

La Vague

LE MAGAZINE DE LA PHARMA ET DES BIOTECHS

N° 63 | Octobre 2019
Trimestriel



Congrès International

UNE PRÉSENCE INTERNATIONALE
ANIMÉE PAR DES INDUSTRIELS LOCAUX



congrès
international

15, 16 & 17 octobre à Biarritz

- **La nouvelle réglementation européenne 2017/745 sur les dispositifs médicaux**
- **Quels sont les enjeux d'une défauthèque de mirage**
- **Optimisez et pérennisez vos investissements industriels via l'intégration des concepts Lean**
- **Comptage de particules automatisé dans les tunnels à air chaud**
- ...

Sommaire

N°63 // Octobre 2019

| | |
|---|----|
| L'édito L'intégrité, une obsession d'A3P bénéfique pour tous..... | 3 |
| Ils ont participé à ce numéro Les contributeurs..... | 4 |
| Billet d'humeur Unique..... | 5 |
| Réglementaire Toutes les actualités..... | 6 |
| Chronique Les Biomédicaments : défis et enjeux..... | 9 |
| Actualités 15, 16 & 17 octobre 2019, Congrès International A3P..... | 11 |
| Réglementaire La nouvelle réglementation européenne 2017/745 sur les dispositifs médicaux, les principaux points à retenir..... | 15 |
| Lean Design Optimisez et pérennisez vos investissements industriels via l'intégration des concepts Lean (implantation, flux, équilibrage des tâches, ergonomies, etc...) et l'implication des équipes..... | 21 |
| Process Quels sont les enjeux d'une défautèque de mirage..... | 25 |
| Automatisation Automatisation : l'analyse fonctionnelle, clé de la réussite d'un projet !..... | 29 |
| Single use Three steps to contamination control when utilising single use equipment..... | 35 |
| Automatisation Comptage de particules automatisé dans les tunnels à air chaud..... | 39 |
| Process Hydrogen Peroxide Sterilization and Isolator Connections through a Magnetic Driven Door For Innovative Lay-outs in Aseptic Processes..... | 43 |
| Tomography Fast X-Ray Tomography Techniques : ready for new Pharmaceutical Applications ?..... | 47 |

La Vague

Revue trimestrielle N° 63 - Octobre 2019

• Editeur
A3P Association
30, rue Pré Gaudry - 69007 Lyon
Tél. 04 37 28 30 40
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
• Comité scientifique
J. NAVELLOU, J. TAFFORIN, C. MEUNIER,
R. BELIARD
• Coordinateur
Frédéric ESTASSY
E-mail : festassy@a3pservices.com
• Conception & graphisme
Sophie TORGUE & Hugo GUERRAZ
E-mail : storgue@a3pservices.com

• Impression
VL développement - 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.

L'intégrité, une obsession d'A3P bénéfique pour tous.



Dès le Cahier des Charges (CdC/URS) que propose le producteur ou le responsable qualité dans le cadre de l'acquisition d'un équipement le réflexe intégrité doit aller de pair avec l'attitude "Quality by Design" (QbD) de tous les acteurs présents physiquement ou électroniquement. Le résultat final ne sera en service que quelquefois après 3 ans de délai mais son noyau dur aura été et sera l'intégrité des équipements, des intervenants et des données.

Cette intégrité commence par une science discrète mais absolument nécessaire : la métrologie qui apporte la rigueur rendant les valeurs exploitables par tous et pour tous.

Le "pour tous" permet une transparence totale et un échange constant et bidirectionnel entre la production et la qualité. Le ruissellement des informations va alors irriguer l'ensemble des outils de procédés et de contrôles avec un ensemble des données qui seront les garants de la qualité finale du médicament.

L'Association A3P, votre association, se préoccupe de ces problématiques depuis le début du XXI^{ème} siècle en ayant commencé à soutenir dans son Congrès le "Process Analytical Technology" (PAT) de la FDA qui substitue aux contrôles d'étapes le contrôle continu de la qualité. Ce que depuis prolongent les progrès de l'informatisation et l'utilisation des tablettes et autres "smartphones" qui mettent à disposition et à distance le suivi des opérations.

Lors de notre prochain Congrès du 14 au 16 octobre à Biarritz les conférences vous permettront d'encadrer la qualité de vos productions & contrôles depuis la "Contamination Control Strategy" jusqu'à l'inspection visuelle pour être en situation d'excellence lors des inspections réglementaires. Les ateliers aborderont des sujets précis devant une audience participative en mêlant le théorique & la pratique avec entre autres les utilités (eau et gaz), les nettoyages, les nouvelles technologies (SUT) et l'intégrité des données.

Ce 31^{ème} Congrès attend donc votre présence et votre participation active aux avancées technologiques du propre et du stérile.



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/M. 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 FR45 3000 2010 3900 0009 8857 E23 Swift CRLYFRPP



Merci à nos Contributeurs

Ils ont participé à ce numéro

Florian LABE
LEAN PERFORMANCE



Stéphan TREUVEY
LEAN PERFORMANCE

Rédacteurs de "Optimisez et pérennisez vos investissements industriels dans l'intégration des concepts Lean (implantation, flux, équilibrage des tâches, ergonomies, etc...) et l'implication des équipes."

Florian LABE est actuellement un des piliers de la société Lean Performance. Fort de plus de 10 ans d'expérience dans des domaines du pneumatique et de la chimie, Florian s'est très vite spécialisé dans les projets de "Lean Design" dont le principal avantage est de permettre une optimisation et pérennisation des investissements industriels. Il a créé le module standard de support Lean Design pour la société. Il a animé plus d'une dizaine de supports tant dans le cadre d'investissements de nouvelles lignes de production que dans la construction de nouvelles usines en intégrant dès la conception tous les concepts Lean nécessaires.

Stéphan TREUVEY est actuellement Président de la société Lean Performance. Après plus de 17 ans dans l'industrie dans des fonctions qualité, production, méthode et de direction d'usine, Stéphan a décidé de faire partager son expérience industrielle et interculturelle à d'autres types d'activités dont le secteur pharmaceutique depuis 2011. Il a ainsi développé depuis plus de 10 ans, la société Lean performance avec une approche du conseil différente. Cette spécificité se matérialise par une utilisation systématique du "visuel" dans tout support ainsi qu'une approche basée sur le "bon sens" dans toute amélioration de processus.

Piero LAMARTINO
DE LAMA



Rédacteur de "Hydrogen Peroxide Sterilization and Isolator Connections through a Magnetic Driven Door for Innovative Lay-outs in Aseptic Processes"

After working for 40 years in the pharmaceutical industry, gaining experience in dosage form development and production, and taking responsibility of quality and plant management (including API manufacture), he acts now as an independent consultant.

Christian DORFNER
InfraSolution Group



Daniel ENGEL
Bausch+Ströbel

Rédacteurs de "Comptage de particules automatisé dans les tunnels à air chaud"

Christian DORFNER est actuellement responsable de la R&D et de la production chez InfraSolution Group. Il a étudié l'ingénierie spatiale et aéronautique à l'Université des Forces armées fédérales de Munich et est titulaire d'un doctorat en conception de moteurs aéronautiques du Centre aérospatial allemand à Cologne. Il a servi pendant 12 ans comme officier technique et officier d'armement dans l'armée de l'air allemande et a travaillé pour de grandes entreprises comme AIRBUS Defence & Space ainsi que pour des PME et des start-ups dans divers rôles et responsabilités. En tant que manager certifié PMP, il apporte l'expérience de nombreux projets internationaux dans des secteurs aussi variés que l'aérospatiale et la défense, la robotique et la technologie des salles blanches.

Daniel ENGEL est responsable de la qualification des systèmes TAV et des systèmes de barrière chez Bausch+Ströbel sur le site d'Illshofen depuis 2013. Après une formation de mécanicien de processus pour la technologie des plastiques et du caoutchouc et une formation complémentaire en tant que technicien de construction mécanique diplômé d'Etat, il a travaillé pendant 8 ans chez Rommelag CMO (ex Holopak Verpackungstechnik GmbH). Il y était responsable de la planification de projet et de la qualification des domaines du traitement de l'eau et de la vapeur ainsi que des systèmes de conditionnement.

Pierre LE FUR
AKTEHOM



Rédacteur de "Quels sont les enjeux d'une défautheque de mirage?"

Ingénieur de l'Ecole des Mines d'Albi-Carmaux, Pierre LE FUR s'est spécialisé dans les procédés de l'industrie pharmaceutique. Après une expérience en usines de production comme chef de projet de mise en place du mirage automatique, il est aujourd'hui consultant AKTEHOM. Il appréhende au travers de ces rencontres et projets les enjeux du mirage tant du point de vue technique, qualité, qu'organisationnel. Le travail sur la défautheque est un élément majeur de la réussite pour la qualification de la méthode de mirage.

Estelle DARNON
TECHNIPFMC



Frédéric ISNARD
CYXPLUS

Rédacteurs de "Fast X-Ray Tomography Techniques : ready for new Pharmaceutical Applications ?"

Estelle Darnon is a senior pharmaceutical process engineer at TechnipFMC, in charge of pharmaceutical regulatory compliance and facility design for TechnipFMC Life sciences projects.

Frédéric Isnard held several business and management positions in the industry in the past 25 years, and has been heading Cyxplus for ten years.

Jérôme DONON
A3P



Rédacteur de "La nouvelle réglementation européenne 2017/745 sur les dispositifs médicaux, les principaux points à retenir."

Consultant, ancien directeur Qualité groupe en charge de l'intercontinental chez Sanofi, préalablement directeur Qualité Biomédical chez Synthelabo (Porgès et ELA Médical, filiales Synthelabo) après avoir été directeur Production dispositifs médicaux implantables actifs (stimulateurs et défibrillateurs cardiaques) chez ELA Médical filiale de Synthelabo.

Jean-Pierre BOVÉE
NRJCUT



Rédacteur de "Automatisation : l'analyse fonctionnelle, clé de la réussite d'un projet !"

Une carrière commencée dans la recherche publique (CNRS, INRA), puis privée (Elf Bio Recherches), poursuivie ensuite dans l'univers de la production industrielle (Rhône-Poulenc, Aventis, Sanofi). Outre le domaine de l'automatisation au sens large de la production, une connaissance et une pratique de l'optimisation des coûts de l'énergie en tant qu'expert global groupe pour les deux activités. Travaille actuellement comme consultant, principalement pour l'industrie pharmaceutique.

Billet d'Humeur

Par Sonia KASPEROWICZ - Membre du CA A3P

Unique



Extrait du Livre d'Or du 30^{ème} Congrès International 2018

Quand on m'a demandé d'écrire ce billet d'humeur, celui DU congrès, cet événement auquel je participe avec joie depuis près de 15 ans, ma réaction n'a en rien été UNIQUE, j'ai été flattée, contente et pleine d'idées et puis ... panique à bord ! De quoi allais-je bien pouvoir parler, est-ce que j'aurais le bon ton, les bonnes tournures de phrases ???

Alors, j'ai réfléchi (un peu) et j'ai lu les œuvres de mes prédécesseurs, collègues et amis. Et là ... cela a été pire ! Je les ai trouvés bons ! Vraiment, sacrément bons même !!! Bien sûr, il y avait des thèmes communs qui nous tiennent tous à cœur mais surtout chacun y avait apporté SA patte, SA touche, SON ton et SON humour. Et je me suis dit c'est là-dessus que je veux écrire sur le caractère UNIQUE, à une époque où l'utilisation des composants à usage unique devient de plus en plus fréquente, où nous vivons des changements d'une importance atypique dans nos réglementations, où chaque relation client-fournisseur cherche à cibler les besoins de l'autre, de manière de plus en plus précise.

J'ai eu la chance de participer à de très nombreux événements professionnels, comme vous tous probablement. Formations, conférences, séminaires nous offrent un vaste panel d'informations et de partage, et pourtant il y a quelque chose qui rend les événements d'A3P exceptionnels à mes yeux, le Congrès en particulier.

C'est cet équilibre entre expertise technique, innovation et convivialité, ce mélange d'apprentissage et de réflexion avec la juste dose (la QSP quoi !) de "FUN" et de fête.

Cette année encore, ces points d'ancrage de notre Association ont été les fils conducteurs pour le choix des conférences, des ateliers et de toute l'organisation du congrès.

Il y aura des thèmes d'actualité comme la révision de l'Annexe 1 et la stratégie de contrôle de la contamination, des thèmes récurrents avec des réflexions approfondies sur l'inspection visuelle et des partages concrets sur la préparation et des retours d'inspections réglementaires. Il y aura également des ateliers et des stands fournisseurs pour permettre encore plus de discussions sur les innovations, le futur de nos métiers et des cas concrets et puis bien sûr, tous ces autres moments d'échanges informels, de rire et de partage. Parce que c'est tout ça qui fait du Congrès un événement exceptionnel, ce sont les intervenants, les fournisseurs, les participants et toutes les personnes qui l'organisent qui le rendront UNIQUE !

Alors, ne manquez pas cette UNIQUE occasion de vivre ce 31^{ème} avec nous ...il n'y aura pas d'autre 31^{ème} à bientôt à Biarritz !

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

Réglementaire

À ne pas manquer !

Ce point réglementaire trimestriel proposé par la société AKTEHOM, 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.

Développement - Development

| Origine | Titre | Type | Date |
|---------|--|-------|------------|
| FDA | ANDA Submissions — Content and Format of Abbreviated New Drug Applications - Guidance for Industry <i>Ce guide détaille les informations à fournir dans chaque section du CTD et fournit des recommandations pour préparer une soumission ANDA</i> | Final | 12/06/2019 |

Analytique - Analytical

| Origine | Titre | Type | Date |
|----------|---|-------|------------|
| MHRA | Consultation on the application of Analytical Quality by Design (AQbD) principles to pharmacopoeial standards for medicines <i>Cette consultation porte sur l'application des principes de l'AQbD aux standards de la pharmacopée et comprend une série d'exemples illustrant les modèles potentiels d'intégration à pharmacopée. La consultation est complétée par un rapport technique. La période de consultation est ouverte du 3 juin au 31 août 2019.</i> | Draft | 04/06/2019 |
| Ph. Eur. | 5.28. Multivariate Statistical Process Control <i>La Commission européenne de Pharmacopée vient d'ouvrir une enquête publique sur le nouveau chapitre général 5.28. Maîtrise statistique des procédés, approche multivariée. La Pharmacopée Européenne est la première pharmacopée à élaborer un chapitre général sur ce sujet. Commentaires au plus tard le 30 septembre 2019.</i> | Draft | 04/07/2019 |
| Ph. Eur. | Implementation of the 10th Edition of the European Pharmacopoeia <i>Publication de la Pharmacopée Européenne 10ème édition. Elle sera Implémentée à partir du 1^{er} janvier 2020.</i> | Final | 19/07/2019 |
| FDA | Harmonizing Compendial Standards With Drug Application Approval Using the USP Pending Monograph Process - Guidance for Industry <i>Recommandations pour la révision d'une monographie existante, ou le développement d'une nouvelle monographie dans le cadre de l'USP Pending Monograph Process lors de l'évaluation par la FDA d'un drug master file or d'un drug product application.</i> | Draft | 10/07/2019 |

Inspection – Inspection

| Origine | Titre | Type | Date |
|---------|--|---------------|------------|
| PIC/S | Annual Report 2018 <i>Bilan des activités 2018</i> | Rapport | 11/06/2019 |
| Europe | Falsified Medicines: Aide-memoire for Good manufacturing practice (GMP) inspections <i>La Commission européenne publie un aide-mémoire dans le but d'aider les fabricants de médicaments à se conformer aux inspections relatives au règlement 2016/161 sur les médicaments falsifiés.</i> | Aide-mémoire | 25/06/2019 |
| Europe | EU-U.S. trade talks: milestone reached in mutual recognition on pharmaceuticals <i>La reconnaissance par la FDA de la Slovaquie, dernier État membre de l'UE non encore reconnu, ouvre la porte à l'application pleine et entière de l'accord de reconnaissance mutuelle entre l'Union européenne et les États-Unis (MRA) en ce qui concerne les inspections des sites de fabrication de médicaments à usage humain sur leurs territoires respectifs. Cela permettra aux deux parties de commercialiser des médicaments plus rapidement et à moindre coût.</i> | Press release | 11/07/2019 |

Fabrication – Manufacturing

| Origine | Titre | Type | Date |
|---------|---|------|------------|
| EMA | Questions and answers on the use of out-of-specification batches of authorised cell/tissue-based advanced therapy medicinal products <i>L'EMA a édité un document de Q&A portant sur les conditions à respecter pour l'administration exceptionnelle d'un lot OOS pour les ATMPs.</i> | Q&A | 25/06/2019 |

Réglementaire

Conditionnement/Distribution - Packaging/Distribution

| Origine | Titre | Type | Date |
|--------------|---|-------|------------|
| Santé Canada | Regulatory requirements for Drug Identification Numbers (DINs) <i>Ligne directrice visant à aider les fabricants dans l'interprétation des exigences réglementaires associées à un DIN.</i> | Final | 03/05/2019 |
| Europe | Safety features for medicinal products for human use (version 15) <i>Mise à jour du document de Questions-Réponses sur les dispositifs de sécurité pour les médicaments à usage humain.</i> | Q&A | 15/07/2019 |

Brexit

| Origine | Titre | Type | Date |
|---------|---|--------|------------|
| DHSC | Brexit letter to suppliers of medicines and medical products <i>Le gouvernement britannique a envoyé une lettre aux acteurs de l'industrie pharmaceutique pour les aider à se préparer à un Brexit sans accord (no-deal).</i> | Lettre | 26/06/2019 |

Sélection AKTEHOM des parutions majeures depuis Biarritz 2018 :
AKTEHOM selection of major releases since Biarritz 2018:



| Origine | Titre | Type | Date |
|---------|---|-------|------------|
| ICH | Q2(R1) Analytical Validation Revision - Concept Paper <i>Cette révision comprendra les principes de validation qui couvrent les procédures analytiques comme la spectroscopie et la spectrométrie (par exemple, NIR, Raman, RMN ou MS), certaines de ces méthodes nécessitant souvent des analyses statistiques multivariées. Cette directive continuera à fournir les principes généraux de validation des procédures analytiques applicables aux produits, notamment ceux décrits dans les ICH Q6A et Q6B.</i> | Final | 15/11/2018 |
| ICH | ICH Q13: Continuous Manufacturing of Drug Substances and Drug Products - Concept Paper <i>Cette nouvelle ligne directrice de l'ICH, qui devrait être à l'étape 4 à la fin de 2021, vise à réduire les obstacles à l'adoption de la technologie de fabrication en continu (CM). Bien que le CM soit relativement nouveau pour les applications pharmaceutiques, mais compte tenu de la maturité actuelle de la technologie CM, il est temps d'élaborer une directive harmonisant les attentes réglementaires en matière d'approbation de dossier et prenant en compte les concepts de dynamique de système.</i> | Final | 15/11/2018 |
| ICH | ICH Q14: Analytical Procedure Development - Concept Paper <i>Nouvelle guideline proposée pour harmoniser les approches scientifiques du développement des procédures analytiques, basées sur la science et la gestion des risques qualité (en utilisant les principes de Quality By Design analytiques). Cette approche permettra une flexibilité réglementaire dans le cas de changements des procédures analytiques après approbation.</i> | Final | 15/11/2018 |
| FDA | Data Integrity and Compliance with Drug GMP Q&A - Guidance for Industry <i>Clarification des attendus de la FDA en termes d'intégrité des données dans le cadre des cGMP</i> | Final | 12/12/2018 |
| PIC/S | PIC/S Guidance on Classification of GMP Deficiencies – PI 040-1 <i>Ce guide propose un outil de classification des déficiences GMP, fondée sur le risque, assurant une meilleure cohérence entre les inspections.</i> | Final | 01/01/2019 |
| EMA | Guideline on the sterilisation of the medicinal product, active substance, excipient and primary container <i>Ce guide exprime des exigences spécifiques relatives à la stérilité, aux processus de stérilisation et au traitement aseptique des produits stériles et des composants du produit. Il s'agit de préciser le choix de la méthode de stérilisation, les données de développement et les données de fabrication nécessaires pour démontrer la pertinence du processus de stérilisation sélectionné. La portée de ce guide comprend la stérilisation terminale à la vapeur, à la chaleur sèche et par irradiation ionisante, la stérilisation par filtration et traitement aseptique et la stérilisation au gaz. Des arbres de décision sont présentés pour faciliter le choix de la méthode de stérilisation optimale en tenant compte des différentes questions à prendre en compte et du niveau d'assurance de stérilité possible.</i> | Final | 06/03/2019 |
| ANSM | Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication <i>Mise à jour de l'annexe 2 "Fabrication des substances actives et des médicaments biologiques à usage humain", alignée sur l'annexe 2 des GMP européenne applicable depuis le 26 juin 2018 Intégration des Bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments de thérapie innovante dans une nouvelle partie IV.</i> | Final | 06/05/2019 |



BlueReg
GROUP

Your Partner for Global
CMC Project Success



Pharmaceutical Development - Strategic advice in drug substance and drug product development, expert reviews.

CMC Regulatory Support - Identification of the scientific package needed at each development stage and interactions with health authorities.

Project Management - Coordination of pharmaceutical development activities, from product development to registration.

CDMO Management - Overseeing of pharmaceutical activities performed by subcontractors on behalf of our client.

Scientific Writing - Preparation of CMC regulatory documents (IMPD, IND, BP, CTD Module 3, QOS...).

For further information, please visit our website: www.blue-reg.com/cmc/ +33 (0)4 22 00 01 39

La Chronique

De Patrick HIBON de FROHEN - Administrateur A3P

Les Biomédicaments : défis et enjeux

Certaines maladies que l'on dit incurables aujourd'hui ne le seront sans doute plus demain. Des maladies rares à certaines maladies chroniques, des cancers aux maladies neurodégénératives, les médicaments innovants révolutionnent déjà la médecine moderne.

