

# La Vague

LE MAGAZINE DE LA PHARMA ET DES BIOTECHS

N° 58 | Juillet 2018  
Trimestriel



## Single Use

### A3P Single-Use : 1 & 2 octobre à Lyon

- Les enjeux industriels de la généralisation de l'adoption des systèmes à usage unique.
- Extractable and Leachables from SUS - aspects beyond Extractables - measurement & standardization.
- Technologies de connexion à usage unique : situation actuelle et tendances.
- Improving Single-Use bioreactor design and process development - new research towards intensifying seed-train and scale-up methods using 5:1 turn-down.

© Thermo Fisher Scientific

www.a3p.org

ISSN 1298-047



# Sommaire

N°58 // Juillet 2018

<b>L'édito I</b> .....	3
<b>Ils ont participé à ce numéro I</b> .....	4
<b>Billet d'humeur I</b> Usage unique et stocks multiples.....	5
<b>Réglementaire I</b> Toutes les actualités .....	6
<b>Actualités I</b> Forum A3P Suisse .....	8
<b>Actualités I</b> A3P Single-Use .....	10
<b>Actualités I</b> A3P Bioburden .....	11
<b>Actualités I</b> Congrès International A3P .....	13
<b>Actualités I</b> A3P Medical Device .....	17
<b>GIC news I</b> Les enjeux industriels de la généralisation de l'adoption des systèmes à usage unique (SUS : Single-Use Systems) .....	18
<b>Interview I</b> Current state and trends for Single-Use technologies implementation in the Biopharmaceutical Industry .....	23
<b>Techno/Process I</b> Continuous Processing / Performance Enhancements for Perfusion Applications in 50L to 500L Single-Use Bioreactors: A Technical Comparison of Performance Characterization, Cell Culture & Scale-Up Modeling .....	25
<b>Techno/Process I</b> Implementation of Single-Use in Drug Substance filling before transportation: Product Development case study.....	30
<b>Techno/Process I</b> Technologies de connexion à usage unique : situation actuelle et tendances.....	35
<b>Extractable/Leachable I</b> Extractable and Leachables from SUS - aspects beyond Extractables - measurement and standardization.....	42
<b>Extractable/Leachable I</b> Evaluation toxicologique des extractibles et relargables liés à l'utilisation des Systèmes à Usage Unique (SUS).....	48

## La Vague

Revue trimestrielle N° 58 - Juillet 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

Dépot 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

Jacques NAVELLOU - Vice-président A3P



La réunion du GIC à Bruxelles sur le Single-Use Systems, comme son nom l'indique, n'a eu lieu qu'une fois !

La Single-Use Technology peut être un mot compliqué mais sûrement un thème d'actualité qui a nécessité, à la demande des membres de l'A3P, la création d'un Groupe d'Interêt Commun (GIC) traitant de cette problématique.

### 3 objectifs principaux ont été définis :

- échanger entre spécialistes (fabricants et fournisseurs) des problématiques rencontrées lors de l'utilisation de ces systèmes à usage unique.
- éditer des guides d'utilisation et de validation de tels systèmes.
- préparer l'avenir et développer une vision de ce que sera l'usage unique dans le futur.

Le groupe a travaillé et vous propose ce numéro de La Vague, qui vous permettra, je pense, de faire un état de l'art, au moins partiel, de l'utilisation des Single-Use dans notre industrie pharmaceutique.

**Merci donc à tous les contributeurs de ce numéro, tout en sachant que le travail n'est pas fini et que cette thématique sera encore à l'ordre du jour, dans les prochains événements organisés par l'A3P, comme lors des journées techniques A3P Single-Use à Lyon les 1 et 2 octobre ou encore à Biarritz en Novembre.**

**A bientôt donc !**

Merci à nos Contributeurs

# Ils ont participé à ce numéro



## **Camille DESROUSSEUX, rédacteur en chef, invité de ce numéro spécial "Single-Use"**

Senior Field Application Specialist Thermo Fisher Scientific

Camille Desrousseaux est consultant spécialiste technique senior technologies à usage unique chez Thermo Fisher Scientific depuis Septembre 2015. Il est en charge de l'optimisation des solutions à usage unique de la gamme bioproduction (Bioréacteur, système de mélange, poches, bouteilles) dans les procédés biotechnologiques et Biopharmaceutiques des utilisateurs finaux. Il interagit avec de nombreux clients de l'Europe de l'ouest et est donc très informé des problématiques et besoins du marché sur les technologies à usage unique. Avant cette fonction, Camille a occupé divers postes commerciaux pendant plus de 10 ans, chez Merck Millipore et Parker Domnick Hunter Process Filtration Europe. Il est diplômé de l'INSA Toulouse (Bachelor of Engineering Biochemistry and Food Technologies) et a créé il y a deux ans, le GIC Single-Use au sein d'A3P pour favoriser les échanges sur ce sujet.



## **Roland OLLIVIER**

AKTEHOM

### Rédacteur de "Evaluation toxicologique des Extractibles et Relargables liés à l'utilisation des Systèmes à Usage Unique (SUS)"

PhD en chimie et en neurosciences, Roland OLLIVIER a travaillé en recherche et développement dans l'industrie pharmaceutique pendant 25 ans. Il a rejoint AKTEHOM en 2007, cabinet de consulting comme consultant expert et leader scientifique. Il conseille et accompagne ses clients notamment dans le cadre d'audits de conformité aux GMP et apporte son expertise dans la mise en œuvre du Quality by Design, et pour la validation des procédés et du nettoyage. Son expertise et son expérience sont essentiels pour la maîtrise des Single-Use.

## **Ben MADSEN**

THERMO FISHER SCIENTIFIC

### Rédacteur de "Continuous Processing - Performance Enhancements for Perfusion"

Ben is Senior engineer in Thermo Fisher Scientific R&D team since more than 6 years. He is working on the integration and evaluation of external technologies into Single-Use bioreactor systems (Perfusion/continuous processing, research into sparging technologies for improved and reliable product) and new product development and Single-Use improvements for product expansion. Before this position, Ben has worked as research assistant in the Utah State University. Ben owns a BS and a PhD in Biological Engineering from the Utah State University.



## **Guy MATTHEWS**

PARKER

### Rédacteur de "Implementation of Single-Use in Bulk Fill: Product Development case study"

Guy Matthews is the Global Market Development Manager at Parker Bioscience based at the manufacturing site in Birtley County Durham UK. Guy is Microbiologist by training and has worked in Biopharma for all his career. Starting out as a Scientist at a well-known CMO in the UK before moving in to more commercial roles within the industry.



## **Sylvain PEYRACHE**

### Rédacteur de "Technologies de connexion à usage unique : situation actuelle et tendances"

Après un parcours en biochimie (ESTBB, LYON) et un Master en sciences analytiques de l'Université de Lyon, Sylvain Peyrache a complété sa formation à l'école de management de Grenoble (GEM). Toujours impliqué dans les biotechnologies et l'industrie pharmaceutique, il a travaillé chez Adocia et Sanofi Pasteur avant de rejoindre Accinov (devenu ABL EUROPE). En tant que Responsable Industrialisation, l'évolution des technologies de production l'a conduit à déployer et mettre en œuvre des équipements à usage unique. En transition pour de nouvelles missions, il coordonne une équipe du GIC Single-Use dédiée à l'innovation et à la veille technologique.



## **Armin HAUKE, Dr.**

SARTORIUS



## **Katell MIGNOT**

SARTORIUS

### Rédacteurs de "Extractables and Leachables from SUS - Aspects beyond Extractables-measurement and standardization"

Armin started his carrier at Ciba in Basel, Switzerland 1995. He was responsible for the GLP & GMP lab for organic analysis, migration studies, E&L investigations, development of GMP QC methods and stability testing. After 2010 Armin worked as consultant and Qualified Person (QP) for Intertek Chemicals & Pharmaceuticals in Basel. Since 2016 Armin has a position at Sartorius-Stedim Biotech as Lead Scientist. Armin is lecturer and trainer in E&L conferences and seminars and he is delegate in the Pharmacopeia expert group 16 of the European Directorate for the Quality of Medicine (EDQM).

Katell MIGNOT is Field Marketing Manager for Single-Use Fluid Management Technologies at Sartorius Stedim Biotech, based in Aubagne, France. Mrs. MIGNOT holds a Master degree in Biochemistry and gained 20 years' experience at suppliers for Biopharmaceutical Industry. Since 2009 she has been leading a team of specialists who support process design, validation, training and implementation of Single-Use technologies. Mrs. MIGNOT is an active member of ISPE, PDA, A3P and BPSA and contributes to several industry working groups focused on Single-Use technologies.

*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  
 Roland BELIARD - Membre CA A3P

# Usage unique et stocks multiples



Alors que l'Union Européenne veut bannir certains produits plastiques à usage unique pour réduire les déchets marins notamment, on ne peut que saluer l'incroyable innovation que représentent ces "Single-Use" dans le domaine pharmaceutique et dans le secteur plus large de la Santé. Car oui on voit bien tous les avantages du Single-Use, des gants aux bioréacteurs en passant par les tenues et consommables de toutes sortes ! ... et dans l'euphorie, on a peine à trouver de réels inconvénients à cette révolution.

Mais il y a sans doute quelque chose que l'on ne mentionne que rarement, c'est le casse-tête de la gestion des stocks ! On me rétorquera que le volume de stockage est dépendant du besoin et des contraintes de la chaîne d'approvisionnement, en d'autres termes des délais de livraison des fournisseurs (un peu trop longs) auxquels s'ajoutent les dates limites d'utilisation (un peu courtes).

Soit ! *Mais alors comment résoudre cette équation ? Aurait-on besoin de moins d'espace dans les zones de production mais plus de volume dans les zones de stockage ? Surtout quand on fabrique pour des phases non commerciales selon des plannings mouvants, avec des fréquences aléatoires et pour des clients dont la seule exigence est d'être considérés comme l'unique priorité du moment, ce qui nécessite de prévoir des stocks de sécurité et le budget en conséquence.*

Comment donc faire disparaître cette contrainte de multi-références et multi-stocks ? En utilisant des "Single-Use" standards et non plus "customisés". Ah oui car j'oubliais de préciser que les fournisseurs ont tellement bien joué le jeu de l'innovation qu'ils vous font sur demande **"l'usage unique" unique !...** et presque parfaitement adapté à vos besoins. Oui presque ... parce que nos ingénieurs de production rivalisent d'imagination, s'improvisent inventeurs fous pour créer des poches plastiques qui disent "papa maman", fussent-elles baptisées bioréacteurs ! Il faudrait donc qu'ils revoient leurs attentes à la baisse et qu'ensuite il serait bien que les versions standards intègrent les demandes de "customisation" jugées essentielles. Essentielles pour Qui ?

**Et voilà un pavé dans la mare du GIC "Single-Use" !  
 Mais tout ceci va se résoudre par l'intelligence collective. Et si tous les astres sont alignés, alors l'enchaînement commande/ livraison/stockage-péremption/acceptation/mise en œuvre permettra de fabriquer un produit unique ...pour son bon usage !**

## 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.*

Nous remarquons une tendance sur le renforcement de la logique Q&A. Ce format présente l'avantage de pouvoir donner des précisions sur des attendus spécifiques, ou des prises de position de manière rapide, en évitant la lourdeur des textes réglementaires. La contrepartie est néanmoins une lecture parfois compliquée.

*We notice that the Q&A approach is being more and more used. This format allows regulatory bodies to give details on specific expectations, or positions, in a timely manner, thus avoiding the heavy burden of regulations. Nevertheless, the reading can often be complicated.*

Enfin, l'ICH a annoncé le démarrage d'un travail sur les sujets Continuous Monitoring (Q13) et Analytical Procedure Development and Revision of Q2(R1) Analytical Validation (Q2(R2)/Q14).

*Finally, ICH has announced to work on the topics of Continuous Monitoring (Q13) and Analytical Procedure Development and Revision of Q2(R1) Analytical Validation (Q2(R2)/Q14)*

## Développement - Development

Draft des lignes directrices sur l'évaluation clinique des vaccins destinés à la prévention des maladies infectieuses  
*Draft of guidelines on clinical evaluation of vaccines intended for the prevention of infectious diseases*

Origine	Titre	Type	Date
EMA	Guideline on manufacture of the veterinary finished dosage form – EMA-CVMP/QWP-798401/2015 Rev. 1 <i>Clarification sur le type et le niveau d'information à inclure dans le CTD concernant la description du procédé de fabrication pour les médicaments vétérinaires</i>	Draft	23/04/2018
EMA	Guideline on clinical evaluation of vaccines intended for the prevention of infectious diseases - EMEA-CHMP-VWP-164653/05 Rev. 1 <i>Lignes directrices sur les essais destinés à documenter l'innocuité, l'immunogénicité et l'efficacité de nouveaux vaccins candidats et à supporter les changements dans les informations de prescription des vaccins homologués.</i>	Draft	26/04/2018
EMA	European Medicines Agency post-authorisation procedural advice for users of the centralised procedure - EMEA-H-19984/03 Rev. 76 <i>Mise à jour du Q&amp;A relatif aux variations dans le cadre de la procédure centralisée</i>	Q&A	04/05/2018
EMA	European Medicines Agency pre-authorisation procedural advice for users of the centralised procedure - EMEA-821278/2015 <i>Mise à jour du Q&amp;A relatif aux variations dans le cadre de la procédure centralisée</i>	Q&A	04/05/2018

## Système Qualité – Quality system

*Mise à jour de Q&A sur les GMP*

*Updates of the GMP on Q&A*

Origine	Titre	Type	Date
FDA	Q7 Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients Questions and Answers Guidance for Industry <i>Clarifications sur les requis ICH Q7</i>	Q&A	19/04/2018
FDA	Guideline Q12 on technical and regulatory considerations for pharmaceutical product lifecycle management <i>Publication par la FDA du guide ICH Q12, en step 2, sur la gestion des changements post-autorisation</i>	Draft	31/05/2018
EMA	<i>Eudralex Volume 4: Supplementary requirements: Annex 16 on Certification by a QP and Batch Release</i> <i>Mise à jour du Q&amp;A relatif à l'annexe 16</i>	Q&A	08/05/2018

## Analytique - Analytical

Publication d'un nouveau "General Chapter" de l'USP sur les outils statistiques applicables en validation de méthodes analytiques  
*Release of a new USP General Chapter on Statistical Tools for Procedure Validation*

Origine	Titre	Type	Date
USP	General Chapter <1210> Statistical Tools for Procedure Validation-USP41-NF36 <i>Utilisation des approches statistiques dans la validation des méthodes analytiques</i>	Final	01/05/2018
FDA	Bioanalytical Method Validation - Guidance for Industry <i>Guide de validation des méthodes bioanalytiques utilisées en essais cliniques</i>	Final	21/05/2018

## Fabrication - Manufacturing

Révision des annexes 2 et 17 des EU GMP.  
Update of EU GMP Annex 2 and 17.

Origine	Titre	Type	Date
EMA	Implementation of risk-based prevention of cross-contamination in production and Guideline on setting health-based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities – EMA-CHMP/CVMP/SWP-169430/2012 <i>Clarification sur la potentielle contamination croisée des médicaments produits dans des installations partagées et la limite d'exposition basée sur la santé.</i>	Q&A	30/04/2018
EMA	ICH Guideline Q3D (R1) on elemental impurities – Step 2b - EMA-CHMP/ICH-353369/2013 <i>Début des consultations de la révision 1 de l'ICH Q3D sur les impuretés élémentaires</i>	Draft	16/05/2018
EMA	Guidance on good manufacturing practice and good distribution practice: Questions and answers - GDP Requirements <i>Mise à jour du Q&amp;A pour intégrer des précisions sur les conditions de stockage</i>	Q&A	11/06/2018
EMA	Annex 2: Manufacture of Biological active substances and Medicinal Products for Human Use <i>Révision de l'annexe 2 suite à l'adoption en novembre du guide GMP spécifique aux ATMP.</i>	Final	26/06/2018
EMA	Annex 17: Real Time Release Testing and Parametric Release <i>Révision de l'annexe 17 pour intégrer la notion de Real Time Release Testing (RTRT)</i>	Final	26/06/2018
PIC/S	Revision of PIC/S GMP Guide (PE 009-14). <i>Révision des chapitres 3 (Locaux et Equipement), 5 (Production) et 8 (Réclamations et Rappel de produit). Applicable au 1er juillet.</i>	Final	20/06/2018
PIC/S	Aide-memoire on Cross-Contamination in Shared Facilities (PI043-1) <i>Assistance aux inspecteurs dans l'évaluation des risques de cross-contamination dans les locaux partagés. Applicable au 1er juillet.</i>	Final	20/06/2018
PIC/S	Guidelines on GDP of Active Substances for Human Use (PI047-1) <i>Lignes directrices sur les bonnes pratiques de distribution des substances actives</i>	Final	20/06/2018
PIC/S	Guideline on Exposure Limits (PI046-1) <i>Lignes directrices sur l'utilisation des HBELs</i>	Final	20/06/2018
PIC/S	Guidelines on Excipient GMP Risk Assessment (PI045-1) <i>Lignes directrices pour l'évaluation du risque visant à déterminer les bonnes pratiques de fabrication des excipients.</i>	Final	20/06/2018

## Inspection

Publication par le PIC/S d'un guide sur l'évaluation à distance de la conformité GMP des sites étrangers. A noter que le PIC/S a développé un aide-mémoire et un flowchart à destination des inspecteurs sur le sujet du Data Integrity. Ces documents ne sont pas publiés à l'extérieur du PIC/S.

