

La Vague

LE MAGAZINE DE LA PHARMA ET DES BIOTECHS

N° 82 | Juillet 2024
Trimestriel

Risk Management
for Avoidance of
Drug Shortages.

Key Outcomes of the
Survey on Local Isolates
in Growth Promotion
Tests and Relevant
Discussions.

How to design a
digital transformation
architecture at Life
Sciences organizations.

Les GMP 2022 & la
vapeur du procédé
de stérilisation. Bien
comprendre comment
épargner temps & argent.

Relocalisation des unités de production

Analyse de risques

Sommaire

N°82 // Juillet 2024

Édito L'important serait-il seulement de participer ?	3
Ils ont participé à ce numéro	4
Billet d'humeur	5
Actualités A3P Synthèse de l'événement A3P Cosmétique	6
Actualités A3P Programme du Congrès International A3P 2024	8
Réglementaire Ring	13
Analyse de risques Analyse de risque transport produit.	14
Risk Management Risk Management for Avoidance of Drug Shortages	21
Microbiology Major outcomes of the common A3P/ECA/PHSS/AFI/BPOG Survey on current industry practices for the inclusion of Local Isolates in the Growth Promotion Test (GPT) and on-going discussions on the relevance of that expectation	28
Digital How to design a digital transformation architecture at Life Sciences organizations	37
Production Antibiotic powders Maximum safety & efficiency during filling	40
Sterilisation Les GMP 2022 & la VAPEUR du procédé de stérilisation. Bien comprendre comment épargner temps & argent	42
Analyse de risques Optimisation de l'évaluation du risque chimique dans l'industrie pharmaceutique : le rôle des outils de modélisation de l'exposition aux agents chimiques dangereux	48

La Vague

Revue trimestrielle N° 82 - Juillet 2024
Numéro offert aux adhérents de l'Association (valeur 10€)

• Directrice de la Publication
Anne RIGOULOT

• Rédacteur en chef
Frédéric BAR

• Comité de lecture
Frédéric ESTASSY, Arnaud HUC, Hervé TASSERY, Lauriane ZUCHUAT

• Coordination, DA & conception
Sophie TORGUE
storgue@a3pservices.com

• Impression
VL développement
42000 Saint-Just-Saint-Rambert

• Editeur
A3P Association
30, rue Pré Gaudry - 69007 Lyon

• Dépôt légal à parution
N° d'ISSN : 1298-0471

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

Tirage : 2000 exemplaires
Imprimé sur du papier issu de forêts durables.



Edito

Nicolas BOURGEOIS- Membre du CA A3P

L'important serait-il seulement de participer ?



"Le plus important aux Jeux Olympiques n'est pas de gagner mais de participer, car l'important dans la vie ce n'est pas le triomphe mais le combat ; l'essentiel, ce n'est pas d'avoir vaincu mais de s'être bien battu."

Cette phrase du 24 juillet 1908 dans un discours prônant les valeurs de l'Olympisme est restée célèbre depuis plus d'un siècle. Qu'en est-il aujourd'hui ? Si les Jeux Olympiques (J.O.) restent un des quelques événements majeurs mondial, leurs valeurs depuis leur établissement en 1894 ont certainement évolué.

Il semble que dans notre société, la performance soit devenue une attente constante. N'avons-nous pas pour les J.O. de Paris 2024 une cible nationale pour le nombre de médaille ? La comparaison entre les J.O. et la performance industrielle peut être analysée à travers plusieurs aspects, tels que l'excellence, la compétition, l'innovation, et la collaboration.

Les athlètes olympiques s'efforcent d'atteindre l'excellence par l'entraînement rigoureux, la discipline, et la fixation d'objectifs élevés. Les records et les médailles sont des mesures de leur succès. Les entreprises visent l'excellence par l'optimisation des processus, l'amélioration continue, et l'innovation. Les indicateurs de performance clés et les benchmarks sont utilisés pour mesurer notre succès et orienter les stratégies.

L'innovation technologique joue un rôle crucial dans les performances des athlètes, les nouveaux matériaux, les équipements de pointe, les méthodes d'entraînement avancées, et les analyses biomécaniques. Le parallèle est similaire pour l'industrie. L'innovation technologique est essentielle pour améliorer les produits et procédés de fabrication, les entreprises investissent stratégiquement dans la R&D et l'outil industriel pour rester compétitives.

Bien que de nombreux sports soient individuels aux J.O., l'entourage des athlètes est crucial, les sports d'équipe ou en relais nécessitent une collaboration étroite. L'esprit d'équipe et la synergie sont cruciaux pour la réussite. Dans nos entreprises l'esprit d'équipe est une valeur identifiée comme essentielle, pour la collaboration entre les départements ou avec les divers partenaires. Le travail d'équipe induit une créativité, une motivation bien supérieure qui soutient la performance.

Au-delà de chacune des entreprises, l'association (A3P)

est un bel exemple de travaux collectifs, d'équipes pour interpréter, définir, aligner des principes qui apporteront à chacun et jusqu'au patient la Qualité et/ou une Productivité industrielle améliorée.

Rien n'existe sans talent. Les athlètes réalisent des préparations et entraînements de très haut niveau. Les entraîneurs et les équipes de soutien de plus en plus larges (psychologues, directeurs de la performance...) jouent un rôle clé dans le développement et la gestion des talents des athlètes, en maximisant leur potentiel qui était souvent fondé sur un don dès leur plus jeune âge. Encore une fois, le parallèle avec l'industrie existe. La gestion des talents pour attirer, développer et retenir les salariés talentueux est un avantage compétitif majeur. Dans notre industrie, les connaissances techniques et scientifiques, les programmes de formation, le mentorat et les opportunités de développement professionnel sont essentiels. Le management des équipes est assurément important, toutefois l'expertise, la connaissance fondamentale de la science, des techniques industrielles assureront un avantage compétitif clé pour maîtriser l'outil industriel et pour fournir la performance souhaitée.

Il existe de nombreux parallèles entre Jeux Olympiques et Industrie. Comme les athlètes qui doivent faire preuve de résilience pour surmonter les blessures, les échecs, les entreprises doivent être résilientes face aux perturbations du marché, aux crises économiques, et aux changements multiples. **L'agilité et la capacité à s'adapter rapidement sont des facteurs de survie et de succès.**

En conclusion, les Jeux Olympiques et la performance industrielle partagent de nombreuses similitudes en termes de quête d'excellence, de compétitivité, d'innovation, de collaboration, de gestion des talents, et de résilience. La plus grande majorité d'entre nous... et même plus ne participera aux Jeux Olympiques (snif...), profitons de cet événement exceptionnel en France cet été et retrouvons-nous en équipe et le plus souvent possible pour une quête de Qualité et de Performance au sein de l'association.

A très bientôt !

Les avantages de l'adhésion A3P

Inscrivez le site* de votre entreprise & faites bénéficier de toute la base documentaire, à vos collaborateurs !



Depuis votre espace personnalisé sur le site A3P, bénéficiez de tous les **contenus techniques, scientifiques** (supports de conférences et guides), accédez aux **annuaires adhérents et sociétés**, profitez de l'outil de **veille réglementaire RING**, participez à des **événements privilégiés**, utilisez l'**application mobile**, recevez tous les trimestres sur votre bureau la **version papier du magazine La Vague**, ... et surtout faites partie du **Réseau de l'Industrie du propre & stérile** !

<p>Tout le contenu des événements A3P conférences, ateliers, ...</p>	<p>Réglementaire veille, warning letter, ...</p>	<p>Tous les Guides Techniques & scientifiques</p>	<p>Annuaire des membres du réseau</p>
---------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------	----------------------------------------------

Toutes les infos sur www.a3p.org/adhesion/

*La cotisation Site fait référence à une adresse postale d'un laboratoire de production d'une société prestataire / fournisseur ou d'un siège social. Le montant est défini selon le nombre de salariés attachés au site. Cotisation valable 1 an de date à date et dans tous les pays où l'Association A3P est représentée.

Merci à nos Contributeurs

Ils ont participé à ce numéro

Isabelle HOENEN

LILLY FRANCE SAS



Rédactrice de "Major outcomes of the common A3P/ECA/PHSS/AFI/BPOG Survey on current industry practices for the inclusion of Local Isolates in the GPT & on-going discussions on the relevance of that expectation"

Stéphane PIERRE

CEHTRA



Rédacteurs de "Optimisation de l'évaluation du risque chimique dans l'industrie pharmaceutique : le rôle des outils de modélisation de l'exposition aux agents chimiques dangereux"

Responsable de l'équipe pharma et hygiène industriel chez CEHTRA, Stéphane est un expert toxicologue certifié (ERT) qui accompagne ses clients depuis plus de 10 ans sur les sujets toxicologique pour l'industrie pharmaceutique et d'évaluation des risques des substances chimiques pour tout type d'industrie. Stéphane est pharmacien et titulaire d'un PhD en Toxicologie.



Guillaume MOUSSETTE

CEHTRA

Responsable du secteur Hygiène Industriel chez CEHTRA, Guillaume est ingénieur QHSE de formation. Après plusieurs années passées dans le secteur de la pétrochimie, il conseille à présent tous types d'industries sur les questions liées, principalement, à l'exposition de l'homme et de l'environnement et de la réglementation REACH

Marie Reine BAR KRITTER

ROCKWELL AUTOMATION



Rédactrices de "How to design a digital transformation architecture at Life Sciences organizations"

Marie-Reine brings over 20 years of experience in Sales and Team management within Process-related industries, with a strong focus on Life Sciences. She joined Rockwell Automation in 2017 as an Account Manager for End User Life Sciences in France, contributing to the growth of Rockwell Automation's business in this industry. Since 2021, she has held the position of Strategic Account Manager for EPCs Life Sciences in EMEA. In her current role, she supports engineering companies in significant Life Sciences investments (both Greenfields and Brownfields) by leveraging Rockwell's capabilities to enable the Facility of the Future. Prior to her tenure at Rockwell, she held various sales roles in start-ups and EPC-type companies. Marie-Reine holds a Master's Degree in Chemical and Process Engineering from the European Engineer School in Chemistry, Polymers, and Material Science (ECPM) in Strasbourg, graduating in 2004.

Delphine Croidieu is a Sales Executive supporting Life Science Manufacturing companies in their Digital Transformation journey. She is based in France and has 15 years of experience in delivering cutting-edge software solutions to the Life Science industry, covering MES, Serialization, IoT, Augmented Reality, Analytics and Connectivity. Our data-driven approach and industry knowledge enable our team to identify key challenges faced by Manufacturers around Quality, Maintenance, Operations, Production Control, Inventory Management or Supply Chain, and focus on the use cases that will bring most value and help to maximize productivity, outperform quality standards and accelerate the speed to market.

Delphine CROIDIEU

ROCKWELL AUTOMATION



Éric CHANTEUR

INTERTEK FRANCE



Rédacteur de "Analyse de risque transport produit"

Éric fait partie des consultants, auditeurs et formateurs d'Intertek France, doté d'une forte expérience terrain dans l'industrie pharmaceutique, cosmétique et les dispositifs médicaux. Il accompagne les entreprises dans leurs projets de qualification-validation d'équipements ou de procédés, et soutient leur développement industriel par le conseil et la formation de leurs équipes.

Jean François DULIERE

ISPE

Jean François is a pharmacist with 20 years of experience in the pharmaceutical industry, focusing on quality control, production, and API from bacteria growth. He then spent over 20 years at Technip, designing facilities for OSD, sterile, biotech, vaccines, and advanced therapy medicines, ensuring GMP compliance. Active in ISPE, he has chaired various commenting groups and held leadership positions, including Chair of the France Affiliate and the EAC. He has been an ISPE member since 2002.

John GROSOPH

Pfizer

John leads the CMC function at Pfizer for the Internal Medicine and I&I franchises, with over 30 years in the pharmaceutical industry. His background includes regulatory, quality, and production roles, with expertise in quality and compliance systems and managing clinical trial submissions through post-approval changes. He focuses on integrating new technologies and approaches into the CMC regulatory approval process. John holds a BS in electrical engineering from Lafayette College and an MBA from Columbia University. He has been an ISPE member since 1995

Diane HUSTEAD

MS

Diane Hustead, MS, is Chair of the ISPE Drug Shortage Initiative Team and a seasoned regulatory affairs expert with a dedication to pharmaceutical manufacturing excellence. Over her 25-year career at Merck, she has gained expertise in US regulatory affairs, global labeling, global CMC, regulatory operations, and quality auditing. Currently, she leads regulatory affairs at Merck for US product shortages, import/export activities, and regulatory innovation, supporting supply recovery efforts and developing business continuity plans for large-scale disruptions. Diane has been an ISPE member since 2000.

Christine M. V. MOORE

PHD

Christine M. V. Moore, PhD, is a founding member of Organon, leading Global External Advocacy and Standards. She oversees GMP-related policy, analytical standards, and compendial affairs. Christine began her career as a process development engineer before moving to the US FDA, where she led offices for small molecule new drug review and manufacturing process assessment. Returning to the industry, she advanced regulatory policy and innovation at Merck and now at Organon. Christine is a global leader in scientific and regulatory approaches for pharmaceutical manufacturing technologies. She holds degrees in chemical engineering from Northwestern University and MIT and has been an ISPE member since 2016.

Christopher POTTER

PHD

Christopher Potter, PhD, retired in 2007 and now consults on CMC and serves as an ISPE Advisor. He previously managed pharmaceutical and analytical development at Beecham Research Laboratories and Sterling-Winthrop, and held key roles at ICI Pharmaceuticals (now AstraZeneca). From 1996 to 2007, he was active in EFPIA, leading ICH Q6A and Q4B topics. He holds a chemistry degree from the University of Exeter and a PhD in organic chemistry from Imperial College, London. An ISPE member since 2007, he has contributed to many of its programs.



Markus HEINZ

SYNTEGON TECHNOLOGY

Rédacteur "Antibiotic powders Maximum safety & efficiency during filling"

Expertise in process engineering, bulk and ready-to-use handling, filling and closing technologies for liquid and powder medications, aseptic and high-potent Isolator applications as well as topics related to advanced aseptic processing, frequent speaker on international pharma symposia, bachelor's degree in industrial and mechanical engineering as well as master's degree in international management.

Dominique WEILL

DOWELI EUURL



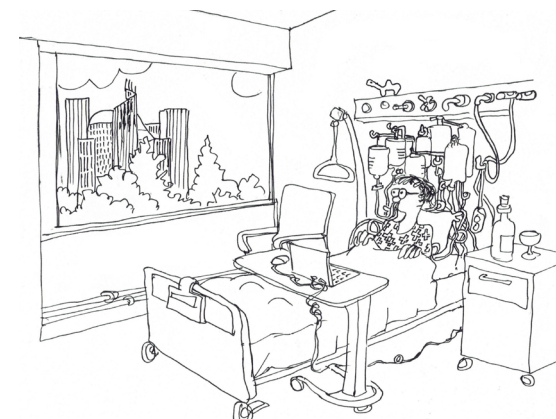
Rédacteur de "Les GMP 2022 et la VAPEUR du procédé de stérilisation. Bien comprendre comment épargner temps et argent"

Consultant Expert DoWeli EUURL en procédés pharmaceutiques propres et stériles. Ancien membre actif CEN/ISO. Membre A3P du GIC GMP 2022.

Membre actif du groupe de travail WG3 (15 ans) sur l'EN 285 et validateur de la traduction pour la France

Billet d'Humeur

Anne HAYS - Membre du CA A3P



Le 14 mai 2024, jour où Sophie Torgue, Responsable Communication & Marketing de l'Association A3P m'a demandé d'écrire un "Billet d'humeur", j'étais hospitalisée au 7^{ème} étage de l'hôpital Foch à Suresnes, sous oxygène, suite à une pneumopathie hypoxémiant. Inutile de vous dire de quel œil, humeur vitrée, j'ai pu accueillir ce message. C'était vraiment la dernière des choses à laquelle j'aurais pensé devoir m'atteler à ce moment précis, et peu s'en fût que je déclare forfait par retour de mail. De ce fait, après réflexion, l'idée m'est venue de laisser la demande cheminer...

Ma chambre disposait d'une vue enchanteuse sur Paris, l'air était printanier, le ciel ensoleillé et exceptionnellement, je disposais de temps libre. En revanche, mon autonomie était quelque peu restreinte, pour ne pas dire que je me retrouvais sans liberté aucune, étant fixée au mur par mon alimentation en oxygène. J'avais néanmoins négocié et obtenu un raccord de 5 mètres de tubulures pour disposer d'un peu de latitude de déplacement autour de mon lit, un minimum pour pouvoir accéder à ma fenêtre. Bref je n'avais, en fait, aucune légitimité pour refuser cet exercice. C'est alors que j'ai commencé à réfléchir au contenu de ce billet d'humeur. Je disposais d'une vingtaine de jours pour mettre sur le papier ce que je souhaitais partager avec vous, lecteurs A3Pistes de La Vague. Mais en fait, que pouvais-je partager ? Vous comprendrez, ou peut-être pas du tout d'ailleurs, que je n'étais absolument pas inspirée par des sujets scientifiques, techniques ou réglementaires.

Que me restait-il?

Dissérer, sous l'angle d'une patiente hospitalisée, sur la qualité des produits pharmaceutiques fabriqués par mes confrères, des thématiques telles que la stérilité de la poche de sérum physiologique dans laquelle m'étaient injectés les antidouleurs, les antibiotiques et les anticoagulants, la qualité de l'oxygène, la fiabilité du débitmètre et de l'oxymètre ou encore l'absence d'interaction contenant-contenu des produits administrés avec les tubulures et autres contenants. J'en avais vite fait le tour, ne disposant d'aucun moyen de contrôle. Et puis, finalement, j'étais sûre de mon fait, notre industrie est une industrie de qualité, qui a une fabuleuse mission de santé publique. J'ai pu en attester en ces moments difficiles, car j'en ai pleinement bénéficié.

Alors, depuis ma chambre d'hôpital, la fenêtre grande ouverte sur Paris, bercée par le barbotage de l'oxygène dans son flacon d'aquapack, qui m'évoquait les agréables moments de bien-être ressentis dans les bains à remous d'un spa, j'ai écouté, j'ai regardé, j'ai senti et ressenti. Quoi me demanderez-vous ? TOUT. Tout d'abord les sons de Paris, de jour comme de nuit.

Cette ville fourmille à toute heure. C'est incroyable. Au soleil levant, elle étincelle de vie et d'énergie. Sous la lumière du matin, la verdure printanière de mai luit et scintille, dégagant un sentiment de quiétude bienfaisant. C'est alors que le jour éclate. La ville se réveille peu à peu, la circulation reprend,

les rires et les cris des enfants se rendant à l'école égayent l'atmosphère et ponctuent tous les moments de la journée au fil des récréations et des sorties d'école. L'entropie, assortie d'un vacarme parfois assourdissant, va croissante pour retomber vers la fin de l'après-midi et se maintenir, tout au long de la nuit, à un certain niveau sonore que l'on ne saurait qualifier, ponctué par les sirènes des ambulances, de la polices, les cris et chants de quelques fêtards. La ville vit à toute heure de façons différentes.

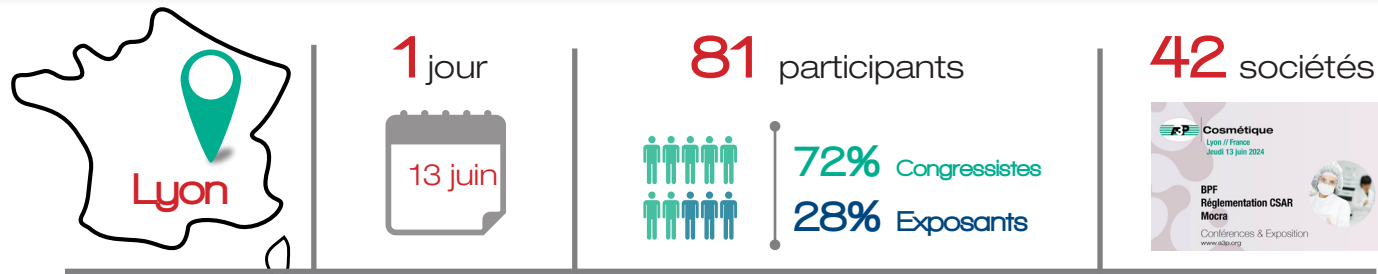
Et la nature ! Quelle richesse, surtout au printemps, à son éveil. Trop rares sont les moments, où l'on prend le temps de s'arrêter pour observer, sentir et écouter. J'en ai eu tout le loisir durant ces dix jours et les bienfaits se sont révélés tels, que depuis, je poursuis cette pratique presque quotidiennement. Cela commence dès 5 heures le matin, avec le sifflement guilleret du merle, qui partage sa joie à l'aube de ce nouveau jour. Il est le premier, mais très vite rejoint par ses pairs, c'est un concert de pépiements qui accompagne le lever du jour tandis que l'air est rempli de senteurs printanières, acacia, tilleul, chèvrefeuille, jasmin. Le ciel s'éclaircit alors peu à peu, une lueur qui, selon les jours, couvre tout ou partie de la gamme chromatique, vous entraînant inconsciemment dans des dispositions maussades, enjouées, gaies, chagrines... Dans la solitude d'une chambre d'hôpital, fenêtre ouverte sur le monde extérieur, tous ces sons, échos et senteurs diverses, permettent à l'esprit de vagabonder librement, de remonter le fil du temps et d'y associer des moments de vie que l'on avait oubliés ou négligés. C'est à la fois long et très court une vie. Que de moments resurgissent alors sans aucune rationalité. C'est extraordinaire.

Puis arrive le soir, annoncé par les cris des martinets et des hirondelles qui sillonnent le ciel d'arabesques vertigineuses, dans la fraîcheur de fin de journée printanière. Une journée vient de s'écouler.

Voilà. J'ai ainsi passé dix jours à l'hôpital. C'était la première fois que je me trouvais dans cette situation, sans autre choix que d'apprendre à patienter, et j'ai beaucoup appris. Nous avons tous des vies trépidantes et nous prenons que trop rarement le temps de nous arrêter, ne serait-ce que quelques instants pour méditer et écouter. Alors que je m'apprêtais à clôturer ce billet, coïncidence, une phrase a retenu mon attention, au hasard de mes lectures :

« Il y a toujours des fleurs pour ceux qui veulent les voir », Henri Matisse.

Elle dit tout... ou presque !



L'évolution des référentiels étrangers, de type BPF, pour les fabricants de produits cosmétiques exportateurs amène une large réflexion sur les pratiques en place et l'organisation des flux de production. Ces évolutions touchent non seulement les fabricants mais aussi leurs sous-traitants, pour les produits destinés à certains marchés étrangers, notamment la Chine et les États-Unis. Plusieurs industriels, tant fabricants directs que sous-traitants, proposent cette année de partager leurs expériences, en illustrant par des cas concrets les évolutions de leurs pratiques. Un décryptage de ces "nouveaux" textes BPF, montre une convergence sensible des exigences avec les référentiels pharmaceutiques, notamment pour les flux et la protection des opérations.

Plusieurs expériences récentes de création de site cosmétique et des retours d'état des lieux des pratiques actuelles vs les nouvelles exigences, viendront illustrer le nouveau "lay-out" des locaux de production, avec un focus particulier sur certains points d'attention, liés à ces nouvelles exigences BPF.

Accès aux présentations www.a3p.org/supports-conferences-ateliers/

Les BPF dans les réglementations CSAR et MoCRA : mise en contexte et point à date

par [Marie MAGNAN, COSMED](#)

CSAR : Cosmetic Supervision and Administration Regulation et MoCRA : Modernization of Cosmetics Regulation Act.