Et comme le dit si bien Frédéric Collet, le président de Novartis France "Nous vivons une période sans précédent dans l'environnement médical et scientifique. Il y a plus de 7 000 traitements innovants dans le monde. Des maladies jusque-là incurables ou très invalidantes peuvent être traitées." Et comme l'affirme Maryvonne Hiance, la présidente de France Biotech "Traiter ces pathologies passera par la biotechnologie". Plus de quatre médicaments sur dix qui sont mis sur le marché mondial aujourd'hui (peu hélas en France) sont issus des biotechnologies. Anticorps monoclonaux, produits de thérapie génique ou de thérapie cellulaire, immunothérapie, tous sont des médicaments de très haute technologie reposant sur la biologie cellulaire et moléculaire. Ces biomédicaments, sont un enjeu majeur pour l'avenir de l'industrie pharmaceutique. Ils comptent pour un cinquième d'un marché pharmaceutique global qui s'élève à près de 1 000 milliards d'euros, une part qui pourrait dépasser 50% dans quelques années. Et cela pose un vrai défi à notre système de santé car ces médicaments sont, pour l'heure, chers. Très chers. Mais des progrès considérables en termes de "productivité" cellulaire, et donc de protéines d'intérêt à titre d'exemple, ont été réalisés en quelques années seulement.

De réacteurs de plusieurs milliers de litres à faible rendement, la technologie évolue résolument vers des procédés à usage unique de quelques centaines de litres, avec des rendements beaucoup plus élevés. On peut donc en déduire, en similitude des technologies issues de l'électronique, que les coûts de production des biomédicaments, et donc ceux de leurs commercialisations, seront prochainement en parfaite adéquation.

Par ailleurs, la fabrication et la mise à disposition de ces biomédicaments soulèvent régulièrement d'autres interrogations, en particulier, compte tenues des innovations, sur l'ensemble de la législation réglementaire et donc des normes nationales, européennes, voire internationales qui ne cessent d'évoluer.

A3P envisage d'ailleurs un GIC qui pourrait se constituer opportunément sur cette thématique. En effet, imagine-t-on sereinement demain, à moins de normes communes, contrôlées et contrôlables, importer des biosimilaires, par exemple, de certains pays situés à l'Est de l'Europe Centrale ? Nous pouvons légitimement nous poser quelques questions : qu'en est-il, ou sera-t-il, des conditions de fabrication, de transport maritime ou aérien et donc de la traçabilité de la chaîne du froid, indispensable jusqu'au-delà de la délivrance du Biomédicament, de la formation du personnel de production

et, pourquoi pas, la formation des inspecteurs issus des sites de production plus "classiques" ?

Concernant cette dernière thématique, la France est résolument novatrice en termes de formations spécifiques pour ce domaine, en créant des plates-formes technologiques et pédagogiques, permettant des mises en situations réelles. Citons EASE en Alsace, l'ENSTBB à Bordeaux, et bien évidemment le BIO³ Institute à Tours (pour lequel je suis fier d'en être le concepteur et le coréalisateur avec Loïc Vaillant, alors président de l'Université de Tours). Récemment, en missions en Suisse, Allemagne, Espagne ou au Japon, je n'ai pas constaté de tels centres de formation dédiés aux Biotechnologies. Il est également à constater qu'A3P propose depuis quelques années, formations, conférences, journées techniques, forum ou ateliers de son Congrès autour des Biotechs aussi bien en France qu'en Suisse ou en Belgique. On vous attend tous au Congrès d'octobre pour en discuter et développer ces thématiques !

Nonobstant ce qui vient d'être dit, la France commence, sans doute encore timidement mais résolument, à rattraper son retard dans les domaines de la R&D et de la production de Biomédicaments. Mais bien que "Paris soit la 2e place boursière pour le secteur Biotech, juste derrière le Nasdaq" selon Maryvonne Hiance, de France Biotech et bien que nous ayons les chercheurs, les entrepreneurs, de brillantes startups, il manque cruellement les financements ! France Biotech, vient tout juste d'organiser à Paris les 24 et 25 juin sa première édition de "Healthtech Investor Days". Son objectif ? Permettre aux healthtechs françaises et européennes de se financer jusqu'à la commercialisation de leurs innovations. En effet, en France, les sociétés de biotechnologie parviennent, au maximum, à lever le vingtième de ce que font leurs concurrents américains. Les capitalisations boursières des sociétés affichent également un rapport de 1 à 10 entre les deux continents ! Seul le Généthon Bioprod s'en sort à peu près grâce au Téléthon !

Il y a donc urgence et nécessité à se doter d'un modèle de financement comme celui qui existe aux Etats-Unis, avec de plus grandes levées de fonds et des investissements de plus longue durée. Sinon, les healthtechs nationales les plus prometteuses et novatrices seront aspirées vers d'autres continents. Et au lieu de créer de la valeur en France, elles iront en créer ailleurs.

IF YOU NEED ASEPTIC PACKAGING, BLOW-FILL-SEAL IS THE SOLUTION.

Would you like to process your liquid or semisolid formulation in a more reliable, more economical, and more user-friendly way than is possible with conventional packaging methods? Then it's time for blow-fill-seal technology from Rommelag. Our bottlpack systems enable aseptic filling in application-optimized, tamper evident, break-proof polymer containers, which are directly produced, filled, and sealed by the system. This allows cost-effective manufacturing by avoiding container handling including empty container transport and storage, washing, and sterilization. The BFS process enables unique container designs and even insert of additional components such as valves, applicators or adapters; fill-volumes range from 0,1 ml to more than 1000 ml.

More information on blow-fill-seal technology and your personal contact partner can be found on our website.
www.rommelag.com



Actualités

15, 16 & 17 octobre 2019, Biarritz Congrès International A3P

*Participez à l'événement incontournable de la profession
en rejoignant plus de 750 décideurs de l'industrie pharma
durant 3 jours !*



Contamination
Control Strategy

Inspection visuelle

Préparation
et retours sur
les inspections
réglementaires

congrès
international

Biarritz // France
15 / 16 / 17 octobre 2019



A3P Human

Petit déjeuner interactif animé par A3P Human, pour aborder des sujets transverses qui nous concernent toutes et tous dans nos vies professionnelles.

Démocratiser la fabrication en Afrique des molécules issues de la Biotechnologie pour améliorer l'accès à la santé du continent : Utopie ou Réalité ?

Rendez-vous le mercredi 16 octobre dès 7h30 au Casino municipal de Biarritz !

Info & Inscription
www.a3p.org



Conferences
Simultaneous
Translation

14 conférences

| | |
|---|---|
| Inspection visuelle | Virgine LEFERE LILLY |
| Automatic Visual Inspection of Lyophilized Products, characterizes as Difficult to Inspect Products (DIP), with very low false reject | Andrea SARDELLA STEVANATO Group |
| Implantation d'une première mireuse automatique chez un CDMO. Retour d'expérience | Guillaume GENTY STERIGENE |
| Process monitoring and integration of unusual defects level in batch release decisions | Anthony JOBLON & Jonnathan TAFFORIN RECIPHARM MONTS |
| Mirage : principaux constats relatifs aux inspections ANSM | Valerie RAUTUREAU LILLY |
| | ANSM |
| Préparation et retours des inspections réglementaires | Alain EUZEN AXYS NETWORK |
| Inspections. Retour d'expérience internationale, situation en France et perspectives d'évolution | Anne CARPENTIER LEEM |
| Comment préparer une inspection des autorités de santé chinoises en Europe ? | Patrick TURLIER PHARMA CONSULT TURLIER |
| Comment réussir son inspection ? | Anouk CLOAREC SANOFI |
| Et si nous parlions "préparation aux inspections sur un site de production pharmaceutique : "inspection readiness" | Myriam BALME VERNAZ AQ3D PERFORMANCE / GAZPAC |
| Pourquoi l'interprétation des remarques d'inspection empêche le développement de l'efficacité des Systèmes Qualité et comment y remédier ? | Luc CHARLES LC CONSULTANTS |
| | Corinne POULAIN ASPEN |
| | Arnaud HUC ACADEMIE DE LA QUALITE EFFICACE |
| Contamination Control Strategy | Antoine AKAR GSK VACCINES |
| Control Strategy for Contamination and Cross Contamination Control in Manufacture of Medicinal Products | Di MORRIS GSK |
| Retour d'expérience sur la maîtrise de la contamination en isolateur destiné à la production de médicaments de thérapie innovante à usage vétérinaire | REVATIS |
| Présentation d'une approche de maîtrise de la contamination microbiologique dans un procédé biotech jusqu'au stade Drug Substance (DS non stérile - approche "low bioburden") | Johanne PIRIOU AKTEHOM |
| Quel futur pour le monitoring d'environnement ? Une opportunité de création de valeur au-delà des contraintes réglementaires | - NOVARTIS |
| Contamination control strategy - Validation of cleanroom clothing | Steve MARNACH DUPONT DE NEMOURS |

Info & Inscription
www.a3p.org

15 Ateliers

- Investigate deviations based on real cases, resolve regulatory discrepancy and answer to inspection observations related to sterile/aseptic field
- Gestion du nettoyage, de la désinfection, de la stérilisation et du montage aseptique pour l'ensemble des surfaces et des équipements d'une ligne de remplissage aseptique en RABS et en isolateur
- Les résultats hors spécification et hors tendance (OOS - OOT) au laboratoire de contrôle, contexte, gestion et traitement
- Une journée d'immersion dans l'eau, l'environnement, le réglementaire, le contrôle et la qualité
- Pharmaceutical water & pure steam system in light of recent regulatory news (2017 revision of European Pharmacopoeia for BWFI, 2019 EMA EU-GMP revised Annex 1, 2019 EMA revised Guideline on the quality of water for Pharmaceutical Use)
- Single Use Technology (SUT) versus équipement conventionnel non dédié, quid de la stratégie de contrôle de la contamination. Les SUT sont-ils la solution ou apportent-ils d'autres soucis/contraintes ?
- Panorama des solutions Digital utilisées dans les usines pharmaceutiques. Exemple de cas concrets, retour d'expériences, mise en pratique
- Comment se préparer à une inspection sur le sujet "Data Integrity" ?
- Utilizing Six Sigma Methods to Create a Data Integrity Strategy
- Construction d'une démarche LEAN : de la stratégie au déploiement opérationnel
- Gaz pharmaceutiques : vers la mise en place d'un suivi qualité similaire à celui des Eaux
- Inspection visuelle : nos interrogations du quotidien !
- La validation des méthodes analytiques en 2019, pour une prise en compte pragmatique des dernières évolutions ICHQ2 FDA USP
- Application du concept de QRM de la conception et la qualification des locaux classés
- Contamination control

Exposition

ADS LAMINAIRE // ALBHADES // AMSONIC - HAMO // ANTON PAAR // APSALYS | MASTERCONTROL // ASEPTIC TECHNOLOGIES // ASSOCIATES OF CAPE COD // AZBIL TELSTAR FRANCE // B.BRAUN INDUSTRIAL BUSINESS // BATIMPRO CHARRIER // BCMI - SITE ET GUIDE UP // BECKMAN COULTER // BION MIRRHA // BIOMÉRIEUX // BIOQUELL // BOSCH PACKAGING TECHNOLOGY // BRUKER FRANCE SAS // BWT // CA INDATECH // CARBOGEN AMCIS // CARSO // CEHTRA // CHARLES RIVER // CHRISTEYNS LIFE SCIENCES // CMI // COMECER-PHARM ALLIANCE // CONFARMA FRANCE // CONTEC INC // COPHACLEAN // DECON-O-LOGIC // DUPONT PERSONAL PROTECTION // ELIS CLEANROOM // ELLAB // ENDRESS+HAUSER // ENTEGRIS SAS // EUROFINIS BPT // FILAB // GEA PROCESS ENGINEERING // GETINGE // GIVE & TECH // GOMETROLOGIE // ICARE // IDEC SANTE // ILC DOVER // IMA FRANCE // INITIAL CLEANROOMS // INTERSCIENCE // INTERTEK FRANCE // IONISOS // IWT CLEANING EXCELLENCE // JBT HUB UP // JCE BIOTECHNOLOGY // KAYE // KIMO INSTRUMENTS // KÖRBER MEDIPAK SYSTEMS // LABORATOIRES ANIOS // LAPORTE EURO // LDI - BOURSIER SOGREG // LEVITRONIX GMBH // LIVES INTERNATIONAL // LONZA // LSB LA SALLE BLANCHE // LUCISBIO // MATACHANA // MERCK // MESA FRANCE // METTLER THORNTON // NOVATEK INTERNATIONAL // OPTIMA PHARMA // PALL BIOTECH // PAMAS // PFEIFFER VACUUM // PHARM'ADIS EA // PHARMAPLAN // PHARMTEC // PMS FRANCE BENELUX // PMT FRANCE // RAPID MICRO BIOSYSTEMS // RAUMEDIC // ROMMELAG AG // SALAMANDERU // SARTORIUS STEDIM BIOTECH // SCHREINER MEDIPHARM // SCHÜLKE FRANCE // SGS FRANCE-LIFE SERVICES // SIDJI // SKAN GROU // SOCOSUR CHEM // SOFAT // SOLIDFOG TECHNOLOGIES // SPC GROUP // SPIE // STERIGENE // STERIS LIFE SCIENCES // STRATUS HEALTH & BEAUTY // SUEZ EAU INDUSTRIELLE // SWAN // SYMBIOSE ENVIRONNEMENT // TECHNIPMC LIFE SCIENCES // TECHNOCHIM // TEG // TERANGA GROUPE // VEOLIA WATER TECHNOLOGIES // VWR PART OF AVANTOR // WILCO / BAUSCH + STRÖBEL

Info & Inscription
www.a3p.org

Actualités

A3P Medical Device

26 novembre à Lyon



Biocompatibilité,
MDR & MDD,
industrialisation,
MDSAP



Lyon // France
26 novembre 2019

7 conférences / 1 exposition

| | |
|--|---|
| Industrialisation maîtrisée : l'assurance du marquage CE et de la rapidité d'accès au marché | Bruno COCHETEUX JBT HUBUP |
| Les grandes tendances de la transformations du digital /4.0 | Martial DEBRAY BBRAUN MEDICAL |
| L'impact du règlement 2017/745 sur les logiciels médicaux et de e-santé | Cyrille MICHAUD MD101 |
| Formater sa documentation technique conforme au nouveau règlement DM | Florence OLLE SNITEM |
| Evaluation clinique et suivi après commercialisation dans le cadre du nouveau règlement : impacts et plan d'action | Michel HUC ASPE CONSEIL |
| Impact de la nouvelle norme ISO 10993-1 sur la rationalisation des essais de biocompatibilité | Najet YAGOUBI UFR DE PHARMACIE PARIS SUD Vincent RIETSH EUROFINS |
| MDSAP - retour d'expérience | Aymeric LEBON STRATEGIQUAL |

Info & Inscription
www.a3p.org

La nouvelle réglementation européenne 2017/745 sur les dispositifs médicaux, les principaux points à retenir.

Par Jérôme DONON - Membre du CA A3P
jerome.donon@gmail.com

La communauté européenne a adopté en 2017 deux nouveaux règlements concernant les dispositifs médicaux et les dispositifs médicaux de diagnostics in vitro qui remplaceront les anciennes directives adoptées il y a plus de 25 ans : Règlement 2017/745 concernant les dispositifs médicaux et règlement 2017/746 concernant les dispositifs médicaux de diagnostics in vitro. Ces deux règlements remplacent des directives, changement notable car



contrairement aux directives qui ont dû être transposées en droit national, les règlements sont eux applicables immédiatement après publication et n'ont pas à être transposés en droit national.

Dans la suite de ce document nous allons nous attacher à voir quelles sont les principales évolutions liées au règlement 2017/745. Ce document qui remplace les deux directives 90/385 et 93/43 à 178 pages contre environ une soixantaine pour les précédents est composé de 10 chapitres et 17 annexes.

1. Les dates clés

Les dates sont particulièrement détaillées dans l'article 123 du règlement, en résumé : La date d'application du règlement est le 25 mai 2017 pour une date d'application au 26 mai 2020. Néanmoins les dates d'application liées aux obligations des fabricants concernant le système IUD d'identification unique des dispositifs sont fixées pour les dispositifs implantables et les dispositifs de classe III à compter du 26 mai 2021. Pour les dispositifs des classes IIa et IIb le système s'appliquera à compter du 26 mai 2023. Pour les dispositifs de classe I il s'appliquera à compter du 26 mai 2025. À partir du 26 novembre 2021, les fabricants devront enregistrer les dispositifs dans la base de données EUDAMED.

Les certificats délivrés par des organismes notifiés conformément aux directives 90/385 et 93/42 à partir du 25 mai 2017 seront invalidés le 25 mai 2024.

À partir du 27 mai 2025, tous les dispositifs devront être en conformité avec le nouveau règlement et aucun dispositif ne pourra être mis sur le marché à partir de cette date au titre des directives.

À partir du 27 mai 2027, la procédure coordonnée d'évaluation chiffrant les investigations cliniques s'appliquera à tous les états membres

Articles : 122, 123

2. Le GCDM

Dans le cadre de la coopération entre les Etats membres il est créé un groupe de coordination en matière de dispositifs médicaux afin de permettre une meilleure régulation du secteur au niveau européen.

Afin de correspondre à l'esprit du Règlement, à savoir mettre l'accent sur la sécurité des utilisateurs, la Commission a prévu que la nomination des organismes notifiés serait également analysée par un nouvel organe – le Groupe de Coordination en matière de Dispositifs Médicaux (GCDM) – qui a aussi pour compétence d'auditer les organismes notifiés.

Il contribue à l'élaboration d'orientations pour une application efficace et harmonisée du règlement, notamment en ce qui concerne la désignation et la surveillance des organismes notifiés, l'application des exigences générales en matière de sécurité et de performances et la réalisation d'évaluations et la conduite d'investigations cliniques par les fabricants, l'évaluation réalisée par les organismes notifiés et les activités de vigilance.

Il assiste les autorités compétentes des États membres dans leurs activités de coordination, notamment dans les domaines de la classification et de la détermination du statut des dispositifs au regard de la réglementation, des investigations cliniques, de la vigilance et de la surveillance du marché, y compris l'élaboration et le maintien d'un cadre pour un programme européen de surveillance du marché.

Il fournit des conseils, de sa propre initiative ou à la demande de la Commission, dans l'examen de toute question liée à l'application du présent règlement.

Cet organe est également un relais de communication entre les organismes notifiés et la Commission dans la mesure où le GCDM sera au centre d'un processus de reporting applicable aux dispositifs de classe III.

Le GCDM a ainsi pour mission d'assurer la surveillance du marché et le respect des procédures.

Articles : 104, 105, 196, 107

3. Les opérateurs économiques

Il est précisé dans le règlement la notion d'opérateurs économiques : fabricant, mandataire, importateur, distributeur, ou une personne concernée par exemple par la stérilisation ou l'emballage,... (article 22).

Le fabricant est défini comme étant "toute personne physique ou morale qui fabrique ou remet à neuf un dispositif ou fait concevoir, fabriquer ou remettre à neuf un dispositif, et commercialise ce dispositif sous son nom ou sous sa marque", c'est l'acteur dont les responsabilités sont les plus élevées au sens du règlement 2017/745.

Le statut du mandataire est défini comme "toute personne physique ou morale établie dans l'Union ayant reçu et accepté un mandat écrit d'un fabricant, situé hors de l'Union européenne, pour agir pour son compte aux fins de l'accomplissement de tâches déterminées liées aux obligations incombant à ce dernier en vertu du présent règlement".

Le statut des importateurs est défini à l'article 2 comme étant "toute personne physique ou morale établie dans l'Union qui met un dispositif provenant d'un pays tiers sur le marché de l'Union". L'importateur a l'obligation de ne mettre sur le marché que des dispositifs conformes et de s'assurer que le fabricant se soit acquitté de la procédure d'évaluation de la conformité appropriée avant de les commercialiser.

Le distributeur est quant à lui défini au sein de l'article 2 comme étant "toute personne physique ou morale faisant partie de la chaîne d'approvisionnement, autre que le fabricant ou l'importateur, qui met un dispositif à disposition sur le marché, jusqu'au stade de sa mise en service". Cette définition va ainsi correspondre à un très grand nombre d'acteurs, qui peuvent aller de la pharmacie au supermarché. Ces acteurs auront des obligations liées à l'application du règlement telles que : marquage CE et déclaration de conformité du dispositif, présence des instructions, attribution par le fabricant de l'identifiant unique, respect des conditions de stockage et de transport, registre des plaintes, produits non-conformes, rappels, ...

Articles : 10, 11, 13, 14, 30

4. Les organismes notifiés

L'organisme notifié est une organisation désignée par un Etat membre de l'Union européenne pour réaliser l'évaluation d'un produit et s'il peut être mis sur le marché car répondant à titres les obligations du règlement.

Les changements majeurs concernent le renforcement des critères de désignation des organismes et la surveillance de ces organismes. Une procédure de désignation et de notification des organismes notifiés a été mise en place.

Une surveillance et réévaluation des organismes notifiés sont également prévues. Elles incluent l'examen de l'évaluation de la documentation technique et de la documentation relative aux évaluations cliniques effectuées par l'organisme notifié.

Les organismes notifiés sont placés sous contrôle européen pour une meilleure harmonisation des pratiques et répondent désormais à un cahier des charges renforcé en matière de compétence. Ils sont soumis à de nouvelles obligations de procédures (visite inopinée chez les fabricants, contrôles de produits).

