[4] ou de brume sèche^[5], ou moins humide sans condensation visible^[6,7]. Ce principe de vaporisation-condensation a pour avantage de concentrer l' H_2O_2 au contact de la surface de la charge à traiter, pour une efficacité renforcée.

Il existe enfin les procédés non atmosphériques, permettant de réaliser une stérilisation à basse température (établissements de santé), utilisant généralement le vide^[8], avec parfois le passage sous forme de gaz plasma H_2O_2 ^[9]. Ce traitement basse température (avec ou en absence de plasma) à sec, stérilisant avec un NAS de 10^{-6} , est réservé aux DM n'étant pas compatibles avec les traitements préconisés de stérilisation traditionnelle (chaleur), emballés en vue de leur conservation et utilisation post stérilisation (ISO 14937:2009).

Il est courant de pratiquer et revendiquer une bio-décontamination dans les sas de transferts et isolateurs pour tests de stérilité, afin de maintenir un état propre et destiné aux activités aseptiques : transfert, répartition, tests de stérilité.

Ci-après quelques exemples montrant la maîtrise du système, et parfois ses propres limites

Exemple 1

Application de dé-contamination de matériel suremballé en sas de transfert H_2O_2

Type de charge : solides, tels que des matériels, outils, accessoires, réactifs... suremballés par un emballage permettant le maintien de stérilité ou décontaminé après exposition à l'agent de traitement (H_2O_2 , produit du commerce à 35%)

Plan de charge : défini et validé (par cartographie via indicateurs biologiques (x3/point pour éviter les Indicateurs Biologiques dissidents : "rogue BI")

Type de système : générateur d' H_2O_2 vaporisé intégré au sas de transfert de matériel (vaporisation par effet thermique sur une plaque chaude, entraînée vers l'enceinte de décontamination, par un courant d'air comprimé process chauffé)

Cycle en Routine :

- **Test d'étanchéité** sous pression (pressurisation à 550 Pa, puis 10 min de maintien, avec une perte < 10 Pa/min, et un seuil final > 250 Pa) : pressurisation de la chambre à l'air comprimé (facultatif, mais recommandé 1/jour pour la sécurité de l'installation).
NB : le reste du cycle est réalisé à pression atmosphérique.
- **Séchage** (HR $< 10\%$), par injection d'air comprimé process sec.
- **Conditionnement** : injection d' H_2O_2 jusqu'au seuil prédéfini selon paramétrage du cycle, habituellement de 400 à 1 200 ppm.
NB : mesure in situ par sonde process haute concentration, indépendante du générateur d' H_2O_2 . Injection d' H_2O_2 vaporisé et régulation dynamique permettant de s'affranchir du type de charge (poreuse ou non), et sans lien avec un couple (XX g/min) pendant (Y minutes).
- **Plateau de décontamination** : 15 min (de 10 à 40 min selon validation).
- **Aération** : réalisée en "tout air neuf", 15 min environ, sous contrôle successif des 2 capteurs d' H_2O_2 (haute concentration durant le cycle, puis basse concentration (1-50 ppm) en fin de cycle, pour la sécurité opérateur).

→

Résultats

Durée du cycle présenté : 75 minutes (incluant le test en pression 30 min), < à 60 min en routine.

- Par comparaison, un cycle de décontamination d'un isolateur selon ce même procédé nécessite un temps de cycle de 3 à 4 heures, incluant une longue phase d'aération finale.
- Niveau de décontamination atteint en routine en sas de transfert : 6 Log₁₀, validés par Indicateurs Biologiques (IB).

Spécificité du procédé à l'H₂O₂ vaporisé

Bien que l'on sache définir, par analogie à la stérilisation en chaleur humide, une valeur D, temps de réduction décimale, (un Log₁₀ correspond à une réduction de 90% de la population présente de bactéries), ce système d'approche par valeur D est complexe à mettre en œuvre et avec quelques limitations^[10], dans un sas ou isolateur, de part les phases en présence (liquide et gaz), et les matériaux traités. A titre d'exemple, quelques études sur isolateurs^[11] montrent des valeurs D allant de 1,8 à 5 minutes sur Indicateurs Biologiques, et atteignant des réductions logarithmiques de spores de 10 voire 12. Sous conditions particulières^[12], et notamment lors de validation d'efficacité d'un cycle de décontamination d'un isolateur, on peut atteindre un SAL de 10⁻⁶, sous réserve stricte d'utiliser l'indicateur dans les seules conditions décrites et testées par son fabricant^[13]. Ce qui ne représente pas un cas "concret" et praticable au sens du process réalisé en routine, mais un cas particulier permettant de valider la théorie.

La concentration résiduelle d'H₂O₂, au moment du plateau (et même en phase d'aération finale) "dans l'ambiance" de la chambre de décontamination et sur la charge, est influencée elle-même par la qualité des matériaux exposés.

Son efficacité est en effet fonction des types de matériaux en présence, de leurs états de surface (adsorption), de leur porosité (absorption,

pénétration ou perméabilité), de leurs emballages, mais avant tout des surfaces spécifiques réellement exposées (mesurables ou non).

Ce phénomène complexe à appréhender, concerne non seulement les emballages des charges à traiter, mais aussi les parties non métalliques telles que les joints, les gants (pour les isolateurs), et les charges à décontaminer, pouvant impacter même jusqu'à la "qualité" d'Indicateurs Biologiques employés (rogue BI (La Vague N°32)) fonction du support, et de la maîtrise du procédé de fabrication de ces IB.

Ce procédé de bio-décontamination par voie chimique est fonction de la concentration H₂O₂ vaporisé, présent dans "l'ambiance" de la chambre, puis condensé en phase liquide à la surface de la charge. Par extension, et du fait des équilibres liquide/gaz, de la concentration présente (gaz et/ou liquide en suspension en phase vapeur) dans la chambre (mesurable par sondes H₂O₂ embarquées) et sur la surface (difficilement mesurable en routine) de la charge. Ce même procédé est aussi influencé par l'humidité relative (hygrométrie) en début de cycle, et par la température, car toutes deux influencent de manière directe l'équilibre liquide/gaz dans le volume traité (même si cet équilibre n'est jamais établi, puisque le procédé est dynamique).

L'homogénéité de température, l'efficacité du brassage, et de l'homogénéité de distribution du fluide décontaminant (point chaud proche du point d'injection du courant chaud composé d'H₂O₂+H₂O+air vecteur^[10]) sont également à bien considérer et à maîtriser pour obtenir un procédé efficace, et un cycle de bio-décontamination répétable puis validable (cf exemple 1).

Exemple 2

Application et compatibilité des matériaux lors du traitement de décontamination d'un isolateur des charges à traiter lors de tests de stérilité

→



Figure 2 : Test de compatibilité à l'H₂O₂ sur charges avec et sans sur emballage, en vue de leur bio-décontamination (V H₂O₂), en Isolateur pour tests de stérilité FCTS (FEDEGARÍ)

Type de charge : liquides conditionnés en récipients étanches de type produits ophtalmiques avec compte-goutte à vis (plastic non identifié), unidoses produites par technologie Blow Fill Seal... suremballés éventuellement par un emballage (de type tyvek et film plastique transparent) permettant le maintien de stérilité ou décontaminé après exposition à l'agent de traitement (H_2O_2 , produit du commerce à 35%)

Plan de charge : défini avec indicateurs biologiques à 10^6 et chimiques, et bandelettes pour mesure de pénétration dans les liquides (post cycle)

Type de système : sas de transfert et/ou isolateur, avec générateur d' H_2O_2 vaporisé intégré (vaporisation par effet thermique sur une plaque chaude, entraîné vers l'enceinte de décontamination, par un courant d'air comprimé chauffé).

Cycle standard testé :

- **Séchage** (HR < 10%), par injection d'air comprimé sec à seuil défini (<10 %).
- **Conditionnement** : injection d' H_2O_2 jusqu'au seuil prédéfini selon paramétrage du cycle, habituellement 400 à 1 200 ppm.
NB : mesure in situ par sonde process haute concentration, indépendante du générateur d' H_2O_2 , Injection d' H_2O_2 vaporisé et régulation dynamique.
- **Plateau de décontamination** : de 5 min@1200 ppm à 30 min@800 ppm.
- **Aération** : réalisée en "tout air neuf", 15 min environ, sous contrôle successif des 2 capteurs d' H_2O_2 en haute concentration durant le cycle, puis en basse concentration (1-50 ppm) en fin de cycle, pour la sécurité opérateur.

Résultats

Selon mesure par détecteur d' H_2O_2 (portatif) ou par bandelettes introduites dans la charge après la fin du cycle.

- Niveau de décontamination atteint sur toutes les charges : 6 Log₁₀
- Niveau résiduel à la surface d'un emballage plastique : < 0,5 ppm
- Niveau résiduel dans l'emballage plastique : 32 ppm : l' H_2O_2 a pénétré l'emballage et est piégé après la phase d'aération. Altération possible de la charge au contact prolongé d' H_2O_2
- Niveau résiduel à la surface des charges emballées en tyvek : 7 ppm. Nécessite une aération plus longue
- Niveau résiduel dans l'enveloppe tyvek : < 0,5 ppm
- Niveau résiduel dans les unidoses BFS en PE, réalisé par ouverture du récipient et imprégnation de bandelette : > 3 ppm pour le cycle 30min@800 ppm
- Niveau résiduel dans les unidoses BFS en PE, réalisé par ouverture du récipient et imprégnation de bandelette : < 0.5 ppm pour le cycle 5min@1200 ppm (cycle "pic")

On voit ici que le développement du cycle est fondamental et à adapter en fonction du plan de charge, du type de matériaux, du type d'emballage. Pour un même emballage (de type tyvek), la gestion du temps d'exposition et d'aération peuvent influencer le résultat final, selon que l'on pratique un test de stérilité ou une simple décontamination. D'autres emballages sont totalement perméables mais peuvent "piéger l' H_2O_2 " en leur sein avec une altération de la charge qu'ils protègent, sans laisser paraître d' H_2O_2 résiduel à leurs surfaces.

Enfin d'autres matériaux, peuvent être partiellement perméables (unidoses BFS en PE) avec un effet stérilisant ou décontaminant de l' H_2O_2 ayant pénétré, néfaste pour l'effet recherché, notamment lors d'un test de stérilité réalisé sur produit fini, pouvant entraîner de faux négatifs (charges stérilisées par l' H_2O_2 ayant pénétré celle-ci). Par contre, le développement de paramètres adéquats (cycle "pic") peut permettre la maîtrise de ce phénomène parasite.

Conclusion

Stérilisation ou décontamination ? Tout n'est qu'affaire d'analyse, d'ajustement de paramètres après analyse des conditions opératoires, de développement et de validation de procédés.

On peut considérer que dans l'ensemble des applications usuelles, le traitement à l' H_2O_2 consiste en une bio-décontamination, pour autant que les paramètres soient adaptés à la charge et pour l'application à réaliser.

On parlera de "stérilisation de surface" de la charge décontaminée, lorsque celle-ci, introduite dans un milieu déjà contrôlé activement, est apte à subir une décontamination de 6 Log₁₀, propre à une activité en milieu aseptique.

A l'exception des stérilisateurs à l' H_2O_2 fonctionnant sous procédé plasma, aucune application de routine ne permet la stérilisation au peroxyde d'hydrogène alliant la réduction de 6 Log₁₀ et un NAS de 10^{-6} .