Le CSAR est entrée en vigueur le 1^{er} janvier 2021 et constitue la réglementation de base pour les produits cosmétiques en Chine, remplaçant le Cosmetic Hygiene Supervision Regulation de 1989. Beaucoup de textes d'application sur les inspections, les responsabilités, qui reflètent une application complexe de la réglementation chinoise. Une présentation des retours d'inspections inopinées en Chine en 2022 indique des non conformités principalement déjà appliquées en France. Les inspections hors territoire chinois ont commencé mais aucun défaut majeur n'a été relevé à ce jour en France.

L'intérêt de l'application de l'ISO 22716 est défendu par COSMED

Question : Inspections réalisées par la DGCCRF depuis janvier 2024, jusqu'à fin 2024 : certificat délivré par l'ANSM, ensuite DGCCRF. Projet en cours de discussion avec certification BPF recommandées pour les fabricants et travail avec les organismes notifiés pour référencement.

Le TOP 5 des écarts entre les exigences des BPF Cosmétiques ISO 22716 et celles du référentiel chinois (CSAR)

par [Hervé TASSERY, 5M PARTNER](#)

A ce jour il n'y a eu qu'une seule inspection par les autorités chinoises en France. Y-a-t-il vraiment des différences entre les exigences de l'ISO 22716 et celles du CSAR ? Seront-ils prêts à accepter des "solutions équivalentes" ou exigeront-ils la mise en œuvre du CSAR, tel que décrit ? Ce retour d'expérience concerne environ 10 sites cosmétiques Français.

TOP 5 Ecarts : système qualité, les locaux, le système documentaire, le personnel et les pratiques. Beaucoup des exigences du CSAR sont équivalentes sur de nombreux points à celles de l'ISO 22716, et n'oublions pas que c'est le référentiel applicable en France. Certains points du CSAR vont être difficiles à mettre en œuvre et tout dépendra de l'interprétation qu'en feront les futurs inspecteurs Chinois.

L'usine cosmétique d'aujourd'hui et celle de demain pour satisfaire les nouvelles réglementations, exemple du CSAR

par [Didier KUDLA, CLARINS & Béatrice BOSCAMERIC, LAPORTE EURO](#)

Bien définir les typologies de produit cosmétique pour un zoning spécifique de production est un pré-requis.

Plutôt 3 zones à créer : générale, quasi propre et propre avec requis en termes de surveillance de la contamination non viable et viable. L'objectif étant des productions conformes CSAR pour catégorie produits soins yeux, enfants, dentifrices MAIS aussi conforme à l'ISO cosmétique 22716. Un SWOT présente l'application des exigences CSAR pour une future industrie de fabrication cosmétique. La mise en application de l'annexe 2 (3 types des zones, surveillances particules & germes en suspension dans l'air, ΔP) a été réalisée à l'aide d'un film d'un bâtiment 100% compliant.

Enjeux : limiter les coûts Capex & Opex / réduire l'impact sur l'environnement

Retour d'expérience sur le zoning des activités de production, comment atteindre les objectifs de la réglementation CSAR avec des usines déjà existantes

par [Jean-Pierre Guidot, L'OREAL & Didier KUDLA, CLARINS](#)

Présentation d'un retour d'expérience L'Oréal sur les particularités des usines en Chine et le zoning associé : spécificités des CGMP CSAR par rapport à l'ISO 22716 pour le zoning et des "must-have".

Pré-requis : Appliquer les BPF ISO 22716 et faire rentrer les informations du CSAR dans ce référentiel ISO.

L'adaptation des BPF cosmétiques, en regard des exigences du CSAR

par [Karine ATLAN & Andrea WERKEYN, CHA LING – SEPHORA COLLECTION](#)

Principaux points par rapport au retour d'expérience du site chinois de fabrication des produits cosmétiques chinois vendus par la marque SEPHORA.

Le contrôle à réception des AC/MP, utilisation de MP non étendue, laboratoire microbiologie interne et double libération des produits finis et du vrac. Présence d'un QSRP (Quality & Safety Responsible Person) site et un QSRP "Marque" qui réalisent cette double libération.

Un accompagnement est nécessaire car la réglementation semble floue et complexe. Orientation vers la nouvelle réglementation FSA pour les exigences CSAR.

La nouvelle réglementation américaine : 6 mois après son entrée en vigueur, quels impacts pour vos produits cosmétiques ?

par [Marc-André VERNHET, ECOMUNDO](#)

MoCRA a été promulguée le 29 décembre 2022 par la FDA dans le cadre de la loi de consolidation de 2023. Elle introduit de nouvelles normes pour l'enregistrement des entreprises cosmétiques, la liste des produits, la personne responsable, la conformité de la formule et de l'étiquetage, les nouvelles exigences en matière d'étiquetage, la sécurité des produits cosmétiques, les événements indésirables, l'enregistrement de l'installation, le Listing produit et les Bonnes Pratiques de Fabrication.

La FDA n'appliquera pas ces exigences avant le 1^{er} juillet 2024. Les nouvelles installations disposent de 60 jours pour s'enregistrer après la fabrication initiale du produit. Quelle est la reconnaissance de l'ISO 22716 ? Les exigences en matière d'étiquetage entrent en vigueur (RP adress) fin 2024. La publication finale des BPF par la FDA est prévue fin 2025.

Référentiels internationaux : Nouveaux impacts sur la sous- traitance cosmétique ?

par [Claire CHAUVIRE, MF PRODUCTIONS](#)

Les spécificités de la sous-traitance telles que les nombreuses références, l'occurrence irrégulière et la diversité des clients complexifient l'application de ces référentiels MoCRA et CSAR sur les sites sous-traitants.

Ces nouvelles réglementations engendrent des interprétations différentes, des moyens de suivi des sous-traitants variés et des exigences divergentes. Les principaux enjeux des sous-traitants sont la conformité aux différents référentiels et la satisfaction des exigences clients en maintenant l'homogénéité et fluidité des processus en place.



Si vous souhaitez proposer votre candidature pour intégrer le GIC A3P Cosmétique

SCAN ME



Congrès International A3P



22 Conférences

📌 **Conférence d'introduction - Intégration des enjeux environnementaux dans l'industrie pharmaceutique**
Julien TRIQUET, CSL BEHRING & Samah RINGA, VEOLIA & Christophe HAENTZLER, GSK & Lucile LIEGARD, RECIPHARM

Introduction à la session "Digitalisation" par Jean-Louis JOUVE, COETIC

📌 **"Factory of the Future" : de la stratégie à l'implémentation**
Pierre DORIGNAUX, TAKEDA

📌 **La transformation digitale, moteur de la simplification au laboratoire de contrôle**
Olivier ANTOINE & Helene LAGNEAUX, SANOFI EVF

📌 **La transformation digitale au service de la maîtrise des processus. Retour d'Expérience**
Vincent BIGEARD & Xavier NOLLEVEAUX, VIRBAC

📌 **Digitalisation modélisation des flux aérauliques en phases études et retour d'expérience**
Rodolphe HENRIETTE, NOVO NORDISK

📌 **Comment concevoir des plans d'expériences à plusieurs étapes et intégrant plusieurs sources de connaissances pour accélérer le développement des bio-procédés ?**
Julien DE CROM & Thomas CORNET, DNALYTICS

Introduction à la session "Maîtrise du risque patient ICH Q9(R1)" par Jean-Charles ROUSSET, FAMAR & Christophe MEUNIER, AKTEHOM

📌 **Point sur la mise en application de la révision ICH Q9(R1)**
Jean-François DULIERE, ISPE

📌 **Retour sur l'enquête "Expérience ICH Q9(R1)" : où en est-on ?**
Jean-Charles ROUSSET, FAMAR & Christophe MEUNIER, AKTEHOM

📌 **Challenges et bénéfices des approches basées sur les risques pour standardiser et simplifier**
Cécile FEUILLET, SANOFI

📌 **Comment adapter la maîtrise du risque à son environnement technique et humain ? Un travail spécifique doit notamment être mené afin de gérer et maîtriser la subjectivité**
Sonia LASSURE, SERVIER & Camille LANDRIEU, AKTEHOM

Introduction à la session "EU Annexe 1" par Julien TRIQUET, CSL BEHRING

📌 **EU Annexe 1 dans l'environnement réglementaire: positionnement et perspectives**
Membres du GIC A3P Annexe 1

📌 **Annexe 1 GMP Eu : Réflexions et outils pour mettre en œuvre une stratégie APS**
Membres du GIC A3P Annexe 1

📌 **Actualités concernant l'Annexe 1 et lecture par l'ANSM des sujets du Congrès A3P**
Lu-Jie FERRE, ANSM

📌 **Annex1 GMP Eu & Stérilisation (vapeur, VHP decontamination)**
Membres du GIC A3P Annexe 1

📌 **Quels sont les challenges de l'industrie face aux nouvelles exigences de l'Annexe 1 concernant le procédé lyophilisation ?**
Membres du GIC A3P Lyophilisation

📌 **Monitoring particulière en continu selon l'Annexe 1. Repenser et consolider les fondamentaux de la conception à l'exploitation**
Membres du GIC A3P Annexe 1

Congrès International A3P



19 Ateliers

🗨️ #1 Mettre en œuvre une stratégie APS : Focus pour la Stratégie interventions & qualification opérateurs (Annex 1)

🗨️ #2 Implementing an APS strategy: Focus on the Campaign & Shut-down Strategy (Annex 1) 🇬🇧

🗨️ #3 Quelles réponses opérationnelles aux exigences de l'annex1 pour le procédé de lyophilisation ?

🗨️ #4 Hot topics in Sterility Assurance & Contamination Control 🇬🇧

🗨️ #5 Comment développer et optimiser les procédés de nettoyage en place (NEP – CIP) et en machine à laver tout en prenant en considération les enjeux économiques et environnementaux et en garantissant la qualité du nettoyage

🗨️ #6 Décontamination des technologies barrières (nettoyage et bio-décontamination. Comment répondre aux exigences de l'Annexe 1 sur ce thème et sur les points associés ? Focus sur les Chapitres 4,5, 8 et 9 autour de ce thème

🗨️ #7 Le biofilm bête noire de l'eau à usage pharmaceutique: conception, préventif et curatif des systèmes de production et distribution d'eau pharmaceutique pour éviter les biofilms

🗨️ #8 Transformation maîtrisée : les clés pour surmonter les résistances et guider l'innovation dans vos projets professionnels

🗨️ #9 Pas de problème = pas d'amélioration. Les outils Lean, l'état d'esprit LEAN et des solutions concrètes pour augmenter les performances

🗨️ #10 Maîtriser l'intégrité des données en boostant la formation des équipes et en optimisant la stratégie de gestion des risques sur les données et les systèmes informatisés

🗨️ #11 Optimiser la stratégie digitale de nos sites (bio)pharmaceutiques grâce au "BioPhorum Digital Plant Maturity Model". Cas pratique "optimize the Digital Strategy of our (bio)pharmaceutical sites with the BioPhorum Digital Plant Maturity Model: Practical Case Study"

🗨️ #12 Du risque analytique au risque patient

🗨️ #13 ICH Q9 R1 Quality Risk Management. Points identified as needing improvement EWG ICH Q9 🇬🇧

🗨️ #14 Investigations des non conformités microbiologiques avérées ou supposées en production pharmaceutique

🗨️ #15 Sustainability 🇬🇧

🗨️ #16 Atelier étudiant / Une journée d'immersion dans l'industrie pharmaceutique : l'environnement et les ZAC, l'eau PPI et la filtration, la production et la mise sous forme pharmaceutique, le contrôle et la qualité et le réglementaire

🗨️ #17 L'HVAC en zones à atmosphère contrôlée (ZAC)

🗨️ #18 Rétro QbD et CPV : comment maîtriser vos anciens produits ?

🗨️ #19 Development of an Integrated Container Closure Integrity Control Strategy 🇬🇧

Congrès International A3P 2024



Congrès international

A3P HUMAN
Mercredi 9 octobre 2024 / 7:30
Casino municipal BIARRITZ



**Urgence et Humanité
TULIPE : le Don de Médicaments
au cœur des Crises Humanitaires**



Exposition

ABC TRANSFER / ADVANCED INSTRUMENTS / AEROMETRIK / AKTEHOM / ALBADHES / AMSONIC – HAMO / ASEPTIC TECHNOLOGIES / ASSOCIATES OF CAPE COD / ATRYON / AVN / BATIMPRO CHARRIER / BD / BECKMAN COULTER FRANCE / BIOMERIEUX / BIOPHARMA TECHNOLOGIES FRANCE / BWT / CARSO LSEHL / CATALENT / CCIT / CHARGEPOINT TECHNOLOGY / CHARLES RIVER / CHRISTEYNS / CONFORMAT / CONTEC / COPHACLEAN / CYTIVA / DEVEA / ECOLAB / ELIS CLEANROOM / ELLAB FRANCE / ENDRESS+HAUSER / EREA PHARMA / EUROFINS BIOPHARMA SERVICES / GASPOROX / GETINGE FRANCE / GIVE & TECH / GOMETROLOGIE / GROUPE ICARE / HEX + SAFYR / HOF SONDERANLAGENBAU / HONEYWELL – HPS / ILC DOVER / IMA FRANCE / INITIAL / INTERSCIENCE / INTERTEK FRANCE / IWT BY TECNIPLAST / JBT BOURSIER / JCE BIOTECHNOLOGY / KÖRBER PHARMA / LABORATOIRE HUCKERT'S INTERNATIONAL / LAPORTE EURO / LONZA COLOGNE / LSB – LA SALLE BLANCHE / LUCISBIO / MARCHESINI GROUP / MERCK / MESALAB / MGA TECHNOLOGIES / NEOCERAM / NOVATEK INTERNATIONAL / OPTIMA PHARMA / OXY'PHARM – SANIVAP / PARKER HANNIFIN / PARTICLE MEASURING SYSTEMS / PEMFLOW – TECHNOFILTRIS / PFEIFFER VACUUM / PHARMAPLAN / PHARMASEP / PHARMTEC / PIERCAN / PMT FRANCE / PQE GROUP / PROSYS GROUP / RAUMEDIC / REALCO / ROMACO FRANCE / ROMMELAG / RT2i / SALAMANDERU / SCHOTT PHARMA / SCHREINER MEDIPHARM / SCHÜLKE FRANCE / SGD PHARMA / SGS HEALTH SCIENCE / SHERPAPHARMA / SIDJI / SKAN / SOFAST / SOLIDFOG TECHNOLOGIES / SPC GROUP / STÄUBLI / STAXS / STERILINE / STERIS / SWAN / SYMBIOSE ENVIRONNEMENT / SYNEXIN / SYNTEGON TECHNOLOGY / TECHNIP ENERGIES / TECHNOCHIM / TEG / TELSTAR / TEMPRIS / TERANGA GROUPE / TERUMO PHARMACEUTICALS / THERAXEL / VALTRIA / VEOLIA WATER TECHNOLOGIES / WARANET SOLUTIONS / WILCO / BAUSCH+STRÖBEL / ...

Programme complet & inscription
www.a3p.org



A3P Services - Sous réserve de modifications

Vos prochains rendez-vous



Network | Event | Actuality
Clean & Sterile Industry

**FORUM
A3P ALGÉRIE**
Conférences, Exposition, Ateliers
Constantine, Algérie 🇩🇿
17 septembre

**CONGRES
A3P TUNISIE**
Conférences, Exposition
Sousse, Tunisie 🇹🇺
19 & 20 septembre

**A3P SUISSE
MÉTHODES ANALYTIQUES**
Conférences, Table ronde, Exposition
Lausanne, Suisse 🇨🇭
24 septembre

**CONGRÈS INTERNATIONAL A3P
EU GMP ANNEX 1 / MAITRISE DU RISQUE PATIENT / DIGITALISATION**
Conférences, Ateliers, Exposition
Biarritz, France 🇫🇷
8, 9 & 10 octobre

**A3P AFRIQUE DU SUD
MÉTHODES ANALYTIQUES**
Conférences, Ateliers, Exposition
Cape Town, Afrique du Sud 🇿🇦
8, 9 & 10 octobre

**FORUM
A3P MIDDLE EAST**
Conférences, Exposition
Émirats arabes unis 🇦🇪
6 novembre

**A3P ESPAGNE
ANNEX 1**
Conférences, Exposition
Barcelone, Espagne 🇪🇸
14 novembre

**A3P
MÉTHODES ANALYTIQUES**
Webinar
Online, Zoom 🇫🇷
15 novembre

**A3P
INSPECTION VISUELLE**
Conférences, Table ronde, Sessions partenaires, Exposition
Lyon, France 🇫🇷
19 & 20 novembre

**A3P
PROCÉDÉS DE BIOTHÉRAPIE**
Conférences, Exposition
Lyon, France 🇫🇷
21 novembre

**A3P ITALIE
CLEANING & DISINFECTION**
Conférences, Ateliers partenaires, Exposition
Milan, Italie 🇮🇹
26 novembre

**A3P MAROC
FORUM**
Conférences, Exposition
Casablanca, Maroc 🇲🇦
5 décembre

**A3P BELGIQUE
PRODUITS COMBINÉS / MEDICAL DEVICES**
Conférences, Exposition
Belgique 🇧🇪
5 décembre

**A3P
MÉTHODES ANALYTIQUES**
Webinar
Online, Zoom 🇫🇷
13 décembre



PROGRAMMES
& INSCRIPTION
www.a3p.org

Rejoignez la communauté A3P [LinkedIn](#)



BWT
Pharma & Biotech

**ENERGY
EFFICIENT
WATER**

Innover pour réduire et optimiser.

Engagé pour la qualité, la sécurité et l'environnement, BWT offre des solutions innovantes de traitement des eaux à usages pharmaceutiques et biotechnologiques. Grâce à nos technologies de pointe, **réduisez votre consommation d'eau et l'empreinte carbone de vos installations** tout en optimisant votre production. Optez pour une fabrication plus durable d'EPU, d'EPPI et de vapeur pure avec BWT, où notre expertise en efficacité environnementale est reconnue et valorisée.



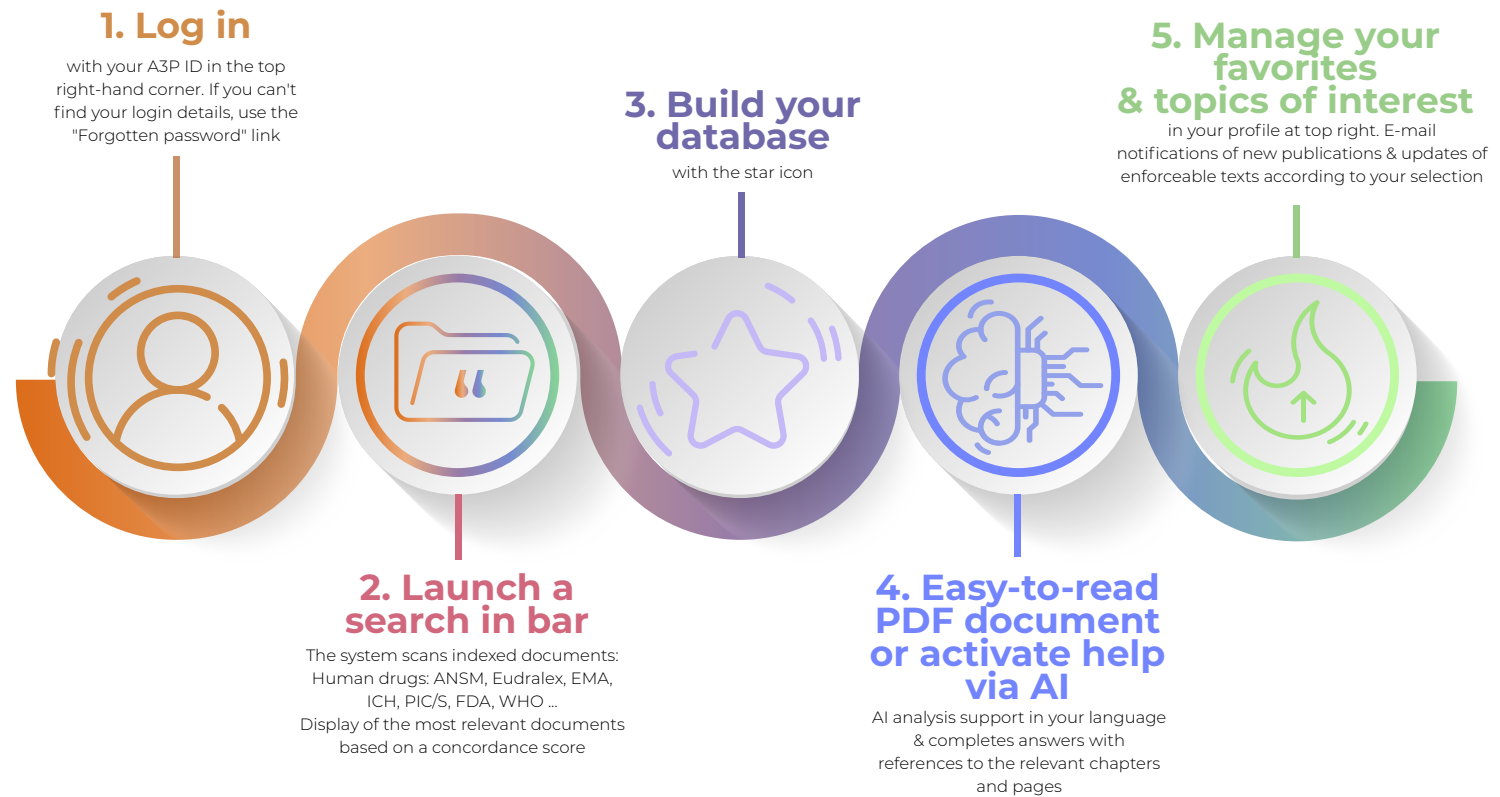
BWT VAPOTRON

BWT LOOPLine



A few examples of the latest indexed docs

- FDA - Data Integrity for In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies
- FDA - Artificial Intelligence & Medical Products: How CBER, CDER, CDRH, and OCP are Working Together
- FDA - Handling and Retention of BA and BE Testing Samples
- EMA - Appendix 3: Enhanced Ames Test Conditions for N-nitrosamines
- EMA - Guideline on quality, non-clinical and clinical requirements for investigational advanced therapy medicinal products in clinical trials
- ...



www.a3p.org/ring/

Analyse de risque transport produit.

Par *Éric CHANTEUR*, Intertek



Pour les substances actives, les excipients et bien sûr le produit intermédiaire et fini, les risques qualité doivent être évalués tout le long de la chaîne de fabrication et de distribution. Ce qui implique, une évaluation des risques pour le transport du produit, de ces matières et de ces composants. En général, dans l'ensemble du secteur, les entreprises ont fait des progrès significatifs dans le contrôle des risques internes, mais elles ont accordé moins d'attention aux risques associés aux fournisseurs externes et au transport. Il est donc impératif que l'industrie pharmaceutique comble cette lacune dans la gestion des risques. L'ICH Q9 nous donne des outils permettant d'analyser ces risques. L'objectif de cet article sera d'en présenter certains.

Le but est de coter, mais sans s'y limiter, les risques de contamination microbologique, particulière et perte des caractéristiques physico-chimiques. Les outils utilisés pour gérer le risque peuvent s'adapter à de nombreuses problématiques particulières. D'autres risques peuvent également être pris en considération, tels que la dégradation de l'article de conditionnement primaire (étant souvent la barrière de stérilité revendiquée) ou secondaire (provoquant des problèmes de conservation et de stabilité du produit ou engendrant des défauts de traçabilité et d'étiquetage)

La méthodologie présentée dans cet article a 3 avantages.