*Release of PIC/S Guidance on remote assessment of GMP compliance of overseas facilities. It should be noted that PIC/S has developed an aide-memoire and a flowchart for inspectors on the subject of Data Integrity. These documents are not published outside the PIC/S.*

Origine	Titre	Type	Date
EMA	Public consultation concerning the EU template for GMP non-compliance statement <i>Développement d'une approche efficace et harmonisée fondée sur les risques pour traiter l'approvisionnement de médicaments essentiels en cas de non-conformité grave aux BPF</i>	Consultation	26/03/2018
EMA	EMA 2017 annual report <i>Vue d'ensemble des travaux de l'EMA et des principales réalisations de l'année 2017</i>	Final	02/05/2018
EMA	Report on the International Active Pharmaceutical Ingredient Inspection Programme 2011-2016 <i>Rapport du programme international d'amélioration de la surveillance de la fabrication des API par une collaboration internationale.</i>	Final	12/04/2018
EMA	Impact of Mutual Recognition Agreement between the European Union and the United States <i>L'Irlande et la Lituanie font partie des accords de reconnaissance mutuelle au sein de l'Union Européenne.</i>	Q&A	01/01/2018
PIC/S	Guidance on GMP inspection reliance to maximise inspection resources for GMP compliance of overseas facilities <i>Outil et cadre visant à aider les autorités compétentes à établir l'ordre de priorité des ressources pour les inspections BPF.</i>	Final	01/01/2018
PIC/S	Annual Report 2017 <i>Rapport annuel sur les activités du PIC/S en 2017</i>	Report	15/06/2016

# Forum A3P Suisse

## 27 septembre 2018 à Montreux



### Conférences - Exposition

**# Process Performance evaluation in the Process Validation Lifecycle - key challenges**

*Arne ZILIAN, NOVARTIS*

**# Global Approach for Information Systems Validation in a Big Data Context**

*Jean-François CLAVEL, PHARMASYS*

**# Set-up of Discoverant as Process Data Management tool at the UCB Farchim Bioplant**

*Anna-Marya JOBE, UCB FARCHIM*

**# Monitoring of Products critical quality Attributes (CQA) and Process capability on a multi-product site**

*Jean-Paul KACZMARCZYK, LILLY*

**# The importance of the application of sound statistical techniques for method and measurement validation and for process monitoring and performance in order to meet the requirements of the regulatory authorities.**

*Robert COLLIS, MINITAB*

**# Track & Trace in Pharma: impacts on data management**

*Nathalie WARDE, NAD CONSULTING*

**# Master Data in the Pharma Industry. What the Consumer Goods Industry can teach and share with Pharma Industry**

*Nadim WARDE, AROUND DAT*

Info & Inscription  
[www.a3p.org](http://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](http://www.a3p.org) ou flashez le code ci-dessous

Procédés aseptiques et analyse de risque (ICHQ9) : outils de gestion de la qualité  
*par Dominique SIERAKOWSKI*

**26 & 27 sept**

Elaboration d'un programme de bio-nettoyage en salles propres en environnement BPF  
*par Pierre DEVAUX*

**18 oct**

Comparabilité des produits biotech, innovants et biosimilaires  
*par Alain BERNARD*

**23 oct**

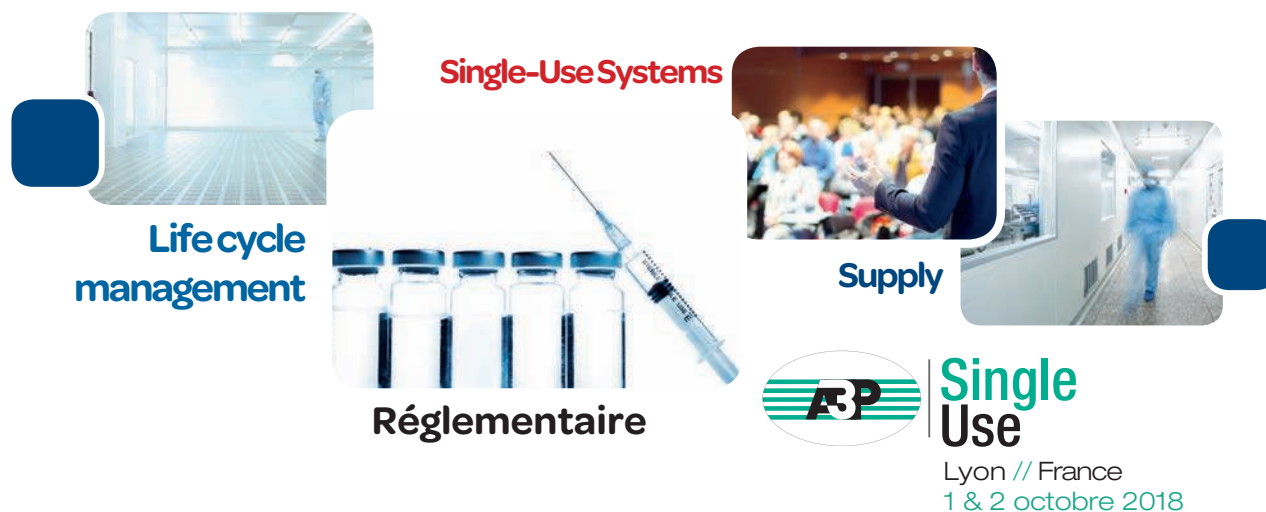


Toutes les infos en flashant ce code !  
[www.a3p.org](http://www.a3p.org)

Actualités

# A3P Single-Use

## 1 & 2 octobre à Lyon



**Life cycle management**

**Single-Use Systems**

**Supply**

**Réglementaire**

**A3P Single Use**

Lyon // France  
1 & 2 octobre 2018

### Conférences / Table ronde / Ateliers interactifs / Exposition

#### **Rétrospective du Single-Use & présentation du GIC**

*Camille DESROUSSEAUX & François VANHERSECKE, GIC Single-Use systems*

#### **Guide de choix, méthodologie de choix, arbre de décision, critères, gap sur les connecteurs**

*Sylvain PEYRACHE*

#### **Stratégie d'implémentation et de validation des procédés Single-Use, sécurisation de l'approvisionnement**

*Eric DREVETON, BOEHRINGER INGELHEIM SANTE ANIMALE & Nathalie PATHIER, PALL LIFE SCIENCES*

#### **Veille réglementaire et approche de validation**

*Katell MIGNOT, SARTORIUS STEDIM FMT & Philippe WAGHEMACKER, SANOFI PASTEUR*

#### **Comment sécuriser l'approvisionnement et la qualité des tubes de manière globale (BCP, validation, multi-sites)**

*Richard POMAREDE, SAINT GOBAIN*

#### **Approche de validation d'un atelier Single-Use**

*Jean-Louis BELMON, VIRBAC*

#### **Developments in bioprocessing facility design**

*Erwin VAN HEININGEN, VWR & Mark VAN TRIER, JM SEPARATIONS*

#### **Table ronde - Intégrité et particules**

*Membres du GIC SUS*

### Ateliers interactifs avec



Info & Inscription  
[www.a3p.org](http://www.a3p.org)








Actualités

# A3P Bioburden

## 18 octobre à Lyon



### Conférences / Table ronde / Exposition

-  **Définition du bioburden et réglementation européenne**
-  **Maitrise de la biocharge avant stérilisation des produits finis injectables**  
*Sylvie GUYOMARD DEVANLEY, MICROBIOPHARMA*
-  **Etat de l'art de méthodes rapides pour la mesure du bioburden**  
*Félix MONTERO, BIOMERIEUX*
-  **Réalisation d'une analyse de risque microbiologique selon: USP<1115> Bioburden Control of Nonsterile Drug Substances & Products**  
*Alexandre MURA, CONFARMA*
-  **Valider un processus réalisé en bioburden control**  
*Nicolas MOUTON, GSK VACCINES*
-  **Cas pratique : exemple d'une investigation bioburden produit non conforme**
-  **Table ronde**  
*Sophie AMADIO - LILLY, Thierry BONNEVAY - SANOFI PASTEUR, Christophe EMONARD - BIOMERIEUX*

Info & Inscription  
[www.a3p.org](http://www.a3p.org)



# Formation pratique sur banc de test et visite du site PIERCAN



## Inspection visuelle & bonnes pratiques de gestion des gants/manchettes en isolateur (MC15)



### PUBLIC

Toute personne intervenant sur les isolateurs : utilisateurs, opérateurs, techniciens, responsables de production, personnel de maintenance de production, microbiologistes, personnel qualité.



### OBJECTIFS

- Connaître les caractéristiques des gants (matériaux des gants, usages, avantages et limites, fabrication des gants).
- Appliquer les bonnes pratiques d'utilisation des gants/manchettes afin de garder l'assurance de stérilité de la classe A et du produit.
- Appliquer une démarche d'analyse et de prises de décision lors de la détection d'un trou dans un gant ou une manchette.
- Assurer la conformité du montage des gants et manchettes.
- Être capable de détecter des trous dans des gants/manchettes et être habilité à l'inspection visuelle

Pour cette formation pratique,

- chaque participant a à sa disposition un **banc de test avec un gant/manchette pour s'entraîner** à la détection des différents types de trous.
- Une **fiche d'habilitation** sera délivrée à l'issue de la qualification.
- **Visite d'une unité de production** de gants PIERCAN.



**Franck ARETHUSE / Marc BESSON /  
Patrick COPPENS / Eric GOHIER /  
Serge LA SPINA /**



**Hôtel Mercure  
Port-en-Bessin (14)**



**4 & 5 décembre 2018**  
14h présentiel

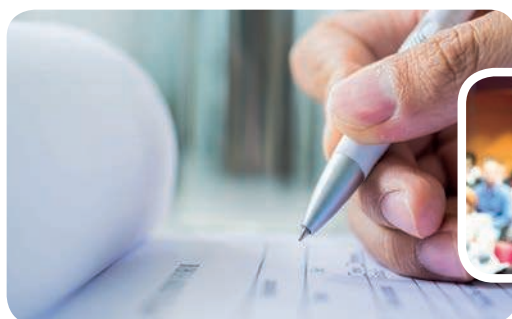


Actualités

# Congrès International A3P

## 13, 14 & 15 novembre 2018 à Biarritz

Annexe 1  
Réglementaire



Human Assets



Data Integrity

30  
ans  
congrès  
international  
Biarritz // France  
13, 14 & 15 novembre 2018

**30<sup>e</sup> édition du Congrès International A3P de Biarritz**  
*Annexe 1 / Réglementaire, Data Intégrity et Human Assets*  
à l'honneur !

Pour son événement annuel qui se déroulera du **13 au 15 novembre 2018** à Biarritz, A3P a construit un programme autour de ces trois thèmes d'actualités. La place de l'Homme étant au centre des organisations et process de nos industries, plusieurs conférences aborderont cette thématique avec différentes approches.



Entre conférences plénières, ateliers et visites de la centaine de stands de l'exposition, les quelques 750 participants pourront partager leurs expériences et découvrir les innovations techniques et scientifiques. **"Favoriser les échanges techniques et scientifiques entre les fabricants de médicaments et leurs fournisseurs, avec l'ambition d'allier thèmes fondamentaux et thèmes d'actualité"** sont les objectifs du congrès annuel de l'Association du propre et du stérile.

**Rendez-vous donc, dès le mardi 13 novembre à 8h30 pour la 1<sup>ère</sup> conférence et retrouver l'ambiance studieuse mais conviviale de Biarritz !**


Info & Inscription  
[www.a3p.org](http://www.a3p.org)

## 16 Conférences



-  **L'humain, atout concurrentiel et levier de succès dans un monde en évolution**  
*Dominique BEN DHAOU*, POINT NORTH
-  **Comment agir et prendre des décisions dans un environnement complexe en s'appuyant sur l'intelligence collective : cas de la production de vaccins**  
*Nicolas LEGRAND & Michel OULERICH*, SANOFI PASTEUR
-  **Le facteur humain dans les processus aseptiques : un paramètre critique du procédé pas toujours identifié**  
*Antoine AKAR*, GSK VACCINES
-  **Initiative Data Integrity : retour d'expérience d'un site industriel**  
*Céline CARAMEAUX*, GUERBET
-  **Comment aborder le sujet "Data Integrity" sur un site de production : exemple de Lilly France**  
*Catherine COLIN*, LILLY
-  **Comment préserver l'intégrité des données lors du retrait d'un système**  
*Marielle LE LOUARN*, VIRBAC
-  **Intégrité des données : guide global de revue d'audit trail et backup/restore**  
*Jean-Sébastien DUFRASNE*, BAXTER HEALTHCARE
-  **Intégrité des données : vos données sont-elles fiables ?**  
*Philippe NOQUERO*, SHIRE & *Robert COLLIS*, MINITAB
-  **Interprétation et impact de la guideline ICH Q12 : product lifecycle management**  
*Stéphanie MONCHAUX*, NOVARTIS
-  **EU GMP draft Annexe 1 : impact des changements sur le programme de contrôle de la contamination croisée**  
*Walid EL AZAB*, STERIS
-  **Impact of EU GMP Annex 1 revision on a Vial Filling Isolator line installed during the GMP revision process**  
*James DRINKWATER*, ZIEL & *Sébastien TRICHOT*, SANOFI PASTEUR
-  **WFI production, the impact of Annex 1 to produce WFI, and the impact to patient**  
*Anthony BEVILACQUA*, METTLER TOLEDO
-  **Supprimer les procédures pour donner du sens au travail ?**  
*Olivier DEPARDIEU*, ALTRAN
-  **L'Homme comme au coeur de la performance et la sécurité du patient - Redonner du sens pour faire face aux évolutions du marché pharmaceutique**  
*Christelle PETROSSI & Christophe MEUNIER*, AKTEHOM
-  **Facteurs sociaux, organisationnels et humains : le nucléaire peut-il éclairer l'industrie pharmaceutique ?**  
*Jean-François BOSSU*, ASSYSTEM

## Table ronde

-  **Révision de l'Annexe 1 des GMP EU : état d'avancement du processus de révision et points clés pour les industriels**  
*Animée par les membres du GIC A3P Annexe1*


Info & Inscription  
[www.a3p.org](http://www.a3p.org)

## 14 Ateliers

 **Atelier 1** Identify and resolve regulatory discrepancy and answer to inspection

remarks based on case studies

*Olivier CHANCEL*, BOEHRINGER INGELHEIM ANIMAL HEALTH & *Walid EL AZAB*, STERIS

 **Atelier 2** Pharmaceutical water & pure steam system in light of recent regulatory news (2017 revision of European Pharmacopeia for BWFI and 2018 EMA GEUGMP revised Annex1)

*Loris SERRAINO*, DOC & *Paolo CURTO*, STILMAS GROUP

 **Atelier 3** Pharma 4.0 implementation of ICH Q8 / Q10

*Hans HEESAkkERS*, CIRCUITION & *Jean-François DULIERE*, ISPE

 **Atelier 4** Une journée d'immersion dans l'eau, l'environnement, le contrôle et la qualité et le réglementaire

*Jérôme DONON* & *François MOREL*, A3P

 **Atelier 5** Data integrity : du capteur/instrument au Cloud computing

*Hugo BOUQUET*, BIOMERIEUX & *Michaël AUBERT*, NETCELER

 **Atelier 6** Les eaux pharmaceutiques ; la maîtrise de la qualité et des coûts : apport du digital

*Laurent MEURISSE*, SANOFI & *Samah RINGA*, SUEZ

 **Atelier 7** Résidus biologiques, traces chimiques : comment faire coïncider les Bonnes Pratiques de Nettoyage avec les seuils de détection ?

*Etienne MICHEL*, GSK & *Robin BIGOT*, COPHACLEAN

 **Atelier 8** Gestion OOS et OOT au laboratoire de microbiologie et de physicochimie

*Ingrid MOREAU*, CEBIPHAR & *Philippe TAILLIEZ*, ACM PHARMA

 **Atelier 9** Validation du Nettoyage : application de la LD15 des GMP Européennes sur un site de fabrication de médicaments stériles

*Isabelle SARFATI*, LFB & *Pierre DEVAUX*, UPS CONSULTANTS

 **Atelier 10** Études de stabilité : appréhender les problématiques les plus fréquentes et optimiser les protocoles

*Manuella MARTIN-JOUET*, ETHYPHARM & *Emmanuel BILLA*, CEBIPHAR

 **Atelier 11** Notre inspection PAI réglementaire - Une réussite !

*Josée BOUCHARD* & *France MONTGRAIN*, PHARMA COMPLIANCE

 **Atelier 12** Loading and unloading of freeze dryers with minimum humans involvement

*Matthias POSLOVSKI*, OPTIMA & *Dominique SIERAKOWSKI*, DS COMPLIANCE

 **Atelier 13** Place de la surveillance dans le processus de maîtrise de la qualité de l'air

*Thierry BONNEVAY*, SANOFI PASTEUR & *Philippe DUHEM*, INTERTEK

 **Atelier 14** Impact humain lors des opérations métrologiques, comment l'évaluer et le maîtriser ?

*Geoffroy HIERNARD*, LILLY & *Camille GONNET*, CT2M

Info & Inscription  
[www.a3p.org](http://www.a3p.org)

## A3P Women

Pour la deuxième année consécutive, A3P propose lors de son plus important événement le "Congrès International A3P" à Biarritz, un petit déjeuner interactif animé par A3P Women, pour aborder des sujets transverses qui nous concernent toutes et tous dans nos vies professionnelles.

**Cette 2<sup>nd</sup>e édition aura pour thème "l'engagement humanitaire dans sa vie professionnelle"**

**Rendez-vous le mercredi 14 novembre à 7h30 au Casino municipal !**



## Exposition

ADS LAMINAIRE

ALBHADES

ALBIAN GROUP

AMSONIC HAMO

APSAlys

ASEPTIC TECHNOLOGIES

ASSOCIATES OF CAPE COD

BACTUP

BATIMPRO CHARRIER

B.BRAUN MEDICAL

BECKMAN COULTER

BIION

BIO-STERIL

BIOMERIEUX

BIOQUELL

BOSCH PACKAGING

BURKERT CONTROMATIC

BWT FRANCE

CMI

CARBOGEN AMCIS

CARSO

CHARLES RIVER

COMECER

CONFARMA FRANCE

CONNECTORS AG

CONTEC

COPHACLEAN

DECON-O-LOGIC

DIVERSEY

DUPONT DE NEMOURS

ELIS

ELLAB FRANCE S.A.R.L

EMERSON

ENDRESS + HAUSER

ENTEGRIS

ERAS INGENIERIE

ERMAFLUX

FESTO

GEA LYOPHIL

GETINGE FRANCE

GIVE & TECH

IGIENAIR

ILC DOVER

IMA FRANCE

INITIAL CLEANROOM

INTERSCIENCE

INTERTEK FRANCE

IONISOS

JBT HUB UP

JCE BIOTECHNOLOGY

KAYE (AMPHENOL)

KIMO INSTRUMENTS

KÖRBER MEDIPACK FRANCE

LABINDIA ANALYTICAL INSTRUMENTS

LABORATOIRES ANIOS

LAPORTE EURO

LIFE SCIENCES

LIVES INTERNATIONAL

LONZA COLOGNE

LUCISBIO

MERCK

MESA FRANCE

METTLER THORNTON

MINITAB

NNE

OPTIMA PHARMA

PALL LIFE SCIENCES

PAMAS

PARKER HANNIFIN FRANCE

PFEIFFER VACUUM

PHARM'ADIS

PHARMADEC

PHARMTEC

PMS FRANCE BENELUX

PMT FRANCE

RAPID MICRO BIOSYSTEMS

RAUMEDIC

ROMMELAG

SALAMANDER U

SARTORIUS STEDIM

SCHOTT

SCHREINER MEDIPHARM

SCHÜLKE

SGS LIFE SCIENCE

SIDJI

SKAN GROUP

SOLIDFOG

SPC GROUP

SPIE

STERIGENE

STERIS

SUEZ

SWAN

SYMBIOSE ENVIRONNEMENT

TECHNIPFMC

TECNIPLAST

TELSTAR

TERANGA GROUPE

VEOLIA WATER

TECHNOLOGIES

VWR INTERNATIONAL

WILCO AG

Info & Inscription  
[www.a3p.org](http://www.a3p.org)



Actualités

# A3P Medical Device

## 4 décembre à Lyon



Réglementaire














Essai clinique



Evolution biologique



Lyon // France  
4 décembre 2018

-  **Dispositifs médicaux : un secteur en mutation réglementaire**  
*Florence OLLE, SNITEM*
-  **La responsabilité légale des fabricants de dispositifs médicaux**  
*Emmanuel GARNIER, SIMMONS & SIMMONS*
-  **Différence de réglementation entre dispositifs médicaux, médicaments et produits combinés**  
*Guy KASDEPKA, SYNERLAB & Stephan PLOQUIN, ALCION CONSULTING*
-  **Évaluation clinique des dispositifs médicaux**  
*Anne-Laure BAILLY, MD101*
-  **Audit MDSAP : un nouveau type d'audit**  
*Pascal GROSSELIN, 2A MEDICAL DEVICES*
-  **Biocompatibilité des dispositifs médicaux, évaluation biologique et gestion des risques**  
*Abdess NAJI, MATIERE & SANTE*
-  **Caractérisation chimique (ISO 10993-18) & évaluation toxicologique (ISO 10993-17)**  
*Vincent RIETSCH, EUROFINS*
-  **Comment bien nettoyer, désinfecter et stériliser ?**  
*Nicolas REVELLIN, NAMSA*
-  **Point sur la réglementation et la normalisation sur la stérilisation par irradiation des Dispositifs Médicaux**  
*Ana-Lucia DA COSTA, ICARE*
-  **La réglementation des endotoxines pour les dispositifs médicaux et de la réalisation du dosage appliquée aux dispositifs**  
*Sandrine GUICHARD, WRIGHT MEDICAL*

Info & Inscription  
[www.a3p.org](http://www.a3p.org)

# Les enjeux industriels de la généralisation de l'adoption des systèmes à usage unique (SUS : Single-Use Systems).

Par François VANHERSECKE - GSK & Camille DESROUSSEAUX - THERMO FISHER  
 francois.x.vanhersecke@gsk.com & Camille.Desrousseaux@thermofisher.com

Les systèmes à usage unique (SUS : Single-Use Systems) se développent de façon considérable afin de répondre aux besoins de l'industrie :

- facilité et rapidité de mise en œuvre.
- Réponse indirecte aux problématiques de validation de nettoyage.
- Diminution des risques de contaminations croisées.
- Flexibilité sur la taille de lot et sur le transfert d'un site à un autre.
- Coûts d'infrastructures réduits et en particulier sur la surface au sol et sur les coûts d'utilité.
- Facilité de mise en place de *process* en continu.



Les fournisseurs rivalisent d'ingéniosité afin de proposer des solutions fiables et innovantes, tout en améliorant constamment leurs produits. Cela se traduit aujourd'hui par une abondance de références sur le marché. Pour un utilisateur "novice", il n'est pas forcément facile de faire un choix de technologie en fonction de l'application et du procédé cible. Pour des utilisateurs plus expérimentés, il faut mettre en adéquation les solutions existantes et les nouveautés avec les textes réglementaires qui n'évoluent pas à la même vitesse que les produits.