Glossaire**CTA** : Centrale de traitement d'air**DM** : Dispositif Médical**DSVA** : Désinfection des surfaces par voies aériennes**H₂O₂** : Peroxyde d'Hydrogène**IB** : Indicateurs Biologiques**NAS** : Niveau d'Assurance Stérilité (en anglais, SAL : Sterilisation Assurance Level)**PE** : Polyéthylène**PSMO** : Probabilité de Survie d'un MicroOrganisme (Probability of a Non Sterile Unit PNSU) : < 10⁻⁶**RABS** : Restricted Access Barrier System**Bibliographie**

- [1]: Mise en place d'un système de bio-décontamination sur une unité de biotechnologie (La Vague 44, Janvier 2015, Cahier Pratique, Fabien Guérin/ ARECO)
- [2]: USP 40, General Chapter 1208 : Sterility testing – Validation of Isolator systems
- [3]: United States Pharmacopoeia and National Formulary (USP 39-NF 34). General chapter (1035). Biological indicators for sterilization. Rockville, MD: United States Pharmacopoeia Convention; 2016.
- [4]: <http://www.bioquell.com/fr-fr/technologie/vapeur-peroxyde-hydrogene/>
- [5]: Salle Propre N° 89 – 2013 <http://www.devea-environnement.com/fr/portail/files/205/Evanno-salles-propres.pdf>
- [6]: <http://www.sterislifeosciences.com/Products/Equipment/VHP-Sterilization-and-Biodecontamination/VHP-M100-Biodecontamination-Systems-Closed-Loop.aspx>
- [7]: <http://www.fedegari.com/en/product/fcts/>
- [8]: <https://www.steris.com/onbDocs/V400/1238/657926.pdf>
- [9]: <http://www.emea.aspij.com/products-and-services/low-temperature-sterilization>
- [10]: Pharmaceutical Technology, Vol. 37, Issue 9, September 2013: Overcoming Limitations of Hydrogen Peroxide, by J.P. Agalloco & J.E Akers
- [11]: La Vague N°52, Janvier 2017, Advanced vaporized H₂O₂ decontamination technology for pharmaceutical isolators. Reduction of H2O2 decontamination cycle time using direct injection nozzles.
- [12]: Industrial sterilization: Challenges and Solutions for medical Devices, Summer 2016, Decontamination and Validation of Isolators for Sterility Testing, M.L.Bernuzzi (FEDEGARI)
- [13]: ISO 14161, Chapter 11: Sterilization of health care products – biological indicators – Guidance for the selection, use and interpretation of results.

B | BRAUN
SHARING EXPERTISE

INDUSTRIAL PARTNERSHIPS**CREATING NEW PERSPECTIVES, TOGETHER**

CONTRACT
MANUFACTURING
FOR INJECTABLES:

PHARMACEUTICAL
MANUFACTURING

CUSTOMIZED KITS

MEDICAL DEVICE
MANUFACTURING



IDC_20170512

Contact us to find out more:
oem_industrial.france@bbraun.com

This document, its contents, including institutional data, information, trademarks and logos mentioned herein are the exclusive property of B. Braun. Any representation and/or reproduction, partial or total, of this document and its contents without the express prior consent of B. Braun, is strictly prohibited and constitutes an infringement of the intellectual property rights of B. Braun. Non binding document and photograph. Commercialized and manufactured by : B Braun Medical | 204 avenue du Maréchal Juin 92100 Boulogne Billancourt - France Phone. 01 41 10 53 00 | Fax 01 41 10 53 99 | www.bbBraun.fr | B. Braun Medical, SAS with a share capital of 31 000 000 € | RCS Nanterre 562050856

Essais d'intégrité des contenants (CCIT) pour les systèmes "Single Use".

Par Lionel KARCHER - Confarma
lkarcher@confarma.fr

Historiquement les tests d'intégrité des contenants étaient réalisés par la méthode au bleu (Dye test) ou par la méthode microbiologique (microbial challenge). L'article du PDA journal⁽¹⁾ "Development of a Dye Ingress Method to Assess Container-Closure Integrity : Correlation to Microbial Ingress" est l'un des textes de référence dans le domaine.

Mais il existe aujourd'hui de nombreuses méthodes physiques plus sensibles qui permettent notamment la réalisation de tests d'intégrité en ligne à grande cadence, pourtant les tests au bleu de méthylène et microbiologiques restent intéressants et présentent différents avantages.



En 2016, le Chapitre⁽²⁾ "<1207> Package integrity evaluation – sterile products" de l'USP a été mis à jour, remettant sérieusement en cause l'unique utilisation des méthodes historiques telles que les tests au bleu ou les tests microbiologiques. Dans ce Chapitre, la méthode microbiologique est nommée "Microbial Challenge, Immersion Exposure" et la méthode au bleu est comprise dans les méthodes dites "Tracer Liquid". Ces deux méthodes sont catégorisées comme des "probabilistic methods". Les méthodes probabilistes se caractérisent par la nature aléatoire des phénomènes permettant le passage du liquide dans les échantillons. A l'opposé l'USP définit les "deterministic methods" comme des techniques physico-chimiques permettant l'obtention de résultats quantifiables, reproductibles avec des limites de détection

clairement définies et prévisibles.

Principe et points importants

Pour les deux cas, la méthode microbiologique ou au bleu, le principe de base est similaire. Il s'agit de détecter le passage d'un liquide à l'intérieur d'un contenant. Le passage du liquide est relevé par une coloration ou un développement microbien.

• Méthode microbiologique

Les échantillons doivent d'abord être remplis de milieu permettant une croissance microbiologique. Généralement il s'agit d'un milieu de culture standard de type TS. A noter, qu'un produit contenant suffisamment de substance nutritive peut être directement utilisé comme milieu de croissance. Dans ce cas, la fertilité du produit par



Photo1 : Containers utilisés pour le CCIT



Photo2 : Chambre de variation de pression

rapport au germe de test doit être évaluée avant la réalisation des essais. L'utilisation du produit comme milieu de croissance a l'avantage d'éviter la production d'un lot particulier et/ou permet la réalisation de test dans le cadre d'une investigation.

Les échantillons sont ensuite immergés dans une solution de micro-organismes. Les micro-organismes les plus couramment utilisés étant *Brevundimonas diminuta*, *Serratia marcesans* ou *Escherichia coli*. Dans le but de challenger un échantillon avec une souche particulière, d'autres micro-organismes peuvent être utilisés comme des souches in-house. A noter que certains micro-organismes ont besoin de paramètres particuliers de croissance qui doivent être pris en compte lors du choix de la souche de test. C'est par exemple le cas de *Brevundimonas diminuta*, celui-ci étant aérobic strict, il faut s'assurer que le milieu de croissance contient de l'oxygène.

A la fin du cycle d'immersion, les échantillons sont nettoyés puis incubés un temps suffisant pour permettre la croissance des micro-organismes. Concernant le temps d'incubation, il n'y a pas de temps standard, par défaut 7 ou 14 jours sont généralement utilisés mais si un temps inférieur permet la détection d'une croissance microbienne, celui-ci peut être choisi.

Après cette période d'incubation, les échantillons sont directement observés pour la détection d'un trouble. Généralement, si les conditions du test ont correctement été sélectionnées, il n'y aura aucun doute en cas de pousse. Néanmoins, une analyse du contenu des échantillons peut également être réalisée afin de détecter la présence de micro-organismes. Cette analyse doit être réalisée si les contenants ne permettent pas une lecture d'un trouble ou si le milieu de croissance ne le permet pas ou en cas de doute sur la présence d'un développement microbien.

• Méthode au bleu

Les échantillons sont d'abord remplis de produit. Un échantillon vide peut également être testé mais généralement le passage est favorisé entre deux liquides.

Les échantillons sont ensuite immergés dans une solution de colorant. Différents colorants peuvent être utilisés, historiquement il s'agit de bleu de méthylène.

A la fin du cycle d'immersion, les échantillons sont nettoyés puis lus. La lecture des échantillons peut se faire visuellement ou à l'aide de

spectrophotomètre.

Les témoins positifs

En parallèle des tests, des témoins positifs doivent être effectués en utilisant des échantillons dans lesquels des "trous" sont réalisés. L'utilisation des échantillons plutôt que de témoins standards permet de simuler réellement le test. Par rapport à certaines méthodes déterministes, l'utilisation de témoin positif permet de vérifier à chaque session de test, la limite de détection sur l'échantillon réel.

A noter que les limites de détection varient en fonction du type de contenant. Plus le contenant est grand (plusieurs litres, par exemple), plus la limite de détection sera importante. La limite de détection est corrélée à la capacité du liquide à pénétrer le contenant. Par exemple, pour une poche souple de liquide de 20 Litres, la limite de détection sera généralement supérieure à 100µm alors que pour une seringue ou un flacon de quelques millilitres, la limite de détection pourra être abaissée à 2-5µm avec des variations de pression suffisamment fortes. En comparaison, selon l'USP, une méthode déterministe utilisée pour des tests rapides en ligne, permet de détecter des défauts de l'ordre de 25-100µm. Alors que ces mêmes méthodes hors ligne permettent de détecter des défauts de moins de 1µm.

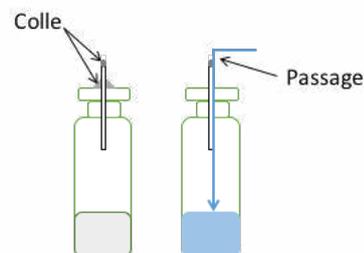


Figure 1 : Passage à côté du micro-capillaire

Afin de générer les témoins positifs, des microtubes ou microcapillaires peuvent être utilisés pour simuler les micro-trous dans les échantillons. La réalisation des témoins positifs est une tâche délicate. Durant la préparation puis durant l'insertion des capillaires dans les échantillons, il est important de ne pas boucher les capillaires ni de les casser.

→

Un autre point essentiel réside dans la fixation des capillaires. Si un capillaire n'est pas scellé ou pas correctement scellé à l'échantillon, le liquide passera à côté de celui-ci plutôt qu'à l'intérieur (voir figure 1), ceci même si le capillaire est introduit dans un bouchon caoutchouc. Celui-ci ne se rétracte pas parfaitement autour du capillaire et laisse un passage pour le liquide. A noter qu'il existe également une corrélation entre la longueur des capillaires et la probabilité de passage à travers celui-ci, d'où la nécessité de réaliser une validation avant d'entreprendre des tests de routine.

Inconvénients

Les deux méthodes présentent un certain nombre d'inconvénients connus :

- Ce sont des méthodes "destructives", dans les deux cas les échantillons ne devraient pas être réutilisés,
- Directement lié au point précédent, il faut gérer les déchets générés,
- Les limites de détection sont relativement hautes, néanmoins elles peuvent se rapprocher des méthodes déterministes en appliquant de fortes variations de pression,
- Le temps d'analyse est long, particulièrement pour les tests microbiologiques, entre 1 jour et 14 jours,
- Pour les tests microbiologiques, il est nécessaire d'utiliser un milieu permettant la croissance du germe sélectionné.

Avantages

Malgré les inconvénients relativement importants de ces méthodes, différents avantages demeurent.

1. Les variations de pression

L'un des principaux avantages est la possibilité d'exposer les échantillons à différentes variations de pression.

Aujourd'hui, différentes sociétés challengent leurs produits avec des conditions spécifiques mimant au mieux le transport de leurs produits. Certains échantillons sont ainsi immergés dans une solution et subissent par exemple une série de dépression afin de simuler plusieurs vols en avion.

Néanmoins, la variation de pression doit être suffisante pour libérer les bulles d'air qui empêcheraient le passage de liquide à travers les microtubes. La différence de pression est donc directement corrélée à la limite de détection du test. Comme indiqué plus haut, l'utilisation de grande variation de pression permet de se rapprocher des limites de détection des technologies déterministes, mais il est important de prendre en considération la structure des échantillons. Pour les échantillons présentant une partie mobile, tel que les bouchons de caoutchouc des seringues, une trop forte variation de pression génère un déplacement important des bouchons et donc un risque de faux positif.

L'utilisation de pression correspondant aux variations de pression subies par les produits lors des transports aériens permet justement de mimer les mouvements des parties mobiles sans générer de faux positifs. Ce dernier point très important, permet de vérifier le risque de contamination microbiologique lors du déplacement des parties mobiles des produits lié aux variations de pression.

Mais il faut garder à l'esprit que les variations de pression mimant les transports aériens, sont relativement faibles donc les limites de détection lors de ces tests sont relativement grandes.

2. Les gros volumes

Pour un grand nombre de méthodes permettant de vérifier l'intégrité des échantillons, la taille des échantillons peut devenir rapidement un facteur limitant.

Pour les tests au bleu et microbiologiques, la limite de taille pour réaliser un test est relativement élevé.

Afin de réaliser les tests, des containers spécifiques de grandes tailles sont fabriqués (voir photo 1). Il est alors nécessaire de fabriquer une quantité importante de solution d'immersion pour garantir le challenge de l'ensemble des surfaces de l'échantillon.

Les containers sont ensuite introduits dans une chambre suffisamment grande pour réaliser les cycles de variation de pression (voir photo 2).

Dans le cas d'étude sur des contenants de grand, voire de très grand volume, les études sont relativement longues car chaque échantillon devra être testé individuellement. De plus, pour les tests microbiologiques, une chambre d'incubation suffisamment grande devra être utilisée.