- Le premier est d'utiliser des outils simples et connus de tous (méthode DMAIC : Définir, Mesurer, Analyser, Améliorer et Contrôler).
- Le deuxième est d'être évolutif. En effet, dans une première version, les principaux risques auront été identifiés, mais certains risques mineurs, difficilement décelables et quantifiables auront certainement été oubliés. Ceux-ci pourront toujours être intégrés dans une nouvelle version avec les outils utilisés.
- Le troisième avantage, et non des moindres, est que les outils connus d'analyse des risques permettent aux responsables de différents secteurs de s'approprier la méthode et de pouvoir la communiquer en interne ainsi qu'aux auditeurs et inspecteurs.

Une méthodologie complexe est difficilement explicable et présentable en inspection. Ce processus intuitif permet une aisance dans la compréhension des risques, facilite leur communication et favorise leurs présentations lors des inspections réglementaires. Finalement un processus simple d'analyse des risques participe aussi à la maîtrise de ces risques, facilitant leur compréhension, encourageant l'adhésion des différents acteurs et favorisant leur diffusion.

....→

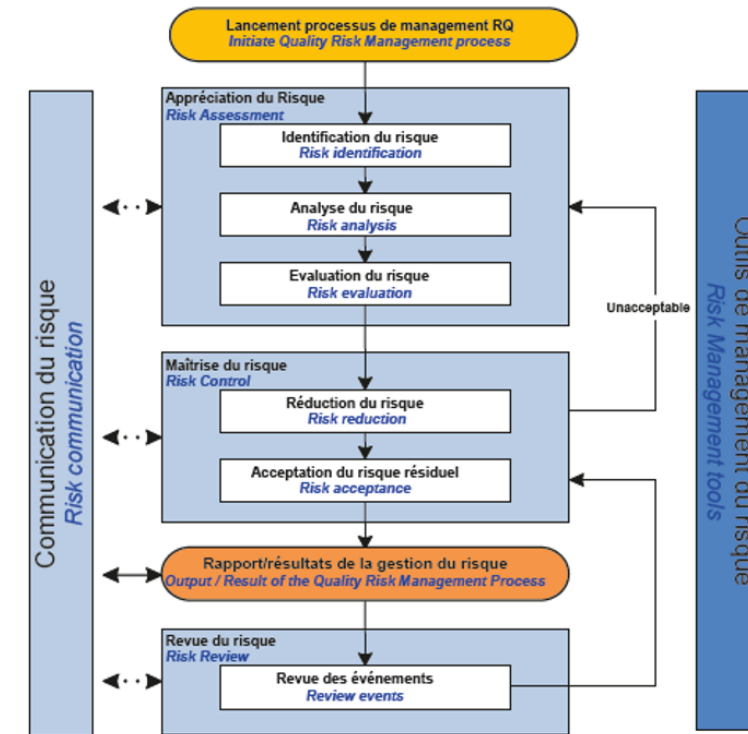


Figure 1 : diagramme de gestion des risques [Référence : Guide A3P - Maîtrise des risques fournisseurs et de la contamination croisée Etudes et condensé des évolutions réglementaires EU-GMP Part.1 Chap. 3 et 5]

1. Processus d'analyse des risques

Les distributeurs, transporteurs et intermédiaires de stockage pourront ainsi être contrôlés et surveillés, sur la base de cette évaluation. Elle permettra de définir les éléments qualitatifs à intégrer dans la chaîne logistique afin de gérer correctement le risque. Des études et des données scientifiques pourront alimenter cette analyse. Certaines étapes devront être validées si cette évaluation le justifie ; par exemple, par la simulation de condition de transport, par la réalisation d'étude de stabilité en condition stressante. La collecte des données de l'historique (écarts audits fournisseurs, anomalies et réclamations) pourra être utilisée afin de définir une occurrence. Mais cette étude des données n'est pas suffisante, car nous devons également lister l'ensemble des scénarii de défaillances et certaines ne se sont pas produites. Pour identifier et lister l'ensemble des risques potentiels, il faut connaître leurs causes. Pour être le plus exhaustif possible, **la méthodologie 6M, la connaissance du triangle de la contamination** seront des outils efficaces pour cataloguer toutes les défaillances et leurs causes probables. Mais qu'entend-on par analyse de risque lié au transport ? Il s'agit d'identifier chaque risque, de les évaluer (donc de construire un rationnel de cotation) pour finalement entrer dans le processus de réduction du risque et d'estimation du risque résiduel (figure 1), et ceci au périmètre du transport. Il faut définir au préalable les étapes qui doivent être prises en compte dans cette analyse ! Cela dépendra finalement du périmètre de votre étude. Nous pouvons citer sans être exhaustif, toutes les étapes hors fabrication qui impliquent une sortie physique du produit des locaux : le stockage et l'entreposage, ainsi que le transport du produit entre différents bâtiments d'un même site de fabrication ; ou entre différents sites de production ou de distribution. Je le rappelle, cette liste n'est pas exhaustive ! À vous de définir précisément les étapes que vous voulez intégrer dans votre étude !

Au préalable, il vous faudra faire 2 choix : quel est l'objectif final de cette analyse et quel en est son périmètre. En bordant correctement l'objectif final et le périmètre, cela vous évitera de vous perdre dans la complexité de certains processus et flux. Habituellement, le but d'une analyse de risque est de s'assurer que le système AQ / CQ concernant les conditions de transport est

efficace pour livrer au patient un produit fini conforme au dossier réglementaire (dossier d'AMM), efficace, stable, homogène, et sûr (donc stérile, apyrogène et aptaire pour les médicaments injectables). Attention néanmoins à 2 pièges ! L'analyse de risque n'est pas une validation du transport. Au contraire, elle doit en être le commencement. L'issue de cette évaluation est de définir un plan directeur de validation des transports. Et surtout, l'analyse de risque ne doit pas justifier une mauvaise pratique ou un non-respect d'une exigence réglementaire. Mais entrons sans plus attendre dans le cœur du système.

2. Méthodologie d'analyse

La méthode utilisée est fondée sur le principe d'une analyse multicritères. Elle utilise les préconisations du référentiel ICHQ9 pour la formalisation, la documentation et la cotation du processus de gestion du risque.

Cette stratégie d'évaluation mixe les principes et méthodologies de 4 outils.

La méthodologie DMAIC, pour évaluer les risques spécifiques sur le produit. Ce processus est un des plus connus. Cela facilitera donc son utilisation pour la gestion des risques lors des étapes de transport.

Cette méthode fait appel à 3 outils connus dans l'analyse des risques :

- **1^{er} outil** : Le principe des **6M** pour lister l'ensemble des défaillances et leurs causes probables.
- **2^{ème} outil** : Le **triangle de la contamination** (Figure 2) orientant les critères d'évaluation des risques de contamination chimiques, croisées, microbiologiques, pyrogènes et particulières. Pour rappel, les normes ISO 13408-1, ISO 14698 et NF EN 17141 indiquent que la contamination est effective lorsqu'une source de contamination est transférée par un vecteur. Ces textes exigent l'identification complète des sources de contamination, la connaissance du type de contamination émise et l'estimation de leur concentration. En connaissant les sources et les vecteurs présents à chaque étape, nous pourrions donc déterminer les types de contaminants émis, leurs concentrations et leurs probabilités de transfert jusqu'au récepteur.

....→

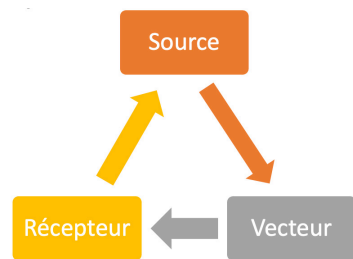


Figure 2 : Triangle de la contamination

• **3^{ème} outil** : La méthodologie **AMDEC** pour identifier les défaillances, coter leurs gravités, estimer leurs occurrences et le niveau de détectabilité. La méthodologie DMAIC a l'avantage de lister l'ensemble des modes de défaillances sur une étape particulière, mais a pour principal inconvénient de sous-estimer le risque sur un flux et accumulation d'étape. C'est au cours de la phase « définir » que la méthode SIPOC peut être insérée. Avant de vous présenter l'intégration de l'approche SIPOC dans le processus DMAIC, faisons une halte, pour vous expliquer ce nouveau système.

La méthodologie **SIPOC** (Supplier, Input, Process, Output et Customer) sert à cartographier les flux et les paramètres critiques influant sur la qualité du produit à chaque étape. Le processus SIPOC évaluera, le risque inhérent à chaque sous-traitant intervenant dans le flux. SIPOC peut se définir de la façon suivante :

- **Supplier** : Pour définir les exigences qualités, techniques et réglementaires, au travers du dossier d'AMM, des GxP, et autres obligations normatives. Pour analyser également les contrats, CDC et technical agreement entre le client et le transporteur. Cette étape définit les paramètres impactant la qualité du produit, donc critiques et qui sont à maîtriser lors du transport (T°, humidité, vibration, étanchéité du contenant, manutention précise des cartons..)
- **Input** : Pour analyser les intrants et les liens entre chaque sous-étape du flux
- **Process** : Permet une cartographie précise des flux au travers d'un flow chart, et une identification des étapes à risques au travers d'une grille d'analyse multifactorielle. Cette grille d'analyse devra indiquer le niveau de maîtrise de chaque paramètre identifié comme critique à l'étape "supplier". Pour chaque paramètre critique, il faudra donc opposer les moyens de prévention existants.
- **Output** : Cette étape permet de définir les sorties, le fruit du processus
- **Customer** : Cette étape définit les clients du processus, c'est-à-dire les personnes recevant les extrants, les résultats et bénéfices du processus.

Cette méthodologie peut être appliquée dans sa globalité. Mais cela risque d'entraîner de la lourdeur et des redondances avec la méthodologie DMAIC. Il est plus pertinent de l'utiliser sur une partie plus restreinte ! Celle consistant à :

1. **Identifier les exigences qualité, techniques, organisationnelles, réglementaires** du produit transporté et du flux. Cela permettra de dégager les paramètres critiques à maîtriser lors du transport.
2. **Cartographier les flux** au travers d'un flow chart faisant ressortir,
 - Les liens entre chaque sous étapes et l'ensemble des modes de transport, stockage, chargement, déchargement, manutention réalisée à chaque étape
 - Le nombre de sous-traitant intervenant sur chaque étape (pour une étape de transport, plusieurs sociétés peuvent intervenir)
 - Le niveau de maîtrise de chaque paramètre critique (T° dirigée ou simplement monitorée, transporteur audité, niveau de vibration intense et non mesurable ..)
 - Les qualifications et validations, ainsi que les contrôles effectués (test de stérilité, test de résistance sur les articles de

conditionnement...)

3. **Construire un tableau d'analyse multifactorielle** définissant le niveau de maîtrise de chaque sous-traitant intervenant dans le flux

4. **Coter le niveau de maîtrise** donc estimer le niveau de risque pour chaque étape du flux et chaque sous-traitant / transporteur intervenant dans le flux.

Comme vous le constatez, SIPOC ne détaille pas chaque risque pour le produit. C'est une estimation globalisée du niveau de maîtrise d'un sous-traitant et d'une étape de la supply chain. Cette estimation sera ensuite croisée avec l'évaluation de chaque risque, réalisée avec la méthodologie DMAIC.

SIPOC permet une cartographie précise des flux en identifiant, les entrées, les sorties, les exigences et contraintes de chaque flux, les paramètres critiques influant positivement ou négativement le processus étudié, tout en faisant le lien avec les exigences qualités : Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), Bonnes Pratiques de Distribution (BPD), normes ISO et technique du dossier d'AMM (autorisation de mise sur le marché).

Pour faire simple, l'outil SIPOC permet de coter le risque transporteur. Il est parfaitement adapté à la compréhension des flux. Cette démarche ne donne pas de détail, mais donne aux décideurs des informations pertinentes. Il permet d'avoir une vision globale d'un processus et d'un flux. Sur la base d'une grille de paramètres d'analyse précise et de la cartographie des flux, cette approche synthétisera les paramètres critiques de maîtrise des risques pour chaque flux et transporteur. En ciblant les étapes ou transporteurs critiques, l'outil permet finalement d'améliorer votre processus. On intégrera dans la quantification de la performance du transport et des intervenants, l'étude de l'historique (audits, réclamations, anomalies, pharmacovigilance...).

3. La démarche d'analyse DMAIC / SIPOC

Voyons maintenant la démarche et la logique d'utilisation de ces outils dans l'analyse des risques d'un produit pharmaceutique fictif. Cette démarche est bien sûr adaptable à vos conditions particulières de transport. (Tableau 1)

Le cadre de l'analyse et la description de vos flux sont des étapes importantes. Il faudra savoir découper votre processus en différentes sous-étapes. Par mode de transport, par transporteur ou par phase, tel que stockage entrepôt A puis transport camion puis manutention pour stockage entrepôt B...

Sur chacune de ses sous-étapes, il faudra identifier les paramètres pertinents de maîtrise. En voici quelque exemple : les durées, les conditions environnementales (T° ; humidité ; propreté, monitoring du local ...), les types de transport (camion, avion...), les conditions d'entreposage du produit (colisage, palettisation, mousse de protection, système anti-vibration ou antichocs..), les conditions de vibrations, les chocs et accélérations et les variations de pression.

La cartographie de vos flux devra définir précisément les conditions que subit votre produit et le niveau d'adhérence des sous-traitants avec la réglementation GxP.

- Les conditions de stockage / transport en T°, durée, vibration, manipulation ...
- Les transporteurs et intermédiaires : contrat, technical agreement, cahier de charge, historique des audits et des anomalies, formation ...
- Les paramètres et conditions qui sont monitorés, libératoires, validés...
- Les contrôles effectués sur le produit avant, pendant et après l'étape étudiée
- La documentation qualité existante.

Tableau 1 : Les fondations de votre analyse

Le périmètre	Les objectifs	L'équipe	Les flux et le process	Les spécifications du produit	Les scénarii de défaillances et de contamination
Indiquez précisément quels sont les flux, les transporteurs et les étapes de stockage qui entrent dans cette analyse	Définissez précisément le périmètre des risques à maîtriser (stérilité, dégradation du contenant, perte d'intégrité, création d'impureté, perte d'étanchéité sur la barrière de stérilité... Aidez-vous pour cela des tests libératoires et de stabilité, du dossier d'AMM et des exigences réglementaires	Une équipe pluridisciplinaire d'expert et les représentants des différents services impactés par cette analyse	Méthode SIPOC : cartographie de vos flux à travers un flow-chart. Cette cartographie synthétique, mais devant aussi faire apparaître les paramètres critiques de maîtrise (durée, T°, manutention, local monitoré ou non..)	En lien avec les objectifs de cette analyse de risque. Le but étant la conservation et la maîtrise des spécifications produit indiquées dans le dossier d'AMM	Triangle de la contamination et Outil 6 M et Historique des Validations existantes et des contrôles effectués sur le produit sur les étapes du flux

Cela vous permettra de construire votre flow-chart du processus étudié. Et cela vous permettra de construire un tableau synthétique exprimant la maîtrise générale de vos transporteurs à chaque sous-étape (Tableau 2).

Cet exemple de tableau, illustre la généralité de la méthodologie SIPOC qui permet ainsi de coter un risque général sur un processus, sans indiquer de risque spécifique. Les étapes ciblées à moyenne ou faible niveau de maîtrise devront faire l'objet d'un plan de remédiation. Pour pouvoir estimer ce niveau de maîtrise, il faut au préalable construire un rationnel de cotation (Figure 3).

Mais s'arrêter à cette analyse générale n'est pas suffisant. Il faut dorénavant cibler dans chaque processus, l'ensemble des défaillances, leurs causes, leurs occurrences et leurs gravités.

Tableau 2 : Grille SIPOC d'analyse multifactorielle

Etape	T°/ HR	Holding time	Risque de non respect du délai	Local classé ?	Changement de pression ?	Chocs vibrations	Stock - Transport dédié ?	Itinéraire fixé ?
Transport Camion par sous-traitant B	T° dirigée et monitorée (ambiante) T° donnée libé	30 jours Validé	Non	Non	Non	Oui	Oui	Oui
Stockage chez sous-traitant C	Non dirigée et non monitorée	30 jours Validé	Non	Non	Non	Non	Non	N/A
Transport Avion sous-traitant D	Non dirigée, non monitorée	60 jours Non validé	Oui (blocage douane)	Non	Oui	Oui	Non	Non

Etape	Multiples manipulations ?	Stockeur & Transporteur audité	CDC - Contrat	Formations BPD BPF	Pest control	Historique	Etape sous maîtrise
Stockage chez sous-traitant C	Non	Oui	Oui	Oui	Non	Anomalie XXX: erreur de manutention ayant entraîné une palette renversée	Forte
Transport Avion sous-traitant D	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	N/A	Moyenne
Stockage chez sous-traitant C	Oui	Non	Non	Non	Non	Anomalie XXX : perte de document	Faible

Figure 3 : Rationnel SIPOC de cotation des flux



Tableau 3 : Risque et causes potentiels de perte de stérilité

Risque et causes potentiels de perte de stérilité	
Main-d'œuvre	Formation Niveau d'habillage Durée, nombre, proximité et complexité des manipulations
Matière	Le produit, le conditionnement et le colisage sont pris en compte, ainsi que les moyens pour caler, harnacher, les cartons et les palettes
Matériel	Étalonnage des sondes mesures (T°, durée, pression, accéléromètre...) Fêlure sur conditionnement primaire suite vibration Fuite au niveau du sertissage suite changement de pression en avion
Milieu	Condition environnementale, vibratoire, de mouvement de stock. Des locaux d'entreposage. / Zone monitorée ? / Propreté des zones Zone dédiée ? / Zone avec beaucoup de mouvement palette / Zone multiactivité
Méthode	Les documents contractuels et qualités, ainsi que les documents de traçabilité apportant la preuve du respect d'un paramètre critique Contrat / CDC Instruction de colisage Instruction de chargement Instruction de vérification à réception Le niveau de qualification et d'audit des sous-traitants
Mesure	L'ensemble des validations, contrôles IPC, Realease, stabilité et du monitoring réalisé sur le produit, sur le conditionnement et l'ensachage, sur le milieu, sur le personnel, sur les sous-traitants et sur l'environnement. Vérifier si chaque paramètre critique est sous contrôle.

4. Les scénarii de défaillances

Pour chaque étape, il s'agira d'imaginer l'ensemble des scénarii pouvant provoquer une défaillance sur le produit transporté. Pour cela, les 6 M, ainsi que le triangle de la contamination vous seront utiles. L'approche 6 M permettra une étude systématique de toutes les défaillances imaginables, pour chaque périmètre de risque identifié (Tableau 3).

Pour les risques de contamination (microbiologique, particulière et croisée), l'approche 6 M est à utiliser conjointement avec la connaissance du triangle de la contamination et des voies de transfert de cette contamination. Afin de lister, l'ensemble des sources et vecteurs de contamination.

Une source est un élément potentiellement générateur de contamination. Les éléments ci-dessous sont des exemples à prendre en compte :

- Nombre de personnes, niveau d'habillage, niveau de formation.
- Type de manipulation sur et autour du produit. Complexité des manipulations
- Emballage, colisage et protection du produit face à l'environnement et aux conditions de transport
- L'environnement direct dans lequel le produit est stocké.

Un vecteur est un élément qui transfère ou qui favorise le transfert de la source jusqu'au récepteur. Les exemples d'éléments à prendre en compte sont :

- Les flux
- Les durées de chaque étape
- Les modes de transport, de stockage. Certains modes peuvent engendrer des contraintes vibratoires ou mécaniques, des chocs, altérant le produit, son conditionnement ou son étanchéité.

Grâce à ces 2 systèmes, un tableau récapitulatif de toutes les

défaillances potentielles, des causes probables, des sources / vecteurs de contamination peut être construit. Dans ce tableau, une colonne décrira également les éléments de maîtrise existant face à chaque défaillance (Tableau 4).

La difficulté dans cet exercice est d'être exhaustif ! Lister l'ensemble des défaillances et visualiser les causes probables de ces défauts est une tâche ardue. Même si les outils 6M, et la connaissance du triangle de la contamination et de ces voies de transfert sont là pour nous guider. Cette analyse doit être menée par un panel d'experts ! La constitution de votre équipe pluridisciplinaire et les expertises de ses membres seront la clé de la réussite de votre projet ! Vous pouvez demander la coordination du projet auprès de consultant extérieur mais la participation active d'acteur interne à votre organisation est nécessaire. Car ils emmèneront la connaissance mutualisée de votre groupe et des particularités de votre produit. C'est à mon sens, la partie la plus difficile de cette analyse : l'identification de TOUTES les défaillances.

Après avoir construit votre tableau, il faudra rentrer dans l'évaluation du risque :

M pour Mesure du risque

C'est à ce moment que vous allez utiliser la méthodologie AMDEC. Pour chaque scénario de risque de défaillance identifiée, une évaluation du risque sera réalisée avec la cotation NPR (Nombre prioritaire de risque). Il faudra estimer :

- La fréquence : probabilité que cet événement survienne. Estimer une occurrence est également un exercice difficile. Votre analyse pourra être supportée par les données de l'historique (écarts survenus vis-à-vis de cette défaillance). Les éléments de prévention existants permettront également de déterminer cette fréquence. Quels sont les éléments qualifiés ou validés existants ? Quel est le niveau du système AQ en interne et chez mes sous-traitants pour prévenir ce défaut ? L'analyse SIPOC vous orientera également pour estimer une occurrence, car vous connaissez dorénavant le niveau de maîtrise sur chaque étape de votre flux.
- La gravité du défaut
- La détectabilité existante de cet événement.

La cotation NPR est calculée comme vous le savez, en multipliant la criticité (score de Gravité x Fréquence) par la détectabilité.

Il est important que la valeur de chaque critère soit précisément définie et est donc produit / flux dépendant. Pour vous aider, voir un exemple de tableau sur les scores de gravité (Tableau 5).

Tableau 5 : les scores de gravité

Score de 1	•Aucune conséquence pour le patient, le produit et son conditionnement
Score de 2	• Impact efficacité produit sans risque pour le patient ou impact sur la traçabilité et aspect du conditionnement
Score de 3	•Impact patient (perte de stérilité, particule) •Ou Impact efficacité produit ET Traçabilité sur le conditionnement

Tableau 4 : les éléments de maîtrise existant face à chaque défaillance

Défaillances	Causes probables	Éléments de maîtrise existant
Mauvais sens de transport entraînant une fuite ou une altération du produit	<ul style="list-style-type: none"> • Mauvaise manipulation • Formation du personnel • Secousses entraînant un renversement • Absence d'indications claires sur le colisage tertiaire 	<ul style="list-style-type: none"> • Validation du retournement du produit • Colisage tertiaire différenciant le haut / bas • Mousse de calage et anti-dérapante pour le transport

A pour Analyse du risque

En fonction de votre cotation, la défaillance sera cotée à un niveau de risque faible donc acceptable, ou à un niveau fort donc inacceptable avec obligation de mettre en place des actions de réduction du risque. La discussion porte souvent sur le niveau de cotation moyen : selon les circonstances, le risque peut être acceptable ou non. C'est là qu'intervient votre 1^{ère} analyse SIPOC. En effet, les niveaux de risque moyen AMDEC devront être obligatoirement corrigés pour les étapes et sous-traitants qui auront été estimés à moyen ou faible niveau de maîtrise sur l'analyse SIPOC.