## L'adoption croissante de ces systèmes pose également d'autres questions sur différentes thématiques :

- L'utilisation d'usage unique est un changement d'esprit que certains utilisateurs ont du mal à acquérir pour différentes raisons (ressources, formation, manque d'expérience). Toutes les sociétés d'ingénierie ne savent pas non plus prendre en compte ces technologies dans la mise en place de nouveaux procédés.
- Les aspects Qualité sont bien entendu omniprésents et critiques. Les challenges les plus présents actuellement pour l'industrie sont, d'une part la validation et le test en routine de l'intégrité des systèmes Single-Use, que l'on parle des poches (stockage ou transport) ou des connecteurs. En effet, une perte d'intégrité est bien souvent synonyme de perte du lot sur les applications critiques. D'autre part, utiliser des technologies à usage unique revient à déléguer au fournisseur une responsabilité qualité maîtrisée auparavant sur une installation en inox (en particulier continuité dans les matières premières, stérilisation). Parmi les autres



sujets d'actualité, nous pouvons citer : extractibles/relargables, interactions contenant-contenu, maîtrise de la qualité et de la continuité des matériaux, validation des procédés et la gestion des notifications qui seront de facto plus importantes.

• Les technologies usage unique se développent très rapidement mais sont confrontées régulièrement à des freins dans certains domaines. Les sondes à usage unique pâtissent, parfois à tort, de leur précision et de leur gamme de mesure limitée. Est-ce vraiment vrai ? Ou bien de simples arguments commerciaux ?

Un autre exemple, les limitations physiques des SUS (débit, pression,...) ne permettent pas de répondre à toutes les applications même si des progrès ont été faits à ce niveau. Également, les systèmes de pilotage/supervision standard de l'industrie ne sont pas toujours adaptés à accueillir des technologies usage unique au sein de leur interface.

## Les enjeux environnementaux peuvent également présenter des défis à surmonter : comment ces systèmes peuvent-ils s'intégrer dans des programmes de développement durable et de minimisation des déchets ?

D'un point de vue "business continuity", enjeu concurrentiel majeur dans l'industrie pharmaceutique. Comment garantir la sécurisation des approvisionnements sur toute la chaîne du produit, de la matière première permettant de fabriquer les polymères jusqu'à la livraison du SUS au client final ? Est-il possible de développer des standards afin de pouvoir mettre en place du *double sourcing* ? Se pose également la question du Life Cycle Management et de l'essentiel partenariat fournisseur-utilisateur dans la gestion du cycle de vie du produit SUS. L'utilisateur final devra également prendre en compte les quantités minimales de commande au regard de la gestion de la péremption des poches.

Sur un plan économique, la comparaison des coûts d'installation et d'exploitation des SUS versus les systèmes conventionnels, ainsi que la maîtrise de l'évolution de ces coûts, sont des critères de choix prépondérants et peuvent entraîner une adoption massive ou au contraire un rejet total des nouvelles technologies qui arrivent sur le marché.

Enfin, les évolutions réglementaires, parfois plus lentes que les demandes du marché (en particulier pour l'intégrité) vont être déterminantes pour les orientations que vont adopter les technologies Single-Use dans les prochaines années.

Afin de proposer des réponses à l'ensemble de ces questions, nous avons décidé de créer un Groupe d'Intérêt Commun (GIC) au sein de l'Association A3P, rassemblant à part égale fabricants et fournisseurs, représentant assez largement le panorama de notre industrie.

Le groupe a commencé ses travaux en avril 2017, animé par Camille DESROUSSEAUX Expert technique Thermo Fisher et François VANHERSECKE, directeur de production GSK.

### Les objectifs du GIC sont :

- d'émettre des recommandations neutres,
- faire un point sur les textes réglementaires et les guides d'association applicables au niveau national et international,
- d'ouvrir sur les problématiques clés citées précédemment et la mise en place d'un espace de veille technologique & innovation au travers d'articles scientifiques pour les adhérents.

Et pour finir, l'objectif était également de créer un groupe européen, prenant en compte les contraintes de l'UE. Nous gardons en toile de fond l'idée de lever les doutes et les craintes sur l'utilisation de telles technologies.

Après une première phase de travail nécessaire à la définition du périmètre d'étude, il a été convenu de créer 3 sous-groupes traitant chacun de problématiques complémentaires et interconnectées.

## 1. Groupe "Nouvelles technologies et besoins associés"

	Société	Fonction
PEYRACHE Sylvain (leader)	ACCINOV	Project Manager
BECHTEL Vincent	CAPSUGEL	Manager Technology Transfer & Innovative Technology Introduction
BOUKAMI Mehdi	MERCK	Spécialiste technique usage unique
COUMET Patrice	TECHNIP	Responsable Business unit Life Science
DEBRAS Fabien	ZOETIS	Principal Scientist, Team Leader Antigen Production
MASY Charlotte	GSK	Senior Engineer SUS
MINNE Jean-Philippe	Parker HANNIFIN	Responsable commercial Parker Dominick Hunter

### Objectifs :

- Ce sous-groupe a une visée prospective dans l'adéquation des besoins utilisateurs et des solutions technologiques développées par les fournisseurs.
- Veille technique et évaluation des nouvelles technologies en développement ou en cours de déploiement sur le marché et modèles économiques associés.
- Veille sur l'évolution du besoin utilisateur (technique, réglementaire, qualité, économique).
- Évaluer les standards technologiques versus une approche "custom"

→

## 2. Groupe "Stratégie d'implémentation et de validation des procédés Single-Use, sécurisation de l'approvisionnement"

	Société	Fonction
DREVETON Eric (leader)	MERIAL	Responsable Life Cycle Management et industrialisation
CHEDOZEAU Bruno	SANOFI	Responsable USP
DELAPLACE Brigitte	MEISSNER	Business Development Manager
PATHIER Nathalie	PALL	Global Product Manager SUS
PERQUIN Camille	TEOXANE	Responsable industrialisation
MASY Charlotte	GSK	Senior Engineer SUS
PINGAULT Priscille	AKTEHOM	Responsable de la montée en compétence SUS et maîtrise des procédés aseptiques
TABONE Véronique	VERDOT IPS2	Chef de produit
VAN ESPEN-BOONEN Laurence	CENEXI	Process Engineer

### Objectifs :

- Définir les *business cases* pour l'implémentation du Single-Use versus Multi-Use.
- Établir les recommandations pour déployer les systèmes SU.
- Établir les recommandations sur les stratégies de validation.
- Définir les approches de sécurisation des approvisionnements (*double sourcing*).

## 3. Groupe "Veille réglementaire et approche générique de validation (Extractibles et relargables, intégrité, particulière, endotoxines)"

	Société	Fonction
MIGNOT Katell (leader)	SARTORIUS STEDIM FMT	Field Marketing Manager Fluid Management Technologies
MASSON Eva	LFB BIOMEDICAMENTS	Adjoint validation procédés, expérience AQ fournisseur
TISSIER Valérie	LILLY	Ingénieur Produit/ process
WAGHEMACKER Philippe	SANOFI PASTEUR	Expert Technique
ZAMBAUX Jean- Pascal	DISPOSABLE - LAB/ AMATSI	Directeur général
LABOURIER Aurélie	RECIPHARM	QA Manager
LAUREAU Dorothée	ASPEN NDB	

### Objectifs :

- Veille sur les évolutions des réglementations applicables aux technologies à usage unique.
- Définir des recommandations et des standards de validation.
- Définir des standards pour le test d'intégrité.

## Conclusion

Le GIC SUS propose de vous présenter le résultat de ses premiers travaux, ainsi que d'échanger avec vous, lors des journées techniques qui auront lieu à Lyon le 1<sup>er</sup> & 2 octobre 2018.

Lorsque nous avons créé ce groupe, d'autres organisations comme la BPSA et le BPOG existaient déjà. Plusieurs fois, il nous a été demandé pourquoi mettre encore un groupe en place. Le GIC A3P n'est pas un concurrent de ces associations, mais un complément. Plusieurs membres du GIC participent activement à d'autres associations sans aucun conflit d'intérêt. L'A3P et ses adhérents étaient demandeur d'une démarche de réponse aux questions sur l'usage unique.

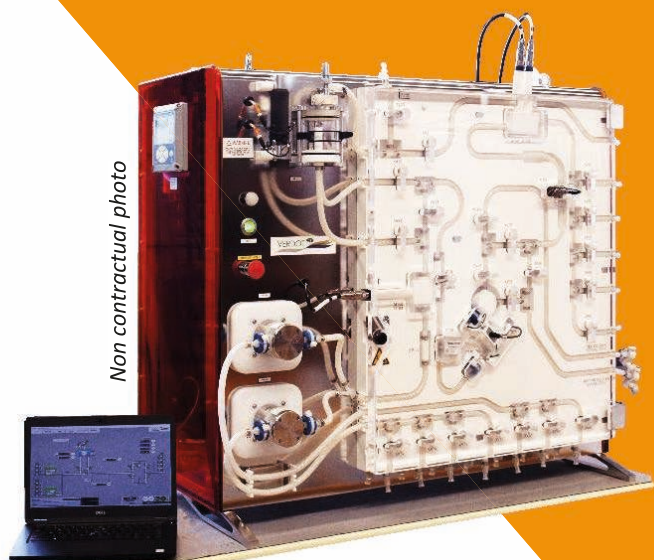
Le GIC SU est le premier groupe francophone, fonctionnant sur la base de questions issues de problématiques européennes. Nous souhaitons apporter des réponses complémentaires et différentes dans la méthodologie.

Vos retours lors de journées d'octobre seront très appréciés et nous aideront à progresser !

Rendez-vous le 1<sup>er</sup> & 2 octobre à Lyon !  
Programme et inscription [www.a3p.org](http://www.a3p.org)

# VERDOT

## FlexiPro



Non contractual photo

Preassembled Low Flow Kit installed on the FlexiPro system (5 to 150 LPH)

**DELIVERY WITHIN 4 WEEKS**

ACCORDING TO AVAILABILITY

## Single Use LPLC System for process scale-up and manufacturing

4 overlapping flow rate ranges from 10 ml/min to 600 L/hour to meet scalability needs

Totally preassembled flow path, fast and easy to install :

- Eliminates risk of cross-contamination
- Enables multi-product manufacturing suites
- Reduces product change over times

High precision Gradient & Dilution Capability

Easy to operate software

Complete Run History and Data Collection Files

FDA 21 CFR Part 11 and USP VI compliant

Complete documentation for regulatory submissions

**Contact : Véronique TABONE, Product manager**

[veronique.tabone@verdotips2.com](mailto:veronique.tabone@verdotips2.com)

[www.verdotips2.com](http://www.verdotips2.com)

**OUR TEST, YOUR CURE...**



**ENSURING A HEALTHY WORLD**

**YOUR Endotoxin Experts!**



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

# Current state & trends for Single-Use technologies implementation in the Biopharmaceutical Industry.

By Cécile LABURTE - PALL BIOTECH  
cecile\_laburte@europe.pall.com

An interview with  
Hélène Pora, Vice-President  
Technical Communication  
& Regulatory Strategy PALL  
BIOTECH



*"As the industry comes together with regulatory bodies, it is likely that standards will be created to help advance the industry."*

**What is the current state of acceptance of Single-Use technologies in the pharmaceutical industry? In your opinion have they become "mainstream"?**

**Hélène Pora**

Single-Use technologies are well into the adoption phase, with most of today's drug manufacturers implementing them in one or more steps of their small and large molecule production processes. In fact, there are many manufacturers implementing Single-Use process

flows wherever possible, but this is not always feasible depending on the age and scale of both the company and the process.

While newer facilities and processes are much easier to build with the latest technologies, in the case of existing capital/facility investments and/or processes, there may not be as much flexibility. As such we have seen a great uptake in the number of manufacturers implementing hybrid systems to replace the most challenging or cost-restrictive traditional steps with Single-Use steps to

optimize capital and efficiency.

Of course, challenges remain in the advancement of Single-Use technologies, particularly in the downstream. However, in 2017 we saw a great deal of new solutions on the market. At Pall Biotech, we launched the Allegro™ Single-Use chromatography systems and made multiple additions to the Cadence™ continuous-enabling downstream portfolio.

Across the industry we also see barriers in varying levels of quality and approach due to many suppliers on the market. This has been one of the greatest drivers for industry standards, including a greater demand for the interchangeability of technologies, analytics, and consumables. Multiple industry associations, including the global regulatory agencies, have been working alongside both vendors and end users to determine the best ways to further nurture Single-Use development and adoption.

**If a pharma company was looking to adopt Single-Use technologies for the first time. What advice would you give them?**

**HP** - For every manufacturer it is critical to evaluate processes and see where they can take the greatest advantage of the Single-Use technologies from the earliest point, while also considering the scalability of the process(es) in question. We suggest taking a quality by design (QbD) approach designing and implementing proven and market driven processes that are supported by the right products and services. In the case of a new facility or process, we suggest building for flexibility, as we see a much larger focus on modularity and multi-functional facilities for the future. For those already invested in a facility, it is important to consistently evaluate where new efficiencies can be found and implement changes if possible—there is nothing wrong with taking a step-wise approach to replace traditional technologies. Because times change, it is critical to work with a supplier that can meet your needs for the life of your process so that you are never left without process support or access to consumables. Additionally, working with a cutting-edge supplier can help manufacturers stay ahead of the game with access to all the latest advances, and a true understanding of where the greatest efficiencies can be gained in each process.

**Which processes are easiest to transit into disposable technologies and why?**

**HP** - Upstream processes are always easier to transition to Single-Use technologies, and many will agree that buffer and media prep/mixing/storing are often where to start. This is because these steps require a great deal of cleaning and validation steps in traditional methods, making disposable formats not only easier to transit into, but also more cost and time-effective by eliminating all the extra resources and steps.

**What are some best practices for integrating disposable technologies with stainless steel?**

**HP** - Manufacturers will always be limited by the space they are working in—so it is important to remember that the facility footprint determines a lot what can and cannot be implemented. There must be enough space to not only accommodate each piece of equipment, but also to ensure that each step can be properly connected. Sterility of each set up must also be taken into consideration and appropriately accommodated. It is critical to have operators trained and updated on all process parameters and expectations. A well-trained staff supported by a world-class supplier helps make integration a lot easier.

**What are some of the biggest concerns/problems with using Single-Use technologies? Are there easy and effective ways to overcome these challenges?**

**HP** - It is hard to ignore the debate over what films are best for Single-Use technologies. This applies not only to the compositions of the films themselves, but also the formats they are available in. With many suppliers on the market, the concern is that end-users will be limited in choice without general industry standards to even the playing field. Further work on standards remains to be done, but there is a general feeling across the industry that we are getting there sooner rather than later.

**Currently, disposable technologies are primarily used for biopharmaceutical production. Do you see their use expanded into other dosage forms? If so, what might that be and why?**

**HP** - Stringent industry demands and requirements for quality and sterility in process have made disposable technologies a logical fit for biopharmaceutical production. As we see them expand from mainly upstream application into the downstream and fill/finish steps, it is probable that more types of manufacturing processes can now benefit from Single-Use technologies.

**What do you see as the future for disposable technologies specifically regarding their adoption, materials of construction, and processing capabilities?**

**HP** - Adoption is already well underway, so now we have come to the point of maturing these technologies. As the industry comes together with regulatory bodies, it is likely that standards will be created to help advance the industry. And as Single-Use technologies come to maturity, processing capacities are greatly expanding. Where it was once a concept, we now see high-volume cGMP production with Single-Use technologies being successfully implemented.



# Continuous Processing

## Performance Enhancements for Perfusion Applications in 50L to 500L Single-Use Bioreactors: A Technical Comparison of Performance Characterization, Cell Culture & Scale-Up Modeling.

By Ben MADSEN & Jordan COBIA & Nephi JONES - THERMO FISHER SCIENTIFIC  
 camille.desrousseaux@thermofisher.com

Improvements in Single-Use systems have allowed implementation of high-density cultures in emerging bioprocess workflows while progressive advances in media optimization and improved clone genetic selection have underscored the perceived performance limitations of Single-Use bioreactors (S.U.B.s). Strategic enhancements to the sparge and agitation systems of Thermo Scientific™ HyPerforma™ S.U.B.s have revealed the potential for a three- to four-fold improvement of mixing and mass transfer performance compared to legacy designs. New data reveal the benefits of design improvements by demonstrating:



- Bioreactor characterization, TruBio™ DeltaV™ controller optimization, online process analytics, and scalability analysis of the S.U.B. when targeting perfusion applications from 50L pilot scale to 500L production scale working volumes.

- High-density culture results (>260E06 cells/mL) while maintaining proper operating parameters. New data reveal how a 50L S.U.B. – equipped with a specialized precision drilled-hole sparger (DHS), Single-Use foam probe, and oversized impeller – is able to improve overall S.U.B. operating efficiency. Results also include specific suggestions on how to maintain a nearly ideal dissolved carbon dioxide environment, reduce headspace foam generation, and produce lower overall shear levels, thus yielding excellent cell viability.

The work also demonstrates best practices and the desirable process benefits that can be achieved through reduced technical risk, lower labor, and simplified technical transfer of a completely disposable processing assembly. Further evidence is presented on the advantages of continuous processing when used in high-density seed train intensification or as a compact production-scale bioreactor system operating at reasonable media exchange rates of one to two vessel volumes per day (VVD).

→

## 1. S.U.B. Design Enhancements for Continuous Processing

Table 1 presents the enhancements made to legacy HyPerforma S.U.B.s from 50-500L to specifically convert them to perfusion systems where higher mass transfer and more automation are required.

Enhancement	Result
Improved mixing using larger agitator; All systems use: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2:1 style shafts</li> <li>• 5:1 style motor blocks</li> </ul> (Note: 250L S.U.B. requires a special shaft/motor conversion kit for hardware)	Allow for higher power input-to-volume (P/V) within motor limits (Figure 1) while maintaining slower impeller tip speeds (<1.5 m/s).
New precision-lasered DHS configured to meet higher oxygen uptake rates	Enhanced mass transfer: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enhanced DHS in each standard BioProcessing Container (BPC)</li> <li>• Sparge flux area increased to support up to 0.2 VVM while minimizing gas bubble shear, targeting a maximum gas entrance velocity of 15 m/s (far below the literature-accepted maximum of 30 m/s)<sup>1</sup></li> </ul> (Note: Frit spargers optional but not recommended for perfusion applications due to high propensity of fouling leading to high performance variability)
Foam sensing	Automated foam control
Simple connection to either alternating tangential flow (ATF) or tangential flow filtration (TFF) technologies	Reliable and high capacity (1" ID) aseptic connection to autoclaved or irradiated filters Flexibility of perfusion processes for either N-1 perfusion or true perfusion
Simple integration of conventional sensors or easily customizable with Single-Use sensors	Flexible sensing options per customer needs, low drift sensors will benefit longer duration processes
Integration of S.U.B. load cells	Target media addition
Inclusion of separate cell bleed port	Achieve working cell density

Table 1: Enhancements to HyPerforma S.U.B.s.

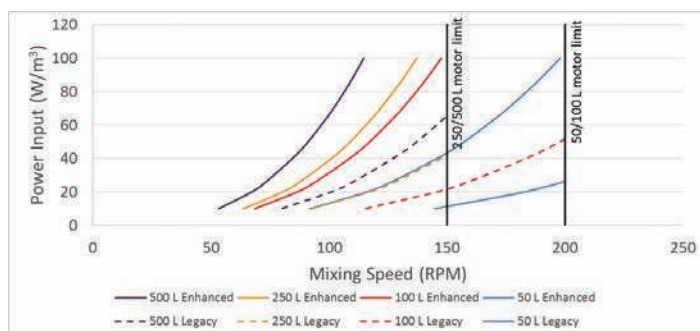


Figure 1: PIV versus mixing speeds for legacy and enhanced S.U.B.s for perfusion from 50 L to 500 L.

## 2. Materials and methods

### 2.1 Mass transfer testing

Mass transfer studies were performed in all vessels using the standard dynamic method<sup>(2)</sup> in a test solution at 37°C composed of 1 g/L poloxamer 188 and 3.5 g/L HEPES. Oxygen and CO<sub>2</sub> mass transfer was investigated at various gas flow rates and calculated power inputs ( $\eta_p = 2.1$ ).

