

La Vague

LE MAGAZINE DE LA PHARMA ET DES BIOTECHS

N° 56 | Janvier 2018
Trimestriel



L'eau

Programme A3P Microbiologie : rendez-vous les 20 & 21 mars à Tours

- De l'étude du contexte à l'emploi de technologies de traitement des eaux adaptées.
- Une nouvelle stratégie de gestion de l'eau en industrie pharmaceutique.
- **Cahier pratique : les boucles d'eau purifiée et la qualification. Focus sur la QP.**
- La mesure en continu dans l'eau à usage pharmaceutique.
- **Pharma & the New Healthcare Economy. Ready or not?**



Sommaire

N°56 // Janvier 2018

L'édito La Vague, l'énergie du changement.....	3
Ils ont participé à ce numéro Les contributeurs.....	4
Billet d'humeur Drôles de Drafts !.....	5
Réglementaire Toutes les actualités	6
Actualités A3P Women	8
Actualités A3P Formation.....	9
Actualités Calendrier des rendez-vous A3P en 2018	11
Actualités Programme A3P MICROBIOLOGIE	12
Réglementaire ASTM E2500 : let's cross the bridge !	15
Techno/Process De l'étude du contexte à l'emploi de technologies de traitement des eaux adaptées	19
Techno/Process Une nouvelle stratégie de gestion de l'eau en industrie pharmaceutique.....	23
Cahier pratique Les boucles d'eau purifiée et la qualification. Focus sur la QP.....	27
Techno/Process La mesure en continu dans l'eau à usage pharmaceutique (EUP).....	33
Techno/Process <i>Candida auris</i> , une espèce pathogène émergente "tueuse".....	39
Techno/Process Cleaning and disinfection program part of the lifecycle approach: a risk based rather arbitrarily imposed approach.....	41
Techno/Process Eaux pharmaceutiques : les dessous de la maintenance des installations	45
Techno/Process Pharma & the New Healthcare Economy. Ready or not?.....	49

La Vague

Revue trimestrielle N° 56 - Janvier 2018

• 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 :
Anne RIGOULOT
E-mail : anne.rigoulot@sanofi.com
• Comité scientifique :
G. ECOTIERE, F. MOREL, J. NAVELLOU,
E. PETAT
• Coordinateur :
Frédéric ESTASSY
E-mail : festassy@a3pservices.com
• Conception & graphisme
Sophie TORGUE
E-mail : storgue@a3pservices.com

• Impression
2PRINT - 42000 Saint-Étienne

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

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



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

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

40€TTC

Je souhaite acheter le N° du mois de et de l'année.....

10€ TTC

Vos coordonnées

Mme/Mr Nom Prénom

Fonction Email

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

Anne Rigoulot - Administrateur A3P

La Vague, l'énergie du changement.



L'éditorial de ce numéro aura pour une fois comme objectif non pas de mettre en valeur un thème ou un point de vue mais de mettre à l'honneur notre revue et celles et ceux qui en ont fait ce qu'elle est aujourd'hui. Car *La Vague*, cette revue scientifique et technique, reste avant tout la représentation physique des liens tissés entre tous les adhérents de notre Association. Elle nous relie, nous informe, nous questionne et développe nos connaissances scientifiques et techniques.

La Vague a vu le jour en 2000 sous forme de "Lettre de liaison A3P" mettant ainsi en évidence une des priorités d'A3P : relier les hommes et les femmes de l'industrie pharmaceutique pour partager et progresser ensemble. Le premier numéro sort en juin 2000 et est titré "Qualité et Sécurité: mêmes objectifs" puis annonce le 13^{ème} congrès international les 15, 16 et 17 novembre 2000 à Biarritz. En 2001, c'est un quadrimestriel et dès l'année suivante, 2002, la Vague devient un trimestriel.

En 2009, toujours publiée trimestriellement, elle fait peau neuve avec un format A3 plus maniable, plus ergonomique et plus adaptée aux évolutions des modes de travail et à l'augmentation des déplacements professionnels. Ainsi il est plus facile d'ouvrir sa revue dans les salles d'attente, les trains et les avions. Aujourd'hui une version en ligne est disponible sur le site de l'Association pour s'adapter davantage aux nouveaux modes d'information et aux bureaux partagés...et s'inscrire pleinement dans le XXI^{ème} siècle.

Mais pourquoi un nom aussi décalé ?

L'origine du nom est un clin d'œil à la région du sud-ouest où se déroule encore aujourd'hui notre congrès annuel. Mais avant tout, avec un peu de recul et d'analyse, **la symbolique de la vague est forte. Elle est le symbole de la puissance mais c'est aussi celui du mouvement perpétuel** ; caractéristiques essentielles de la Vague, de notre volonté permanente de lier les Hommes pour renforcer nos connaissances scientifiques et techniques.

Le monde de l'industrie pharmaceutique est de plus en plus complexe. En effet, les autorités de santé règlementent toujours plus le développement et la production des médicaments tout en nous orientant vers une meilleure connaissance de nos procédés et des risques. On assiste en parallèle à une complexification des organisations et de notre environnement induisant ainsi une nécessité de changements et d'adaptation perpétuels.

Pour faire face à ces contraintes, il faut de l'énergie pour développer l'innovation, la créativité et l'ingéniosité mais aussi pour consolider et renforcer nos relations interpersonnelles afin de créer un réseau fort et durable. **La Vague, au travers de ses articles, cahiers pratiques, numéros spéciaux, met ainsi à notre disposition des informations scientifiques, techniques et réglementaires basées sur l'innovation des fournisseurs, des retours d'expériences, des études ou des groupes de travail tels que les GIC (groupe d'intérêts communs) ; tout ceci dans le but de nous aider à anticiper les évolutions et à se préparer aux changements.**

Derrière la Vague, il y a bien évidemment les auteurs d'articles, sans qui la revue n'existerait pas et nous les remercions très sincèrement pour leur contribution. Mais il y a également toute une équipe passionnée qui définit les thèmes, assemble, relit et vérifie les articles ; le tout sous la houlette du rédacteur en chef. Depuis sa création en 2000, Monique Decrulle

a assuré pleinement et professionnellement ce rôle. En effet, si la revue a évolué, s'est modernisée et s'est adaptée aux besoins des lecteurs et des adhérents, c'est entre autre grâce à Monique, une véritable rédactrice en chef. Nous avons tous encore en mémoire ses appels téléphoniques pour nous rappeler à l'ordre, mais toujours de manière très distinguée, lorsque nous étions en retard pour la rédaction d'un article. **Après ces 17 années, Monique passe le relais. C'est pourquoi, au nom d'A3P et de tous ses adhérents, nous lui dédions cet édito et je souhaite la remercier chaleureusement pour toutes ces années d'engagement et pour son professionnalisme.**

Je prends aujourd'hui le relais de Monique avec beaucoup d'enthousiasme et un peu d'appréhension. En effet, le rédacteur en chef doit non seulement veiller au respect de la ligne éditoriale mais surtout comprendre et anticiper les évolutions tout en faisant preuve de créativité, d'agilité et d'adaptation.

Aussi, je mettrai tout en œuvre pour garder l'esprit initial de notre revue, tout en développant toujours plus son niveau scientifique et technique pour en faire une vraie référence dans notre domaine et un véritable lien entre tous les adhérents.

Je vous souhaite à tous, chers lecteurs, pour 2018 beaucoup d'énergie et de créativité. Et puis à Monique, je lui souhaite tout spécialement une belle vague de renouveau avec toujours pour toi une petite "coupette" de champagne lors de tes passages à A3P.

Merci à nos Contributeurs

Ils ont participé à ce numéro



Pierre Cullmann, rédacteur en chef invité de ce numéro spécial "L'eau"

Responsable Marché LifeSciences BWT France

Rédacteur de "De l'étude du contexte à l'emploi de technologies de traitement des eaux adaptées"

Ingénieur chimiste spécialisé dans le traitement des eaux, Pierre a pour responsabilités principales, l'accompagnement des industriels dans la détermination de leurs besoins en production d'eau à usage pharmaceutique, mais intervient également en tant que formateur et expert sur des problématiques de design, de qualification et d'assistance technique. Son champ d'action va de la France, aux pays du Maghreb et sur le suivi de certains comptes partout dans le monde pour BWT.



Tim BOSCH

Altran

Rédacteur de "Pharma & the New Healthcare Economy. Ready or not?"

As Vice President and Chief Architect for the Medical and Life Sciences division of Altran North America, Tim has led multiple architecture and development programs for leading companies in the health information technology and device industries, including medication management systems, population health management, medication adherence, disease management (diabetes, dialysis), HIS/EMR systems, cardiac care systems, and diagnostic imaging systems. With over 35 years of experience, Tim is a thought leader with over 20 publications that cover a range of topics including architecture, interoperability and systems engineering.



Walid EL AZAB

STERIS

Rédacteur de "Cleaning and disinfection program part of the lifestyle approach: a risk based rather arbitrarily imposed approach"

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.



Samah RINGA

SUEZ

Rédactrice de "Eaux pharmaceutiques : les dessous de la maintenance des installations"

Titulaire d'un DEA en chimie et après 7 ans dans l'industrie pharmaceutique en tant que responsable assurance qualité opérationnelle au Maroc, elle s'est spécialisée dans la conception des installations de production des eaux à usage pharmaceutique. Elle a occupé le poste de responsable marché pharma et biotech pendant plus de 8 ans au sein de BWT Permo. Elle est aujourd'hui responsable de ce même marché et référent en eau de process pharmaceutique et cosmétique chez Suez Eau industrielle.



Gérôme AVENOSO

Lilly France

Rédacteur de "ASTM E2500 : let's cross the bridge !"

Gérôme Avenoso démarre sa carrière dans le nucléaire avant d'arriver chez Lilly en 1993 lorsqu'il met en place la structure C&Q. Après son intervention sur plusieurs projets locaux, il couvre les activités CQV sur l'ensemble des projets corporates réalisés en Europe. Il participe ensuite à un programme global composé de 4 projets similaires implantés en Italie, aux Etats-Unis, en France et en Chine, l'objet étant de répliquer pour être plus efficace. Il intègre enfin un groupe de réflexion sur la méthode C&Q visant à rendre la méthode plus simple et plus rapide en lien avec l'ASTM E2500 ainsi que favoriser l'harmonisation des approches sur l'ensemble des sites Lilly.

Benjamin GRACIA

SWAN

Rédacteur de "La mesure en continu dans l'eau à usage pharmaceutique (EUP)"

Formé aux métiers de l'eau ainsi qu'aux composantes afférentes comme l'électrotechnique et les infrastructures en génie civil, il commence son activité dans l'industrie, pendant plus de 5 ans, chez Suez et OTV, dans divers services d'exploitation et de conduite de travaux. Il a été confronté à un certain nombre de problématiques liées à la qualité de l'eau et à l'importance des outils analytiques. Dès 2010, il rejoint Swan France Instruments d'analyse, en tant que chargé d'affaires puis responsable Grands Comptes. Il participe activement dans ce cadre au développement du marché pharmaceutique.

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 Didier Meyer - Administrateur A3P

Drôles de drafts !



Dans le monde hyper réglementé (et c'est normal) de la production pharmaceutique où réglementations et recommandations se bousculent, quelquefois se chevauchent et envahissent nos ordinateurs, il apparaît de plus en plus souvent des animaux étranges qui essaient de s'y greffer : les "drafts".

Le plus souvent des projets d'extension qui ont pour finalité l'amélioration et l'adaptation de ces réglementations/recommandations à de nouveaux environnements technologiques.

Le principe est bon mais le cheminement long et tortueux met en éveil prématuré tout ce qui compte de producteurs, de fournisseurs et d'autorités de tutelle.

Les rumeurs bruissent, les réunions se multiplient, les claps de fins sont repoussés au point de créer de l'effervescence sur nos écrans aux travers d'insoutenables suspenses sur des spéculations espérées ou erronées.

Ne pourrions-nous pas attendre que ces "drafts" deviennent des textes applicables en bonne et due forme pour nous concentrer sur l'optimisation et la qualité de notre panoplie textuelle existante ?

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

Clarification de la monographie WFI Ph. Eur. 0169 et actualisation des principes GMP et lignes directrices pour suites d'inspection.

Clarification of the WFI Ph. Eur. 0169 and update of GMP principles and guidelines for inspection suites.

Origine	Titre	Type	Date
EMA	Questions and answers on production of water for injections by non-distillation methods – reverse osmosis and biofilms and control strategies. <i>Q&A relatif à l'eau pour préparation injectable. Monographie Ph. Eur. 0169.</i>	Final	01/08/2017
EU	Directive 2017/1572 - supplementing Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council as regards the principles and guidelines of good manufacturing practice for medicinal products for human use. <i>Mise à jour des grands principes GMP. A noter, l'abrogation de la directive 2003/94/CE. Cette directive est à considérer en liaison avec le règlement délégué (EU) n° 2017/1569 (voir ci-avant en partie Développement).</i>	Reg	15/09/2017
ANSM	Lignes directrices relatives aux suites d'inspection.	Final	05/10/2017
EU	Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products – EUDRALEX volume 4. <i>Publication du guide GMP spécifique aux ATMP.</i>	Final	22/11/2017

Système Qualité – Quality system

Finalisation des révisions des modules de pharmacovigilance et guide MHRA pour GMP et GDP.

Finalization of pharmacovigilance module revisions and MHRA guide for GMP and GDP.

Origine	Titre	Type	Date
MHRA	Annex 16 - QP Certification and Batch Release – Frequently Asked Questions – part 2 <i>Q&A complémentaire à la première publication de mai 2016.</i>	Q&A	14/08/2017
EMA	Guidelines on good pharmacovigilance practices (GVP). <i>Finalisation des révisions des modules relatifs à la pharmacovigilance par la publication des révisions des modules VII, IX et XV.</i>	Final	12/10/2017
MHRA	<i>Comply with good manufacturing practice (GMP) and good distribution practice (GDP), and prepare for an inspection.</i> <i>Actualisation des requis GMP et GDP</i>	Web	20/10/2017

Analytique - Analytical

Définition des approches statistiques visant à établir la similitude des méthodes analytiques pour les biosimilaires.

Definition of statistical approaches to establish the similarity of analytical methods for biosimilars.

Origine	Titre	Type	Date
FDA	Q4B Evaluation and Recommendation of Pharmacopoeial Texts for Use in the ICH Regions. <i>Publication par la FDA des révisions des annexes publiées par l'EMA en juin.</i>	Final	09/2017
FDA	Statistical Approaches to Evaluate Analytical Similarity. <i>Démonstration de la similitude de méthodes analytiques dans un contexte de biosimilaires.</i>	Draft	09/2017

Inspection

Mise en place du MRA EU – FDA pour huit agences réglementaires européennes à compter du 1^{er} novembre 2017.
Implementation of the EU - FDA MRA for eight European regulatory agencies from 1 November 2017.

Origine	Titre	Type	Date
EMA	New commitment allows EU and US to share full medicine inspection reports. <i>Engagement mutuel EMA / FDA à partager leurs rapports d'inspections.</i>	eNews	23/08/2017
EMA	Questions & Answers on the impact of Mutual Recognition Agreement between the European Union and the United States as of 1 November 2017 - EMA/710724/2017. <i>Q&A relatif à l'implémentation du MRA EU – FDA à partir du 1er novembre 2017. Chaque partie reconnaît la capacité des autorités réglementaires à réaliser des inspections GMP en accord avec les requis de l'autre partie. A compter du 1^{er} novembre 2017, les inspections ne devraient plus être dupliquées entre la FDA et huit états européens : Autriche, Croatie, France, Italie, Malte, Espagne, Suède et Royaume-Uni.</i>	Q&A	31/10/2017
FDA	FDA takes unprecedented step toward more efficient global pharmaceutical manufacturing inspections: Austria, Croatia, France, Italy, Malta, Spain, Sweden and the United Kingdom. <i>La FDA reconnaît huit agences réglementaires européennes comme capables de réaliser des inspections GMP qui satisfont aux requis FDA.</i>	Web	31/10/2017

Développement - Development

A noter les deux initiatives de la FDA, la première concernant l'utilisation des technologies émergentes ; la seconde concernant les requis en matière de procédés continus.

Note the two FDA initiatives, the first concerning the use of emerging technologies; the second concerning the requirements for continuous processes.

Origine	Titre	Type	Date
EMA	Commission Delegated Regulation (EU) 2017/1569 supplementing Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council by specifying principles of and guidelines for good manufacturing practice for investigational medicinal products for human use and arrangements for inspections <i>Règlement venant compléter les dispositions relatives aux GMP concernant les médicaments expérimentaux et aux modalités d'inspection. La directive 2003/94/CE est abrogée par la directive 2017/1572 du 15/09/2017 (voir ci-après, en partie Fabrication).</i>	Reg	23/05/2017
EMA	Guideline on manufacture of the finished dosage form – EMA/CHMP/QWP/245074/2015. <i>Actualisation du guide de 1996 par intégration des nouveaux requis GMP introduits par la directive 2001/83/EC et des principes ICH Q8 (QbD).</i>	Final	14/08/2017
ICH	Q11 Guideline: development and manufacture of drug substances (chemical entities and biotechnological/biological entities) - Questions and Answers. <i>Q&A destiné à clarifier certains points du guide Q11.</i>	Q&A	23/08/2017
EMA	European Medicines Agency post-authorisation procedural advice for users of the centralised procedure - EMEA-H-19984/03 Rev. 74 <i>Q&A relatif aux variations dans le cadre de la procédure centralisée.</i>	Q&A	30/08/2017
FDA	Current Recommendations for Implementing and Developing Continuous Manufacturing of Solid Dosage Drug Products in Pharmaceutical Manufacturing <i>La FDA ouvre au public un "docket" pour les procédés continus. Publication du document issu du C-SOP working group.</i>	Docket	08/2017
FDA	RGFI – Advancement of Emerging Technology Applications for Pharmaceutical Innovation and Modernization. <i>Mise en place d'une nouvelle structure destinée à favoriser l'utilisation des technologies émergentes par le secteur pharmaceutique.</i>	Final	09/2017
FDA	GFI - Oncology Pharmaceuticals: Reproductive Toxicity Testing and Labeling Recommendations. <i>Orientations relatives aux évaluations de la toxicité pour la reproduction pour les produits pharmaceutiques anticancéreux.</i>	Draft	09/2017

Actualités

A3P Women



Le 1^{er} petit déjeuner interactif organisé par A3P Women lors du Congrès de Biarritz 2017 fut un grand succès ! Près de 200 personnes étaient inscrites, une magnifique mixité, alors que nous n'en espérons que 30 à 50 personnes... Merci à tous pour votre participation !

A3P Women, de quoi s'agit-il ?

C'est un nouveau comité composé uniquement de femmes d'A3P qui se sont unies pour proposer un nouveau moment d'échange au sein de l'Association. Cette idée est née à la fin du congrès de Biarritz 2016 lors d'un tea-time entre quatre amies : Sophie Amadio (Lilly), Anne Cassart (BiiON), Catherine Cornille (Fareva) et Anne Hays (Carso) où elles ont décidé de créer A3P Women. Ensuite elles ont été rejointes par Laurence Vericel (Sanofi), Anne Rigoulot (Sanofi), Samah Ringa (SUEZ) et Isabelle Sarfati (LFB CELLforCURE). L'idée était lancée, elle a été concrétisée lors d'un premier petit-déjeuner interactif durant le Congrès 2017.

L'objectif de ce groupe de femmes actives dans l'industrie pharma est de proposer des rencontres alternatives à ce qui se fait déjà dans le cadre des missions actuelles d'A3P et de ses événements (congrès, forum, ...). Ces rencontres sont ouvertes à tous (femmes et hommes). Il s'agit d'un temps de partage où sont abordés des sujets transversaux dans un format invitant à l'échange, aux questionnements et sous-tendu par l'humour.

Cette année, pour cette première expérience, nous avons choisi de parler de la femme et de son retour d'expérience en terme de positionnement dans l'entreprise. Dominique Ben Dhaou, experte RH Point North et Sylvie Latieule, rédactrice d'Industrie Pharma, ont cadré les témoignages. François Morel, quant à lui, a animé l'audience par ses dessins humoristiques qui campaient les situations décrites.

L'Humain est l'axe avec lequel ces sujets vont être abordés.

Il s'agit de les traiter avec un regard centré sur l'humain et non sur la mise en avant de produit, marque ou société. A travers les échanges et témoignages, nous souhaitons mettre en lumière certaines expériences, certains sujets par le biais de ce qui nous rassemble, de ce qui nous ressemble, avec un brin d'humour et une ouverture solidaire à la différence. Nous sommes convaincues que ces valeurs sont des atouts majeurs à l'innovation, à la progression personnelle et au développement des collectivités.

Les sujets que nous aimerions dorénavant aborder ne sont pas cantonnés à la femme, bien au contraire. Ils sont divers et variés. Citons à titre d'exemples : la présentation de projets innovants en matière de responsabilité sociétale d'entreprises, des projets humanitaires, la mise en avant d'actions d'ONG ou encore se donner le temps de discuter de thèmes relatifs au management, à la communication en entreprise, etc.

Nous souhaitons également rester pragmatiques en invitant des intervenant(e)s reconnu(e)s qui donnent des clés, des outils concrets, des solutions faciles à mettre en œuvre et qui aident à progresser (gestion comportementale, sociétale, ...). Tout est possible...

A3P Women pose ses fondements : proposer des rendez-vous interactifs abordant des thèmes transversaux centrés sur l'Humain.

A3P Women s'inscrit pour durer ! Notre détermination est profonde et notre motivation sans frontière.