La Commission veille également à ce que les organismes notifiés coordonnent leurs activités et coopèrent dans le cadre d'un groupe de coordination des organismes notifiés dans le domaine des dispositifs médicaux (compris les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro). Ce groupe se réunit régulièrement et au moins une fois par an.

Les États membres notifient à la Commission et aux autres États membres les organismes d'évaluation de la conformité qu'ils ont désigné, à l'aide de l'outil de notification électronique de la base de données des organismes notifiés mis en place et géré par la Commission (NANDO)

Articles 35 à 50 et annexe VII

5. Le système IUD et EUDAMED

Il est mis en place un système d'identification unique de tous les dispositifs (IUD) à l'exception des dispositifs de mesure permettant

une identification de chaque dispositif :

Un identifiant "dispositif" IUD (IUD-ID), propre à un fabricant et à un dispositif, qui donne accès aux informations prévues à l'annexe VI, partie B concernant les informations à fournir à la base de données.

Un identifiant "production" IUD (IUD-IP), qui identifie l'unité de production du dispositif et, le cas échéant, les dispositifs conditionnés, comme indiqué à l'annexe VI, partie C concernant le système IUD.

Ce système fondé sur des lignes directrices internationales permettra d'effectuer la traçabilité des dispositifs et ainsi une meilleure sécurité ou surveillance après commercialisation ainsi qu'un meilleur contrôle par les organismes notifiés.

Il permettra également une meilleure lutte contre la contrefaçon. L'utilisation du système IUD devrait également améliorer les politiques d'achat et d'élimination des déchets ainsi que la gestion des stocks par les établissements de santé et d'autres opérateurs économiques.

Associé au système UDI, il existe une base de données EUDAMED qui contient toutes les informations concernant les dispositifs médicaux reçues des fabricants et des organismes notifiés.

La base de données sur les dispositifs médicaux Eudamed est un outil essentiel de la réglementation et un élément prioritaire de la Commission pour :

- renforcer la surveillance du marché par le biais d'un accès rapide aux informations sur les fabricants, les mandataires ; les dispositifs et les certificats, et aux données relatives à la vigilance ;
- partager les informations sur les investigations cliniques ;
- uniformiser l'application desdites directives.

Pour ce faire, un accès est accordé aux autorités compétentes nationales, aux organismes notifiés et aux opérateurs économiques.

Le contenu de la base sera étendu par la suite pour incorporer :

- Les identificateurs uniques des dispositifs (UDI) ;
- Les opérateurs économiques identifiés par un numéro unique d'enregistrement ;
- Les accréditations et désignations des O.N. et de leurs certificats ;
- Des données de vigilance étendues, comprenant la surveillance après commercialisation ;
- Les demandes d'évaluation de la conformité par les O.N. ;
- Des bilans sur la sécurité et la performance clinique ;
- Des données de surveillance du marché.

Articles : 27, 28, 29

6. Les évaluations cliniques

Il est prévu des changements dans les processus d'évaluation clinique qui sont renforcés. Le chapitre VI Évaluation clinique et investigations cliniques décrit en détail les processus à mettre en place en particulier pour les dispositifs de classe II et III.

Le texte décrit les exigences générales relatives aux investigations cliniques conduites pour établir la conformité des dispositifs et la conduite des études cliniques. Il traite également des enregistrements

et notifications des événements indésirables survenant pendant les investigations cliniques.

L'évaluation clinique et la documentation y afférente sont actualisées tout au long du cycle de vie du dispositif concerné à l'aide des données cliniques obtenues par le fabricant à la suite de l'application de son plan de surveillance clinique après commercialisation (SCAC) conformément à l'annexe XIV, partie B, et de son plan de surveillance après commercialisation visé à l'article 84.

Pour les dispositifs de classe III et les dispositifs implantables, le rapport d'évaluation du SCAC et, s'il y a lieu, le résumé des caractéristiques de sécurité et des performances cliniques visé à l'article 32, sont mis à jour au moins annuellement en y ajoutant les données en question.

Chapitre VI et annexe XIV.

7. Surveillance après mise sur le marché et vigilance

7.1 Surveillance

Pour chaque dispositif, les fabricants conçoivent, établissent, documentent, appliquent, maintiennent et mettent à jour un système de surveillance après commercialisation en fonction de la classe de risque et du type de dispositif.

Le système de surveillance après commercialisation visé est fondé sur un plan de surveillance après commercialisation, dont les caractéristiques sont exposées à l'annexe III, section 1.1.

En outre les fabricants de dispositifs des classes IIa, IIb et III établissent, pour chaque dispositif et, le cas échéant, pour chaque catégorie ou groupe de dispositifs, un rapport périodique actualisé de sécurité (PSUR) faisant la synthèse des résultats et des conclusions de l'analyse des données de surveillance après commercialisation qui ont été collectées dans le cadre du plan de surveillance après commercialisation.

7.2 Vigilance

Les fabricants de dispositifs mis à disposition sur le marché de l'Union notifient aux autorités compétentes concernées, tout incident grave concernant des dispositifs mis à disposition sur le marché de l'Union, toute mesure corrective de sécurité prise à l'égard de dispositifs mis à disposition sur le marché de l'Union.

Les rapports visés effectués sont soumis via un système électronique. Les fabricants doivent effectuer des rapports de tendance sur les incidents et sur les effets secondaires.

En outre ils doivent mener toutes les investigations nécessaires à l'analyse des incidents. Les autorités compétentes peuvent également mener leurs propres investigations ou études.

La Commission met également en place, en collaboration avec les États membres, des systèmes et processus destinés à l'analyse active des données disponibles dans le système électronique, afin d'identifier les tendances, les évolutions ou les signaux qui, dans les données, mettraient en évidence de nouveaux risques ou de nouvelles sources de préoccupation en matière de sécurité.

7.3 Surveillance du marché

Les autorités compétentes surveillent les caractéristiques et les

→

→

performances des dispositifs en matière de conformité en tenant notamment compte des principes établis en matière d'évaluation et de gestion des risques, des données issues de la vigilance et des réclamations.

Les autorités compétentes élaborent des programmes annuels pour les activités de surveillance et y consacrent les ressources matérielles et humaines appropriées pour pouvoir réaliser ces activités, compte tenu du programme européen de surveillance du marché mis au point par le GCDM.

Chapitre VII et annexe III

8. Classification

Sous l'égide de la directive 93/42/CEE, il existait 18 règles pour 56 critères, le règlement 2017/745 propose désormais 22 règles et 80 critères.

Des modifications sont apportées au système de classification entraînant pour certains dispositifs une classe de risque plus élevée en particulier pour ceux contenant une substance qui peut être introduite ou absorbé dans ou par le corps règle 21.

Quatre nouvelles règles sont introduites, relatives aux :

- dispositifs contenant un nanomatériau ;
- dispositifs invasifs non chirurgicaux destinés à administrer des médicaments par inhalation ;
- dispositifs composés de substances ou de combinaisons de substances qui sont destinées à être introduites dans le corps humain par un orifice du corps ou par application sur la peau et qui sont absorbées par le corps humain ou dispersées localement ;
- dispositifs actifs thérapeutiques ayant une fonction de diagnostic intégrée ou incorporée qui détermine largement la prise en charge du patient.

Il est en outre intégré à la classification les logiciels dispositifs médicaux règle 11. Les logiciels sont suivant leur utilisation et les risques associés en classe I, IIA, IIB ou III.

Une règle 19 est également prévue pour les dispositifs incorporants des nanomatériaux, ces dispositifs seront suivant le potentiel d'exposition classés IIA, IIB ou III.

Parfois il est difficile, dans certains cas, de faire la distinction entre dispositifs médicaux et produits cosmétiques, il convient également de prévoir dans le règlement des cosmétiques (CE) no 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil la possibilité de déterminer la réglementation dont relève un produit par la voie d'une décision à l'échelle de l'Union. Par exemple : produits de nettoyage, lentilles de contact, équipement de liposuction, épilation.

Article : 51 et annexe VIII

9. Système Qualité

Normalement le système Qualité est en conformité avec la norme ISO 13485 Dispositifs médicaux - Systèmes de management de la qualité - Exigences à des fins réglementaires. Cette norme couvre pratiquement les mêmes exigences que le règlement, néanmoins il y

a lieu d'y ajouter quelques éléments :

Document décrivant la stratégie de conformité réglementaire, document concernant la gestion de l'UID avant et après commercialisation, procédures d'investigation et d'évaluation clinique, procédure et document pour la surveillance après commercialisation et pour le rapport périodique de sécurité (PSUR).

Désignation de la personne responsable de la conformité réglementaire (personne qualifiée) :

Cette personne doit justifier d'une expérience minimum avec par exemple un diplôme suffisant ou une expérience professionnelle dans le domaine réglementaire ou des systèmes de gestion de la qualité en rapport avec les dispositifs médicaux article 15.

Le responsable aux affaires réglementaires a ainsi à sa charge :

- le contrôle de la conformité des dispositifs au système de gestion de la qualité ;
- la rédaction de la documentation technique et la déclaration de conformité UE ainsi que leur mise à jour ;
- la vérification des obligations en matière de surveillance après commercialisation ;
- la prise en charge des notifications dans le cadre des obligations de vigilance ;
- dans les cas d'une investigation, la fourniture de la déclaration selon laquelle le dispositif en question est conforme aux exigences générales en matière de sécurité et de performances indépendamment des aspects relevant de l'investigation clinique.

Annexe IX

10. Documentation technique

L'annexe 1 qui concernait les exigences essentielles a été renommée en exigences générales en matière de sécurité et de performances. Elle décrit en détail l'ensemble des exigences à considérer pour maîtriser les risques lors de la conception du produit. De nombreux éléments de cette annexe seront retrouvés dans la documentation technique.

L'annexe 2 précise la documentation technique devant être mise en place par le fabricant :

- description et spécifications du dispositif avec éventuellement les références aux générations précédentes ou similaires,
- informations relatives à l'étiquetage et les notices d'utilisation,
- analyse bénéfices/risques et gestion des risques,
- vérification et validation du produit incluant les données cliniques,
- information sur la conception et la fabrication,
- toutes informations spécifiques liées au produit (substance médicamenteuse, tissu ou cellule d'origine humaine, stérilité, autres substances, ...)

Annexe I et II

Conclusion

La directive est remplacée par un règlement qui a un effet direct car immédiatement applicable, le règlement n'étant pas transféré en loi nationale.

Les changements importants dans ce règlement sont :

- **inspection plus stricte des dispositifs ayant plus de risques,**
- **organismes notifiés agréés selon des critères plus stricts et mieux contrôlés,**
- **quelques dispositifs non médicaux comme certains dispositifs cosmétiques dans ce règlement,**
- **plus de transparence dans l'utilisation des bases de données dispositifs médicaux pour améliorer la traçabilité et l'utilisation de l'UID,**
- **augmentation des exigences cliniques,**
- **aggravation de la surveillance après mise sur le marché,**
- **coordination renforcée entre les pays de l'Union européenne.**

Glossaire

GCDM : Groupe de Coordination des Dispositifs Médicaux

UID : Identification Unique des Dispositifs

UID-ID : Identification Unique des Dispositifs-Identification Dispositif

UID-IP : Identification Unique des Dispositifs-Identification Production

EUDAMED: European Database on Medical Devices

ON : Organisme Notifié

SCAC : Suivi Clinique Après Commercialisation

NANDO : New Approach Notified and Designated Organisations

PSUR : Periodic Safety Update Report

Références

Règlement (UE) 2017/745 du parlement européen et du conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) no 178/2002 et le règlement (CE) no 1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE

Règlement (UE) 2017/746 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro et abrogeant la directive 98/79/CE et la décision 2010/227/UE de la Commission

A3P Biarritz 15 - 17 Octobre
Stand 032/033

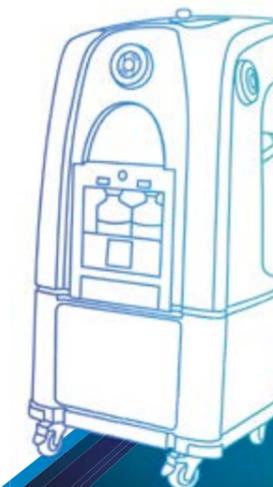
Comment protéger ma salle propre d'une contamination microbologique ?

Bienvenue dans le futur

Soyez les premiers à découvrir notre dernière innovation, le Bioquell ProteQ, permettant de protéger efficacement vos salles propres.

www.bioquell.com

 bioquell




bioquell



L'avenir du contrôle microbiologique en ligne

BWT AQU@SENSE MB



La qualité de l'eau purifiée et de l'eau pour préparations injectables, parfaitement démontrable à chaque instant.

BWT présente l'AQU@Sense MB, un système fiable, éprouvé et précis de mesure en continu des TCC (total cell count) grâce à la cytométrie de flux.

congrès
international

Biarritz // France
15 / 16 / 17 octobre 2019

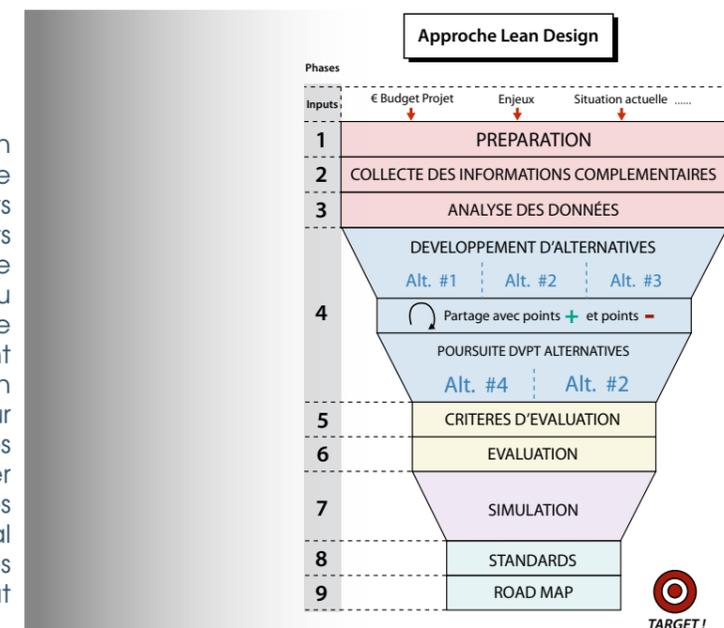
Retrouvez-nous
sur le stand 042

bwt-pharma.com

Optimisez et pérennisez vos investissements industriels.

Par Florian LABE & Stephan TREUVEY - LEAN PERFORMANCE
f.labe@lean-performance.com & s.treuvey@lean-performance.com

Le développement d'un site ou d'une entreprise s'accompagne toujours de projets d'investissements industriels : nouvelle ligne de fabrication, nouveau site de production voire même réaménagement ou réimplantation d'un site existant. Pour optimiser / pérenniser ces investissements et s'assurer d'en tirer tous les bénéfices au plus tôt, il est primordial de prendre en compte les concepts Lean dès le début du projet.



Les principaux concepts pris en compte sont : implantation, flux des matières, du personnel, documentaire, d'informations, l'équilibrage des postes de travail, la limitation des temps de changement de série, l'ergonomie au poste, la digitalisation à la conception, etc...

Concrètement, l'approche hautement personnalisable en fonction des besoins du client, s'appuie sur la méthodologie 3P (Préparation, Production, Process).

Cette méthodologie est constituée de 9 étapes et peut être visualisée en forme d'entonnoir (voir ci-contre). Pourquoi en forme d'entonnoir ? Tout simplement parce qu'elle permet de cibler la meilleure solution en avançant étape par étape dans les différentes alternatives du projet.

1. Contenu de chacune des 9 étapes

1.1 Préparation

Comprendre la situation actuelle (procédé ou implantation existant, enjeux, ...)

1.2 Collecte des informations

Collecter les informations complémentaires nécessaires au bon déroulement du projet Lean Design (Cycle Time, Takt Time, Lead Time, matrice produit/process, ...), directement sur le terrain pour être au plus proche des réalités.

1.3 Analyse des données

Analyser la situation existante avec l'appui d'outils Lean. Identifier et quantifier des potentiels exploitables par le projet d'investissement. Des analyses complémentaires et des focus spécifiques peuvent être



réalisés en fonction des besoins du projet : analyse de rentabilité du transfert d'une activité, analyse de concept logistique, analyse de l'organisation humaine et impact de la future implantation...

1.4 Développement d'alternatives

En fonction de l'analyse réalisée, l'équipe projet développe différentes alternatives d'implantation et de fonctionnement (flux poussés versus flux tirés, stockage à plat, "milk run", ...). Dans le cadre d'usine ou d'unité complète, les plans détaillés des équipements sont réalisés avant l'implantation globale.



1.5 Critères d'évaluation

Définir et pondérer des critères d'évaluation des alternatives par l'équipe. Exemple de critères : surface utilisée, coût, flexibilité/évolutivité, HSE, temps de cycle, ... Les critères d'évaluation sont dépendants des

projets et des enjeux associés.

1.6 Evaluation des alternatives

Les différentes alternatives du projet sont évaluées par l'équipe suivant les critères définis précédemment. La situation actuelle est également évaluée. L'alternative retenue est celle bénéficiant de la meilleure évaluation.

1.7 Simulation et révision du nouveau procédé

Une simulation est réalisée pour valider / ajuster / finaliser les concepts d'implantation et d'organisation du poste de travail. Une maquette carton représentant la ligne est réalisée pour reproduire les différentes tâches et les flux en grandeur nature. Cette étape est aussi appelée "mock up" ou "cardboard engineering".

1.8 Création des standards du nouveau procédé

La réalisation des premiers standards et la formalisation des choix peuvent être réalisées dès la fin des phases de simulation. Ils constitueront une base solide au démarrage de l'équipement et permettront de tendre vers le "Quick Start".

1.9 Création du plan d'action détaillé pour la mise en œuvre

Créer un plan d'action des tâches à réaliser et l'intégrer au planning global du projet.

Une étape 10 est vivement conseillée en fin de chantier "Lean Design" : un repas ou une soirée d'équipe.

Elle permet de célébrer, valoriser le travail réalisé et souder l'équipe projet qui va réaliser la mise en œuvre du projet.

2. Quels risques je prends en n'intégrant pas les concepts Lean dès le début de mon Projet ?

En gestion de projet, les tentations de démarrer au plus vite l'étude et la construction du projet sont omniprésentes (coût/délais, pression de la hiérarchie, ...). Il s'agit là de l'erreur la plus fréquemment commise.

Seul un projet bien défini, avec un cahier des charges et un carnet de route clairs, garantira la réussite de celui-ci. Le Lean Design s'intègre parfaitement dans cette démarche de clarification et de structuration du projet en forçant les équipes à se poser les bonnes questions et à définir en anticipation les bons principes.



2.1 Quel sont les principaux concepts ?

- L'optimisation des 4 types de flux (documentaire / personne / matière / information).
- La simulation (maquette) des tâches opérationnelles.
- La transmission uniquement de pièces bonnes à l'étape suivante.
- L'auto qualité (la non-qualité est piégée sur le process qui crée le défaut).
- L'équilibrage et la flexibilisation des postes de travail.
- L'anticipation à la conception des changements d'outils (standardisation des fixations / modules interchangeables, etc.).
- L'anticipation à la conception d'un équipement "maintenance free".

2.2 Mais que se passe-t-il si je n'applique pas ces concepts ?

- Une implantation non optimisée aura comme conséquence :
 - Une superficie non optimisée (€€€).
 - Des flux inadaptés engendrant des problématiques HSE et des pertes de productivité (€€€).
- Un investissement qui ne répond que partiellement à mon besoin (€€€ et perte potentielle de marché).
- Un manque de flexibilité dans l'acceptation de nouveaux produits / marchés.
- Des équipements dédiés sous utilisés.
- Une frustration des équipes opérationnelles convaincues que l'investissement a été réalisé en dépit de tout bon sens (implique une perte de confiance envers les services supports et la ligne de management).

Pour conclure cette parenthèse, l'approche Lean Design est un



investissement rentable. Cela permet d'anticiper les pertes et gaspillages des nouveaux process, de sécuriser vos projets. Il ne doit absolument pas être considéré comme un coût et un délai supplémentaire sur un planning projet déjà trop chargé.

Les clés du succès sont les suivantes :

- Une prise en compte de l'approche Lean Design dès le début du projet,
- Une clarification du périmètre et des enjeux ,
- Une méthodologie structurante adaptée aux besoins spécifiques du client : les bons outils, au bon moment, pour les bons sujets,
- Les compétences pour utiliser les outils correctement,
- Un travail en équipe et beaucoup de bon sens,
- De la rigueur et de la méthode.

Pour conclure, le chantier "Lean Design" se positionne clairement en allier des Chefs de projets et Directeurs industriels soucieux de sécuriser leur projet et leur investissement sur le long terme.

3. Exemple de Lean Design Nouvelle ligne de remplissage stérile



3.1 Situation initiale

Une nouvelle ligne sous isolateur doit être mise en place en remplacement d'une ancienne ligne.

- Optimiser l'implantation de la ligne pour améliorer la productivité de 25%.
- Simplifier les 4 flux (Documentaire / Personnel / Matière / Information).

3.2 Approche

Analyse suivant 5 "streams" :

- Flux
- Performance et flexibilité des moyens existants
- Ergonomie des postes de travail
- Equilibrage des charges d'opérateurs et des "line feeders"
- Ajustement de l'organisation des fonctions supports (Qualité /Maintenance/Logistique) en adéquation avec le rythme de production

Simulation avec une maquette carton et la présence du fournisseur d'équipement



3.3 Résultats

- Gain de 1 opérateur sur 3 = 33% de productivité avec le positionnement de la ligne en "C" versus "I" dans le projet initial
- Réduction de 40% des temps de changement de série en standardisant et rationalisant des outillages
- Surface de ligne réduite de 18%, ce qui a permis l'intégration de zone de communication et du management de proximité au plus près de la ligne.