### 2.2 Cell culture testing

Cell culture was performed in a 50L HyperformaS.U.B. at 40 L working volume integrated with an XCell ATF 6 system. CHO cells were seeded at  $0.4 \times 10^6$  cells/ in Gibco™ CD OptiCHO™ AGT™ medium with supplemented with necessary growth factors. Operating conditions were set as 30% dissolved oxygen (DO),  $7.0 \pm 0.2$  pH, and 37°C. DO was controlled via oxygen through the DHS and agitation varied as needed to increase mass transfer as oxygen demand increased. Cell counts, nutrients, metabolites, electrolytes, and protein yields were measured offline. Additionally, automation and control of most parameters were desired throughout the culture to ensure a high probability of success. To that end, the following components were integrated into the controller:

- Standard Single-Use dissolved oxygen sensor, pH sensor, and temperature sensor
- Foam sensor to automate antifoam delivery and control foam levels. The built-in foam control was linked to the antifoam pump and antifoam was delivered, as needed, to minimize total antifoam usage.
- Cell density sensor (Aber™). The Aber transmitter signal was integrated into the controller and a bleed pump was linked to the measured cell density to cycle on and off, as needed, to maintain target cell density.
- Bioreactorload cells to maintain target volume. A calculation block was built using a simple Heaviside equation and linked to the media addition pump to avoid over/under-filling the S.U.B. with new media.

Media for the culture was formulated in a 1,000L Single-Use Mixer and sterilely filtered into a 1,000L S.U.B. maintained at <8°C with a TCU. Spent media from the process was transferred to a 1,000L container.

## 3. Results

### 3.1 Improved mass transfer due to design improvements

Figure 2 displays O<sub>2</sub> and CO<sub>2</sub> mass transfer results for the enhanced Single-Use Bioreactor (S.U.B.) and O<sub>2</sub> mass transfer for legacy S.U.B.s using only the DHS at maximum recommended impeller speeds (30 W/m<sup>3</sup> for legacy systems, 100 W/m<sup>3</sup> for enhanced S.U.B.s). Whereas legacy systems tend to limit near 10-13/hr for  $k_L a$ , results for the enhanced S.U.B.s show three- to four-fold increases in O<sub>2</sub>  $k_L a$  using only the DHS.

→

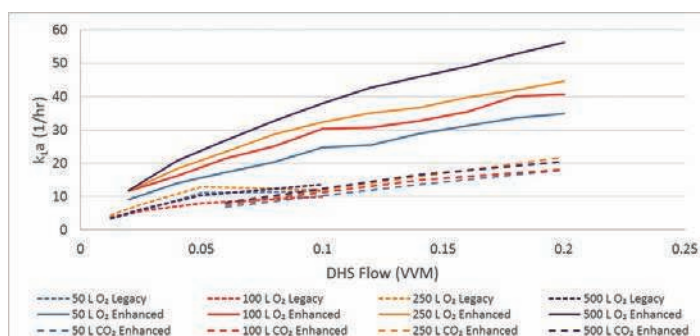


Figure 2: Oxygen and carbon dioxide mass transfer results for enhanced S.U.B.s compared to legacy.

Oxygen mass transfer with the DHS is shown to be higher in larger S.U.B.s, thereby allowing oxygen and air flow rates to be balanced against agitation rates to achieve desired O<sub>2</sub> and CO<sub>2</sub> mass transfer across all vessel sizes.

Importantly, the CO<sub>2</sub>:O<sub>2</sub> mass transfer ratio of the DHS across vessel sizes, gas flow rates, and mixing speeds remains between 0.3-0.5. This ratio is well suited to balance oxygen demand while maintaining a sufficient level of CO<sub>2</sub> stripping to keep dCO<sub>2</sub> levels in physiological ranges (30-80 mmHg)<sup>(3-4)</sup>.

### 3.2 Ultra-high cell density achievable with room to spare

Cell culture was performed in a 50L system to test system capabilities including the S.U.B., the controller, and the XCell ATF6 Single-Use system to achieve ultra-high cell densities. The reactor was seeded at 0.4E06 cells/mL and grown to target cell densities of 40, 100, 150, and 200E06 cells/mL. Following two days of culture at 200E06 cells/mL, the final objective was to stress test the perfusion system. Thus, the cells were purposely allowed to grow without constraint, reaching >260E06 cells/mL. Perfusion rates were increased incrementally to support cell growth. Glucose was supplemented as needed to maintain 1-3 g/L in culture. The run was finally terminated after 26 days when the ATF unit fouled completely. Viable cell density (VCD) and viability for the culture are shown in Figure 3.

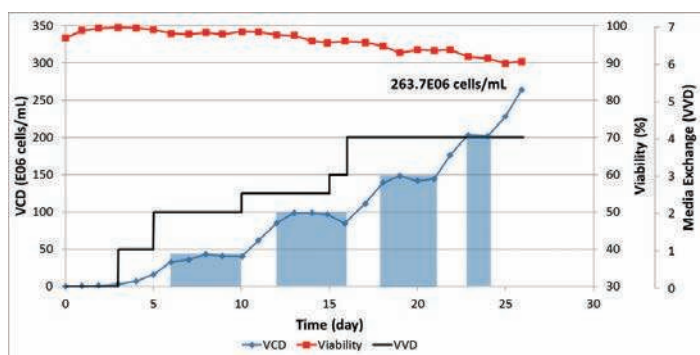


Figure 3: VCD and viability results for enhanced 50 L S.U.B. operating at 1-4 VVD. Steady-state cell density zones highlighted.

Culture controller setpoints were maintained throughout the run including DO at 30 ± 4%, temperature at 37 ± 0.05°C, and pH at 7 ± 0.20. Other culture parameters were measured offline and used to

determine proper media exchange and glucose feed rates to maintain glucose levels between 1-3 g/L while maintaining minimal buildup of lactate and ammonia.

### 3.3 Robust mixing and gassing offers targeted mass transfer performance

Bench-scale testing was performed separately, showing robustness of this cell line to perform in extreme mixing conditions with tip speeds in excess of 1.5 m/s and power input greater than 400 W/m<sup>3</sup>. Therefore, agitation was occasionally adjusted between 20-100 W/m<sup>3</sup> while observing oxygen flow rates and effects on dCO<sub>2</sub> (Figure 4).

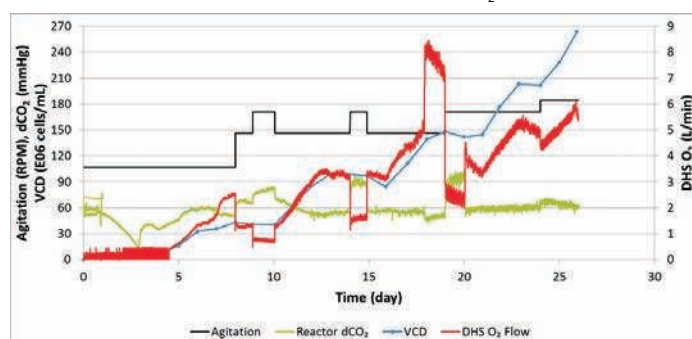


Figure 4: Oxygen flow rates, agitation, and dCO<sub>2</sub> for the 50 L cell run.

The data suggest a correlation among operating parameters such as gas flow rate, mixing speed, and concentration of sparged gasses, dCO<sub>2</sub>, pH, and achievable cell density. The literature has established empirical and theoretical models for cell culture in stirred tank reactors using oxygen transfer rates (OTRs), cell density, mixing power, gas flow rate, and partial pressures in sparged gasses<sup>(2-5)</sup>. Similarly, dCO<sub>2</sub> and pH can be modeled from the culture data to demonstrate the effectiveness of balancing process parameters. These models are plotted in Figures 6 and 7. Both models show excellent correlation among the parameters suggesting culture conditions (gas flow rate, mixing speed, and concentration of sparged gasses) can be dialed specifically to process requirements to achieve desired cell density. This establishes the S.U.B. as an ideal platform for obtaining predictive culture conditions for ideal growth and productivity.

## 4. Design improvements lead to best-in-class S.U.B.s for high-density perfusion cultures

With recent improvements in media selection, cell screening, and the increased adoption of continuous processing in the biotechnology industry stresses on the S.U.B. have increased and demanded that performance must improve to accommodate these new processes. Enhancements to the legacy S.U.B. have been implemented to achieve peak performance targeting high-demand cultures such as those seen in continuous processing applications. These enhancements, focusing on impeller and DHS configurations and designs, show improved mixing and mass transfer performance across vessel sizes from 50-500 L. Additionally, the improvements allow for easily scaling processes across these vessel sizes while maintaining scale parameters such as PIV and gas flow rate, especially when utilizing the enhanced DHS.

Importantly, the large increases in mass transfer were achieved using



the DHS only without the frit as a mass transfer aide. Previous testing has shown the frit is prone to fouling in high density and/or long duration cultures leading to highly variable performance, even significant loss in performance due to changes in bubble formation on the frit surface. However, the DHS, with its benefits of low cell shear stress and high  $k_L a$ , has shown robust performance under high-demand conditions due to high resistance to cell debris fouling.

The oxygen and CO<sub>2</sub> mass transfer data generated through extensive testing show predictability and scalability of these parameters within specific vessel sizes as well as across vessels. These enhancements have shown increased performance three- to four-fold above previous legacy systems while maintaining mixing and sparging within the bounds of recommended reactor settings.

A confirmation cell run was performed to highlight the effect of these mixing and mass transfer enhancements, achieving stable cell densities at various setpoints up to 200E06 cells/mL, while achieving final growth to 260E06 cells/mL. While most processes would never require such high cell densities due to filter limitations and clone stability, the data demonstrate that the S.U.B. is capable of supporting very high demand cultures.

Importantly, near full automation of many key reactor settings was achieved in the culture including automated media delivery based on load cells, antifoam delivery as needed based on the Single-Use foam sensor, cell bleed for targeted cell density based on the integrated cell density probe into the DeltaV controller, and gas control up to 0.2 vessel volume per minute to maintain DO levels at setpoint. This automation allowed for minimal required user input even under demanding conditions of ultra-high cell density, leading to a successful cell run.

Mass transfer models from the cell culture data were generated showing the effect of mixing power and gas flow rates on predicting viable cell density and dCO<sub>2</sub> levels during the culture. While each culture, media, cell line, and process will show inherent variability, the data suggest that modeling can help achieve ideal growth conditions and allow the end user to dial in parameters as needed. Further automation could be achieved by integrating other sensors (dCO<sub>2</sub>, Raman) to monitor and control levels of dCO<sub>2</sub>, glucose, and lactate by controlling mixing speeds, gas flow rates, inlet gas concentrations, and perfusion rates.

## References

1. Zhu, Y., Cuenca, J. V., Zhou, W. & Varma, A. NSO cell damage by high gas velocity sparging in protein-free and cholesterol-free cultures. *Biotechnology and Bioengineering* **101**, 751–760 (2008).
2. Doran, P. M. Mass Transfer. in *Bioprocess Engineering Principles* 190-217 (Elsevier, 1995).
3. Zhu, M. M. et al. Effects of elevated pCO<sub>2</sub> and osmolality on growth of CHO cells and production of antibody-fusion protein B1: a case study. *Biotechnology Progress* **21**, 70–77 (2005).
4. Mostafa, S. S. & Gu, X. Strategies for improved dCO<sub>2</sub> removal in large-scale fed-batch cultures. *Biotechnology Progress* **19**, 45–51 (2003).
5. Garcia-Ochoa, F. & Gomez, E. Bioreactor scale-up and oxygen transfer rate in microbial processes: An overview. *Biotechnology Advances* **27**, 153-176 (2009).

## Glossary

**BPC:** BioProcessing Container or Single-Use assembly  
**DHS:** drilled-hole sparger  
**DO:** Dissolved Oxygen  
**P/V:** power input-to-volume  
**SUB:** Single-Use Bioreactor  
**VVD :** Vessel Volumes per Day

# INSPUREATION

At DAICEL, we are inspired to innovate. With our newest **DAISEP** technology, we bring the future into the present.

**MabXpure** is the first product using DAISEP technology for mAb purification processes:

- MULTIMODAL DEPLETION
- MAB CONTAMINANT REMOVAL (HCPs & OTHER IMPURITIES)
- FLEXIBLE, SINGLE-USE, FLOWTHROUGH
- MIDSTREAM & DOWNSTREAM PLATFORM

MabXpure adapts to your needs, strengthens your processes, secures the performance of your operations, and changes the game of impurity depletion.

Each time you use it, you will be inspired.

**DISCOVER DAICEL'S  
PUREST INSPIRATION.**

**DAICEL**

[WWW.DAICELBIOSEPARATIONS.COM](http://WWW.DAICELBIOSEPARATIONS.COM)

© 2018 DAICEL

⋮ [REQUEST SAMPLE &  
CASE STUDY W/SANOVI](#)

# Implementation of Single-Use in Drug Substance filling before transportation: Product Development case study.

By Guy MATTHEWS - PARKER  
guy.matthews@parker.com

The development of a new product or service is better done as a collaboration between the developer and the potential end user/s. Systems developed in isolation often end up answering questions no one has ever asked, or fails to develop a full solution. With that in mind the enclosed article discusses the product development cycle of a system for bulk filtration of Active Pharmaceutical Ingredients (API's). How this development progressed from Generation One to Generation Two and the lessons learned along the way.



It is interesting to think that one of the first unit to use Single-Use technology in bioprocessing is the one that has been among the last to benefit from Single-Use automation. The step in question is the bulk filtration of product prior to shipping. Twenty plus years ago this was already a Single-Use step, we just did not think of it in that way. Today in many cases we are still performing this process in much the same way we did prior to the introduction of Single-Use technology.

If we go back to the days prior to Single-Use being widely adopted; the bulk filling step involved a stainless steel tank containing the product being wheeled to a filling suite. Then a connection via a steam-able valve onto silicon tubing (which would have been autoclaved), through a pump to drive a filtration process. The critical filling step being completed in a laminar flow hood under Class 100 (ISO 5) conditions into a sterile plastic bottles, sat on a balance. The final step to fill the bottle involved an operator removing the lid and in effect performing an open filling step. With regards to automation perhaps the pump was operated by use of a foot pedal. Apart from replacing the stainless steel tank with a bag and the steam cross with aseptic connectors the process as performed today has changed very little.

A customer approached Parker and asked for our help in developing a solution that would address a number of concerns related to this unit operation.

→

## 1. Customer Concerns

1. Filling High Potency Active Pharmaceutical Ingredients API's (HPAPI) to eliminate any open processing to protect the operator and the product.
2. The need to standardise the filling platform with a view to Standard Operating Procedure (SOP) writing, thereby simplifying training and eliminating variation from the process.
3. Reduce the number of people involved directly in the filling step, in order to minimise the people in a clean room during a critical operation.

In collaboration with the customer, Parker developed the Generation One SciLog SciFlex Filter and Dispense (see fig.1). The SciLog SciFlex Filter and Dispense was able to address all of the above concerns.

The system allowed fully enclosed automated bulk filling of the HPAPI into bottles in preparation for transportation to a filling site. Working with the customer, we were able to identify a number of benefits of automated closed filling.



Figure 1: SciLog SciFlex Filter and Dispense

### 1.1 The elimination of false positives resulting in the predictable release of product.

A false positive brings with it an inevitable quarantine and investigation process, all of which takes time. It can be difficult to assign a value to this beyond the cost of completing a deviation investigation and review. In terms of administration costs alone, it has been reported at a starting figure of €2,000.00, no doubt rising to tens of thousands and beyond if the deviation results in rework being required or, in the most extreme cases, the batch being rejected.

### 1.2 Time saved compared to the manual process

We were also able to generate data on time savings based on two filling volumes and a set batch size. If these savings were applied to a facility producing 35 batches per year the time saving and therefore cost reductions would become significant, about €100,000's.

Batch Size	Manual filling time	Automated filling	Time saved per batch
20L into 125ml Bottles	21 hrs	5 hrs 30 mins	15 hrs 30 mins
20L into 5L bottles	5 hrs 30 mins	2 hrs 30 mins	3 hrs

Table 1: Time required to process a 20L batch based on manual or automated filling

### 1.3 Reduction in clean room personal required to complet of the process

The need for QC sampling and monitoring, along with QA oversight on documentation is reduced, as the process is fully enclosed and automated. As a result, the number of people required to be in the clean room is reduced. Resulting in a reduction in complexity.

### 1.4 Standardisation drives simplification



Figure 2: Generation 2 SciLog SciPure FD

With a standard platform, training and SOP writing become simpler. As a result, operators perform the task to consistent standards reducing deviations and the risk of operator's error. The consumables used in the process are standardised and as a result simplify supply chain and handling process; again reducing the risk of operator's error.

At this stage in the product life cycle Parker was able to provide a solution that put liquid into bottles, on a standardised platform that use fully enclosed automated filling processes. This became the generation One SciLog SciFlex Filter and Dispense. As a producer of equipment we thought our responsibility ended at this point. What we learned during conversations with our customer was that putting liquid in bottles was not the end point. What mattered was achieving the required outcome, namely the safe arrival of the bottles at the filling site. What we had not looked at but what was needed was what happens to the bottle after it had been filled in.

Customer feedbacks drove the development of Generation two (see Figure 2), but critically this was not just focused on hardware

....>

## 2. Working with our customer, base we identified rooms for improvement

### 2.1 Increase the filling accuracy

The filling accuracy on the Generation one was of +/- 10%. This was initially deemed to be acceptable as the process was bulk fill. However, feedback from the Quality Assurance team at the customer site leads us to increase the filling accuracy to a much higher level of +/-10 mg in 1,000 mg. What drove this was the knowledge of how many bottles they needed to fill as well as product and consumable reconciliation. In Generation One the filling accuracy was based on a load cell reading off the skid. In the Generation Two the load cell is located under the receiving vessel. With the Generation 1 system based on a 20L and a 500ml fill there could be anywhere between 36 and 44 bottles to be filled all of which need to be prepared and accounted for either filled bottles or empty and discarded bottles. With the improvements made to the Generation Two system, the maximum number of bottles required is 40 while the minimum is 39.

Batch size / fill volume	Number of bottles required	# Bottles at 10% min	# Bottles at 10% max	# Bottles at +/- 10gm min	# Bottles at +/- 10 mgs max
20L / 500ml	40	44 (+4)	36 (-4)	40	39 (-1)
20L / 1,800ml	11	12 (+1)	10 (-1)	11	11

Table 2: Improvement in consumable requirements predictability linked to filling accuracy

### 2.2 The Improvement of the filling process can be assessed in a number of ways.

a. Speed of filling. This can be controlled by the end user. What determines the filling speed is the balance between minimising the production of foam (slower is better), accuracy of fill (slower is better), reducing shear exposure (slower is better), running the most efficient process possible (faster is usually better). The Generation two system allows for a rapid (based on foaming and shear information) fill to 90% of target volume, then the process can be run at a slower rate to ensure accuracy of the fill. Thereby balancing the requirement for product quality and process efficiency.

b. Liquid dropped in to a bottle vertically from a cap will result in foam. So to avoid this a slow filling rate is required. This foaming can be mitigated by running the liquid down the side of the bottle thus allowing for a faster filling rate. To facilitate this, Parker developed a J- tube system which diverts the flow of liquid to the bottle side. The design and effect of the J tube configuration can be seen in Figures 3a, 3b and 3c.

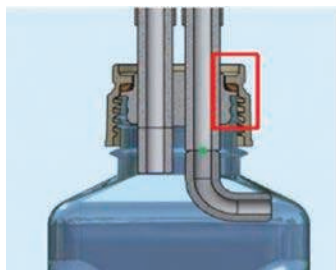


Figure 3a

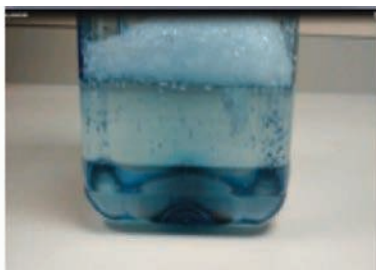


Figure 3b



Figure 3c

Figure 3a shows the J-Tube design directing the fluid flow to the side of the bottle

Figure 3b shows the effect of a 500ml/ minute filling rate of a 1%Tween 80 solution

Figure 3c shows the same 1% tween 80 solution being filled at 500ml/minute utilising the J tube resulting in the elimination of foaming.

### 2.3 Process facility knowledge should drive component selection.

A Single-Use can consist of many materials; Platinum cured silicon and Or Thermoplastic elastomer (TPE) for tubing, Polycarbonate or PETG bottles, Polypropylene or PVDF fittings to name but a few. These materials need to work at a specific range of temperatures. For example, bottles may be filled under ambient conditions with the solution being filled coming out of cold storage at say 4 °C, this presents little or no challenge from a material compatibility point of view.

However, take those materials and store them in dry Ice at -78.5 °C, now the choice of materials becomes critical. PETG has a lower temperature specification of -40°C while the Polycarbonate specification is -135°C. TPE becomes brittle at around -40°C while Silicon retains its elastic properties well below the -78°C seen under dry ice storage.