Enfin, il sera également plus difficile de gérer la destruction des échantillons.

3. Simplicité de mise en place

La réalisation des tests au bleu et microbiologiques présente également l'avantage d'une relative simplicité de mise en place.

Dans le cas des tests microbiologiques, si la lecture est réalisée visuellement, seul un appareil permettant de faire varier la pression est nécessaire en plus du matériel standard d'un laboratoire de microbiologie.

Il faudra donc :

- Un contenant pour l'immersion et le challenge de l'ensemble des surfaces des échantillons, qui doit être stérilisable et/ou stérile,
- Les échantillons contenant un milieu permettant la croissance du germe,
- Un appareil permettant la réalisation des variations de pression,
- Des incubateurs ou chambres d'incubation,
- Les milieux de culture et micro-organismes afin de préparer les solutions d'immersion,
- Des capillaires ou microtubes, si ceux-ci sont sélectionnés pour la réalisation des témoins positifs.

Pour les réalisations des tests au bleu, en plus de l'équipement permettant les variations de pression, le matériel standard d'un laboratoire de chimie est suffisant.

- Un contenant pour l'immersion des échantillons,
- Des échantillons,
- Un appareil permettant la réalisation des variations de pression,
- Une cabine de lecture ou un spectrophotomètre selon le type de lecture,
- Des capillaires ou microtubes, si ceux-ci sont sélectionnés pour la réalisation des témoins positifs.

Dans les deux cas, un appareil unique peut être utilisé pour réaliser les tests. En fonction de la taille de l'appareil, des contenants plus ou moins importants pourront être évalués.

Autres applications :

Il existe d'autres applications aux tests microbiologiques ainsi qu'au

Dye Test non décrites dans l'USP. Parmi celles-ci voici deux exemples couramment utilisés :

- Dans le cas du Dye Test, un test permet la détection de défaut de soudure au niveau des packagings poreux (ASTM F 1929^[3]). Dans le cadre de ce test, il existe deux possibilités : soit le packaging est rempli de colorant soit inversement le packaging est plongé dans une solution.
- Pour le cas des tests microbiologiques, il est également possible d'utiliser les bactéries sous forme d'aérosol afin de challenger l'intégrité d'un échantillon en simulant une atmosphère saturée en micro-organismes.

Conclusion

Les tests historiques au bleu de méthylène ou les tests microbiologiques sont depuis quelques

années concurrencés par de "nouvelles" technologies très performantes. Ces technologies appelées déterministes garantissent une limite de détection connue. Mais malgré les défauts connus des méthodes historiques, la relative simplicité, la rapidité de mise en place et le faible coût en font des méthodes toujours utiles. De plus, ces méthodes apportent une solution pour les tests d'intégrité sur les produits très volumineux. Plus important encore, elles permettent de vérifier l'impact du déplacement des parties mobiles d'un produit (exemple : bouchon) sur le risque de contamination microbiologique.

Références

- [1] USP 39 (1207.1) Package integrity testing in the product life cycle - test method selection and validation.
- [2] PDA, Development of a Dye Ingress Method to Assess Container-Closure Integrity: Correlation to Microbial Ingress
- [3] ASTM, F 1929 Standard Test Method for Detecting Seal Leaks in Porous Medical Packaging by Dye Penetration

Glossaire

CCIT: Container Closure Integrity Test

CTA : Centrale de Traitement d'Air

TS : Trypticase Soja

USP: The U.S. Pharmacopeial Convention

Aquafine™ // INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE



Traitement UV pour les applications pharmaceutiques

APPLICATION: Réduction du COT, Réduction du chlore, Destruction de l'ozone, Désinfection, Désinfection des rejets et de l'eau réutilisée

MODÈLES: TrojanUVLogic™, Optima HX™, SCD H™, ChloRid™, CSL™, Thin Film & TrojanUV3000Plus™



Aquafine possède la plus grande base installée d'applications destinées à l'industrie pharmaceutique pour la désinfection, la destruction d'ozone, la réduction du COT, la destruction du chlore et des chloramines dans les applications relatives à l'USP 27 et l'eau PPI. La conception de nos systèmes UV n'a pas d'équivalent en terme de performance, reflétant ainsi notre engagement à fournir une qualité supérieure et les dernières innovations de la technologie UV.

Aujourd'hui, les plus grands noms de l'industrie agro-alimentaire, électronique, de l'énergie, pharmaceutique et cosmétique, reconnaissent en Aquafine la supériorité, la technologie et l'efficacité de ses solutions.

En savoir plus sur: aquafineuv.com

Les nouvelles exigences des bonnes pratiques de fabrication européennes concernant la Validation du Nettoyage.

Par Walid ElAZAB - Steris
Walid_ElAzab@steris.com

Depuis quelques années, plusieurs changements ont été apportés aux Bonnes Pratiques de Fabrication Européennes (BPF UE) Eudralex et aux directives relatives aux produits médicaux. Le motif de ces révisions des BPF UE par l'Agence du Médicament Européenne (EMA) est due à une revue de la "directive sur les produits médicaux contrefaits" (Directive 2011/62/CE). L'objectif était d'adapter les consignes des BPF UE (EMA) et de prendre en compte les nouvelles technologies de fabrication, et également d'aligner, si applicable, les BPF UE sur les autres consignes internationales (FDA, ICH).



La prévention de la contamination croisée était l'un des sujets centraux des récentes mises à jour des BPF UE. La prévention de la contamination croisée figure parmi les 10 principaux "défauts observés" de 2011 à 2013 par l'Administration sur la Réglementation de la Santé et des Médicaments (MHRA) du Royaume-Uni^(1,2). Une validation solide des pratiques de nettoyage et la définition de seuils d'exposition basés sur la santé ("health based limit") ont été identifiées comme des moyens efficaces pour prévenir la contamination croisée. En conséquence, de nouveaux ensembles d'exigences ont été ajoutés dans les mises à jour des BPF UE à propos de ces sujets.

La première partie de cet article aborde les changements clés des consignes de validation du nettoyage, y compris la définition de seuils et l'identification des résidus actifs considérés comme difficile ("worst case") qui devraient

faire partie du programme du cycle de vie du nettoyage. Enfin, la deuxième partie répond aux questions fréquemment posées par les fabricants de produits pharmaceutiques. Ces questions ont été recueillies auprès des fabricants américains et européens pendant un an et demi. Les réponses aux questions fréquemment posées s'appuient sur des références renvoyant à d'autres lectures, si nécessaires. Le présent article se concentre sur les mises à jour des BPF UE liées à l'évaluation toxicologique et pharmaceutique.

Nouvelles exigences de validation du nettoyage

Les documents suivants expliquent les nouvelles exigences en termes de validation du nettoyage :

- ✓ L'EMA a révisé sa consigne "sur la définition de seuils d'exposition basés sur la santé", applicable à compter de juin 2015⁽³⁾. Les seuils limites de

→

$PDE = \frac{NOAEL \times \text{Poids corporel}}{(SF_1 \times SF_2 \times SF_3 \times SF_4 \times SF_5)}$	$ADE = \frac{NOAEL(\text{ ou LOAEL}) \times \text{Poids corporel}}{(UFC \times MF \times PK)}$
NOAEL : No Observed Adversible Effect Level (Niveau sans effet indésirable observé)	LOAEL : Lowest Observable Adversible Effect Level (Niveau minimal d'effet observable)
Poids corporel : 50 kg pour les médicaments à usage humain 1 kg pour les médicaments à usage vétérinaire	Poids corporel : 50 ou 60 kg pour les médicaments à usage humain
Facteurs de sécurité F1 : un facteur tenant compte des extrapolations entre spécificités F2 : un facteur tenant compte des variations entre individus F3 : un facteur tenant compte des études de toxicité à dose répétée d'une courte durée, c.à d. inférieures à 4 semaines F4 : un facteur qui peut être appliqué dans les cas d'une toxicité grave, p. ex. carcinogénicité non génotoxique, neurotoxicité ou tératogénicité F5 : un facteur variable qui peut être appliqué si le seuil NOAEL n'a pas été établi. Lorsque seul un seuil LOAEL est disponible, il est possible d'utiliser un facteur allant jusqu'à 10 en fonction de la gravité de la toxicité.	UFC : facteur d'incertitude composite UFH : différences intraspécifiques UFD : extrapolation subchronique à chronique UFS : exhaustivité de la base de données / base de données de toxicité UFL : extrapolation du LOAEL au NOAEL MF : facteur de modification pour gérer l'incertitude résiduelle PK : ajustement pharmacocinétique

résidus actifs ou de détergents (seuil maximal de produit résiduel - MACO) doivent être évalués via des limites basées sur la santé utilisant l'exposition journalière admissible (PDE). La PDE représente une dose spécifique de substance qui est peu susceptible de provoquer un effet indésirable si une personne est exposée à ce niveau ou à un niveau inférieur de ladite substance chaque jour pendant toute sa vie. La PDE est calculée en fonction de l'échelle NOAEL (No Observed Adverse Effect Level, ou Niveau sans effet indésirable observé), du poids corporel et de cinq facteurs d'incertitude, parmi lesquels les données toxicologiques et pharmaceutiques cliniques ou non-cliniques. Le niveau minimal d'effet observable (LOEL) serait acceptable à utiliser si les données de NOAEL ne pouvaient pas être déterminées⁽⁴⁾. Enfin, les données toxicologiques doivent s'inscrire dans l'évaluation de l'identification des produits enregistrés dans le site, sauf s'il est avéré que le résidu actif se dégrade et risque de devenir inactif sur le plan pharmacologique ou toxicologique.

✓ L'Annexe 15 des BPF UE "Quantification et Validation", applicable à compter du 1^{er} octobre 2015⁽⁵⁾, impose que la validation du nettoyage soit basée sur une approche scientifique et fondée sur la gestion du risque. En conséquence, les critères de "nettoyage visuel seulement" ne sont plus acceptables. Le nombre d'exécutions de validation requises peut être déterminé via une justification de l'évaluation des risques. Pour démontrer un nettoyage robuste, des données suffisantes doivent être capturées via une surveillance continue ou une vérification périodique. La fréquence de vérification périodique sera déterminée par les résultats de l'évaluation de la qualité et du risque professionnel. Le document stipule également que le seuil de résidus actifs est calculé à l'aide de données toxicologiques (seuils basés sur la santé). À ce titre, l'efficacité de nettoyage des résidus doit être déterminés en fonction de la solubilité, de la facilité de nettoyage et de la toxicité, y compris via l'examen des données toxicologiques. Enfin, un équipement dédié devrait être envisagé lorsqu'un processus de nettoyage est inefficace pour rester sous le seuil calculé.

✓ Le Chapitre 3 des BPF UE "Locaux et matériel" et le Chapitre 5 "Production" ont également été révisés et rendus applicables à compter du 1^{er} mars 2015. Ces documents mettent l'accent sur la prévention de la contamination croisée et sur l'évaluation toxicologique^(6,7). L'organisation transitionnelle de la mise en œuvre de l'évaluation toxicologique est différente et plus stricte que celle que proposait la ligne directrice de l'EMA. En conséquence, une stratégie de mise en œuvre devrait être développée pour justifier l'éventuel manquement des échéances déterminées par les Chapitres 3, 5 et l'Annexe 15 de Eudralex.

Impact des modifications sur la définition des seuils de résidus actifs pour les substances actives

Le 1/1 000^e de la dose thérapeutique minimale qui produit un effet pharmacologique (basé sur la dose) a été utilisé pour calculer le MACO^(8,9). C'est ce que l'on appelle l'approche traditionnelle. Toutefois, en ce qui concerne les résidus actifs toxiques ou les composés sans

données basées sur la dose, le MACO est calculé à l'aide de la dose létale 50 (LD50) orale minimale chez le rat, par exemple le détergent. D'autres études de toxicité, notamment systémique aiguë, aquatique, de cytotoxicité, etc. pourraient également être utilisées en fonction de la voie d'administration du produit et/ou de son impact sur la qualité du prochain produit fabriqué. Un facteur de sécurité basé sur les bonnes pratiques du secteur par rapport à la voie d'administration du produit et au statut du patient est également appliqué. Enfin, le seuil empirique de 10 ppm et la propreté visuelle étaient utilisés par défaut lorsque la valeur du 1/1 000^e ou la valeur LD50 ne pouvaient pas être déterminées ou produisaient un résultat inutilisable.