N'hésitez pas à nous faire part de vos suggestions de thèmes et de sujets que vous souhaiteriez aborder.
Contact : storgue@a3pservices.com

www.a3p.org



5 domaines spécifiques au "Propre et Stérile"

Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)
Maîtrise de la contamination
Systèmes informatisés
Qualification
Process

Annexe1 // Validation du Nettoyage // Data Integrity // Media Fill Test // Lyophilisation // Stérilisation // Isolateur // Biotech // ISO14644 // Quality by Design // Boucle d'eau // Cloud computing // ICH // Bio-nettoyage // ZAC // MTI // Rouging // Validation des procédés // Transfert de technologie // IT-IS // Chaîne du froid // Analyse de risque // Biofilms

23 formateurs-experts reconnus dans chacun de leur domaine

37 sessions différentes toute l'année



Approfondissement
Maîtrise des
Connaissances



Tout le calendrier des sessions et infos pratiques sur www.a3p.org ou flashez le code ci-dessous

Conception, exploitation et surveillance des boucles d'eau <i>par Samah Ringa & Eric Petat</i>	29/30 mai PROC16
Qualification, surveillance et contrôle des boucles d'eau <i>par Samah Ringa & Eric Petat</i>	15 mars PROC17
Production et distribution d'une installation d'eau à usage pharmaceutique (EUP) : Rouging ou Rouge <i>par Robert Neri</i>	19/20 juin QUAL03



Toutes les infos en flashant ce code !
www.a3p.org

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

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

www.rommelag.com



Actualités

Vos rendez-vous 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

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

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

Mai

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

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

Juin

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

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

Juillet

3 **Métrieologie** Lyon, France
Conférences, exposition

3 **Endotoxines** Alger, Algérie
Conférences, exposition

Septembre

18 **"Analytique"** Tours, France
1Jour, 1Labo
Conférences, visite de Cebiphar

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

Octobre

1-2 **Single Use** Lyon, France
Conférences, ateliers, exposition

Novembre

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

Congrès International A3P Biarritz, France
13-14
15 Conférences, ateliers, exposition

Décembre

4 **Medical Device** Lyon, France
Conférences, exposition

19 **BioBurden** Lyon, France
Conférences, exposition

Info & Inscription www.a3p.org

Actualités

A3P MICROBIOLOGIE

20 & 21 mars à Tours

Maîtrise de la contamination

Identification



MICROBIOLOGIE

Biologie moléculaire en routine

Data Integrity

Mardi 20 mars

Implémentation des méthodes de biologie moléculaire en routine

8:30	Welcome
9:00	<p>🔗 La biologie moléculaire au service de la Microbiologie dans un laboratoire de Contrôle Qualité <i>Nathalie FAURE-CHANEL & Olivier VERNAY - SANOFI</i></p>
9:30	<p>🔗 Détection des mycoplasmes : validation de la méthode qPCR comme alternative aux techniques classiques <i>Lucie SALEM - SGS LIFE SCIENCE</i></p>
10:00	Coffee Break - Exhibition Time
11:00	<p>🔗 Investigation des tests de stérilité et des MFT potentiellement non conformes par méthode de biologie moléculaire <i>Nicolas BOURGEOIS - GSK & Camille DESIAGE - EUROFINS IDMYK</i></p>
11:30	<p>🗨️ ATELIERS INTERACTIFS // Interactive Workshops (1^{ère} session de 2 x 45min) <i>ASSOCIATE OF CAPE COD - BIOMERIEUX - CHARLES RIVER - LONZA - MERCK - STERIS</i></p>
13:00	Lunch in the exhibition
14:15	<p>🔗 Les moisissures : caractéristiques et contaminations dans les industries pharmaceutiques <i>Arnaud CARLOTTI - EUROFINS IDMYK</i></p>
14:30	<p>🔗 Gestion de la contamination par des moisissures sur un site industriel <i>Stéphane CHABANON - MSD CHIBRET</i></p>
15:00	<p>🔗 La maîtrise de la contamination aéroportée. Exemple de recherche de contaminants fongiques à travers 3 cas concrets <i>Sébastien VACHER - CONIDIA</i></p>
15:30	Coffee Break - Exhibition Time
16:30	<p>🔗 <i>Aspergillus brasiliensis</i> et challenge tests. Retour d'expérience sur un sujet faussement banal ! <i>Philippe TAILLIEZ - ACM PHARMA</i></p>
17:00	<p>🔗 Détermination de la biocharge sur les dispositifs médicaux <i>Christian POINSOT - LABORATOIRE ICARE</i></p>
17:30	<p>🗨️ ATELIERS INTERACTIFS // Interactive Workshops (2^{ème} session de 2 x 45min) <i>ASSOCIATE OF CAPE COD - BIOMERIEUX - CHARLES RIVER - LONZA - MERCK - STERIS</i></p>
19:00	Cocktail & Dîner

Maîtrise de la contamination

Inscription www.a3p.org

Partenaires



Mercredi 21 mars



Traduction simultanée.
Des casques de traduction
sont à votre disposition
gratuitement à l'accueil.

Identification

Automatisation / Data Integrity

8:30	Welcome
9:00	<p>🔗 Implementation d'une solution d'identification polyphasique (Maldi-Tof avec backup séquençage) en remplacement d'une méthode de séquençage en interne Guy ROEHRIG - LILLY</p>
9:30	<p>🔗 Stratégie d'identification phénotypique et protéomique (MALDI TOF), mise en place au sein d'un laboratoire de R&D en industrie pharmaceutique David LECHAUDEE - VETOQUINOL</p>
10:00	Coffee Break - Exhibition Time
11:00	<p>🔗 Bacteria of the Burkholderia cepacia complex in pharma industries Arnaud CARLOTTI - EUROFINS IDMYK</p>
11:30	<p>🗨️ ATELIERS INTERACTIFS // Interactive Workshops (3^{ème} session de 2 x 45min) ASSOCIATE OF CAPE COD - BIOMERIEUX - CHARLES RIVER - LONZA - MERCK - STERIS</p>
13:00	Lunch in the exhibition
14:30	<p>🔗 Test de fertilité des milieux de culture solide : de l'approche classique vers une approche automatisée Lucile PLOURDE - SANOFI</p>
15:00	<p>🔗 Increasing operational efficiencies with the rapid endotoxin testing platforms 🇬🇧 Jeffrey WEBER - PFIZER</p>
15:30	Coffee Break - Exhibition Time
16:30	<p>🔗 L'automatisation au service de l'intégrité des résultats en microbiologie : traçabilité, automatisation, intégrité et fiabilité des données Yves SAMSON - KEREON</p>
17:00	<p>🔗 Retour d'expérience du groupe Weleda sur la validation d'un essai de stérilité rapide avec le système Miliflex Rapid Grégoire DESPREZ - CONFARMA</p>
17:30	Clôture des Rencontres A3P Microbiologie

Exposition

ALLIANCE BIOEXPERTISE	EUROFINS PHARMA QUALITY CONTROL	SARTORIUS
ASSOCIATE OF CAPE COD	INTERSCIENCE	SGS LIFE SCIENCE
BACTUP	JCE BIOTECHNOLOGY	SKAN AG
BIOMERIEUX	LABORATOIRE ICARE	STERIS
CARSO	LONZA	TERANGA GROUPE
CHARLES RIVER	MERCK	VEOLIA
CONFARMA	RAPID MICRO BIOSYSTEMS	



OUR TEST, YOUR CURE...



ENSURING A HEALTHY WORLD

YOUR Endotoxin Experts!



ASSOCIATES OF
CAPE COD
INCORPORATED

Specialists in Endotoxin and Glucan Detection

www.acciusa.com

ASTM E2500 : let's cross the bridge !

Par Gérôme AVENOSO - LILLY France

avenoso_gerome@lilly.com

L'ASTM E2500 est une norme décrivant une approche de spécification, de conception et de vérification des équipements et systèmes de production du domaine Pharmaceutique / Biotechnologique.

Elle s'applique aux équipements ; systèmes/processus ; utilités (industrielles, propres) ; systèmes de laboratoire ; systèmes informatisés et automatisés pouvant affecter la qualité du produit et la sécurité du patient.



(1) Le modèle ASTM

"L'ASTM E2500 est avant tout un état d'esprit, un changement de culture !"

Consensus approuvé en mai 2007, publié en juin 2007, puis ré-approuvé en 2012, ce guide est **en ligne avec les attentes réglementaires** internationales et notamment les ICH Q8, Q9, Q10 (Développement pharmaceutique/ "Quality by Design", Quality Risk Management, Pharmaceutical Quality System).

Soutenue par la FDA, cette approche répandue aux USA commence à être déployée en Europe, notamment auprès des industriels **désireux de rationaliser les phases de tests de leurs systèmes avant passage en exploitation et ainsi réduire leur Time to Market.**

L'ASTM E2500⁽¹⁾ présente de nombreuses similarités avec le processus classique du cycle en "V" allant de la définition des besoins jusqu'au maintien de l'état validé. La grande nouveauté de ce texte ASTM E2500 réside dans

le fait que l'ensemble des tests à réaliser ne suit plus une séquence rigide FAT/SAT/IQ/OQ/PQ tel que décrit dans l'Annexe 15 des EU GMP. L'ensemble de ces tests, rassemblé sous le terme unique de "Vérification" peut désormais être organisé de façon plus libre et plus rationnelle afin de gagner en efficacité et de s'adapter à chaque contexte.

Le modèle ASTM

Le modèle ASTM E2500⁽¹⁾ s'articule autour de 4 étapes et de 4 processus transverses :

4 étapes : Requirements ; Specification & Design ; Verification ; Acceptance & Release.

4 processus transverses : Good Engineering Practices ; Quality Risk Management, Design Review, Change Management.

Le modèle ASTM E2500 met en lumière de **nouveaux acteurs** : les Subject Matter Experts et les fournisseurs. →

Le principe

La méthode ASTM E2500 permet de maîtriser l'implémentation d'un système en production et de sécuriser les projets en se focalisant sur les aspects critiques d'un point de vue GMP, à chaque étape du procédé.

L'approche par management du risque focalisée sur la qualité du produit et la sécurité du patient permet d'adapter les efforts de spécification des besoins et de rationaliser les vérifications.

Les étapes

Etape 1 : Requirements

Les "requirements" sont la base de la Vérification, l'ensemble de la pyramide documentaire relative aux vérifications se construit sur ces fondations. Il est important qu'ils soient clairement définis. Les données d'entrée sont la connaissance du produit, la connaissance du procédé de fabrication, les requis réglementaires ainsi que les requis internes à la société. L'implication des utilisateurs et SME dans cette étape est alors primordiale, ils identifieront les différents besoins utilisateurs et faciliteront l'identification des aspects critiques.

Etape 2 : Specification & Design

Cette étape permet de vérifier que les besoins et exigences des différents utilisateurs ont bien été pris en compte par la cellule projet et le fournisseur. C'est une étape itérative, les réunions régulières permettent l'ajustement et la bonne compréhension des solutions proposées par les fournisseurs. Il est bien évident que pour un prototype le design ne pourra être défini que partiellement, parfois même la phase de vérification est nécessaire pour le finaliser.

Etape 3 : Vérification

La phase de vérification s'appuie sur deux principes majeurs : "le bon test" exécuté au "bon moment" = "right first".

L'application de ces deux principes permet l'exécution d'un test "right first". Exécuté trop tôt la validité de ses résultats risque d'être remise en cause par des modifications, démontages ou transport ; exécuté trop tard il pénalise le planning du projet.

En outre la démarche Vérification consiste à limiter les redondances de tests, les répétitions ne sont effectuées que s'il y a nécessité ou changement. Dans cette logique certains tests pourront être effectués chez le fournisseur, totalement ou partiellement. De même, certains tests pourront être délégués au fournisseur qui est expert sur son système.

Etape 4 : Acceptance & Release

L'Acceptance & Release autorise la libération du système pour sa mise en exploitation. Lors de cette étape il convient d'établir un document synthétique listant l'ensemble des tests effectués, les dates d'exécution ainsi que leur statut. Le système concerné peut alors être transféré à l'étape suivante.

Si toutefois des réserves subsistent lors de ce transfert, elles ne concernent que les aspects non critiques et leurs dates de résolution doivent être définies.

Les processus transverses

Processus 1 : Good Engineering Practices

Les Good Engineering Practices relèvent du bon sens, une bonne organisation définie et partagée dès le début du projet facilite son implémentation. Les problèmes organisationnels mal ou pas définis en début de projet viendront inévitablement polluer les problèmes techniques qui apparaîtront de façon certaine.

Processus 2 : Quality Risk Management

Une analyse de risque centrée sur le produit permet d'identifier au plus tôt les paramètres critiques d'un point de vue qualité / sécurité patient (CQA, CPP). L'approche par management du risque qualité permet en outre de se focaliser sur la vérification des éléments critiques du système / de l'installation présentant un intérêt GMP.

Processus 3 : Design Review

La revue du design est un processus itératif, il faut donc l'aborder par étape au fur et à mesure de l'édition des documents de conception fournisseurs. Cette phase est critique pour s'assurer que la conception du système répond aux besoins. Elle permet de limiter les éventuelles modifications lors de la prise en main du système par les utilisateurs finaux, ainsi que les reprises de tests suite à modification qui impactent lourdement le démarrage en production. Comme précédemment, il est évident que ce processus suit de près l'étape de Specification & Design et que par conséquent cette activité est à répéter à chaque changement de design.

Processus 4 : Change management

Il est évident que dans la démarche ASTM E2500, le processus de gestion de changement débutera plus tôt. La redondance des tests sera évitée au prix d'une maîtrise des changements, tests qui pourront être effectués chez le fournisseur même s'ils ne sont exécutés que partiellement.

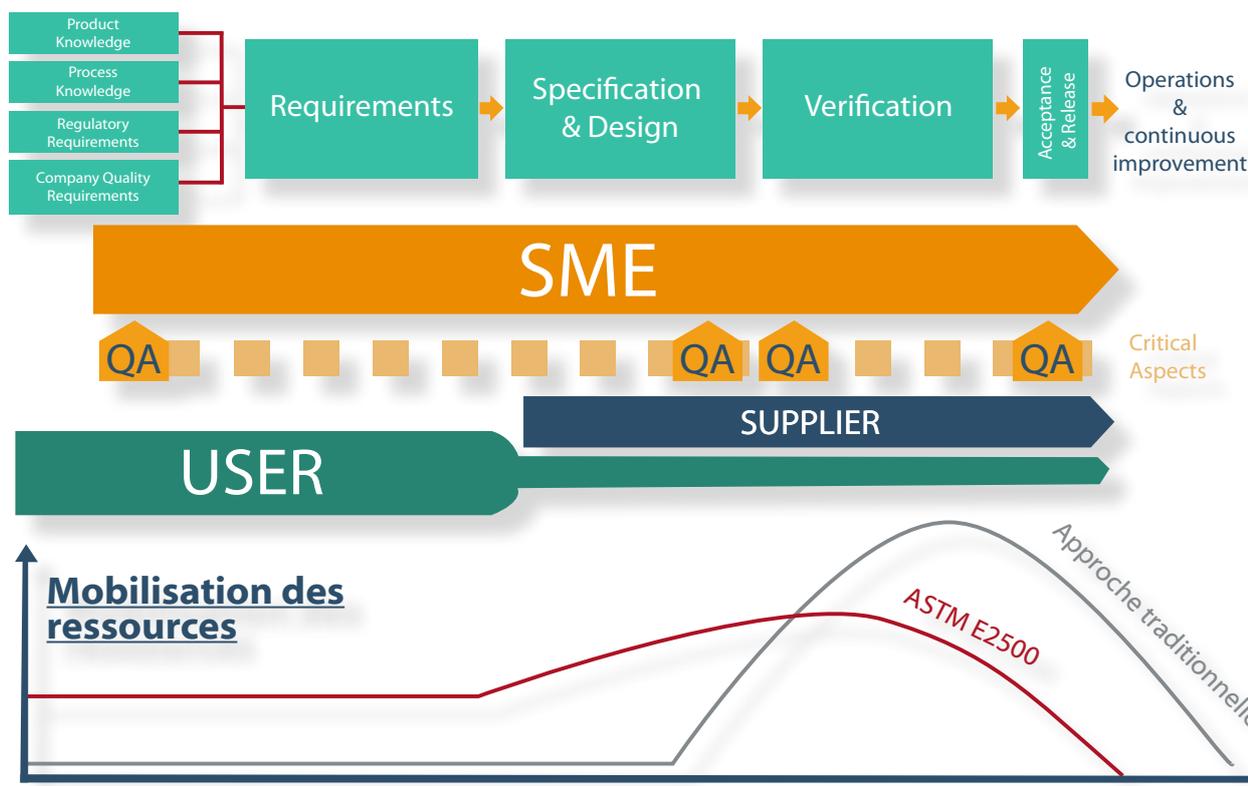
En revanche, les modifications étant identifiées en amont à travers un design bien préparé, leur résolution devrait en être facilitée.

Les acteurs

Le processus décrit dans l'ASTM E2500 s'appuie sur une organisation dans laquelle les **R&R sont clairement définis** et dans laquelle on fait une **meilleure exploitation de l'expertise des différents acteurs**
Projet :

- **Les SME** occupent des rôles centraux dans la démarche ASTM E2500⁽¹⁾. Indispensable dès le début du projet, ils participent à la définition des besoins, à l'identification des aspects critiques, à la revue de conception des systèmes, à l'élaboration de la stratégie de vérification ainsi qu'au choix des critères d'acceptabilité. Ils sont également porteur de l'approche par l'Analyse de Risque Qualité.
- **Les fournisseurs**, véritables SME des systèmes, peuvent se

→



voir confier, selon leur niveau de maturité, certains tests de vérification ; ceci permettant d'atteindre plus facilement "le bon test" exécuté au "bon moment" = "right first". Dans les projets conduits sous démarche ASTM E2500, les fournisseurs occupent un rôle primordial. Ils doivent connaître les principes de l'ASTM E2500 et être formés aux exigences réglementaires, en particulier aux bonnes pratiques documentaires.

- Le QA focalise son contrôle et ses efforts sur les aspects critiques des procédés et systèmes pouvant impacter la qualité du produit. Il valide notamment l'ensemble des critères d'acceptation des vérifications liées aux aspects critiques.

Cette organisation se traduit par une mobilisation différente des ressources tout au long du projet. Elle permet de profiter pleinement de l'expertise de chacun des acteurs, et ainsi d'obtenir une meilleure sécurisation des projets.

En synthèse

L'ASTM E2500 est une démarche qui dépasse les activités de vérification, elle couvre la totalité du projet et implique tous les acteurs dès le début du projet, dès la phase de définition des besoins. Par une forte anticipation de la phase de design et un savant dosage, elle permet une vérification efficace en exécutant les bons tests au bon moment.

"Ceux qui ne marchent que fort lentement peuvent avancer bien davantage, s'ils suivent toujours le droit chemin, que ne font ceux qui courent et qui s'en éloignent"
René Descartes

Glossaire

ASTM : American Society for Testing Material
C&Q : Commissioning & Qualification
CPP : Critical Process Parameter
CQA : Critical Quality Attribute
CQV : Commissioning Qualification Validation
FAT : Factory Acceptance Tests
GEP : Good Engineering Practices
GMP : Good Manufacturing Practices
IQ : Installation Qualification

OQ : Operational Qualification
PQ : Performance Qualification
QA : Quality Assurance
R&R : Rôle & Responsabilité
SAT : Site Acceptance Tests
SME : Subject Matter Expert
Time to Market : Délai de commercialisation

References

[1] ASTM E2500 : Standard Guide for Specification and Verification of Pharmaceutical and Biopharmaceutical Manufacturing Systems and Equipment
 - ISPE Guide : Science and Risk-Based Approach for Delivery of Facilities, Systems, and Equipment
 - ICH Guides (International Conference on Harmonization)
 Annex 15 EU GMP

L'expertise analytique et technico réglementaire

Teranga associe la synergie d'un groupe à la flexibilité d'entreprises à taille humaine

Grâce à leurs offres et expériences respectives, **ACM Pharma**, **CEBIPHAR** et **UPS Consultants** constituent un pôle leader dédié aux industries de santé (pharmacie humaine et vétérinaire, dispositifs médicaux, chimie fine) et cosmétiques avec une seule exigence : **la qualité au service du client.**

Notre mission : Développement analytique - Contrôle qualité physico-chimique et microbiologique
Stockage et étude de stabilité - Validation des procédés de nettoyage - Contrôle et qualification
Études précliniques et cliniques vétérinaires - Support technique et réglementaire - Audit, conseil
Formation

Notre ambition : tendre vers l'excellence

Notre satisfaction : celle de nos clients

www.terangagroupe.com



De l'étude du contexte à l'emploi de technologies de traitement des eaux adaptées.

Par Pierre Cullmann - BWT
pierre.cullmann@bwt.fr

Ce n'est une surprise pour personne, l'eau représente un enjeu capital pour les industries pharmaceutiques. Qu'elle soit utilisée pour les formes sèches, les formes liquides, comme excipient de produits liquides non stériles, de solution de nettoyage ou comme matière première de médicaments administrés par voie parentérale, celle-ci est omniprésente. Elle peut être présente dans 80% des formulations de médicaments.

Fort de ce constat, celle-ci doit faire l'objet d'une attention particulière quand l'industriel identifie un besoin de production.

Cet article se propose de vous donner les clefs et la méthodologie à appliquer depuis la détermination de vos besoins, jusqu'à l'établissement d'un outil de production d'eau adapté et fiable.



1. Contraintes et opportunités normatives

L'industrie pharmaceutique rime très souvent avec procédure et norme. Les productions d'eau n'échappent pas à la règle. De l'eau dite "brute", à l'eau utilisée dans son application finale, des réglementations s'imposent créant, selon comment on les perçoit, des contraintes ou à contrario des opportunités.

1.1 Les types d'eau

L'eau "brute" et donc, l'eau à partir de laquelle l'industriel doit débiter son process, doit être potable. Aucun critère ne sera explicitement détaillé ici car une eau liquide est dite potable lorsqu'elle présente certaines caractéristiques (concentration en chlorures, pH, température...) la rendant propre à la consommation humaine.

Les standards de référence dans ce domaine diffèrent selon les époques, les pays et, dans certains pays, selon l'autorité responsable de la définition¹. Le concept de "potabilité" varie à travers le monde, fruit d'un contexte historique, scientifique et culturel local.

Si aucune autorité locale ne norme l'eau, les critères de l'Organisation Mondiale de la Santé font références.

L'eau produite quant à elle, est régie par des textes clairs : les pharmacopées et leurs monographies. Elles varient selon l'application qui en est faite.