I pour Improve

Suite à votre cotation, des mesures de maîtrise du risque doivent dorénavant être définies. Ces mesures de réduction du risque peuvent être techniques, organisationnelles pour diminuer l'occurrence ou bien peuvent être aussi des actions de détectabilité et de contrôle qualité pour renforcer la détection d'une défaillance. À votre équipe d'expert de mettre en place des actions suffisantes et proportionnées à votre niveau de risque. Assurez-vous néanmoins que les mesures proposées soient efficaces et n'engendrent pas de nouveaux risques.

C pour Control et communication des risques

À vous ensuite de faire vivre votre analyse de risque. On parle de gestion des risques, puisqu'il vous faudra définir une fréquence de réévaluation : en cas de changement dans le flux ou sur un des items d'analyse. Mais aussi de façon périodique, en l'absence de changement ! Les risques ainsi réévalués permettront de déterminer le risque résiduel et les actions seront mises à jour.

Les risques évalués seront également communiqués aux personnes décisionnaires en interne et en externe. Une autre difficulté intervient, celle d'expliquer et d'appliquer les actions de réduction du risque auprès de vos sous-traitants. Mettre en place les bonnes actions et vérifier leur bonne application reste un autre défi à relever.

5. Conclusion

Vous l'avez compris, le travail d'évaluation des risques au périmètre de votre procédé de fabrication doit dorénavant être étendu à vos fournisseurs et à votre chaîne logistique. L'outsourcing représente un défi majeur pour les fabricants, car le contrôle des fournisseurs (qui fournissent les consommables, les matières premières, les articles d'emballage et les excipients) ou des prestataires de services (sous-traitants de maintenance, sous-traitants analytiques, sous-traitants de formation ou de qualification en salle blanche, etc.) sont des sources potentielles de risque.

Les nouvelles exigences réglementaires, en particulier l'annexe 1 des BPF, renforcent l'obligation de gérer, de contrôler et de surveiller ces risques, ce qui incite à donner la priorité à l'élaboration de systèmes qualité en réponse à ces obligations.

Dans le cadre de l'amélioration des pratiques de gestion des risques, les activités critiques externalisées par les entreprises pharmaceutiques, y compris la distribution et le transport, doivent être évaluées de manière approfondie à l'aide d'outils qualité appropriés, adaptés aux exigences spécifiques de la chaîne de transport. Cet article vous présente les principaux outils d'évaluation des risques qui vous aideront à évaluer votre chaîne logistique et qui devront s'intégrer dans une stratégie plus globale de validation de vos transports.

References

1. BPF part I 3.6 et 5.17 et 5.18 et 5.20 / 5.21 et 5.25 à 5.29 et 5.30 5.35 à 5.36
2. Annexe 1 BPF
3. EU Guidelines for GMP for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Part 1 Chapter 5: Production (BPF part 1 chap 5)
4. Articles 27 à 30: Starting material (Qualification of suppliers, supply chain traceability)
5. ICH Q9

acc

accelerate

50TH ANNIVERSARY
50 YEARS OF
MOVING FORWARD

In 1974, Associates of Cape Cod, Intl, Inc. (ACC) set the endotoxin detection industry in motion by pioneering LAL testing methodology. ACC continued to drive momentum with a screening test for invasive fungal infection, and now with **PyroSmart NextGen**, our recombinant technology that replicates the LAL enzyme cascade without animal content.

Today, we're moving forward with a new brand identity. Along with a new logo, we are updating our name to ACC. Our legacy and commitment to quality stands as we continue to provide **Protection Through Detection**™ — now with a clean, contemporary look as ACC.

Learn more at accuk.co.uk.



Risk Management for Avoidance of Drug Shortages.

By C. M. V. MOORE PhD, J-F. DULIERE, J. GROSKOPH, D. HUSTEAD MS & C. POTTER PhD

Shortages of essential medicines around the world have been an ongoing concern for patients, caregivers, and regulators and have been exacerbated by the COVID-19 pandemic. Many regulators have instituted requirements for reporting potential or actual drug shortages⁽¹⁾. To further minimize drug shortages, regulators in the United States and France recently established requirements for risk management on drug shortages avoidance^(2, 3). Such requirements could spread beyond these two countries, especially because risk management for product availability is included in the revision of the ICH Q9(R1) guideline "Quality Risk Management"⁽⁴⁾.



To support development of the revision and rollout of ICH Q9(R1), ISPE formed teams to compile comments on the ICH Q9(R1) draft guideline and to prepare examples for potential inclusion in ICH training material. Presented here is a summary of the work from members of the ISPE team on risk management for drug shortage avoidance, initiated for potential inclusion in International Council for Harmonization (ICH) training material. The team members who developed this approach came from diverse organizations, backgrounds, and expertise—not unlike a well-designed risk assessment team.

The application of formal risk management activities for drug shortage avoidance has historically been an internal industry business practice, with few published examples or clear industry standards. This article presents a general approach for assessing and mitigating the risk of drug shortages through a product's supply chain and over the product's lifecycle.

The approach is expected to be applicable over all pharmaceutical modalities (e.g., small molecules, biologics, cell and gene therapies), all stages of manufacturing (e.g., drug substance, drug product, packaging), and over the lifecycle of the product. It can be considered part of business continuity planning, as related to drug shortage prevention⁽⁵⁾.

Furthermore, the ISPE team believes that the approach presented here is consistent with recent expectations for risk management plans (RMPs) by the US Food and Drug Administration (FDA)⁽⁶⁾ and for shortage management plans (i.e., plan de gestion des pénuries - PGP) by France's National Agency for Medicines and Health Products Safety (ANSM)⁽⁷⁾. The approach presented here is intended to be an example and is not the only way to address risk management for drug shortage avoidance.

1. Overview Of The Risk Management Approach

The approach developed by the ISPE team to address risk management for drug shortage avoidance follows the general approach outlined in ICH Q9(R1) and is summarized in Figure 1. As described in ICH Q9(R1), considerations in risk management should include the appropriate level of formality and manage and minimize subjectivity.

Initiate quality risk management process: Initiation of a quality risk management process begins with evaluation of the priority of products to inform the appropriate level of risk management. The evaluation of priority can include factors such as importance to the patient from a therapeutic perspective, regulatory requirements, and business significance. The scope of the evaluation can cover the entire supply chain for a product or be limited (e.g., single manufacturing site).

Risk assessment: For each product labeled as a priority, a risk assessment is conducted: hazards are identified, potential risks are analyzed using the likelihood and potential impact of the hazards, and all are evaluated against predetermined criteria. Risks to supply continuity are addressed by identifying product/process and business/operational hazards and analyzing those hazards over the manufacturing operations and for the manufacturing materials and components. In the approach presented here, the potential hazards are considered using a generic approach that is applied to segments, or nodes, of the manufacturing process.

Risk control: Following the assessment of risk, risk controls are established and are the output/results of the quality risk management process. Mitigation plans with preventive measures are developed and implemented as a part of business continuity planning to reduce the risk of supply disruptions^[5]. Preventive measures could include proactive or on-demand interventions. Because risk is never zero, there is a need for risk acceptance of residual risk after the mitigation efforts. Generally, there is a lower risk acceptance tolerance for higher-priority products.

Risk communication: Risk communication occurs throughout the risk management process, including internal communication of the findings from the assessments and controls and external communication with health authorities, as appropriate. The risk management process helps provide a structured approach that enables more effective communications.

Risk review: Over the life cycle of the product risks and preventive measures should be reevaluated on a periodic or event driven basis, with the risk assessment and risk controls being updated, as appropriate.

The next sections offer more detail on the individual steps of the risk management approach for drug shortage avoidance.

2. Steps of the Risk Management Approach

Initiate Quality Risk Management Process

2.1 Determination of products for risk assessment

Not all products have the same magnitude of impact when they become unavailable or have the same susceptibility to significant supply disruption. Accordingly, the appropriate level of risk management is optimally established based on the therapeutic importance of the product, related regulatory expectations, and potential business and operational considerations.

Prioritization for risk management activities ensures the most significant products have optimal supply resiliency support and that correlating investments are sustainable. Priority of individual products should be assessed periodically because clinical, regulatory, and business and operational perspectives will change over their lifecycle and the changes may not have a consistent trajectory.

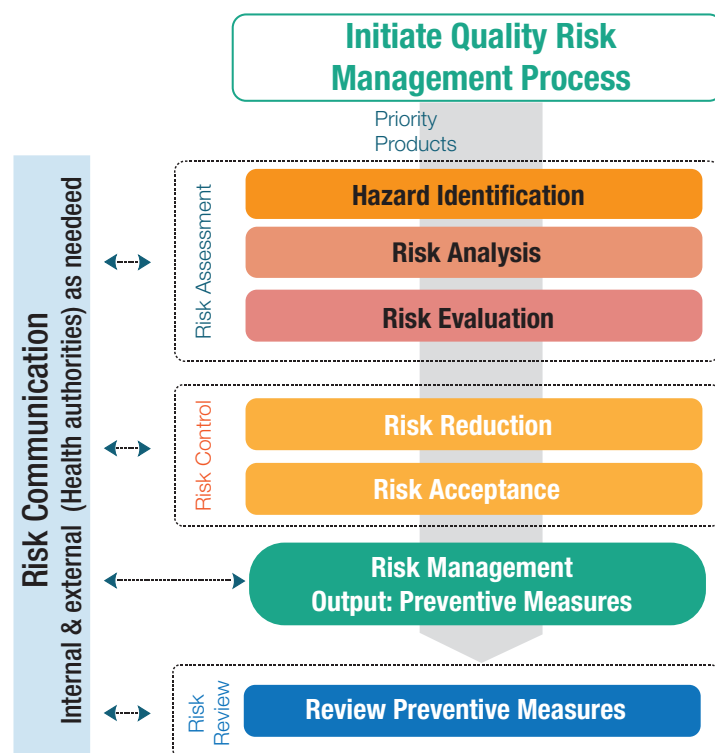


Figure 1: Approach to risk management for drug shortage prevention, based on ICH Q9 concepts

Considerations for product prioritization include, but may not be limited to:

- Therapeutic importance: patient population, indication, dosage form, alternative therapy, generic availability, emergency use, product seasonality.
- Regulatory requirements: part of a national stockpile, on a governmental prioritization list.
- Business/operational considerations: market share, revenue position, failure-to-supply agreements, operational interconnections to other products, time/complexity to manufacture resupply.

This prioritization exercise should include individuals with the appropriate knowledge, such as those in medical, regulatory affairs, supply chain, and marketing.

Many products cannot clearly be designated high priority or low priority. In such cases, the relative priority of the product should guide the decision process for the appropriate levels or layers of risk reduction to be applied. Discretionary risk management activities may always be applied to lower-priority products to ensure greater reliability and supply resiliency across the portfolio.

2.2 Determination of sites and markets for risk assessment

Pharmaceutical supply chains typically are highly complex; that complexity can make the task of an end-to-end risk assessment for drug availability seem overwhelming. A risk assessment can be conducted for only a portion of the supply chain (e.g., for a single facility or destination market), although an end-to-end assessment can provide a more holistic overview of potential risks and reveal interdependencies. To help structure the risk assessment approach, the ISPE team recommends characterizing the supply chain using manufacturing nodes for the assessment.

Typical pharmaceutical manufacturing steps include drug substance, drug product, and packaging, illustrated as nodes in Figure 2. For the purposes of the risk assessments in this approach, a node is inclusive of transportation from the end of the previous manufacturing step to the current step. Although the product is ultimately distributed

to the patient, pharmacy, or hospital, the control of product by the pharmaceutical manufacturer usually ends at transfer of the product to a distributor. Transportation from the packaging site to the distributor is included as a non-manufacturing node called “final product distribution logistics” in Figure 2.

Actual pharmaceutical supply chains are much more complex than the linear description in Figure 2. A hypothetical example of a typical pharmaceutical supply chain for a major product is shown in Figure 3. Because each manufacturing location can have unique risks, the ISPE team recommends that each manufacturing site be considered a separate node in the risk analysis. It may be possible to use a common risk assessment for similar products or the same manufacturing sites. For example, drug products with similar storage conditions that have a common site, materials, and equipment for packaging will likely have identical risks at the packaging node.

When multiple manufacturers contribute to the drug’s supply chain, an important consideration for regulatory compliance is which manufacturers need to perform risk assessments. US law requires manufacturers of covered drug products and manufacturers of associated active pharmaceutical ingredients (APIs) to establish “redundancy risk management plans”^[2]. Covered drug products are considered those that are life-supporting or life-sustaining or intended for use in the prevention or treatment of a debilitating disease or condition (including those used in emergency medical care or during surgery), or those that are critical to the public health during a public health emergency. The associated FDA draft guidance for risk assessments^[6] defines different levels of stakeholders (i.e., primary, secondary, other) and explains that primary and secondary stakeholders are required to prepare RMPs for covered products.

In France, the expectation is that drug product manufacturers prepare a shortage management plan (PGP) for designated products^[7], including evaluation of drug substance, drug products, and critical components. Designated products are defined as drugs or classes of drugs of major therapeutic interest (MITMs) for which interruption of treatment is likely to endanger the prognosis of patients in the short or medium term, and/or increase the severity or potential progression of disease.

Good communication between manufacturing sites is essential in effective risk management, regardless of who prepares the risk assessments at each node. Although the FDA draft guidance calls for the primary stakeholder (e.g., application holder) to communicate as much of their risk assessment as possible with secondary stakeholders, the ISPE Q9(R1) team believes that two-way communication is essential.

To determine their regulatory obligations, contract manufacturing organizations (CMOs) of drug substances need to know from the drug product manufacturers how their drug substances are used. Similarly, drug product manufacturers need to understand the manufacturing risks from their drug substance CMOs. Two-way communication between CMOs and their clients can lead to holistic and comprehensive risk management approaches.

2.3 Prepare for the risk management process

Good preparation is essential for a meaningful and fair risk assessment. Before starting any risk assessment exercise, a clear problem statement

or risk question should be posed; for example, “For this particular manufacturing site, what potential hazards might have a significant impact on the availability of a drug substance?” Additionally, the assumptions and constraints should be identified; for example, if the assessment will include the risks from steps managed under CMOs.

Next, the level of formality should be determined, which will inform the amount of detail and documentation associated with the risk assessment. Typically, the degree of formality is commensurate with the criticality of the matter being addressed. Assessment tools with clear definitions of risk levels should be chosen, then aligned with the level of formality.

Examples of assessment tools for quality risk management are provided in Annex I of ICH Q9(R1)^[4]. Finally, the individual or team designated as the approver, or decision-maker, of the risk management activity should be determined prior to starting the risk assessment process. The risk assessment team should be cross-disciplinary, diverse, and include subject matter experts (SMEs) from a broad array of functions throughout the organization, such as manufacturing, medical affairs, procurement, quality, regulatory affairs, sales and marketing, supply chain, technical and manufacturing operations, customer relations, external business partnerships, and legal^[5].

The setting for risk assessments should facilitate continuity of information flow, such as in-person meetings or appropriate online tools (e.g., electronic whiteboards). Ideally, the risk assessment team should be led by a skilled facilitator who understands the technical content of the discussion but can remain neutral. It also can be beneficial to have an objective observer from outside the team to provide an independent voice and challenge assumptions. Use of a skilled facilitator and an objective observer can help reduce subjectivity.

Subjectivity can lead to decision-making based on individual biases and opinions rather than the collective facts and data. The strategies discussed in this section can help reduce subjectivity, but it can never be eliminated. Training can help the risk assessment participants identify and minimize subjectivity. Finally, the decision-maker or approver of a risk assessment should ensure that subjectivity is appropriately managed.

3. Review of the RMPs for drug shortage avoidance should occur both on a periodic and event-driven basis

3.1 Risk Assessment

Hazard identification

For the analysis at each node, the ISPE team employed an approach commonly used to address quality issues called an Ishikawa diagram (also called a cause-and-effect or fishbone diagram)^[8], shown in Figure 4. The hazard is defined as supply disruption leading to the patient not receiving their medication, which can, in turn, lead to patient harm, such as disease progression or life-threatening situations. This Ishikawa diagram lists potential hazards (i.e., the causes) that could lead to supply interruption (i.e., the effect). The factors in Figure 4 are grouped into categories of potential causes represented by lines leading into the spine. The categories include traditional ones (i.e., material, method, measurement, machine) and some that were added or modified for this specific purpose (i.e., management, major event, market).

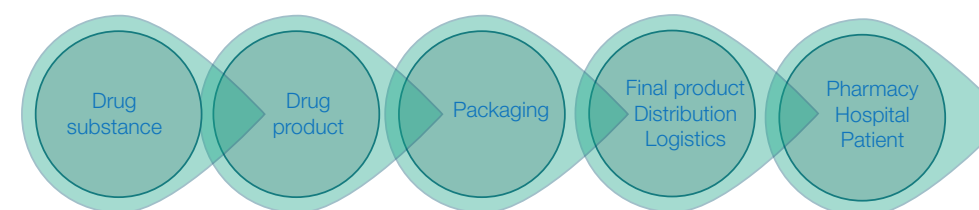


Figure 2: Illustration of the nodes analyzed in an assessment of risks for product availability

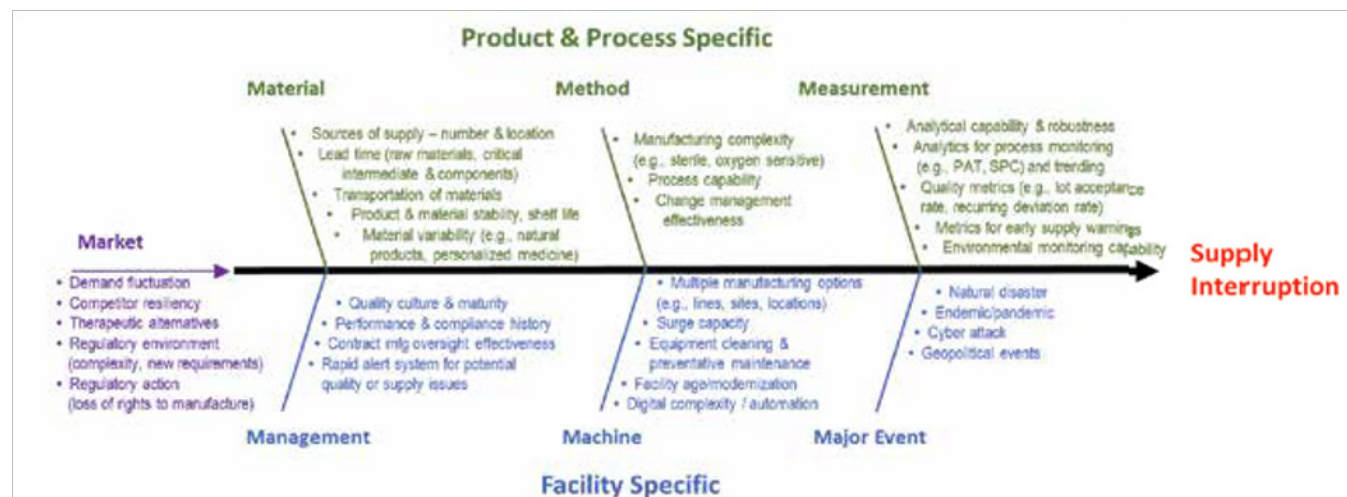


Figure 4: Example of an Ishikawa diagram to identify potential hazards to product availability.

Figure 4 is a generic diagram, intended to be used as a starting point for the hazard identification step of a risk assessment for drug shortage avoidance. Not all potential hazards will be applicable to all products, and additional hazards may apply. Furthermore, many other risk assessment tools other than the Ishikawa diagram can be used for assessment of hazards to drug availability, like a preliminary hazard analysis.

Risk analysis

The Ishikawa diagram in Figure 4 can be used as a risk assessment tool and starting point for the risk analysis. Using a group of knowledgeable SMEs in an environment to minimize subjectivity, this assessment tool can be applied at each node of the manufacturing process to identify which potential hazards are most likely to cause a supply disruption, based on the likelihood of occurrence of the hazard.

The ISPE team does not recommend a detailed spreadsheet be made that includes every potential hazard at each node and justification as to why each hazard was or was not relevant. Such efforts could be overwhelming and add little value to the process considering the complexity of pharmaceutical supply chains. Rather, it is recommended to focus on the hazards that are most likely to lead to supply interruption.

Risk analyses often include a quantitative calculation of the likelihood of occurrence of the hazard and the significance of its effect. However, such a calculation for drug shortages can be challenging because there are numerous factors involved in any potential hazard that can affect the extent or duration of the supply disruption, and its subsequent impact for patients. Consequently, it may be beneficial to use more qualitative ratings (e.g., high, moderate, low) to categorize the potential impact of the identified hazards. Examples of scenarios and their associated ratings based on past experience can help provide consistency between the risk assessments performed for different products or by different teams.

Risk evaluation

The quantitative risk score or qualitative risk rankings are compared against predetermined criteria to make decisions. The threshold for applying risk reductions could be dependent upon the risk priority, as part of the business continuity plan^[5]. Lower-priority products can tolerate a higher level of risk before triggering risk reduction activities.

3.2 Risk Control

Risk reduction

Robust risk reduction of potential drug shortages is most successfully achieved with layers of preparedness, including the organizational, operational, and product-specific levels over multiple areas of pharmaceutical manufacturing, as described in the ISPE Drug

Shortages Prevention Model^[9]. Organizational- and operational-level risk reduction activities are typically expansive, multidisciplinary undertakings that cut across products and operations. For example, organizational aspects could include investment in workforce capability and quality culture, whereas operational aspects could include supply, demand, and quality monitoring systems with early warning capability for rapid identification of disruptive events.

4. Risk management for avoidance of drug shortage is increasingly a regulatory expectation, as evidenced by recent laws in the US and France and the inclusion of this topic in ICH Q9(R1).

ISPE has several programs and initiatives that can help assure continued supply of quality product and contribute to organizational and operational preparedness, including:

- ISPE Drug Shortages Prevention Model^[9]
- ISPE Advancing Pharmaceutical Quality, which is a comprehensive program for assessing and improving an organization's quality management maturity, including guides on Change Management System^[12], Corrective Action and Preventive Action (CAPA) System^[10], Management Responsibilities and Management Review^[11], Process Performance and Product Quality Monitoring System^[13], and Cultural Excellence^[14].
- ISPE Pharma 4.0TM, which enables organizations to leverage the full potential of digitalization to provide faster innovations for the benefit of patients^[15].
- ISPE Product Quality Lifecycle Implementation (PQLI[®]), which works at the nexus of pharmaceutical manufacturing and regulation to bring forward solutions that help advance new regulatory and technology approaches^[16].

Product-specific risk reduction plans rely on the general organizational- and operational-level risk reduction measures. Proactive product-specific interventions and/or on-demand interventions can be applied to minimize disruptive events, as described next.

Proactive product-specific interventions:

- Early alert system: Embedded data collection and analysis to rapidly identify and facilitate response to potential or actual supply disruptions.

Stockpiling: Reserve stores of critical components and drug substances for further processing and/or reserves of finished drug product that could provide coverage for an extended period

Safety stock: Term often used to describe an inventory buffer of drug product (i.e., shorter-term stockpiling).

....>



Figure 5: The ISPE Drug Shortages Prevention Model, including the 12 performance domains in the areas of quality and manufacturing maturity, regulatory, and technology and innovation.