Les nouvelles réglementations imposent que le calcul du MACO tiennent compte de l'utilisation des seuils d'exposition basés sur la santé en fonction de la méthode d'établissement de l'exposition journalière admissible (PDE) ou d'une autre méthode scientifiquement justifiée, comme décrit dans l'Annexe 3 de la directive ICH Q3C (R4) et dans l'Annexe 3 de la directive VICH GL 18⁽³⁾. Il est également connu que pour une substance particulière, la valeur de PDE pourrait varier selon le toxicologue et la voie d'exposition. Un autre moyen de calculer le MACO consiste à utiliser l'exposition journalière acceptable (ADE). L'ADE est définie comme une exposition ou une dose qui est peu susceptible de provoquer un événement indésirable pour la santé si une personne doit être exposée quelle que soit la voie d'administration (p. ex. orale, dermique, contact des tissus) à une dose égale ou inférieure à ce seuil au quotidien pendant toute une vie⁽¹⁰⁾. Comme pour l'ADE, la détermination d'une PDE implique l'identification des risques en passant en revue l'ensemble des données toxicologiques et pharmacologiques pertinentes, la détermination du seuil NOAEL et l'utilisation de certains facteurs d'ajustement pour tenir compte de différentes incertitudes. En conséquence, l'ADE pourrait être considérée comme un équivalent de la PDE, quelle que soit la voie d'administration, en utilisant un poids corporel de 50 kg pour un adulte et un poids minimum de 1 kg pour un animal (voir Tableau 1).

Pour les résidus actifs vétérinaires, le seuil MACO pourrait être très bas pour des produits destinés à des animaux de poids légers. En conséquence, dans certains cas, la valeur de MACO pourrait être inférieure à la limite de détection ou de quantification (LOD ou LOQ). L'utilisation d'un équipement dédié semble constituer la réponse la plus simple. La définition de seuils pour tout résidu actif doit être basée sur la compréhension de la capacité de traitement de l'équipement, la méthode d'échantillonnage, la LOD de la méthode d'analyse et le seuil de résidu visuel. En conséquence, une approche justifiée basée sur le risque différenciant les produits vétérinaires, utilisés pour des animaux qui entrent dans la chaîne alimentaire humaine, pourrait éventuellement justifier une valeur de MACO plus élevée car la PDE vétérinaire devrait être inférieure à la PDE humaine. Dans le cas contraire, l'équipement devrait être dédié si et seulement si aucune justification scientifique ne peut supporter le contraire.

Les résidus actifs considérés comme pire des cas sont les substances actives présentant la plus faible valeur MACO (voir Figure 1). En

conséquence, pour un équipement non dédié, si le MACO basé sur des seuils fondés sur la santé est inférieur au seuil actuellement établi en routine, une revalidation du nettoyage devrait être effectuée. Le nombre de test ("run") à effectuer requiert une justification basée sur le risque. D'autre part, si les limites actuellement établies sont inférieures aux limites basées sur la santé, une simple justification devrait être rédigée pour démontrer que le MACO actuellement utilisé est le plus sûr pour éviter la contamination croisée. Enfin, les seuils basés sur la santé devraient généralement être supérieurs à l'approche classique ou aux seuils empiriques. Cela pourrait être utilisés par les fabricants pour justifier un phasage dans le temps pour l'identification des valeurs PDE après l'échéance de la directive.

Questions fréquemment posées par les fabricants de produits pharmaceutiques

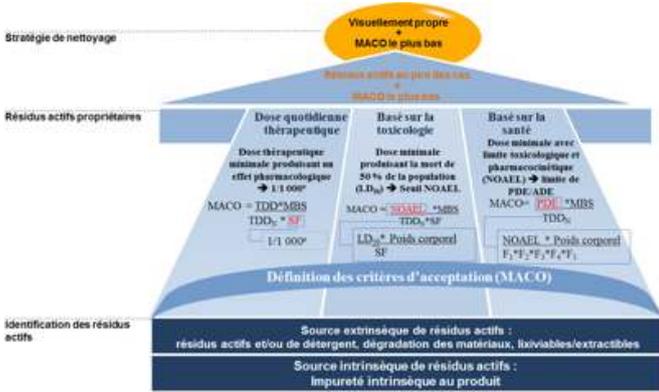
Les récentes modifications apportées aux BPF UE ont déclenché l'examen des programmes et procédures de validation du nettoyage. Plusieurs fabricants demandent certains éclaircissements afin de comprendre comment mettre en application les dernières modifications sur leur système existant. Voici quelques exemples de ces questions.

1. Faut-il utiliser la valeur de carbone organique total (COT) ou la conductivité pour chaque cycle de nettoyage dans la surveillance de routine ?

La collecte des données de COT ou de conductivité n'est pas requise pour chaque cycle de nettoyage. Toutefois, la fréquence de telles vérifications ou surveillances (p. ex. en utilisant le COT, la conductivité ou d'autres méthodes) devrait être liée à une évaluation basée sur le risque pour démontrer que la performance de nettoyage répond aux critères d'acceptation. D'autre part, une inspection visuelle devrait être effectuée après chaque cycle de nettoyage, dans la mesure du possible.

2. Quelle est la différence entre ADE, PDE et DJA ?

Le point de départ pour déterminer l'ADE, la PDE et la DJA est le niveau sans effet indésirable observé (NOAEL). Pour déterminer la DJA, le NOAEL est divisé par une marge de sécurité par défaut de 100. Notez qu'une exception à une marge de sécurité de 100 pourrait être acceptable dans certaines conditions⁽¹⁾. Les facteurs de sécurité relatifs à l'ADE, la PDE et la DJA empruntent des approches différentes. L'ADE et la PDE sont toutes deux exprimées en mg/jour pour un poids



- ✓ Convient à tout types d'environnements, notamment contenant des substances toxiques
- ✓ Production modulable grâce à ses plateaux interchangeables
- ✓ Cycle de décontamination par H₂O₂ facile et rapide
- ✓ Filtres FIPA pour une sécurité améliorée

Découvrez la gamme complète sur www.skan.ch

PSI-L - Aussi adaptable qu'un caméléon

l'isolateur de référence dans l'industrie pharmaceutique



corporel de 50 kg pour un adulte et un poids minimum d'un kg pour un animal, tandis que la DJA est rapportée en mg/kg/jour.

Pour une substance particulière, la valeur de PDE peut varier selon la voie d'exposition⁽¹²⁾, tandis que l'ADE s'applique à toutes les voies d'exposition. L'ADE peut être considérée comme équivalente à la PDE dans certaines situations, mais cela doit être dûment justifié, comme expliqué ci-dessus⁽¹²⁾.

Définition :

L'exposition journalière acceptable (ADE) est définie comme une exposition ou une dose peu susceptible de provoquer un effet indésirable sur la santé si une personne devait y être exposée par n'importe quelle voie (p. ex. orale, dermique, contact des tissus) à une dose égale ou inférieure à ce seuil quotidiennement pendant toute sa vie⁽¹³⁾.

L'exposition journalière admissible (PDE) est définie comme une dose spécifique à la substance qui est peu susceptible de provoquer un effet indésirable si une personne est exposée à une dose égale ou inférieure à ce seuil quotidiennement pendant toute sa vie⁽³⁾.

La dose journalière admissible (DJA) est définie comme la mesure de la quantité d'une substance particulière (initialement appliquée aux additifs alimentaires, et par la suite aux résidus d'un médicament vétérinaire ou d'un pesticide) présente dans les aliments ou dans l'eau potable qui peut être ingérée (par voie orale) quotidiennement pendant toute la vie sans risque appréciable pour la santé⁽¹⁴⁾.

3. Incombe-t-il au fabricant contractuel de déterminer la valeur de PDE du produit fabriqué pour son client, par ex. pour le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (TAMM) ?

Les rôles et responsabilités doivent être clairement définis dans un contrat de qualité et d'approvisionnement signé entre les deux parties⁽¹⁵⁾. Il incombe généralement au TAMM de déterminer la PDE des produits et/ou des agents détergents utilisés, tandis que le fabricant contractuel doit calculer le nouveau seuil maximal de produit résiduel (MACO).

4. Comment un fabricant doit-il calculer la valeur de PDE ou d'ADE d'un produit ?

Le calcul de la PDE, de l'ADE ou d'une autre valeur scientifiquement justifiée est décrit dans l'Annexe 3 du document Q3C du Conseil international de l'harmonisation des exigences techniques 4 (ICH Q3C (R4)) et dans l'Annexe 3 de la Coopération internationale sur l'harmonisation des exigences techniques applicables à l'homologation des médicaments vétérinaires 18 (VICH GL 18). Ce calcul doit être effectué par un toxicologue expérimenté qui rassemblera les données toxicologiques, pharmacologiques et cliniques ou non-cliniques afin de définir un point de départ pour calculer le NOAEL ou la dose minimale ayant un effet indésirable observé (LOAEL). Cela peut s'effectuer de deux manières différentes :

- par un examen de la fiche signalétique (SDS) et des données figurant dans la littérature concernant les matières premières entrant dans la formulation de l'ingrédient pharmaceutique actif (API) et les formulations des produits médicinaux finaux,
- via un examen des différentes données cliniques ou non-cliniques visant à évaluer si le résidu de produit ou d'agent détergent est non-toxique, toxique, sensibilisant, allergène, etc.

L'expérience a démontré que certains fabricants choisissent souvent un MACO plus strict en ajoutant un facteur de sécurité supplémentaire au calcul de la PDE en fonction de l'utilisation du produit (fréquence d'utilisation et voie d'administration). Toutefois, pour éviter de dépasser les critères d'acceptation, la procédure de nettoyage doit permettre d'atteindre des niveaux de résidus inférieurs au MACO le plus strict⁽¹⁶⁾.

5. Comment peut-on calculer la PDE ou l'ADE d'un produit si la valeur de NOAEL ne peut pas être déterminée ou n'est pas disponible ?

Si la valeur de NOAEL ne peut pas être déterminée, l'utilisation de la valeur de LOAEL est acceptable⁽³⁾. Si la valeur de LOAEL n'est

pas disponible, il est possible de calculer une valeur de PDE ou d'ADE estimée (ou dérivée)⁽³⁾. Plusieurs publications fournissent des méthodes de calcul d'une estimation de PDE pour un produit existant ou nouveau dans des installations dites "multi-produits"⁽¹⁷⁻¹⁹⁾. Elles proposent des options permettant d'estimer la PDE ou l'ADE en fonction des seuils de préoccupation toxicologique (TTC), du niveau d'exposition professionnelle (OEL) ou de la bande d'exposition professionnelle (OEB). Notez que la PDE ou l'ADE estimées peuvent servir d'outils de hiérarchisation pour parvenir à la conformité, soit le calcul de la PDE ou l'ADE réel.

6. Si un API peut être administré par différentes voies, la PDE de l'API doit-elle être calculée pour chaque voie d'administration ?

Il incombe au toxicologue de gérer cette question et différentes réponses peuvent être acceptables selon les circonstances :

Option 1 : la PDE peut être calculée en fonction de la voie d'administration avec une biodisponibilité de 100 % (scénario dans le pire des cas). Ce type d'approche peut éventuellement aboutir à une performance de nettoyage inadéquat qui n'atteint pas le seuil MACO calculé.

Option 2 : la PDE peut être calculée en utilisant la voie d'administration qui offre la plus grande biodisponibilité. Par exemple, si un agent topique administré est fabriqué dans le même équipement qui est utilisé pour un produit administré par voie orale, la PDE des deux produits est calculée en fonction de la voie d'administration qui offre la plus grande biodisponibilité.

Option 3 : les consignes de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA)⁽³⁾ stipulent que : "La modification de la voie d'administration peut modifier la biodisponibilité ; c'est la raison pour laquelle des facteurs de correction pour l'extrapolation d'une voie à une autre devraient être appliqués si les différences sont claires (p. ex. > 40 %) en termes de biodisponibilité spécifique au mode d'administration". En fonction de ces critères, s'il n'existe pas de différence claire en termes de biodisponibilité entre les différentes voies d'administration, il est possible de regrouper ces dernières et en conséquence, de ne pas appliquer de facteur de correction.

Cette option peut être économique pour un ingrédient pharmaceutique actif administré par différentes voies. Elle nécessite cependant une évaluation antérieure de la biodisponibilité du produit final administré par les différentes voies.