→

L'eau purifiée vrac

Elle peut être produite par distillation, échange d'ions ou par tout autre procédé approprié à partir d'une eau répondant aux réglementations sur l'eau destinée à la consommation humaine. Elle ne contient pas d'additifs. Cette eau purifiée vrac est utilisée pour la fabrication de principes actifs, de formes sèches, comme excipient de produits liquides non stériles, non apyrogènes et comme solution de nettoyage et de rinçage du matériel en préparation.

Eau purifiée					
Paramètre	Unité	USP ²	Ph. Eur. ³	JP ⁴	Ch ⁵
TOC	ppb	≤ 500	≤ 500	N/A	≤ 500
Conductivité	µS/cm @ 20°C		≤ 4,3	≤ 1,1	≤ 1,1
Conductivité	µS/cm @ 25°C	≤ 1,3		≤ 1,3	≤ 1,3
Nitrate (NO ₃)	ppm		≤ 0,2	Indétectable par colorimétrie	Indétectable par colorimétrie
Métaux Lourds	ppm		≤ 0,1	Indétectable par colorimétrie	≤ 0,1
Bactérie Aérobie	CFU/ml	≤ 100	≤ 100	≤ 100	≤ 100

Normes pour l'eau purifiée vrac

L'eau hautement purifiée vrac

Elle peut être produite par tout procédé approprié (l'ultrafiltration étant une des techniques les plus sûres combinée à d'autres) à partir d'une eau répondant aux réglementations sur l'eau destinée à la consommation humaine. Elle ne contient pas d'additif.

Cette eau hautement purifiée vrac est utilisée pour la fabrication de principes actifs, de formes sèches, comme excipient de produits liquides apyrogènes non injectables et comme solution de nettoyage et de rinçage du matériel de préparation. En règle générale, cette eau est utilisée dans le cas où une haute qualité biologique est requise. Néanmoins, elle ne rentre pas dans la fabrication de médicaments stériles sauf dérogation des autorités compétentes.

Eau hautement purifiée					
Paramètre	Unité	USP ²	Ph. Eur. ³	JP ⁴	Ch ⁵
TOC	ppb		≤ 500		
Conductivité	µS/cm @ 20°C		≤ 1,1		
Conductivité	µS/cm @ 25°C				
Nitrate (NO ₃)	ppm		≤ 0,2		
Métaux Lourds	ppm		≤ 0,1		
Bactérie Aérobie	CFU/ml		≤ 100		
Endotoxine Bactérienne	E.U/ml		≤ 0,25		

Normes pour l'eau hautement purifiée vrac

L'eau pour préparations injectables vrac

Si durant des années cette eau a différé de l'eau hautement purifiée vrac du fait qu'elle devait impérativement être préparée par distillation (pharmacopée européenne), la commission pharmacopée européenne du conseil de l'Europe a acté en mars 2016, la non obligation de passer par cette dite distillation à partir d'avril 2017. Celle-ci s'alignant sur la pharmacopée américaine.

Si les critères de qualités n'ont donc pas changé, les process autorisés eux ont évolué, autorisant ainsi les procédés membranaires couplés à des étapes d'électrodéionisation et d'ultrafiltration.

Eau pour préparation injectable

Paramètre	Unité	USP ²	Ph. Eur. ³	JP ⁴	Ch ⁵
TOC	ppb	≤ 500	≤ 500	≤ 500 (Si RO/UF)	≤ 500
Conductivité	µS/cm @ 20°C		≤ 1,1	≤ 1,1	≤ 1,1
Conductivité	µS/cm @ 25°C	≤ 1,3		≤ 1,3	≤ 1,3
Nitrate (NO ₃)	ppm		≤ 0,2	Indétectable pour colorimétrie	Indétectable pour colorimétrie
Métaux Lourds	ppm		≤ 0,1	Indétectable pour colorimétrie	≤ 0,1
Bactérie Aérobie	CFU/100 ml	≤ 10	≤ 10	≤ 10	≤ 10
Endotoxine Bactérienne	E.U/ml	≤ 0,25	≤ 0,25	≤ 0,25	≤ 0,25

Normes pour l'eau PPI vrac

1.2 Opportunités

Si de prime abord, l'obtention d'une qualité physico-chimique et bactériologique strictement normée paraît compliquée à partir d'une eau potable par définition variable sur ces mêmes critères, les évolutions réglementaires telles que la révision de la monographie eau pour préparation injectable de la pharmacopée européenne, propose un large éventail de solutions technologiques qui ont chacune leurs avantages et leurs inconvénients. Ceux-ci se présentent tant en coûts d'investissements, qu'en coûts d'exploitation, en robustesse, en TCO (Total Cost of Ownership),... Il apparait alors indispensable de structurer une réflexion autour de ce thème.

2. Une stratégie claire

2.1 Définitions

A toute stratégie à définir, le plan d'action s'impose, et le listing des tâches à venir peut se résumer comme dans la Figure 1.

Lorsque l'on applique cette méthodologie aux systèmes de traitements des eaux, une règle s'applique. Partons de la fin (les utilisateurs finaux) pour revenir au début (ma qualité d'eau potable et mon système de production).

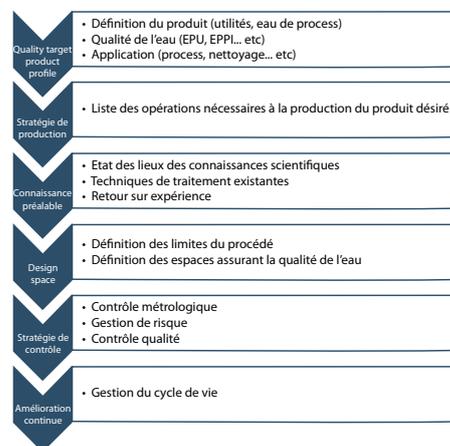


Figure 1

2.2 Prérequis indispensables et art de la synthèse

La somme d'informations qui vous sont propres sont indispensables à l'établissement du chaînage optimum et peuvent être résumées sous forme de checklist :

- Quel médicament je produis, et quelle monographie y est associée ?
- Quel est mon timing d'amortissement ?
- De quelles utilités je dispose et quels en sont leurs coûts (eau glacée, vapeur, eau potable, ...) ?
- De quelle place je dispose ?
- Quel est le niveau de formation de mes équipes sur une

technologie donnée ?

- Etablir un chronogramme précis de mes besoins en eau (quantité, débit, heure, nombre d'utilisateurs, température)
- Quelle est la qualité de mon eau d'alimentation ?

Sur ce dernier point, il est à noter qu'une seule analyse paraît bien insuffisante comme aide à la définition du design. En effet, les variations saisonnières, les maillages opérés par les villes impliquent une campagne d'analyses sur une année complète permettant de juger des valeurs les plus contraignantes sur des paramètres de l'eau tel que son pouvoir colmatant, sa minéralité, sa concentration en silice...

3. Choix technologiques

Ici encore, nous partirons de la fin pour revenir au début, et il faudra imbriquer l'ensemble des critères listés ci-dessous pour trancher efficacement.



Image 1 : Distillateur



Image 2 : Production type Osmose/EDI

3.1 Facteurs de choix

Notez que ce comparatif se base uniquement sur les coûts directs, ne sont pas pris en compte ici, les coûts des analyses externes, ...

Mon eau va-t-elle être utilisée à froid ou chaud ?

Si communément les eaux purifiées sont distribuées à froid et les eaux pour préparations injectables à chaud, il est important de connaître qui utilisent quelle quantité d'eau et à quelle(s) température(s) afin de déterminer au mieux le régime de maintien en température et par conséquent, le juste maintien de la charge microbienne par le mode de désinfection.

Systèmes de désinfection à disposition

Si une simple lecture de ce tableau ferait pencher naturellement la décision sur l'ozonation, celle-ci est à pondérer avec la température d'utilisation de l'eau, le temps disponible à cette opération et le coût

de vos utilités.

	Prix d'achat	Eau glacée	Vapeur	Quantité d'eau	Electricité	Encombrement	Adaptabilité à mon eau potable
Desinfection Thermique	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	Non applicable
Ozonation	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	Non applicable

Comparatif macroscopique des systèmes de désinfection

Systèmes de productions à disposition

(cf. tableau 5)

3.2 Pour l'eau purifiée vrac

Il est admis que pour produire de l'eau purifiée vrac, les technologies envisageables sont :

- La bi-osmose
- L'osmose couplée à l'électrodéionisation
- La thermocompression

Au vue du comparatif ci-dessous (cf. tableau 5), il apparaît très nettement que le rapport TCO, CAPEX, peut être un critère décisionnaire fort si l'on prend les producteurs de manière unitaire. Les consommations d'utilités, la place disponible et la qualité de votre eau potable sont aussi des critères déterminants. En effet, de fortes minéralités, la présence de silice, une variabilité importante sont autant de critères orientant naturellement vos choix.

3.3 Pour l'eau pour préparation injectable

"L'EPPI [...] s'obtient à partir d'eau conforme aux réglementations sur l'eau destinée à la consommation humaine [...] ou à partir d'eau purifiée. Elle est produite suivant des procédés soit de distillation [...] ou de purification équivalents à la distillation. L'osmose inverse simple ou double, couplée à d'autres techniques adéquates telles que l'électrodéionisation, l'ultrafiltration ou la nanofiltration répondent désormais aux exigences réglementaires. Un avis doit être adressé à l'autorité de surveillance du fabricant avant mise en œuvre. Pour l'ensemble des techniques, le bon suivi des opérations et la bonne maintenance du système sont essentiels. Afin d'assurer la bonne qualité de l'eau, sont exigés : la validation des procédures employées, la mesure en ligne de la conductivité et le suivi régulier du carbone organique total et de la contamination microbienne. Les premières eaux obtenues au démarrage du système sont rejetées."

Source: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/08/WC500211657

Depuis avril 2017, la pharmacopée européenne autorise d'autres technologies que la distillation. Voici donc une formidable opportunité d'élargir le champ des possibles et les technologies envisageables pour la production d'eau pour préparation injectable sont donc :

→

	Prix d'achat unitaire	Eau glacée	Vapeur	Quantité d'eau	Electricité	Encombrement	Adaptabilité à mon eau potable		
Technologie Membranaire	Bi-Osmose	(-)	Non	Non	75% (*)	(+)	(-)	Peu adaptable	Eau purifiée selon la Ph. Eu.
	Osmose / Electrodéionisation	(-)	Non	Non	73% (*)	(+)	(-)	Adaptable	
Distillation	Multi- effet film tombant	(+)	(++)	(++)	90 à 95% (*)	(-)	(++)	Peu adaptable	Eau pour préparation injectable
	Multi-Effet circulation naturelle	(++)	(++)	(+++)	95 à 97% (*)	(-)	(++)	Peu adaptable	
	Thermocompression	(+++)	(-)	(-)	85 à 90% (*)	(+++)	(++)	Peu adaptable	

Tableau 5 : Système de productions à disposition

- La simple ou double osmose couplée à l'électrodéionisation associée à de l'ultrafiltration
- Les 3 types de distillateurs.

Si la question des différences de qualité d'eau produite est à exclure (chaque système étant capable de fournir une qualité équivalente), il est bien plus intéressant de s'attacher dans un premier temps à l'intérêt que peut apporter une production dite à froid. Viendra bien assez vite ensuite le comparatif ci-dessus (cf. tableau 5), exprimant les différences de coûts/consommation...

Mesurer l'intérêt d'une production à froid, passe également par une check list :

- **Développement durable** : à quel point la consommation de ressources est importante pour vous ?
- Vos utilisateurs consomment-ils de l'eau chaude ou froide ?
- **Coûts des utilités** : quelle est la part du coût des utilités dans le coût de production totale ?
- **Autorisation et exigences réglementaires** : comment vais-je déclarer cela aux autorités et avec quelles ressources ?

Si vos utilisateurs consomment principalement de l'eau chaude, que le coût de vos utilités sont marginaux, et que votre amortissement permet l'achat de système plus onéreux, il sera privilégié les systèmes de distillation car ils sont éprouvés dans vos usines, vos techniciens sont plus formés et cela n'enclencherait pas de qualification différente. A l'inverse, si la pertinence de produire à froid devait apparaître, voici les grandeurs d'une étude interne à avoir en tête.

Conditions de l'étude :

- Amortissement : 10 ans ; 300 jours de fonctionnement/an ; 20 heures de fonctionnement/jour ; Eau de rejet 2 €/m³ ; Energie :

0,2 €/kwh ; Vapeur industrielle : 8 barg 175C: 35 €/t ; Eau glacée : 3 €/m³ ; Eau d'alimentation : eau potable (RO-RO-EDI) 1,50 €/m³, Eau purifiée (Distillation) 5,70 €/m³

- Pour une production de 3,6 m³/h : l'économie totale réalisée en passant d'un distillateur à une solution membranaire est de l'ordre de -65% €/m³ d'EPPI.
- Pour une production de 10 m³/h : l'économie totale réalisée en passant d'un distillateur à une solution membranaire est de l'ordre de -54% €/m³ d'EPPI.

Le choix entre ces quatre technologies est donc bien à pondérer par les informations recueillies en début de projet et détaillées dans le paragraphe 2.2.

Conclusion

Nous avons vu, à la lecture de ces quelques pages, à quel point l'étude du contexte qui est propre à chacun, impacte l'ensemble des décisions qui seront prises afin d'obtenir la solution la plus adaptée.

Apparaît alors l'ampleur de la tâche et le sérieux nécessaire à la caractérisation de données d'apparence simple mais relativement complexes à compiler comme le coût réel de votre eau et de vos utilités.

Sources

- EMA QA on production of water for injections by non-distillation method... Ph-Eur 0169_draft_EN
- Source : www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/08/WC500211657.pdf

Bibliographie

[1] Par exemple, aux Etats-Unis, la FDA, l'EPA ou les Etats n'ont pas les mêmes critères et recommandations pour l'eau potable, ou pour les eaux du robinet ou embouteillées.

[2] United states pharmacopoeia
[3] Pharmacopée européenne
[4] Japanese pharmacopoeia
[5] Chinese pharmacopoeia

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

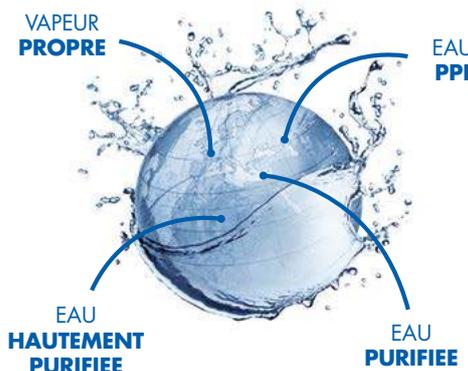
Mise en service, qualification et formation sur site

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



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.

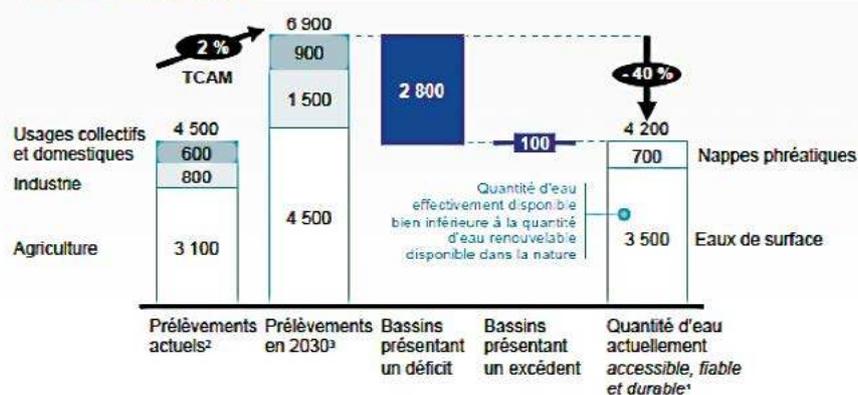


Une nouvelle stratégie de gestion de l'eau en industrie pharmaceutique.

Par Jean-Emmanuel GILBERT & Stéphane GILBERT - AQUASSAY
jem.gilbert@aquassay.com

Dans un contexte où la relation à l'eau va fortement évoluer sous les contraintes environnementales, réglementaires et économiques, la nouvelle stratégie d'efficacité hydrique, ciblant prioritairement l'action sur les causes, plutôt que le traitement des conséquences, permet l'amélioration de la performance industrielle et environnementale des usages de l'eau : moins consommer, mieux produire et moins rejeter. Cet article présente les principaux concepts et quelques cas d'application de cette stratégie.

Milliards de m³ par an, 154 bassins / régions



1 Basé sur des analyses de l'IFPRI portant sur la production agricole en 2010

2 Basé sur les prévisions de PIB, de population et de production agricole de l'IFPRI et sur l'hypothèse d'une absence de gains de productivité hydrique entre 2005 et 2030

3 Quantité d'eau disponible pouvant être fournie 80 % du temps, en se basant sur les taux d'hydrologie passés et les investissements en infrastructure programmés jusqu'en 2010 ; hors besoins environnementaux

SOURCE : Water 2030 Global Water Supply and Demand model ; production agricole basée sur l'hypothèse de référence de l'étude IMPACT-WATER de l'IFPRI

Figure 1. Déficit mondial en eau : écart entre la quantité d'eau accessible et les prélèvements en 2030, en l'absence de gain d'efficacité

1. Contexte et enjeux

1.1 Une inévitable transition hydrique

Les usages de l'eau ont été développés dans un contexte où l'eau était perçue comme inépuisable, inaltérable et quasiment gratuite, ce qui n'est évidemment pas le cas. Bien au contraire, l'utilisation de l'eau va être de plus en plus contrainte et coûteuse, à cause des changements et aléas climatiques, de l'augmentation de la population et de l'urbanisation ou encore de la pollution généralisée. Ceci engendre, au niveau mondial, une transition hydrique, comme il y a une transition énergétique.

Selon le rapport MacKinsey⁽¹⁾, à l'horizon 2030, sans modification de nos usages de l'eau, l'eau

disponible ne pourra couvrir que 60% des besoins.

Surmonter cet enjeu représente un effort considérable, d'autant plus qu'il s'agit d'une valeur globale : à un niveau local (géographique et/ou saisonnier) la différence à combler sera encore plus importante. Par ailleurs, si le déficit prévu atteint 40% en 2030, cela signifie qu'il a en fait déjà commencé.

Cette inévitable transition n'affectera pas seulement les zones aujourd'hui connues pour leur sécheresse mais bel et bien l'ensemble des pays. A titre d'exemple, le rapport du sénat "Eau, urgence déclarée", paru en mai 2016⁽²⁾ montre bien les enjeux pour la France.

Notre relation à l'eau va donc devoir évoluer pour prendre en compte cette nouvelle réalité.

→

1.2 Le coût réel de l'eau en industrie : coûts directs et indirects (figure 2)

Concernant l'industrie, un autre facteur va contribuer à faire évoluer cette relation : son coût. Aujourd'hui, l'eau est à tort considérée comme peu coûteuse, car elle n'est généralement perçue qu'au travers de ses coûts directs "visibles", c'est-à-dire ses coûts en tant que matière (ex. : €/m³ consommé ; taxes et redevances associées aux volumes et qualité des rejets).

Cette vision est très partielle.

En tant que fluide thermique et utilités (pour transporter, laver, rincer, dissoudre, etc.), ou encore en tant que solvant et ingrédient, l'eau irrigue en fait quasiment toutes les opérations industrielles et le calcul de son coût global doit aussi prendre en compte tous les investissements (installations, réseaux, capteurs, pompes, etc.) et coûts de fonctionnement (énergie, réactifs, maintenance, analyses, masse salariale,...) nécessaires aux usages de l'eau, pour l'alimentation en eaux standardisées des procédés de production de l'usine comme pour la gestion des eaux usées qu'ils produisent.

Le plus souvent, les données existent mais ne sont pas rapportées à l'eau (ex. : les consommations électriques d'une station d'épuration sont rapportées dans les dépenses d'énergies, alors qu'il s'agit de coût liés à l'eau). Or cela devrait être le cas : utiliser des procédés économes en eau et/ou "propres" réduit non seulement la facture de l'eau, mais aussi ces coûts directs. Le levier est bien l'eau.

À ces coûts directs doivent de plus être ajoutés les coûts indirects, c'est-à-dire non plus les coûts de l'eau, mais ceux dus à l'eau. Il peut s'agir, par exemple, de pertes de productivité (ex. : réduction ou arrêt de production liés à l'eau), de coûts de non qualité (ex. : non-conformité des produits finis due à une mauvaise maîtrise de la qualité des eaux ingrédients ou d'eaux de nettoyage), de baisses de performance (ex. : 1 mm de tarte peut induire une réduction de 82% de l'efficacité de la transmission de chaleur⁽³⁾ ou encore de réduction de durabilité des installations (ex. : un nouveau procédé induit des rejets plus acides, qui vont consommer les réseaux qui n'avaient pas été initialement conçus pour cela).

Les évaluations faites sur des cas concrets montrent que le coût direct "visible", (quelques €/m³) peut en être multiplié par 5 ou 10. Ce multiple va bien sûr dépendre

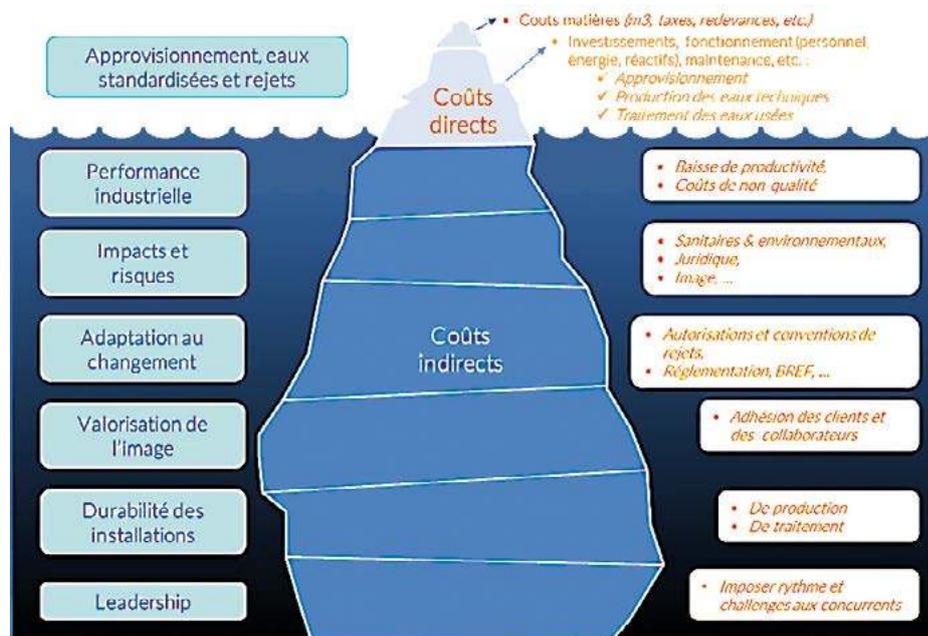


Figure 2. Présentation schématique des coûts directs et indirects à prendre en compte pour évaluer le coût global de l'eau d'un site industriel (© Aquassay)

du secteur industriel, de la taille de l'usine, de ses usages de l'eau, etc.