4. Exemple de Lean Design Réimplantation d'un atelier de conditionnement



4.1 Situation initiale

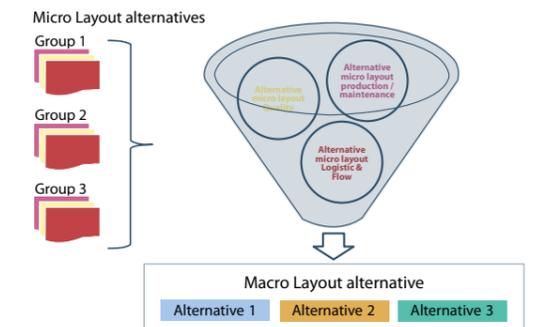
- Réorganisation d'un atelier de production Pharma Solide en :
- Rationalisation les 4 flux : flux des personnes/flux de matières/ flux d'information/flux documentaires (dossier de lot).
 - Augmentation de la productivité sur la zone packaging.
 - Coût de transfert < 15 Millions €.

(voir tableau 1 page 24)

4.2 Approche

Travail en 3 sous-groupes sur les sujets : Qualité/Production & Maintenance/Logistique & Flux

Pour proposer 3 Macro Alternatives d'implantation à évaluer.



4.3 Résultats

- Coût du projet 11,8 Millions € pour un budget à 15 millions €.
- Economie de 2 lignes de packaging par rapport à l'implantation actuelle (16% de productivité).
- Transfert prévu en 3,5 ans au lieu des 5 années prévues initialement.

| Grille d'évaluation | | Factory Design UPS | | | | | | | | |
|---|--|--------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---|-----|---|-----|
| Critères | Elements | Pondération | Etat actual | | | | | | | |
| | | | Alternative 0 | Alternative 1 | Alternative 2 | Alternative 3 | | | | |
| Investissement | Somme de l'ensemble des investissements liés à l'alternative | 9 | 5 | 45 | 3 | 27 | 1 | 9 | 1 | 9 |
| Temps de mise en oeuvre | Gantt avec parallélisation des tâches des déplacements et démolitions | 4 | 5 | 20 | 4 | 16 | 1 | 4 | 3 | 12 |
| Localisation des acteurs | Déplacement / réactivité | 7 | 5 | 35 | 9 | 63 | 8 | 56 | 8 | 56 |
| flexibilité du layout | Possibilité de modifier le layout Rajout/suppression | 2 | 5 | 10 | 4 | 8 | 4 | 8 | 5 | 10 |
| Standardisation | Flux DD/Locaux/Alvéole/AC/Equipements | 6 | 5 | 30 | 6 | 36 | 9 | 54 | 8 | 48 |
| Management des ressources | Personnel orienté flux ou pas | 6 | 5 | 30 | 8 | 48 | 8 | 48 | 8 | 48 |
| Temps d'indisponibilité des moyens de productions | Non production | 9 | 5 | 45 | 4 | 36 | 1 | 9 | 2 | 18 |
| Qualité | Amélioration du zoning / Prélèvement ech. AC / Palette plastiques / Flux | 7 | 5 | 35 | 6 | 42 | 8 | 56 | 8 | 56 |
| HSE | Evacuation déchet / Déplacement horizontal / vertical / Espaces risqués | 7 | 5 | 35 | 8 | 56 | 9 | 63 | 8 | 56 |
| Evaluation | | | | 285 | | 332 | | 307 | | 313 |
| Rating | | | | | | | | | | |

Tableau 1 : Grille d'évaluation des 3 Macros Alternatives

Alternative 1 would be the basis for the best macro alternative choice (best global evaluation)

Internal Flow has to be integrated from Alternative 2

Quality concept (SAS) has to be integrated from Alternative 3

Quels sont les enjeux d'une défauthèque de mirage ?

Par Pierre LE FUR - AKTEHOM
pierre.lefur@aktehom.com

Lexique

Line feeder : opérateurs logistiques chargés d'approvisionner les lignes en fonction d'une séquence et d'un rythme défini. Cette séquence / rythme d'approvisionnement est également appelée "Milk Run"
Takt Time : Rythme de besoin du client - s'exprime toujours en unités à produire par unité de temps. (ex : boîtes par min.)
Quick Start ou Vertical Start Up : Approche méthodologique visant à obtenir une "montée en cadence" d'une nouvelle ligne la plus rapide (verticale) possible.

Bibliographie

"The LEAN 3P advantage" - by Allan R. Colleta
 "The Lean Design Solution" - by Bart Huitwaite

La défauthèque ou bibliothèque de défauts de mirage est un outil clé pour la bonne compréhension et maîtrise de son procédé de fabrication amont. Un défaut est défini comme étant une anomalie touchant le produit en lui-même ou son conditionnement. Il peut simplement affecter la bonne présentation du produit ou s'il est plus important, rendre difficile ou impossible son utilisation, voire porter préjudice à la santé ou sécurité des patients.



Plus concrètement, la défauthèque est une base de données physique regroupant des objets présentant des défauts bien décrits et caractérisés. Elle peut être utilisée pour la formation du personnel⁽¹⁾ réalisant l'activité de mirage manuel ou semi-automatique. Dans le cas du mirage automatique ou semi-automatique, elle servira de référence pour le réglage et la qualification des équipements.

1. Définir, construire et exploiter une défauthèque dans quel intérêt ?

La défauthèque est le reflet des problématiques rencontrées en amont du mirage et sa constitution est un excellent outil pour identifier les composantes du procédé susceptibles de générer les défauts/non-conformités. Les défauts peuvent provenir de plusieurs sources, un dysfonctionnement ou une non-maîtrise du procédé en lui-même (e.g. mauvais remplissage, mauvais sertissage, présence de corps étrangers) ou la non qualité des composants utilisés (défauts de verre, bouchons, joint de piston ou d'aiguille par exemple).

Il est donc crucial de bien caractériser et quantifier les défauts observés lors du mirage pour connaître l'origine du défaut et pour pouvoir mettre en place des actions préventives et correctives, vis-à-vis des fournisseurs ou du procédé. Les taux de rejets sont un indicateur de performance permettant de visualiser des dérives du procédé de mise en forme pharmaceutique ou de la qualité des composants en provenance des fournisseurs.

200
cGMP COMPACT PART WASHER

✓ CONFORME AUX STANDARDS PHARMA (cGMP, GAMP5, ASME-BPE, FDA INCL. CFR PART 11, ISPE) POUR UN PROCÉDÉ TOTALEMENT VALIDÉ

💧 LAVAGE PERFORMANT VIA DES BRAS DE LAVAGE ROTATIFS ET UNE CONNEXION À VERROUILLAGE RAPIDE POUR UN PANIER



🧺 PANIERS SUR-MESURE POUR LAVER TOUT TYPE DE PIÈCES (VERRERIE, FLEXIBLES, PIÈCES DE MACHINES, VANNES, POMPES, ...)

📏 EMPREINTE AU SOL RÉDUITE POUR 3 TAILLES DE CHAMBRE (400L, 800L ET 1200L)



www.iwtpharma.com/fr • info@iwtpharma.com



VOUS AVEZ UN PROJET DE LAVAGE ?

Venez rencontrer nos équipes sur notre site de production en Italie !
PORTES OUVERTES LES 26 SEPTEMBRE ET 21 NOVEMBRE 2019
 Pour vous inscrire, contactez communication@tecnoplast.fr

Dans certains cas il peut être intéressant de travailler conjointement avec les fournisseurs pour lister les défauts qui proviennent de son procédé (e.g. bulle dans le verre, défaut de collerette, bouchon endommagé, ...)

2. Quels sont les éléments à prendre en compte pour bâtir la défauthèque ?

Elle doit être construite conjointement entre le service production mirage, le service qualité fournisseur, le service qualité produit et le développement industrialisation dans le cas de nouveaux produits. Cela permettra de garantir une exhaustivité de défauts, une bonne représentativité et une bonne classification.

Les échantillons qui serviront à la défauthèque peuvent être collectés sur ligne au moment du mirage ou être créés au plus proche de la réalité par rapport au descriptif du défaut.

Dans la mesure du possible, il faudra favoriser la collecte sur ligne pour garantir sa qualité et sa représentativité. La constitution de la défauthèque doit être réalisée sur un certain nombre de lots pour ne pas inclure de biais dans la représentativité des défauts et permettre de rassembler un grand nombre de défauts. Les objets pourront être ainsi utilisés en référence pour le mirage ou dans le cas de défauts particuliers par exemple, pour des études complémentaires (étude de détermination de seuil de détection de corps étrangers, Knapp test⁽²⁻³⁾, ...)

Au-delà de l'identification des défauts, il faut les caractériser. La défauthèque se décompose en 3 catégories de défauts selon leur criticité : critique, majeur et mineur. L'évaluation de la criticité doit se faire à l'aide d'une analyse de risque et doit se baser sur trois facteurs : la gravité vis-à-vis du risque patient, la détectabilité du défaut et la fréquence d'apparition. Il est important que la défauthèque soit la plus exhaustive possible, en incluant des illustrations du défaut et son descriptif détaillé afin qu'il ne puisse pas y avoir de doute quant au défaut présenté. La défauthèque doit garantir l'exhaustivité des origines possible des défauts (fournisseurs de composants primaires, lignes de remplissage) afin de garantir la représentativité des défauts de production. En effet, lors de mirage manuel ou semi-automatique, l'œil humain s'adapte à ces variations, cela ne serait pas forcément le cas pour un procédé de mirage automatique.

| | Définition | Exemple |
|-----------------|--|--------------------------------|
| Critique | Défaut remettant en cause la stérilité du produit et la santé du patient de façon irréversible la santé du patient | Contenant fêlé |
| Majeur | Défaut empêchant la bonne utilisation du produit ou n'impactant pas de façon irréversible la santé du patient | Contenant vide |
| Mineur | Défaut cosmétique affectant uniquement l'apparence du produit | Tâche externe sur le contenant |

3. Outil de référence pour la formation

La défauthèque est une panoplie de défauts incontournable pour l'habilitation au mirage. C'est un outil qui sert de référence pour la qualification de la méthode de mirage. Elle va servir de base d'apprentissage des défauts pour la formation du personnel dans le

cas d'inspection manuelle ou semi-automatique. Les échantillons qui seront utilisés dans ce cadre devront être identifiés de telle sorte à ne pas gêner leur utilisation (marquage UV, numérotation etc.). C'est également le cas de ceux utilisés pour la qualification.

Le processus de formation est précisément décrit dans l'USP <1790>⁽⁴⁾, l'USP recommande de baser la formation sur des photos, vidéos et descriptifs des défauts. En plus de cette partie théorique, l'USP recommande d'avoir un ou plusieurs référents qui peuvent présenter les échantillons de la défauthèque lors de formation pratique. Cette formation doit être la même pour le mirage de routine ou pour les prélèvements de contrôle du lot.

Une fois la défauthèque créée, il est nécessaire de la maintenir et de la faire évoluer. En effet au regard des évolutions du procédé en amont, il faut pouvoir prendre en compte de potentiels défauts nouveaux, générés par le changement. Une nouvelle ligne de remplissage pourrait engendrer de nouveaux défauts et cela pourrait impacter les performances de mirage. Ce dernier point est surtout valable dans le cas du mirage automatique. Cette défauthèque doit être continuellement mise à jour par rapport aux évolutions réalisées par les fournisseurs d'articles de conditionnement afin d'être représentatif et d'adapter si besoin les réglages dans le cas d'une inspection automatisée.

Dans le cas de changement de méthode de mirage par exemple, il est possible de rencontrer de nouveaux défauts dus à la précision du mirage automatique. Il faut alors avoir un processus de découverte et de traitement des nouveaux défauts. Cela passe par la caractérisation physique du défaut (typologie, taille, position), l'identification des endroits où le défaut a été généré, l'évaluation du risque que cela se reproduise et l'estimation de la criticité du défaut. La défauthèque devra alors être mise à jour en conséquence et en fonction de la criticité du défaut. Il sera parfois nécessaire de former le personnel au mirage de ce défaut et mettre à jour les recettes d'inspection dans le cas du mirage automatique en cas de nécessité.

Afin de maintenir l'état de la défauthèque, il est impératif de définir une fréquence de renouvellement des échantillons présentant des défauts les plus fragiles afin de s'assurer de ne pas inclure un biais dans les résultats. C'est le cas par exemple d'une légère fêlure sur le verre qui deviendrait de plus en plus grosse et donc plus facile à détecter au fil du temps. Il est important de bien définir les conditions de conservation de l'échantillonnage et la durée de vie à respecter en fonction de la sensibilité du produit et du contenant.

La défauthèque permet d'identifier les types de défauts présents, elle doit être construite et maintenue de manière à garantir une bonne représentativité et réalité des défauts de production. Outil de référence dans le cadre de projets (base de discussion avec les fournisseurs d'équipements pour définir et vérifier le design d'une mireuse), de qualification d'équipement et de formation du personnel, l'échantillonnage permet de mettre en évidence certaines dérives du procédé.

En conclusion, une bonne défauthèque est une défauthèque exhaustive, qui décrit et caractérise de manière précise les défauts. Elle doit être représentative et à jour par rapport aux défauts rencontrés lors du procédé de fabrication, pour ce faire un processus d'actualisation et de renouvellement de la défauthèque doit être mis en place. La

défauthèque est un élément indispensable au procédé de mirage : utilisée pour construire un kit de défauts lors de qualifications de mireuse automatique, ou comme support pour la formation d'opérateurs au mirage manuel ou semi-automatique.

Focus mirage automatique

Dans le cadre de projet de mirage automatique, la défauthèque doit être incluse dans le cahier des charges projet. Elle permettra un bon design de la mireuse (e.g. type et position des caméras, développement des programmes d'analyse d'images, ...). La défauthèque doit être exhaustive et représentative de la production pour garantir des bonnes performances de détection sur des lots de production.

Lors de l'étape de qualification, la défauthèque sera la référence pour comparer les performances de mirage manuel avec celles de mirage automatique. La défauthèque pourra être utile lors des qualifications périodiques pour vérifier les performances et assurer qu'il n'y ait pas de dérives du procédé.

Lors de la mise en service, la précision du mirage automatique peut nécessiter d'ajuster la défauthèque. En routine, le moindre changement du fournisseur (type d'aluminium pour des capsules ou disc seal par exemple, changement de moules pour les joints de pistons) peut impacter grandement les performances de mirage. Il convient donc de travailler étroitement avec les fournisseurs d'articles de conditionnement pour s'assurer que tout changement (même minime) soit testé en amont et si possible testé sur l'équipement de mirage automatique. Cela est également vrai lors de tout changement de procédé en amont du mirage.

Références

- (1) EMA, Eudralex volume 4 Annex 1 2017 (draft for consultation)
- (2) Julius Z. Knapp and Harold K. Kushner, Generalized Methodology For Evaluation of Parenteral Inspection Procedures, Journal of Parenteral Drug Association, January-February, 1980, Vol 34, No 1.
- (3) Julius Z. Knapp, The Scientific Basis For Visible Particle Inspection, Journal of Parenteral Drug Association, November-December, 1999, Vol 53, No 6
- (4) USP (1790) Visual Inspection of Injections (2017)

STERIS
Life Sciences

ADVANCING THE SCIENCE OF CONTAMINATION CONTROL

Vesta-Syde® SQ 128 Ready-to-Use Disinfectant has excellent mold efficacy and is a one-step cleaner disinfectant with low residue.

Beyond STERIS' comprehensive cleanroom product portfolio, for decades we have provided industry leading technical support, peer reviewed articles, and leadership in pharmaceutical associations.

For more information, please contact:
1-800-444-9009 | lfsciences@steris.com | **STERISLIFESCIENCES.COM**

Analytical services for pharmaceutical, biotechnology, medical devices and cosmetics industry



MICROBIOLOGY

- Sterility test (isolator)
- Rapid Sterility Test (5 days)
- Bioburden, microbial limit test
- Challenge test
- Antibiotics
- AMES test
- Disinfectant efficacy & validation
- Integrity tests (CCIT, MIT)
- D-Value

MOLECULAR BIOLOGY

- Identification of bacteria, yeasts and moulds by DNA sequencing (by MicroSEQ®)
- Mycoplasma detection by real time PCR (EP 2.6.7)
- Quantification of residual DNA by real time PCR (CHO, E.coli, HEK,...)
- Development and validation of assays for quantification of residual proteins (HCP)

PHYSICO/CHEMICAL ANALYSIS

- Analytical Services for small molecule drugs
- Analysis of biopharmaceuticals
- Solid-state development: polymorphism, salts & crystallization
- Extractables & leachables
- Particles
- Trouble shooting
- Heavy metals (ICP-MS)
- Pesticides
- Cleaning validation

TOXICOLOGY & CELL BIOLOGY

- Biocompatibility studies under ISO 10993 & USP<87> and <88>
- Pyrogen testing (endotoxins & *in-vitro* pyrogen quantification)
- Cell based assays
- Potency, characterization & cell culture testing
- Cytotoxicity
- Genotoxicity

Automatisation : l'analyse fonctionnelle, clé de la réussite d'un projet !

Par Jean-Pierre BOVÉE - NRJCUT
jpbovee@free.fr

L'automatisation est souvent un non-sujet dans l'industrie pharmaceutique parce que l'on y présuppose que le fournisseur saura bien délivrer le système, et y compris celui que l'on aura insuffisamment spécifié. A rebours de ces idées reçues, cet article montre comment la réalisation d'une analyse fonctionnelle précise, menée avec les acteurs de terrain avec la contribution de l'Assurance Qualité et d'Hygiène, Sécurité et Environnement (HSE), contributeurs majeurs, assure le succès, les démarrages les plus courts, la mise sur le marché la plus rapide, la maintenance la plus réduite.



1. L'inventaire des ateliers

Nombreux sont les acteurs de la production pharmaceutique qui ont constaté, souvent impuissants, les difficultés créées par un système de conduite défaillant. Les problèmes afférents, parfois très pénalisants et leur (s) cause(s) profondes, paradoxalement, sont souvent difficiles à établir. Voici un florilège non exhaustif de ces problèmes :

- Démarrage différé pour un nouveau produit, avec pour conséquence un retard de mise sur le marché
- Système impropre à exécuter ce que la production attendait. Avant réaligement, qui ne vient parfois jamais, les opérateurs pilotent en mode manuel, c'est à dire télécommandé⁽¹⁾ et, pratiquement, il existe alors autant de recettes de fabrication que d'équipes de travail ou même d'individus. Par exemple, quel chimiste expérimenté n'a jamais vu un opérateur reprendre manuellement le contrôle de température d'un réacteur dans une phase délicate comme une cristallisation ou une réaction exothermique ? Qui n'a jamais vu, après une défaillance d'un capteur, terminer le cycle de production entier en mode manuel ?
- Génération de non qualité, en particulier due au point précédent, d'autant que la plupart des systèmes ne permettent pas de tracer précisément ce qu'ont réellement fait les opérateurs en mode manuel. La libération d'un lot peut alors prendre un tour très compliqué car, comme on le sait, l'analyse en laboratoire ne trouve que ce qu'elle cherche...

- Encore plus grave, la génération de risques de type HSE. Une programmation mal contrôlée peut aboutir de fait à l'existence d'une combinaison logique inextricable dans le système et, en cas de défaut d'un capteur, à créer une situation de danger effective et non a priori détectée. Que l'on songe aux accidents survenus récemment sur des avions de ligne par exemple. Le génie chimique n'en est pas non plus à l'abri.
- Heureusement les soucis sont souvent moins graves mais néanmoins pénalisants, eu égard par exemple à la productivité attendue : combien d'opérateurs ont eu par exemple la très mauvaise surprise de découvrir qu'un équipement, qu'ils pensaient pourtant en situation d'être utilisé, était verrouillé par le système pour des raisons incompréhensibles dans la logique de l'opérateur. Et en effet c'est la plupart du temps l'opérateur qui a raison dans sa logique contre le système. Une analyse mal faite conduit à allouer des équipements ou des parties d'équipements trop largement et à empêcher un parallélisme des tâches de l'opérateur, source de baisse de productivité parfois très importante.

"Celui qui ne sait d'où il vient ne sait pas non plus où il va."

Cet aphorisme souvent entendu a, dans le cas d'un automatisme deux types de conséquences :

- Ne pas savoir d'où l'on vient se manifeste directement par l'impossibilité de prédire le comportement précis du système une fois en fonctionnement. On objectera qu'on aura pourtant dûment qualifié le système. Certes, mais quasiment jamais pour prendre en compte les situations de dysfonctionnement potentielles. "C'est impossible d'aller jusque-là" s'écrient ceux qui ne possèdent ni l'expérience ni la méthodologie pour traiter correctement le problème. L'insuffisance de la spécification se manifesterait donc par de très redoutables approximations, flous, impasses et imprédictibilité de comportement dans la vie réelle.
- Se tromper peut-être fécond à condition d'apprendre de ses échecs. L'histoire des systèmes informatiques nous montre que c'est rarement le cas, et l'automatisation est une branche spécifique de l'informatique. Après un échec on change souvent de fournisseur, sans remettre en cause le déroulement du projet qui est très majoritairement la véritable cause des problèmes.

"Donnez et vous recevrez" (La Bible, Luc) : la proposition contraposée, comme diraient les logiciens, étant : celui qui ne donne rien ne recevra rien. Cet autre aphorisme-là s'applique redoutablement et fréquemment à l'automatisation. Une insuffisance d'information peut compromettre les plus grands et parfois les plus coûteux des projets. Je me rappelle ces deux exemples emblématiques.