....>



Knowing the full extent of the storage conditions the product will be subjected to across the supply chain means this choosing materials that can support that process. However, not all products are compatible with all materials used to construct a Single-Use assembly. For example, a protein may bind to platinum cured silicon, meaning it cannot be used in an assembly. In that instance there may be no choice but to use a TPE tubing. So long as the end user has disclosed the low temperature shipping process the necessary safeguards around handling and manifold support can be put in place to protect the product.

### 2.4 Validate the system.

The SciLog SciPure FD was designed and has been validated to perform the fully automated and contained filtration and dispense of bulk API's. As a piece of hardware you could consider this as validated. However, the function of the Parker equipment designed is to place liquid into bottles for shipping. So, there are two parts to this process: the filtration and dispensing of product followed by the shipping to the final destination. If the shipping cannot be completed successfully we don't have a solution, merely a part of a solution. As a result of this feedback Parker, completed a shipping study to ASTM D4169 (See table 3).

Hazard	Cause	ASTM Standard
Shock or Drop	Manual Handling	ASTM D5276
Compression	Stacking	ASTM D642
Vibration	Loose load	ASTM D999
Low Pressure exposure	Air transportation	ASTM D6653
Vibration	Vehicle Transport	ASTM D4728
Impact	Concentrated Impact	ASTM D6344
Shock or drop (repeated)	Manual handling	ASTM D5276

Table 3: Contents of ASTM D4169 performed using Distribution cycle 13 at Assurance level II

In addition to the testing the bottles were subjected to further testing to demonstrate the post shipping integrity of the bottles. It is only after completing this study that we could claim to have a system for the filtration, dispensing and shipping of bulk API's.

### Conclusion

**During product development unless you are able to collect feedback from a wide range of stakeholders, you run the risk of developing a solution that is either incomplete or worse still one that answers a question that has never been asked. It was only by working with our partner that Parker was able to identify what truly mattered in this process beyond the functionality of the system.**

- **Filling accuracy to support process predictability and consumable use**
- **Delivery of liquid to the bottle to optimise the process time**
- **Elimination of foaming**
- **The importance of understanding the full supply chain conditions and the impact that it has on material selection**
- **Understanding what the true outcome is. In this case not just putting liquid into bottles but the safe arrival of those bottles at a fill finish facility**

**Taking all these factors into account drove the development of the SciLog SciPure FD hardware and the validation package that supports the whole process. It was only by doing this that we were able to bring all the advantages of Single-Use technology and Single-Use technology automation to bear on this critical step to provide a solution that was focused on the required outcomes.**

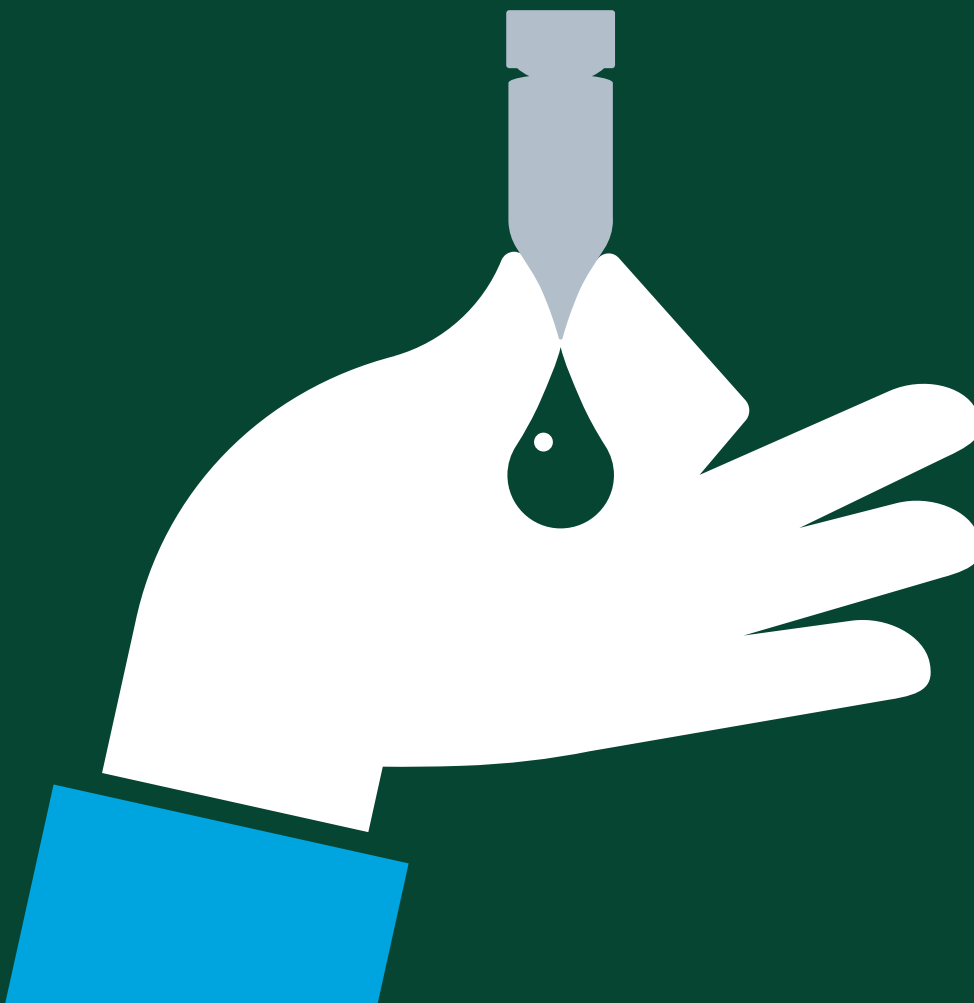
#### Glossary

**HPAPI** - High Potency Active Pharmaceutical Ingredients  
**SOP** - Standard Operating Procedure  
**TPE** - Thermo Plastic Elastimer

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

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

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



# Technologies de connexion à usage unique : situation actuelle et tendances.

Par Sylvain PEYRACHE & Charlotte MASY - GSK  
sylvain.peyrache@gmail.com

Devant l'essor des systèmes à usage unique, les transferts de liquides lors des différentes opérations unitaires ont généré de nouveaux besoins pour assurer les connexions et l'interopérabilité entre les équipements. En effet, si les connecteurs demeurent parmi les plus anciens dispositifs à usage unique au côté des poches et des cartouches de filtration, il faut noter que des efforts importants ont été réalisés par les fournisseurs pour perfectionner ces composants. Ainsi, de nouveaux matériaux sont utilisés pour assurer une meilleure compatibilité avec

les contraintes physico-chimiques des procédés, le contrôle ainsi que la documentation de ces systèmes ont été particulièrement renforcés pour répondre aux attentes des utilisateurs et des autorités de santé.

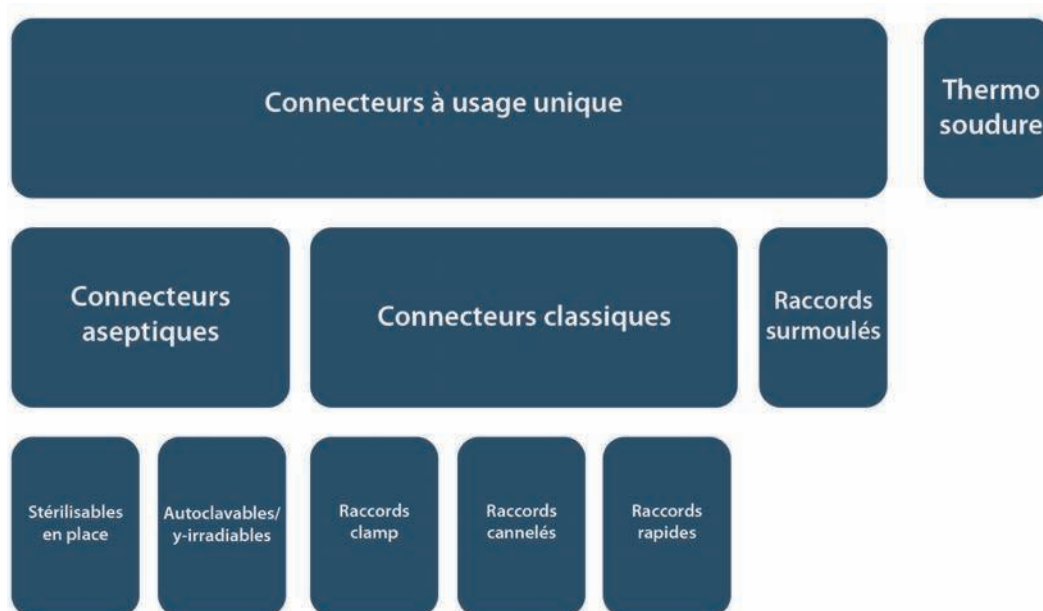


Figure 1: Classification des technologies de connexion à usage unique

Dans une première partie, cet article vise à dresser un panorama des technologies aujourd'hui disponibles et les progrès associés. La partie suivante s'attachera à présenter les critères de performance et de qualité des connecteurs ainsi que les aspects pratiques de leur mise en œuvre. La dernière partie présentera les tendances identifiées par le groupe de travail.

## 1. Présentation, classification et terminologie des technologies de connexion

Les technologies de connexion peuvent être réparties en différentes familles selon le dispositif mis en œuvre et l'application pour laquelle il est destiné (Figure 1).

Les connecteurs classiques sont des versions adaptées de technologies réutilisables existantes. On trouve notamment les raccords cannelés et les raccords clamp utilisés depuis longtemps comme connecteurs standards dans l'industrie pharmaceutique sur des équipements inox. Dans cette catégorie, on trouve également des raccords rapides qui permettent de réaliser et verrouiller une connexion sans accessoire ou outil supplémentaire.

Les connecteurs aseptiques existent aujourd'hui en de nombreuses variantes propriétaires. Elles permettent de sécuriser la connexion entre deux flexibles en empêchant que le fluide soit exposé



à l'atmosphère de l'environnement de travail. Les produits les plus récents permettent plusieurs cycles de connexion/déconnexion et leur ergonomie a été perfectionnée.

Enfin, deux technologies se distinguent particulièrement des connecteurs et comprennent, d'une part, les raccords surmoulés directement par le fabricant sur les flexibles et la technologie de thermo-soudure, d'autre part qui permet de connecter/déconnecter directement tube à tube des flexibles en polymères compatibles.

### 1.1 Raccords classiques (clamp, raccords rapides et raccords cannelés)

Les modèles de raccords à usage unique les plus utilisés actuellement sont les raccords suivants : les raccords cannelés, les raccords Triclam (TC, triclover...) et les raccords rapides (type MPC/MPX...). Ces raccords sont traditionnellement utilisés car ils sont des adaptations en polymère de raccords en inox déjà existants et considérés comme des standards dans l'industrie. Plus anciens, ils font l'objet de moins de propriété intellectuelle et sont disponibles auprès d'un panel de fournisseurs assez large. En outre, ils ont su évoluer notamment quant aux matériaux utilisés et tendent à plus d'ergonomie. Ces connecteurs sont également parmi les solutions privilégiées par les fournisseurs de poches, qui montent souvent ces types de connecteurs par défaut selon le volume des poches et les débits attendus. En effet, pour les grands diamètres de flexibles, les raccords clamp et les raccords cannelés restent généralement privilégiés bien que des raccords aseptiques soient désormais disponibles pour des sections importantes.

#### Raccords cannelés

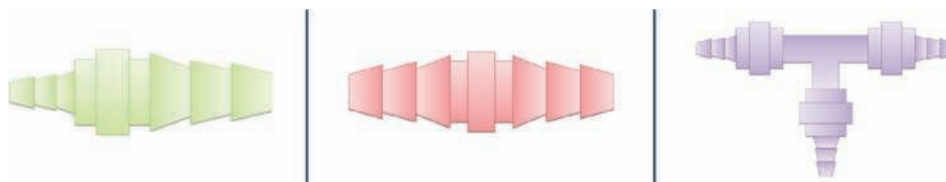


Figure 2: Les raccords cannelés sont principalement utilisés pour l'assemblage de montages à usage unique. Une grande diversité de raccords cannelés (droit, asymétrique, coudé, en T, en Y, en croix, ...) permet de concevoir des montages complexes et de réaliser des réductions de diamètre très importantes. Une fois mis en place sur les flexibles, ils peuvent être sécurisés par des colliers à vis en acier ou plus simplement par des colliers en nylon (tie wrap) ou par de nouveaux systèmes de colliers rapides (BarbLock®).

Les raccords cannelés (et variantes multi-diamètres sapin ou olive) sont actuellement les raccords standards pour les connexions d'assemblage (Figure 2). En effet, un grand nombre de formats est disponible et permet la conception de montages complexes parfois délicats ou coûteux à mettre en œuvre en inox (réductions de diamètre importantes, raccords multivoies, connexion en T, en Y, en coude à divers angles...). Ces connexions sont des connexions définitives qui ne sont pas prévues pour être désassemblées. Ce type de connexions est donc également utilisé pour connecter la plupart des autres familles de connecteurs aux flexibles.

Les innovations sur ces produits portent notamment sur les dispositifs de sécurisation des flexibles : colliers, bagues de serrage, mais également sur la forme des cannelures et embouts permettant de s'affranchir de colliers ou d'accessoires supplémentaires. Ces raccords sont désormais disponibles dans une grande variété de matériaux, allant du polypropylène, du nylon médical jusqu'aux fluoropolymères.

→

## Raccords clamp



Figure 3: Les cônes de raccords clamp comprennent une gorge dans laquelle un joint (généralement en silicone ou EDPM) est inséré. Ce joint permet d'assurer l'étanchéité entre les deux cônes. Une fois assemblés les deux cônes sont maintenus à l'aide d'un collier (ou pince) clamp généralement vissé mais de nouveaux systèmes clipsables existent également.

Les raccords clamp sont les raccords mis en œuvre traditionnellement sur les systèmes en inox utilisés dans la pharmacie. En effet, ils ont fait l'objet d'une standardisation importante (GAMP/ISO) afin de faciliter l'interopérabilité entre les systèmes mis en œuvre sur les sites de production. Fort d'un recul important sur la conception mais également du savoir-faire lié à leur mise en œuvre par les opérateurs dans les ateliers ce type de raccords est resté un standard qui permet de mettre en place des systèmes hybrides (inox/usage-unique) dans des plages de débit très larges. Ils restent néanmoins complexes et demandent une certaine dextérité puisqu'il s'agit de maintenir ensemble les deux connecteurs clamp, un joint intermédiaire et la pince d'assemblage au moment de la connexion. Les développements les plus récents portent sur la pince (ex. Biopure, Saint-Gobain...) et sur le surmoulage des joints directement dans les raccords (TBL plastics) ou sur les flexibles (Advantapure, Saint-Gobain, Parker...). Néanmoins, ces systèmes impliquent des phases ouvertes importantes lors des connexions/déconnexions ce qui limite leur mise en œuvre sur des dispositifs à usage unique stériles. Ces systèmes seront probablement en recul face aux raccords aseptiques dans les applications où la contamination doit être maîtrisée.

## Raccords cannelés

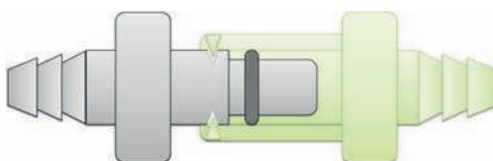


Figure 4: Schéma d'une connexion à raccords rapides. Ce type de système implique la présence d'un connecteur mâle et d'un connecteur femelle. L'étanchéité est assurée au moyen d'un joint en élastomère assemblé sur la partie mâle. Un système de baïonnettes à ressort permet de sécuriser l'assemblage. Les variantes de ce type de connecteur peuvent intégrer un système de verrouillage des baïonnettes et une valve ou clapet pouvant s'ouvrir lors de l'assemblage de la partie mâle.

Le développement des raccords rapides a été accéléré par le développement des composants à usage unique et en particulier des poches ou des bouteilles. En effet, résistants aux méthodes de stérilisation de ces consommables (généralement par gamma-irradiation), ils ont rapidement été sélectionnés par la plupart des fabricants pour les aspects pratiques et leur facilité de mise en œuvre. Ils offrent une réversibilité de connexion et une excellente ergonomie à l'assemblage ou lors du désassemblage. Par ailleurs, des adaptateurs existent pour les stériliser en place ou pour permettre une utilisation avec des raccords clamps directement. Certaines versions munies de valves sont également souvent utilisées pour des applications critiques sans revendiquer néanmoins le caractère aseptique puisque qu'une phase ouverte (même réduite) existe.

Le nombre de fournisseurs de ces solutions a longtemps été réduit mais de nouveaux acteurs portent des solutions techniques alternatives mais compatibles et interopérables avec les connecteurs existants.

## Raccords surmoulés

Les raccords surmoulés sont des raccords moulés directement à partir de l'élastomère utilisé pour les tubulures mises en œuvre dans les montages. Ces raccords présentent le grand avantage de réduire drastiquement le risque de fuite et les problématiques liés à l'intégrité des montages au niveau des connexions. De plus, ils permettent de concevoir des montages complexes que l'encombrement de raccords traditionnels ne permettrait pas de mettre en place (ex. bouchons multivoies, croix et réductions, chapelet/clarinette de connexions...). Toutefois, l'utilisation de ces montages implique souvent une conception sur mesure et une réalisation des montages totalement externalisée. Ainsi ces systèmes imposent des contraintes d'approvisionnement qu'il est nécessaire d'anticiper puisque le nombre de fournisseurs demeure relativement limité. Également, la compatibilité physico-chimique avec le procédé doit être soigneusement étudiée puisque le choix des matériaux utilisés est également réduit (silicone ou élastomère thermo-plastique). Ces matériaux étant souples, la tenue à la pression peut s'avérer limitée pour certaines applications. Il faudra dans ces cas prévoir la mise en œuvre du surmoulage sur des flexibles renforcés (tressés simple ou double). Plus généralement, la mise en œuvre de tels systèmes doit être anticipée d'un point de vue qualification/validation et faire l'objet d'une collaboration étroite avec le fournisseur...

→

## 1.2 Raccords aseptiques

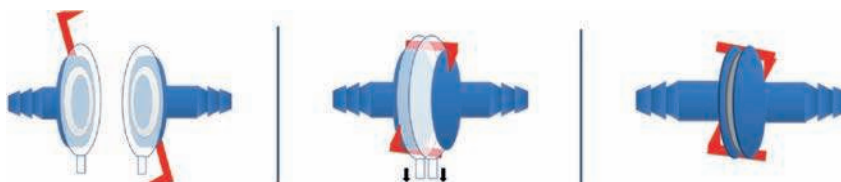


Figure 5: Schéma d'un connecteur à usage unique. Les deux raccords à assembler sont stériles et une membrane protège leur lumière. Un dispositif de verrouillage permet de sécuriser l'assemblage des deux raccords. Les membranes de protection sont retirées sans exposer l'intérieur du dispositif à l'atmosphère. Un joint en élastomère assure l'étanchéité de la connexion.

Les raccords aseptiques représentent le type de connecteurs les plus nombreux. Ils ont connu un essor important au cours des dix dernières années en raison de leur possibilité de maintenir l'asepsie des connexions, combinée à une facilité de mise en œuvre comparable à celle des raccords rapides. Plus récents, ces connecteurs ont pour la plupart profité de l'évolution des matériaux, les rendant compatibles avec l'ensemble des opérations de préparation de solution, de cultures biologiques et de purification mais également pour la répartition de produits stériles.

Les principaux fabricants de systèmes à usage unique ont développé des raccords aseptiques (Merck Millipore, Sartorius, Pall Biotech) mais il est intéressant de noter l'existence d'un fabricant indépendant (Colder). La plupart de ces fabricants développe ou commercialise désormais leur seconde génération de connecteurs qui apporte un certain nombre d'innovations : ergonomie, possibilité de connecter/déconnecter plusieurs fois des raccords et enfin possibilité de stériliser en place les raccords à usage unique permettant ainsi de combiner systèmes à usage unique à des installations stérilisables en place (Ex. montage d'échantillonnage à usage unique sur une cuve en inox).

Cette offre de solutions assez large cache cependant de grandes disparités notamment dans la conception : l'utilisateur devra être vigilant sur la compatibilité des matériaux avec son application, la conception mâle/femelle ou universelle, les possibilités de réduction de diamètre... D'autres paramètres sont également à prendre en compte comme la documentation et les contrôles réalisés par le fabricant, la disponibilité de produits et les canaux d'approvisionnement.