1.3 Particularité de l'industrie pharmaceutique

L'industrie pharmaceutique, comme tous les secteurs produisant des substances actives biologiques, présente une particularité notable : la qualité de ses rejets, du fait de la potentielle présence résiduelle d'actifs (issus de la production ou des activités de R&D), mais aussi de leurs sous-produits de dégradation.

Ces substances agissent sur le vivant à de très faibles concentrations, c'est leur but. De ce fait, les critères classiquement utilisés pour évaluer la qualité des rejets industriels ne sont en rien représentatifs des effets biologiques potentiels. La charge polluante vue par ces indicateurs (ex. : DCO) peut être quantitativement quasi nulle mais porter quand même une activité biologique très élevée, ou inversement.

Il est par ailleurs très difficile d'évaluer leurs potentiels effets toxiques sur les espèces et les écosystèmes, car ceux-ci sont aussi divers et variés que le sont les médicaments. Leurs impacts peuvent de plus apparaître à court, moyen mais aussi long termes (ex. : effets perturbateurs endocriniens, génotoxicité, etc.), ce qui complique encore cette évaluation. Pour ne rien arranger, même si les effets biologiques de certaines substances isolées sont connus, ceux du mélange final restent difficiles à prévoir et nécessitent une évaluation en tant que telle.

En dehors des effets de toxicité, d'autres effets

indésirables peuvent être induits comme par exemple l'apparition d'antibiorésistances, générée par des pressions constantes en antibiotiques⁽⁴⁾.

La qualité des rejets pharmaceutiques représente donc un enjeu complexe, mais pourtant majeur car potentiellement porteur de risques conséquents⁽⁵⁾.

2. Une nouvelle stratégie de gestion de l'eau

2.1 Situation actuelle

L'actuelle stratégie de gestion de l'eau est principalement basée sur le traitement de l'eau : d'une part la production d'eaux standardisées (osmosées, déminéralisées, glacées, etc.) à partir d'eaux brutes en amont du process et d'autre part la collecte et le traitement des eaux usées en aval.

Dans la situation où l'eau devient moins disponible et plus coûteuse, cette stratégie peut s'avérer inadaptée car elle se contente de répondre aux besoins, sans se soucier de la pertinence et l'efficacité des usages de l'eau. Autrement dit, elle agit sur les conséquences, en ne se souciant que très peu des causes. Dans le cas des eaux usées, cela conduit notamment à un empilement de procédés, dans le but de répondre par un nouveau traitement à chaque nouvelle contrainte réglementaire ou un nouveau risque identifié.

Par ailleurs, la gestion des eaux usées consiste aujourd'hui à collecter, mélanger puis traiter l'ensemble des effluents d'un site, ce qui relève au départ d'une bonne intention :

→

éviter que tout polluant ne sorte du site sans avoir été traité.

Ceci peut cependant être contreproductif, car ce faisant, des effluents parfois très différents sont mélangés : des eaux claires avec des phases aqueuses chargées en solvant, en détergents ou en matières actives, etc. Par comparaison, il ne viendrait plus à l'idée de personne de mélanger des déchets différents, car cela rend quasiment impossible leur traitement ou leur valorisation dans des filières sélectives. C'est pourtant ce que l'on fait avec l'eau, ce qui conduit à un surdimensionnement des installations de traitement et rend impossible des stratégies dédiées.

2.2 Une nouvelle stratégie d'efficacité hydrique

L'objectif de l'efficacité hydrique est d'améliorer l'ensemble des facettes de la gestion de l'eau, c'est-à-dire : réduire les consommations d'eau, l'utiliser plus efficacement et réduire les rejets (en volume, charge polluante et toxicité).

C'est une démarche d'intelligence économique qui vise d'une part à réduire les coûts (directs et indirects), les impacts et les risques liés à l'eau et d'autre part à améliorer la productivité d'un site industriel.

Cette stratégie consiste à agir prioritairement sur les causes racines, c'est-à-dire les usages de l'eau, pour réduire les besoins de consommations et les eaux usées (en quantité et/ou qualité) et n'avoir à produire ou à traiter que ce qui n'aura pu être évité. La base de cette stratégie n'est donc plus le traitement de l'eau, mais l'information.

Le premier objectif technique est de connaître et suivre précisément les consommations et rejets de chaque usage de l'eau. Ceci peut se faire, durant des campagnes ciblées ou de manière pérenne, par l'installation de points de mesure quantitative et qualitative (débitmétrie, physico-chimie : pH, conductivité, température, etc.) ainsi que par des prélèvements sur lesquels seront analysés,

en laboratoire ou par des kits de mesure rapide, les paramètres pour lesquels il n'existe pas de capteurs. Les données collectées seront alors confrontées aux événements (opérations industrielles et incidents) ayant eu lieu durant la période d'observation afin d'attribuer à chacun d'entre eux sa signature en terme de consommation et de rejet.

Le deuxième objectif technique est d'utiliser la cartographie dynamique des flux et usages de l'eau ainsi produite pour identifier et quantifier les points d'amélioration et de risques, puis préconiser des solutions organisationnelles et/ou techniques. De nombreuses actions à la source sont envisageables et dépendront du contexte : modification de conditions opératoires, substitution, réutilisation, recyclage, tri sélectif, etc.

Au-delà des simples plans d'améliorations, cette nouvelle manière de suivre les flux et usages de l'eau rend possible de nouvelles stratégies de gestion de l'eau radicalement différentes.

3. Exemples d'applications

Les cas présentés ci-après sont tirés de cas concrets, anonymisés et simplifiés. En dehors de l'objectif technique présenté, ces études ont été l'occasion de mettre en évidence d'autres potentiels d'amélioration ou des risques, non présentés.

3.1 Réduction à la source de polluants par modification de conditions opératoires

Contexte : industrie chimie fine

Problème : non-conformité systématique en phénol, alors que l'usine n'en utilise pas et n'est pas censée en produire.

Etude : 1/ Analyse des données existantes (débit, physico-chimie...), entretiens avec le personnel (production, maintenance, environnement...), visites techniques.

2/ Cartographie des flux et usages de l'eau en 7 points durant 3 semaines (mesure en continu : débitmétriques et physico-chimiques + "échantillothèque" pour

analyses en laboratoire : phénol, DCO, ...)

Conclusion : 80% du phénol provient de la dégradation d'un intermédiaire de réaction, produit en début de semaine et consommé sur 5 jours.

Action de correction à la source : diminution de la cinétique de dégradation par modification de la durée et de la température de stockage de cette substance intermédiaire.

Résultat : réduction de 40% du flux de phénols et retour en conformité complète, sans investissement, ni traitement.

Autres actions correctives complémentaires menées : réduction de 56% du flux d'azote par substitution des produits chimiques de nettoyage et retour en conformité pour le paramètre « couleur » par tri sélectif des rejets.

3.2 Réduction à la source de toxicité par tri sélectif

Contexte : industrie pharmaceutique

Problème : important potentiel toxique des effluents, mais absence de connaissance de son origine précise.

Etude : 1/ Analyse des données existantes (débit, physico-chimie...), entretiens avec le personnel (production, maintenance, environnement...), visites techniques.

2/ cartographie des flux et usages de l'eau en 5 points durant 1 semaine (mesure en continu : débitmétriques et physico-chimiques + "échantillothèque" pour analyses en laboratoire : toxicité)

Conclusion : la majeure partie de la toxicité provient des opérations de lavage.

Etude complémentaire : étude des opérations de nettoyage et suivi précis de l'épuisement de la charge de toxicité à chaque étape (pré-lavage, lavage 1, lavage 2, rinçage).

Conclusion : contrairement à ce qui était supposé à partir des mesures de conductivité (standard métier), les phases les plus toxiques sont en fait observées au début de la phase de lavage 1, et non pas dans les effluents du pré-lavage.

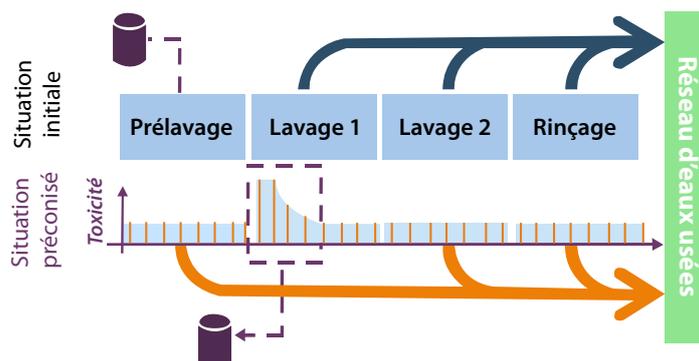


Figure 3. Présentation schématique de la solution mise en place : tri sélectif des phases portant majoritairement la charge de toxicité

Actions correctives : tri sélectif des phases concernées et stockage avant évacuation par dépotage.

Résultat : forte réduction de la toxicité des effluents sans investir dans du traitement (et réduction des risques de manière générale).

3.3 Optimisation de procédé de traitement de l'eau

Contexte : industrie agroalimentaire

Problème : limite de fonctionnement des installations de traitement de l'eau induisant un risque de réduction de la production.

Etude : suivi fonctionnel complet des installations (12 paramètres, fréquence d'acquisition à la minute durant 2 semaines) et corrélation du déroulement des régénérations des filtres avec les données mesurées.

Conclusion : la programmation du pilotage de l'automate ne prend pas suffisamment en compte les inerties du système dans les phases de régénération et de nettoyage.

Actions correctives : reprogrammation de l'automate selon les données mesurées.

Résultat : réduction de 60% de la quantité d'eau utilisée par lavage de filtre et réduction du temps de régénération de 7 à 2 jours : nouvelle capacité de production sans investissement.

4. Perspectives

4.1 Une stratégie de tri sélectif généralisé

Compte tenu des particularités de l'industrie pharmaceutique, et notamment la difficulté à évaluer correctement la qualité de ses rejets et les risques potentiellement associés, il paraît plus efficace, d'un point de vue environnemental, technique et économique, de mettre en place une stratégie poussée de tri sélectif des eaux usées, le plus en amont possible (idéalement en sortie des opérations industrielles concernées), afin d'orienter les phases les plus problématiques vers des filières dédiées (ex. : évacuation en tant que déchet liquide, avec ou sans concentration préalable sur site).

Ceci contribuera fortement à réduire drastiquement les risques associés aux rejets, mais aussi la nature, le dimensionnement et donc les coûts (investissement, fonctionnement et taxes) de traitement des eaux du site.

4.2 Usine connectée et calculs en temps réel

La mise en place d'un système de collecte et d'exploitation avancée de flux de données, en masse et en temps réel permet de réaliser une cartographie dynamique pour identifier les points d'amélioration et de risque. Maintenir ce système de manière pérenne (usine connectée) permet d'une part de réaliser en temps réel un suivi fonctionnel et des analyses de performances dans le cadre d'une amélioration continue. Mais cela permet aussi d'autre part d'accumuler de la donnée dans le temps pour constituer des historiques longs qui seront alors disponibles et consultables à volonté pour répondre à chaque nouvelle question ou encore identifier les signaux précoces de dérives ou de dysfonctionnement, débouchant ainsi par exemple sur de la maintenance prédictive : "les données stockées aujourd'hui sont la matière première de la performance de demain".

De plus, il est maintenant possible d'exploiter en temps réel des modèles de procédés ou de systèmes, pour générer des fonctions de prédiction ou de prescription. Ces modèles peuvent être de nature descriptive (basés sur les lois physiques, chimiques ou biologiques) et/ou statistique (basés sur l'analyse des historiques longs).

De telles solutions complètes, couvrant les besoins de collecte, formatage, transmission, centralisation et exploitation avancée de flux de données en temps réel et en masse sont maintenant accessibles simplement, adaptables aux besoins de chaque site et utilisables par des non spécialiste⁽⁶⁾.

Conclusion

Contraintes physiques et environnementales, coût de l'eau, risques liés à la qualité des rejets,... : il y a un fort intérêt industriel à comprendre, repenser et améliorer ses usages de l'eau, tant pour résoudre les problèmes d'aujourd'hui que pour préparer efficacement demain.

L'expérience sur le terrain montre qu'une nouvelle stratégie basée sur un diagnostic permanent des flux et usages de l'eau, permettant des actions à la source (prévenir plutôt que guérir) peut être particulièrement performante, économiquement et environnementalement.

Dans le cas de l'industrie pharmaceutique, l'encadrement nécessairement strict de l'activité peut limiter les possibilités d'actions à la source. Faciliter l'évolution des autorisations de mise sur le marché ou les dossiers de validation des procédés dans le cas de l'amélioration de la performance des usages de l'eau serait une piste à creuser (dans la mesure où ces évolutions n'impactent bien sûr en aucun cas le procédé de fabrication mais par exemple uniquement les opérations de nettoyage).

Mais ce qui freine réellement le déploiement de cette stratégie est tout simplement le nécessaire renversement de vision du cycle de l'eau d'un site industriel et l'évolution des pratiques.

Or, quel que soit le domaine concerné, le changement reste la chose la plus difficile à faire pour l'être humain.

Sources

[1] <http://www.mckinsey.com/business-functions/sustainability-and-resource-productivity/our-insights/charting-our-water-future>

[2] <https://www.senat.fr/notice-rapport/2015/r15-616-notice.html>

[3] <https://www.batirama.com/article/14813-vendre-une-chaudiere-ne-suffit-pas.html>

[4] cf C DAGOT

[5] exemple : "Adverse effects in wild fish living downstream from pharmaceutical manufacture discharges" Environment International, Volume 37, Issue 8, November 2011, Pages 1342-1348

[6] www.edatamotic.com et <http://aquassay.com/ewe-cest-quoi/>

Les boucles d'eau purifiée et la qualification. Focus sur la QP

Par Lionel RAUNER - ACM PHARMA

Le guide des Bonnes Pratiques de Fabrication¹ (BPF) traduit les exigences des instances réglementaires pour la production de médicaments.

Ce guide doit être respecté par les industriels du secteur pharmaceutique pour mettre en place des mesures efficaces sur l'ensemble de leurs processus.

Ces actions doivent répondre le mieux possible aux attentes des inspecteurs afin d'éviter d'avoir des écarts critiques lors des inspections, elles concernent aussi bien le personnel, les locaux, les process de fabrication, les équipements de production que les utilités.

Dans cette dernière catégorie, nous avons les boucles d'eau purifiée.

Lors de leur installation et afin de pouvoir être utilisées en routine, ces boucles doivent respecter la ligne directrice n°15 traitant de la qualification et du maintien de leur état validé.

La théorie

Cette ligne directrice des BPF précise qu'il est nécessaire lors de la mise en place d'un nouvel équipement ou d'une nouvelle installation de respecter cinq étapes. Un plan directeur de qualification / validation détaille ces étapes pour permettre une planification et un suivi efficace.

Le cahier des charges de l'utilisateur (CCU)

Les BPF établissent que les spécifications concernant les utilités doivent être définies dans un CCU et/ou une description fonctionnelle. La ligne directrice demande aussi que les éléments essentiels relatifs à la qualité soient intégrés à ce stade, et tout risque associé aux BPF doit être réduit à un niveau acceptable. Le CCU est donc le point de référence tout au long du cycle de validation.

La qualification de conception

Les BPF déclarent que la qualification de la conception (QC) est l'élément suivant dans le processus de qualification des équipements, des installations, des utilités ou des systèmes où la conformité de la conception avec les BPF doit être démontrée et documentée. Les exigences formulées dans les cahiers des charges de l'utilisateur doivent être vérifiées pendant la qualification de la conception.

La qualification d'installation (QI)

Les BPF définissent que la QI doit comporter au moins les éléments suivants :

1. Vérification de l'installation correcte des composants, de l'instrumentation, des équipements, des canalisations et des utilités par rapport aux schémas techniques et aux spécifications.
2. Vérification de la conformité de l'installation par rapport aux critères prédéfinis.
3. Collecte et regroupement des instructions de fonctionnement, de mise en œuvre, et des exigences de maintenance du fournisseur.
4. Étalonnage des instruments.
5. Vérification des matériaux de construction.

La qualification opérationnelle (QO)

Les BPF demandent à ce que la QO comporte au moins les éléments suivants :

1. Tests développés à partir des connaissances des procédés, des systèmes et des équipements pour garantir que le système fonctionne bien comme prévu.
2. Tests confirmant les limites supérieures et inférieures d'utilisation, et/ou les conditions définissant le pire cas ("worst case").

La qualification de performance (QP)

Les BPF attendent de la part des industriels que la QP doive comporter au moins les éléments suivants :

1. Tests utilisant les matériaux de production, des substituts qualifiés ou un produit de simulation présentant un comportement équivalent dans des conditions de fonctionnement normales avec les tailles de lots correspondant au pire cas. La fréquence d'échantillonnage utilisée pour confirmer le contrôle du procédé doit être justifiée.
2. Les tests doivent couvrir la gamme de fonctionnement du procédé visé, sauf s'il existe des preuves documentées issues des phases de développement qui confirment les gammes opérationnelles.

De la théorie à la pratique

L'industriel se trouve donc confronté à une ligne directrice contenant des exigences "théoriques" auxquelles il faut répondre par des actions pratiques. Et pour ce faire, il devra interpréter ce texte tout en tenant compte des contraintes de la vie réelle.

Le Cahier des Charges de l'Utilisateur (CCU) et la qualification de conception

Ces deux étapes sont essentielles afin de poser puis de vérifier les besoins industriels en termes :

- de techniques d'obtention de l'eau purifiée,
- des capacités de production,
- des points de prélèvements (points d'utilisation et de prélèvements). L'identification de ces points doit être réalisée par l'utilisation d'analyse de risques. (Outil favori du dernier guide des BPF – voir la partie III – ICH Q9),
- de la démarche qualité sont respectés.

Pour identifier les points techniques à prendre en considération, on peut se baser sur une fiche disponible sur le site de l'ANSM⁽²⁾. Cette fiche technique n°1 répertorie l'ensemble des points à prendre en compte pour des boucles d'eau purifiée lors de la demande d'ouverture d'établissement. La liste des points à vérifier est suffisamment précise pour avoir une idée claire des éléments à maîtriser. Ces deux étapes ne sont donc pas des plus difficiles à suivre puisque l'ANSM a mis à disposition une "check list".

Il faut toujours garder en mémoire que si les besoins utilisateurs sont bien définis à la base, les étapes de qualification seront d'autant plus faciles à élaborer, à mettre en place et à suivre.

La qualification d'installation

Cette étape reprend l'ensemble des éléments qui sont répertoriés dans le cahier des charges de l'utilisateur et de la qualification de conception lors de la mise en place de la boucle au sein de l'unité de production. Il faudra revoir les points détaillés dans les deux premiers documents et s'assurer que l'installation répond aux besoins de l'utilisateur et notamment le respect des matières utilisées.

La qualification opérationnelle

L'industriel lors de cette étape doit vérifier que le système de traitement d'eau et la boucle de distribution ont un fonctionnement conforme à l'attendu. Cela se traduit par des tests en grandeur nature et notamment sur la capacité de l'installation à fournir la quantité d'eau indispensable à la production des médicaments. La qualité de l'eau devra également être vérifiée aux différents points de prélèvements. Les pharmacopées (européenne, américaine et/ou japonaise) fournissent les critères d'acceptation à suivre.

La qualification de performance

Pour la qualification de performance, l'industriel doit imaginer un plan qui mettra l'installation sous surveillance sur une période de temps donnée. Les BPF ne précisent rien sur les tests à effectuer ni sur la durée de la surveillance. Une fois encore, il faudra chercher des informations ailleurs que dans le guide des BPF. Des recommandations sur les tests sont fournies dans le document "Qualification des systèmes de traitement et de distribution de l'eau à usage pharmaceutique"⁽³⁾ de la SFSTP⁽⁴⁾. Les tests décrits sont répartis en 3 phases (voir tableau 1) :

- Pour la **phase 1** considérée comme celle de "démarrage", les

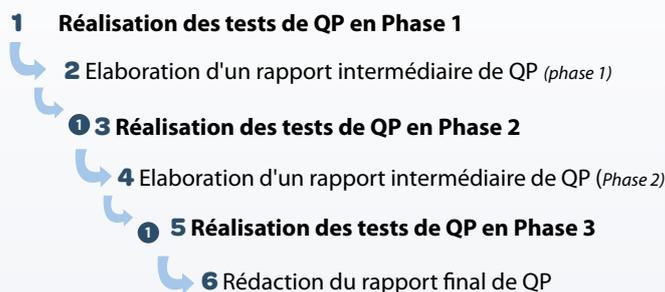
tests sont réalisés sur une période de 4 semaines. L'eau purifiée est prélevée tous les jours à tous les points d'utilisation. Cette eau n'est pas utilisée en production. L'eau potable n'est prélevée qu'une seule fois dans la semaine. (voir tableau 2)

- Pour la **phase 2** appelée phase de "surveillance rapprochée", les tests peuvent être identiques à ceux de la phase 1 c'est-à-dire 4 semaines. L'eau purifiée est prélevée tous les jours à tous les points d'utilisation. Les paramètres sont donc les mêmes que ceux de la première phase mise à part le fait que pendant cette seconde phase l'eau peut être utilisée en production. Comme pour la phase 1, l'eau potable n'est prélevée qu'une seule fois dans la semaine. (voir tableau 2)
- Pour la **phase 3** la durée est usuellement de un an. Cette période permet d'évaluer les fluctuations saisonnières. De manière pratique, les prélèvements des différents points d'utilisation répertoriés sont répartis dans la semaine pour que l'ensemble des points soient prélevés au moins une fois par semaine. Pendant cette phase l'eau distribuée peut être utilisée en production. Comme pour les deux premières phases, l'eau potable n'est prélevée qu'une seule fois dans la semaine (cf. tableau 3 et 4).