Soit donc un nouvel atelier de chimie à automatiser, avec un système spécifique à développer comme toujours dans un atelier de chimie où seuls quelques skids arrivent avec leur automatisme propre. Soit aussi l'ambition d'utiliser le système de conduite de manière à ce qu'il puisse apporter une aide précise et rapide à la libération des lots. Soit alors la question posée par l'automaticien au responsable Assurance Qualité assigné au projet : "quels sont les paramètres critiques à prendre en compte dans la conduite ?". Et soit alors cette réponse, qui traduit un mélange subtil d'incompétence et une forme d'exonération de ses responsabilités : "moi, je ne rentre pas là-dedans, tout ce que je demande c'est que le système soit BPF". Cela se passait à l'aube de ce siècle mais il n'est pas sûr que ce type de réponse, malgré la mise en place progressive de l'analyse de risques, ne se rencontrerait plus aujourd'hui. Comment s'étonner alors que le système qui en soit résulté n'ait jamais été capable de fournir plus que quelques enregistrements à examiner en superposant sur le papier une règle transparente... comme 20 ans plus tôt.

Parfois, plutôt qu'un refus, c'est une autre réponse, toute aussi annonciatrice de moments douloureux : "On verra au démarrage..." Et en effet on voit... Je me rappelle cet exemple emblématique, celui de la mise en place d'un très gros système dans un atelier de chimie tout neuf, pilotant plus de 20 000 entrées / sorties. Le recueil du besoin avait été tellement lacunaire que ce ne sont pas moins d'une quinzaine de programmeurs, assis à côté des opérateurs, qui ont dû entièrement réécrire le programme sur une durée d'environ 6 mois.

"Le fournisseur n'a pas demandé un euro de plus pour cette prestation" m'annonça-t-on en forme d'exonération. Certes, mais soyons certains qu'il avait pris grand soin, connaissant son client, d'intégrer ces coûts à l'avance. Et n'oublions pas le temps de mise sur le marché du produit, un blockbuster de la société, autrement plus dommageable que le coût des programmeurs. En effet, au démarrage...on avait vu ! La critique est aisée dira-t-on et l'art est difficile, on le sait. Pour autant elle reste pertinente. Mais il faut se garder de stigmatiser l'automaticien ou du moins de le désigner comme responsable unique des problèmes qui surviennent. On l'a vu, l'absence d'une connaissance suffisante du processus à automatiser est une situation courante : développement du processus insuffisant, rétention de l'information souvent inconsciente, mais surtout, surtout, manque de méthodologie.

"Ce qui se conçoit bien s'énonce clairement" (Boileau).

La maxime s'applique à plusieurs titres au recueil des besoins de l'utilisateur. Les choses commencent le plus souvent bien lorsqu'il s'agit de décrire le comportement du système, c'est à dire en l'absence de survenue de défaut, soit assez rapide à décrire. Mais il en va tout autrement dès qu'il s'agit de décrire le comportement attendu en présence de défaut. C'est là le point d'achoppement le plus fréquent, c'est là que l'on entend le plus souvent la phrase terrible "*on verra au démarrage*", c'est là que l'on s'apprête à rentrer dans un labyrinthe inextricable au moindre défaut, avec des passages en mode manuel intempestifs, non tracés et qui se terminent parfois par des pertes de production et souvent par des appels à l'astreinte lorsqu'il n'est pas encore trop tard.

Il faut savoir que, pour une application bien faite, le volume du programme destiné à traiter les défauts est plus du double de celui qui traite le

→

comportement standard. On comprend alors combien une analyse lacunaire peut hypothéquer l'avenir d'un système.

Alors, pourquoi nombre de recueils des besoins sont-ils quasi muets sur le traitement des défauts ? Simplement parce que, sans une méthodologie adéquate, cette expression du besoin peut devenir en effet un casse-tête.

Le point d'orgue revient aux systèmes censés être utilisés en R&D. Avec ces systèmes l'opérateur doit tout à la fois pouvoir exécuter à peu près toutes les combinaisons possibles de transferts entre les équipements à sa disposition, doit pouvoir construire des recettes facilement, et pouvoir bien sûr piloter manuellement, en qualité et en sécurité son installation. Un challenge que l'on sait relever, mais qui, pour une équipe d'automaticiens inexpérimentés, peut virer au cauchemar. J'ai ainsi vu un atelier investir 4 millions d'euros, puis 5, pour atteindre 7 millions d'euros en ayant entre-temps changé de fournisseur, mais sans pour autant réussir davantage à obtenir ce qu'il voulait. Ce chantier était devenu une punition pour les intervenants qui étaient appelés à y travailler. À peine une spécification paraissait-elle enfin figée que le client demandait une nouvelle modification. Un cas emblématique de non savoir-faire en termes d'analyse du besoin, activité autrement connue sous le nom d'Analyse Fonctionnelle.

"Il faut que tout change pour que rien ne change" (Le guépard)

Faible relation avec l'automatisation pensera-t-on. Pourtant, si l'on observe les grands projets depuis une vingtaine d'années que voit-on ?

- Une augmentation des coûts, parfois vertigineuse
- Une convergence avec les standards informatiques (infrastructure, composants logiciels)
- Une débauche technologique à épater les directeurs industriels en visite ou quelque secrétaire d'État à l'Industrie
- Mais, sur le plan fonctionnel, bien trop souvent, la reconduction des mêmes erreurs, signalées plus haut.

Tout cela un peu comme si l'on croyait que changer la technologie de la cuisine améliorerait nécessairement la qualité du plat qui en sortira. On change tout, technologiquement, mais, en fin de compte, la fiabilité et la productivité qui en résultent ne sont pas au rendez-vous. Pire encore ! On a vu s'affirmer, depuis une quinzaine d'années, une nouvelle quête du Graal : celle du dossier de lot électronique, cent fois promis mais presque autant de fois manquant au rendez-vous. Or à l'origine de ces échecs fréquents et extrêmement coûteux se trouve essentiellement une énorme lacune d'analyse du procédé automatisé : j'ai vu un grand projet à 50 millions d'euros ne produire aucun résultat pour la très simple raison que le socle de la plupart des systèmes de génération de dossier de lot électronique récupère les données issues des systèmes de conduite. Si ceux-ci génèrent des informations non fiables comme des flots de fausses alarmes, non priorisées de surcroît, alors, ces données seront inexploitablement et l'échec sera cuisant et à la mesure des faux espoirs suscités.

2. Réaliser une analyse fonctionnelle de qualité

Mais tout d'abord interrogeons-nous sur cette question : qu'est-ce qu'une analyse fonctionnelle de qualité ?

Au sens premier du terme pour la production pharmaceutique, cosmétique ou agroalimentaire pour ne citer que ces activités, c'est satisfaire aux critères qualité. Entre autres mais parmi les plus essentiels citons :

- La prise en compte précise et complète de ce que l'on appelle les paramètres critiques, sans pour autant bien sûr que l'Assurance Qualité en communique la liste officielle, en précisant le caractère contextuel dudit paramètre :
 - Dans quelle étape de la fabrication intervient-il ? Ce qui permet de savoir quand on désactive la détection des situations hors spécifications, évitant ainsi la génération de fausses alarmes.
 - Quels seuils d'acceptabilité de la valeur du paramètre dans la ou les étapes afférentes ?
- La traçabilité de l'ensemble des opérations exécutées par l'opérateur, y compris lorsqu'il passe en mode dit "manuel".
- La capacité à monitorer les équipements mais aussi ses paramètres ou états critiques, y compris lorsque le système se trouve à l'état de repos, que l'on songe par exemple qu'après une étape de stérilisation et en attendant le début de fabrication d'un nouveau lot il convient de maintenir la vigilance sur toute intervention, y compris manuelle (télécommande) qui pourrait dégrader l'état sanitaire.
- Enfin, si ce document peut directement devenir une fiche de tests lors de la qualification opérationnelle, alors, on aura fait un pas décisif vis à vis des ressources nécessaires pour qualifier le système et aussi sur le temps de qualification lui-même et éventuellement le time-to-market.

Au sens second du terme qualité, il s'agit de produire un document exempt de toute ambiguïté pour le programmeur, facile à programmer et à tester. Si l'on peut y associer des règles de production du code informatique simples et claires ce sera aussi un grand progrès.

Après ce long préambule, nécessaire pour sensibiliser sur la criticité du sujet, passons si l'on peut dire, aux travaux pratiques. La méthode que nous allons exposer n'est probablement pas la seule qui permette de mener la tâche à bien. Cependant, forgée par une large équipe pluridisciplinaire et très expérimentée (dont je n'étais pas mais dont j'assume avec plaisir l'héritage), intégrant les retours de dizaines de projets,

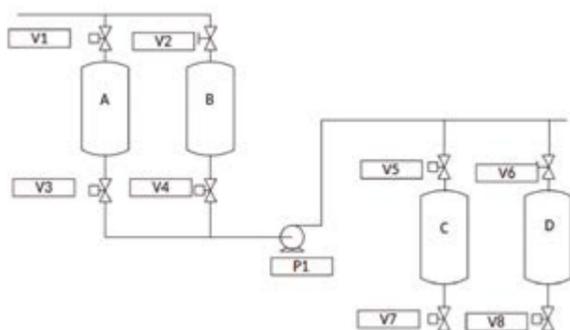
→

cette méthode a permis de couvrir avec succès l'automatisation de procédés d'une haute complexité de façon précise, rapide, partagée avec les utilisateurs, de l'opérateur aux responsables Assurance Qualité ou HSE.

3. L'analyse fonctionnelle sans peine

3.1 Tout commence avec le P&ID (Process and Instrumentation Diagram)

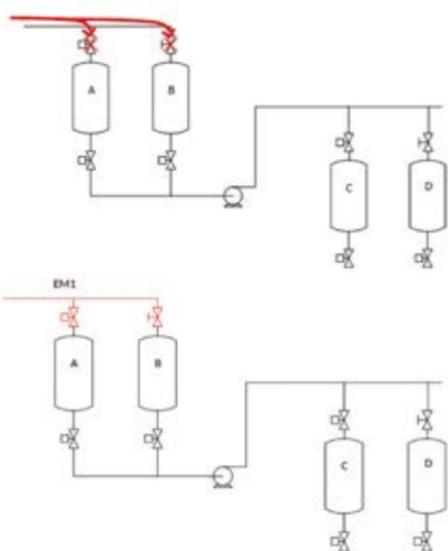
Soit donc un schéma P&ID, un ou plusieurs opérateurs ou agents de maîtrise appelés à conduire le procédé et... une boîte de surligneurs de couleurs variées.



Nous choisissons, à des fins pédagogiques, un sous-ensemble de P&ID pour illustrer sans lourdeur la méthodologie.

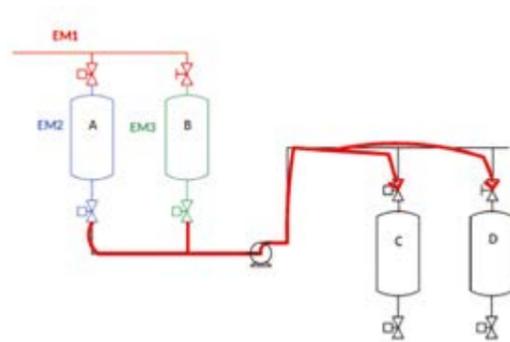
V1 à V8 sont des vannes de sectionnement (ce dernier adjectif est important, les vannes de régulations ne pouvant faire office d'actionneurs d'interruption du flux fiables). Ce sont des vannes automatiques ou manuelles. P1 est une pompe centrifuge, qui ne peut non plus être considérée comme pouvant interrompre le flux.

Nous prenons un surligneur et nous commençons à suivre le flux, changeant de couleur à chaque rencontre d'un organe de sectionnement ou de délimitation du flux. On englobe l'organe de sectionnement, ci-dessous les vannes V1 et V2.

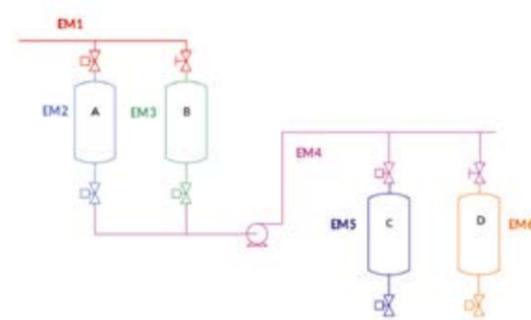


Nous venons de délimiter un premier élément, nommé module d'équipement (Anglais : Equipment Module) nommé EM1.

Et l'on continue ainsi...



... jusqu'à achèvement du processus



3.2 Décrire le comportement des modules d'équipement

Une fois cette étape achevée l'étape suivante consiste à déterminer, pour chaque module d'équipement, quel doit être son comportement par rapport aux fonctions qu'il peut avoir à accomplir mais aussi lors de la survenue de défauts. Considérons par exemple le module EM2, un réacteur. Il participera principalement à trois fonctions, le remplissage via la vanne V1, la vidange via la vanne V3, la rétention du contenant pendant que s'opérera la réaction. Le comportement en défaut différera selon la fonction. Par exemple une discordance sur la vanne de fond sera à traiter comme un défaut majeur en remplissage ou en réaction alors que le défaut sera mineur en situation de vidange de ce réacteur.

Dans le détail, on déterminera pour chaque module d'équipement (chaque élément "coloré") quelles sont les conditions à satisfaire pour pouvoir être utilisé par une fonction (ex : aucun actionneur / capteur en défaut, mode automatique activé, état sanitaire satisfaisant)

Cette étape achevée nous disposons, comme on le ferait dans un jeu de Lego, de tous les éléments pour spécifier le comportement des fonctions de génie chimique.

→

3.3 Décrire le comportement des fonctions de génie chimique

L'allocation des modules d'équipement par les fonctions :

Sur le schéma ci-contre sont figurées trois fonctions. Intéressons-nous à la fonction F3 qui opère le transfert entre les équipements B et C. Pour cela elle doit allouer EM3, EM4 et EM5, allocation figurée par le symbole. Cette allocation est exclusive.

Notons que si, alors que F3 est en cours, l'opérateur voulait démarrer la fonction F2, alors il ne le pourrait : pour cela F2 devrait pouvoir allouer EM2, déjà allouée. Ce mécanisme naturel d'exclusion (on dit d'interlock) est d'une grande simplicité et d'une toute aussi grande clarté et robustesse par rapport à ce que l'on nomme les tableaux d'interlocks.

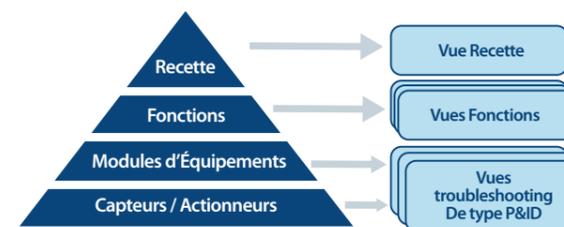
La description du comportement des fonctions :

Lorsque l'on a ainsi hiérarchisé les éléments la fonction joue exactement le rôle d'un chef d'orchestre qui conduit ses musiciens, les modules d'équipement. Ils possèdent chacun leur partition, la fonction ne fait que les synchroniser en leur communiquant de manière très concise le signal du début de chaque séquence qu'ils doivent exécuter. Que l'on prenne dans l'exemple donné le cas de F3 et l'on s'apercevra que les ordres transmis vers chacun des modules d'équipement sont simplissimes, du genre marche / arrêt. Et ceci est loin d'être un cas particulier.

Il résulte de ceci que la programmation est également très simplifiée parce que très standardisée mais aussi parce qu'elle est "orthogonale", c'est à dire que le volume du programme est réduit au maximum du fait de la structure "bottom-up" capteur/actionneur => Module d'Équipement => Fonction => Recette. Par suite, le programme résultant est d'une grande facilité à déboguer (à 3 heures du matin, un atout très appréciable pour l'équipe de maintenance).

Il ne reste plus qu'à assembler ces fonctions en une ou plusieurs recettes avec la même facilité. La décomposition fine en modules d'équipements génère aussi une propriété supplémentaire : cette fine granularité permet d'allouer exactement ce qui est nécessaire et suffisant en termes de ressources de type génie chimique, rendant ainsi l'installation au maximum disponible, ce qui n'est pas le cas avec les approches conventionnelles qui allouent des équipements englobant des larges sections, avec souvent des délimitations contre-productives du fait de ce manque de granularité.

La structure finale est donc pyramidale et permet de voir comment s'y associe la représentation vis à vis de l'opérateur que l'on va maintenant aborder dans le chapitre "Interface Homme Machine".



4. Interface Homme Machine

Quelle est la meilleure représentation que l'opérateur peut avoir de son environnement et des fonctions ou recettes qu'il a à exécuter ? Une question très rarement adressée, comme si les choses allaient de soi. Je me souviens de mes débuts d'ingénieur, lorsque soumettant à un ergonomiste de terrain, le dessin d'un graphisme particulièrement liché, il me répondit : "oui ! c'est beau, très beau... et pourtant je ne pense pas que ce soit cela dont l'opérateur de conduite a besoin". Une sentence cathartique que je n'ai pas oubliée.

Dans les salles de contrôle, combien de représentations qui reflètent platement le schéma P&ID et obligent les opérateurs à faire défiler les écrans pour suivre le déroulement de l'exécution d'une fonction ? Pourtant de quoi a besoin l'opérateur ? La réponse est simple : de conduire recette et fonctions commodément.

Ceci se traduit donc par quelques vues :

- Vision de la recette pour situer les fonctions en cours d'exécution : l'opérateur y passera moins de 20 % du temps d'interaction.
- Vision de la fonction en cours d'exécution avec ses paramètres clés : temps d'exécution, consignes, valeurs réelles, présence de défaut. Les écrans actuels permettent de représenter plusieurs fenêtres de fonctions simultanément lorsque nécessaire. L'opérateur consacra au moins 80 % de son temps d'interaction à ces pages-là.

→

Three steps to contamination control when utilising single use equipment.

By Dr. Sade MOKUOLU - WATSON-MARLOW
sade.mokuolu@wmtg.com

- Et seulement en cas de problèmes d'élégantes pages de type P&ID qui lui permettront de visualiser où se localise le problème. L'opérateur les utilisera d'une façon anecdotique mais la maintenance y passera la majorité de son temps de connexion.

5. La mise en œuvre matérielle

La mise en œuvre, d'un point de vue du support matériel ne demande que des moyens très réduits : un automate standard fait aujourd'hui l'affaire pour traiter un atelier conséquent. Un superviseur parmi ceux que l'on trouve dans la plupart des ateliers conviendra pour la partie IHM.

Paradoxalement les grands systèmes que l'on rencontre en chimie ne s'adaptent guère à cette approche : conçus prioritairement pour l'industrie du "continu" (pétrole, gaz, énergie) ces systèmes ne réalisent que moins de 5 % de leurs chiffres d'affaire respectifs dans l'industrie du batch (discontinu). Pour cette raison, et malgré les dénégations énergiques de leurs promoteurs, ils y sont conceptuellement mal adaptés, quelle que soit la méthode. Si on arrive à "en faire quand même quelque chose" c'est au prix d'investissements et d'astuces qui laissent perplexes devant les approches alternatives.

Conclusion

La méthodologie décrite est mise en œuvre dans la pharmacie, la chimie, l'agroalimentaire ou la cosmétologie avec une vaste majorité de succès avérés. L'application des règles présentée, très simples, est essentielle. Comme en toute chose, c'est un prérequis du succès.

La réduction des coûts est spectaculairement au rendez-vous, souvent de bien plus de 50 % par rapport aux grands systèmes mentionnés au chapitre précédent. La qualité de l'application obtenue est-elle aussi largement bénéficiaire ?



Bibliographie

- Regard S88/S95 sur les cycles de vie du système de contrôle (Jean VIEILLE) : conférence du French Batch Forum Janvier 2000

- En suivant le fil ... d'Astrid (Jean-Pierre Bovée) : conférence du French Batch Forum Janvier 2000 ISA88 (Standard international pour la conduite automatisée de la production par lot) : <https://fr.wikipedia.org/wiki/ISA88#ASTRID/DeltaNodes> - <https://www.isa.org/>

- Méthodologie de programmation associée à celle de conception exposée dans l'article : *Conception et programmation orientées objet*, Bertrand Meyer (2000). (ISBN 2-212-09111-7).

- Théorie des Graphes (qui sous-tend les propriétés de la méthodologie exposée dans l'article) : *Théorie des graphes Problèmes, théorèmes, algorithmes* Claudine Schwartz, Olivier Cogis - Collection Collection ISBN 978-2-84225-189-5

Glossaire

P&ID : Process and Instrumentation Diagram, c'est à dire le schéma de l'équipement, vu du côté génie chimique, de ce que l'on doit automatiser. Les capacités et leur instrumentation y sont repérées.

Fonction : Une action élémentaire du génie chimique telle que : transférer, réaliser une réaction, chauffer, agiter, réguler. La quasi-totalité des opérations et des recettes de génie chimique peuvent se définir par rapport à ces opérations élémentaires.

EM : Equipment Module, ou module d'équipement. Une entité pourvue d'un programme autonome qu'une fonction alloue comme on utiliserait un élément de lego pour édifier un objet précis.

HSE : Hygiène, Sécurité, Environnement. Un des émetteurs avec l'Assurance Qualité des exigences critiques à prendre en compte pour un procédé donné.

AQ : Assurance Qualité, entité dont les exigences plus supposées qu'actées en écrit sont parfois alléguées en forme d'excuse pour justifier d'inutiles complexités.

IHM : Interface Homme Machine. Aujourd'hui des écrans / clavier / souris en salle de contrôle, au pied du réacteur, sous forme de tablettes durcies et parfois, mais à déconseiller formellement, sur l'écran du smartphone.