7. Est-il acceptable d'utiliser 10 ppm comme critère d'acceptation pour la limite de nettoyage si la comparaison avec l'approche de seuil basée sur la santé n'a pas été effectuée ?

La directive européenne relative à la validation du nettoyage attribue au fabricant la responsabilité du calcul du MACO en utilisant une approche basée sur la santé^(3,5). Le critère de 10 ppm n'est pas conforme à l'approche scientifique préconisée par la société internationale d'ingénierie pharmaceutique pour la fabrication de produits pharmaceutiques basée sur le risque (MaPP risque de l'ISPE) ni avec la consigne de l'EMA^(3,13,20). En conséquence, l'utilisation du critère de 10 ppm sans justification adéquate par une approche basée sur la santé est inacceptable⁽²¹⁾. En outre, les résidus au pire des cas déterminés en fonction d'une approche basée sur la santé peuvent être différents de ceux que l'on obtient en utilisant le critère des 10 ppm⁽²⁰⁾. Il est à noter que le critère des 10 ppm a été initialement utilisé dans une publication de Fourman et Mullen pour fournir une valeur par défaut et non en tant que substitut à un calcul basé sur la dose⁽⁸⁾.

8. Est-il possible d'augmenter le seuil de nettoyage jusqu'à un nouveau MACO calculé avec une approche basée sur la santé, si le nouveau MACO est supérieur au MACO actuellement utilisé sur le site ?

Si le critère de "propreté visuelle" est satisfait, la réponse est probablement "oui" car cela augmente la "marge de sécurité" entre la capacité du processus de nettoyage et le nouveau seuil MACO. →

PRODUCTION DES EAUX À USAGE PHARMACEUTIQUE

BWT - DES SOLUTIONS CLÉS EN MAIN ADAPTÉES À VOS BESOINS



Étude et analyse

Définition de votre besoin avec nos spécialistes des process pharmaceutiques

Conception

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

Fabrication

Assemblage de la solution dans notre usine

Service

Mise en service, qualification et formation sur site

Assistance

Maintenance, contrat d'entretien, proximité des agences BWT

DES PROCESS TECHNIQUES DE POINTE

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



VAPEUR
PROPRE

EAU
PPI

EAU
HAUTEMENT
PURIFIÉE

EAU
PURIFIÉE

congrès
international

Biarritz - France
14 / 15 / 16 Novembre 2017

Retrouvez-nous
sur le **stand 91** !

Pierre CULLMANN
Responsable Marché Lifesciences BWT France
Tél. : +33 1 49 22 46 72
e-mail : pierre.cullmann@bwt.fr
www.bwt.fr

For You and Planet Blue.

BWT
BEST WATER TECHNOLOGY

Le risque d'augmenter le seuil MACO sans justification solide peut aboutir à une observation de la part d'un auditeur, par exemple : "Pourquoi avez-vous élevé le seuil MACO si le processus de nettoyage existant fonctionnait ?". Ce type d'observation se justifie.

La réponse peut varier selon la situation :

a) Si la procédure de nettoyage actuelle permet d'atteindre des niveaux de résidus inférieurs au seuil MACO actuellement utilisé sur le site, le seuil de nettoyage n'est pas augmenté jusqu'au nouveau MACO.

b) Si la procédure de nettoyage actuelle et la détection par analyse sont supérieures ou égales au seuil MACO actuellement utilisé (marge de sécurité très faible ou inexistante), dans ce cas, une élévation du MACO peut être justifiée. En fait, le seuil basé sur la santé est considéré comme scientifique et s'est avéré sûr pour les patients.

9. Est-il vrai que les fabricants de biotechnologie ne devraient pas s'inquiéter du concept de PDE ?

L'Annexe 15 stipule : "10.6.1. Les macromolécules et les peptides thérapeutiques sont connus pour se dégrader et se dénaturer lorsqu'ils sont exposés à des valeurs de pH extrêmes et/ou à la chaleur, et peuvent devenir pharmacologiquement inactifs. Une évaluation toxicologique ne peut donc pas s'appliquer dans ces circonstances." Cette phrase s'applique uniquement si le fabricant démontre que les résidus sont rendus inactifs sur le plan toxicologique ou pharmacologique par le processus de nettoyage et/ou de stérilisation en place^(3,5,16).

Plusieurs fabricants de biotechnologie ont démontré, en utilisant différentes méthodes de détection (entant qu'immunoessais spécifiques au produit tels qu'ELISA ou EIA) que les API biopharmaceutiques se dénaturent et se dégradent après un nettoyage, devenant inactifs sur le plan toxicologique ou pharmaceutique^(22,23). D'autre part, plusieurs autres fabricants biopharmaceutiques déterminent la PDE de leur produit final, notamment s'il s'agit d'un médicament conjugué (par

exemple : vaccin ou anticorps conjugué) ou si le processus fait appel à des métaux lourds ou à de petites molécules⁽²³⁾.

Remarque : si un détergent est utilisé pour le nettoyage, la PDE du détergent doit être évaluée.

Conclusion

Les récentes modifications apportées aux BPF UE ont abouti à la révision des programmes de validation et des procédures de nettoyage des fabricants. En conséquence, pour évaluer correctement l'écart par rapport aux exigences de nettoyage actuelles, il faut bien comprendre et intégrer les nouvelles exigences réglementaires aux programmes de cycle de vie du nettoyage. En outre, les régulateurs s'attendent à ce que le seuil de nettoyage utilisé par le fabricant soit justifié à l'aide d'une approche basée sur le risque afin de démontrer la sécurité pour le produit et pour le patient. Des seuils doivent être définis en fonction de la compréhension de la capacité de traitement de l'équipement, d'une méthode d'échantillonnage, d'une méthode d'analyse, d'un seuil de résidus visuels et d'un seuil de résidus pharmacologique/toxicologique.

Enfin, la validation du nettoyage et la définition de seuils de nettoyage est un processus complexe, et différentes approches (réponses) peuvent être acceptables selon les circonstances. En conséquence, les facteurs qui influencent la performance de nettoyage et définissent les limites doivent être compris afin d'éviter une procédure de nettoyage inadéquate ou un dépassement des spécifications qui aboutirait à un risque pour le patient.

Bibliographie

- [1] Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) top deficiency. Accessed on April 05, 2015 at: http://www.gmp-compliance.org/enevs_03189_MHRA-publishes-GMP-Deficiency-Data-Review-April-2011-March-2012.html
- [2] Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) top deficiency. Accessed on April 05, 2015 at: <http://web.archive.nationalarchives.gov.uk/20141205150130/http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-a/documents/websitesources/con464241.pdf>
- [3] European Medicine Agency (EMA), Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities, November 2014
- [4] Lai Yeo Lian, M. Ovais., Setting Cleaning Validation Acceptance Limits for Topical Formulations Pharmaceutical Technology, Volume 32, Issue 1, (2008)
- [5] European Commission, Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use - Annex 15, Qualification and Validation, (2015)
- [6] European Commission, Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use - chapter 3, Premises and equipment, (2015)
- [7] European Commission, Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use - chapter 5, Production, (2015)
- [8] Fourman, G., and Mullen, M., "Determining Cleaning Validation Acceptance Limits for Pharmaceutical Manufacturing Operations," Pharmaceutical Technology, April 1993
- [9] Active Pharmaceutical Ingredients committee (APIC), Guidance on Aspect of Cleaning Validation in Active Pharmaceutical Ingredient Plants, May 2014
- [10] International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE), Risk-Based Manufacture of Pharmaceutical Products, September 2010
- [11] Reference Dose (RfD): Description and Use in Health Risk Assessments - Background Document 1A March 15, 1993 <https://www.epa.gov/iris/reference-dose-rfd-description-and-use-health-risk-assessments>
- [12] El Azab W., Impact of the changes to the European Good Manufacturing Practice on Cleaning Validation: Part I, GMP Journal, edition April/May, (2016)
- [13] International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE), Risk-Based Manufacture of Pharmaceutical Products, vol.7, 1st ed., 35-46, (2010)
- [14] World Health Organization, "Principles for the safety assessment of food additives and contaminants in food," Environmental Health Criteria, vol. 70, (1987)
- [15] European Commission, Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use, chapter 7: Outsourced activities, (2013)
- [16] Walsh A., Cleaning Validation for Biologics Can alternative approaches to the Permitted/Acceptable Daily Exposure (PDE/ADE) Be Justified?, BioPharm International Supplements, (2015). <http://www.biopharminternational.com/cleaning-validation-biologics-can-alternative-approaches-permitted-acceptable-daily-exposure-pdeade-be>
- [17] Teasdale A., D. Naumann B., Allison G., Luo W., M. Callis C., K. Shipp B., Rutter L., Seaman C., EMA Guideline on Setting Health-Based Exposure Limits, Pharmaceutical Technology, Vol. 40 (1), (2015)
- [18] Dolan D.G., Naumann B.D., Sargent E.V., Maier A., Dourson M., Application of the threshold of toxicological concern concept to pharmaceutical manufacturing operations. Regul Toxicol Pharmacol, 43, 1-9, (2005)
- [19] Kroes R., Renwick A.G., Cheeseman M., Kleiner J., Mangelsdorf I., Piersma A., Schilter B., Schlatter J., van Schothorst F., Vos J.G., Wurtzen G., Structure-based thresholds of toxicological concern (TTC): guidance for application to substances present at low levels in the diet, Food and Chemical Toxicology, 42, 65-83, (2004)
- [20] Crevoisier M., Lovsin Barle E., Flueckiger A., G. Dolan D., Ader A., Walsh A., Cleaning Limits—Why the 10-ppm Criterion should be Abandoned, Pharmaceutical Technology, vol. 40 (1) (2016)
- [21] Le Blanc D., Should 10 PPM be Used for Limits? (July 2016) <http://cleaningvalidation.com/files/116314751.pdf>
- [22] Sharnaz R., Methodology for Assessing Product Inactivation During Cleaning Part I: Setting Acceptance Limits of Biopharmaceutical Product Carryover for Equipment Cleaning, Journal of Validation Technology, Vol. 18, Issue 4, (2012)
- [23] Mott A., Henry B., Wyman E., Randall G., Bellorodo K., Blümel M., Clark M.E., Parks M., Hayes R., Runkle S., Luo W., Methodology for Assessing Product Inactivation During Cleaning Part II: Setting Acceptance Limits of Biopharmaceutical Product Carryover for Equipment Cleaning, Journal of Validation Technology, Vol. 19, Issue 4, (2013)

Endotoxin masking hold-time study parameter determination and performance.

By Kevin L. WILLIAMS - Hyglos GmbH - a bioMérieux company
Kevin.williams@biomerieux.com

The US Food and Drug Administration (FDA) and the European Medicines Agency (EMA) have requested hold-time studies to determine the presence of what has been called "low endotoxin recovery" (LER) for submission with biologic license applications (BLA). Recommendations for performing endotoxin masking hold-time studies are described here. The parameters to be discussed include: a) Drug formulations; b) Spike type and amount; c) Timing and temperature of hold; d) Methodology; e) Container effects; f) Test kinetics; g) Test interpretation; h) Implications; and i) an example protocol. The parameters discussed constitute a recommended initial screen, which can be made more specific to match more closely specific process parameters if masking is determined to occur.



a) Formulation

Regulators charged with approving BLAs have defined LER-subjected formulations as those containing polysorbate (20 or 80). Typically, formulations also contain a chelator such as a citrate or phosphate buffer and, in some cases, histidine has been implicated. Some companies have included biologic therapeutic protein solutions that do not contain polysorbate in hold time studies because the masking effect, regardless of the mechanism, can obscure the ability to determine endotoxin either as bound to protein or as per the specific LER mechanism. Most recently, it has been found that LER can occur from the upstream use of a different detergent, Triton-X100, in protein extraction without the occurrence of polysorbate in

downstream formulations (Schwarz et al.).