Tableau 1

Périmètre	Commentaires
Phase 1 : "Démarrage"	Il s'agit de la première phase de la qualification de performance de la boucle d'eau. Durant toute cette période, l'eau purifiée ne peut être utilisée lors de la fabrication d'un produit.
Phase 2 : "Surveillance rapprochée"	Il s'agit de la seconde phase de la qualification de performance de la boucle d'eau. Durant toute cette période, l'eau purifiée peut être utilisée lors de la fabrication d'un produit si les résultats des prélèvements de la phase 1 répondent aux critères d'acceptation. Comme le décrit le document "Qualification des systèmes de traitement et de distribution de l'eau à usage pharmaceutique" de SFSTP : "les prélèvements et les analyses sont identiques à la première période".
Phase 3 : "Fiabilité à long terme"	Il s'agit de la dernière phase de la qualification de performance de la boucle d'eau. Durant toute cette période, l'eau purifiée peut être utilisée lors de la fabrication d'un produit. Durant cette phase ou en fin de phase, on pourra : <ul style="list-style-type: none"> • Mettre en évidence des fluctuations de la qualité de l'eau • Définir des seuils d'alerte et seuil d'action • Définir des fréquences des nettoyages / désinfections • Établir un plan de contrôle et d'échantillonnage de routine • Établir le planning de maintenance préventive

L'enclenchement de ces trois phases peut être schématisé comme suit (1 sous réserve de résultats conformes lors des tests et approbation du rapport) :



Chaque phase se termine par un rapport de qualification de performance intermédiaire. Et afin de pouvoir déclarer le résultat de la qualification de performance conforme aux attentes, aucune anomalie critique ou bloquante ne doit être observée lors des tests des différentes phases de qualification de performance.

Le tableau 1 n'est qu'un exemple de planning qui peut être ajouté au plan directeur de validation/qualification pour bien établir les prélèvements pendant les phases 1 et 2 de la qualification de performance.

Les tableaux 3 et 4 sont des modèles utilisables pour le plan de prélèvement pour la phase 3.

Tableau 2

Phase 1 et 2 : Semaine 1, 2, 3 et 4										
Par semaine :	Jour 1		Jour 2		Jour 3		Jour 4		Jour 5	
N° Points	Micro-bio	Physico Chimie								
Point 1	<input type="checkbox"/>									
Point 2	<input type="checkbox"/>									
Point 3	<input type="checkbox"/>									
...	<input type="checkbox"/>									
Eau brute	<input type="checkbox"/>									

Légende : Test non prévu Test prévu

Tableau 3

Phase 3 : Mois 1 à 12									
Par mois :	Semaine 1		Semaine 2		Semaine 3		Semaine 4		
N° Points	Micro-bio	Physico Chimie							
Point 1	<input type="checkbox"/>								
Point 2	<input type="checkbox"/>								
Point 3	<input type="checkbox"/>								
...	<input type="checkbox"/>								
Eau brute	<input type="checkbox"/>								

Légende : Test non prévu Test prévu

Tableau 4

Phase 3 : Semaine type pour les mois 1 à 12										
Par semaine :	Jour 1		Jour 2		Jour 3		Jour 4		Jour 5	
N° Points	Micro-bio	Physico Chimie								
Point 1	<input type="checkbox"/>									
Point 2	<input type="checkbox"/>									
Point 3	<input type="checkbox"/>									
...	<input type="checkbox"/>									
Eau brute	<input type="checkbox"/>									

Légende : Test non prévu Test prévu

Le tableau 4 est un modèle d'une semaine type de phase 2. Les prélèvements sont réalisés par un roulement des différents points. Il est souhaitable également de planifier les points en fonction de leur positionnement géographique dans l'installation afin de garder une surveillance régulière de l'ensemble de la boucle. Ce modèle pourra être modifié en fonction des résultats obtenus en phase 1 et 2. La proposition de modification sera définie, si nécessaire, dans le rapport intermédiaire de la phase 2.

Les tests et les critères d'acceptation

Après avoir établi un plan de prélèvement, l'industriel doit définir les tests ainsi que leurs critères d'acceptation. Une fois encore, les BPF ne précisent pas les tests à effectuer ni les critères d'acceptation à prendre en compte. L'industriel doit se retourner vers d'autres sources d'informations.

L'eau brute

Tests microbiologiques et essais physico-chimiques et autres

Dans le cas de l'eau brute, la liste des tests et les critères proviennent de l'arrêté du 21 janvier 2010 modifiant l'arrêté du 11 janvier 2007⁽⁵⁾. L'eau potable qui alimente le système de traitement d'eau purifiée doit satisfaire les critères microbiologiques du tableau 5 et physico-chimique du tableau 6.

Tableau 5

Tests microbiologiques selon arrêté du 21 janvier 2010 pour eaux fournies par réseau de distribution (D1)		
Tests	Spécification	Commentaires
Bactéries coliformes	Absence	<1 UFC/ 100mL
Entérocoques intestinaux	Absence	<1 UFC/ 100mL
<i>Escherichia coli</i>	Absence	<1 UFC/ 100mL
Spoires d'anaérobies sulfite-réducteurs	Absence	<1 UFC/ 100mL
Dénombrement des microorganismes revivifiables à 22°C	-	Suivre les tendances
Dénombrement des microorganismes revivifiables à 36°C	-	Suivre les tendances

Tableau 6

Essais physico-chimiques et autres		
Essais	Spécification	Commentaires
Couleur	Couleur inférieure ou égale à 15 Mg/L (Pt)	-
Odeur	Voir commentaire	Acceptable pour les consommateurs et aucun changement anormal notamment pas d'odeur détectée pour un taux de dilution de 3 à 25°C
Saveur	Voir commentaire	Acceptable pour les consommateurs et aucun changement anormal notamment pas de saveur détectée pour un taux de dilution de 3 à 25°C
Chlore libre	Voir commentaire	Absence d'odeur ou de saveur désagréable et pas de changement anormal
Chlore total	Voir commentaire	Suivre les tendances
Ammonium (NH ₄)	0,1 mg/L	-
Nitrates (NO ₃)	50 mg/L	-
Conductivité	≥ 180 et ≤ 1000	μS/cm à 20°C
	ou ≥ 200 et ≤ 1100	μS/cm à 25°C
pH	≥ 6,5 et ≤ 9	-
Température	25°C	-
Turbidité	2 NFU	-
Fer total	200 μg/L	-
Aluminium total	200 μg/L	A l'exception des eaux ayant subi un traitement thermique pour la production d'eau chaude pour lesquelles la valeur de 500 μg/L (Al) ne doit pas être dépassée

L'eau purifiée en vrac

Tests microbiologiques et essais physico-chimiques et autres

L'eau purifiée distribuée doit satisfaire les critères décrits dans la monographie pour l'eau purifiée⁶. - 01/2009 :0008 "Eau purifiée en vrac" de la pharmacopée européenne 9ème édition. (voir tableau 7 et 8)

Tableau 7

Tests microbiologiques		
Tests	Spécification	Commentaires
Dénombrement des germes aérobies viables totaux	<100 UFC/mL (seuil d'intervention)	UFC : Unité Formant Colonie



Tableau 8

Essais physico-chimiques et autres		
Essais	Spécification	Commentaires
Couleur	Limpide/ incolore	-
Odeur	Inodore/ insipide	-
Carbone organique total	<0,5mg/L	-
pH	N/A	A titre informatif
Conductivité	<4,3 $\mu\text{S}/\text{cm}$ à 20° C <5,1 $\mu\text{S}/\text{cm}$ à 25° C	-
Nitrates	$\leq 0,2$ ppm	-
Métaux lourds	$\leq 0,1$ ppm	Si l'eau purifiée en vrac est conforme à l'essai de conductivité prescrit pour l'eau pour préparations injectables en vrac (à savoir conductivité <1.1 $\mu\text{S}/\text{cm}$ à 20° C), il n'est pas nécessaire d'effectuer l'essai des métaux lourds
Aluminium *	≤ 10 ppb	Uniquement si l'eau purifiée en vrac est destinée à la fabrication de solutions pour dialyse
Endotoxines bactériennes *	< 0,25UI/mL	Uniquement sur l'eau purifiée en vrac est destinée à la fabrication de solutions pour dialyse sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes

En conclusion

Lors de l'installation d'une boucle d'eau purifiée, l'industriel doit interpréter les contraintes réglementaires pharmaceutiques souvent très théoriques imposées par les BPF et jongler avec différentes sources d'informations afin de pouvoir élaborer un plan de validation/qualification.

Ce plan devra comporter les différentes phases que nous venons de voir plus haut :

- Les besoins utilisateur
- La qualification de conception
- La qualification d'installation
- La qualification de performance détaillée en trois phases

A la fin de la qualification, l'industriel devra comme le demandent les BPF être vigilant et s'assurer du maintien en l'état qualifié de son installation. Il pourra utiliser les différents outils existants dans un établissement pharmaceutique comme :

- La procédure de gestion des modifications qui permettra d'évaluer les changements effectués sur la boucle et de vérifier si cela modifie le statut "qualifié" de l'installation. Le guide des BPF préconise l'utilisation de l'analyse de risque. L'ICH Q9 (voir Partie III des BPF) est un outil parfait pour déterminer quels modèles d'analyse de risque, il est possible d'utiliser.
- Le suivi des maintenances et la procédure de gestion des anomalies qui avertira l'industriel des problèmes que peut rencontrer l'installation et de l'ensemble des actions correctives mises en place durant l'intégralité de son cycle de vie.
- Les revues périodiques qualité qui donneront une vision d'ensemble des process de fabrication et par conséquent aussi celui de la production et de la distribution d'eau purifiée. Elles donneront une garantie supplémentaire sur la maîtrise de l'installation sur la période étudiée.

Il est bon de rappeler que la microbiologie reste un élément essentiel pour s'assurer de la performance de la boucle. En effet, l'exploitation des résultats des 3 phases de la QP puis celle des résultats recueillis dans les revues périodiques en terme d'analyses de tendance par son aspect quantitatif (flore totale) et par son aspect qualitatif avec les identifications des germes contribueront également à garantir la robustesse du système et sa "résistance" à d'éventuelles contaminations voire à l'installation de biofilms.

Sources

(1) ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé : [http://ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain/(offset)/1)

(2) http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/1c21be5ed8ecea1f97b181dfcf4a298d.pdf

(3) STP Pharma pratiques : <http://www.sfstp.org/la-revue-stp-pharma-pratiques/>

(4) SFSTP - Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques : <http://www.sfstp.org/>

(5) Arrêté du 21 janvier 2010 modifiant l'arrêté du 11 janvier 2007 relatif au programme de prélèvements et d'analyses du contrôle sanitaire pour les eaux fournies par un réseau de distribution, pris en application des articles R. 1321-10, R. 1321-15 et R. 1321-16 du code de la santé publique

(6) Monographie de l'eau purifiée - 01/2009 :0008 "Eau purifiée en vrac" de la pharmacopée européenne 9ème édition

I love

J'aime mon système de purification d'eau pour laboratoire, il me laisse plus de temps pour mes recherches.



#passionforscience

arium® mini.

L'unique système possédant la technologie bagtank.

Profitez de l'équipement avec poche interne de stockage pour eau purifiée (confinement hautement sécurisé, sans biofilm), pour une consommation quotidienne allant jusqu'à 10 litres. Adieux aux cycles fastidieux de nettoyage du réservoir avec des produits chimiques dangereux. Alimentez-le avec de l'eau prétraitée ou connectez-le au robinet pour produire de l'eau de type 1.



Partagez votre #passionforscience sur www.passionforscience.com/fr

La mesure en continu dans l'eau à usage pharmaceutique (EUP).

Par Benjamin Gracia - SWAN
benjamin.gracia@swan-france.fr

Les analyses dans l'eau à usage pharmaceutique s'inscrivent dans un contexte réglementaire, dicté par les pharmacopées et les guides de Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF et GMP). Les fabricants d'instrumentation ont travaillé pour développer des analyseurs en ligne performants afin de suivre certains paramètres en continu. Ces instruments de mesure sont connus depuis de nombreuses années, ils ne sont pas toujours utilisés. Ainsi, l'Annexe 15 des Bonnes Pratiques et le PAT (Process Analytic Technologie) vont dans le sens préférentiel de l'analyse en continu des paramètres clés, puisqu'ils permettent un suivi 24h/24h et augmente la réactivité en cas de dérive. Ces mesures permettent de valider en continu la qualité de l'eau à usage pharmaceutique dans les boucles de distribution.



Nous verrons les paramètres clés dans les boucles d'eau à usage pharmaceutique, et nous terminerons, en guise de conclusion sur l'aspect de l'eau destinée à la consommation humaine (eau potable) qui entre dans l'usine, car l'industrie pharmaceutique doit connaître et maîtriser la qualité de celle-ci. C'est effectivement un facteur déterminant dans la qualité de l'eau à usage pharmaceutique, et des traitements à mettre en œuvre.

1. Les paramètres clés

La conductivité

Pour résumer, il s'agit d'un indicateur, non spécifique, de pollution minérale (les ions) qui se traduit par la capacité de l'eau à conduire un courant électrique.

Le Carbone Organique Total (le COT)

C'est l'indicateur, non spécifique, d'une pollution organique. Nous pouvons définir le COT comme une source de nutriment des bactéries qui pourraient se développer dans les boucles d'eau à usage pharmaceutique (biofilm). Il s'agit de la matière organique issue du "vivant". Parfois les contaminants proviennent de la décomposition de matériaux contenus dans les boucles de distribution d'eau à usage pharmaceutique. Effectivement le risque majeur est le développement de biofilm dans les boucles de distribution d'eau à usage pharmaceutique froide et surtout par rétro contamination. Certains points d'utilisation froids de boucles de distribution d'eau à usage pharmaceutique chaude peuvent être également contaminés.

L'ozone

Il s'agit d'un puissant oxydant utilisé pour la désinfection des boucles de distribution d'eau purifiée vrac froide, utilisée notamment pour la prévention de la contamination, et dans les cas extrêmes, pour détruire le biofilm.

2. Les principes de mesure

2.1 Principe de mesure de la conductivité

La mesure de conductivité est liée à la loi d'Ohm : $U = R \times I$, U étant la tension en volts, R la résistance en ohms et I le courant en ampères.

La conductivité C , exprimé en Siemens par centimètre est le résultat de l'équation suivante :

$C = k \times G$, où G est l'inverse de la résistance exprimé en Siemens, et k , une constante exprimée en cm^{-1} . Cette constante k est une valeur liée à la constitution de l'électrode de mesure : c'est le rapport entre la distance séparant les électrodes et leur surface : $k = \text{distance} \div \text{surface}$.

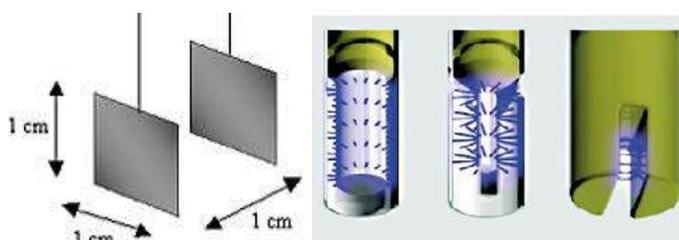


Figure 1 : schématique d'une électrode

Figure 2 : variation de la constante en fonction de l'architecture des électrodes. Les constantes faibles sont utilisées pour les basses mesures, où la précision est de mise

La conductivité d'une solution dépend de :

- sa concentration ionique
- la valence des ions
- la nature de la solution (acide, basique ou neutre)
- la température.

Ainsi, la conductivité, associée à la température traduit l'état de la minéralisation totale d'une eau. La courbe n'étant pas linéaire, il n'est pas suffisant d'introduire un coefficient de correction.

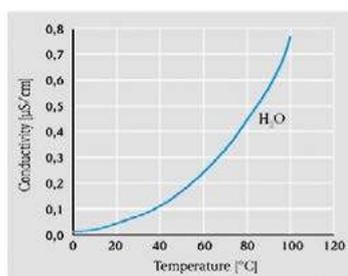


Figure 3 : conductivité de l'eau pure associée à la température

a) Application

Dans la pratique, pour la mesure en ligne, les fabricants ont développés des capteurs constitués le plus souvent de 2 électrodes en matériaux nobles (acier inoxydable 316, titane, platine...) selon le principe vu précédemment :

Une tension alternative est appliquée aux électrodes en contact avec la solution à analyser. La conductance permet de calculer la conductivité, la concentration ou la résistance spécifique de la solution.

Cette technique est très efficace pour la mesure de faible conductivité. Dans les applications pharmaceutiques, la constante de cellule doit être certifiée, à +/- 2%. La résolution de mesure doit au moins être de 0,1 µS/cm. Et la mesure est toujours faite sans compensation en température, les pharmaciens préférant parler en valeur brute.

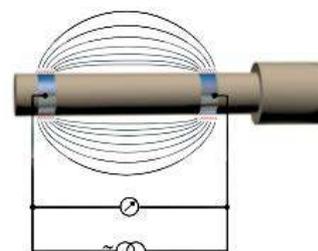


Figure 4 : schéma d'une sonde

b) Vérification

Le contrôle de la constante de cellule peut se faire soit directement en mesurant avec le capteur une solution de conductivité certifiée (un standard étalon) ou indirectement, en comparant les résultats de l'analyseur (avec sa cellule) avec les résultats obtenus avec un analyseur dont la constante est certifiée. On parle d'analyseur "étalon secondaire", lui-même rattaché à un étalon dit "maître".

Le chapitre 645 de l'USP définit un test en 3 étapes (non décrit dans le présent article) pour s'assurer que la conductivité de l'eau respecte bien les limites de qualités.

	CONDUCTIVITE
USP	1,3 µS/cm à 25 °C (EP et EPPI)
EP	4,3 µS/cm à 20 °C 1,1 µS/cm à 20 °C (EPPI)
JP	-

Figure 5 : les limites de conductivités dans l'eau à usage pharmaceutique

La méthode indirecte, dans la pratique, est très facile à mettre en œuvre car on pourra certifier une cellule sans démonter le capteur en place, et permet de contrôler toute la chaîne en une fois (transmetteur, sonde et câble). Il est possible en effet de vérifier le transmetteur et le câble seuls, en utilisant des résistances de tests certifiées.

Dans la pratique, lorsque les vérifications sont erronées, le seul moyen qu'ont les pharmaciens est de jouer sur la constante de cellule, ce qui est pourtant, un non-sens par rapport au mot constante. Il faudrait remplacer le capteur qui dérive dans la logique, ou le nettoyer, car la seule justification à cette dérive est l'encrassement, ou dans le pire des cas, une modification intrinsèque de la géométrie par dégradation de l'électrode elle-même.



Photo 1 : exemple sonde de conductivité débranchable



Photo 2 : exemple de résistances de test, certifiées



Photo 3 : exemple d'analyseur "Etalon secondaire"

c) Où mesure-t-on ?

Les points de mesure en ligne sont les entrées et sorties du système de production de l'eau à usage pharmaceutique, et bien entendu les départs et retours de boucles.

2.2 Principe de mesure du Carbone Organique Total (COT)

Le principe de mesure du **COT** dans l'eau à usage pharmaceutique est indirect (boucles de distribution). Le **COT** est déduit de la soustraction du carbone inorganique (**CIT**) au carbone total (**CT**):

$$\text{COT} = \text{CT} - \text{CIT}$$

Pour différencier ces espèces du carbone, il va falloir décomposer le **CT**, afin d'obtenir la part de **CIT**.

Aujourd'hui nous trouvons sur le marché principalement les méthodes suivantes pour la détermination du **COT**:

- Oxydation thermique avec détection infra rouge (NDIR) (NON-DISPERSIVE INFRA RED)
- Oxydation couplée chimique et par radiation (persulfates et UV) avec détection NDIR, ou détection par la conductivité
- Oxydation UV directe avec détection de la conductivité

Oxydation

Dans les procédés d'oxydation thermique, les composants organiques se décomposent à une température élevée. Ainsi les composants non dissous (matières solides ou d'abrasion) peuvent être également complètement décomposés en CO_2 .

Dans les applications avec des charges organiques élevées (par exemple des eaux usées municipales) c'est une méthode éprouvée.

Dans les procédés d'oxydation couplée, les composants sont décomposés par un oxydant puissant, tel le persulfate, et également par une radiation UV. Cela permet un plus large champ d'utilisation [moins de 1 ppb ($\mu\text{g/L}$) à plus de 100 ppm (mg/L). En revanche, cela nécessite des produits chimiques de haute pureté et d'un gaz de purge, qui sont des facteurs de coût non négligeable.

Dans les procédés d'oxydation par lampe ultra violette, seule la radiation de la lampe est utilisée pour décomposer la matière carbonée. Cela implique une gamme de mesure plus faible et un échantillon de faible conductivité. Cependant, pour des applications en eaux pure et ultra pure, cette technique est très fiable et la moins onéreuse.

Détection

La détection NDIR : Il s'agit d'un détecteur infrarouge qui mesure le CO_2 généré en déterminant la quantité de lumière infrarouge absorbée par le CO_2 à une distance connue.

La détection par sonde de conductivité : le CO_2 généré va impacter la conductivité en augmentant sa valeur. Le calcul se fait à l'aide de tables de conversion connues.

Dans l'industrie pharmaceutique, la réglementation est fixée par les pharmacopées :

- Pharmacopée américaine, COT : USP 643,
- Pharmacopée européenne, COT : EP 2.2.24,
- Pharmacopée japonaise, JP,

Le COT étant un nutriment des bactéries, il va de soi que l'eau à usage

pharmaceutique qui entre dans la composition des médicaments doit être exempte de COT, pour empêcher leur prolifération et le développement de biofilm.