## 1.3 Connexion par thermo-soudure

Cette technologie relativement ancienne repose sur des flexibles en élastomères thermoplastiques (C-Flex®, Advantaflex®, Pharmed®...). Les extrémités des deux flexibles à souder sont insérées dans les matrices d'une soudeuse qui vont maintenir les tubes et les souder en chauffant le polymère à des températures de l'ordre de 125-200°C. Le temps de soudure varie avec l'épaisseur des parois et le diamètre des flexibles.

Le principe permet de limiter l'exposition d'une phase ouverte et certains systèmes sont aujourd'hui utilisés pour des connexions aseptiques. L'avantage de ces systèmes est de pouvoir virtuellement connecter et déconnecter un nombre infini de fois les tubulures.

La thermosoudure implique néanmoins certaines contraintes et risques spécifiques à maîtriser comme l'impossibilité de faire des réductions de diamètre, la génération de particules dans les tubulures et la bonne formation des opérateurs.

## 1.4 Autres connecteurs

D'autres connecteurs sont couramment utilisés pour certaines opérations. Ainsi, les raccords Luer sont encore très utilisés lors des échantillonnages ou pour l'introduction de petits volumes dans les procédés. Ils ont bénéficié d'innovations comme par exemple des systèmes de valves qui limitent les phases ouvertes.

Également, pour une partie des connexions aux utilités, des raccords à compression (push-in, ex. Legris CleanFit) sont très souvent utilisés et désormais disponibles en matériaux compatibles avec les exigences des pharmacopées.

## 2. Performance, qualité, et aspects pratiques des technologies de connexion

Afin de couvrir les aspects pratiques des technologies de la connexion, il est important de partir d'une analyse des risques encourus par l'utilisation de ces connexions dans le procédé de fabrication (voir Figure 6).

Certains points à prendre en compte sont généraux et applicables à tous les processus de fabrication, et notamment les cas suivants :

- Contrôle de la fabrication des connecteurs : dimensions critiques, contrôles des paramètres critiques de production ;
- Contrôle du transport des composants vers l'utilisateur final ;
- Aspects fonctionnels : plage de débit, tenue en pression, température d'utilisation, nombre de connexions et temps acceptable pour effectuer une connexion ;
- Compatibilité chimique de ces connexions avec les produits présents dans le procédé de fabrication ;
- Facilité de connexion (par exemple : nombre d'étapes, connexion male/femelle moins flexible ...) ;
- Le risque de présence de particules (influencé par l'environnement de travail) ;
- E&L-Compliance aux pharmacopées.

→

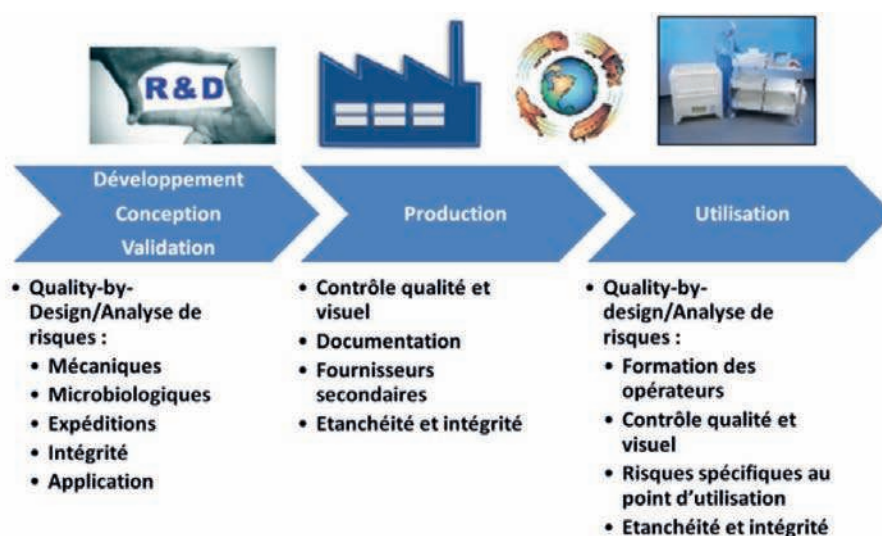


Figure 6: Evaluation des risques au cours du cycle de vie en particulier pour la perte d'intégrité (D'après le BPA report: DESIGN, CONTROL, AND MONITORING OF SINGLE-USE SYSTEMS FOR INTEGRITY ASSURANCE).

D'autres points sont plus spécifiques et fonction des procédés de fabrication :

- Présence d'une étape de nettoyage - résistance aux agents de nettoyage.
- Présence d'une étape de stérilisation - résistance des connecteurs aux procédés de stérilisation (par exemple : l'autoclavage ou la gamma irradiation).
- Procédé stérile - données liées à l'asepsie (par exemple test de fuite, sécurité de la connexion...).

Les risques identifiés peuvent être couverts par les contrôles au niveau du fabricant et/ou au niveau de l'utilisateur.

Les risques généraux sont liés à des problématiques de compatibilité, à la présence d'extractibles ou à des risques de contaminations potentielles (particules, endotoxines). Des éléments documentant ces risques sont généralement disponibles auprès des fournisseurs.

Pour les risques plus spécifiques, les données du fournisseur sont des éléments de base qui doivent être étudiés chez l'utilisateur. Cette étude initiale supportera l'introduction et la qualification du connecteur dans le processus de fabrication final. Typiquement, pour les risques liés à la stérilisation et à l'utilisation en fabrication stérile, il est recommandé de se référer aux données fournisseurs ainsi qu'aux pratiques du site pour évaluer la capacité du connecteur à supporter le processus de nettoyage et de stérilisation ainsi que des données supportant l'utilisation du connecteur en milieu aseptique (données de stérilisation par autoclavage ou par gamma irradiation, données de compatibilité biologique du connecteur et de la connexion, test de fuite en contrôle de routine).

Sur cette base, l'utilisateur final réalisera ses opérations qualifiantes ainsi que des contrôles de routine (par exemple le contrôle de fuites au niveau des connexions au cours de la fabrication).

### 3. Tendances observées sur les technologies de connexion

#### 3.1 Nouveaux matériaux

Les matériaux des connecteurs à usage unique sont des polymères plastiques mis en forme soit par injection soit par usinage. En fonction des interactions avec le produit et des contraintes du procédé, il faut être vigilant sur les matériaux des connecteurs sélectionnés.

Faciles à mettre en œuvre, le polypropylène et le polycarbonate sont des polymères utilisés à la fois pour le contact produit et la structure des connecteurs mais relativement sensible aux solvants. Ils sont donc moins indiqués dans les étapes de préparation de solutions agressives mais restent compatibles avec les conditions cultures biologiques. Les conditions de stérilisation doivent être soigneusement étudiées car des températures au-delà de 125°C peuvent altérer leur intégrité physique (fluage, déformation) et les fragiliser.

Chimiquement, les fluoropolymères sont beaucoup plus résistants et supportent parfaitement les températures de stérilisation en chaleur humide. Le PTFE est utilisé pour des petites pièces car il est relativement souple mais il est sensible aux radiations (stérilisation aux rayons gamma). Le PVDF plus onéreux est mécaniquement très résistant et supporte mieux les rayonnements ionisants.

Également onéreux, les polysulfones viennent en remplacement des polycarbonates avec de très bonnes propriétés mécaniques et une excellente compatibilité chimique. Ces polymères sont également compatibles avec les substances chlorées. De part le prix du matériau, les connecteurs en polysulfones sont souvent plus onéreux que leurs équivalents en polypropylène ou polycarbonate. Pour les raccords de grands diamètres, ce polymère est parfois renforcé de fibres de verre...

Le silicone et d'autres thermo-plastiques sont utilisés pour les pièces surmoulées ainsi que pour les pièces d'étanchéité des connecteurs.

L'ensemble des matériaux cités ci-dessus est généralement travaillé par moulage et injection plastique. L'utilisation d'autres polymères comme le Polyetherimide (PEI) et le Polyether Ether Ketone (PEEK) est plus récente. Ces matériaux extrêmement résistants doivent être usinés. Ils sont notamment mis en œuvre dans les connecteurs stérilisables en place ou avec l'utilisation de vapeur, ils sont exposés à des contraintes très fortes de température et de pression.

...→

L'utilisation de matériaux physiquement plus résistants permet de nouvelles applications comme la stérilisation en place mais aussi les étapes de chromatographie ou d'autres opérations unitaires sous pression. Par ailleurs, plus inertes chimiquement, ces nouveaux matériaux génèrent moins d'extractibles et relargables.

### 3.2 Le nombre de connexions

Ce point est particulièrement un point d'évolution pour les connecteurs aseptiques. En effet, les premiers connecteurs aseptiques ne disposaient que d'une fonction de connexion unique qui ne pouvait plus être répétée. Les produits intermédiaires permettaient un cycle de connexion/déconnexion complet. Désormais, les produits les plus récents revendiquent des cycles de connexion/déconnexion/reconnexion répétés.

Cette tendance est particulièrement vraie avec le regain d'intérêt pour la thermosoudure qui présente des gains financiers importants en réduisant fortement le coût par connexion.

Cette tendance conduit à une autre évolution portant sur l'intégrité des connexions.

### 3.3 L'intégrité des connexions à usage unique

Le contrôle de l'intégrité des dispositifs à usage unique est un sujet important et les technologies de connexion ne le contournent pas. La valeur des produits étant en constante évolution, la détection de fuite, et en amont son anticipation, sont l'objet de développement et d'innovation chez les fabricants. En effet, au-delà des contrôles en usine chez le fabricant où parfois 100% des pièces sont contrôlées, c'est dès le développement que l'intégrité est pensée : ergonomie des connecteurs, témoins de connexion (déclat ou visuels). Mais c'est également avec l'utilisation de nouveaux systèmes de test d'intégrité où les montages dans leur ensemble sont testés que les connecteurs sont évalués.

Les tests de fuite étant incompatibles avec les connecteurs aseptiques avant leur connexion, ces raccords pourront être testés en tenue à la pression une fois mis en œuvre dans un montage à usage unique. Ce point est particulièrement important lors de la mise en œuvre de montages de filtration stérilisante avec un test en ligne de l'intégrité du filtre stérilisant.

### 3.4 Contrôles et documentation des connecteurs

Si à partir du sujet des interactions contenant/contenu les poches à usage unique ont été au cœur de l'attention, les enseignements et les pratiques tirés du travail sur ces produits s'appliquent désormais aux connecteurs. Ainsi, des analyses de risques doivent être mises en œuvre avec pour objectif de rationaliser l'étude des composants en fonction de leur criticité dans le procédé. Pour les connecteurs, le temps de contact est souvent réduit aux transferts mais la présence d'extractibles/relargables critiques identifiés dans d'autres dispositifs à usage unique au cours du procédé impliquent une attention particulière, et un travail d'analyse similaire à celui réalisé sur les poches sera attendu. De plus, en revendiquant de nouvelles fonctionnalités, en particulier l'asepsie de la connexion (voir de plusieurs cycles de connexion/déconnexion), les connecteurs s'exposent à un effort de documentation et de validation supplémentaire.

La partie portant sur les matériaux et les extractibles/relargables est attendue par le client comme une partie des tests réalisés par le fournisseur. Les méthodologies d'étude proposées par divers groupes de travail comme le BPOG<sup>(1)</sup> ou le BPSA<sup>(2)</sup>, tendent à être utilisées de manière plus courante par les fournisseurs mais elles ne portent pas forcément sur l'ensemble des systèmes existants. De même, un travail important sur les nouvelles fonctionnalités des connecteurs doit être réalisé chez l'utilisateur. Sans compter que l'utilisation de nouveaux connecteurs et leur documentation pourra mettre en lumière des pratiques ou conduire à des questions encore non résolues sur d'autres moyens de connexion mis en œuvre (formation des opérateurs, exécution des connexions aseptiques...).

La mise en œuvre de technologies de connexion à usage unique ne doit donc pas être négligée et un véritable travail de documentation et de validation sera attendu tant par les autorités que par les équipes qualité et réglementaire internes.

## 4. Connexions à usage unique : des évolutions et des révolutions

Comme vu dans cet article, les dispositifs de connexion se multiplient et évoluent. D'une part, des systèmes au concept parfois ancien bénéficient de véritables innovations techniques qui relancent leur intérêt pour certaines opérations associées à des dispositifs à usage unique. D'autre part, la révolution des connecteurs aseptique se poursuit et entraîne avec elle de nouvelles pratiques renforçant les contrôles chez les fabricants et imposant aux utilisateurs de mieux étudier l'intégration de dispositifs a priori mineurs.

Les analyses de risque sont au cœur de la mise en œuvre de l'usage unique et les connecteurs n'y échappent pas. Ce panorama réalisé par l'A3P au sein d'un groupe d'intérêt commun (GIC) Single-Use a conduit ses membres à réfléchir au processus de sélection des connecteurs par les utilisateurs. Suite à ses travaux de recherche sur l'état de l'art, le groupe travaille désormais à l'élaboration d'une méthodologie de sélection des connecteurs selon leur application.

#### Définitions

(1) BPOG : le BioPhorum Operations Group est un groupe de travail rassemblant des industriels de la pharmacie mais aussi des fournisseurs de matériels.

(2) BPSA : la Bio-Process Systems Alliance est une alliance promouvant l'intégration des systèmes à usage unique





#### PRÉPARATION ET REMPLISSAGE DE



- Vials et ampoules verre
- Ampoules unidoses plastiques
- Bouteilles verre
- Poches souples et semi-rigides pour perfusion

#### DÉVELOPPEMENT ET FABRICATION DE



- Poches en EVA : mono et multi-compartimentées
- Seringues PP : pour administration injectable ou orale
- Kits pour reconstitution et administration médicamenteuse
- Dispositifs personnalisés pour reconstitution et administration médicamenteuse

## INDUSTRIAL PARTNERSHIPS DES SOLUTIONS ADAPTÉES À VOS BESOINS

Du développement à la production  
Du clinique au commercial  
Du médicament au dispositif médical

Contactez nous pour plus d'informations :

[oem\\_industrial.france@bbraun.com](mailto:oem_industrial.france@bbraun.com)

Ce document est destiné exclusivement aux Entreprises du secteur de l'Industrie Pharmaceutique et Biotechnologique. Le présent document, son contenu, et notamment les données institutionnelles, les informations, les marques et les logos qui y sont mentionnés sont la propriété exclusive de B. Braun. Toute représentation et/ou reproduction, partielle ou totale, de ce document et de son contenu, sans l'accord exprès et préalable de B. Braun, est strictement interdite et constitue une infraction aux droits de propriété intellectuelle de B. Braun. Distribué par: B. Braun Medical | 26, rue Armengaud | 92210 Saint-Cloud - France Tél : 01 41 10 53 00 | Fax : 01 41 10 53 99 | [www.bb Braun.fr](http://www.bb Braun.fr) Société par actions simplifiée au capital de 31 000 000 € | RCS Nanterre 562050856. Icones faits par Freepik de [www.flaticon.com](http://www.flaticon.com) IDC\_20180516

# Extractables and Leachables from SUS - aspects beyond Extractables Measurement & standardization.

By Dr. Armin HAUKE & Katell MIGNOT - SARTORIUS  
katell.mignot@sartorius.com

Extraction techniques for SUS and methods for extractables analysis were intensively discussed over the last years. Today, several proposals for "standardized" methods are available and are used to conduct extractables studies in the bio-pharmaceutical industry. Therefore it is worth (re-)considering the proper use of extractables data, with the aim to obtain meaningful extractables data for SUS of different sizes or combinations and properly assess the risk related to leachables for entire processes. These two aspects can hardly be solved by means of analytics alone and this paper introduces methods and models to overcome these challenges.



## 1. Introduction

Extractables and Leachables (E&L) studies are conducted to evaluate a potential risk to patient safety or product quality that may result from compounds released from contact materials<sup>(1)</sup>. Extractables study shall elucidate and semi-quantitate any potentially releasable compound associated with the contact materials, while the aim of a leachables study is to quantify contact material related drug impurities<sup>(2-3)</sup>. Extractables results are valuable if they allow an – at least semi-quantitative - prediction of potential leachables to realize a tox.-assessment and to plan the leachables study (or to have good reasons to avoid it).

In the last few years, the extractables discussion was mainly focused on the development of appropriate extraction techniques and methods for analysis of extractables from Single-Use systems (SUS). Today, various proposals for standardized methods are under discussion and some of them are used in extractables studies<sup>(4-9)</sup>. Although some of these protocols claim to be "standardized", they are not aligned in extraction-solvents, time points etc. and consequently the undesired divergence with different methods still exists<sup>(10)</sup>. And even more critical, the proposed methods were neither optimized nor validated and their capability was never checked in round robin tests, which is a prerequisite for any method to become a real industry "standard". One can speculate, that these discrepancies will disappear with USP <665> coming into force. As an US pharmacopeia chapter with a number lower <1000>, it will be mandatory and perse validated. Therefore, USP <665> will most probably become the standard for extractables testing of SUS. However, even considering results of

different protocols for individual SUS to be suitable for assessments and the data from different sources as equivalent, two major questions persist that can hardly be solved by means of analytics and/or standardization alone:

1. How to obtain extractables data for SU devices of different sizes and for SUS combinations?
2. How to use extractables data in risk assessments and how to extrapolate these data to reasonably predict leachables?

The first aspect is critical, because SUS are required by and are provided to the biopharmaceutical industry not only as single device, but often as an assembly, which is ideally ready to use, compatible with the process and process equipment, sterilized and sometimes even pre-conditioned. Therefore suppliers have in their portfolio thousands of components and combinations. Assemblies can be very simple (e.g. a filter with some tubes and sterile connectors) but also very complex (e.g. several filters, tubes, bag-materials, ports, connectors, stirring) and mixing devices and other functional parts (e.g. sensors). Fig. 1 gives three examples to illustrate the wide variability of SUS in size and construction.



Figure 1: Examples showing the variety of SUS

Considering that extractables studies will be conducted for typical SU device families, then the problem of how to scale combine extractables results in an appropriate way for complex SUS still persists.

So far no algorithm developed for extractables-data scaling can be found in the scientific literature, neither for devices made from identical materials nor for the combination of extractables-data for devices made from different materials or assemblies. In risk assessment exercises, a simple cumulative approach of extractables data scaled by surface multiplication are often discussed and presented. In this context a recent publication<sup>(11)</sup> has to be considered, where it is shown that the validity of this "intuitive" approach to scale extractables data just by surface area is questionable and can violate both, basic physics and the "worst case" approach.

The second aspect has to be considered when using combinations of SU devices in a real process. Today process related leachables are solely regarded as compounds released from polymeric materials into the process liquid; the common understanding and perception is that SUS are sources of leachables. Typical extrapolations from SUS extractables data to downstream leachables apply simple, conservative and cumulative models to "predict" leachables throughout a process; resulting in the expectation that there should be a high load of leachables in products.

However, data from real process validation studies often contradict these "worst-case" predictions and show that leachables do not contribute significantly to final drug impurities. A published example of a model process demonstrates impressively how leachables are removed along a process chain<sup>(12)</sup>. Knowing that any downstream process is designed to purify and enrich a target molecule or protein in a very efficient way, it becomes fair to assume that there are effective process related sinks for undesired compounds and impurities, including potential leachables. This consideration should be taken into account in risk assessments even if no models are currently available to extrapolate leachables throughout dedicated process steps or an entire downstream process.

In the following part, we introduce methods to overcome these - so far - unsolved problems. The proposed methods are based on basic physical-chemical principles rather than "intuitive" worst-case assumptions and can be easily used to scale extractables. We also show how scaling and combination of extractables based on physical-chemical principles can be used for the prediction of potential process related leachables.

## 2. Methodology

In terms of physics, extractables or leachables are compounds present in a solid (polymer) phase migrating into a contacting liquid phase through the interface. The driving force for the phase transfer is the dis-equilibrium of the extractables or leachables concentration in the contacting phases. The migration-rate determining step is the diffusion inside the polymer to the interface. Accordingly, sources of leachables can be described based on Fick's second law of diffusion and mass transfer ("flux") through the polymer-liquid interface<sup>(13-15)</sup>. Mathematical solutions for this diffusion controlled mass transfer model can be found in Crank<sup>(16)</sup>.