Protein binding has been known for decades, yet the systematic exclusion of its presence in analytical testing seems neglected (never garnered the attention that LER has received). From the Petsch et al studies performed 20 years ago, in which researchers used model proteins including IgG (the prototypical structure for monoclonal antibodies) and showed that recovery of endotoxin in low protein concentrations (1mg/mL) and pH neutral solutions (pH7) gave almost complete binding of endotoxin by the protein (<2% recovery by LAL test). After protease (proteinase K) treatment, the recovery was just under 90%. Protease treatments are difficult to perform and often

....→

commercial proteases are contaminated with low levels of endotoxin. The demasking scheme developed by Hyglos has been shown to work for protein-bound endotoxin detection as well as for LER solutions.

b) Spike

The endotoxin type used for spiking has been subject to debate by industry participants, with some maintaining that LER only occurs with purified lipopolysaccharide. Hyglos has shown repeatedly that various "naturally occurring endotoxins" (NOE) are masked under LER conditions but also clearly some specific bacterial LPSs are not very susceptible to LER (the mechanism for this is being explored). Of course, one cannot predict what the source of contamination would be. Those that want to use NOE, however, must choose an NOE that is subject to the masking phenomenon, otherwise there is no reason to perform such a study (if the spike doesn't respond to masking). The choice of reference standard endotoxin (RSE) gives the user an advantage in that different LAL types can be explored relatively easily should the need arise. One can also choose control standard endotoxin (CSE) in the desire to stick to a routinely preferred LAL. The spike volume should be minimized to avoid changing the concentration of the undiluted drug product. Typically, a 10 microliter spike of a stock solution 100 times the endotoxin limit concentration per 1ml of product will suffice. The spike concentration chosen should be close to the drug limit concentration and at least 10 times higher than the detection limit after dilution. See Figure 1 for an example product spike. LAL reagent water controls should accompany initial spikes to serve as the baseline for spike recovery. A masking control is recommended to ensure that masking conditions have been met.

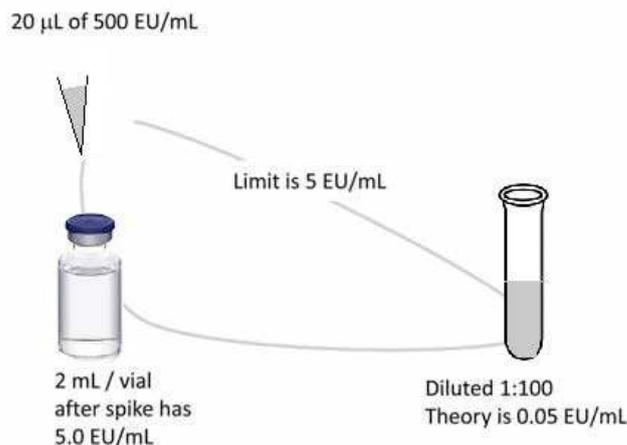


Figure 1: Example spike for hold time study relates amount of spike to product volume / limit to dilution needed to overcome interference.

c) Timing and temperature

Since the initial screen surveys generic conditions, the recommendation to use room temperature masking and an interval out to 14 days is based on regulatory observations. For temperature, a manufacturing process step is rarely exclusively refrigerated. Any process has a beginning time and an ending time (such as product filling which is not performed in a refrigerator), in which the product sits unrefrigerated. Time at room temperature has a profound effect on masking protein solutions. Similarly, in choosing a short masking study (seven days), one may later learn that sometimes the process can be extended. One does not want to repeat hold time studies due to an initial estimation that later proves to be a borderline assumption. And, after all, a 14 days screen is just two additional time points compared to a 7 days screen (day 10 and day 14).

d) Methodology

The test is performed by either the straightforward linear or "chronological" method, which is performed by spiking and testing samples as time points arise, or by the "reverse" spike method which seeks to reduce test variability by ensuring that all samples end up tested on the same test plate at time zero. An example protocol is included in Table 1 for a reverse study.

....→

Table 1. Overview of samples to be analyzed.

Label sample	Timepoint [in days, unless at 4 hours or 2 weeks]	Date of spiking (generic-fill in dates as desired)	Sample type	Incubation temperature post spike
1	T 0	Day of test	Undiluted	Room temp.
2	T 4 hours	Day of test	Undiluted	Room temp.
3	T 1	Day before T0	Undiluted	Room temp.
4	T 2	Two days before T0	Undiluted	Room temp.
5	T 4	Four days before T0	Undiluted	Room temp.
6	T 7	Seven days before T0	Undiluted	Room temp.
7	T 10	Ten days before T0	Undiluted	Room temp.
8	T 14	Two weeks before T0	Undiluted	Room temp.
9	T 0	Day of test	LRW control	Room temp.
10	T 4 hours	Day of test	LRW control	Room temp.
11	T 1	Day before T0	LRW control	Room temp.
12	T 2	Two days before T0	LRW control	Room temp.
13	T 4	Four days before T0	LRW control	Room temp.
14	T 7	Seven days before T0	LRW control	Room temp.
15	T 10	Ten days before T0	LRW control	Room temp.
16	T 14	Two weeks before T0	LRW control	Room temp.
17	T 4 hours	Day of test	Masking control	Room temp.
18	T 2	Two days before T0	Masking control	Room temp.
19	T 7	Seven days before T0	Masking control	Room temp.
20	T 14	Two weeks before T0	Masking control	Room temp.

Table 2. Preparation for masking study performance.

Sample Preparation:
<ul style="list-style-type: none"> Prepare eight drug test samples, eight water control samples, and four masking control samples as shown in Figure 1 (prepare masking control with 0.05% polysorbate and 10 mM citrate with pH7 to 7.5) Label samples according to Table 1 Seal all samples additionally with parafilm (as necessary to prevent evaporation) Store all samples at 4°C prior to spike and at room temperature post spike incubation
Spiking of samples at various time points:
<ul style="list-style-type: none"> Take one water control sample and one test sample 30 minutes before spiking to allow them to equilibrate to room temperature Shake the endotoxin stock solution as per RSE/CSE instructions Take one water control sample and one buffer masking control sample from 2-8°C immediately before spiking Add 10µl of the 100x RSE stock solution to each sample (10µl for each 1ml of sample) Close the samples and shake them for 15s (at 1,400rpm if possible) Seal the cap additionally with parafilm Incubate at room temperature
Sample dilution for measurement:
<ul style="list-style-type: none"> Prepare all dilution tubes as well as the standard curves before spiking of T0 Shake each sample for one minute Dilute directly 1:100 (10µl of masking sample or water control + 990µl endotoxin free water) Shake the diluted samples for at least two minutes NOTE: dilution starts with the sample which was spiked last and ends with the first spiked sample
Preparation of measurement (on Day T0):
<ul style="list-style-type: none"> Dilute the standard curves as described in Table 3 Shake all dilutions, which are transferred to plate, for at least two minutes Pipet 100µl of blank, standards and samples according to the plate layout 1 (Figure 3) All samples, samples with PPC, and the standard curve will be measured in duplicate replicates Add 10µl of the 5 EU/mL standard to the desired microplate wells for PPC, this equals a PPC concentration of 0.5 EU/mL. (use a repeat pipet if possible) Perform tests according to LAL manufacture instructions

e) Container effects

If using the original container, as has been recommended by regulatory agencies, container effects are automatically accounted for in the masking study. In some cases, it may be difficult to use the original container, including vials or syringes with a lack of headspace or the lack of an adequate opening to allow pipetting of sample in and out. However, if using a secondary container, one should be aware of differences in recovery that can occur due to glass. Some pretesting may be useful to ensure that the study is about the drug product and not the container itself.

f) Test kinetics

Testing for masking kinetics is an examination of the recovery values over time. A decline after an initial adequate recovery is typical for LER studies, and the rapidity of the decline indicates the masking capability of the solution. One can feel confident of the effect when the kinetics are occurring within the first couple of days or even the first couple of hours after spike. Figure 2 shows typical kinetic graphs for recovery over time of spike into undiluted product. Note that both the LER-subjected endotoxin as well as the protein-bound endotoxin quickly disappear, but the reduction over time may level off with protein binding, whereas the classical LER mechanism will go to completion (none detected).

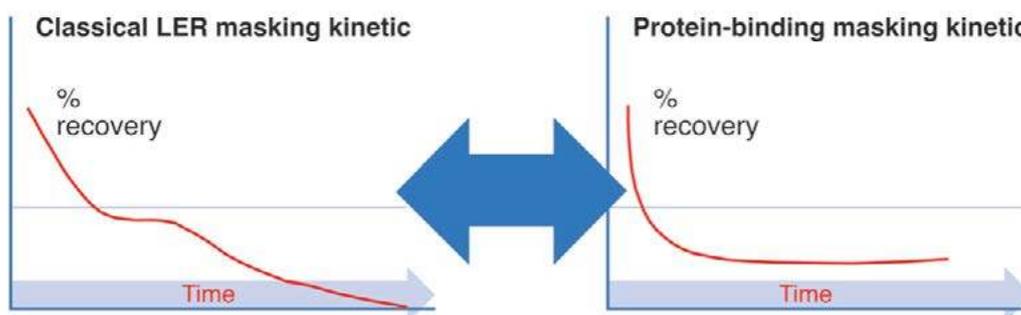


Figure 2. Endotoxin masking kinetics.

g) Test interpretation

LER is just what it says: low endotoxin recovery. "Low" is defined as less than 50% for two consecutive time point recoveries over the course of the study. Sample spike recoveries can be compared to either theoretical expectations or recovery relative to water control spikes. Theoretical recoveries should be used only when water control recoveries are within the acceptable range.

h) Implications

The implications of endotoxin masking seem obvious in that LAL testing of masked samples gives little assurance of detection of endotoxin arising from potential contamination events in LER prone process solutions. As a general rule, anything existing in a protein therapeutic that is not found in the natural protein in its natural environment (human blood) is a contaminant, as it could be viewed as such by the immune system by pattern recognition receptors (PRRs) including Toll Like Receptors (TLRs). Certainly, endotoxin even as disaggregated and masked with polysorbate would qualify as a substance that doesn't exist naturally in the blood stream. If it is not particularly pyrogenic, it may still stimulate adaptive immunity via cell surface marker activation (Schwarz). This fairly simple idea of control has governed all efforts to date to reduce immunogenicity, including exclusion of both infectious mimetics (aggregates, particulates, emulsions) and actual microbial PAMPs (LPS, viral and bacterial nucleic acids, bacterial proteins such as flagellin etc.).

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A					50 EU/mL			9		13		17
B	1		5		5 EU/mL							
C					0.5 EU/mL			10		14		18
D	2		6		0.05 EU/mL							
E					0.005 EU/mL			11		15		19
F	3		7									
G					BLK			12		16		20
H	4		8									

+10 μ L of 5 EU/mL Standard >> PPC of 0.5 EU/mL when combined with 100 μ L sample or control (shaded).

Figure 3. Suggested plate layout.

Efforts to remove anything that can be seen as non-self, infectious (PAMP artifacts including LPS), or infectious mimetic currently includes a growing list:

- Replacement of foreign sequences in drug molecule design (humanization)
- Prevention of protein aggregates
- Preclusion of visible and subvisible particulates

- **Removal of host cell nucleic acids and proteins (from CHO, yeast, *E. coli*, etc.)**
- **Endotoxin (forms include: aggregated, disaggregated, masked, and detoxified –as the adjuvant MPLA is used to provoke the immune system without having proinflammatory properties (see Casella and Mitchell)**
- **β -glucans (also not proinflammatory have been found to stimulate the adaptive immune system). See Gefroh et al, and Vigor et al.**
- **Product containers and closures (including leachables and extractables such as coatings like silicone, etc).**

References

- Petsch D, Deckwer, and Anspach, Proteinase K digestion of proteins improves detection of bacterial endotoxins by the *Limulus* ameobocyte lysate assay: application for endotoxin removal from cationic Proteins, *Anal Biochem*. 1998, May 15;259(1):42-7.
- Schwarz et al., Biological Activity of Masked Endotoxin, *Nature Scientific Reports* | 7:44750 | DOI: 10.1038/srep44750
- Casella CR, Mitchell TC., Putting endotoxin to work for us: Monophosphoryl lipid A as a safe and effective vaccine adjuvant, *Cell Mol Life Sci*. 2008 Oct;65(20):3231-40.
- Gefroh et al, Multipronged approach to managing beta-glucan contaminants in the downstream process: control of raw materials and filtration with charge-modified nylon 6,6 membrane filters, *Biotechnol Prog*. 2013 May-Jun;29(3):672-80. doi: 10.1002/btpr.1718. Epub 2013 Apr 18.
- Vigor K., et al., Development of downstream processing to minimize beta-glucan impurities in GMP-manufactured therapeutic antibodies, *Biotechnol Prog*. 2016 Nov;32(6):1494-1502. doi: 10.1002/btpr.2359. Epub 2016 Oct 21.
- Verthelyi D. and Wang V., Trace Levels of Innate Immune Response Modulating Impurities (IIRIMs) Synergize to Break Tolerance to Therapeutic Proteins, FDA. 2010. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0015252>
- Haile LA, Puig M, Kelley-Barker L, Verthelyi D., Detection of Innate Immune Response Modulating Impurities in Therapeutic Proteins, FDA. 2015. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0125078>
- 2014 FDA Guidance Document: Immunogenicity Assessment for Therapeutic Protein Products (Section 5, page 18: Impurities with adjuvant activity).