	COT
USP	500 ppb (EP et EPPI)
EP	500 ppb
JP	300 ppb et 400 OFF-LINE

Figure 6 : les limites du COT dans l'eau à usage pharmaceutique

a) Application : Méthode UV/différentiel de conductivité pour le contrôle d'une boucle d'eau purifiée



Dans ce procédé, l'analyseur en ligne va aspirer l'échantillon de la boucle. Après la première mesure de la conductivité, l'échantillon entre dans un réacteur UV. A l'intérieur, le carbone organique présent dans l'eau à usage pharmaceutique est oxydé en CO_2 . Ce CO_2 à son tour augmente la conductivité mesurée. Cette conductivité est mesurée après un second capteur placé après le réacteur UV.

La différence entre la seconde et la première mesure de conductivité, il est possible de calculer le COT sur le principe suivant :

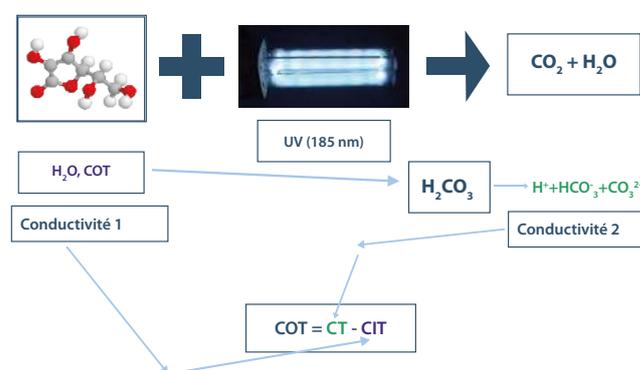


Figure 7 : explication de la mesure du COT par méthode UV

Cette méthode reconnue est la plus simple et la plus rapide. Le temps de réponse est inférieur à 2 minutes. La surveillance du processus est continue ce qui permet de mieux maîtriser sa boucle de distribution d'eau à usage pharmaceutique. Il est intéressant de choisir ce type d'équipement, car les coûts d'investissement, de fonctionnement et d'exploitation sont très intéressants.

Le domaine d'application de ce principe de fonctionnement est intéressant que pour les eaux pures et ultra pures dont la conductivité est inférieure à $2 \mu\text{S/cm}$ à 20°C . Ce principe de mesure est très adaptée à l'eau à usage pharmaceutique. La différence entre le CT et le CIT est conséquente. Le CIT n'est pas très élevé et essentiellement du CO_2 , ce qui permet d'avoir des résultats fiables sur la gamme 0 à 1000 ppb.

b) Vérification

Les monographies définissent également les critères pour l'étalonnage de la mesure. Cet article ne décrit pas toutes les modalités, pour la fabrication des solutions certifiées d'étalonnage et de validation de la mesure :

- le matériel doit être étalonné : à l'aide d'une solution étalon

→

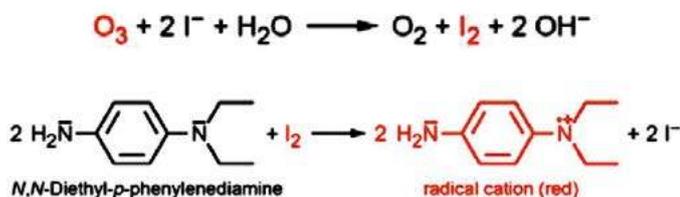
b) Vérification pour les méthodes ampérométriques

Le zéro est établi à l'air, (ainsi qu'un contrôle de la pression et de la température), utilisant le principe du rapport O₂/O₃ supposé constant. Ensuite, l'ozoneur est mis en marche forcée pour atteindre une valeur d'au moins 100 ppb, contrôlé avec une méthode de référence. La méthode de référence est la spectrophotométrie.

c) Principe/ méthode de mesure spectrophotométrique

Tous les précédents inconvénients sont gommés en utilisant directement l'analyseur en ligne par spectrophotométrie.

Cette méthode est la méthode de référence normalisée pour la mesure de l'ozone, à la DPD-IODURE, selon DIN-38408-3.



En présence d'ozone, un ajout de ces réactifs dans l'échantillon provoque une coloration qui est lue grâce au spectrophotomètre. Cette intensité de coloration est directement proportionnelle à la concentration en ozone.

Pas de coloration = 0 ozone et la précision est de 1 ppb.

L'inconvénient de cette méthode est qu'elle utilise des réactifs spécifiques, mais garanti une mesure d'ozone beaucoup plus fiable et surtout dans une garantie de la mesure d'absence, car il n'y a pas de dépolarisation.

d) Vérification pour les méthodes spectrophotométrique

La métrologie est beaucoup plus facile car il suffit de placer des étalons secondaires dans le photomètre pour calibrer la pleine échelle, un point en basse gamme et le zéro est réalisé avant chaque mesure.



Figure 12 : analyseur d'ozone par spectrophotométrie avec son principe de mesure

Cet instrument ne présente pas de perte de temps après une maintenance car les phénomènes de polarisations sont absents. La mesure est fiable dès la première mesure.

Il faut toutefois préciser un point essentiel pour la mesure d'ozone :

Echantillonnage de l'eau

1. l'eau doit être en mouvement
2. éviter les points de dégazage :
 - aspiration d'une pompe ou après une vanne
 - au niveau d'un coude ou d'un point bas
 - au sommet d'une canalisation horizontale
 - canalisation verticale

Il n'y a pas de réglementation sur les analyses d'ozone mais des recommandations :

- recommandation ISPE pour la désinfection (20ppb < O₃ < 200 ppb).
- recommandation SWAN (10 ppb < O₃ < 30 ppb).
- la mesure d'ozone en sortie générateur d'UV est comprise entre 0 ppb et 5 ppb.

e) Où mesure-ton ?

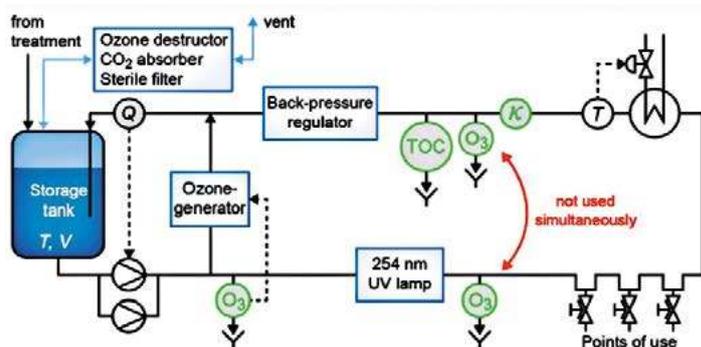


Figure 13 : les points d'analyse de l'ozone

Conclusion

Les mesures en continu de ces différents paramètres sont des atouts qualitatifs et économiques. Ces mesures garantissent en continu la qualité de l'eau à usage pharmaceutique et permet une plus grande réactivité.

Lorsque nous connaissons le coût associé des non-conformités, et du temps qu'il faut pour les traiter, il est incontestable que ces systèmes d'analyses en ligne sont aujourd'hui essentiels dans la conduite des installations.

Nous vous rappelons que l'eau potable (destinée à la consommation humaine) entrant sur le site est de la responsabilité du site. Nous pouvons déjà considérer que l'eau potable est une eau à usage pharmaceutique puisqu'elle alimente tout le site.

→

Le site doit faire réaliser des analyses régulières par des laboratoires agréés et doit contrôler quelques paramètres :

- Mesurer le chlore à l'entrée de l'usine est important pour savoir si le risque de contamination est maîtrisé en amont, mais aussi pour dimensionner les systèmes d'élimination de chlore en aval. Le chlore est à éliminer pour protéger les membranes d'osmose inverse et les systèmes d'électro-déionisation qui sont dégradés par le chlore résiduel.
- Installer un analyseur d'absence de chlore total avant les membranes est un atout économique, lorsque nous connaissons le coût des membranes d'osmose inverse et surtout les systèmes d'électro-déionisation.
- La turbidité (bien qu'elle ne soit pas l'indice réel de colmatage de l'eau) peut être un bon indicateur pour éviter un colmatage des membranes d'osmose inverse lors d'une dérive à la hausse de la turbidité.
- La conductivité est un indicateur de la charge ionique d'eau potable.
- La dureté peut être également à suivre en fonction du traitement de potabilisation. ■

Bibliographie

USP<643> "Total Organic Carbon", United States Pharmacopoeia 36-NF 31, U.S. Pharmacopeial Convention Inc., Rockville, Md. (2013).
USP<645> "Water Conductivity", United States Pharmacopoeia 36-NF 31, U.S. Pharmacopeial Convention Inc., Rockville, Md. (2013).
USP<1231> "Water for Pharmaceutical Purposes", United States Pharmacopoeia 36-NF 31, U.S. Pharmacopeial Convention Inc., Rockville, Md. (2013).
EP 2.2.38 "Conductivity", European Pharmacopoeia, vol. 7.0, Council of Europe, Strasbourg, France (2013).
EP 2.2.44 "Total Organic Carbon in Water for Pharmaceutical Use", European Pharmacopoeia, vol. 7.0, Council of Europe, Strasbourg, France (2013).
Guides ISPE (International Society for Pharmaceutical Engineering)
Annexe 15 du Guide Communautaire des Bonnes Pratiques

Glossaire

EPV : eau purifiée vrac

EPPIV : eau pour préparation injectable vrac

Candida auris, une espèce pathogène émergente "tueuse".

Par Dr. Arnaud CARLOTTI - EUROFINS IDmyk
arnaudcarlotti@eurofins.com

Le 24 juin 2016 le CDC (Center for Disease Control and Prevention) a publié une alerte exceptionnelle à l'intention des personnels de santé aux USA "leur demandant une vigilance particulière concernant les levures de l'espèce *Candida auris* chez les patients". L'espèce de levure *Candida auris* a été décrite en 2009, à partir d'une unique souche isolée chez une patiente (décharge de l'oreille externe d'où le nom "*auris*") dans un hôpital japonais (Sato et al., 2009).

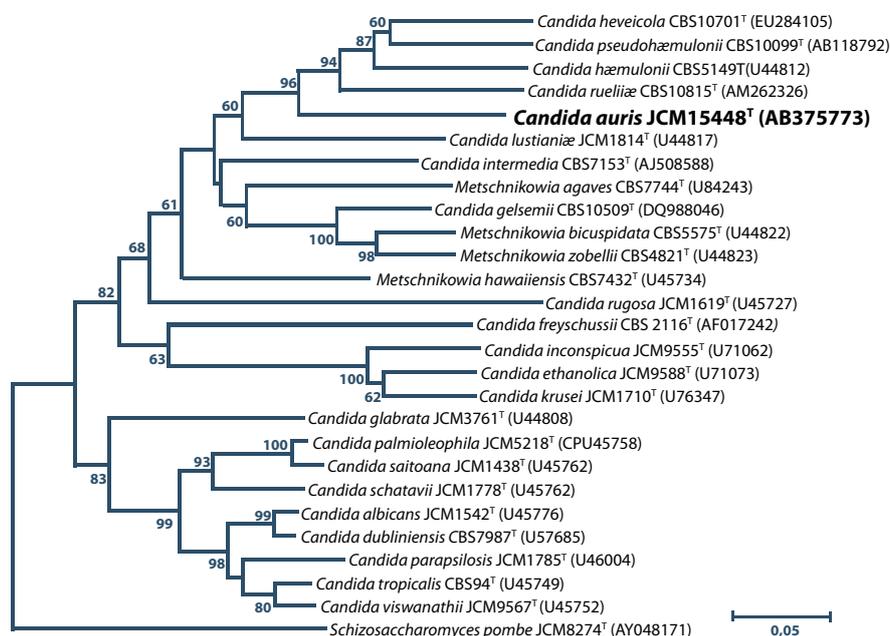


Figure 1 : arbre phylogénétique déduit par analyse neighbor-joining de la région D1-D2 des gènes codant l'ARNr 26S de *Candida auris* et espèces proches (Sato et al., 2009)

Les caractéristiques phénotypiques, chimiotaxonomiques et phylogénétiques (Fig1) suggéraient alors de manière évidente qu'il sagissait d'une nouvelle espèce affiliée au genre *Candida* (anamorphe) et donc à la classe des Ascomycète bien que la forme parfaite ne soit pas connue (téléomorphe).

En particulier, la séquence des gènes codant la région D1/D2 de l'ARNr 25S de la souche type de *Candida auris* était très significativement différente des séquences correspondantes pour les souches types des espèces alors décrites (85,7 % ; 83,0 % et 82,4 % d'homologie seulement avec *Candida haemulonii*, *Candida pseudohaemulonii* et *Candida ruelliae*, respectivement) (fig. 1). De même, la région ITS1/ITS2 de la souche type de *C. auris* montrait seulement 87,5 % ; 81,4 % ; et 81,3 % d'homologie avec la région correspondante des souches types de *C. haemulonii*, *C. pseudohaemulonii* et *C. heveicola*.

De plus cette espèce était caractérisée par son aptitude à croître à 42°C (mais pas à 45°C), et par sa résistance à différentes classes d'antifongiques (e.g. Azolés, 5-Flucytosine) et en présence de 50% de glucose et 10% de NaCl. Les cellules sont ovoïdes, (2-3 x 2-5 µm) (Fig2).

Epidémiologie

Depuis cette description initiale, un nombre croissant de cas d'infections graves des voies urinaires et respiratoires, voire systémiques, (mortelles dans 60-70% des cas) ont été rapportés dans la littérature au Japon, en Corée du Sud, en Inde, au Pakistan, en Afrique du Sud, au Koweït, au Venezuela et en Angleterre. Dans ce dernier cas une épidémie impliquant 40 patients dans une unité de soins intensifs, a persité malgré toutes les mesures de décontamination, l'isolement des patients, la fermeture du service, et autres mesures de contrôles accrus. Aux USA, plus de 70 cas ont

→

été répertoriés entre juin 2016 et mai 2017, suite à l'alerte du CDC. Ces cas concernaient des patients de tous âges, le plus souvent présentant les facteurs de risque bien connus favorisant les infections invasives à levures (candidémies).

Il a été démontré par séquençage complet des génomes des souches représentatives des différentes régions géographiques (hors US), que 4 grands groupes génétiques sévissaient dans le monde (Pakistan-Inde; Afrique du Sud; Venezuela et Japon). Cependant dans une même zone géographique la majorité des isolats avaient une origine clonale (même souche) (Lockart et al. 2017).

Facteurs de pathogénicité

Outre la capacité des levures de cette espèce à croître à 42°C, la multi-résistance (à au moins deux antifongiques ou plus) a été observée pour pratiquement la moitié des isolats. Un faible pourcentage d'isolats était résistant aux trois classes d'antifongiques (Azolés, Polyènes et Echinocandines). Bien que les données moléculaires indiquent que le caractère de résistance aux antifongiques aurait émergé récemment et simultanément sur 3 continents, les épisodes épidémiques impliquant un même clone suggèrent une capacité de propagation et d'infection très différente de celles des levures pathogènes opportunistes classiques (*Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida lusitanae*, *Candida guilliermondii*, *Candida parapsilosis*, etc.).

De plus, la persistance dans les environnements hospitaliers des souches de cette espèce, en particulier sur les surfaces en dépit des mesures de décontamination (désinfectant) a été démontrée. **La contamination entre patients, sans contact, est également une évidence.**

Diagnostic

Il s'est avéré que l'identification à l'espèce était erronée avec les moyens conventionnels (galeries API, test biochimiques). *Candida auris* devrait être suspecté lorsque ses systèmes biochimiques ont généré une identification à *Candida haemulonii* (confusion fréquente). De même les identifications à *Rhodotorula*

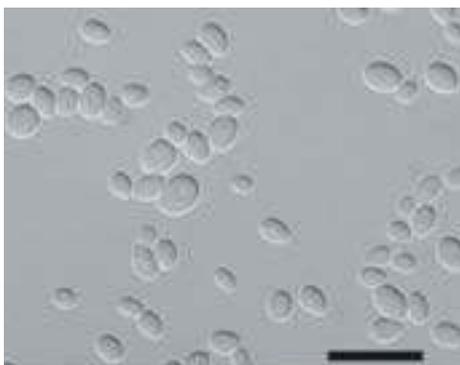


Figure 2 : *Candida auris* JCM 15448. Echelle 10µm

glutinis (avec colonie non-rose), à *Candida sake* (API 20C), à *Candida catenulata* (BD Phoenix); *C. catenulata*, *C. famata*, *C. guilliermondii*, ou *C. lusitanae* (Microscan) sont sujettes à caution. Ceci pourrait avoir contribué à la non-détection de cette espèce par le passé.

Comment pouvons-nous alors identifier cette espèce ?

Récemment le système VITEK 2 YST (software 8.01) a été mis à jour et permet d'identifier *Candida auris*.

L'espèce n'était généralement pas présente dans les bases de données de spectre de masse pour les systèmes d'identification MALDI-TOF. Cependant, les systèmes Bruker et VitekMS permettent d'utiliser les bases de données "recherche" dans lesquelles l'espèce aura été implémentée, pour l'identifier fiablement par rapport aux autres espèces de *Candida* notamment.

Les méthodes d'identification par séquençage comparatif de la région D1/D2 ou de la région ITS permettent une identification absolument fiable de l'espèce. Nous avons dans nos bases de données (Eurofins IDmyk) les séquences de référence de souches représentatives de cette espèce (souche type et autres) et nous sommes en mesure d'identifier cette espèce très efficacement. Le CDC préconise l'utilisation du séquençage comparatif pour l'identification des levures résistantes aux antifongiques et/ou identifiées de manière "ambiguës" aux espèces pré-citées selon les méthodes biochimiques ou protéomiques en absence de spectre de référence dans les bases de données.

Habitat

L'habitat naturel n'est pas connu.

Moyens de lutte

Le CDC recommande d'utiliser les désinfectants fongicides mais également, des désinfectants sporicides dont ceux éprouvés pour *Clostridium difficile* pour les surfaces en milieu hospitalier et dans les laboratoires.

Conclusion

L'émergence de cette espèce de levure *Candida auris* à l'échelle planétaire succède une importante angoisse, comme avant elle *Cryptococcus neoformans*, *Cryptococcus gattii*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, etc.

Cependant ces dernières ne cumulaient pas autant de facteurs favorables à une dissémination épidémique, ce qui a provoqué l'alerte exceptionnelle du CDC.

Elle souligne notre vulnérabilité aux infections fongiques et les limites de notre arsenal thérapeutique. Elle met en évidence également le besoin d'identifier précisément les micro-organismes en général et les levures en particulier. Bien que les levures soient rarement un problème au niveau des industries pharmaceutiques (fréquence, occurrence, non thermotolérance, etc.) nous en identifions régulièrement de différentes origines par séquençage comparatif.

Nous sommes parés et particulièrement vigilant quant à une possible identification de la levure "tueuse". ■

Rendez-vous aux Journées Microbiologie A3P, les 20 & 21 mars à Tours. Voir page 12&13

Bibliographie

- Sato, K., et al. "Candida auris sp. nov. a novel ascomycetous yeast isolated from the external ear canal of an inpatient in a Japanese hospital". *Microbiol. Immunol.* 2009; 53: 41-44
- Lockhart, S., et al. " Simultaneous emergence of multi-drug-resistant *Candida auris* on 3 continents confirmed by whole-genome sequencing and epidemiological analyses". *Clin. infect. Dis.* 2017; 64:134-139
- Clancy, C. J. and Nguyen M. H. "Emergence of *Candida auris* : an international call to arms". *Clin. infect. Dis.* 2017; 64:141-143
- CDC. **Clinical alert to US Healthcare facilities.** "Global emergence of invasive infections caused by the multidrug-resistant yeast *Candida auris*". June 2016. <https://www.cdc.gov/fungal/diseases/candidiasis/candida-auris-alert.html>
- CDC. **Candida auris** "Interim recommendations for healthcare facilities and laboratories". <https://www.cdc.gov/fungal/diseases/candidiasis/recommendations.html>

Cleaning and disinfection program part of the lifecycle approach: a risk based rather arbitrarily imposed approach.

By Walid EL AZAB - STERIS

Walid_ElAzab@steris.com

Cleaning and microbial contamination control are critical focus areas in the (bio) pharmaceutical and medical device industries. Robust cleaning and disinfection programs are required to prevent adulteration, cross-contamination, and microbial contamination of products. Consequently, the selection and number of disinfecting agents used, the frequency of application, and the rotation of (one or more) disinfectants along with a sporicidal agent should be scientifically justified by a formal microbial risk analysis (MRA). The MRA and the chosen cleaning and disinfection program should be supported by periodic review of relevant environmental monitoring (EM) data, and regular auditing of the cleaning and disinfection programs.

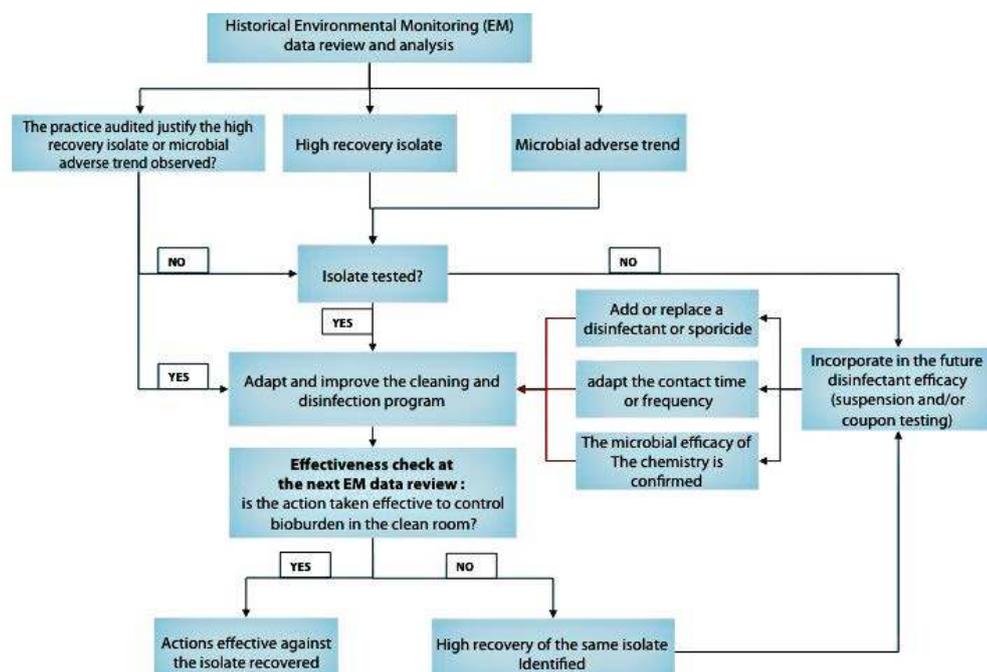


Figure 1 : Confirm effectiveness of the cleaning and disinfection program through fact and data ^(14, 16, 19, 20)

Inadequate cleaning and disinfection programs cause significant risk to patient safety, financial loss to the company and product recalls⁽¹⁻⁵⁾. Recurring microbial contamination generally results from inadequate cleaning and disinfection procedures associated with an ineffective root-cause investigation. Control of microbiological contamination and root-cause investigation (see CFR211.113 a and b, and CFR211.192) are amongst the top 10 most observed deficiencies by the FDA since 2012⁽⁶⁾. The situation in Europe is not any different based on recent UK MHRA (Medicines Healthcare products Regulation Agency) deficiencies observed, and the noncompliance reports handed out by European Inspectors⁽⁷⁻⁹⁾.