Over the last decade, single-use systems are gaining greater acceptance in biopharmaceutical manufacturing as companies increase the diversity of products they manufacture and redesign processes based on shorter, multi-product runs. Single-use technology has become recognised as increasing important for the drug manufacturers who want to preserve space, increase flexibility, and save money during their manufacturing activities.



Single-use, or disposable systems, are being used to replace expensive, stainless steel bioprocessing equipment such as filter housings, hold tanks and transfer lines, with disposable filters, bioprocessing bags and tubing sets. Single-use systems offer many benefits over stainless steel equipment, including faster implementation, reduced validation requirements, cost savings and lower capital investment. Finally, single-use product can improve overall production yields as part of a manufacturer's integrated contamination control strategy.

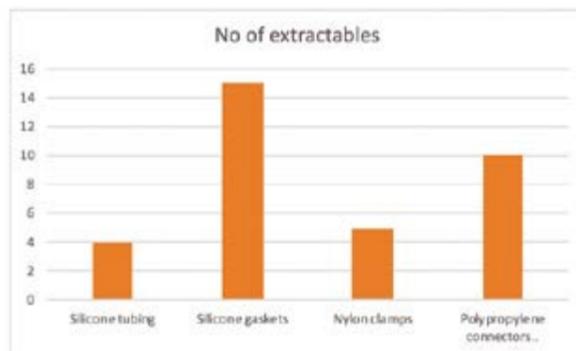
There are a number of potential sources of common contamination in bioprocessing; cross contamination, microbial contamination and biologic contamination of the process facility. These contamination types can be addressed through the use of single-use systems. The potential for cross contamination occurs when process equipment is used to produce more than one drug product. Unwanted

contamination may reduce production yields by requiring additional purification steps, or may result in potentially fatal treatments.

To prevent cross contamination in stainless steel processing equipment, manufacturers must develop and validate clean-in-place (CIP) procedures that remove all residual proteins between processes. CIP cycles typically use large amounts of caustics, acids water-for-injection (WFI) and require regular testing to verify effectiveness. Even simple equipment changes such as adding a new valve may require partial or complete CIP revalidation, increasing time and labour costs. Single-use systems can reduce or eliminate the need for CIP by starting with virgin polymers that meet USP Class VI biocompatibility and extractables requirements.

However, extractables is always a source of a concern when drug suppliers are implementing the single use systems for the

....→



Graph 1: The number of extractables in each component

manufacture of drug products. A recent survey by Biopharmaceutical international detailed that out of a range of ten areas, drug suppliers voted lack of extractables and leachables data on single use system components as their number one concern⁽¹⁾. Extractables are chemical compounds that have the potential to migrate from a product contact material into a solvent under worst case or laboratory conditions. It can provide detailed information for drug manufacturers to make an assessment of the polymeric materials in contact with the drug product or drug substance. Although extractables data is not always representative of all that could be obtained from a leachable study, it does provide an indicator what could be potentially leaching into the drug substance. The element of risk as a result of potentially unsafe extractables is a real one. Leachables are defined as the compounds which migrate from the components in the single use system into a biopharmaceutical under the conditions of use. Leachables can have an adverse effect on the drug product in terms of quality, safety and efficacy. Examples where leachables have been found to impact the quality of the drug product include the reaction of therapeutic proteins with acrylic acid which leached from prefilled syringes⁽²⁾. Another recent example is how the presence of degradation product of a secondary antioxidant, Irgafos 168 was found to be detrimental to cell growth. The degradation product, bis(2,4-diterbutylphenyl)phosphate (bDtBPP) was found to be produced as a result of gamma irradiation of polyethylene films of the bioreactors used to cultivate cells⁽³⁾. In the example of the bioreactor film leachate although the compound had an impact on the cell viability, recent studies have shown that these breakdown products when leached upstream do not persist in downstream processing after filtration and other purification steps⁽⁴⁾. The impact of leachables can be as far reaching as to affect the patient directly. The example of a leachable causing an auto immune response for patients administering a therapeutic used to treat a blood disorder is a one such case⁽⁵⁾.

As described above leachables from single use systems could have an impact on the drug product quality and efficacy. Additionally, assessing the risk posed by leachables,

which are potentially present in final drug product, is a regulatory requirement of biopharmaceutical manufacturers. Key to understanding the risk posed by leachables from single-use components is data based on extractables test methodology, such as those described by BPOG⁽⁶⁾ and soon to be published USP, which enables end users to make informed decisions on patient safety. The extractables data will be able to serve as predictors of what the potential leachates could be in the drug product and could be used as information to perform a risk assessment.

Many different types of polymers could be present in a single use system like a tubing set. This can include polypropylene used in the connectors, polydimethylsiloxane used in tubing and gaskets as well as nylon used in the clamps. The case for understanding the identity of secondary contact components has become more prevalent in recent years. In the wider industry there have been examples of leachates from label adhesive on biocontainer surfaces being found in the drug substances.

A recent study of a tubing set consisting of silicone tubing, silicone gaskets, nylon clamps and polypropylene connectors have found a number of extractables. These extractables are detailed in the paragraphs below.

The extractables found are mostly of cyclosiloxanes from the silicone tubing and gaskets. Cyclosiloxanes are small oligomers of polydimethylsiloxane (PDMS). The most commonly found siloxanes are hexamethylcyclotrisiloxane (D3) octamethylcyclotetrasiloxane (D4), decamethylcyclopentasiloxane (D5) and dodecamethylcyclohexasiloxane (D6). Other larger congeners can also be found and were identified broadly as siloxane related.

The extractables from the polypropylene hose barb connectors are found to be a range of different compounds. Primarily, these found to be breakdown products the antioxidants used to protect the polymer from oxidative reactions during gamma irradiation or other high energy processes which can promote cleavage of the polypropylene carbon – carbon and carbon – hydrogen bonds. Other

compounds found from polypropylene connectors extracts included isomers of dimethylbenzaldehyde, long chain alcohols and fatty acids based on a C10 structure and larger.

The extractables from the nylon clamps are associated with the breakdown products of the polymer. The compounds like caprolactam which is the monomeric unit from Nylon 6,6 and 1,4 butanediol a potential reduction product from the presence of diacid used in the manufacturing of the polymer were readily identified from the clamp extracts.

The number of semi volatiles compounds and their estimated concentrations from the different components are shown in Graph 1.

The silicone gaskets contained the most number of extractables, but these were in low concentrations. The average concentration of extractables per component is detailed in Table and represented in Graph 2.

| Component | Average concentration of extractables |
|--------------------------|---------------------------------------|
| Silicone tubing | 6.8 (µg/cm ²) |
| Nylon clamps | 0.116 (µg/cm ²) |
| Polypropylene connectors | 2.6 (µg/cm ²) |
| Silicone gaskets | 0.34 (µg/cm ²) |

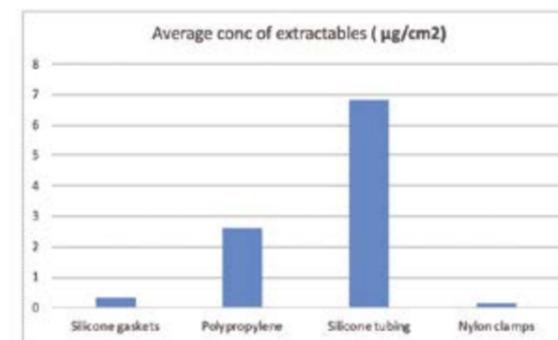
Table 1: The average concentration of extractables per component

As it can be seen that the non fluid contact material, nylon clamps has the lowest average concentration of extractables. From the fluid path components, the highest average concentration of extractables was from the silicone tubing. This is likely to be due to the higher surface area of the tubing tested.

Discussion

Once the extractables have been identified and quantified, determining whether extractables are of a safety concern can pose a challenge. There are a number of approaches to determining whether chemical compounds present a toxicological impact on human health. The approaches to be discussed below are used in particular to evaluate the mutagenic and genotoxic potential of compounds.

One approach is assessing compounds



Graph 2: The average concentration of extractables per component (µg/cm²)

using the Cramer classification. The Cramer classification was developed for the food industry in 1970s and categorises a group of compounds by three classes. Class 1 being compounds of low or no toxicity, Class 2 medium toxicity and Class 3 high toxicity. A particular drawback of this approach is, it is limited to the compounds that formed the original study. Compounds with unknown toxicity data are given a Class 3 designation in order to provide a worst case estimate⁽⁷⁾.

Another methodology that could be used when determining the toxicity of chemicals is to compare the chemical structure of an unknown chemical with that of a compound with known toxicity. There are several 'in silico' or computer based packages that can predict the toxicity of a compound based on the similarities of its chemical structure with a known toxic compound.

Popular packages include DEREK, leadscope and multibase can be used as predicative tools of chemical toxicity using a quantitative structure activity relationships (QSAR)⁽⁸⁾.

Further commentary about toxicological impact of compounds on human health are detailed in guidelines for potential genotoxic compounds published by ICH and EMEA. They describe an approach to risk assessment which involves the concept of the Threshold of Toxicological Concern (TTC). TTC is a pragmatic approach in risk assessment. It is applicable when there is no specific risk to human health when the exposure is below the threshold level. Risk assessment is the scientific process that characterises the magnitude of risk that chemicals or biologics pose to human and environmental health. TTC may be applied to evaluate materials for their potential toxicity when exposure is very low. In addition, the EMEA guideline proposed a toxicological concern (TTC) threshold value of 1.5 µg/day intake of a genotoxic impurity which is considered to be associated with an acceptable risk (excess cancer risk of <1 in 100,000 over a lifetime) in most pharmaceuticals⁽⁹⁾. Based on the TTC value, a permitted level of an active substance can be calculated concerning the expected daily dose. A further approach when looking at toxicity is to determine if there have been any human or animal studies performed

to evaluate the risk to human health in the presence of chemicals. This information will provide permitted daily exposure limits. Given the different approaches that could be taken to risk assess and evaluate the toxicological effect of chemicals, combining all to provide a good understanding of risk of the extractables from single use system components could be complex.

Other than extractables data, manufacturers utilising single use equipment may have concerns about contamination sources that could affect their drug products. Microbial contamination is one of the greatest threats to bioprocesses. Once microbes – such as bacteria, yeast and fungi – enter the nutrient-rich bioprocess environment, they quickly overwhelm mammalian cell cultures, utilizing all available nutrients and secreting unwanted and harmful proteins or endotoxins. A bacterial contamination can destroy product valued at millions of dollars in a matter of hours. Endotoxin and bioburden are aspects to be evaluated in final drug products according to a number of regulatory guidance⁽¹⁰⁾.

Endotoxins are fragments of dead Gram negative bacteria that are toxic to the human body which can cause fever or fatal reactions. A frequent source of endotoxins and bioburden is water, which can carry Gram negative bacteria. It is therefore important to examine process water usage. Endotoxin can come from water further back down the supply chain – for example from extrusion, grinding, milling or cleaning processes.

The fact that endotoxins are produced by the death of bacteria means, paradoxically, that sterilisation can sometimes liberate more endotoxins. Prevention is the preferred method of controlling them, particularly since the removal treatments require high temperature and strong chemicals, which are not suitable for most plastic materials.

Limulus Amebocyte Lysate (LAL) is the test reagent. It reacts specifically with bacterial endotoxin, highlighting its presence. For a product to carry any kind of claim, such as "endotoxin free" or "non-pyrogenic", tests must be carried out to prove this.

Bacterial endotoxin content was tested using the LAL gel clot method described in USP Bacterial Endotoxins Test. Endotoxin was extracted from the tubing with pyrogen-free water and the extract was exposed to the quantity of LAL reagent sensitive to 0.125 EU/mL endotoxin. If the extract does not cause clotting, the test article contains less than 0.125 EU/mL of endotoxins and the test article passes the test. Manufacturers of single use components could provide data on endotoxin evaluations that have been completed on their products, provide end users with confidence and aid them in their contamination controls.

A further source of contamination for users of single use equipment is the presence of particulates. These particulates may as a result of manufacturing processes, when the components are assembled. Most single use providers have standard operating procedures and controlled manufacturing processes to ensure that the generation of particulates is reduced. The concern about particulates arise from due to regulatory guidance which encourages the evaluation of particulates in final drug products. The test methodology for this is described in USP 788 which details the criteria for sub visible particulates in injectable drug products. There are also chapters relating to particulates in ophthalmic preparations, USP 789 and visible particulates, USP 790.

Particulate matter is generally defined as mobile, randomly sourced, extraneous substances (other than gas bubbles) that cannot always be quantified; it is typically classified as the following based on its origin:

- **Inherent:** particulates derived from the product itself, such as protein agglomerates
- **Intrinsic:** particulates generated from the production process and primary packaging, such as glass vials
- **Extrinsic:** particulates originating from outside the process, such as garment fibres.

Particulate matter testing forms part of the USP to ensure that unintended and non-therapeutic particulates in solution dosage forms do not exceed established limits. The size of the particulate matter is a critical

factor when considering the potential risk to patients. Particulate matter is typically classed as being visible ($>100 \mu\text{m}$) or subvisible ($1-100 \mu\text{m}$). The number of less than $10 \mu\text{m}$ particles can be used as a quantitative impurity test, since they present the highest risk because they are respirable. The $\geq 10 \mu\text{m}$ and $\geq 25 \mu\text{m}$ particles also can be shown to have impurity-limits compliance, because they present less risk and are monitored more from a product quality standpoint than a safety risk. With USP 788 there are specific limits for 10 micron and less and 25 micron and less particulates depending on the volume of the injectable.

Conclusion

Concentration of extractables from single use system components tends, to be relatively low. Furthermore depending on where the single use system components are used in the biomanufacturing process, potential leachables could be diluted by large production volumes, thereby ensuring that the levels of leachables in the final drug product is low enough to not present a safety concern to the patient. Contamination controls in the areas of particulates and endotoxin allow end users to assess the contribution of these attributes to their final drug products. Suppliers of single use equipment can provide details of regular assessment of their manufacturing controls used for continued verification of the safety of their products.

References

- (1) Bioplan associates, 12th annual report and survey of biopharmaceutical manufacturing, April 2015
- (2) Norwood et al, - Journal of chromatography, 2009, 11-12
- (3) Lee et al, Tungsten leaching from prefilled syringes and impact on protein aggregation, PDA poster, 2009
- (4) C. Ta et al, Journal of Chromatography A, 1492, 2017
- (5) Hammond et al, Biotechnology Progress 30, 2014, 332-337
- (6) BPOG extractables protocol, Ding et al, ISPE, 2014, 34,
- (7) Cramer, J. Cosmet. Toxicol. 16, 255
- (8) www.qsartoolbox.org
- (9) ICH M7, 2017 & EMEA, CHMP, 2006 – Guideline on limits of genotoxic impurities
- (10) USP 85, Bacterial Endotoxin test
- (11) USP <787> Subvisible Particulate Matter in Therapeutic Protein Injection
- (12) USP <788> Particulate Matter in Injections
- (13) USP <789> Particulate Matter in Ophthalmic Solutions
- (14) USP <790> Visible Particulates in Injection

Comptage de particules automatisé dans les tunnels à air chaud.

Par Daniel ENGEL - BAUSCH+STRÖBEL & Christian DORFNER - INFRASOLUTION GROUP
tanja.bullinger@bausch-stroebel.de

Dans le traitement stérile des produits pharmaceutiques, la surveillance régulière des salles blanches et des systèmes de conditionnement d'air qui y sont installés joue un rôle central, car les défauts éventuels peuvent avoir un effet direct sur la qualité des processus et des produits. Les exigences légales sont d'autant plus élevées dans ce domaine. Dans les procédures de contrôle prescrites pour de tels systèmes, comme le test d'intégrité des filtres,

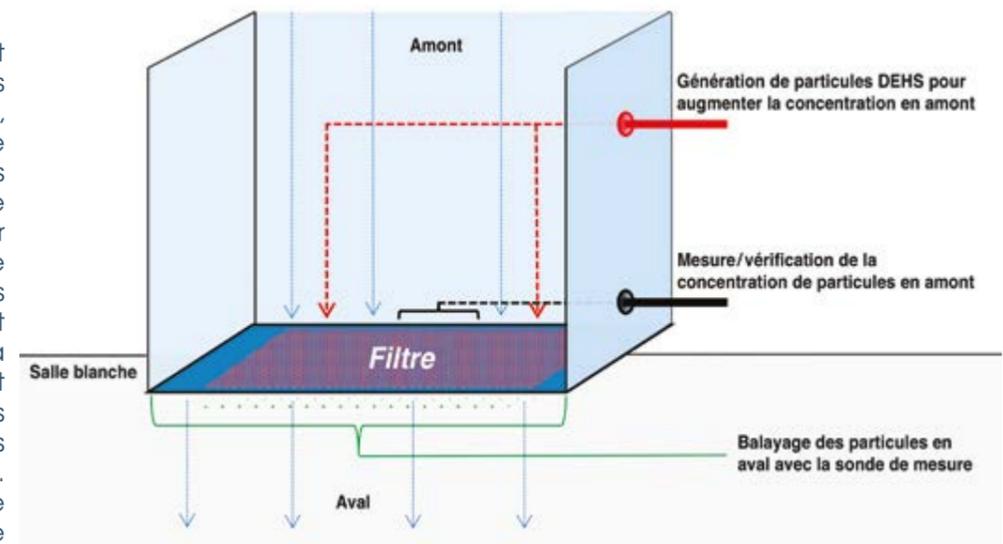


Illustration 1. Principe du test DEHS d'intégrité des filtres

de nombreuses étapes de travail sont encore exécutées manuellement. L'automatisation de ces processus conduit ainsi à une sécurité de processus nettement plus élevée et à une meilleure reproductibilité des résultats. Une telle solution automatisée est désormais disponible pour le test d'intégrité des filtres dans les tunnels à air chaud : un dispositif de mesure directement intégré dans la commande du tunnel à air chaud. Ce nouveau système établit de nouvelles normes en matière de contrôle d'intégrité des filtres.

Les objets en verre stériles et exempts de pyrogène constituent la base d'une production conforme aux Bonnes Pratiques de Fabrication (GMP : Good Manufacturing Practice) et aux normes de la FDA. Les tunnels de dépyrogénéation à air chaud (DHT) sont utilisés spécialement à cet effet. Dans un tunnel DHT, les objets nettoyés défilent verticalement et traversent les trois zones de travail du tunnel : la zone de chauffage, la zone de stérilisation et la zone de refroidissement. A l'aide d'air chaud (chaleur sèche), les objets sont stérilisés selon des spécifications précises, c'est-à-dire que les organismes capables de se reproduire et les agents pathogènes sont tués à plus de 10 puissance 6 (6 logs).⁽⁴⁾

Cependant, les substances résiduelles tuées telles que les endotoxines, les spores ou les fragments de cellules mortes (appelés pyrogènes) peuvent également déclencher une réaction immunitaire inflammatoire si elles pénètrent par voie parentérale dans le sang. Les objets en verre sont dépyrogénés afin de détruire également ces résidus qui adhèrent au verre. Pour une réduction de 3 logs, une température minimale de 250°C doit être atteinte dans l'objet en verre.^{(4) (6)}

Ainsi, les conditions préalables à la stérilisation sont également remplies. Les pyrogènes (particules) dissous pendant la dépyrogénéation sont filtrés hors du flux d'air par des filtres à particules de la classe de filtration H13 ou H14.

Afin de satisfaire aux exigences prescrites pour les salles blanches de classe A à l'intérieur du



Let us protect your valuables

Votre personnel et vos produits sont vos atouts les plus importants. Pour les protéger, laissez-vous aider par les Solutions Barrières de Telstar.

- Isolateurs aseptiques
- Isolateurs de confinement
- Cabines à flux laminaire
- oRABs
- cRABs

tunnel DHT, le fonctionnement irréprochable des filtres utilisés dans le processus est d'une importance capitale.

Dispositions réglementaires

L'Annexe 1 des directives GMP de l'UE fait autorité pour le traitement stérile des médicaments⁽¹⁾. Il est indiqué dans la liste des prescriptions générales qu'un degré de propreté approprié doit être maintenu dans les zones propres et que la ventilation par filtres doit être suffisamment efficace. Le point 97 stipule explicitement que l'air doit passer à travers un filtre HEPA. En ce qui concerne les filtres, l'annexe 1 renvoie indirectement aux exigences de la norme ISO 14644-2.⁽⁷⁾

Le projet actuel de l'Annexe 1 révisée est plus concret : sous la rubrique "Stérilisation à la chaleur sèche", il est indiqué : "Tout l'air amené dans le tunnel doit passer par un filtre HEPA; des contrôles périodiques doivent être effectués pour vérifier l'intégrité du filtre". [1a: (8.65 lignes 1165-1167)]

Une vue d'ensemble des réglementations les plus importantes avec des informations sur le test des filtres est disponible dans le tableau 1 et le tableau 2 d'après (Kuhn & Moschberger, 2013)⁽³⁾.

L'Annexe B de la norme ISO 14644-3 traite des

méthodes de test qui peuvent être utilisées pour caractériser une salle blanche telle que décrite et définie dans les autres parties de la norme ISO 14644.^{(8) (9)}

Test d'étanchéité avec compteurs optiques de particules

En principe, la réglementation prévoit deux méthodes possibles : le contrôle à l'aide de compteurs optiques de particules ou de photomètres d'aérosols. La méthode décrite ici utilise des compteurs optiques de particules - entre autres parce que cette méthode permet également de détecter de petites fuites et de déterminer la taille des particules.