Acronyms

- BLA – Biological License Application
- CHO – Chinese Hamster Ovary cells
- CSE – Control Standard Endotoxin
- LAL – Limulus Amebocyte Lysate
- LER – Low Endotoxin Recovery
- LPS – endotoxin, Lipopolysaccharide
- NOE – Naturally Occurring Endotoxin
- PAMP – Pathogen Associated Molecular Pattern
- PRR – Pattern Recognition Receptor
- RSE – Reference Standard Endotoxin
- TLR – Toll-Like Receptor



- **Now with extended Shelf-life**
- **Large monolot capacity**
- **Designed with improved moisture control and dehydration resistance**

Dedicated to ensure patient health and with over 50 years of microbiology experience, we have developed a solution designed for the challenges encountered by biopharmaceutical industry for environmental monitoring

Irradiated CT and 90mm TSA 3P are made to guarantee you complete safety. Designed to be used in clean areas, 3P® plates undergo exhaustive R&D development and quality controls :

- ✓ Excellent growth promotion characteristics over the shelf life **confirmed by testing over 100+ organisms** from a library of pharmacopoeia and wild-type strains from clean room environments
- ✓ Confirmed neutralization capability against **10 commonly used disinfectants** for use in clean rooms
- ✓ **Validated with Vaporous Hydrogen Peroxide (VHP) and Peracetic Acid** gassing cycles for isolator compatibility
- ✓ **Growth promotion** test done according to a gold standard agar and against a previous validated batch (>75% recovery rate expected)
- ✓ **Media filled in classified area, triple wraps and Gamma Irradiated**
- ✓ **Flexible temperature storage** between 2-25 °C during the full shelf life

Find out more :

<http://www.biomerieux-industry.com/biopharma/irradiated-3p-range>



**3P
CULTURE MEDIA
FOR
ENVIRONMENTAL
MONITORING**



IS THIS YOUR WORST CASE?



NOVA-CLEANING VALIDATION

Automated Risk-Based Contamination Control

Introducing Nova-Cleaning Validation, a powerful tool for determining your worst case carry-over of contaminants. With real-time management of master data, all product and equipment properties are tracked and changes are instantly correlated, providing efficiency and compliancy which is impossible to achieve with a manual approach.

- **Computerized risk-based worst case evaluation**
- **Fully automated MAC calculations**
- **Dedicated Risk Control feature**

Find out how **Nova-Cleaning Validation** will reduce your risk, visit: reduce-risk.com

Contact us: reduce-risk@ntint.com

NOVATEK
INTERNATIONAL

Optimiser vos systèmes Qualité en changeant de paradigme : placer l'opérateur au centre des systèmes.

Par Camille MARCEL - Altran
camille.marcel@oxo-group.com

Le contexte dans lequel opèrent les acteurs des Sciences de la Vie a beaucoup évolué ces dernières années : évolutions technologiques importantes, spécialisation des sites, essor des génériques, développement des biotechnologies.... Ces 25

dernières années ont été sujettes à de nombreuses transformations, de plus en plus rapides, qui ont fait évoluer les métiers de la production dans un environnement réglementaire de plus en plus strict.



1. Le système Qualité : garant de la conformité produit

Conscientes de leurs obligations vis-à-vis du public, les entreprises du médicament s'imposent les normes éthiques les plus rigoureuses afin de garantir la sécurité et la qualité des médicaments tout au long de leur vie, de la recherche à leur mise à disposition sur le marché. La sécurité des patients et le respect de la réglementation sont donc des enjeux majeurs.

Et depuis 25 ans, le système qualité est en constante évolution : évolutions fréquentes des réglementations, internationalisation croissante du produit "médicament"... les systèmes qualité se doivent d'être de plus en plus performants pour garantir la maîtrise des risques, cela à chaque niveau de la chaîne du médicament. Toutefois les systèmes se complexifient souvent, ne favorisent pas forcément la performance et la compliance (augmentation du tri, des déviations, rupture de stocks, ...) et sont également de plus en plus coûteux. Pour ces raisons, il est important de repenser le système qualité dans sa globalité : du développement des compétences à l'implication des équipes dans la qualité en passant par l'optimisation de la documentation pour augmenter la maîtrise des procédés.

Complexe, coûteux, inefficace.... Pourquoi les entreprises ont-elles tant de mal à faire "Bon du Premier Coup" ?

→

Chiffres clés Système Qualité

Le coût global de la Qualité (incluant le personnel et les coûts de la non-qualité), représente de 20 à 30% du revenu total de l'industrie (montant supérieur aux investissements de R&D dans le secteur). Et ce chiffre est en augmentation. Par exemple :

- Le nombre de produits retirés du marché (recall) a doublé depuis 2010³.
- L'appel à des sociétés de conseil et de service ne cesse de croître : les revenus des Compliance Consulting (outsourcing) en 2014 est estimé à 7,5 milliards d'euros.

Zoom Système Assurance Qualité

Définition AQ : mise en œuvre d'un ensemble approprié de dispositions préétablies et systématiques pour donner confiance à l'obtention de la qualité requise.

Composantes : Déviation, CAPA, Record management, Documentation & Training.

Objectifs : Garantir la qualité et la conformité, maîtriser les risques, **diminuer le nombre d'erreurs à tous les niveaux de la chaîne du médicament.**

Chiffres clés Assurance Qualité

Généralement, les $\frac{3}{4}$ des déviations peuvent être rattachées à des erreurs humaines, cela peut représenter 1 à 2 déviations par lot.

La plupart des entreprises ont aujourd'hui un BPC (Bon du Premier Coup) niveau opérateur proche de 0% (lié au système documentaire, dossier de lot, workflow et culture).

L'Assurance Qualité est au service du produit mais aussi de l'opérateur, en mettant en place un dispositif complet lui permettant de réaliser correctement et sans erreur les tâches de son quotidien. Ainsi, parmi ce dispositif, se trouvent la documentation et la formation. Avec comme éléments clés pour réussir et accélérer l'intégration des collaborateurs, l'application des bonnes pratiques de structuration et de rédaction documentaires ainsi qu'un meilleur ciblage et une meilleure réalisation des formations.

Comment la documentation et la formation peuvent-elles contribuer à la maîtrise du geste opérateur et à la diminution des erreurs sur le terrain ?

2. La documentation : premier levier pour la maîtrise du geste opérateur

Comme il est consigné dans les Bonnes Pratiques de Fabrication : "De bons documents sont un élément essentiel du système d'assurance de la qualité. Des écrits clairs évitent les erreurs inhérentes aux communications verbales et permettent de retracer l'historique d'un lot. [...] La lisibilité des documents est d'importance capitale".

Néanmoins, suite aux remarques d'audits, à l'intégration des exigences "Corporate", ou encore à une perte de maîtrise dans la création documentaire, les systèmes documentaires deviennent souvent "tentaculaires".

Mais quelle est la finalité du système documentaire ? A quoi servent tous ces documents ?

La documentation aujourd'hui : faible valeur ajoutée ?

Historiquement, on considérait que les documents servaient à répondre aux exigences réglementaires : des documents "pour les inspecteurs". Cette vision a eu des conséquences sur le terrain avec :

- Un contenu non adapté au terrain (documents denses, peu visuels, suivant parfois les chapitres de la réglementation et non pas la chronologie des opérations...),
- Des documents peu /pas consultés sur le terrain,
- Des documents "pirates" créés en parallèle du système documentaire,
- Une culture de l'oral pour former les équipes, reposant sur des hommes et non pas sur des systèmes.

En conclusion,

- La documentation est considérée comme un mal "nécessaire" par les opérationnels : elle ne permet pas d'être autonome, la formation est difficile, tout comme l'harmonisation des pratiques... c'est la culture orale qui prime. Elle-même qui mène souvent à des hétérogénéités de pratiques, déviations, erreurs

humaines et rejets de lots.

- Le maintien du système documentaire devient de plus en plus coûteux, un document peut coûter jusqu'à 3 500€/an avec des efforts importants pour une efficacité en baisse et une amélioration continue difficile.
- Les erreurs persistent et la performance se dégrade sur le terrain (rejets, déviations, erreurs humaines...).

Une nouvelle vision : considérer la documentation comme un outil de travail

Avec une vision innovante, on positionne la documentation comme le troisième outil de travail de l'opérateur, après la machine et les matières premières (figure 1).

Il est temps de concevoir notre documentation de manière plus efficace et d'augmenter sa valeur. Les SOPs ne sont pas seulement des documents, mais des informations à fournir aux exécutants (opérateurs, superviseurs...), pour les aider à faire leur travail quotidien.



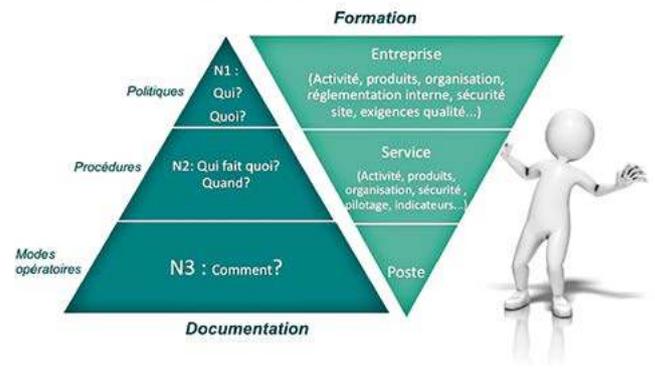
Figure 1. L'opérateur et son environnement

Mettre l'opérateur au cœur du système qualité

L'utilisateur devient central : il doit accéder facilement et rapidement à l'information critique dont il a besoin. Pour cela :

- L'information est structurée à partir de la cartographie des procédés, de l'identification des étapes critiques et de la pyramide documentaire.
- Les documents respectent des règles de base d'ergonomie, lisibilité... (figure 2) et des supports innovants sont déployés (notices type "Ikea", tablette tactile, vidéo...) (figure 3).

Figure 4. Documentation et formation comme base de l'autonomie au poste



L'objectif de cette approche est d'augmenter l'efficacité documentaire pour l'opérateur en lui mettant à disposition des documents complets et à jour, ergonomiques et attractifs. L'indicateur T.E.D. (Taux d'Efficacité Documentaire) a été développé en ce sens. Aujourd'hui, le T.E.D. avoisine généralement les 12% dans les entreprises (cela signifie qu'un opérateur a environ 1 chance sur 8 de trouver l'information dont il a besoin au moment où il en a besoin). Cette nouvelle approche permet d'augmenter cet indicateur à 70%.