The utilization of this physical-chemical model has direct consequences on the assessment of extractables data: a diffusion controlled migration is dependent on the exposed surface area<sup>(13,16)</sup> and therefore a surface-related scaling of extractables data obtained from short-time incubation is possible. On the other way, for longer extraction times, when the system is running into equilibrium, the extractables concentration became dependent on the partition coefficient ( $K_{p/l}$ ) of the compound and the volume of plastic and liquid phase. Then, contact surface has no influence on the final concentration in both phases and cannot be used in scaling exercises<sup>(11)</sup>. A suitable equation describing the extractables concentration ( $c$ ) at equilibrium as function of polymer- and extraction-volume ( $V_p$  and  $V_l$ ) and the partition coefficient ( $K_{p/l}$ ) can be found in the literature<sup>(13)</sup>.

$$\frac{c}{l} - \frac{m_l}{V} = \frac{m_{tot}}{Vl + K_{p/l} * V_p}$$

Equation 1

The equilibrium concentration is the maximum concentration which can be reached in a given system and therefore that fulfills perfectly the "worst case" principle, which is required in risk assessment exercises. Additionally considering that extraction experiments can be modeled based on two physical - chemical mechanisms - diffusion and partitioning – opens the possibility to calculate from actually observed extractables data to a wide variety of extraction - and also process-conditions. The required physical - chemical parameters (diffusion and partition coefficients) can be obtained from literature or are accessible by estimation methods<sup>(13-17-18)</sup>.

Besides the release of leachables from a material into a process-stream, it is conceivable that adsorption, phase separation and purification

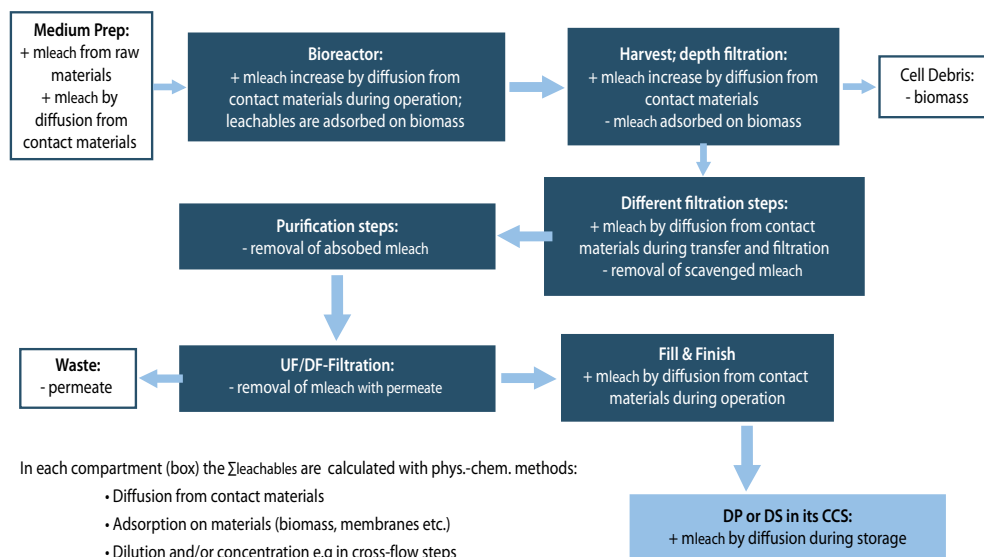


Figure 2: Elements of a dynamic-box-model reflecting subsequent process steps in a hypothetical bio manufacturing down-stream production

processes can reduce the levels of leachables and can act as *sinks* for leachables<sup>(19)</sup>. In particular those process-steps which remove adsorbents or split fractions from the process stream can be regarded as final sinks for leachables. We could recently show that removing host cells and cell debris in a harvest step by centrifugation and/or filtration removes also leachables quite efficiently (publication in preparation). Previously we demonstrated that filtration membranes used in sterile filtration devices and membrane adsorbents, which are used in polishing-steps can be effective scavengers for leachables<sup>(19-20)</sup>. Typical substance specific scavenger capacities were determined to be in the range of some  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  of nominal membrane surface<sup>(20)</sup> or  $\mu\text{g}/\text{cm}^3$  of membrane-adsorbent bed volume<sup>(19)</sup>. Another investigation demonstrates the removal of leachables with UF/DF, showing that leachables follow the classical UF/DF mechanism and are removed with the permeate<sup>(21)</sup>. In addition, further process steps are conceivable as sinks of leachables.

Leachables can be removed with the rinsing solution<sup>(22)</sup>. Also chromatographic separations can be considered as effective and final sinks for leachables for all those compounds, which are not eluting in the target protein fraction.

### Case-Study 1: Scaling of extractables data depending on process case

An illustrative example for the application of equilibrium calculation versus an intuitive surface related approach for the scaling of extractables data to qualify a bag device is given below. Three options have been evaluated for the storage of 100L product formulation: 1 bag filled at 100L, 2 bags filled at 50L or 4 bags filled at 25L. The bags are made from the identical material but in different sizes. The expected concentration of leachables in the 50L bags and the 25L bags are compared with the concentration in the 100L bag. Again a simple cumulative "worst case" assessment would just up-scale the extractables data with the surface area of the bags, which will result in extractables concentrations for each compound in the three storage scenario significantly above the concentration in the 100L bag. As shown in Tab. 1 the extractables concentration calculated with the equilibrium model (Eq. 1) of the four compounds behave differently: while for extractables-1, (the "good soluble" compound with a partition coefficient of 1) the concentration is indeed significantly rising with the number of bags, for all other compounds (with higher partition coefficients) the concentrations show only slight or almost no differences in the three storage scenario.




Model-Substance with an example of a compound with similar chemical properties	Substance parameters: concentration in polymer and partition coefficient	Extract conc. in the 100L bag 	Extract conc. in the two 50L bags 	Extract conc. in the four 25L bags 
Extractables-1, similar to "Caprolactam"	$C_o = 126$ ppm $K_{p/l} = 1$	0,65 $\mu\text{g}/\text{mL}$	0,90 $\mu\text{g}/\text{mL}$	1,06 $\mu\text{g}/\text{mL}$
Extractables-2, similar to an isomer of "Di-tert-Butyl Phenol"	$C_o = 118$ ppm $K_{p/l} = 35$	0,52 $\mu\text{g}/\text{mL}$	0,68 $\mu\text{g}/\text{mL}$	0,77 $\mu\text{g}/\text{mL}$
Extractables-3, similar to an intact "antioxidant"	$C_o = 325$ ppm $K_{p/l} = 1000$	0,27 $\mu\text{g}/\text{mL}$	0,29 $\mu\text{g}/\text{mL}$	0,29 $\mu\text{g}/\text{mL}$
Extractables-4, similar to a "Hydrocarbon"	$C_o = 273$ ppm $K_{p/l} = 600$	0,34 $\mu\text{g}/\text{mL}$	0,37 $\mu\text{g}/\text{mL}$	0,38 $\mu\text{g}/\text{mL}$

Table 1: Estimation of extractables concentration in a liquid stored in parallel in one, two and four bag systems assuming equilibrium is obtained in each storage bag; calculated with Eq. 1

In the context of these calculations it should be highlighted that input data can be obtained heuristically from any extractables data, as long as there were measurable values available and they are from conditions at or close to equilibrium. Under these conditions one can determine the pristine amount  $m_{tot}$  and concentration  $c_o$  of extractables after converting Eq.1 accordingly and using actual partition coefficients.

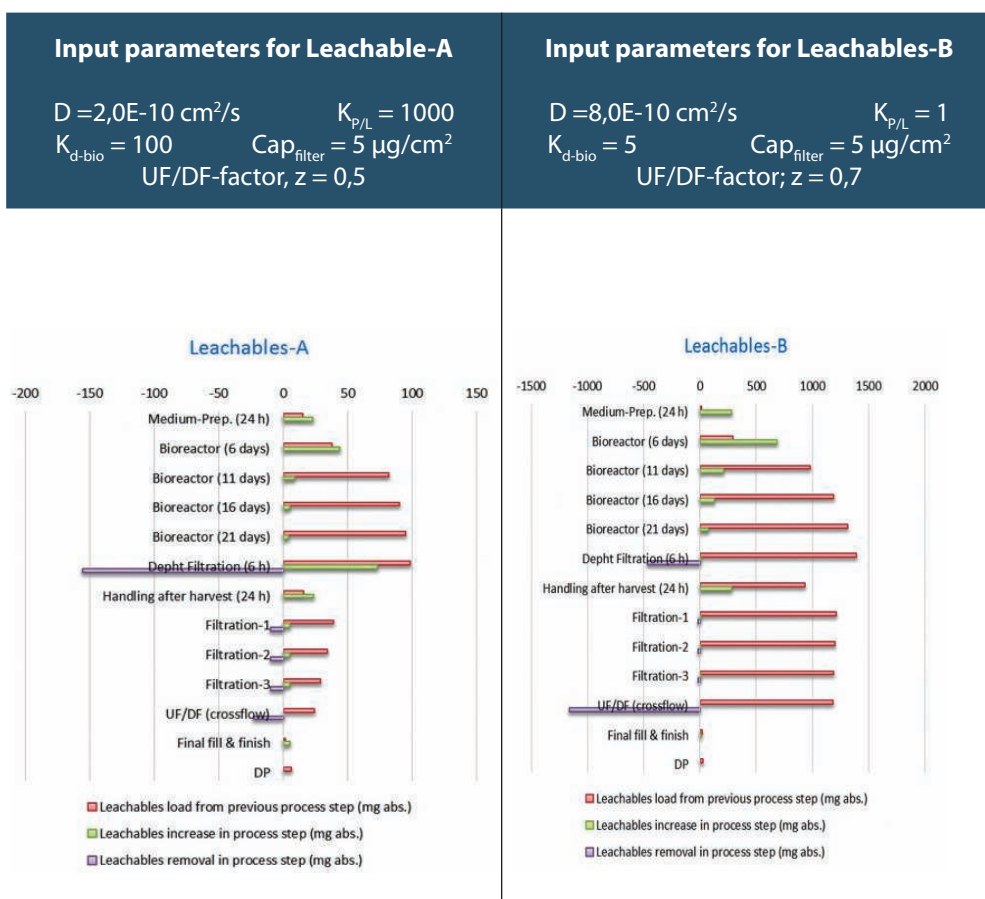
...→

### Case-Study 2: Modelling of leachables throughout a process with a dynamic box model

Considering that the sources of leachables, their distribution and their sinks can be calculated, it is only consequent to combine them to calculate the "Fate-of-Leachables" in process steps, combinations thereof and finally in an entire downstream manufacturing<sup>(19)</sup>. Fig. 2 shows a dynamic-box-model constructed to calculate the leachables load along a hypothetical process.

The model considers process steps and/or SU devices as compartments, which are combined to simulate the entire process. In each compartment sources, distribution and sinks of leachables were calculated based on the underlying physical-chemical mechanism<sup>(19)</sup>. Strict mass balance conditions are applied and the exchange between compartments or discharge are modelled with the flow of the liquid phases<sup>(19)</sup>. Input data for the process-compartments are volume of liquid phase, mass of polymer phases, thickness and surface area of polymers, pristine amount  $m_{tot}$  of leachables in the polymers, biomass in bio-reactor, mass and/or surfaces of adsorbents and number of dia-volumes in the UF/DF steps. The input data required for the leachables are diffusion constants ( $D$ ) in the polymer, partition coefficient between polymer and liquid phase ( $K_{p/L}$ ), partition coefficient between biomass and liquid phase ( $K_{d-bio}$ ), specific capacity of filters and purification devices ( $Cap_{filter}$ ) and the UF/DF-factor ( $z$ ).

Tab. 2 shows the results of a model calculation with the box-model given in Fig. 2 for two hypothetical compounds A and B. The phys.-chem. parameters for leachables-A (given in Tab. 1) can be described as typical for an additive degradation product similar to e.g. a Di-tert-butyl-phenol-isomer and for leachables-B similar to Caprolactam. For both compounds we assumed they were already present in the raw material and there was a migration out of the contact material during medium preparation (mixing and storage for 24h). Both leachables-A and -B, are accumulating in the medium in the bioreactor over 21 days (red bar), while the amount of A and B migrating out of the polymer-phase of the bioreactor is decreasing during that time (green bars) approaching equilibrium conditions. As leachables-A shows a tendency to be adsorbed by the biomass, it is removed from the process by separating the cell debris (blue bar). This effect is much weaker for leachables-B, as it is good water soluble with a lower tendency to be adsorbed by the biomass. During subsequent handling and storage of the process fluid over 24h the amount of both leachables in the process fluid is rising. The filtration processes can remove a certain amount of both compound scavenged by the filtration membranes. The following UF/DF step with crossflow filtration can remove leachables-B quite efficiently and better than leachables-A. Compound A due to the lower z-value has a higher tendency to remain in the retentate, whereas Leachables-B with a z-value of 0,7 is more efficiently removed from the process with the permeate.



For both leachables-A and -B although present in the raw material and migrating constantly out of the contact materials during processing, the combination of different downstream processing steps reduced the leachables load significantly to very low levels in the final product. In summary, the intended purpose of a downstream process, which is "purification", can remove potentially present leachables as effective as any other undesired process impurity. In addition the calculation demonstrates that the "proximity" to patient concept which is commonly used in risk-assessments is reasonable and can be supported by our model calculations.

### Conclusion

**Interpreting extractables based on physical-chemical mechanism allows to establish methods for the scaling of extractables data and the calculation of extractables and leachables data for device combinations, even such in complete processes.**



**Although the presented holistic approach to predict leachables within a generic up- and down-stream process is based on a simple mathematical model calculation, it leads to results which reflect the empirical findings much better than any cumulative worst case assessments. From the model calculation it is evident, that although there are several sources of leachables, the sinks of leachables play a significant role in a biopharmaceutical process and cannot be excluded in reasonable leachables (risk) assessments.**

"We would like to acknowledge the valuable contribution and discussion with our colleagues directly or indirectly involved in this work, namely: Dr. Roberto Menzel, Dr. Ina Pahl, Dr. Samuel Dorey and Dr. Thomas Loewe"

## References

- (1) Li, K. et al. Smithers Rapra E&L USA 2018 - Creating a Holistic Extractables and Leachables (E&L) Program for Biotechnology Products. *PDA J. Pharm. Sci. Technol.* 69, 590–619 (2015).
- (2) Ball, D. J., Norwood, D. L., Stults, C. L. M. & Nagao, L. M. *Leachables and Extractables Handbook: Safety Evaluation, Qualification, and Best Practices Applied to Inhalation Drug Products.* (Wiley, 2012).
- (3) Jenke, D. *Compatibility of Pharmaceutical Products and Contact Materials: Safety Considerations Associated with Extractables and Leachables.* (John Wiley & Sons, Inc., 2009).
- (4) Colton, R. H. *Recommendations for Extractables and Leachables Testing - Part 1: Introduction, Regulatory Issues, and Risk Assessment.* *Bioprocess Int.* 5, 36–49 (2007).
- (5) Colton, R. H. *Recommendations for Extractables and Leachables Testing - Part 2: Executing a Program.* *Bioprocess Int.* 5, 44–53 (2008).
- (6) Norwood, D. L., Nagao, L. M. & Stults, C. L. M. *Perspectives on the PQRI Extractables and Leachables 'Safety Thresholds and Best Practices' Recommendations for Inhalation Drug Products.* *PDA J. Pharm. Sci. Technol.* 67, 413–429 (2013).
- (7) Paskiet, D. et al. *The Product Quality Research Institute (PQRI) Leachables and Extractables Working Group Initiatives for Parenteral and Ophthalmic Drug Product (PODP).* *PDA J. Pharm. Sci. Technol.* 67, 430–447 (2013).
- (8) Ding, W., Madsen, G., Mahajan, E., O'Connor, S. & Wong, K. *Standardized Extractables Testing Protocol for Single-Use Systems in Biomanufacturing.* *Pharm. Eng.* 34, 1–11 (2014).
- (9) *United State Pharmacopeia DRAFT <665> Polymeric Components and Systems Used in in the Manufacturing of Pharmaceutical and Biopharmaceutical Drug Products.* (2017).
- (10) DePalma, A. *Extractables and Leachables: Standardizing Approaches to Manage the Risk.* (BioProcess International, 2017).
- (11) Jenke, D. R., Rabinow, B. E., Jenke, D. R. & Rabinow, B. E. *Proper Accounting for Surface Area to Solution Volume Ratios in Exaggerated Extractions Proper Accounting for Surface Area to Solution Volume Ratios in Exaggerated Extractions.* (2017). doi:10.5731/pdajpst.2016.007195
- (12) Shea, J. *BPOG Model Solvent Comparison for Extractables Testing for Single-Use Systems Drug Process Manufacturing.* (2016). Available at: [https://www.merckmillipore.com/DE/de/20141201\\_2033457Pname=118&ReferrerURL=https%3A%2F%2Fwww.emdmillipore.com%2FCA%2Fen%2F20141201\\_203345%3FPname%3D118](https://www.merckmillipore.com/DE/de/20141201_2033457Pname=118&ReferrerURL=https%3A%2F%2Fwww.emdmillipore.com%2FCA%2Fen%2F20141201_203345%3FPname%3D118). (Accessed: 29th October 2017)
- (13) Piringir, O. G. & Barner, A. L. *Plastic Packaging: Interactions with Food and Pharmaceuticals.* (Wiley-VCH, 2008).
- (14) Poças, M. F., Oliveira, J. C., Oliveira, F. A. R. & Hogg, T. A. *A Critical Survey of Predictive Mathematical Models for Migration from Packaging.* *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 48, 913–928 (2008).
- (15) Vitrac, O., Mougharbel, A. & Feigenbaum, A. *Interfacial mass transport properties which control the migration of packaging constituents into foodstuffs.* (2007).
- (16) Crank, J. *The mathematics of diffusion.* (Oxford University Press, 1979).
- (17) *European Commission - Joint Research Center Technical Reports: Practical guidelines on the application of migration modelling for the estimation of specific migration.* (European Union 2015, 2015).
- (18) Ozaki, A., Gruner, A., Störmer, A. & Brandsch, R. *Correlation between Partition Coefficients Polymer/Food Simulant, KPF, and Octanol/Water, Log POW-a New Approach in support of Migration Modeling and Compliance Testing.* *Dtsch. Leb.* 106, 203–208 (2010).
- (19) Hauk, A., Pahl, I., Menzel, R., Dorey, S. & Uettwiller, I. *On the "Fate of Leachables" in biopharmaceutical up-stream and down-stream processes.* in *Single-use Technologies II: Bridging Polymer Science to Biotechnology Applications* (2017).
- (20) Hauk, A., Jurkiewicz, E., Pahl, I., Loewe, T. & Menzel, R. *Filtration membranes - Scavengers for leachables?* *Eur. J. Pharm. Sci.* 120, 191–198 (2018).
- (21) Magarian, N., Lee, K., Nagpal, K., Skidmore, K. & Mahajan, E. *Clearance of extractables and leachables from single-use technologies via ultrafiltration/diafiltration operations.* *Biotechnol. Prog.* 32, 718–724 (2016).
- (22) Jahn, M. & Stebler, S. *The Fate of Leachables during Biotechnology Drug Substance Downstream Processing.* (Smithers Rapra - Extractables and Leachables Europe, 2016).