Flexible manufacturing: Manufacturing technology that allows for faster relocation (e.g., transportable modular manufacturing units) or rapid increase in scale (e.g., continuous manufacturing)

Manufacturing diversity or redundancy: Increased assurance of supply continuity through a strategic geographical supply chain footprint, appropriate CMO alliances, and/or backup manufacturing lines and/or manufacturing sites, that ideally can be used with minimal or no regulatory impact.

Reserve capacity: Unused equipment time or operational shifts that can be expanded, typically with minimal to no regulatory impact.

Regulatory preparedness: Pre agreement with regulators (e.g.,

post approval change management protocol [PACMP]) to accelerate chemistry, manufacturing, and controls (CMC) filings for anticipated regulatory changes, such as for increased manufacturing scale or batch size or alternative manufacturing sites.

On-demand product-specific interventions (often requiring regulator cooperation):

Real location: Movement of materials from one market to another to compensate for a surge in demand (e.g., from a localized endemic)—if executed for product already manufactured; this approach may need agreement from regulators if the product appearance or label is not

Table 1 : Simplified example of risk evaluation for a drug product aseptic filling operation

Potential Hazard	Details	Inherent Risk Level (Before Mitigations)	Current Mitigations	Risk Level (With Current Mitigations)	Potential Additional Mitigations
Disruption of API supply	<ul style="list-style-type: none"> • Recent adverse compliance signals at one API source • Multiple API sources qualified but not filed in all markets 	High	<ul style="list-style-type: none"> • Supplier oversight through audits on a risk-based frequency 	Moderate	<ul style="list-style-type: none"> • Work with API supplier to improve compliance posture • Explore new API suppliers • File second source in all markets as a backup
Disruption of container closure components	<ul style="list-style-type: none"> • Single source of vial cap with long lead time 	Moderate	<ul style="list-style-type: none"> • Stockpiling of vial caps 	Low	<ul style="list-style-type: none"> • Increase stockpiling of vial caps to provide a buffer • File PACMPs to allow for fast change of vial cap, if needed
Loss of sterility in drug product	<ul style="list-style-type: none"> • Complex manufacturing (aseptic filling) 	Moderate	<ul style="list-style-type: none"> • Engineering controls • Ongoing environmental monitoring • Preventative maintenance and process trending 	Low	No additional mitigations needed

....>

the same between markets.

Substitution: Alternate strength of the same product, which could be coupled with reallocation—requires discussion with regulators and possible communication with health care providers and patients
Other regulatory assistance: Event-specific response—facilitated by early and transparent communication with the relevant health authority for event-specific responses such as import/ export facilitation, regulatory discretion, accelerated reviews, or inspections^{17, 18}.

In general, manufacturers should use the proactive product-specific interventions listed previously to ensure supply resiliency and reduce the likelihood of drug shortages. The extent to which the proactive product-specific interventions should be applied is dependent upon complex factors, considering patient needs, regulatory requirements, and business and operational considerations.

For critical medicines in urgent health conditions, such as endemic or pandemic situations, government agencies may also conduct their own stockpiling efforts. Although regulators are often able to make exceptions for urgent situations, the on-demand regulatory interventions listed previously should only be considered as a last resort for unplanned events.

The FDA draft guideline for RMPs recommends that manufacturers include plans to repair the supply chain after a disruption⁶. Although anticipating all potential supply disruption scenarios is not possible, it can be useful to pre-plan multiple product-specific mitigation pathways and to understand their timelines and the efforts required for implementation. Simulated supply disruptive event exercises can help inform where risk reduction efforts may need to be adjusted. Ultimately, the product-specific mitigation pathways chosen during a supply disruption will depend on the specific circumstances.

Risk acceptance

Because some level of risk is always present, risk acceptance is an essential step of any risk management process. The designated approver of the risk management activity should understand and agree on residual risk. Generally, the priority of the product will guide the appropriate level of risk acceptance. While it is not typically required to document the residual risks, doing so can be helpful for future risk review efforts.

Risk Communication

Risk communication related to product availability should occur in multiple directions. Internally, it is important for all stakeholders (i.e., development, manufacturing, supply chain, compliance, regulatory) to understand the potential risks to product supply, know the mitigation plan, and align on acceptance of residual risks. Externally, suppliers and CMOs may need to be apprised of how their decisions can impact availability of finished products to patients.

The FDA draft guideline recommends that manufacturers of the final drug product share as much of their RMPs as possible with their CMOs. The ISPE Q9(R1) team believes that this information sharing should be reciprocal to facilitate coordinated risk mitigation plans for drug shortage avoidance. For example, preparation for potential increase in drug substance supply could be achieved through redundant capacity at a current CMO, by addition of an additional CMO or in-house

manufacturing site, or by increased stockpiling.

Many health authorities have requirements for reporting actual or potential drug shortages¹¹. It is best to be transparent and early when discussing drug shortage issues with regulators and to have detailed information about the timing and magnitude of the shortage, ideas for mitigating the shortage, communication plans to health care providers and/or patients, and to share any ongoing actions^{9, 18}. Although health authorities can optionally use enforcement discretion or regulatory flexibility to help mitigate shortages, it is the manufacturer's responsibility to assure availability of product; they should not rely on regulators' actions to resolve or avoid shortage issues.

In the past, communication of risks and mitigations related to drug supply have typically only occurred during a shortage or near-miss event. These communications will likely happen more frequently in the future, based on recent guidelines and the inclusion of the topic in ICH Q9(R1)¹⁴. For example, the French law requires communication of a manufacturer's PGP on a yearly basis; FDA can review RMPs upon inspection^{6, 7}.

Risk Review

Review of the RMPs for drug shortage avoidance should occur both on a periodic and event-driven basis. The ISPE Q9(R1) team supports a risk-based approach for determining the frequency of the risk review, considering priority factors such as patient needs, regulatory requirements, and business and operational considerations. Events that could trigger a reassessment and revision of the RMP for drug availability include but may not be limited to an actual shortage or near-miss event, change in supplier, unfavorable internal audit or health authority inspection, natural disasters, and geopolitical events. As shown in Figure 1, risk review could lead to a modification of the risk assessment or risk control steps. The information generated during the risk management activities includes important knowledge that can be useful for future decision-making and to support the risk review process. Knowledge management and quality risk management work together as enablers of the pharmaceutical quality system, as described in ICH Q10¹⁹.

5. CONCLUSION

Risk management for avoidance of drug shortage is increasingly a regulatory expectation, as evidenced by recent laws in the US and France and the inclusion of this topic in ICH Q9(R1). In this article, the ISPE Q9(R1) team provided a comprehensive approach for analysis of risks to drug availability across the supply chain and over a product's lifecycle, using ICH Q9(R1) approaches.

The approaches outlined in this article are expected to be appropriate to address recent regulatory expectations. Regardless of the regulatory requirement, understanding and mitigating vulnerabilities in supply chains is important for the pharmaceutical industry and ultimately for patients worldwide.

Originally published in *Pharmaceutical Engineering* Vol. 43, no. 5 (September-October 2023). © ISPE 2023. All rights reserved. Reprinted with permission.

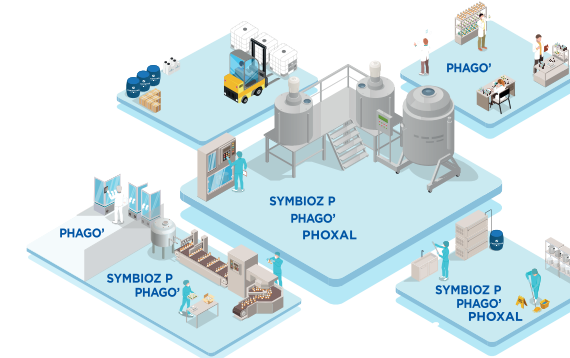
References

- Acosta, A., E. P. Vanegas, J. Ronvira, B. Godman, and T. Bochenek. "Medicine Shortages: Gaps Between Countries and Global Perspectives." *Frontiers in Pharmacology* 10 (2019):1–21. www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2019.00763/full
- United States Code. Title 21 Food and Drugs. Chapter 9—Federal Food, Drug, and Cosmetic Act. Subchapter V—Drugs and Devices. Part A—Drugs and Devices. Section 356c—Discontinuance or Interruption in the Production of Life-Saving Drugs. "Risk Management Plans." 21 USC §356C (2021 edition). Accessed 15 June 2023. www.govinfo.gov/content/pkg/USCODE-2021-title21/html/USCODE-2021-title21-chap9-subchapV-partA-sec356c.htm
- Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. "Informations relatives au décret n° 2021-349 du 30/03/2021." *Informations relatives au décret n° 2021-349 du 30/03/2021 - ANSM* (sante.fr). www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000043306277
- International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. "ICH Harmonised Guideline Q9(R1): Quality Risk Management." Adopted January 2023. https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_Q9%28R1%29_Guideline_Step4_2022_1219.pdf
- Hustead, D. L. "Business Continuity Planning to Prevent Drug Shortages." *Pharmaceutical Engineering* (January/February 2021).
- US Food and Drug Administration. "Risk Management Plans to Mitigate the Potential for Drug Shortages: Draft Guideline for Industry." May 2022. www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/risk-management-plans-mitigate-potential-drug-shortages
- Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. "Disponibilité des médicaments : l'ANSM publie les lignes directrices pour l'élaboration des plans de gestion des pénuries." Mar 2022 Actualité - Disponibilité des médicaments : l'ANSM publie les lignes directrices pour l'élaboration des plans de gestion des pénuries. <https://ansm.sante.fr/actualites/decision-du-21-07-2021-fixant-les-lignes-directrices-pour-lelaboration-des-plans-de-gestion-des-penuries-en-application-de-larticle-r-5124-49-5-du-code-de-la-sante-publique>
- Ishikawa, K. *Guide to Quality Control*. Asian Productivity Organization, 1976.
- International Society for Pharmaceutical Engineering. 2023 ISPE Drug Shortages Prevention Model. North Bethesda, MD: International Society for Pharmaceutical Engineering, 2023. <https://ispe.org/publications/guidance-documents/2023-ispe-drug-shortages-prevention-model>
- International Society for Pharmaceutical Engineering. ISPE APQ Guide: Corrective Action and Preventive Action (CAPA) System. North Bethesda, MD: International Society for Pharmaceutical Engineering, November 2020. <https://ispe.org/publications/guidance-documents/corrective-action-preventive-action-capa-system>
- International Society for Pharmaceutical Engineering. ISPE APQ Guide: Management Responsibilities and Management Review. North Bethesda, MD: International Society for Pharmaceutical Engineering, July 2021. <https://ispe.org/publications/guidance-documents/apq-guide-management-responsibilities-review-mrr>
- International Society for Pharmaceutical Engineering. ISPE PQLI® Guide: Part 3—Change Management System as a Key Element of a Pharmaceutical Quality System. North Bethesda, MD: International Society for Pharmaceutical Engineering, June 2012. <https://ispe.org/publications/guidance-documents/product-quality-lifecycle-implementation-guide-change-management-system>
- International Society for Pharmaceutical Engineering. ISPE PQLI® Guide: Part 4—Process Performance & Product Quality Monitoring System. North Bethesda, MD: International Society for Pharmaceutical Engineering, June 2013. <https://ispe.org/publications/guidance-documents/product-quality-lifecycle-implementation-guide-process-performance-product-quality>
- International Society for Pharmaceutical Engineering. ISPE APQ Guide: Cultural Excellence. North Bethesda, MD: International Society for Pharmaceutical Engineering, November 2022. <https://ispe.org/publications/guidance-documents/apq-guide-cultural-excellence>
- Woelbeling, C. "ISPE Pharma 4.0TM SIG & Its Working Groups." *Pharmaceutical Engineering* 41 (March/April 2021):14–20.
- Moore, C. M. V., N. S. Cauchon, G. M. Dahlgren, M. L. Hoffman, M. B. Parlane, R. W. Quan, W. J. Roth, and E. Zavalov. "PQLI®: Advancing Innovation and Regulation." *Pharmaceutical Engineering* 41 (September/October 2021):40–47.
- US Food and Drug Administration. "Strategic Plan for Preventing and Mitigating Drug Shortages." Published October 2013. www.fda.gov/files/drugs/published/Strategic-Plan-for-Preventing-and-Mitigating-Drug-Shortages.pdf
- Tolomeo, D., K. Hirshfield, and D. L. Hustead. "Engage with Health Authorities to Mitigate and Prevent Drug Shortages." *Pharmaceutical Engineering* 40 (July/August 2020):36–41.
- International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. "ICH Harmonised Tripartite Guideline Q10: Pharmaceutical Quality System." Published June 2008. <https://database.ich.org/sites/default/files/Q10%20Guideline.pdf>



DÉTERGENCE ET DÉSINFECTION

-  DÉFINIR
-  OPTIMISER
-  CONSEILLER
-  PROPOSER
-  SOUTENIR



**NOTRE EXPERTISE
POUR CHACUNE
DE VOS ZONES**

NOS GAMMES

- SYMBIOZ P
DÉTERGENTS/DÉSINFECTANTS
- PHAGO'
DÉTERGENTS/DÉSINFECTANTS
POUR ENVIRONNEMENTS CONTRÔLÉS
- PHOXAL
TRAITEMENT PRÉVENTIF/CURATIF DU ROUING



FEEL SAFE WITH US

CHRISTEYNS FRANCE • 31 rue de la Maladrerie • 44120 Vertou • T +33 (0)2 40 80 27 27 • www.christeyns.com



Major outcomes of the common A3P/ECA/PHSS/AFI/BPOG Survey on current industry practices for the inclusion of Local Isolates in the GPT & on-going discussions on the relevance of that expectation.

By Isabelle HOENEN, Lilly France SAS

with inputs from T. Cundell, A. Langen, Lucia Ceresa, Di Morris and T. Bonnevey.

A key current expectation for the sterile medicinal products manufacturers is to document and implement an efficient overall contamination control strategy including metrics that provide evidence of an appropriate performance⁽¹⁾. The microbial test methods validation and microbiological monitoring program are obviously key elements of that strategy as they must contribute to demonstrate the expected performance of the combined effect of the design and qualification of a facility and associated installations/equipment, of all operational activities including the sanitization, of the aseptic process validation and of the operators training, qualification, and behaviors in clean classified areas.



1. INTRODUCTION AND PROBLEM STATEMENT

The microbiological environmental monitoring program must include for any culture media the verification of their ability to support growth of a wide range of micro-organisms and an adequate identification strategy must be applied for the microflora recovered in clean classified areas⁽²⁾.

Growth promotion property must also be established for media used for aseptic process simulation and sterility testing^(1, 2, 3).

Indeed, if the media used do not support the growth of the micro-organisms that are present, the false negative results obtained will make undetectable the potential issues and/or product contamination.

Furthermore, the knowledge of the usual local flora is critical for experienced microbiologists, as it provides them key data to evaluate the effectiveness of the cleaning and sanitization program, to adjust as necessary the overall contamination control strategy or to determine the source of an atypical contamination and finally to implement the appropriate remediation and improvement plans.

....>

The inclusion of local flora isolates in addition to the pharmacopeial referenced collections strains to challenge the microbiological media growth properties and microbiological methods, becomes more and more a topic of great debate... and controverse... between microbiology experts^(4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 24, 28) and there is clearly no consensus on the scientific rationale behind this expectation that, yet is of almost systematic verification during regulatory inspections, has led to observations and has conducted a large majority of companies to finally include local isolates in their GPT pool, generally based on ... poor documented rationales.

Current EU GMP Annex1 Manufacture of Sterile Medicinal Products⁽¹⁾ includes the following definition for "local isolates: **Suitably representative microorganisms of the site that are frequently recovered through environmental monitoring within the classified zone/areas especially grade A and B areas, personnel monitoring or positive sterility test results.**"

In the literature different terms for "local isolate" can be found e.g: "local environmental (EM) microflora", "wild type microorganisms" "normal flora", "local flora", "environmental isolates", "fastidious microorganisms", "house isolates", "plant isolates" etc... in the present article, the author will use the term "local isolates".

The definition of Growth Promotion Test (GPT) is provided by the USP:

- in Chap <1116>⁽²⁾

"Procedure that references Growth Promotion Test of Aerobes, Anaerobes and Fungi in Sterility Tests USP <71> to demonstrate that the media used in the microbiological environmental monitoring program, or in the media-fill runs, are capable of supporting growth of indicator microorganisms and of environmental isolates from samples obtained through the monitoring program or their corresponding ATCC strains".

- in Chap <1117,1>⁽²⁹⁾

"A test intended to confirm the ability of a nutrient medium to support growth of a predetermined type and number of microorganisms."

Helpful summaries of key guidance, pharmacopeia and regulation documents asking for the inclusion of "facility isolates or stressed micro-organisms" in the microbial test panel, with the precision of which of them do formally expect (or just suggest) local isolates in addition to the pharmacopeial referenced strains, can be found in Table 1 of ref⁽⁵⁾, Table 1 of ref⁽⁶⁾ and Tables 1 & 2 of ref⁽⁹⁾.

These tables, so as the long list of regulatory texts and guidance's examined for the purpose of the present article^(1, 2, 3, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 26, 27, 29), underline the jungle of existing unclear requirements and it is indeed difficult to understand for which test **this inclusion is just "recommended" or is really "mandatory"**.

In general, there is a large consensus among microbiologists on the fact that the pharmacopeial referenced strains used for the compendial tests were selected especially based on their representativity of most local flora isolates^(10, 11). These compendial strains, with a long history of use and prepared following strict national culture collections criteria, ensure standardization between media manufacturers and laboratory users⁽²⁴⁾.

The addition of "normal flora organisms" for media growth promotion tests can be found in the FDA Guidance to Inspections of Microbiological Pharmaceutical Quality Control Laboratories since 1993. Conversely, there is no more any recommendation to use local isolates for either method suitability or growth promotion testing in the 2020 Second edition of the FDA Pharmaceutical Microbiology Manual⁽¹¹⁾.

The FDA Guidance for Industry for Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing – Current Good Manufacturing Practice since September 2004⁽³⁾ says **"The QC laboratory should determine if USP indicator organisms sufficiently represent production-related isolates. Environmental monitoring and sterility test isolates can be substituted (as appropriate) or added to the growth promotion challenge"**.

The USP <1117> Microbiological Best Laboratory Practices does precise that micro-organisms used to challenge the growth promotion properties of media **"may include representative environmental isolates (but these latter isolates are not to be construed as compendial requirements)"**.

Even the recent revision of the EU GMP Annex 1⁽¹⁾ which includes following expectations:

- point 10.9 "Media used for product testing should be quality control tested according to the related Pharmacopoeia before use. Media used for environmental monitoring and APS should be tested for growth promotion before use, **using a scientifically justified and designated group of reference micro-organisms and including suitably representative local isolates**."

- APS section, point 9.45 ii. "On completion of incubation [...] samples of the filled units should undergo positive control by inoculation with a suitable range of reference organisms and **suitably representative local isolates**."

Is somehow unclear because the term "suitably representative" can lead to subjectivity and latitude of interpretation: does it mean "predominant", "normal"... ? In addition, these expectations don't contribute to clarify how the selection of these "suitably representative" isolates must be performed.

Nevertheless, this text includes a definition for "local isolates" in the glossary which confirms that the focus must be on the flora recovered from the environmental monitoring in the aseptic areas (Grade A & B and associated operators) and from the positive sterility tests.

The USP <1231> Water for Pharmaceutical Purpose⁽²¹⁾ recommends including "additional organisms" when representing those "considered objectionable and/or typically isolated from the water system (house isolates)".

At point 8.5.4 the importance of a solid identification strategy is underlined such as to have the best knowledge possible of the "normal flora" of the systems" and be able to detect new species independently of the action or alert levels defined.

More importantly, this informational chapter reminds the key general controversial elements about the so called "wild type" of the local isolates^(4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 24) that are valid for all environments (not only for water systems): **the difficulty to culture and to ensure good laboratory storage conditions for these "stressed" strains usually only exposed to low nutrients environments, their ability to adapt to their surrounding environment and mutate, and so to become non representative of the source environment. The local isolates strains growth and stability are by nature unpredictable...**

"Water system isolates may be incorporated into a company culture collection for use in tests such as antimicrobial effectiveness tests, microbial method validation/suitability testing, and media growth promotion test. **The decision to use water isolates in these studies should be risked based because many such isolates may not growth well on high nutrient media required. And because once adapted to laboratory media, they may not perform like their wild type progenitors**".

In addition, another universal controversial element is the fact that the traditional monitoring methods based on culture media have limited capability to capture transient contaminations, characteristic of most micro-organisms in these hostile environments where they can't survive without resistance systems as the one developed by the spore formers⁽²⁴⁾. So, the absolute representativity of the local isolates recovered by these methods in a system or an environment is by nature also questionable.

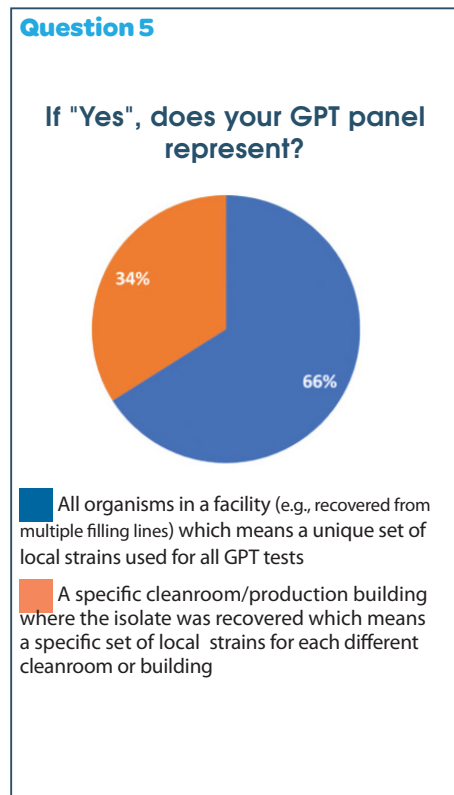
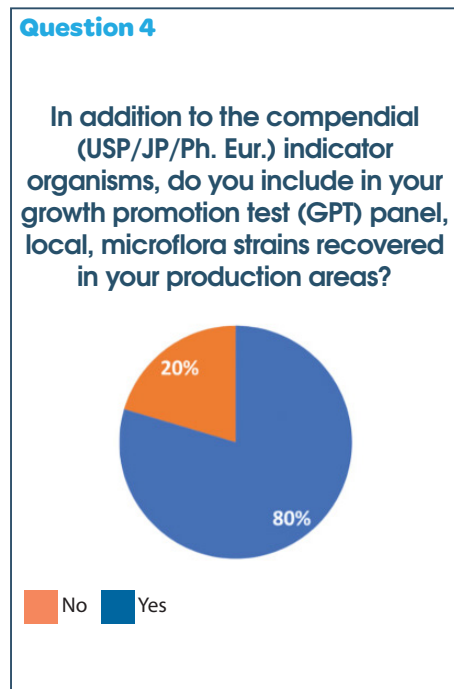
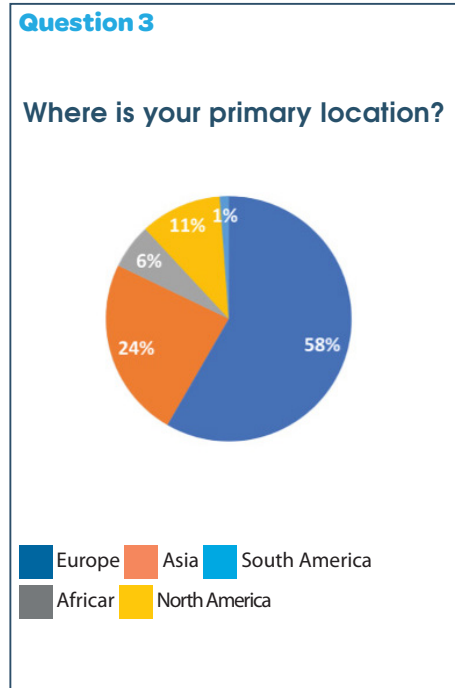
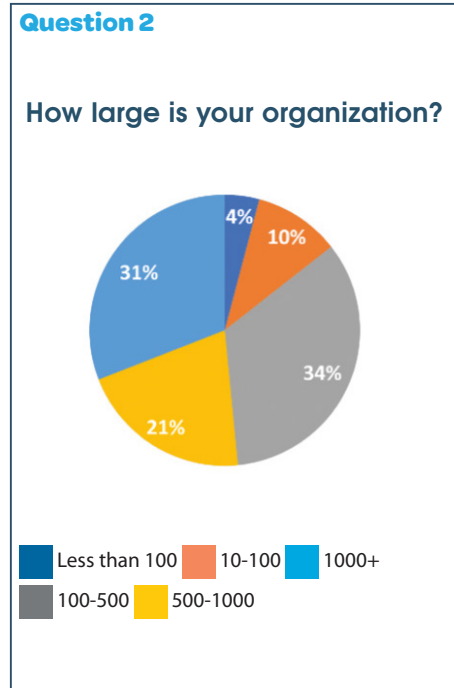
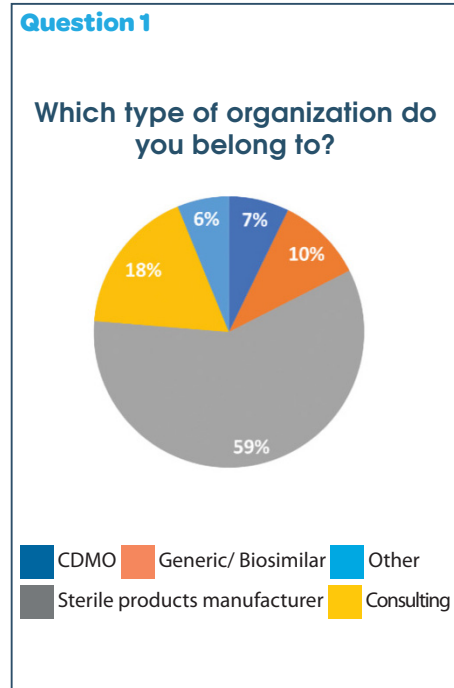
This complexity linked to the numerous unclear expectations and/or recommendations associated to the recent experts challenges about the absence of clear scientific added value for the systematic use of additional local isolates to the GPT challenge pool, has conducted the A3P, with the active collaboration of the ECA, PHSS, AFI and the BPOG, to launch in 2022 a survey to collect current industry interpretations, practices, rationales, difficulties, and challenges.