En termes simples, la procédure est la suivante : des particules sont introduites de manière ciblée du côté impur au-dessus du filtre. Leur nombre est comptabilisé tant ici qu'en dessous, du côté pur du filtre - et l'intégrité du filtre est ainsi vérifiée. Pour ce faire, il est nécessaire de balayer la totalité de la surface du filtre à l'aide d'une sonde de mesure. (cf. illustration 1)

Les particules sont introduites à l'aide d'un générateur d'aérosol lequel applique un aérosol (généralement DEHS - di-éthyl-hexyl-

sebacate) sur l'air d'alimentation du filtre. Une répartition homogène des particules doit alors être assurée. Le nombre de particules exposées à l'air brut (en amont) dans une dilution de 1:10 ou 1:100 est surveillé par un compteur de particules pendant toute la durée de la mesure et corrigé si nécessaire.

La concentration nécessaire en aérosol pour chaque type de filtre est décrite en détail dans la norme et ne sera pas expliquée ici.

L'agent filtrant, le siège d'étanchéité et le cadre du filtre sont ensuite balayés à l'aide d'une sonde de prélèvement isocinétique et d'un autre compteur de particules du côté de l'air propre (en aval). Les particules qui n'ont pas été isolées par l'agent filtrant ou retenues par le joint et la construction sont détectées dans le compteur de particules et comptabilisées par intervalles de taille.

Si une augmentation significative du nombre de particules (de façon abrupte) est détectée à certains endroits, cela indique la possibilité de fuites. Lorsque de telles positions ont été détectées, elles sont examinées plus en détail dans le cadre de mesures ultérieures. A ce moment, les mesures reprennent en continu afin de pouvoir déterminer avec précision la concentration accrue constatée et l'éventuelle fuite. Si des particules dépassant une limite déterminée sont comptabilisées,

cela signifie qu'une fuite a été détectée à cet endroit.

Pour que la mesure soit aussi précise que possible et que le balayage (balayage continu) et le mesurage ultérieur soient reproductibles du côté de l'air pur, certains paramètres doivent être respectés.

Il est recommandé de ne pas dépasser une vitesse de déplacement de 8 centimètres par seconde pendant le processus de balayage - la pratique courante est de 5 centimètres par seconde. Toute la zone de sortie d'air est balayée en chevauchement. La distance entre la sonde et le filtre/la zone de sortie d'air est au maximum de 3 cm et le volume de prélèvement est de 1 CF/min (28,3 l/min). La vitesse de déplacement doit être réduite en fonction de la vitesse d'écoulement du filtre, de la géométrie et de la surface d'entrée de la sonde ainsi que de la charge du côté air brut.⁽⁸⁾ Il est évident que cela exige beaucoup de l'opérateur. La sonde est fixée à une tige que l'opérateur doit guider avec précision et à une vitesse exacte sous le filtre. (Illustration 2)



Illustration 2. Dans la méthode de contrôle actuelle, l'opérateur doit guider la sonde, qui est fixée à une tige, avec précision et à une vitesse exacte sous le filtre.)

La méthode manuelle : inexactitudes dues à l'opérateur

"La méthode manuelle de balayage par l'opérateur entraîne des variations possibles qui peuvent influencer la mesure".⁽⁸⁾

Plus le tunnel est large et long, plus il est difficile de balayer avec précision la surface du filtre. Dans leur évaluation des risques pour les différents paramètres de balayage lors du test d'étanchéité manuel, M. Kuhn et al. concluent qu'il existe un risque élevé d'erreur dans la méthode manuelle, notamment en ce qui concerne le chevauchement des trajectoires de balayage. Le guidage manuel de la sonde ne permet pas d'obtenir une trajectoire de balayage rectiligne. Plus le chevauchement choisi est faible, plus la probabilité que les zones de filtrage qui n'ont pas été parcourues soient situées entre des trajectoires adjacentes (courbes) est importante. (Selon Kuhn et al., il en résultera davantage ou moins de trajectoires courbes en fonction de l'accessibilité des filtres et de la durée accrue des mesures). Il estime également que l'effet de cette imprécision est élevé : les fuites localisées dans ces zones ne sont pas détectées. Cela signifie qu'il peut exister des fuites beaucoup plus importantes

que les fuites nominales définies.⁽³⁾

Le nouvel appareil de mesure LinearTwinScan, qui est automatiquement guidé avec le convoyeur de transport du tunnel à travers le tunnel de stérilisation, améliore considérablement le processus. Pour ce faire, cette technique de mesure automatisée a été intégrée dans la commande du tunnel de stérilisation pendant la phase de maintenance, c'est pourquoi ce système a été développé en étroite collaboration entre le fabricant du tunnel et celui de l'instrument de mesure. (cf. illustration 3)



Illustration 3. Avec LinearTwinScan, la mesure s'effectue automatiquement.

Le LinearTwinScan est équipé de deux compteurs de particules pour minimiser le nombre de composants mobiles afin de couvrir toute la surface de filtrage, y compris les zones périphériques du tunnel à air chaud. Pour le déplacement dans le sens longitudinal du tunnel, l'unité de mesure est déplacée avec le convoyeur de transport du tunnel à une vitesse de déplacement définie. Le chariot de mesure se déplace dans le sens transversal sur un rail linéaire.

L'opérateur peut être informé de l'état actuel de la mesure au moyen d'une tablette, où les données sont transmises et visualisées en temps réel. Les endroits où des concentrations élevées de particules sont mesurées sont marqués d'une zone rouge. (cf. illustration 4)



Illustration 4. L'opérateur est informé de l'état actuel de la mesure.

A ces endroits, comme décrit plus haut, des mesures ultérieures sont effectuées ensuite de manière ciblée. Tant la mesure que la mesure ultérieure peuvent être effectuées avec beaucoup plus de précision qu'avec la méthode manuelle. Ceci garantit que la distance entre le filtre et la sonde de mesure ainsi que la vitesse à laquelle la mesure est effectuée correspondent exactement aux

exigences normatives. En outre, ceci garantit que le processus de mesure est documenté pendant toute sa durée. Le risque que des parties d'un filtre ne soient pas balayées lors du scan est également éliminé.

La mesure automatisée des particules présente bien d'autres avantages. Dans la méthode manuelle, le nombre de particules du côté "impur" de la surface du filtre est contrôlé par l'opérateur à l'aide du générateur d'aérosol et ajusté manuellement si nécessaire. Dans la méthode automatisée, l'appareil de mesure et le générateur d'aérosol sont reliés entre eux. Par exemple, la concentration de particules est automatiquement réajustée et le processus de mesure est automatiquement interrompu si la concentration de particules présélectionnée côté air brut s'écarte de la valeur moyenne de plus de ±15%.

Un autre avantage important est l'acquisition de données. Dans la méthode manuelle, l'appareil de mesure délivre les résultats de mesure sur papier thermique et l'opérateur transfère les valeurs manuellement dans les rapports de contrôle correspondants.

Avec la nouvelle méthode automatisée, les résultats de mesure sont traités électroniquement et affichés sur une carte thermique (heatmap). Le traitement des données est conforme aux exigences de la FDA 21 CFR Part 11⁽⁵⁾⁽²⁾ et les données ainsi déterminées peuvent être enregistrées et, si nécessaire, traitées ultérieurement.

En principe, tous les paramètres d'une mesure et d'une mesure ultérieure peuvent être définis individuellement par l'opérateur et l'utilisateur dans le ScanWare via un modèle (fichier.ini). Cela permet au système de refléter et de prendre en compte les exigences des procédures opératoires normalisées (SOP - Standard Operation Procedure) qui s'écartent de la norme. Lorsque le système est repris par l'utilisateur ou le prestataire de services, ces informations doivent faire l'objet d'un accord écrit avec le fabricant et sont stockées sur le CBOX du système.

Conclusion

LinearTwinScan fournit des résultats précis et reproductibles qui sont immédiatement disponibles dans le protocole grâce à son intégration dans la commande du tunnel de stérilisation en combinaison avec le processus automatique de mesure.

La mesure automatique répond aux exigences de la norme DIN EN ISO 14644-3 et, contrairement à la mesure manuelle, fournit des paramètres fiables concernant la vitesse de mesure et la distance constante entre la sonde et la surface du filtre. De plus, le balayage de toute la surface du filtre est garanti. Le processus est indépendant de la taille du tunnel à air chaud.

| Règlement / Directive | Application pour | Description du contrôle du filtre avec les compteurs de particules individuelles (DPC) | Valeurs indicatives pour taille de fuite admissible (transmission locale) |
|---|--|--|---|
| ISO 14644-3 ⁽¹⁾ (mars 2006) | Test d'étanchéité sur les systèmes de filtration intégrés | Procédure complexe pour test d'étanchéité automatisé - Simplifications pour test d'étanchéité manuel. Contrôle avec aérosol polydispersé (diamètre moyen entre 0,1 et 0,5 µm) | Transmission locale en fonction de la classe de |
| VDI 2083 feuille 3 ⁽²⁾ (juillet 2005) | Test d'étanchéité sur les systèmes de filtration intégrés | Procédure simplifiée (test d'étanchéité manuel) pour filtres déjà contrôlés chez le fabricant avec certificats de contrôle. Contrôle avec aérosol polydispersé (diamètre moyen (équivalent) entre 0,1 et 0,5 µm) | filtration p.ex.: ≤0,05 % (pour H14) |
| EN 1822 partie 4 ⁽³⁾ (janvier 2011) | Contrôle d'étanchéité chez le fabricant du filtre (avant livraison) | Test d'étanchéité automatisé avec aérosol mono- ou polydispersé (diamètre moyen pour MPPS) | Transmission locale en fonction de la classe de filtration p.ex.: ≤0,025 % (pour H14) |
| IEST-RP-CC034.3 ⁽⁴⁾ (juillet 2010) | Contrôle d'étanchéité sur les systèmes de filtration intégrés et contrôle d'étanchéité chez le fabricant du filtre (avant livraison) | Test d'étanchéité automatisé et manuel. L'aérosol à utiliser et sa distribution des tailles doivent faire l'objet d'un accord entre le client et le prestataire de services. Pas d'aérosol atmosphérique | Transmission locale p.ex. < 0,01 % pour H14 |
| FDA Aseptic Guide ⁽⁵⁾ (septembre 2004) | Test d'étanchéité sur les systèmes de filtration intégrés | Description uniquement pour photomètre d'aérosol | Transmission locale < 0,01 % |

Tableau 1. Vue d'ensemble des réglementations les plus importantes avec indications sur le test des filtres (Kuhn & Moschberger, 2013)

| Exigences relatives à l'exécution du test de scan (avec compteur de particules individuelles/DPC) | ISO 14644 Partie 3 ⁽¹⁾ | | VDI 2083 Feuille 3 ⁽²⁾ | EN 1822 Partie 4 ⁽³⁾ | IEST-RP-CC034.3 ⁽⁴⁾ | |
|---|-----------------------------------|--------|-----------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|------------|
| | Auto | Manuel | Manuel | Auto | Manuel | Auto |
| Prise en compte d'une éventuelle détection partielle de la zone de contamination de la fuite | non | non | non | oui | non | non |
| Application Statistiques de comptage de particules | oui | oui | non | oui | non | non |
| Rapport de forme maximal des sondes rectangulaires | non spécifié | | 6:1 | 15:1 | non spécifié | |
| Isocinétique, rapport de vitesse d'air filtre / entrée de sonde | 0,8-1,2 | | non spécifié | 0,75-1,25 | 0,9-1,1 | |
| Vitesse de déplacement maximale de la sonde | 8 cm/s | | non spécifié | 10 cm/s | non spécifié | |
| Distance de la sonde par rapport à la surface d'évacuation du filtre | env. 3 cm | | ≤ 3cm | 1-5 cm | env. 2,5 cm | |
| Chevauchement des trajectoires de scannage | > 0 mm | | ≥ 3 mm | ≥ 0 mm | ≥ 3 mm | |
| Déviations maximales admissibles de la vitesse de l'air au niveau du filtre par rapport à la valeur nominale | non spécifié | | ±30% | ±3% | à déf. | |
| Nombre de particules caractérisant une fuite (fuite limite) (pendant le balayage) | ≥ 1 | ≥ 2 | 5 pour H14 | ≥ 5 | 1 | à déf. ≥ 1 |
| Différences locales maximales admissibles dans la concentration de l'air brut en amont du filtre. (Homogénéité de la distribution des aérosols) | | | | ±10% | | |
| Variation maximale admissible dans le temps de la concentration de l'air brut autour de sa valeur moyenne | ±15% | | ±25% | ±10% | ±20% | |
| Mesure simultanée de l'air brut/air pur nécessaire ? | non | non | oui | non | | |

Tableau 2. Vue d'ensemble des réglementations avec indications sur le test d'étanchéité des filtres (Kuhn & Moschberger, 2013)

L'analyse et l'évaluation des données de mesure ont lieu en temps réel pendant la mesure automatique. Immédiatement après la conclusion de ce processus, les données des résultats et les rapports de contrôle électroniques préparés sont disponibles et conformes aux exigences de la FDA et aux directives GMP.

Les possibilités de mise en œuvre ne sont pas épuisées pour autant. A l'avenir, le système LinearTwinScan sera complété par d'autres appareils de mesure afin, entre autres, de déterminer avec précision la vitesse du flux et la catégorie du tunnel de stérilisation.

Glossaire

LRLT systèmes de conditionnement d'air
DHT tunnel de dépyrogénéation à air chaud
Filtre HEPA : "High Efficiency Particulate Air Filter" (filtre à particules aériennes à haute efficacité)
SOP "Standard Operation Procedure" (procédures opératoires normalisées)

Bibliographie

- (1) Guide EU-GMP ANNEXE 1 : Fabrication de médicaments stériles (édition mars 2008)
- (1a) Nouvelle édition cosignée par l'EMA depuis le 31.05.2015 https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/gmp/2017_12_pc_annex1_consultation_document.pdf (dernière consultation le 7.5.2019)
- (2) COMMISSION EUROPÉENNE Direction de la santé et des consommateurs. (2011, 08). Extrait de l'annexe 11 des BPF de l'UE - Systèmes informatisés : http://academy.gmp-compliance.org/guidemgr/files/ANNEX11_01-2011_EN.PDF
- (3) Kuhn, M., & Moschberger, U. (12. 11 2013). Consulté le 15.05.2019 à partir de "Test d'étanchéité des filtres : analyse des sondes d'échantillonnage mobiles" <https://www.reinraum.de/news.html?id=2276>
- (4) PDA - Parenteral Drug Association, Inc. (2013, 09). Technical Report No. 3 - Validation of Dry Heat Processes Used for Depyrogenation and Sterilization. Bethesda, USA: Parenteral Drug Association, Inc. Retrieved from Guidance for Industry - Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing.
- (5) U.S. Food & Drug Administration (FDA). (2019, 05 14). (U. F. (FDA), Editor) Retrieved 05 15, 2019, from eCFR - Electronic Code of Federal Regulations - Title 21: https://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?SID=3ee286332416f26a91d9e6d786a604a&mc=true&tpl=/ecfrbrowse/Title21/21tab_02.tpl
- (6) ISO 11139:2018 Stérilisation des produits de santé – Vocabulaire des termes utilisés dans les normes de procédés de stérilisation et les équipements connexes
- (7) DIN EN ISO 14644-2:2016, Salles blanches et zones de salles blanches associées, Partie 2 : Surveillance pour le contrôle de la pureté de l'air en salle blanche sur la base de la concentration de particules.
- (8) DIN EN ISO 14644-3: 2006 Salles blanches et salles blanches associées, Partie 3 : Méthodes d'essai ; version allemande EN ISO 14644-3:2005
- (9) Kopf, Markus: „Contrôles d'étanchéité sur le système de filtration intégré selon la norme DIN EN ISO 14644-3: 2006. Contexte réglementaire, théorie et pratique de la métrologie. Dans la newsletter Reinraum Online, édition DE-08-2018 p. 7/86

Améliorez la fiabilité du process de production...

...grâce au comptage particulaire automatisé dans le tunnel.

Rendez votre production quotidienne encore plus fiable et simplifiez votre documentation en enregistrant vos résultats de mesure sur support électronique. Vous créez ainsi des résultats facilement reproductibles.

Vous trouverez plus d'informations sur notre système „Linear Twins“ sur notre site:

www.bausch-stroebel.com

A3P Congrès International
 Biarritz, France
 Stand R7



BAUSCH+STRÖBEL®

BAUSCH+STRÖBEL Maschinenfabrik Ilshofen GmbH+Co. KG
 Parkstraße 1 · 74532 Ilshofen · Allemagne

Hydrogen Peroxide Sterilization and Isolator Connections through a Magnetic Driven Door For Innovative Lay-outs in Aseptic Processes

By Dr. Piero LAMARTINO - PHARMACEUTICAL CONSULTANT
marco.bianchi@delama.it

Nowadays, the barrier technology with isolators is the popular solution in aseptic processing. In particular, the increase in use of isolators is driven by the need to reduce contamination risk when handling items which are to be processed in controlled environment.

At the same time, the diffusion of vaporized hydrogen peroxide, as a powerful decontaminant, has further promoted the use of isolators in designing a sterile line. De Lama, based on their long and consolidated experience in sterilization equipment adaptation to the different needs of aseptic processes, has conceived innovative plant configuration solutions by coupling various sterilizers with isolators, taking advantage of a magnetic-driven door.



Fig 1: De Lama DLVHP/ST Hydrogen Peroxide Sterilizer under deep vacuum

1. The use of isolators in aseptic processes

The expansion of the use of isolators is mainly due to their capability of containment and to their good flexibility in meeting the controlled environment requirements, which are present in aseptic process line.⁽¹⁾⁽²⁾

The use of isolators is encouraged by regulatory bodies: the revised version of GMP Annex 1 (still under discussion) reports an expanded paragraph about isolators (and RABS), highlighting the critical factors associated with this technology and providing the basic requirements to be met for their application in sterile processes.

Among others, specific requirement is reported about the determination of risk factors in developing a decontamination, a disinfection or a sterilization process, associated with the manufacturing operations and materials which would be present within the isolator.

The use of hydrogen peroxide in its vapour-phase status (VPH) as a disinfectant and decontaminant in isolator has become common practice. In fact, during the last 10-15 years, vapour-phase hydrogen peroxide (VPH) generators have been developed and integrated with isolators and material pass-boxes, as a consequence of the expansion of barrier technology.

Large production isolators now utilize integrated generators that work in concert with their air-handling systems to distribute and purge hydrogen peroxide, resulting in short, effective decontamination cycles.

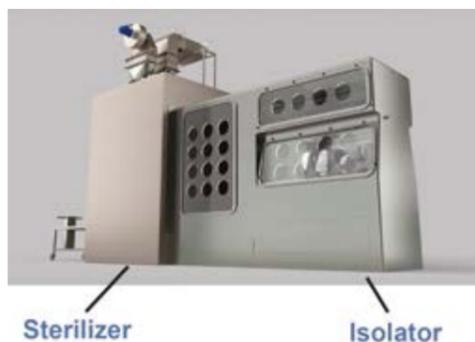


Fig 2: De Lama coupling to isolator through (Magnetodoor®) magnetic-driven door

By adopting this approach, hydrogen peroxide, in its vapour phase, would be recognized as a sterilizing agent, which could not only decontaminate the internal enclosure of the isolator but also sterilize the materials which would be enclosed.

Notwithstanding these evident advantages, regulatory authorities have not supported the use of VPHP sterilization process yet. Their concerns are mainly founded on the "fragility" of the process itself, taking into account the difficulty to achieve VPHP penetration in all parts of items to be sterilized and still the presence of high degree of risk in managing a VPHP sterilization procedure for critical items.

In the last few years, the limitations in using VPHP as a sterilizing agent have been overcome with the development of sterilizers where suitable operating conditions are applied for a batch sterilization process, at low temperature.

The basic VPHP sterilization cycle consists of three fundamental stages: vacuum generation, H₂O₂ injection and aeration. The whole process takes approximately 2 hours, including aeration time (removal of H₂O₂). After the aeration is complete, the sterilized items are removed.

2. Isolator and sterilizer connection: innovative plant configurations

Taking into account the different needs of aseptic processing flows, De Lama has developed innovative aseptic line configurations by coupling isolators with various sterilizers.

These innovative configurations include the use of a magnetic-driven door (MAGNETODOOR®) that is able to connect sterilizer and isolator through a system that is easily cleanable and ensures a reduced risk of contamination.



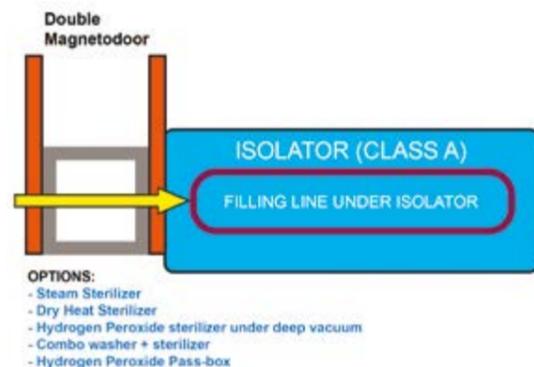
Fig 3: De Lama (Magnetodoor®) magnetic-driven door

These different configurations allow to design a sterilization process which can be applied to either heat-resistant or heat-sensitive products

and materials, before their introduction in an isolator, depending on the use of a standard steam sterilization, a dry heat sterilization or a low temperature VPHP sterilization process.

The three main innovative layouts, based on sterilizer/isolator connections through magnetic-driven doors, are the described here below, highlighting their advantages in the different aseptic processing requirements. Additional plant configurations can also be conceived, by combining more than one of these layouts.

Configuration (A) Connection of the sterilizer to the loading side of the isolator



This configuration includes a double magnetic-driven door, allowing to load the items into the sterilizer and to unload the sterilized items directly into the isolator, by the presence of a tight connection between the two pieces of equipment.