## TRAITEMENT DES EAUX PHARMACEUTIQUES ET COSMÉTIQUES

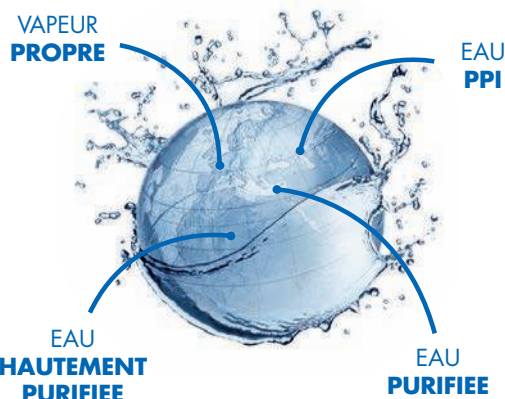
### BWT - DES SOLUTIONS CLÉS EN MAIN ADAPTÉES À VOS BESOINS



- 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

- électrodéionisation
- osmose inverse
- ultrafiltration
- distillation
- génération de vapeur propre
- désinfection thermique, chimique et ozone in situ



Pierre CULLMANN  
Pharma & Biotech Market Manager  
Tél. : +33 1 49 22 46 72  
e-mail : pierre.cullmann@bwt.fr  
[www.bwt-pharma.com](http://www.bwt-pharma.com)

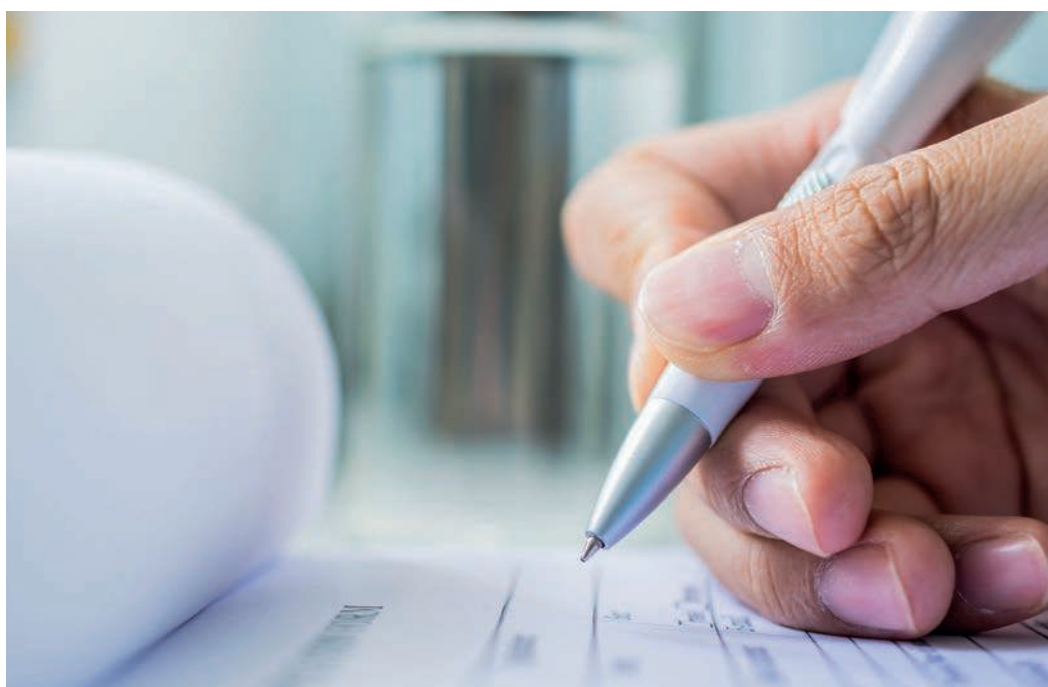
For You and Planet Blue.

**BWT**  
BEST WATER TECHNOLOGY

# Evaluation toxicologique des extractibles et relargables liés à l'utilisation des Systèmes à Usage Unique (SUS).

Par Roland OLLIVIER- AKTEHOM  
roland.ollivier@aktehom.com

Les instances réglementaires attendent des sociétés pharmaceutiques qu'elles garantissent l'efficacité et l'innocuité des médicaments qui sont dispensés aux patients. Depuis que l'utilisation des Systèmes à Usage Unique, appelés également "disposables", dans les procédés de fabrication devient une pratique courante, les industriels doivent apporter la preuve qu'aucune substance toxique issue des matériaux constitutifs de ces dispositifs ne migre dans le produit fini. La multiplicité des matériels, leur composition et les



conditions d'utilisation rendent difficile l'évaluation. C'est pourquoi une démarche structurée d'évaluation par le risque permet de prioriser les études à mener pour en sécuriser l'usage.

Dans le cadre du dépôt du dossier d'autorisation de mise sur le marché, les études d'interactions entre le conditionnement primaire et le médicament sont requises de manière à apporter la preuve que des relargables potentiellement toxiques issus du contenant, quelle que soit sa nature, ne seront pas administrés au patient. Contrairement aux contenants en verre qui sont, dans la plupart des cas, relativement "neutres" par rapport aux produits, les composants en plastique (seringues, flacons, blisters) ou en élastomère (bouchons, joints de pistons), en contact direct avec les produits, sont moins inertes et présentent plus de risque de relargage. Différentes lignes directrices réglementaires européennes<sup>(1)</sup> et américaines<sup>(2)</sup> définissent les informations nécessaires à produire pour la qualification des articles de conditionnement. En complément à ces textes,

les pharmacopées spécifient les caractéristiques des différents polymères couramment utilisés ainsi que les tests à réaliser pour justifier de leur compatibilité avec les produits.

Certains composants polymériques utilisés lors du procédé de fabrication font également l'objet d'études systématiques de relargables lorsque qu'aucune étape postérieure ne permet l'élimination d'impuretés potentielles générées par la dégradation des différentes pièces constitutives du dispositif. C'est le cas, par exemple, des filtres utilisés pour la stérilisation finale de produits injectables dont la qualification doit apporter la preuve qu'ils ne sont pas source de contamination particulière ou chimique.

Pour apporter plus de flexibilité dans la production



et limiter les risques de contaminations croisées, certaines sociétés ont opté pour l'utilisation de systèmes à usage unique (SUS) pour la fabrication et le stockage des produits ou des intermédiaires à différents stades du procédé. Le remplacement d'équipements en inox ou en verre par des matériels principalement constitués de polymères n'est pas sans impact sur la sûreté du produit fini. En effet, les conditions dans lesquelles ces composants sont utilisés (température, pression, pH, ...)

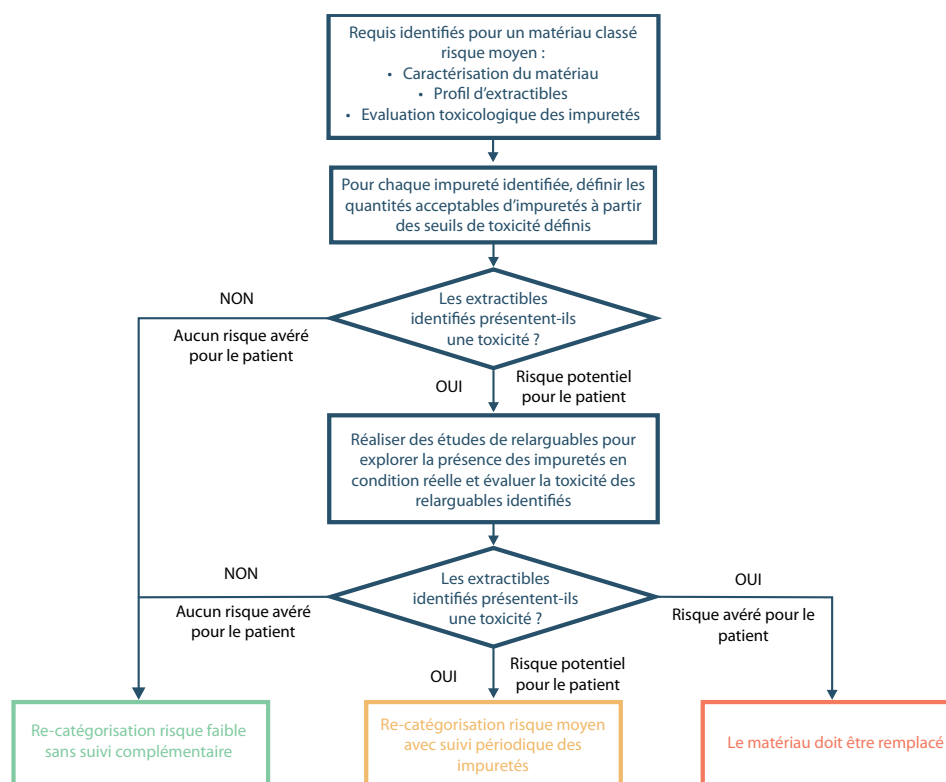
peuvent entraîner une dégradation accélérée des matériaux constitutifs et apporter des impuretés éventuellement toxiques qui ne seraient pas forcément éliminées lors des étapes de purification.

La diversité des polymères, des additifs (antioxydants, plastifiants, catalyseurs) et des solvants entrant dans la composition des disposables ainsi que l'accumulation des impuretés potentielles tout au long du processus sont des facteurs qui doivent être pris en compte pour évaluer le risque associé à leur présence dans le médicament. La multiplicité des sources potentielles de contaminants rend difficile l'identification et la quantification des impuretés relarguées par les dispositifs polymériques mis en œuvre pour la fabrication. En l'absence de textes réglementaires spécifiques à l'usage des SUS, différentes associations se sont créées pour aborder la problématique liée aux extractibles et aux relargables (eg : PQRI, BPOG, PDA, BPSA, GIC A3P SUS, le magazine La Vague...) et apporter un support méthodologique et scientifique à l'évaluation des disposables.

En application du processus décrit dans l'ICH Q9<sup>(3)</sup>, une évaluation des risques doit être menée pour chaque étape du procédé pour laquelle un SUS est utilisé. Cette estimation du risque va prendre en compte la sensibilité du matériau à l'extraction (type de polymère), la capacité d'extraction du produit (solide, liquide, nature et composition du contenu, ...) et les conditions d'utilisation du composant (température, durée de contact, ratio volume/surface, pH...)<sup>(4-5-6)</sup>. Le but de cette phase est clairement de catégoriser les disposables en fonction du réel risque de relargage de manière à adapter les actions de mises sous contrôle et en particulier à prioriser les études d'extractibles et relargables à mener. Le processus d'analyse doit être adapté au niveau de risque et doit permettre de statuer clairement sur la sécurité des systèmes utilisés. A titre d'exemple, les différentes phases d'évaluation pour les composants à risque moyen sont décrites dans le schéma.

**Pour rappel, pour les composants à risque faible les études d'extractibles ne sont pas requises. Est attendue uniquement la conformité aux tests de la Pharmacopée Européenne et aux tests biologiques de l'USP<sup>(7-8)</sup> Classe VI.**

Pour les composants à risque moyen ou élevé, l'identification et la quantification des impuretés issues du polymère en contact avec le produit est nécessaire de manière à évaluer le risque associé à



leur toxicité<sup>(9)</sup>. Les informations sur les potentielles impuretés issues des composants peuvent provenir soit des dossiers de validation des fournisseurs soit d'études d'extractibles réalisées en conditions de simulation agressives pour le matériau. À titre d'exemple, le BioPhorum Operations Group (BPOG) propose une stratégie d'essais à réaliser pour l'étude des extractibles en spécifiant les solvants modèles à utiliser et les conditions opératoires à suivre en fonction de l'utilisation des SUS<sup>(10)</sup>.

Si des extractibles

identifiés présentent une toxicité, des études de relargables doivent être menées pour éventuellement démontrer que cet extractible toxique n'est, en fait, pas présent dans le produit fini.

Parmi les volatiles (solvants, résidus de synthèse, monomères), semi-volatiles (additifs, produits de dégradation), non volatiles (principalement organiques, antioxydants, acides gras, stabilisants) et des impuretés élémentaires (métaux) identifiés, une première sélection de substances à risque peut et doit être faite, sur la base des données de sécurité, de manière à ne prendre en considération que celles qui présentent un risque pour le patient. Les critères de choix sont définis en fonction de leur nature et explicités dans les paragraphes ci-après.

Pour les impuretés élémentaires, l'ICH Q3D<sup>(11)</sup> stipule celles qui doivent être prises en compte lors de l'analyse (*toxiques de Classe 1 et de Classe 2B*), celles qui ont une toxicité avérée qui doivent être considérées si elles sont ajoutées intentionnellement (*Classe 2B*) ou celles qui présentent une toxicité en fonction de la voie d'administration (*Classe 3*). Les impuretés élémentaires de Classe 4, quant à elles, ne présentent aucune toxicité et dans ce cas seront exclues de l'analyse. Le guide, spécifie également les doses admissibles des éléments (*PDE – Permitted Daily Exposure*) qui permettent de calculer les concentrations limites acceptables dans le produit final.

$$\text{Concentration } (\mu \text{ par } g) = \frac{\text{PDE } (\mu g \text{ par jour})}{\text{Posologie journalière } (g)}$$

Une impureté détectée dans le produit fini à un taux de 30% inférieur à la PDE est considérée négligeable et l'ICH Q3D<sup>(11)</sup> spécifie qu'elle ne nécessite pas de suivi particulier. Pour des taux allant de 30% à 90% de la PDE, compte tenu de la variabilité potentielle de la concentration en relargables, des contrôles périodiques réguliers sur des lots de produit fini peuvent être mis en place pour surveiller et confirmer le non dépassement des seuils acceptables. C'est seulement à l'issue de cette étape de surveillance et si les seuils ne sont jamais dépassés que le suivi régulier peut être abandonné et que le risque pourra être recatégorisé en risque faible. Si les dosages montrent des valeurs autour de la PDE ou supérieures, le risque potentiel pour le patient doit être réévalué au cas par cas. Si le risque est avéré, des moyens de réduction de l'impureté doivent être recherchés et, en leur absence, le matériau constitutif du "disposable" devra être remplacé.

→

Cette approche est également applicable pour les solvants résiduels pour lesquels l'ICH Q3C(R5)<sup>(12)</sup> les classe en fonction de leur toxicité et définit les PDE. La concentration limite en solvant est déterminée selon la formule :

$$\text{Concentration (ppm)} = \frac{1000 \times \text{PDE (mg par jour)}}{\text{Dose journalière (g)}}$$

Les règles d'évaluation des risques appliquées pour les impuretés élémentaires peuvent également s'appliquer pour les solvants résiduels.

Concernant les extractibles ou relargables qui ne sont pas couverts par les guides ICH, en fonction de leur concentration, une évaluation toxicologique est nécessaire pour statuer si ces composés présentent un risque réel pour le patient et définir les seuils acceptables dans le médicament. L'analyse toxicologique ne doit pas se limiter aux tests de toxicité aiguë, chronique et subchronique ( $DL_{50}$  relative à la voie d'administration du médicament), certes les indicateurs de la classe de la substance considérée, mais doivent également être intégrés des données issues de la littérature concernant le potentiel cancérigène, mutagène et toxique pour la reproduction. En fonction de la typologie du risque toxicologique identifié et du mode d'administration, deux seuils sont possibles. Pour les impuretés à potentiel cancérigène ou mutagène, la PQRI<sup>(13)</sup> a fixé la limite de toxicité (SCT - Safety Concern Threshold) à 0,15 µg/jour pour la voie nasale ou inhalée ainsi que pour les substances hautement cancérigènes et à 1,5 µg/jour pour les autres voies d'administration. Pour les substances ne présentant pas de risque oncogène ou mutagène avéré, le SCT a été défini indépendamment de la forme galénique, par défaut, à 1,5 µg/jour pour chaque impureté pour prendre en compte les composés pour lesquels aucune information toxicologique n'était disponible. Ces valeurs ont été établies par l'analyse de données scientifiques issues de bases de données toxicologiques comme la HSDB (Hazardous Substances Data Bank) et IRIS (Integrated Risk Information System). Compte tenu du facteur de sécurité appliqué au SCT, les relargables présents au-dessous de ce seuil ne nécessitent pas d'évaluation supplémentaire. Pour sélectionner les extractibles ou relargables à prendre en compte lors de l'analyse, un seuil analytique en µg/g de contenant (AET - Analytical Evaluation Threshold) est défini selon le calcul :

Dans le cas où le contenant est un assemblage de différentes pièces, c'est le poids de l'intégralité du dispositif qui doit être considéré pour le calcul de l'AET. Un facteur correctif peut être appliqué pour tenir compte de la variabilité de la méthode de traitement des échantillons et de l'incertitude de la méthode de contrôle. La détermination précoce de l'AET sur la base de données fournisseurs ou d'éléments bibliographiques est utile car l'identification et la quantification des impuretés majeures détectées lors des études d'extractibles et relargables ne sont pas requises au-dessous de ce seuil.

$$\text{AET} = \frac{\text{SCT (}\mu\text{g par jour)}}{\text{Nombre de doses par jour}} \times \frac{\text{Nombre de doses dans le contenant}}{\text{Poids du contenant vide (g)}} \times \text{Facteur d'incertitude}$$

**Les analyses de risques mises en œuvre pour catégoriser les risques permettent clairement d'identifier les composants qui nécessitent une évaluation pour sécuriser leur utilisation. Au vu de la difficulté d'obtention d'informations fiables ou représentatives de la part des fournisseurs sur leurs produits, l'analyse doit permettre de définir les études d'extractibles et relargables à mener pour garantir l'absence de contaminants chimiques toxiques issus des matériels en contact produit.**

**L'évaluation toxicologique des impuretés identifiées est une étape essentielle de l'analyse afin de caractériser le risque et de définir leurs seuils acceptables dans le médicament et permettre la mise en place d'une stratégie de surveillance adaptée.**

**Comme pour les articles de conditionnement primaire, il est clair que toute modification de la composition des polymères constitutifs des SUS ou de leur procédé de fabrication doit être géré dans le cadre de la maîtrise des modifications et faire l'objet d'une revue du risque intégrant de nouvelles études et une analyse des données toxicologiques des substances détectées.**

## References

- (1) Guideline on plastic immediate packaging materials CPMP/QWP/4359/03 du 29 mai 2005
- (2) Guidance for Industry et Code of federal register 21CFR – Container closure systems for packaging human drugs and biologics (1999)
- (3) ICH Q9: Quality Risk Management. US Fed. Reg. 71(106) 2006
- (4) Bennan J. et al, BioPharm International December 2002, 22-34; Evaluation of Extractables from Product-Contact Surfaces
- (5) BPOG Best Practices Guide for Evaluating Leachables Risk in Biopharmaceutical Single-Use Systems
- (6) The 2010 BPSA Recommendations for Testing and Evaluation of Extractables from Single-Use Process Equipment
- (7) USP <87> Biological Reactivity, In Vitro
- (8) USP <88> Biological Reactivity Tests, In Vivo
- (9) Brochard T.H. et al, Regulatory Toxicology and Pharmacology; 2016 Nov; 81:201-211; Assessing safety of extractables from materials and leachables in pharmaceuticals and biologics - Current challenges and approaches
- (10) Ding W. et al, Pharmaceutical engineering 34, 1 – 11, 2014; Standard extraction protocol for Single-Use systems in biopharmaceutical manufacturing
- (11) ICH Q3D(R1) – Guideline for elemental impurities – 2018 (Step 2)
- (12) ICH Q3C(R6) – Impurities: Guideline for residual solvents – 2016
- (13) PQRI Safety Thresholds and Best Practices for Extractables and Leachables in orally Inhaled and Nasal Drug Products – September 2006

## Glossary

**AET:** Analytical Evaluation Threshold  
**BPOG:** BioPhorum Operations Group  
**BPSA:** Bio-process Systems Alliance  
**HSDB:** Hazardous Substances Data Bank  
**IRIS:** Integrated Risk Information System  
**PDA:** Parenteral Drug Association  
**PDE:** Permitted Daily Exposure  
**PQRI:** Product Quality Research Institute  
**SCT:** Safety Concern Threshold



**OPTIMA**

## SOLUTIONS ASTUCIEUSES POUR LES EXPERTS DU SECTEUR PHARMACEUTIQUE

Des solutions développées spécialement pour vous, avec le savoir-faire de nos experts. Les installations de remplissage pharmaceutiques et les machines de conditionnement d'Optima Pharma garantissent flexibilité, sécurité et rentabilité de votre production. Les produits traités sont entre autres des flacons, des bouteilles, des seringues et cartouches en lots ou en vrac ainsi que des diagnostics pour produits pharmaceutiques liquides ou sous forme de poudre. La large gamme de machines est complétée par des isolateurs innovants de METALL+PLASTIC et des installations de lyophilisation. Laissez-vous convaincre de notre productivité.

Visitez nous:  
**Bioproduction Congress**  
**27 - 28 juin 2018**

**OPTIMA pharma GmbH** | 74523 Schwaebisch Hall | Tél +49 791 9495-0 | [www.optima-packaging.com/pharma](http://www.optima-packaging.com/pharma)

ambr<sup>®</sup> 250

high throughput perfusion

+ Umetrics<sup>®</sup> Suite of Software

+ BIOSTAT STR<sup>®</sup>

+ kSep<sup>®</sup> Systems

---

Intensified Biomanufacturing

## Connect Upstream for Intensified Biomanufacturing

Take the complexity out of intensified processing with our new upstream platform. Rapidly develop the essential control strategies with the new ambr<sup>®</sup> 250 high throughput perfusion with integrated Umetrics<sup>®</sup> Suite of Data Analytics Solutions. Combining BIOSTAT STR<sup>®</sup> bioreactors with our unique kSep<sup>®</sup> centrifuges creates the only single-use commercial platform capable of controlling ultra-high cell density cultures so they deliver the productivity of 6 x 15k L stainless steel plants in flexible multi-product facilities. [www.connect-upstream.com](http://www.connect-upstream.com)



Speed  
to Clinic

Increased  
Titers

Quality  
by Design

Robust  
Production

Intensified  
Biomanufacturing