....>

The present article has the objective to present the major outcomes of this survey, to assess the rationales and the difficulties linked to the implemented strategies at industry level and finally to provide a view on on-going discussions on that topic and potential enhancements/solutions for a well-balanced strategy based on some experts' inputs.

2. PRESENTATION OF THE SURVEY RESULTS

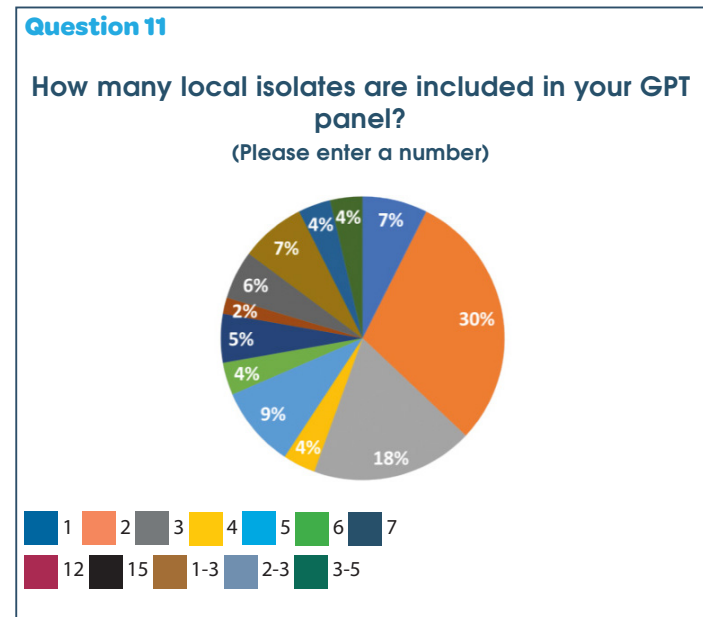
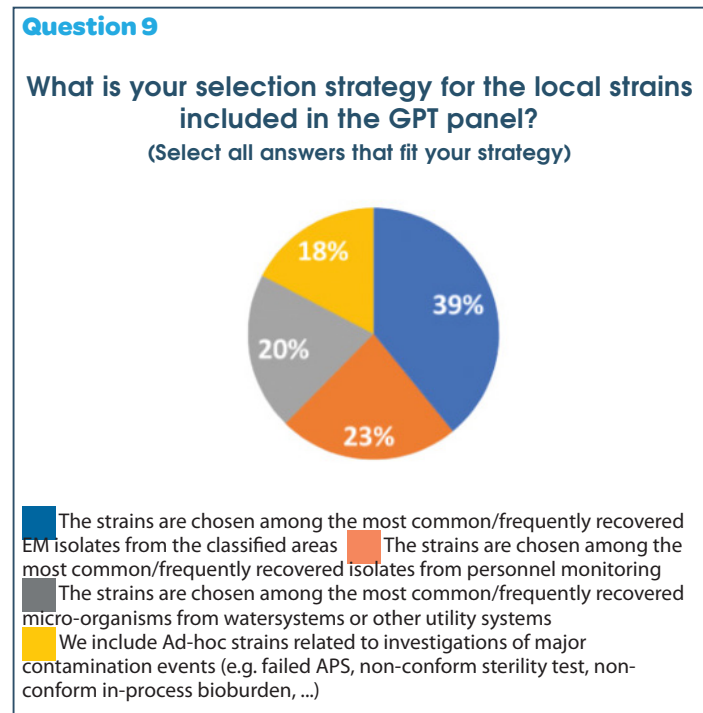
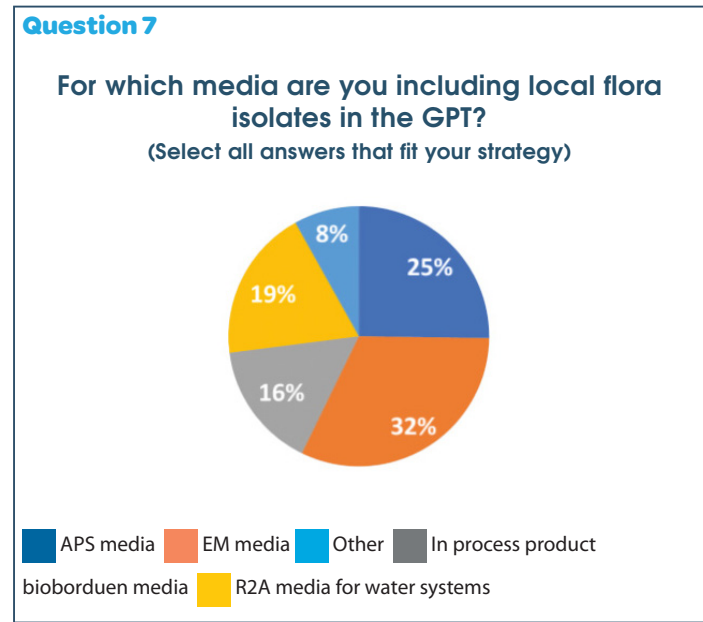
The survey sent out by following industry associations (A3P, ECA, AFI, PHSS, BPOG) in 2022 included **26 questions** with the objective to capture whenever possible the rationale for each one. *The survey was answered by 97 participants.*



Question 6

[Abstract from the comments / rationales for question 5](#)

- "One set considered as an expectation by the authorities", "based on discussions with authorities", "based on FDA inspection observation."
- "One set per site and by environment (aseptic environment, water, surfaces, air)" / "all cleanroom are connected so one unique set for all GPT tests on water, environment and product media" / "one set per site based on the most predominant Gram positive cocci, Gram Positive and Gram negative Rods recovered" / "One set with the top 3 strains recovered" / "One set with the top 2 strains recovered".
- "Objective is to have one unique set for cost constraints reasons." / "current practice is one set for all lines/buildings. Future evolution specific set per building"
- "Predominant strains selected from all lines and the top 5 are rotated in the GPT program." / "predominant strain and an endospore former."
- "One site isolate is used for all lines, but different isolates are used for EM and Water media."
- "One set based on strains isolated from Grades A to D for EM and In process Bioburden media GPT. One set based on strains isolated from Grades A and B for GPT of the incubated APS units."
- "Until recently we included local isolates in the GPT only in case of atypical event such as positive sterility test, contaminated APS or trend."
- "For APS and EM media one unique set of stains and for water media one waterborne representative strain."
- "As long we can prove the collection strains referenced in the pharmacopoeia are representing the local isolates recovered, this addition is not a must, not scientifically sound based on the particularities of the stressed local isolates" / "As a microbiologist, I find the relationship between environmental micro-organisms (surviving in a typically hostile conditions) and environmental micro-organisms grown on lab media to be tenuous at best."



Question 8

[Abstract from the comments /rationales for question 7](#)

- "All culture media are tested with both ATCC strains and local isolates."
- "For in process bioburden media and R2A in house isolates are included in the method validation but GPT is only done with pharmacopeial strains."
- "If positive sterility test failure, then APS and EM media are tested with this isolate. In case of failed APS, the sterility tests and EM are tested with this isolate. This is done to help the failure investigation by determining if the contaminant will be detected by the routine testing in place."
- "2 local isolates: one Gram positive cocci for EM and APS media + one Gram negative rod for APS and TSA Media."

Question 10

[Abstract from the comments /rationales for question 9](#)

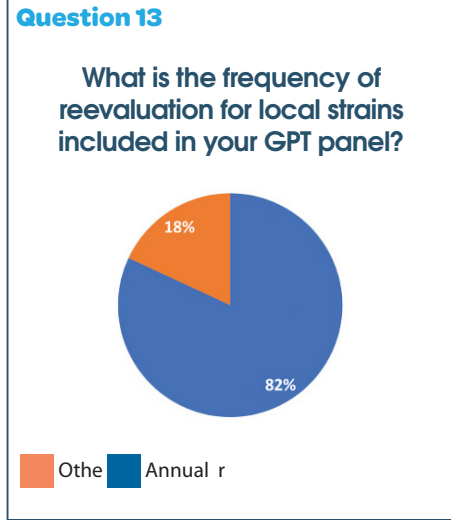
- "All isolates recovered from the site are taken into account."
- "Local isolates are used on a rotational basis"
- "strains are selected depending the use of the Media"
- "Micro-organisms recovered in a facility are also representative of the personnel ones."
- "For GPT purposes, there is no sense to select the most representative microorganisms to challenge the media. These micro-organisms have surely no problem to growth under the condition of GPT. Rather, it is much more interesting to challenge the media including also some less representative strains from the flora. So the best approach for a GPT procedure is to define how many local strains to test, requiring to rotate from cocci GP, bacillus GN, molds, bacillus GP and so on. On this way, try to cover as much as possible all representative micro-organisms, not only the top 1 or 2. Specifically for the APS, a good practice, is to include the micro-organisms recovered from the EM (if any) to challenge the GPT of the TSB to demonstrate the ability of the APS to promote the growth of those specific micro-organisms detected in the environment."
- "Most common GPC from EM of cleanrooms chosen for EM media, bioburden, APS media GPT. Most common GPR, GNR in water included for R2A"
- "Additional strains related to investigations will sometimes be added to studies or validation studies, but not for GPT"

Question 12

[Abstract from the comments /rationales for question 11](#)

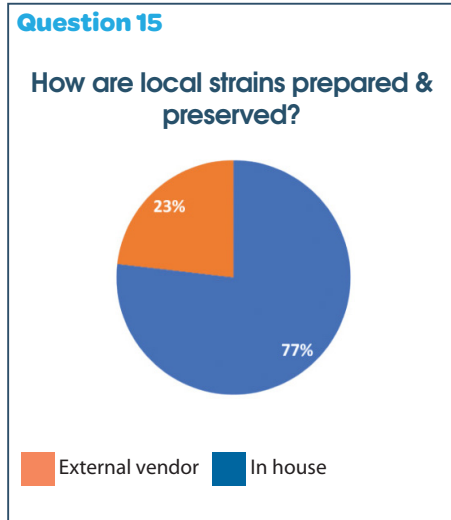
- "One isolate of every defined group, e.g. cocci, molds, yeasts, spore formers, etc."
- "Covers aerobic, anaerobic, microaerophilic, spore forming microorganisms."
- "It is depending on the how frequent isolates are captured (observed), pathogenicity of the isolates, what is source of isolates, what is the effect of isolates on the products (objectionability) and effect of disinfectant solution on the isolates."
- "2 for APS, EM and in process bioburden, one for purified water and R2A" / "3 micro-organisms from classified areas/personnel monitoring and 1 micro-organism from water system" / "one isolate representative of EM and personnel monitoring and one isolate representative of purified water and products." / "5 strains include human origin flora, spore forming and slow growth bacteria" / "For EM media and sterility testing media 1 isolate, for Media Fill 3 isolates." / "2 for EM Media; 1 for bioburden test Media; 1 for APS Media; 2 for sterility test Media (FTM + TSB); 1 for R2A Media."

Note: some isolates may be used for different media"



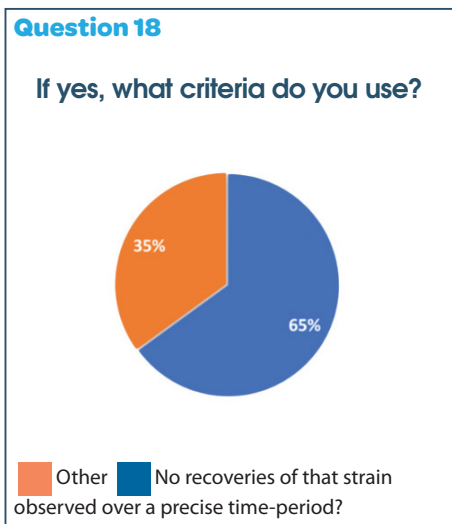
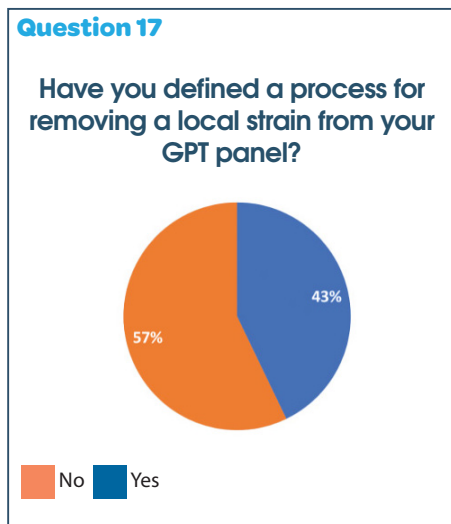
Question 14
Abstract from the comments / rationales for question 13

- "Current frequency defined is complete review of all identifications for all manufacturing plants every 2 years"
- "During annual trend evaluation most predominant will be determined" / "Linked to other annual review activities" / "Evaluation done annually based on EM trend data flora" / "as part of the annual EMPQE" / "annual sterility assurance review of all strains for a site"
- "The flora can change over time. Therefore, it should be checked every year." / "according to trend evaluation"



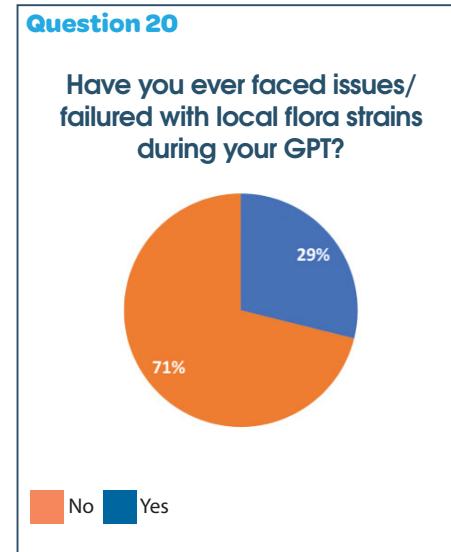
Question 16
Abstract from the comments / rationales for question 15

- "Frozen in CRYO-BEADS at ≤ -30°C. Seed lot culture maintenance techniques." / "strains working bank stored at -70°C" / "in a freezer between -30°C and -20°C" / "Standard Operating Procedures are in place to prepare and preserve local strains."
- "External vendor charges more... as it changes annually inhouse preservation is convenient." / "Better control and enumeration in-house"
- "Can be both depending the strain"
- "Externalization as lack of qualified equipment" / "No QC Microlab"
- "Better to have ready to use strains at the right calibrated concentrations" / "The preparation of freeze calibrated banks is sub-contracted" / "Biomerieux bioballs"



Question 19
Abstract from the comments / rationales for question 18

- "Our in-house local GPT isolates are cultured as part of a seed lot technique and then are diluted to a <100 cfu aliquot. These isolates are routinely checked to ensure that the culture is still viable and that there is not a trend lower during enumeration. If a drop-off is noted the culture is regrown and a further seed-lot is developed (up to a maximum of 5 transfers)"
- "Can be removed as difficult to maintain longer times as impact on reproducibility and maintenance."
- "We will not remove local strains, we will always substitute. This will be based on evaluating annually if local isolates in use are still representative."



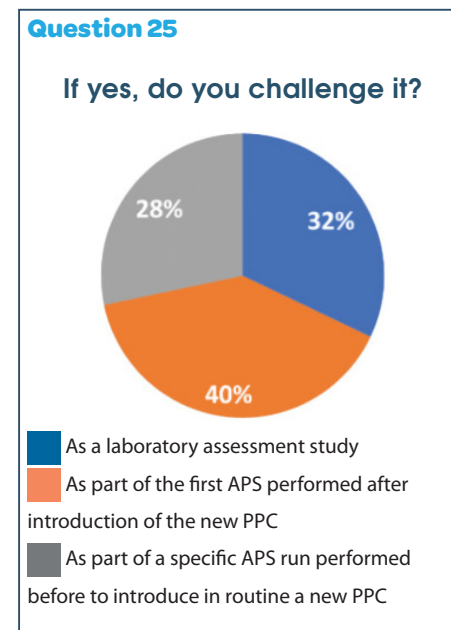
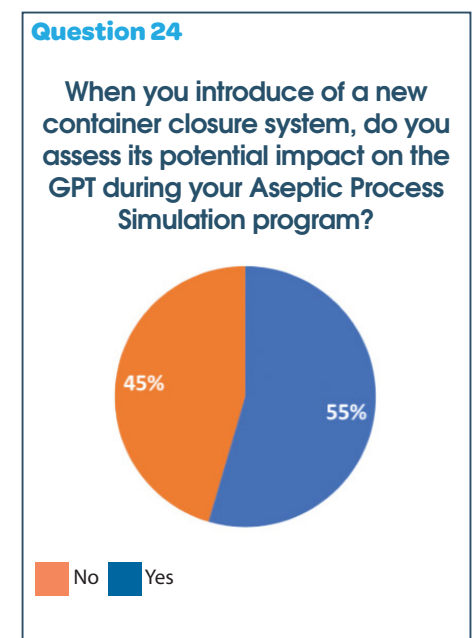
Question 21
Abstract from the comments /rationales for question 20

- "Difficulties with *Corynebacterium* species, *Cladosporium* species and *Methylobacterium* species, issues with big differences among duplicates, inaccurate dilutions." / "Water isolate on R2A media due to dilution error, pipetting error. EM isolate quantitative recovery on SCDA media due to loss of viability, pipetting error, dilution error." / "local isolates practically difficult to maintain compared to ATCC lab strains" / "Some local strains are more difficult to subculture" / "Due to non-culturable strains on agar media"
- "Only for APS media upfront of use with a *M.luteus* strain that required more than 7 days to recover. Such did not occur with the common EM Media so APS media were rejected for use"
- "Strain doesn't grow anymore" / "Recovery and growth varies but extended incubation can be helpful"
- "Bacillus cereus, TSA, inoculum too low / too high (> 100 CFU), repeat testing"
- "Loss of viability during storage. No recovery on media especially with water isolate. *Ralstonia* in R2A Agar. Hence seed lot preparation we reduced from annually to quarterly." / "it was on external lab, the strain was very old more than 6 years"
- "No growth in plates. Strain contaminated. In both cases, we removed the strain from our panel"
- "Growth criteria not conform for *Staphylococcus epidermidis* on APS media. Root cause linked to the high sensitivity, stress encountered by the local strain recovered. Additional labs tests have confirmed that high variability of the growth recovery for that specific strain (multiple factors can impact the growth recovery). We add to the local strain a MO from the same genus and species as the local strain to ensure that these MO can be recovered and that the issue is linked the selected specific strain. APS could be approved based on a deep investigation and a big set of additional data." / "Issues with *S. epidermidis* growing on TSA irradiated agar. Worked with vendor, but vendor does not incubate at same conditions."
- "Case of strain *Micrococcus luteus* [. . .]. Additional 24h needed to have a more visible growth in TSB." / "some isolates (some strains of *Acinetobacter*, *Corynebacterium*, *Micrococcus* genera) grow slower than ATCC strains in GPT tests, especially in liquid media (lower turbidity). Accordingly, our procedure allows longer incubation time for isolates than ATCC strains." / "Moraxella, poor grower"
- "Issue on purity: preparation method as root cause / issue with *Pseudomonas* and *Bacillus*: each investigation identified the weakness of the strain."



Question 23
Abstract from the comments / rationales for question 22

- "Single repeat allowed after investigation / validity check of used SOP and if second failure automatic batch rejection." / "we follow our Microbiology OOS SOP"
- "Taking into account the variability and percent error of low microbial counts allows us to re-test a failing GPT, especially if the count is low to begin with."
- "We will perform investigational testing in triplicate if we think it is a lab error. If this test complies, we invalidate the initial test and then repeat it again. If the test failed because of a specific microorganism the investigational test will be performed using the same strain and a different collection strain. (For example: a Bioball *S. aureus* and an ATCC strain *S. aureus* from our -70 C freezer collection)."



Question 26
Abstract from the comments /rationales for questions 24 & 25

- "Depends on the level of change of the PPC, if minor assessed this will be performed as part of first APS (trifold)"
- "The impact of GPT is assessed during the Bioburden validation or sterility test validation on new PPC. Each new PPC is assessed by risk assessment if we perform one or 3 APS runs"
- "During APS run actual simulation of the Container closure system occurs hence the GPT is challenged on the actual simulation"
- "For a new set of container -closure system, impact of any potential leachable from closure system having any inhibitory principles and adverse pH conditions in contact with glass or containers shall be evaluated together with container closure integrity evaluation" / "If a new container closure system is implemented, lab assessment of the container and how growth promotion will be completed within the container is initiated."
- "A new container closure system will be challenged by APS. However, the growth promotion test on APS media is to show that the media is suitable for recovering/ growing organisms from the environment to demonstrate the efficacy of the container closure system. Therefore, the GPT is based on the organisms recovered in the environment and not on the container closure system."
- "As a positive control is used aside with testing sample, impact on GPT would not be necessary to check" / "We avoid the use of facility isolates unless specifically asked to do them by regulators as they provide little value and issues with growth."