The peculiarity of this configuration is its flexibility, as it can easily be adapted to specific process needs. In fact, the sterilizer can be one of the following options: steam sterilizer, air/steam sterilizer, dry heat sterilizer, VPHP sterilizer or a piece of equipment that combines washer/steam sterilizer or washer/VPHP sterilizer.

According to the choice of the sterilizer, this configuration can be applied, for instance, to the following operations, which are requested for aseptic processing of various items:

- washing and steam sterilization of heat-resistant parts of the aseptic line, which are to be used in the isolator, where the filling process is carried out,
- de-pyrogenation of containers, which are to be used within the isolator,
- VPHP sterilization of heat-sensitive parts of the aseptic line, which are to be used for the filling process in the isolator.

It is, in particular, to be observed that the direct connection of a VPHP

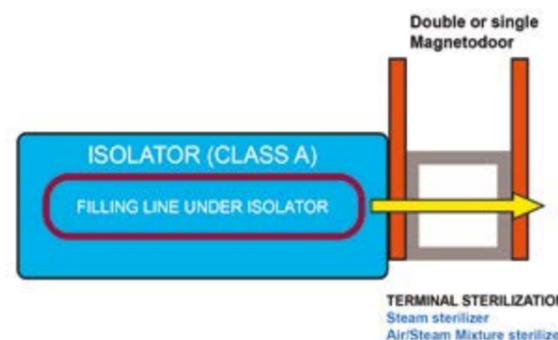
sterilizer with the isolator allows to apply a sterilization process to all items which can't be reliably decontaminated and sterilized within the isolator, due to the uncertain penetration of VPHP when used at atmospheric pressure.

Depending on the process flow, a pass-box can also be connected to the VPHP sterilizer through the double magnetic-driven door, to decontaminate any heat-sensitive items before loading it inside the isolator.

The evident advantages of this configuration are risk contamination reduction and improved process flow. In fact, the direct connection of the sterilizer (any type) to the isolator reduces the risk of contamination of all ancillary items after sterilization, which are to be loaded inside the isolator. At the same time, this solution would reduce the lead time for the preparation and transportation of ancillary items from sterilization point to inside the isolator.

The additional advantage is linked to the use of the magnetic-driven doors. If compared to the traditional doors, the following features are to be highlighted: space reduction, compatibility with hydrogen peroxide, reduction of mechanical replacement parts, improved cleaning due to the absence of hidden points, difficult to be reached.

Configuration (B) Connection of the sterilizer to the unloading side of the isolator



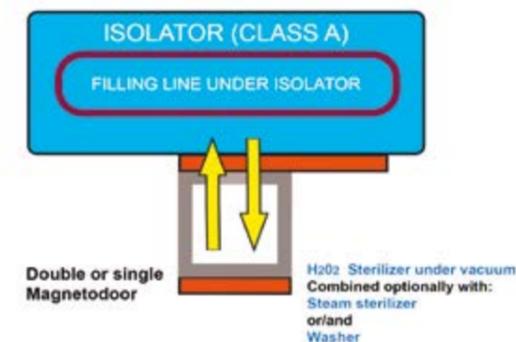
This configuration includes a double magnetic-driven door connecting the unloading side of the isolator with the sterilizer. This would allow to directly unload items from the isolator into a sterilizer, by the presence of a tight connection between the two pieces of equipment. Even in this case, a flexibility of application of this configuration is maintained, taking into account that the sterilizer can be a steam sterilizer, an air/steam sterilizer or a VPHP sterilizer.

As an example, when the isolator is connected to a VPHP sterilizer, this solution allows the terminal sterilization of sealed packages containing

products which are heat-resistant or heat-sensitive, after their aseptic processing inside the isolator.

The same advantages as described for Configuration (A) can be reported: reduced risk of contamination, saving of space, optimization of process flow.

Configuration (C) Connection of the sterilizer to the loading/unloading back-side of the isolator



This configuration includes a single or a double magnetic-driven door, connecting the sterilizer with an alternative loading/unloading side of the isolator.

This configuration has been conceived considering any need to move items from the isolator into a sterilizer and back into the isolator when the sterilization process is finished.

According to the aseptic process needs, the sterilizer can be, as in the previous configurations, a steam sterilizer, an air/steam sterilizer, a dry heat sterilizer, a VPHP sterilizer or a piece of equipment that combines washer/steam sterilizer or washer/VPHP sterilizer.

The particular application of this configuration is for moving ancillary items, which are used in processing (e.g. in a filling line installed inside the isolator) directly from the isolator chamber into a sterilizer, without the need of taking them out from the isolator in the clean-room. This direct connection allows to get back the items into the same isolator as soon as they have been sterilized.

The main advantage of this configuration stays in the reduced request of space in the clean-room, an optimization of process operations, always keeping low the risk of contamination, by using the direct connection between the sterilizer and the isolator through a magnetic-driven door.

3. Conclusive remarks

The use of isolators in aseptic process operations reduces the contamination risk and also increase the worker safety when highly potent drug products are handled. An expansion in using isolators is expected also due to the positive attitude of regulatory bodies on this technology.

Isolators show a good flexibility and can be quite easily installed in an aseptic facility, where they can be used for product transfer or for specific operations, mainly product aseptic filling and finishing.

However, the installation of isolators in a facility would require to consider their connection with the sterilization units which are used. In fact, taking into account the limitations in using isolators for sterilization through VPHP, there is very often the need to move items from isolators to sterilizers and back to isolators for ensuring the sterility compliance in an aseptic processing flow.

The direct connection between an isolator and a sterilizer represents a significant advantage as it allows to reduce the time for transfer operation, keeping the contamination risk at low level.

According to the aseptic process being operated, different connections between isolators and sterilizers can be designed and installed. In the above described layouts, the key element is the magnetic-driven door, which has been designed to be compatible with hydrogen peroxide (in case of a connection with a VPHP sterilizer), to have reduced mechanical replacement parts and absence of hidden points, ensuring full decontamination requirements.

These innovative plant configuration solutions are expected to be more and more adopted in designing an aseptic process facility, taking into account the evident positive impact in terms of better contamination control, reduced space required in the operating area and reduced operation time, with a consequent cost containment.

References

- (1) J. Markarian, Aseptic Processing Innovations on Display, Apr 17, 2019 <http://www.pharmtech.com/aseptic-processing-innovations-display>
- (2) F. DeSantis, L.Folks, Aseptic Formulation and Filling Using Isolator Technology, Pharmaceutical Technology 2003 http://files.pharmtech.com/alfresco_images/pharma/2014/08/22/24a81ec5-2a6a-4c9f-9895-284c0fc72f69/article-67145.pdf
- (3) Patent Pending

Fast X-Ray Tomography Techniques : ready for new Pharmaceutical Applications ?

By Estelle DARNON - TECHNIP & Frédéric ISNARD - CYXPLUS
 estelle.darnon@technipfmc.com / fisanard@cyxplus.fr



Pharmaceutical industry is willing to enhance product quality and manufacturing efficiency using modern technologies. Fast X-Ray Tomography Technique can be one of these, as it combines accuracy of detection and complex system reconstruction.

1. Introduction

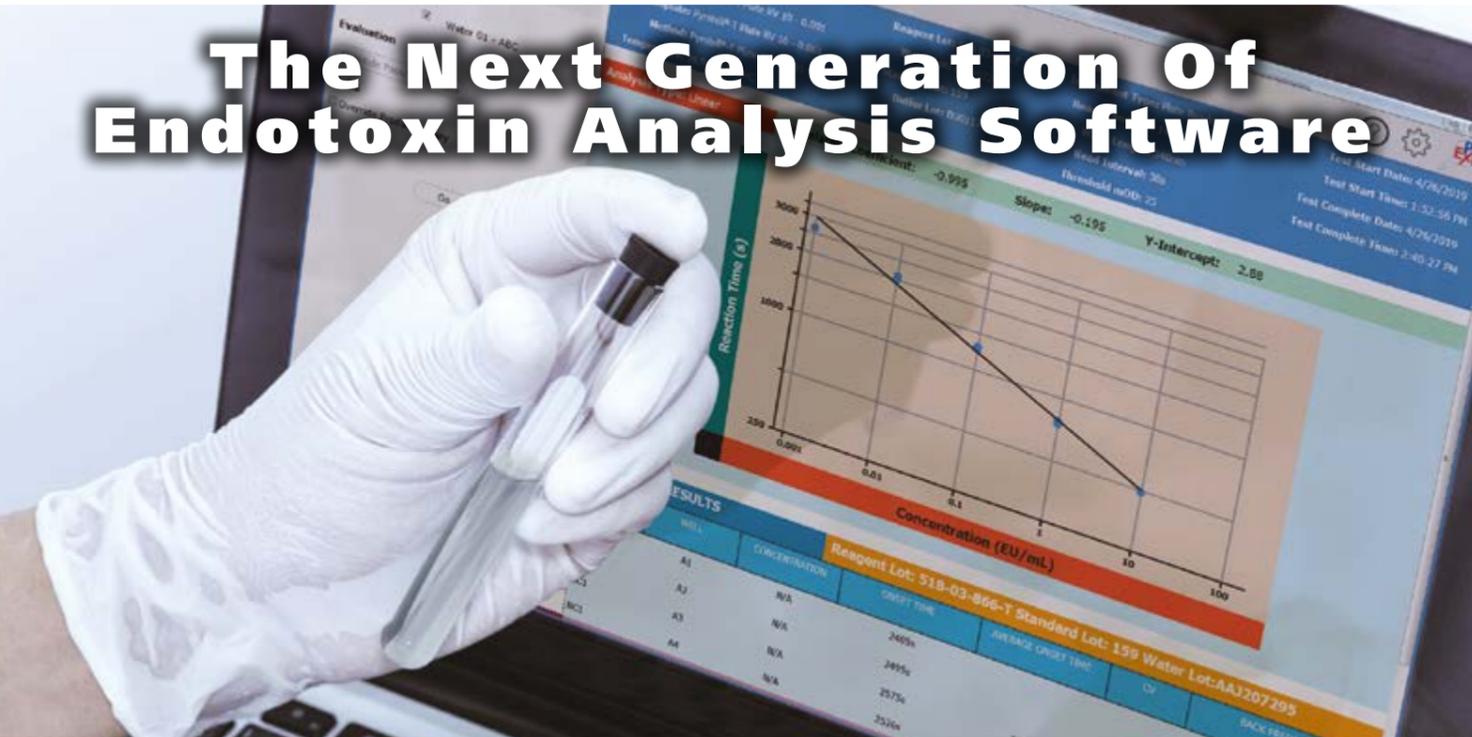
CyXplus, acknowledged to be a major player in the Non Destructive Technique industry, continuously works at supplying the most efficient inspection equipment and software to demanding manufacturing industries. Tire Industry, Aerospace, Automotive, Oil & Gas, are familiar with Non Destructive Techniques (NDT) implementation. More recently, Pharmaceutical Industry has also started to use NDT systems.

For the last decade, CyXplus has been constantly developing and improving 3D X-ray tomography techniques dedicated to various industrial applications, and especially by designing the CyXCT range of X-ray CT equipment and software.



Figure 1: Examples of vision inspection

The Next Generation Of Endotoxin Analysis Software



Easy to Use Pyros® eXpress

Endotoxin and Glucan Analysis Software for tube and plate readers.

 **Associates of Cape Cod Int'l., Inc.**
 Your Endotoxin & Glucan Experts
www.acciuk.co.uk • (+44) 151.547.7444

2. How Inspection Techniques have been transformed?

In the past, various vision solutions for the inline inspection of syringes have been implemented, checking the presence of the parts composing the device (piston, needle,) and liquid for pre-filled syringes for instance.



Figure 2: Diskus 2D X-ray inspection by CyXplus

As vision solutions give limited results, X-ray technic has been implemented.

X-Ray brings the advantage of providing internal information, whereas vision will often be limited by the primary packaging. It is a relevant mean of inspection for various medical devices.

Thus, InLine 2D X-ray equipment has been designed to perform inspection of injection or dispensing devices.

Yet, for some objects, the 2-dimensional approach of vision and X-ray methods cannot prevent for not seeing a defect under certain specific angles.

For example, for glass syringes, a torsion defect of the needle can be hidden if it is in the X-ray source/detector axis.

A crack can be found on a glass syringe or ampoule, but not detected when it is tangential, and parallel to the X-ray axis.



Figure 3: Example of defects on needles or ampoules highlighted by X-ray



Therefore in such cases, a 3-dimensional assessment of the object is necessary. A solution is to apply and transpose Computed Tomography techniques to this inspection case so as to give more information on the inspected object.

3. What is Tomography?

Computed Tomography imaging (X-ray CT) consists of directing X-rays onto an object from multiple orientations and measuring the decrease in intensity along a series of linear paths⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾. A specific algorithm – a reconstruction algorithm - is then used to reconstruct the distribution of X-ray attenuation in the volume being imaged, and to create a virtual 3D representation of the object.



Figure 4: Principle of Computed Tomography

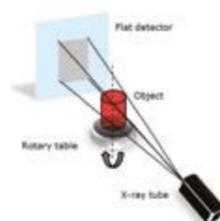


Figure 5: Principle of Computed Tomography

In the case of an inspection equipment, Computed Tomography requires to rotate the object or to have the X-ray source and the detector that turn around it.

This rotation is necessary to acquire hundreds of 2D radiographies, in order to create the 3D volume.

The given result is a detailed picture of the inspected object, so as to be able to detect any default with a high level of accuracy.

Examples of view are given on picture below.

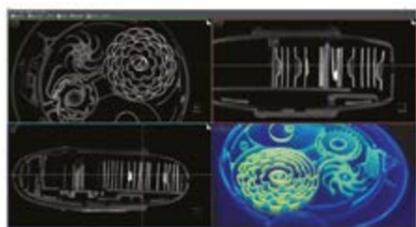


Figure 6: Medical device: CyXCT views under different angles

The implementation of Computed Tomography in a production line is thus to be considered, but remains technically complex due to the necessity of manipulating and rotating the object in a very short time, and, depending on the object to inspect, quite expensive.

Working within these constraints, CyXplus proposed to inspect a large number of units at the same time, instead of performing a tomography on a single object inline.

4. Current Application for Pharmaceutical Industry : syringe inspection

Regarding the inspection of syringes, CyXplus proposed to inspect a nest of syringes at once.

This approach led CyXplus to use the architecture of an existing model in its CyXCT computed tomography range of equipment, and to adapt the equipment to accept the repeatable insertion of a syringe nest for inspection.

The building blocks used to match the application were:

- CyXCT+160 X-ray/Computed tomography equipment, and its architecture,
- CyXray acquisition software,
- CyXCT tomography reconstruction software + dedicated module for control.

As a standard system, CyXCT+160 enables ultrafast reconstruction on small objects, as a result of the ultra-fast implementation on multiple GPU boards, and on-the-fly reconstruction module in CyXCT software.

Several adaptations were needed to fit with the application needs.



Figure 7: Loading syringe nest for CT inspection

Despite the fact it requires a manual loading, the application is in the production process, "at-line" instead of "in-line", where cycle time requirements are very demanding.

The inspection session is organized by batches of nests or tubs. Each batch is associated with a dedicated recipe (with its dedicated inspection parameters), and the machine inspects the tubs one after the other.

In this configuration, all the syringes present in a given tub are inspected at the same time.

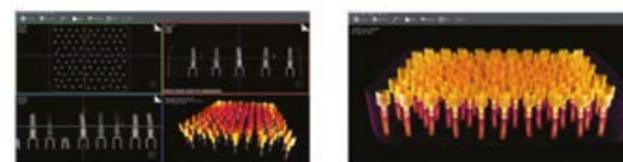


Figure 8: CT inspection of the syringes

Thanks to the database architecture, a production quality analysis can be done in real time. Automatic reports with statistical indicators can be generated to show a production problem.

Thanks to its ultrafast CT architecture, the CyXCT+160 is able to inspect an object of 100 cm³, with a 100µm resolution in less than 30 seconds.

In the present syringe inspection application, the CyXCT+160 system needs 80 seconds for the inspection of a nest, with 2000 controls performed and at a 100µm resolution.

Cycle time is one thing, but the accuracy of the inspection is essential. For the syringe inspection application, CyXplus has developed a dedicated defect detection module for CyXCT software. This detection module checks different type of default :

- Needle angle defect - number of defectives tests per tub.
- Cap deformation defect - number of defectives tests per tub.
- Distance needle/cap defect - number of defectives tests per tub.
- Cap insert defect - number of defectives tests per tub.
- Syringe presence defect - number of defectives tests per tub.
- Needle presence defect - number of defectives tests per tub.
- Closure presence defect - number of defectives tests per tub.

The batches, objects and detection information are consolidated into 3 databases to insure the conformity with the 21 CFR Part 11⁽⁴⁾:

- Database with control results.
- Database allowing to perform diagnostic.
- Database with alarms and events recording.



Figure 9: Control program interface

Thus, the reconstruction and signal processing algorithms enable to accurately detect, localize and quantify defects, in a cycle time compatible with value expected for a production line.

Inspection reports are saved in the database according to the 21CFR part 11 standard⁽⁴⁾, and also in pdf format. The production reports are edited with the localization of the defective syringes for each tub.

These results show that X-Ray CT is a very interesting technique for this application (syringe inspection), due to its performance.

5. Ready to go further ?

The application of X-Ray CT for syringe inspection gives us an insight of the potential other applications in the pharmaceutical Industry : this technology could be used to improve quality of detection, and also to get fully digital report.

Improve quality of detection

As X-Ray CT allows to detect, localize and quantify defects, in a cycle time compatible with value expected for a production line, it constitutes a step change in the assessment process of the quality of the products. This ability to detect and quantify defaults with high accuracy could be used either to inspect objects, or to help for root cause investigation in case of troubleshooting.

Evolution of EU GMP Annex 1⁽⁵⁾ should lead industrials to pay deep attention to default detection (paragraph 8.26) "All filled containers of parenteral products should be inspected individually for extraneous contamination or other defects (...) Different defect types should be categorized and batch performance analyzed." The accuracy of detection is also crucial "Where automated methods of inspection are used, the process should be validated to detect known defects with sensitivity equal to or better than manual inspection methods and the performance of the equipment checked prior to start up and at regular intervals".

Digitalization

X-ray CT is also definitively a complete field of the process that becomes **fully digitized** from image acquisition to results database, giving to a production line the possibility of having connected installations and a direct link between information and real time product quality control.

6. New Pharmaceutical Applications

The pharmaceutical industry is adopting emerging technologies. Modernize manufacturing, learn from others (like aerospace or electronic) are part of pharmaceutical industry strategy to go further in digital transformation and to improve product quality and manufacturing efficiency.

X-ray CT can hence be considered as a relevant option for the in-line non-destructive testing of medical devices, and an important milestone of an end to end INDUSTRY 4.0 manufacturing process.

Based on this, other applications can be derived with different configurations and implementation, in order to inspect other medical devices at the end of production line.



Figure 10: CyXCT equipment with robotized arm

For instance, instead of loading a nest or group of products, a robotized arm can be

programmed to automatically load and unload the devices to be inspected.

Complex assembly, in-line inspection of specific Drug Product, , Inspection of aseptic connectors and/or assembly could also be some new applications for X-Ray CT.

What's more, not only we may think of other inspection applications in the production area, but also a versatile equipment can be used for troubleshooting, or prototyping (R&D) or expertise. For example, reconstruction of the volume of a specific part of a device or object. The 3D volume can be explored and cross-section can be extracted from tomography. The reconstructed volume can also be imported into a third-party software for 3D expertise.

Conclusion

CyXplus X-Ray CT is a mature technique already used for pharmaceutical applications (syringe inspection). It can offer new opportunities for the Pharmaceutical Industry: opportunity to inspect complex assembly with high accuracy, opportunity to go further into digital transformation, part of Industry 4.0.

Keywords: Ultra-fast X-ray Computed Tomography, In-line inspection, Industry 4.0

Glossary

NDT : Non-destructive Testing
R&D : Research and Development
X-Ray CT : X-ray Computed Tomography
GMP : Good Manufacturing Practice

References

- (1) Industrial X-Ray Computed Tomography 2018 S Carmignato, W Dewulf, R Leach (Eds.)
- (2) Industrial application of computed tomography CIRP Annals Vol 63, Issue 2, 2014 pages 655-677 L.De Chiffre, S. Carmignato, J.-P. Kruth, R.Schmitt, A.Weckenmann
- (3) Digital Image Processing 3rd edition 2008 Rafael C. Gonzalez, Richard E. Woods
- (4) Food and Drug Administration - Code of Federal Regulation CFR, Title 21 Food and Drug, chapter I subchapter A part 11 Electronic records ; Electronic signatures
- (5) European Commission. "Annex 1 Consultation Document" https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/gmp/2017_12_pc_annex1_consultation_document.pdf



TERANGA
GROUPE

L'expertise analytique et technico réglementaire

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

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

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

Notre ambition : tendre vers l'excellence

Notre satisfaction : celle de nos clients

www.terangagroupe.com





À quel point faites-vous confiance à vos données ?

À leur fiabilité ? À leur sûreté ? À leur intégrité ? Les données sont à la base de toutes les prises de décision dans le laboratoire. Il est donc crucial de vous assurer qu'elles soient précises, fiables et complètes afin de prendre, en toute confiance, les bonnes décisions quant à la qualité des produits et au contrôle d'éventuelles contaminations. Une réponse incorrecte à des moments critiques de votre processus de

fabrication peut entraîner des retards de production et des coûts additionnels. Standardisez votre programme de tests microbiologiques pour le contrôle qualité grâce à notre gamme complète de produits et services pour le dosage des endotoxines: Endosafe®, pour les tests de détection microbienne rapide: Celsis®, et pour les tests d'identification microbienne: Accugenix®.