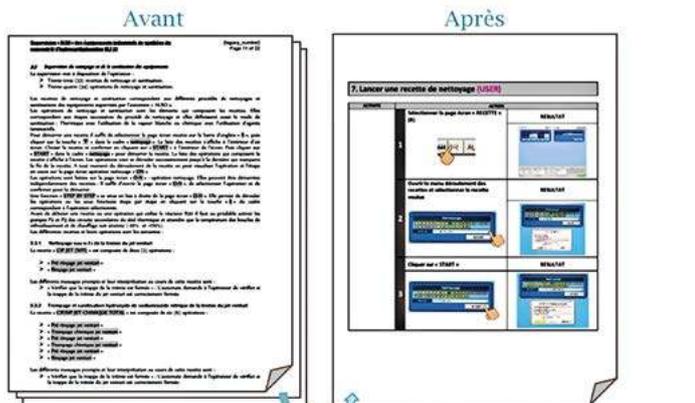
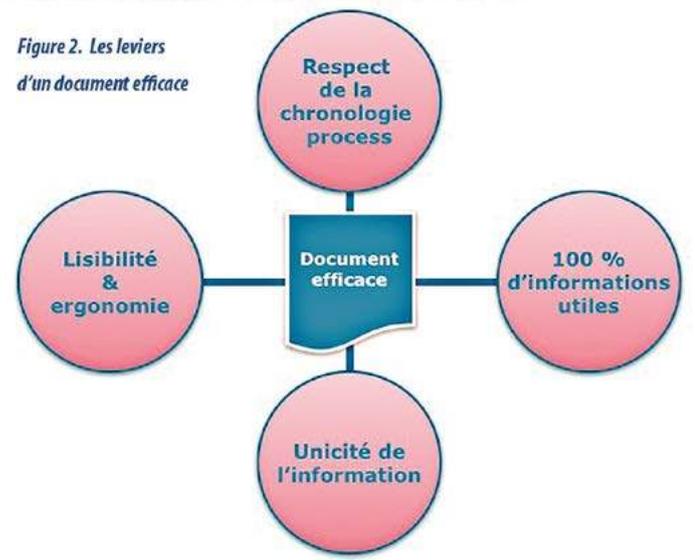


Figure 3. Exemple d'un nouveau document ergonomique et visuel
- 30% de pages
- 70% de mots

Mettre sous contrôle la création des documents
En parallèle, la création des documents doit être mise sous contrôle :

- En travaillant sur le lien avec les CAPA, les déviations et le Change Control,
- En évitant les modifications et créations de documents intempêtes mais analysant la criticité et la pertinence des demandes,
- En définissant et mettant en place les compétences nécessaires dans l'entreprise (par exemple, en formant les rédacteurs).

3. La formation : dans la continuité du système documentaire

L'architecture documentaire et la formation au poste doivent être liées. En effet, les processus de documentation et de formation ont un objectif commun : formaliser le savoir-faire de l'entreprise pour en faciliter la transmission.

Qu'est ce qu'une formation efficace ? Comment cibler les efforts de formation ?

La formation aujourd'hui : longue et coûteuse

Aujourd'hui, on observe que les formations ne sont pas toujours efficaces. Pourtant le souhait de toute entreprise est d'accroître les connaissances et les performances de ses employés. La plupart déploie d'ailleurs des programmes de formation / éducation / sensibilisation ambitieux. Cependant, il arrive que les résultats ne soient pas ceux escomptés et les raisons sont souvent les suivantes :

- Le contenu n'est pas toujours adapté,
- L'approche pédagogique n'est pas la bonne avec des formations généralement très théoriques,
- Les formations ne sont pas toujours dispensées au bon moment.

Cela pose bien sûr le problème de l'efficacité de ces formations avec :

- Beaucoup d'heures passées en session,
- Des stagiaires qui ne sont pas autonomes rapidement,
- Et donc des objectifs de formation difficilement atteints.

La formation de demain : ciblée et permettant l'autonomie rapide

Là encore, il faut placer l'opérateur au cœur du système.

Tout comme pour la documentation, l'utilisateur devient central. Le contenu, l'approche, le timing... doivent être conçus pour l'utilisateur final. Pour cela, il faut se poser les questions suivantes :

- Contenu : Qui doit être formé ? Pour quel périmètre ? Quel est le contenu pertinent selon le profil et les compétences des "stagiaires" ?
- Approche : Quelle est la meilleure approche pédagogique en fonction de l'objectif de formation ? Est-ce que cette approche convient aux stagiaires ? À la fin du processus de formation les stagiaires se sentent-ils confiants pour effectuer leur travail en toute autonomie ?
- Timing : Est-ce que la formation est effectuée au bon moment, ni trop tard, ni trop tôt ? Les stagiaires mettent-ils en œuvre, dans un court délai, les tâches pour lesquelles ils ont été formés ?

L'objectif est de se concentrer sur la capacité d'effectuer le travail en autonomie après la formation. Comme pour la documentation, il nous faut mesurer la performance de la formation. L'indicateur T.E.F (Taux d'Efficacité de la Formation) permet de mesurer et d'identifier les forces et les faiblesses des formations. Le T.E.F. moyen constaté actuellement dans les entreprises est d'environ 10% (c'est-à-dire qu'un opérateur a environ 1 chance sur 10 de réaliser seul, correctement et sans erreur la tâche à laquelle il a été formé à la fin de son processus de formation). Cette nouvelle approche permet d'atteindre 60% d'efficacité de la formation.

Mettre sous contrôle le processus de formation
Structurer le processus de formation est aussi une étape indispensable pour maîtriser les formations dans l'entreprise :

Figure 5. L'approche intégrée Quality Efficiency by Design pour réduire de 50% le nombre d'erreurs «humaines» dans l'entreprise en modifiant les 4 systèmes qualité en même temps



- Identifier un "process owner" de la formation,
- Optimiser (ou définir) le process de gestion de la formation en lui-même : identifier les besoins en formation, définir des stratégies de formation, concevoir les modules de formation, dispenser et tracer, ...
- Définir les principes directeurs : fréquence de re-formation ? Formation des formateurs ? Impacts de l'expérience antérieure sur les plans de formations ?

4. Des enjeux importants dans un contexte de réduction des coûts...

La structure documentaire d'une entreprise peut être vue comme le reflet de son organisation, "fenêtre de contrôle", s'appuyant sur la consignation écrite des pratiques de travail.

Ainsi, cette structure de l'information doit être parfaitement connectée avec les périmètres de savoir à transmettre. Les utilisateurs voient l'intérêt de disposer de documents ergonomiques pour leur quotidien mais également pour supporter la transmission des savoir-faire auprès des nouveaux arrivants. Le rôle de la documentation, couplé au rôle de la formation, est bien celui d'assurer la qualité, l'efficacité et la reproductibilité des gestes au quotidien.

Les enjeux sont par conséquent très importants, avec des gains / économies de plusieurs K€ :

- Moins "d'erreurs humaines", donc moins de déviations, de rejets de lot ou de rupture de stocks...
- Une réduction du volume documentaire et du coût de maintenance associé,
- Une démarche appréciée par les inspecteurs (certains laboratoires présentent d'ailleurs l'évolution de leur T.E.D. pendant les inspections).

5. Conclusion : Documentation & Formation, piliers de l'autonomie au poste

Il faut penser à tout ce dont a besoin l'utilisateur pour faire "Bon du Premier Coup" :

- Accéder simplement et immédiatement à l'information dont il a besoin.
- Disposer d'une formation qui doit lui permet d'acquérir réellement le savoir et le savoir-faire dont il a besoin pour conduire les opérations et comprendre son rôle dans la maîtrise de la qualité, de la performance et de la sécurité.

Cette réflexion peut d'ailleurs être projetée sur tous les systèmes entourant les utilisateurs comme la gestion des non-conformités, la simplification des dossiers de lot, la maîtrise des procédés... Il est essentiel que ces changements soient bien compris et accompagnés (figure 5).

Le document peut être vu comme un panneau de signalisation routière : il doit être clair et visible au bon moment et la formation peut être comparée à des cours de conduite.

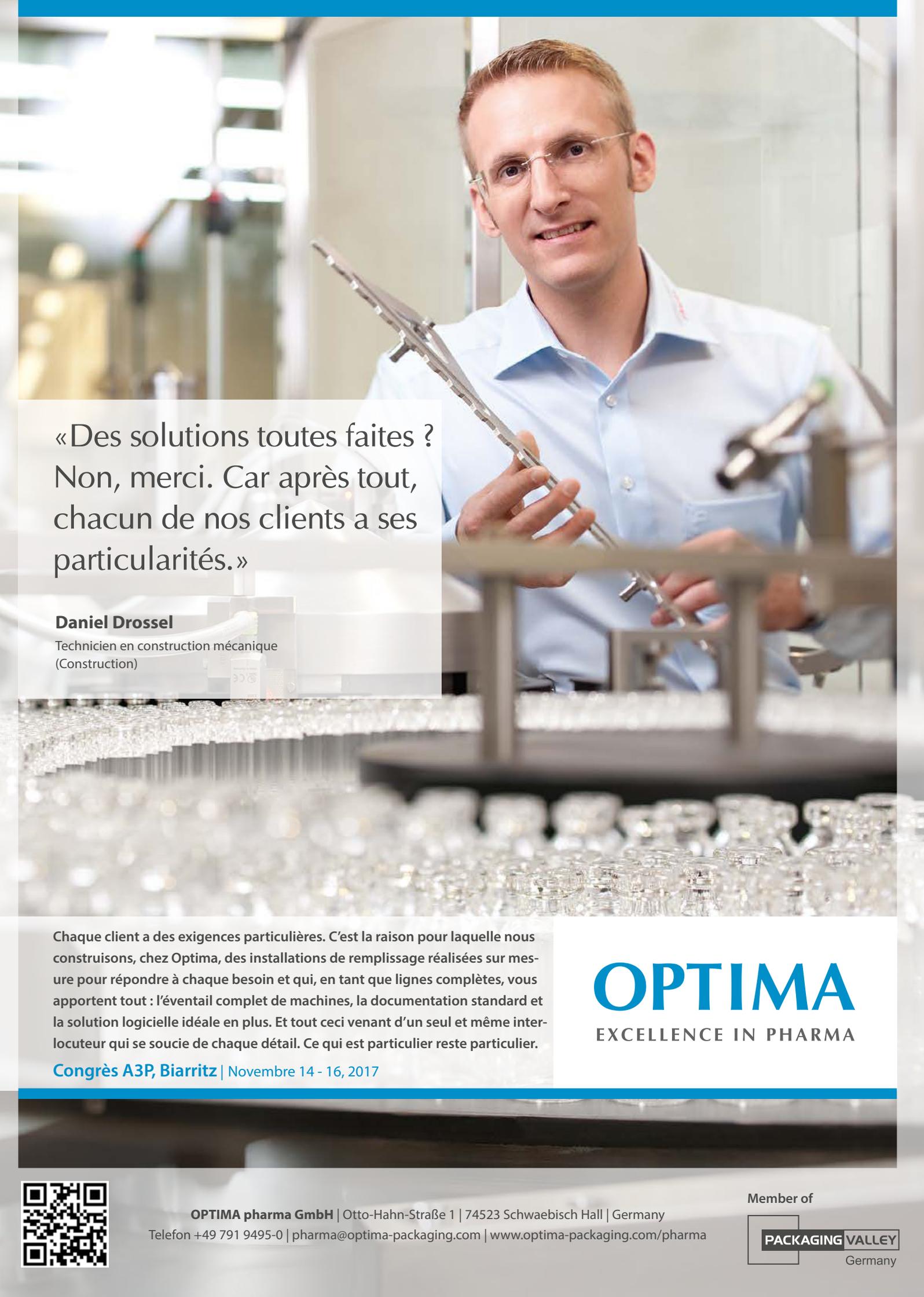
La question est de savoir si vous avez confiance en votre signalisation documentation et vos leçons de conduite formation ? Monteriez-vous à bord du véhicule ?

Figure 6. Analogie entre autonomie au poste et conduite d'un véhicule



Glossaire et référence

1. T.E.D., Taux d'Efficacité Documentaire (O.D.E., Overall Document Efficiency rate) est une mesure innovante développée par Altran World Class Center Lifesciences Process Excellence pour évaluer le pourcentage de chance que l'opérateur a de trouver la bonne information critique dans un document, au moment où il en a besoin.
2. T.E.F., Taux d'Efficacité de la Formation (O.T.E., Overall Training Efficiency rate), est une mesure innovante développée par Altran World Class Center Lifesciences Process Excellence pour quantifier la part des personnes qui effectuent leurs activités correctement à la fin du processus de formation.
3. Source FDA, McKinsey



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

Daniel Drossel

Technicien en construction mécanique
(Construction)

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

Congrès A3P, Biarritz | Novembre 14 - 16, 2017

OPTIMA

EXCELLENCE IN PHARMA



OPTIMA pharma GmbH | Otto-Hahn-Straße 1 | 74523 Schwaebisch Hall | Germany
Telefon +49 791 9495-0 | pharma@optima-packaging.com | www.optima-packaging.com/pharma

Member of

PACKAGING VALLEY
Germany



RUN YOUR FACILITY. DON'T LET IT RUN YOU.

Concerned about maintaining your data integrity compliance status? Managing your equipment fleet? Upcoming regulatory inspections? You're supposed to run your facility, not the other way around. As an all-encompassing endotoxin test management platform, Charles River Cortex™ empowers you to make informed, confident decisions while maintaining a centralized state of control throughout your manufacturing facility. Discover how to take charge of your data, equipment, and reporting at www.criver.com/cortex.