The objective of the article is first to present the different regulatory requirements and guidance

regarding disinfectant rotation. Secondly, the article seeks to answer the question "Is the rotation of more than one disinfectant along with a sporicidal agent mandatory for cGMP compliance?". To be able to fully answer the question, the process of establishing the number of disinfectants (one or more) will be discussed. Finally, the article reaffirms the importance of periodically reviewing microbial data and auditing practices to confirm the effectiveness of the cleaning and disinfection program including the disinfectant rotation and frequency choice.

1. Regulatory Requirements and Guidance on Disinfectant Rotation

The regulatory recommendations regarding rotation of disinfectants are the following:

1.1. Japan (JP) Guidance on the Manufacture of Sterile Pharmaceutical Products by Aseptic Processing (2006):

- a. "The program should contain procedures for screening and classifying bacterial isolates in each manufacturing environment."
- b. "Cleaning agents and disinfectants should be validated for their appropriateness and reliability in removing contaminants prior to use. Cleaning and disinfection efficacy should be assessed and confirmed based on type and count of microorganisms characterized by periodic environmental monitoring"
- c. "If selected disinfectants might have inferior efficacy against microorganisms isolated from the environment, the efficacy should be reevaluated and the replacement with or alternate use of different disinfectants should be considered and implemented, as appropriate"
- d. "If environmental monitoring data indicate or suggest the presence of spore-forming bacteria or fungi, suitable sporicides or fungicides should be selected for disinfection."

1.2 United States Food and Drug Administration (US FDA) guidance on aseptic manufacturing (2004):

- a. "... Routinely used disinfectants should be effective against the normal microbial vegetative flora recovered from the facility..."
- b. "...Therefore, a sound disinfectant program also includes a sporicidal agent, used according to a written schedule and when environmental data suggest the presence of sporeforming organisms."
- c. "... If indicated, microorganisms associated with adverse trends can be investigated as to their sensitivity to the disinfectants employed in the cleanroom in which the organisms were isolated."

1.3 Brazil National Health Surveillance Agency (ANVISA) resolution - RDC n.17 (2010):

- a. "Article 315. The sanitation of clean areas is particularly important in the manufacture of sterile products.
§1 These areas should be cleaned and sanitized frequently, according to a specific program approved by Quality Assurance.

§2 The areas should be monitored regularly to detect the emergence of resistant microorganisms."

1.4 European Medicines Agency (EMA) EudraLex Annex 1 (2008):

- a. "61. The sanitation of clean areas is particularly important. They should be cleaned thoroughly in accordance with a written programme. Where disinfectants are used, more than one type should be employed. Monitoring should be undertaken regularly in order to detect the development of resistant strains."

The Pharmaceutical Inspection Convention Pharmaceutical Inspection Co-Operation (PIC/S) – PE 009-13 Annexes (2017) requirements regarding disinfectant rotation are similar to the EudraLex Annex 1 (2008).

Note that based on these excerpts, the reader might be confused about the rotation definition. Is it one disinfectant alternated with the use of a second disinfectant? Or, is it one or more than one disinfectant with a sporicidal agent? Several articles defining rotation have already been published⁽¹⁰⁻¹³⁾. Different nongovernmental organizations have published recommendations on cleaning and disinfection programs design and disinfectant rotation⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. The rotation definition should be adequately defined in the cleaning and disinfection procedures.

General chapter from the pharmacopeias or technical documents from nongovernmental organization are not mandatory requirements. However, this information might include some recommendations that should help firms to meet cGMPs:

1. United States Pharmacopeia (USP) <1072>:

- a. "The rotation of an effective disinfectant with a sporicide is encouraged. It is prudent to augment the daily use of a bactericidal disinfectant with weekly (or monthly) use of a sporicidal agent."
- b. "Other disinfection rotation schemes may be supported on the basis of a review of the historical environmental monitoring data."
- c. "...the most frequently isolated microorganisms from an environmental monitoring program

may be periodically subjected to use-dilution testing with the agents used in the disinfection program to confirm their susceptibility, as there are real differences among different species in resistance to the lethal effects of different sanitizers."

2. Parenteral Drug Association (PDA) Technical Report (TR) 70:

- a. "Today, most firms use a system whereby a disinfectant is rotated with a sporicide to more effectively reduce the bioburden levels."
- b. "All rotation systems should be evaluated via the use of area classification, environmental monitoring data, and/or risk assessment."

The regulatory guidelines agree on the idea that a routine disinfectant must be active against vegetative microbial flora recovered from the facility or isolates. The effectiveness of the disinfectants and the sporicides must be demonstrated through a disinfectant validation (laboratory testing such as suspension and coupon testing and in-situ testing) and confirmed through environmental monitoring and data trending over time. Finally, the EM program should be designed to detect most frequent isolate microorganisms and worst-case microorganisms (e.g. spores or fungi) or "resistant" strains/microorganisms. The terminology used by the USP "most frequent isolate" is considered as more accurate for (bio)pharmaceutical and medical device firms than the term "resistant microorganism." It is expected that where EM data shows the presence of spore-forming organisms, that sporicidal agent will be used. Note that this last statement is not specified in the EU GMP Annex 1 revised in 2008, but the author believes it should be stated in the future Annex 1 revision to align with the other regulatory recommendations.

Finally, the regulatory guidelines are not aligned regarding the number of disinfectants required in conjunction with a sporicidal agent (disinfectant rotation). However, the USA FDA, JP and ANVISA guidelines expect the manufacturer to justify the number of disinfectants and the rotation based on EM data review. However, the EU GMP requires the use of at least more than one type of disinfectant, where a disinfectant is used⁽¹⁵⁾.

→

²²⁾ In addition, the draft Annex 1 available for public consultation propose that when "More than one type of disinfecting agent should be employed, and should include the periodic use of a sporicidal agent." Isn't this paradoxical with the quality risk management principle promoted in the different recent EU guidelines revisions? The cleaning and disinfection program should be considered as part of the EM program lifecycle approach. Consequently, the number of disinfectants used along with a sporicidal agent should be justified by a formal MRA, periodic EM data review and periodic auditing of the cleaning and disinfection procedures rather than being arbitrarily imposed.

2. Lifecycle Approach to Confirm the Disinfectant Rotation Programs

Disinfectant use is unlikely to lead to microbial resistance development⁽¹³⁾. Sutton concludes that "the probable scenario for selection of a development of resistant variant would require exposure of an extremely large number of cells (in excess of 1,000,000 CFU) to a low level of the toxic chemical."⁽¹³⁾ Such circumstances should not arise in a typical clean-room. Also, Sutton states that "selection of mutants that are resistant to in-use levels of disinfectants has not been shown to happen in cleanroom settings. Literature reports of resistance to in-use levels are restricted to descriptions of survival of specific microorganisms in contaminated solutions".

Therefore, the dilution, the filtration, and the storage must be performed effectively to avoid microbial contamination of the disinfectant solution. Finally, the open container stability (use shelf life), the bioburden or the sterility (if used in grade A/B or ISO5) should be monitored during a predefined period of use to confirm the absence of microbial contamination⁽¹⁵⁾. To date, there have been no conclusive data showing resistance by microorganisms to these chemicals⁽¹⁴⁾.

The idea behind disinfectant rotation is to cover the largest microbial spectrum. The disinfectant rotation frequency should be based on the historical EM data trending over time and the disinfectants' efficacy profile. Based on this, the sole routine use of a sporicide with proven microbial efficacy against facility flora can be implemented without rotation^(14,16). However, since a

sporicidal agent has an inherent corrosive nature, it is typically not recommended for daily use⁽¹⁷⁾. Therefore, if one broad-spectrum disinfectant along with a periodic use of a sporicidal agent covers the largest microbial spectrum and is effective to control microbial contamination, adding another broad-spectrum disinfectant may not add value. The rotation of two disinfectants with the same microbial efficacy profile is baseless practice. Rotation of two disinfectants should only occur with two different types of chemistries, or similar chemistries with two distinct microbial efficacy profiles, due to other aspects of the formulations. The complementary microbial actions should ensure that the alert level is not reached.

An effective disinfectant rotation program should take into consideration the following steps^(14, 17, 21):

1. Routine disinfectants should be used daily for cleaning and disinfection of non-product contact equipment to effectively kill vegetative microorganisms and remove soils, while minimizing the risk to personnel and cleanroom surfaces. The use of a detergent (for the cleaning step) should be defined based on the soil level of clean-rooms surfaces, the composition and effectiveness of the disinfectants, e.g., a surfactant in the composition will help to clean and disinfect.
2. A sporicidal agent should be used periodically to achieve kill of sporeforming bacteria (e.g., *Bacillus* species). The frequency of use should be based on the MRA results, area classifications and historical EM data. Note that the frequency of use of a sporicidal agent might be higher inside a restricted access barrier or isolator (ISO 5 or grade A area) than in a lowest grade classification. This situation is justified based on the area classification, microbial specification and the cleanness of the non-product contact surfaces inside an ISO 5 or grade A/B area. As a consequence, it justifies a reduction in the use of routine disinfectants.
3. Disinfectant and sporicidal agent residue should be periodically rinsed using 70% Isopropanol (IPA) or Water For Injection (WFI). The rinse frequency should be set based on a visual inspection and tactile observations of the surfaces in the cleanroom. There are certainly some cases where residues become such an issue that a cleaner is needed (e.g.,

sticky, tacky, or slippery floors or doors) and then the cleaner residue is rinsed using purified water or WFI. Note that the periodic rinse could be integrated into the cleaning step when a detergent is used prior disinfection.

The number of disinfectants, their rotation, and program frequency should be justified based on the microbial risk assessment results, disinfectant and sporicide microbial efficacy profiles, area classification, and review of the historical EM data. However, for a new or entirely revamped facility, the justification should be based on the MRA results, disinfectants and sporicides microbial efficacy profiles and the classification area.

The environmental control program, including EM program, cleaning and disinfection program, qualification and periodic re-testing of the disinfectants should be looked at as a lifecycle approach (feedback loop). As a matter of fact, the historical EM data review, Figure 1, is one of the triggers to adapt or improve the cleaning and disinfection program and confirm that the disinfectant and sporicide microbial efficacy profile and spectrum is adequate.

Finally, periodic historical EM data review and analysis must be performed to:

- Confirm the absence of the increase in excursions from the previous historical EM data analysis.
- Identify the specific re-occurrence of trend or adverse events (e.g., the recurring deviation with the same microorganism or recurring excursion on the same sampling position).
- Identify specific worst-case microorganism.
- Categorize the source of isolate and contamination factors.
- Confirm the absence of a high occurrence of microorganisms of concern or microorganisms considered as objectionable or those under official scrutiny, e.g., *Burkholderia cepacia*⁽¹⁸⁾.

Based on Figure 1 (page 41), conclusion and actions cannot be drawn based only on historical EM data review and analysis. The conclusion and actions could only be confirmed if supported by an audit of the cleaning and disinfection procedure. The goal of the audit is to demonstrate that the

→

personnel and the microbial contamination control practices are compliant with the defined procedures. Moreover, the audit aims to confirm the absence of improper practices in the manufacturing area, e.g., ineffective chemistry is applied (e.g., use of alcohol against spore-forming microorganism), suboptimal concentrations, errors in dilution, wet contact times not in line with the disinfectant qualification data report or presence of visible residue (e.g., dust) affecting the efficacy of the disinfectant.

Finally, based on the historical EM data analysis and the audit results, the team can confirm if the cleaning and disinfection program should be adapted or improved, if a disinfectant or sporicide should be replaced or added or if the contact time or frequency should be reviewed. The approach mentioned above corresponds more to a life-cycle risk-based approach rather than arbitrary approach.

Conclusion

Depending on the regulatory guidelines, it is expected that at

least one disinfectant be used to control routine vegetative microbial flora. Also, a periodic use of a sporicidal agent is justified if the historical environmental monitoring data confirms the presence of spore former microorganisms.

Today, most (bio)pharmaceutical firms use a program where a disinfectant is used routinely, such as daily, and is complemented by the use of a sporicide to more efficiently reduce the bioburden levels⁽¹⁴⁾. Finally, the use of a disinfectant with a sporicide is considered superior or is encouraged over the rotation of multiple disinfectants^(14, 16).

Effective risk management principles must be integrated into the product lifecycle to minimize microbial contamination and ensure the safety, quality, and efficacy of the product. Consequently, the

manufacturer should incorporate the environmental monitoring program including the cleaning and disinfection program into the risk management strategy used and the product lifecycle to confirm product and the patient safety. Therefore, the goal of cleaning and disinfection program should be beyond elementary regulatory compliance.

The disinfectant rotation and rotation frequency must be based on the results of the microbial risk assessment, the chemical agent microbial efficacy profile, periodic audit and the historical environmental monitoring data.

Finally, compliance will be reached if the cleaning and disinfection program is capable of controlling the bioburden level in the clean rooms to acceptable levels.

References

- [1] Macher, J. *Business Case for Quality. Pharmaceutical Quality Systems (ICH Q10) Conference.* (2011)
- [2] Sutton, S and L Jimenez, A *Review of Reported Recalls Involving Microbiological Control 2004-2011 with Emphasis on FDA Considerations of "Objectionable Organisms"*, *American Pharmaceutical Review*, 15, 42-57, (2012).
- [3] Hayes, R.J. *Cost of Quality (CoQ) – An Analysis of the Cost of Maintaining a State of Compliance.* (2014) *Int. Pharm. Ind.* 6(1), 74-76.
- [4] Cundell, T. *Mold Monitoring and Control in Pharmaceutical Manufacturing Areas.* (2016) *Am. Pharm. Rev.*, 19(5).
- [5] \$18.2 million in settlement over mold at manufacturing facility, access on Jul 1, 2017 at: <http://www.modernhealthcare.com/article/20170112/NEWS/170119945>
- [6] United States Food and Drug Administration (US FDA), *Summary of Inspectional Observations by Fiscal Year*, access on May 25, 2017 at: <https://www.fda.gov/ICECI/Inspections/ucm250720.htm>
- [7] Medicines & Healthcare products Regulatory, *MHRA GMP Inspection Deficiency Data Trend 2015*, access on May 25, 2017 at: [https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/582841/MHRA_GMP_Inspection](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/582841/MHRA_GMP_Inspection_Deficiency_Data_Trending_2015.pdf)

Deficiency_Data_Trend_2016.pdf

- [9] *EudraGMDP Non-compliance Report observed by the European Inspectors from February 2015 to May 2017*, access on Jul 1, 2017 at: <http://eudragmdp.ema.europa.eu/inspections/gmpc/searchGMPNonCompliance.do>
- [10] Smith, J. "Rotational Cleaning-Is It Necessary?" *Cleanroom Technology* (January 2014)
- [11] Martinez, JE "The Rotation of Disinfectant Principle True or False?" *Pharmaceutical Technology* (2009)
- [12] Sutton, S. "Disinfectant Rotation in a Cleaning=Disinfection Program for Clean Rooms and Controlled Environments" *CRC Press Taylor Francis* (2007) edited by Gurusamy Manivannan
- [13] Sutton, S. "Disinfectant Rotation a Microbiologists View" *Cleanrooms, 2005*, access on May 25, 2017 at: <https://www.cemag.us/article/2005/07/disinfectant-rotation-microbiologists-view>
- [14] *PDA Technical Report Number 70: Fundamentals of Cleaning and Disinfection Programs for Aseptic Manufacturing Facilities* (2015)
- [15] *European Commission, Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use - Annex 1, Manufacture of Sterile Medicinal Products*
- [16] *United States Pharmacopeia 38 (USP) <1072> – Disinfectants and Antiseptics. The United States Pharmacopeia Convention/National Formulary, Rockville, MD.*
- [17] Sartain K.E., *Disinfectants rotation*, access on Jul 1, 2017

at: <https://www.cemag.us/article/2005/03/disinfectant-rotation>

- [18] *FDA advises drug manufacturers that Burkholderia cepacia complex poses a contamination risk in non-sterile, water-based drug products*, access on May 25, 2017 at: https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm559508.htm?source=govdelivery&utm_medium=email&utm_source=govdelivery
- [19] *United States Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Guidance for Industry Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing — Current Good Manufacturing Practice*, 2004.
- [20] *Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical Devices from Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan, Guidance on the Manufacture of Sterile Pharmaceutical Products by Aseptic Processing*, 2006.
- [21] *Rogers M. and Polarine J., Rinsing Strategy*, access on August 25, 2017 at: <http://www.ivtnetwork.com/article/jim-polarine-and-marc-rogers-rinsing-strategy>
- [22] *Sandle T., a guide to cleaning and disinfecting cleanrooms*, 3rd edition, the *CDC Handbook*, 2012, p.173-180.

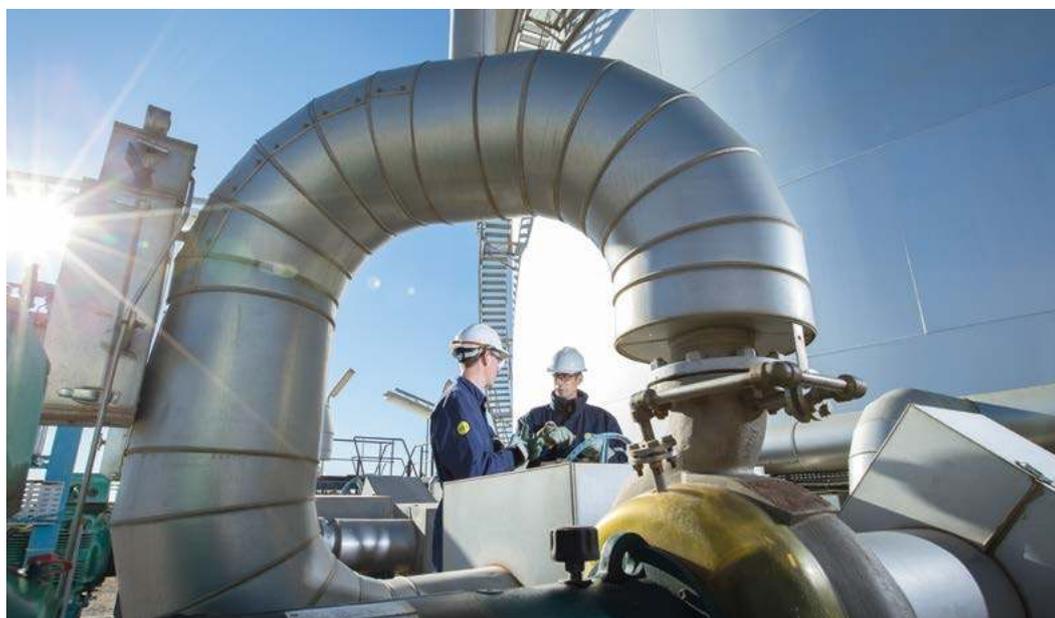
Eaux pharmaceutiques : les dessous de la maintenance des installations.

Par Samah RINGA - SUEZ
samah.ringa@suez.com

L'eau est une des matières premières les plus utilisées en industrie pharmaceutique.

Elle est employée essentiellement en tant qu'entrant pharmaceutique dans la production des médicaments, ou des principes actifs destinés à l'industrie pharmaceutique. Elle est, également utilisée en nettoyage des équipements notamment dans les opérations de rinçage final des éléments critiques en contact avec le produit fini.

Il est donc essentiel que les installations qui délivrent cette eau soient fiables, de manière à ce que la qualité réponde aux critères d'acceptation définis dans les différentes pharmacopées et qu'elle soit constante dans le temps.



Ces installations sont généralement composées de trois sous-ensembles :

- **la production** : composée essentiellement d'un prétraitement et d'un producteur faisant appel à des techniques membranaires ou thermiques ;
- **le stockage** : dans une cuve qui constitue une réserve d'eau et qui garantit la disponibilité de l'eau à chaque instant en fonction des besoins ;
- **la boucle de distribution** : qui assure l'acheminement de l'eau aux points d'utilisation répartis sur l'ensemble du site : atelier de production, laveries, laboratoire de contrôle etc. La boucle doit être munie d'un système de maintien de la qualité de l'eau notamment sur le plan microbiologique. Ceci afin d'éviter tout risque de contamination microbienne.

Compte tenu des enjeux réglementaires et économiques, l'industriel a besoin d'une fiabilité toujours plus importante. Ainsi, la maintenance est devenue une activité de plus en plus stratégique. Elle a pour objectif de garantir :

- la disponibilité permanente de l'eau aussi bien en qualité qu'en débit ;
- la rentabilité des investissements, en augmentant la durée de vie des équipements ;
- l'optimisation des coûts d'exploitation OPEX (Operational Expenditure) en matière de consommation d'eau et d'énergie ainsi que les consommables.

Afin d'éviter tout risque de panne ou de défaillance sur ces systèmes, un suivi rigoureux est requis.

....>

Le premier niveau de surveillance se traduit par des rondes quotidiennes réalisées par un agent d'exploitation formé.