3. HIGH LEVEL SUMMARY AND ASSESSMENT OF THE RESULTS

80 % of the 97 participants include local flora strains in addition to the compendial strains in the GPT pool. Among them 66% use a unique set of local strains recovered in their production areas for all GPT tests; some of them include in addition a waterborne microorganism based on process, product or design specificities.

Very different rationales are used to support their strategies: **a majority use the top 3 to the top 5 of the micro-organisms predominantly recovered** (30 % of the participants include 2 local strains in their GPT pool, 18 % have 3, 9% have 5 and 7% only 1), sometimes one of each category of the compendial strains, more rarely the category of the greatest risk for the product or a combination of one human origin strain + one representative of airborne microorganism + one waterborne microorganism.

Several comments were made regarding to the slow growing and the low adaptability of stressed organisms among the local isolates strains and that this requires sometimes to exceed the incubation duration expected by the pharmacopeia for the GPT.

77 % prepare and preserve these strains in house. 43 % have defined a process for removing a local strain from the GPT pool; among them 65 % apply the rule of no recoveries of that strain observed during a certain period.

82 % of the respondents have an annual frequency for the re-evaluation of the local strains to include in the GPT pool (mainly done during EMPQE or annual microflora assessment).

29 % of the respondents declare having faced issues/failures with their local flora during GPT. Issues can be observed for a large variety of genus and species, among the listed ones: *Staphylococcus epidermidis*, *Methylobacterium species*, *Micrococcus luteus*, *Ralstonia pickettii*. The root causes were mainly linked to microbiology laboratory practices issues (size or homogeneity of inoculum, concentration of the inoculum, inoculation preparation issues, subculture issues, contamination of the inoculum, ...) or linked directly to the strains sensibilities or maintenance of the cultures (no growth observed after the 3 days, loss of viability after storage, stress that led to death of the microorganism, very low growth, ...).

During the GPT failures investigations, 46% of the participants answered that their laboratory practice is to repeat the testing with the use of triplicates. 36% use a collection strain of the same microorganisms in case of recovery difficulty.

When they introduce a new container closure system, 55% of the respondents assess the impact on GPT during an APS; among them 40% would challenge this as part of the first APS performed after the introduction of the primary product component, 28% would run a specific APS before introduction of a new primary product component in routine and 32% would manage this via a laboratory study. In some cases, the decision to run 1 to 3 APS exercises is based on a formal risk assessment.

These survey results show that:

- **the participants encounter similar challenges with local isolates:** slow growing local isolates, viable but non culturable isolates, inoculum preparation issues (non-homogeneous preparations, micro-organisms that form clusters, highly sensitive strains to small amounts of process related residuals substances or to the amount of oxygen or soluble gazes -situations observed on incubated APS units-, lack of stability of the strains, etc...). They also struggle with the conservation, expiry date management and with the workload associated with all the tests using these local isolates strains.

- **in general, the strategies in place are not based on scientific data or strong rationales...** which leads to the conclusion that the inclusion of local isolates in the GPT challenge pool is mainly driven by a compliance or regulatory inspections risk reduction management decision and not sufficiently based on a scientific approach.

4. CURRENT ONGOING DISCUSSIONS AND EXPERTS' INSIGHTS

Salaman BYRON, in his article^[24] "Facts about Environmental Isolates and Growth Promotion Test" in the American Pharmaceutical Review, summarized in the table below the main PROs and CONS linked to the inclusion of Local isolates strains in the microbiological media GPT challenge pool.

Note : EI is the acronym for Environmental Isolates

Table1. Pros and Cons of EI for growth Promotion of Microbiological Media

PROS	CONS
EI represent the real microflora of the site	<ul style="list-style-type: none"> They are not characterized as well as reference standards They are no studies reported that demonstrates the advantage to use EM isolates for GPT validation
EI are well adapted to environmental conditions	<ul style="list-style-type: none"> EI growth is unpredictable after culture on nutrient media Organism characteristics may change after a few passages It is known that most of the isolates recovered in the manufacturing area are from human origin, so they are not really adapted to manufacturing conditions. EIs performance is unpredictable EI cultures may drive changes in genotypic and phenotypic traits.
Growth promotion validation must demonstrate its suitability ots suitability to recover manufacturing microlora	<ul style="list-style-type: none"> EIs are unpredictable and variable and not standardized for use by other labs Eis isolates used for GPT are not considered "stressed"
Most EI grow well in the presence of low nutrient media (i.e R2A)	<ul style="list-style-type: none"> Preparation of a fresh suspension of the EIs includes performing serial dilutions and plate counts to determine the concentration, and then standardizing the suspension to the desired concentration. During the incubation period for serial dilution plates, the suspension is typically held under refrigerated conditions for several days. During this time, the concentration of the organism in suspension may change, resulting in either a decrease or increase in numbers. Standardization and final use of this suspension may therefore result in a "miss" in terms of its assumed concentration, discovered only after testing is complete During the preparation process the "wild-type" phenotype of the organism may change

For him, "despite the facts discussed, the analysis of EI in GPT is still the best information available to evaluate the effectiveness of microbial contamination controls. Implementing standard operating procedures and grappling with the practicalities of EI selection and culture maintenance that will sustain the cultural characteristics of such wild-type isolates around some degree of regulatory uncertainty is what is required." [...] "the utilization of EI is considered a good practice to challenge the robustness of microbial methods."

In the context of lack of guidance or published rationales for the local isolates' selection process, Robert WESTNEY suggests following possible enhancements^[25]:

- in any case ensure to have a procedure that explains the selection process to avoid inspection observations and ensure also that the site microbiologists understand the intended use of a firm's media.
- assess the need to include or not "atypical", "unusual", "emergent" micro-organisms recovered during trends or non-conform monitoring results, not only the "normal" microflora.
- to overcome the challenges linked the preparation, homogeneity, and stability of microbial suspensions concentration (inoculate concentration of less than 100 CFU expected), studies to ascertain the stability or growth ability may help to anticipate any change in concentration during storage and to define an expiry date for the standardized suspension. Another solution may be represented by using ready-to-use preparations of customers in house isolates.

During the 2021 PDA/FDA on-line Joint Regulatory conference^[11], **Dennis GUILFOYLE (former FDA inspector involved in the redaction of key guidance related to Microbiological Methods) and Tony CUNDELL (Consulting Microbiologist, former member of the 2020-2025 USP Microbiology Committee of Experts, active PDA Member)** presented scientific data that support the fact:→

-that USP QC collection strains are very representative of the most common environmental isolates recovered environmental isolates and identified from pharmaceutical environmental monitoring.
-that domestication of such "wild type strains" may significantly alter the characteristics (phenotype and genotype) of the stored microorganisms.

For them "the use of environmental isolates are not necessary as supplement QC microbes for Media Growth Promotion and Suitability testing for the Microbiological Examination of non-sterile products and for sterility testing".

The benefits they see for using environmental isolates are in the case of Antimicrobial Effectiveness testing, Disinfection Efficacy studies, EM media and new microbiological method validation.

For the present article, **Tony CUNDELL**, has accepted to provide some additional inputs:

"In general, the QC organisms for method suitability and growth promotion testing are specified in the compendial chapters and if you use them you have met the minimum requirements of the official test. The required organisms are broadly representative. Adding *S. epidermidis* when you use *S. aureus* is not necessary.

- Routine growth promotion testing of general microbiological culture media based on the very low probability of poor performance is not a value-added activity. Our clinical colleagues stopped doing this years ago.

- Dennis GUILFOYLE and I presented the argument that the use of environmental isolates had become a compliance issue that was not justified by science at the 2021 FDA-PDA Conference and the argument was accepted by FDA attendees such as Rick Friedman. FDA investigators will be instructed to not require environmental isolates.

- Unfortunately, the media used for EM and water monitoring and their growth promotion test organisms are not definitively defined in compendial test methods. The selection of promotion tests for R2A agar that are derived from <61> are inappropriate as are the Ph. Eur. incubation conditions.

- Most QC microbiology labs do a poor job maintaining culture libraries.

- There is a strong move from traditional culture-based methods to bio-fluorescent particle monitoring".

... And he warned about the risk linked to surveys results which "may often reinforce bad practices".

Arjan LANGEN, Global Sterility Assurance Director & Global Auditing Leader at GE Healthcare, active ECA member has also provided comments and recommendations:

- "Based on the feedback given by the participants, my main conclusion is that there is no common industry standard for the use of local strains from the GPT panel: participants give many different answers with respect to the selection, preparation, removal, and the number of local strains used in the GPT.

- It's quite surprising that still 20 % of the participants are not using local strains in their GPT at all. These companies are probably not inspected by the FDA as the Aseptic Processing guide includes already a consideration to use house isolates in the GPT since 2004.[...] The use of local GPT strains can be considered to be an FDA requirement. But as the revised Annex 1, now containing a requirement to include 'suitably representative local isolates' in the GPT, it can be concluded that the use of local isolates in the GPT will formally be a requirement for many countries in the world.

- Another interesting outcome is the fact that most sites don't use a line specific panel of local strains for the GPT. As a result, it poses a risk that a line specific contaminant (for instance related to the use of line specific materials) is not proven to be detected in the Aseptic Process Simulation of that specific line. My strong recommendation is to at least consider using line specific panels, unless evidence is gained that the local strains are not specifically related to a line.

- Finally, I see it as a potential concern that 23 % of the participants is using an external vendor for delivering the local strains. Local strains are generally required to be included in the growth promotion test because these strains could be stressed or damages and therefore

their growth might not be detected using the standard media and standard incubation times and temperatures. If strains are re-cultured at the vendor and the number of passages will increase, there is a risk that the growth properties of local strains will improve and the added value of using local strains in the GPT would be questionable.

As a conclusion and based on the participants feedback, it seems important that a common industry standard is developed for the use of local strains in the growth promotion test.

Many companies are still using the traditional growth-based detection methods to assess the potential contamination risk of our sterile products. And we do know that these methods have their limitations, based on the media we use and the incubation time and conditions. We should make sure that the growth promotion test is performed adequately, and the use of local strains will improve the test if these strains are adequately selected and prepared.

A detailed industry standard on how to select, culture and use the local strains in the GPT would be very helpful in improving the quality of the growth promotion test, the detectability of our culture media and – in the end – the safety of our sterile products."

Lucia CERESA, Consultant, former Charles River R&D technology and market development manager, active PDA member & PDA Italian Chapter Steering Committee Member, has accepted to answer the following questions for the purpose of the present article:

Q: When it is relevant to include local isolates in addition to the pharmacopeial strains?

A: "For the Validation study for an alternative method I always suggest adding to the required strain, local isolates because closely related to the potential risk. Also to perform suitability testing before doing any LOD (Limit-of-detection) study to verify any potential reduction of grow that need to be investigated".

Q: What would you recommend as a balanced strategy for the selection of the local isolates to include in the GPT test pool?

A: "I think that the knowledge of the local flora is extremely important to understand better the potential risk for contamination. I also think it is a good idea to trend the predominant; the most usual but also the most critical or the one never found before. From a critical analysis of the trend it is possible then to choose the top 5."

Q: Would you recommend one unique set of local isolates for all media & uses? or different? Why?

A: There should be a consolidate set BUT must be confirmed over the time, this is the reason for trending analysis: to investigate any change and compare the changes over the years.

Q: Any warning point or recommendation during discussion with regulatory inspectors? during technical investigation? for the QC lab practices?

A: "Inspectors appreciate a rationale for decision based on risk analysis and assessment with knowledge of the flora present in the facility and most related to critical operation and operators."

Di MORRIS, Compliance Advisor, PNR Pharma, Former Medicines Inspector UK Dpt of Health, co-Deputy Chair of the PHSS

is not surprised with the difficulties encountered by the participants of the survey in the recovering some local organisms, as they can't growth on the usual rich growth media under typical incubation conditions and/or in the GPT delays. In addition, for her the concentration of an inoculum of 40-100 CFU where the objective is to recover a very low number of challenged organisms is not meaningful for the facility flora. For growth promotion tests she would more advocate for the use of "stressed ATCC strains" (following potentially methods such as the ones indicated in the ISO/CD 11133: 2014 Microbiology of food, animal feed and water -Preparation, production, storage and performance testing of culture media and reagents -) to better represent the stressed organisms that we are trying to recover. Finally, her recommendation is that "Companies should be using predominant and difficult to eradicate local isolates in their studies as they would in disinfectant efficacy work".

T. BONNEVAY, Global Microbiology Analytical Expert, Sanofi Pasteur, EDQM Microbiological Methods Expert, A3P Board Member

Thierry Bonnevoy adds that at QC Microbiological laboratory level, *“it is of particular importance to have an adequate technical experience for the microbial library management: banking, maintenance, control and characterization of these environmental strains and a continuous training of the technicians in this particular field of competency”*.

For him, *“the concentration of the inoculum of these additional challenge test microorganisms is also key: <100 CFU, of course... but > 25 CFU because with a lower spike than 25, there can be too much variability in the recovery”*. In addition, *“the technique of inoculation and spreading on a plate in case of solid media requires a lot of reproducibility and experience (for example Gram-negative bacteria such as Pseudomonas do not like to be spread with rakes at all)”*.

5. CONCLUSION

The survey results and the experts' inputs confirm the lack of clear regulatory expectations and the absence of consensus among the experts' microbiologists.

The need of a specific and applicative guidance for the industry and regulators, providing:

- science-based elements for the selection of the local flora strains to include in the GPT pool in addition to the compendial strains with the relevance to include them (or not) for culture media GPT, APS units GPT after incubation, microbial methods validation/suitability tests, sterility tests, disinfectants validation studies, alternative microbiological methods validation, ...

- key elements for the QC Laboratories to ensure the safe selection and inoculum preparation of the local strains, the stability and storage of these local isolates strains cultures and to develop a well-balanced strategy considering costs/complexity, is obvious and critical to ensure the robustness of the strategy defined and applied on a plant.

In the meanwhile, the strategy for the selection and inclusion on the local isolates strains in the GPT challenge pool will continue to depend greatly on the plant microbiologist's expertise and manufacturing environment knowledge ... and its acceptance by the regulatory inspectors will vary depending on their overall industrial microbiology knowledge and experience.

This article underlines one more time the limitations of the traditional culture-based methods. These limitations are more and more recognized and the guidance for the validation and use of alternative methods^[9, 25, 26, 27] may help to strengthen the knowledge of the microflora really present at the manufacturing plants.

“The views and opinions of the author expressed herein do not necessarily state or reflect those of Eli Lilly company.”

A special Thanks to the Associations that have contributed to this common survey and to the experts for their precious inputs and kind participation.

REFERENCES

- [1] Current EU GMP Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products
- [2] Current USP <1116> Microbiological Control and Monitoring of Aseptic Processing Environments
- [3] FDA Guidance for Sterile Drug Products produced by Aseptic Techniques (2004) – Current GMP
- [4] Westney, R (2021) The use of In-house Microbial Isolates in Media Growth Promotion Testing: Challenges and Solutions, American Pharmaceutical Review
- [5] Sandle, T (2018) Microbiological Culture Media: A Complete Guide for Pharmaceutical and Healthcare Manufacturers, Chapter 9 The use of environmental isolates in Pharmaceutical Technology
- [6] Booth, C (2019) Environmental Isolates: What's the proper use of in-house isolates?, Pharmaceutical On-line
- [7] Environmental Isolates What's The Proper Use Of In-House Cultures (pharmaceuticalonline.com)
- [8] Booth, C (2019) How to establish Growth Promotion Tests for Pharmaceutical Culture Media, Pharmaceutical On-line
- [9] How To Establish Growth Promotion Tests For Pharmaceutical Culture Media (pharmaceuticalonline.com)
- [10] Sandle, T (2018) Microbiological Culture Media: A Complete Guide for Pharmaceutical and Healthcare Manufacturers, Chapter 9 The use of environmental isolates in Pharmaceutical Microbiology, DHI/PDA, Bethesda, MD, USA pp. 219-239
- [11] Sandle, T (2022) Walk on the wild side: the application of environmental isolates in microbiological testing, European Journal of Parenteral and Pharmaceutical Sciences, Vol 27, Issue 1
- [12] Cundell, T; Tidswell, E; Massaro C (2021): Live, stressed and dead micro-organisms – their role in Microbial Test Method Validation, American Pharmaceutical Review
- [13] Live, Stressed, and Dead Microorganisms – Their Role in Microbial Test Method Validation | American Pharmaceutical Review - The Review of American Pharmaceutical Business & Technology
- [14] Guilfoyle, D and Cundell T (2022): Do Plant Isolates have a role in Method Suitability and Growth Promotion Testing in the Microbiology Laboratory? Is it a Matter of Science versus Compliance?, PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology, 76, pp. 444-460
- [15] Guilfoyle, D and Cundell T (2021): Do Environmental Isolates (EI) have a role in Method Suitability and Growth Promotion (GP) Testing in the Microbiology Laboratory?, Joint PDA/FDA Regulatory Conference 27-29 Sept 2021
- [16] FDA Guide to Inspections of Microbiological Pharmaceutical Quality Control Laboratories, 1993
- [17] Second edition of the FDA Pharmaceutical Microbiology Manual (PMM) 2020, Chap Sterility Test
- [18] USP <71>, EP 2.6.1, JP 4.06 Sterility Tests, Table 1. Strains of the test Micro-organisms suitable for use in the Growth Promotion T and the Method Suitability Test
- [19] USP <61>, EP 2.6.12, Microbiological Examination of Non-Sterile Products: Microbial Enumeration Tests
- [20] FDA CBER 21 CFR 610.12 Sterility Test, 2019
- [21] PIC/S PI 012-3 Recommendation on Sterility Test
- [22] TGA guidelines for sterility testing of therapeutic goods, 2006, Chapter Methodology
- [23] USP <51> Antimicrobial Effectiveness Testing
- [24] USP <1117> Microbiological Best Laboratory Practices
- [25] USP <1231> Water for Pharmaceutical Purpose
- [26] PDA TR1 Aseptic Processing rev 2023, Topic 1. Growth Promotion testing of Environmental Monitoring Media
- [27] PDA TR22 Process Simulation for Aseptically Filled Products (rev 2011)
- [28] Salaman-Byron (2019) Facts about Environmental Isolates and Growth Promotion Test, American Pharmaceutical Review
- [29] Facts about Environmental Isolates and Growth Promotion Test | American Pharmaceutical Review - The Review of American Pharmaceutical Business & Technology
- [30] USP <1223> Validation of alternative microbiological methods
- [31] EP 5.1.6 Alternative Methods for Control of Microbiological Quality
- [32] PDA TR33 Evaluation, Validation and Implementation of Alternative and Rapid Microbiological Methods
- [33] Sandle T (2020), Why it's time to strengthen and widen the microbial test panel, European Journal of Parenteral and Pharmaceutical Sciences, Vol. 25, Issue 4
- [34] USP 1117,1 Microbiological Chapters - Glossary

How to design a digital transformation architecture at Life Sciences organizations.

By Marie Reine BAR KRITTER & Delphine CROIDIEU, Rockwell Automation

To derive meaningful insight from the data generated by thousands of devices across global facilities, Life Sciences manufacturers need to adopt a new information strategy. It's nearly impossible to establish enterprise-wide visibility when facilities are operating in digital siloes and leveraging poorly integrated systems. Only an intelligent architecture built for the industrial enterprise provides the connectivity and control required to realize the value of digital transformation.



An intelligent architecture establishes control and reduces variability by building intelligence into processes that are enforced and acted upon by the system. Knowledge-driven operations rely on seamless interconnection between the assets and processes that control production. When the control system anticipates deviations in the process, it can proactively guide operations to take action to maintain optimal conditions.

When designing an intelligent architecture, the key is bi-directional, seamless data flow. The systems governing production must be able to both monitor and influence production control. But the production environment is complex; production planning is as integral to success as information and control. True digital transformation requires all systems from the shop floor to the top floor to be integrated through an interconnected architecture.

1. Knowledge-driven operations

It all begins with connectivity, which enables the seamless aggregation and integration of information generated by various operations, including machines, equipment, and personnel. This universal connectivity forms the foundation for all subsequent digital transformation initiatives. Establishing connectivity to Operational Technology (OT) equipment and systems doesn't necessarily require revalidation. Through read-only connections, Life Sciences manufacturers can gain visibility into rich OT data without altering their control system. This provides valuable insights into performance and drives actionable improvements for future processes.

Production control and information management systems play a vital role in digital transformation. They serve as the core components monitoring current operating conditions

and managing workflows to maintain optimal throughput and quality standards. Integrating information from operations management systems into this layer enhances consistency and supports continuous improvement efforts. An integrated information enablement strategy enriches data with critical production context, facilitating future analytics projects.

Integration into the broader enterprise landscape enables facilities to adapt to market needs effectively. Enterprise systems like Enterprise Resource Planning (ERPs) provide valuable production planning context to systems like Manufacturing Operations Management (MOMs), enabling autonomous production planning and execution based on customer orders. Life Sciences organizations must **transcend siloed facilities and establish an intelligent facility network**. This network provides visibility into enterprise-level production, enabling dynamic scheduling across the network and reducing time to market and inventory costs.

Operational intelligence forms the backbone of digital transformation, enabling the transformation of operations data into actionable insights through industrial analytics. An interconnected architecture allows analytical models to be deployed anywhere from edge to cloud, facilitating process optimization by continuously modeling the impact of changes and identifying optimal actions. These prescriptive insights drive efficiency and productivity across operations.

Effective knowledge-driven operations require **connecting insights to the right people and systems at the right time**. Bi-directional data flow inherent in a well-designed intelligent architecture enables information-driven production control at the asset or facility level. Autonomous systems mitigate human error and deliver consistent results. Integrated Augmented Reality (AR) solutions empower operators with real-time alerts and prescriptive insights, leading to more informed decisions and efficient production processes.

Pfizer, a renowned pharmaceutical company, exemplifies the transformative power of digital initiatives in revolutionizing patient care. In 2019 alone, their digital initiatives enabled the production of 3 million additional doses of a critical product beyond the planned quantity in one facility. Pfizer Global Supply (PGS), operating across 42 global manufacturing sites, produces over 23 billion doses of medicine annually. Their strategic focus on leveraging digital technologies for drug discovery, enhancing patient experiences, and streamlining operations through automation showcases the impact of data-driven innovation in changing lives and accelerating the delivery of vital medicines to patients in need.

2. Enabling workforce optimization

Improving the employee experience across the facility is crucial for optimizing operations and ensuring efficient production processes. Validating changes to existing production lines can be a significant investment, but it may not be worth it if the resulting value for production is uncertain. However, with access to rich data from operations and digital twin simulations, engineers gain the capability to thoroughly investigate and verify the impact of process improvements before implementing any changes in the physical world. This functionality empowers engineers to confirm enhancements in quality and throughput, thereby reducing the risk associated with revalidation processes.

Access to real-time production data and prescriptive analytical insights in a single interface simplifies operations for employees. Equipped with role-based dashboard views and prescriptive guidance, connected workers can swiftly identify production issues and prevent losses before they occur. Moreover, digital work instructions visualized through Augmented Reality (AR) provide on-demand, hands-free guidance on the shop floor, effectively reducing process errors and accelerating issue resolution.

Keeping pace with increasingly complex equipment and maintenance procedures poses challenges for engineers, particularly those new to the role. However, with access to predictive insights and digital work instruction visualizations, engineers can achieve higher first-time fix rates and accelerate time to resolution. Enforceable workflows and automated record-keeping ensure that machine calibration and cleaning procedures are completed promptly and according to schedule, further enhancing operational efficiency.