Le but étant de :

- réaliser les relevés des paramètres pertinents qui ne sont pas remontés automatiquement ;
- remplacer les consommables si nécessaire ;
- analyser les dérives de paramètres ;
- analyser les valeurs du monitoring en ligne ;
- enclencher les interventions de maintenance curative si nécessaire.

En fonction du nombre de capteurs et analyseurs en ligne ainsi que du degré d'automatisation des installations, les rondes d'exploitation quotidiennes peuvent être plus ou moins soutenues. En revanche, elles ne peuvent être totalement remplacées car la présence sur le terrain est essentielle. Bon nombre de paramètres et d'analyses ne pouvant être intégralement visualisés et analysés sur un poste de supervision.

Des documents de ronde adaptés à chaque installation doivent être mis en place. Ces documents préciseront les points à vérifier sur chacun des équipements concernés tout en mentionnant quand cela est utile les valeurs guides à respecter pour faciliter l'analyse des documents.

Lors de la prise en charge d'une installation en exploitation et maintenance, un soin tout particulier est apporté à la **phase de démarrage**. Dans ce cadre, il est recommandé de réaliser un audit complet. Il permet d'identifier les points de vigilance et les risques de défaillance. Il permet également de déceler d'éventuels risques HSE liés à cette activité. Ceci dans le but de mettre en place les actions correctives nécessaires au plus vite.

Dans la continuité de l'exploitation au quotidien, intervient la maintenance préventive.

La politique de la maintenance est définie au préalable. Elle nécessite la réalisation d'une **étude de criticité**. Ceci permet d'identifier les éléments critiques d'une installation et les situations à risque.

De cette étude découle un plan de maintenance préventive. Il est destiné à anticiper les défaillances et maîtriser le risque de panne. Ce programme doit s'inscrire dans une démarche d'amélioration permanente de la disponibilité et de la sûreté des équipements, et vise à optimiser le fonctionnement des installations.

Afin de centraliser tous les évènements et de mieux les analyser et les anticiper, il est de plus en plus courant d'avoir recours à un logiciel de GMAO (Gestion de Maintenance Assistée par Ordinateur).

La GMAO interface avec différentes fonctionnalités. Le schéma suivant en représente les principales.

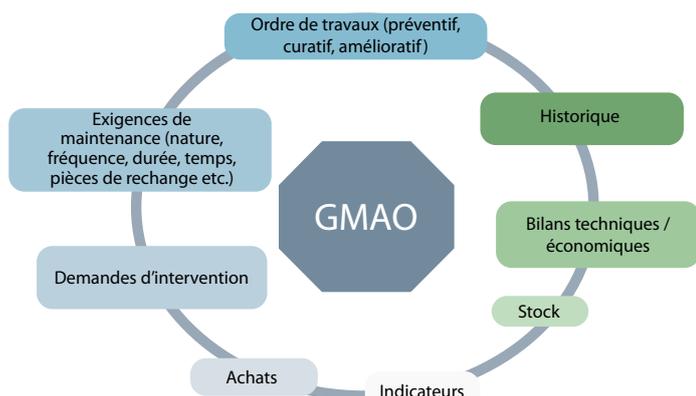


Figure 1 : les principales fonctionnalités de la GMAO

La maintenance préventive est déployée suivant un **planning prévisionnel**, plans et gammes de maintenance. Pour atteindre sa pleine efficacité, elle s'emploie à :

- recenser les caractéristiques techniques de tous les équipements ;
- définir les opérations de maintenance, leur nature, leur fréquence et leur durée ;
- disposer d'outils de planification et de contrôle ;
- constituer et gérer un stock de pièces de rechange et de pièces critiques ;
- évaluer statistiquement la fiabilité et le coût de maintenance de chaque équipement ;
- publier des indicateurs pour en apprécier l'efficacité.

Un **suivi métrologique** rigoureux accompagne cette démarche. Le plan d'étalonnage est défini en fonction de la criticité du capteur, du risque de dérive et de son impact sur la qualité de l'eau (exemple : le capteur intervenant dans une boucle de régulation). Certains capteurs de monitoring sont également jugés comme critiques.

Le logigramme suivant résume les étapes nécessaires à une bonne conduite des installations.

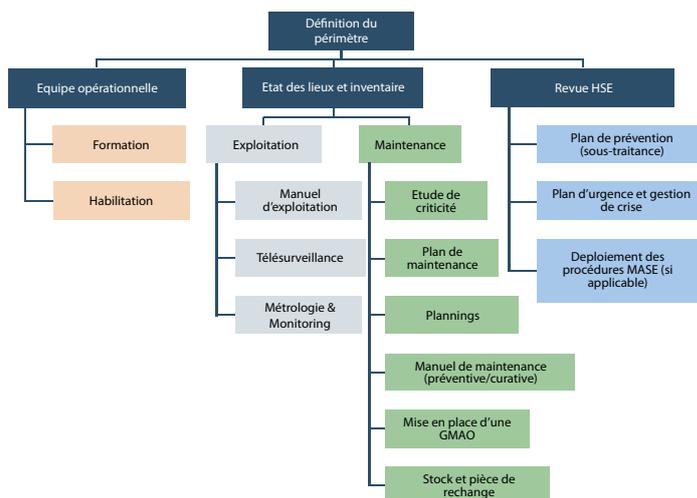


Figure 2 : les étapes nécessaires à une bonne conduite des installations

Cette approche doit être associée à un **système documentaire rigoureux** qui en assure la traçabilité selon les exigences des Bonnes Pratiques de Fabrication. Il contribue à la maîtrise des moyens techniques, des méthodes et des moyens de gestion des activités d'exploitation et de maintenance.

Ce système documentaire comporte essentiellement :

- les procédures permettant de détecter et corriger les anomalies techniques ou organisationnelles ;
- la méthodologie de gestion de la sous-traitance, le suivi et le contrôle des prestations ;
- l'organisation et la gestion des documents ;
- les méthodes et procédures de maintenance, de contrôle et des essais ;
- le plan de formation du personnel, le suivi des qualifications, le système de gestion des habilitations ;
- les méthodes prévues pour contrôler la bonne exécution du PAQ (Plan d'Assurance Qualité) et de sa mise à jour.

C'est également un très bon outil pour transmettre les informations clés lorsque les opérations sont externalisées. Le prestataire externe



doit répondre aussi bien aux exigences des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) qu'aux spécificités du site client.

Le plan d'assurance Qualité

Ce document guide chapote tout le système documentaire et décrit globalement l'organisation mise en place. Il précise notamment les modalités générales d'application de la réglementation BPF, ISO 9001, ... et d'autres si applicables.

Dans le cas où les activités d'exploitation et/ou de maintenance sont confiées partiellement / intégralement à un prestataire externe, il y a lieu de mettre en place une SOP (Standard Operating Procedure). Elle décrit les modalités de la sous-traitance et précise le périmètre et les responsabilités de chaque partie. Elle prévoit également les paramètres de mesure de la performance KPI (Key Performance Indicator) et le scoring associé.

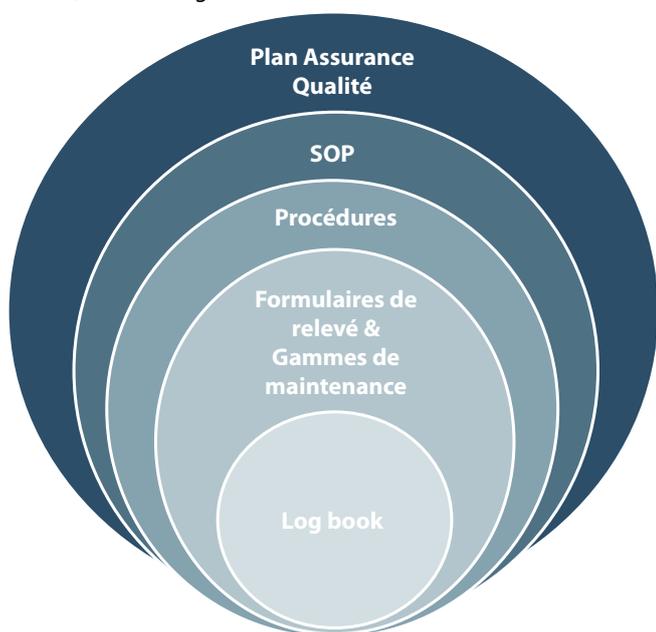


Figure 3 : Structure du système documentaire

Les **procédures de maintenance et d'exploitation** détaillent les attendus en matière de maintenance et exploitation.

Les **gammes de maintenance et formulaires de relevés** constituent un ensemble de documents de saisie des données brutes collectées lors des rondes d'exploitation et opération de maintenance.

Et enfin **le Log Book** qui est le cahier de vie qui retrace le suivi de l'ensemble des événements des installations.

Lorsque l'installation est munie de capteurs permettant le monitoring en ligne, il convient d'exploiter le journal des événements (alarmes, défauts, dépassement de seuil etc.) en corrélation avec les données enregistrées. Les relevées des rondes d'exploitation sont une alternative manuelle lorsque l'installation n'est pas munie de capteurs en ligne. L'exploitation des données permet de ressortir des tendances, les valeurs de consigne ou cibles et de définir les limites d'alerte et d'action.

Suivi de l'exploitation et de la maintenance

Il est important de procéder à des bilans à intervalle régulier afin de prendre le recul nécessaire à une amélioration permanente.

- Le **bilan hebdomadaire** permet de tracer les faits marquants survenus pendant la semaine ainsi que les actions mises en place.
- Le **bilan mensuel** permet de suivre des paramètres liés aux consommations, au taux de fréquence des défaillances et pannes, des

alarmes et incidents et des sorties d'astreinte. Il permet de faire un point d'avancement sur le planning de maintenance prévisionnelle et réalisée et des actions correctives.

- Le **bilan annuel** permet, quant à lui, de "prendre de la hauteur". Les KPI sont revus. La répartition des coûts et des consommations est analysée. Les axes d'amélioration du fonctionnement et d'optimisation des coûts d'exploitation sont validés. Ceci permet également de lancer les investissements nécessaires.

De la maintenance préventive à l'excellence opérationnelle

L'approche de maintenance préventive est aujourd'hui la plus répandue. Son déploiement a contribué à une meilleure maîtrise des installations. Elle est parfaitement adaptée aux conceptions actuelles. En revanche, les contraintes réglementaires et économiques poussent de plus en plus les industriels à une meilleure performance tout en réduisant les coûts.

Les avancées technologiques, notamment dans le domaine de l'analyse en ligne, du digital et du traitement des données (big data) permettent, aujourd'hui, une évolution vers une maintenance moins systématique.

La mise en place d'un monitoring smart (intelligent) intégrant la compétence métier nécessaire, grâce à des algorithmes, permet de "prédire" les pannes et détecter la probabilité des défauts.

Grâce à cette stratégie de maintenance dite "prédictive", il est possible de s'affranchir du planning de maintenance systématique et adapter les interventions au niveau d'usure réel de l'installation. Les interventions de maintenance sont alors, optimisées et planifiées suite à un dépassement de seuil en s'approchant d'un idéal "juste ce qu'il faut et juste à temps".

De ce fait, la maintenance prédictive permet d'améliorer la disponibilité des installations et d'optimiser les interventions en appliquant une stratégie sur mesure.

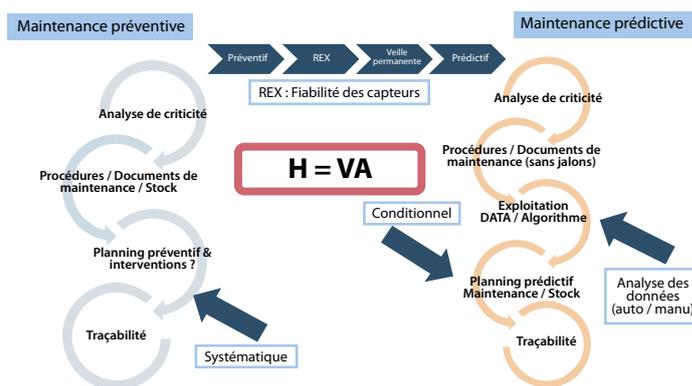


Figure 4 : Comparatif processus préventif vs prédictif

L'approche prédictive permet de réduire le "temps homme" passé devant les machines puisque les installations sont munies davantage de capteurs.

L'intervention de l'homme est alors davantage porteuse de **Valeur Ajoutée (H = VA)**.

La maintenance peut, de ce fait, **entamer sa transformation d'un centre de coût vers un centre d'excellence**.

Drug Delivery & Packaging Pharmapack

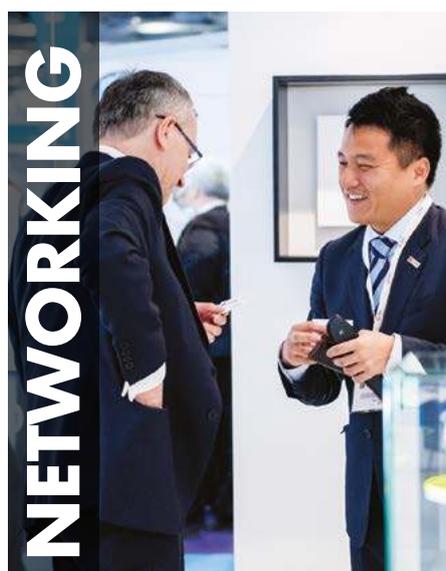
INNOVATION • NETWORKING • EDUCATION

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

L'événement dédié au packaging pharmaceutique et drug delivery



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



- Networking Areas & Events
- International Meetings Programme



- Conference
- Symposium
- Workshops
- Learning Lab

Inscription gratuite !

INSCRIVEZ-VOUS DÈS MAINTENANT !

Connectez-vous :
bit.ly/2vS3igq



#PharmapackEU



UBM

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

Pharma & the New Healthcare Economy Ready or not?

By Tim BOSCH - ALTRAN
tim.bosch@altran.com

The future for the pharmaceutical industry is bright - if it can get there from here. Science and technology are poised for incredible breakthroughs, demand for better and more personalized medicine is ever-increasing, and barriers to trade are falling. However, the new healthcare economy - with its focus centered on the patient/consumer, value, digitization, and wellness through improved health management - is forcing pharma to make radical changes to its business models and organizational



competencies. These changes drive a number of challenges for pharma, highlighted by the need for better productivity, demands for lower cost drugs, tighter regulatory scrutiny, and the need to embrace the empowered patient/consumer. On the surface, these challenges may seem familiar - but the true danger for pharma is what lies beneath. Fully addressing each challenge in a compelling and timely way is critical - failure to do so will certainly curtail growth, and potentially threaten long-term viability. And few pharma companies are fully equipped to deal with the real depth and breadth of these challenges.

1. The Key Challenges

The overwhelming need for pharma in the new healthcare economy is to demonstrate real differentiable value, based not only on its traditional drug portfolio but increasingly on additional value-added solutions that address the most important challenges, including:

1.1 Engaging the patient/consumer.

For a long time now, pharma has engaged the patient/consumer, but until now it has always been from a top-down, direct-marketing approach or through clinical trials. Now the empowered patient is demanding more say in their care, with a greater understanding of medications they take, and with demonstrable positive outcomes. The relationship between pharma and patient is now being defined through medication adherence apps paired with smart drug delivery devices, active interaction driven through portals and social media, and new data sharing with a patient's

healthcare network of payers, providers, and care managers.

1.2 Engaging the provider.

Pharma's relationship with healthcare providers is also a long and complicated one, but now the rules of engagement have changed. Even if the Affordable Care Act in the US is repealed or significantly changed, the transparency brought about through the Sunshine Act and sample disbursement reporting will likely survive. This legislation has already influenced global transparency requirements regarding interactions between pharma and health care providers and health care organizations. The impact of these requirements and the need to better manage costs has led to a need to digitize the sales process through improved provider portals, apps, and targeting through analytics.

....>

1.3 Engaging the payer

Each payer's policies regarding benefits are tightening because of financial pressures, and pharma needs to help payers address the HONDA's (Hypertensive, Obese, Non-compliant, Diabetic, and Asthmatic population) that account for the majority of health costs. In addition, the ability to share real-world evidence, comparative outcomes, and other data can be the key to pharma and payer collaboration on risk, formulary, performance-based reimbursement, and other success criteria. This requires a level of interoperability and data governance that has not been typical of pharma / payer exchanges to date - and of course raises the specter of cybersecurity.

1.4 Adapting to value-based outcomes

Pharma is moving from the "blockbuster" drug as the definition of success to a greater reliance on services that ensure improved health and wellness outcomes. As one pharma exec put it, "It's not the pill - it's the program". The "program" comprises multiple aspects like adherence, compliance, patient and provider education, managed expectations, and ongoing patient support and motivation. Services that address these aspects are based on properly governed data that complies with cybersecurity, data provenance, and data integrity requirements. Having the right analytics are essential to drive insights to support reimbursement, demonstrate benefits and outcomes, compile comparative data and inform other initiatives like companion diagnostics that further drive value.

1.5 Reducing costs

Clearly this challenge is too wide-ranging and complex to be succinctly summarized here. Virtually every pharma manufacturing has already focused on adopting lean practices, continuous process improvement, and initiatives to improve operational agility and equipment utilization. Biopharmaceuticals (large molecule manufacturing) brings additional complexities and challenges regarding small batch, high yield, and the potential for single-use disposable components as part of the manufacturing process. The real challenge is to get the right combination of technologies and processes that results in the most productive, cost-efficient, and predictable process. This requires advanced systems thinking and cross-industry manufacturing experience along with pharma cGMP¹ knowledge.

1.6 Complying with regulatory and legislative mandates

Not only is pharma facing increased regulatory scrutiny regarding clinical and manufacturing operations from EU and US regulatory authorities, but it is increasingly burdened with addressing medical device, cybersecurity, risk management, quality metrics, and transparency concerns as well. While pharma has struggled at times to adapt to changing pharmaceutical regulatory compliance requirements, regulatory affairs will be swamped by even greater burdens as it is forced to embrace medication adherence, greater patient engagement, and real world evidence to drive insights.

2. Ready for the New Health Economy?

To address these challenges, each pharma manufacturer is now faced with daunting reality that they may have to become:

- A manufacturer of multiple medical devices - for drug delivery devices, medication adherence apps, and companion diagnostics.
- A master of data governance and cybersecurity - for clinical trials, medication adherence, engagement with patients, providers, and payers, and other areas.
- An analytic powerhouse with hundreds of data scientists finding insights to drive value throughout your enterprise.
- A specialist not only in quality and regulatory compliance but also with the ability to streamline manufacturing operations.

A few pharma manufacturers have already embarked on efforts to address these challenges by building out all the needed capabilities - creating their own medication adherence apps, smart delivery devices, cloud-based portals, and data hosting with advanced analytics. Early indications are that these manufacturers who tried to do it all are struggling - the job is harder than it looks, and the solutions require significantly different sets of technical competencies, domain experience, R&D and operations processes, and regulatory compliance.

The fundamental actions to ensure that you are ready for the new health economy include:

2.1. Find the right partners

because you can't do this all by yourself. Collaboration is the name of the game now given the increasing technical complexity and the multiple disciplines that need to be brought together to form meaningful, value-driven solutions. If needed, there are proven methodologies that you can use to help determine what is or should be core competencies, and what aspects of your enterprise present opportunities to partner. In order to partner successfully, you need to determine :

→→

- **Clear objectives**

A shared common vision and purpose that builds trust and openness and recognizes the value and contribution of each partner is essential. Additionally, shared and transparent decision-making processes lead to efficient coordination of execution and delivery, and, ultimately, better outcomes.

- **Allocation of capabilities and responsibilities**

You should maintain internal responsibility for those aspects of your enterprise that you value as core or for which you have the right competencies and capabilities. The aspects that are critical or otherwise needed are those responsibilities you should seek the right partner to deliver and maintain. For instance, as a pharma manufacturer you'll likely want to control R&D and manufacturing, but may partner with someone for a smart drug delivery device or medication adherence app, particularly with regard to ongoing maintenance and support.

2.2 Focus on productivity but don't try using the same efficiency mechanisms you've used in the past.

Simple cost cutting or re-investment in existing functions is unlikely to provide the desired results. Instead, you need to take a more systemic approach based on re-evaluating each function throughout your enterprise, and determining:

- How does the function add value?
- How is the function connected to other functions?
- What are the best practices for that function, especially compared to your competitors?
- Where does the function need to be done, and by whom?
- What lessons can be learned from other industries - such as how the semiconductor industry manages yield, flexibility, materials handling, and utilization in its manufacturing operations?

A systemic approach focused on value contribution allows you to capture the purposefulness, connectedness, and correctness of each function. In turn, this holistic approach lets you detect unintended negative consequences among functions and to realize emergent opportunities - those positive consequences and capabilities not apparent on first consideration.

2.3 Embrace analytics throughout your enterprise, but don't fall for the myth of "big data". Grabbing large amounts of data and hoping that answers will just pop out is a recipe for disaster. The best approach for enterprise analytics is to determine which decisions need to be informed by what kind of insights. That understanding guides the right data acquisition, cleansing, and staging activities essential to enable analytics to provide benefits for individual functions such as:

- **R&D:** Streamline the structure and protocols for clinical trials by identifying patient populations, and process results to yield insights and outcomes.
- **Marketing:** Drive companion diagnostics, medication adherence protocols, and other tools to better target patients that will benefit from treatment. The right insights can also help inform cost, contract, and outcome factors that define demonstrable value.
- **Regulatory and quality affairs:** Monitor risks and non-compliance to better manage outcomes overall and target patient outliers for intervention.
- **Patient and provider engagement:** Process data from mobile apps, portals, and social media to drive insights about health care behaviors, and steer product development.

Use advanced analytics driven by data science to accelerate evidence-based decision making, allowing you to improve profitability, reduce costs, streamline operations, avoid errors and out-innovate your competition.

Conclusion

The new healthcare economy rewards those who focus on value and deliver demonstrable positive outcomes. These outcomes have to address the needs of the payers, healthcare providers, and patients through significantly improved treatments and disease prevention. The key for real growth - and maybe for survival - in this rapidly changing economy is to embrace radical change and innovation. Focus your efforts on finding the right partners, drastically improving your productivity, and embracing game-changing analytic strategies that will allow you to survive and prosper in the new healthcare economy. ■

Glossaire

[1] cGMP: current Good Manufacturing Practice



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.