3. Enhancing operations efficiency through digital tools

Digital recordkeeping serves as a pivotal tool in streamlining compliance processes and expediting batch release by simplifying the review process. Electronic batch records autonomously capture essential quality and compliance information throughout production, eliminating the need for manual intervention. This facilitates immediate access to accurate data and enables real-time review by exception only, obviating the necessity for the quality assurance team to delay batch reviews until completion.

Companies like **Cytiva**, a prominent player in the life sciences sector, are at the forefront of embracing digital manufacturing to drive enhanced productivity, safety, and patient outcomes. With a workforce spanning over 7,000 associates across 40 sites, Cytiva provides critical tools and services for various activities, ranging from fundamental biological research to the development of vaccines, biologic drugs, and novel cell and gene therapies. As part of their digital transformation and Industry 4.0 initiative, Cytiva aimed to establish a connected digital enterprise, streamlining internal operations and reducing time-to-market for end customers. Their Figurate automation platform, powered by Rockwell Automation's PlantPax® system, integrates control and communication capabilities for both upstream and downstream processes. By harnessing data insights, standardized digital libraries, and automation, Cytiva expedites drug manufacturing, achieving economies of scale with flexibility and efficiency.

Navigating a global supply chain and adapting to disruptions have become standard practices in modern production planning. End-to-end supply chain integration offers comprehensive visibility into raw material inventory, expiration dates, work in progress, and customer demand across the enterprise. These insights empower production planning managers to dynamically schedule production to meet market needs while minimizing operating costs.

As production and IT systems continue to converge and responsibilities become shared, streamlining IT/OT convergence becomes imperative. Interoperable IT and OT systems simplify and expedite the process of integrating new applications into the architecture. With various point solutions and major platforms offering differing stability and support, IT administrators can have confidence in their digital transformation architecture built on a platform that ensures longevity and recognized stability.

Eli Lilly and Company, a global healthcare leader, embarked on a transformative journey to enhance its manufacturing and quality operations. Their IT and OT organizations have collaboratively worked for over a decade, emphasizing the production of life-saving medicines with a commitment to "safety first and quality always." In the early 2000s, incidents stemming from conflicts between IT and OT domains prompted strategic changes. The company transitioned process automation from engineering to IT, emphasizing shared governance. Presently, their robust partnership facilitates smarter production operations, leveraging IT/OT convergence. Eli Lilly's dedication to collaboration has yielded substantial benefits, positioning them strongly in the digital era.

4. Conclusion

Companies that invest in an enterprise-wide transformation strategy built upon an intelligent architecture will be best equipped to adapt to shifts in the market and capitalize on tomorrow's opportunities. Integrated technology provides access to the information needed to make decisions in real time and optimize operations in any situation.



devea

**Innovation Devea
2024 : Phileas® Control²**

ISO 9001
BUREAU VERITAS
Certification

- ✓ **Sécurité maximale :**
 - Sonde T°C, humidité, H₂O₂
 - Lecture automatique du n° de lot de biocide
 - Quantités diffusées exactes (balance)
- ✓ **Process intégré :**
 - Ecran industriel Siemens
 - Communication avec l'automate industriel
- ✓ **Traçabilité, data integrity :**
 - Système conforme 21 CFR Part 11

www.devea-environnement.com puminski@devea-environnement.com 02 40 57 07 40 34 Bld Maréchal Alphonse Juin, 44100 Nantes

5 YEARS BIODECONTAMINATION

Antibiotic powders

Maximum safety & efficiency during filling.

By Markus HEINZ, Syntegon Technology

Pharmaceutical powders form the basis for numerous antibiotics that are essential for comprehensive medical care. However, margins are low and production conditions are complex. This has led to a shift of manufacturing capacities to lower-cost markets. With this development in mind, how can supply bottlenecks be avoided? And what does it take to revive local production?



Antibiotics such as cephalosporins or penicillin are a proven therapeutic approach for common conditions such as pneumonia or tonsillitis. To bypass the gastrointestinal tract and increase the effect of the drug, patients often receive infusions based on antibiotic powders. The infusion fluid is formed shortly before administration by adding purified water. It is precisely this powdered form of the antibiotics that makes the manufacturing process highly complex. Operators handle powders during the filling process that might expose them to dust. To avoid cross-contamination, pharmaceutical manufacturers must strictly separate different active ingredients and batches from one another. In addition, they must ensure that their employees do not come into contact with potentially toxic substances.

1. Highly complex production conditions

Take the example of penicillin: the filling specifications are particularly strict. According to the U.S. FDA, for example, manufacturers are obligated to isolate filling machines and equipment. They must also ensure separate air supply and filtration and carry out regular tests for residues of the drug. In many cases, even separate factories are needed to comply with these requirements, which in turn leads to completely secluded internal production sites with separate offices and canteens for the different shifts to ensure operator safety – a highly necessary requirement, but also a huge financial expense.

2. Uneven production distribution

Not all antibiotic manufacturers are or will be able to afford this kind of investment. Hence, the migration of global production capacities to Asia already began decades ago, according to a study

on the security of supply of antibiotics by Pro Generika (conducted by Roland Berger). In the 1980s, for example, China started subsidizing domestic antibiotic production. Economies of scale soon emerged, enabling manufacturers to produce large quantities of antibiotics at low prices. At the same time, the production of generics became more cost-intensive in the Western world. Increasingly demanding audits were one of the driving cost factors. Expiring patents of Western manufacturers further increased the market demand for economically viable production capacities. Many manufacturers found these in China and India.

3. Austria: a special case

The Covid-19 pandemic has shown that such regional dependencies can be somewhat problematic: in the event of supply bottlenecks, physicians must prescribe broad-spectrum antibiotics more frequently, which increase the likelihood of patients developing resistance. To counteract this development and to ensure more stable availability on the market, antibiotic manufacturers, physicians, and pharmacists' associations, as well as politicians are calling for a global redistribution of production capacities. Austria shows how this can be done with a government that supports the only site in Western Europe that both produces and fills antibiotics with extensive investments.

4. The role of machine manufacturers

At the moment, it is difficult to predict whether other countries and manufacturers will follow this strategy. However, setting up similar programs would certainly help the market availability of antibiotics in different continents. Apart from suitable production sites, programs like this require extensive knowledge of the pre-requisites for antibiotic powder production and fill-finish operations, as well as efficient equipment that meets all regulatory requirements and is geared towards high efficiency. Of course, machine manufacturers cannot solve the challenges on their own. But they can contribute their long-term knowledge and existing technological solutions to change things for the better.

5. Air supply and hygiene in the filling area

While liquid pharmaceuticals already present numerous challenges to filling operations, pharmaceutical powders add an additional level of complexity due to their consistency. The finely ground active ingredients generate dust easily. Hence, machine operators must be protected from these sometimes-toxic ingredients and vice versa (i.e. to prevent cross-contamination): dust-tight barriers and a sealed air supply with efficient and powerful filter systems are essential in the filling area. For instance, an extended UDAF ventilation system cleans and tempers the circulating air of the filling area and regulates humidity. Machine cleaning is also particularly complex with powders, as the fine dust particles can settle anywhere within the machine. An open design, easy accessibility, and CIP-SIP for cleaning the product in-feed system provide a remedy.

6. Size as a cost factor

The larger the filling area of a machine, the higher the costs for containment, filtration, temperature control, operation, maintenance, and cleaning. Every centimeter counts; especially in cleanroom class B, where powders are usually filled. A vertical design with good accessibility and the possibility of wall mounting with maintenance options outside of the filling area offer enormous advantages. If the filling area is additionally separated from the infeed and outfeed, the space that must be dedusted and cooled with sterile dry air is reduced. A modular design that offers pharmaceutical manufacturers the flexibility to choose between different filling and weighing modules provides further space savings. In addition to size, time is another decisive factor for cost reduction: the faster format parts can be changed and the fewer product-contacting parts there are to clean, the faster a new batch can be initiated.

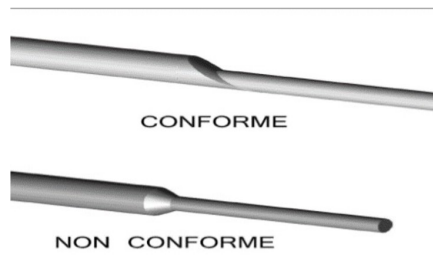
Les GMP 2022 & la VAPEUR du procédé de stérilisation. Bien comprendre comment épargner temps & argent.

Par Dominique WEILL, DoWeli EURL

Conformément aux textes définissant les règles gouvernant la Fabrication des Produits Médicinaux dans l'Union Européenne, volume 4 EU, le 22 août 2022 a été publiée une révision internationale de l'annexe 1 (LD1) des Bonnes Pratiques de Fabrication avec une traduction publiée officiellement le 20 juin 2024 par l'ANSM.

Cette annexe 1 précise quelques exigences pour un procédé valide de stérilisation en chaleur humide à la vapeur saturée : A l'article 6.2 : La vapeur pour stériliser est un gaz à risque élevé

A l'article 6.17 : Les paramètres à vérifier doivent inclure, sauf justification, la teneur en Gaz Non Condensables (GNC), le titre (ndla : ou fraction sèche ou taux de siccité) et la surchauffe.



"Gaz à risque élevé" peut se décoder comme gaz nécessitant une qualification de tous les paramètres caractérisant son efficacité au regard de la stérilisation, c'est-à-dire principalement ses potentiels humidifiant et thermique mais aussi sa pureté et la stabilité de sa qualité.

Pression, température, corrélation des deux, recherche dans le condensat des contaminants (conductivité, COT) et bio-contaminants (microorganismes*, endotoxines), susceptibles de polluer les surfaces en contact direct, relèvent de la maîtrise courante.

NB. *le dénombrement microbien tant qualitatif que quantitatif n'est plus exigé. Si certes une vapeur d'alimentation de stérilisateur à 140°C peut être tenue pour stérile, ce n'est pas un principe général : la vapeur n'est pas systématiquement stérile ; le cas d'une vapeur dynamique à 121°C circulant dans un réseau ou une machine lors d'une stérilisation en place (SEP/SIP) le démontre puisque celle-ci doit être soumise au moins 10 à 12 min à cette température avant de prétendre à la stérilité.

Le réseau de distribution, lui, devrait assurer sans altération jusqu'au point d'utilisation, la qualité de la vapeur produite lors de la génération. A ce titre, le transfert de ce fluide biphasique à la fois gazeux et/ou liquide mérite de souligner quelques attributs qualifiants avant d'aborder les paramètres critiques pour la stérilisation. On devrait surveiller particulièrement :

- Le dimensionnement des tuyauteries inox (AISI 316 - Ra ≤ 0,8 µm) selon les débits et consommations,
- La vidangeabilité*, supportages à déplacements libres et lyres permettant la dilatation,
- Le calorifugeage complet, protégé mécaniquement, d'épaisseur correcte et vérifiée,
- La gestion des cascades de pression avec purge des condensats en amont des détendeurs,

....→

Tableau 1 : Comparaison des calculs de taux de GNC en masse et volume dans la vapeur lorsqu'on utilise la méthode d'échantillonnage décrite dans l'EN 285 (2021).

Comparison of rate calculations mass or volume of Non-Condensable Gases in the steam when using the sampling method described in EN 285.									
Dominique WEILL avec l'exclusive autorisation du CEN/TC102/WG3 Feb. 2014									
exemple : sterilizer inlet @ 3 bar									
Steam pressure to be tested (kPa)	A	204,9	300	350	400	450	500	600	
Steam temperature to be tested (°C)	B	121,11	133,5	138,87	143,63	147,92	151,85	158,84	
Atmospheric pressure to collect NCG and condensate (kPa)	C	101,325	101,325	101,325	101,325	101,325	101,325	101,325	
Ambiente temperature to collect NCG and condensate (°C)	D	20	20	20	20	20	20	20	
Volume of collected water (mL) @ 101,325 kPa / 20°C	E	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	
Volume of collected NCG (mL) @ 101,325 kPa / 20°C	F	35	35	35	35	35	35	35	
Calculation in mass									
Volume of condensate from steam (mL) @ 101,325 kPa / 20°C (E-F)	G	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	
Mass of condensate (g) @ 101,325 kPa / 20°C	H	998,3	998,3	998,3	998,3	998,3	998,3	998,3	
Density of NCG (g/L) @ 101,325 kPa / 20°C / 100% HR (similar to moist air)	I	1,194	1,194	1,194	1,194	1,194	1,194	1,194	
Mass of NCG (g) (F x I / 1000)	J	0,0418	0,0418	0,0418	0,0418	0,0418	0,0418	0,0418	
NCG / Steam rate (mass) (J x 100 / H) (%)	K	0,00419	0,00419	0,00419	0,00419	0,00419	0,00419	0,00419	
For information ppm									
Calculation in volume									
Density of saturated steam (g/L) @ pressure and temperature of test	L	1,162	1,651	1,908	2,163	2,417	2,669	3,17	
Volume of steam (L) @ pressure and temperature of test (H / L)	M	859,1	604,7	523,2	461,5	413	374	314,9	
Volume of collected NCG (mL) @ pressure and temperature of test (B x J / A x C / (D x L x M x F))	N	23,28	16,4	14,24	12,6	11,32	10,28	8,71	
NCG / Steam rate (volume) (N / (1000 M+N)) (%)	O	0,00271	0,00271	0,002722	0,00273	0,00274084	0,002749	0,00277	
For information ppm									
		27,1	27,1	27,2	27,3	27,4	27,5	27,7	

- Les piquages en col de cygne, crépines à l'horizontal, réductions excentriques,

- La position, la protection amont des purgeurs (eau et air) et leur fonctionnement,...

*NB. Pente > 0,5%. 10 mm d'eau au fond d'un tube de DN 50 génère une réduction de la section libre d'env. 15 %, augmentant ainsi la vitesse de la vapeur de 108 km/h à 130 km/h.

Qualité de la vapeur

Parmi les variables déterminant les spécificités caloporteuses et aqueuses de la vapeur, dorénavant exigées par les BPF 2022 (sauf justification : on s'interrogera sur ces possibilités), et puisqu'avec bon sens aucun seuil d'acceptabilité n'étant requis, il peut être utile de bien appréhender ces paramètres pour définir ses propres seuils de référence à satisfaire pour une conformité au texte et à sa propre Assurance Qualité.

Aussi pour rappel, il n'est pas utile voire déconseillé de suivre systématiquement les préconisations de l'EN 285 dont les valeurs, certes compréhensibles, ont été recommandées dans des conditions précises (Établissements de santé, Dispositifs médicaux, Estampillage EN...) mais tout à fait inadaptées aux process pharmaceutiques.

A propos des Gaz Non Condensables (GNC) **

la vaporisation de l'eau engendre aussi la libération de divers gaz (O₂, H₂, CO₂, CH₄) dissous lors de parcours géologiques.

Ces gaz (principalement CO₂, N₂ et O₂) peuvent en grande quantité avoir une criticité pour les process de stérilisation à la vapeur saturée. Celle-ci est proportionnelle à :

- 1) leur quantité (isolant comme l'air) ; à la surface d'objets, l'efficacité des transferts de chaleur peut être réduite de 50 %
- 2) leur diffusion ± homogènes selon leurs densités (air @ 2bars abs = 0,572 vs vapeur 1,13 soit ≈ 2 fois inférieures à la densité de la vapeur).

NB. **Les gaz « non condensables » aux conditions du procédé d'exploitation de la vapeur pharmaceutique ne sont pas « incondensables » puisqu'ils étaient dissous dans l'eau d'alimentation du générateur de vapeur.

Le Seuil d'acceptabilité requis dans l'EN 285 (2021) s'exprime selon la norme :

13.3.1 Le stérilisateur doit être conçu pour fonctionner avec une vapeur saturée contenant jusqu'à 3,5 ml de gaz non condensables provenant de 100 ml de condensat tel que soumis à essai selon la méthode décrite au paragraphe 21.1.

NOTE. Cette méthode n'exprime pas nécessairement la véritable teneur en gaz non condensables dans la vapeur. La valeur limite

a été définie expérimentalement dans les années 1960, en lien avec la sensibilité des détecteurs d'air couramment utilisés au Royaume-Uni à cette époque. Les mesures répétées donnent une image fidèle des gaz non condensables présents dans l'alimentation en vapeur.

La valeur de 3,5% n'est donc ni un pourcentage ni une concentration (volume gaz / volume liquide) mais une expression incorrecte. La limite proposée, (à l'origine basée sur la solubilité maximale de l'air dans l'eau liquide à 0°C ≈ 2.88 ml d'air dans 100 ml d'eau) pour cette teneur en GNC dans la vapeur, correspond à 3,5 ml de GNC collectés après récupération de 100 ml de condensats eux-mêmes provenant d'environ 167 litres de vapeur.

Premier biais sur le fond : une eau saturée en air ne signifie pas qu'elle l'est en dioxyde de carbone dont la solubilité à 0°C est 59 fois supérieure (r=1/59).

Second biais sur la méthode pratique : les essais s'effectuent à pression atmosphérique et température ambiante de l'environnement mais température variable des condensats, rendant très approximative la quantité libérée de CO₂ et la quantité captée de CO₂. Si le ratio des solubilités décroît de 59 fois à 0°C, 44 fois à 25°C et 19 fois à 100°C, la variation des volumes mesurés témoignent de quantité de CO₂ variable lorsque la température des condensats décroît.

Les calculs affinés (cf Tableau 1) donnent des valeurs de l'ordre de 40 ppm ; soit pour mieux appréhender cette donnée l'équivalent de 40 ml dans 1000 L (de vapeur).

Pour une chambre de 1000 litres utiles, dont la charge occupe usuellement 30% de son volume, 700 L de vapeur à 121°C (aux conditions du test ≈ 1,34 m³ à 1,01325 bar) contiennent théoriquement environ 40 ppm x 1,34 m³ ≈ 54 ml de GNC dilués, diffus dans la vapeur.

Quelle criticité pour la stérilisation ?

L'industrie pharmaceutique étant libre de fixer son seuil d'acceptabilité, on s'interrogera sur la pertinence de cette valeur ou le choix d'une autre.

Tout d'abord il est très important de bien différencier la présence potentielle d'air résiduel non extrait après plusieurs phases de vide et la libération constante des GNC, au fur et à mesure de l'alimentation en vapeur. Cette confusion fait l'objet d'une littérature abondante et de convictions inébranlables, y compris parmi les éminents membres des organisations normatives et officielles.

La criticité étant, comme souligné précédemment, principalement

....→

corrélée à la quantité de gaz GNC ralentissant le transfert thermique de la chaleur latente de la vapeur vers la surface voire le cœur de la charge, comparons à ce titre les volumes de l'air résiduel non extrait après 3 tirages au vide (3 pulses):

- soit pour 1000 L de chambre équivalent à 700 L de volume gazeux (dilution 3x au dixième si vide à 0,1 bar), soit 700 L x 0,13 = 700 ml
- soit 54 ml de GNC.

Donc un rapport de 700 ml / 54 ml = 13 !!

Pour assurer la corrélation pression/température indispensable au départ du décompte de la durée de la phase de stérilisation, généralement les phases de préchauffage et chauffage éliminent, en parallèle de l'alimentation vapeur, les condensats formés et à l'occasion une faible quantité du mélange de vapeur contenant quelques GNC et l'air résiduel.

NB. Une réinjection volontaire de 100 ml d'air après le troisième tirage au vide, nécessite donc pendant uniquement le chauffage l'extraction de ce volume indésirable et il a été constaté avec un stérilisateur ayant un chauffage dynamique (fuite constante pendant la montée en pression) sur 22 mesures un retard moyen de 8 à 10 s du départ du décompte de la phase de stérilisation.

Tout ceci s'entend par des mesures acceptant des tolérances et donc une instrumentation à la précision définie. L'impact, sans être négligeable, reste donc très faible proportionnellement au défaut de purge d'air.

Historiquement, bien des stérilisateur des années 1950-60 ne procédaient que par un seul vide initial et devaient stériliser, dans les Établissements de santé, de nombreuses charges de linge dite « poreuses » pour lesquelles l'extraction d'air était délicate. Les poches d'air isolées n'offrent pas des assurances de stérilisation et stérilité acceptables. Des accidents liés à la non-stérilité ayant entraînés des décès de patients, divers tests sont nés tels qu'entre autres le test de Bowie-Dick, le contrôle des GNC, le test Helix, le détecteur d'air... pour aider au diagnostic de l'élimination de cet air critique pour ces charges poreuses.

A défaut d'optimiser les techniques d'extraction d'air, (limitée par la technologie de la température de l'anneau d'eau des pompes à vide) un seuil extrêmement bas de GNC a été retenu pensant, avec les connaissances de l'époque, que la vapeur et ses GNC étaient grandement responsables de ces poches d'air.

Notons que depuis des décennies, nous stérilisons des flacons pleins étanches dont le volume de tête (compris entre les surfaces du contenu et du bouchon) est constitué d'un mélange d'air-vapeur (30 ml pour flacons de 100 ml) et ce sans aucune contre-argumentation. Dorénavant l'expérience a démontré une faible criticité, sans jamais être nulle, d'une faible quantité de GNC (≈ 40 ppm) sans commune mesure avec celle de l'air non évacué, notamment aujourd'hui dans les saches bicouches.

L'obtention de valeur de l'ordre de celle exigée pour les Dispositifs

Médicaux, mis sur le marché, nécessite un chauffage, autour de 80°C, ou dégazage de l'eau d'alimentation du générateur de vapeur, ce qui permet de libérer non seulement les Non-condensables mais aussi des gaz potentiellement toxiques ou corrosifs présents en quantité infime. (Figures 2&3)

Plusieurs publications ont témoigné des nombreuses fluctuations dans les résultats des essais et d'imprécision variant de 2 à 10% selon respectivement l'emploi de méthodes automatiques ou manuelles. Expérimentalement les essais sont effectués logiquement lorsque le générateur est rempli et stable, sur la tuyauterie de départ, avant distribution puis au(x) point(s) d'utilisation avant l'admission dans le(s) stérilisateur(s) et sur les charges.

NB. Les détecteurs d'air et capteurs de GNC dans la chambre, quantifient, sans les différencier, l'air non évacué et les GNC introduits par la vapeur ; certes intéressants mais ne répondant pas à l'exigence.

On s'accorde à reconnaître la nécessité d'une dizaine d'essais pour commencer à percevoir la quantité approximative de GNC apportée par la vapeur. Aucune moyenne n'est acceptable car on notera qu'une entrée d'eau, si elle est froide, dans un générateur à minimum 140°C, provoque la libération immédiate (flash) de GNC techniquement visible et de l'ordre 500- 600 ppm pendant quelques minutes. L'instant des essais est donc important. Selon le moment choisi, il est donc aisé d'obtenir les résultats tous positifs ou tous négatifs. Des résultats négatifs parmi les résultats positifs peuvent refléter ce phénomène, qui reste logique au cours d'un process de stérilisation. Le mieux étant l'ennemi du bien, la logique du "Cas pire" conduit à des surinvestissements, affaiblissant la sécurité du process.

Conclusion

C'est pourquoi, après toutes ces considérations, et une humble expérience pluri-décennale, nous pourrions prendre le risque mesuré, dans les conditions de contrôle Pression/Température, de conseiller des seuils d'acceptabilité compris entre 50 et 100 ppm. Sachant les imprécisions sur les méthodes et incertitudes sur les instrumentations, il semble cohérent de fixer des tolérances de +/- 50 ppm. Ce qui correspondrait aux volumes compris entre 4,2 et 8,4 (+/- 4,2) ml de GNC pour 100 ml de condensats collectés.

1. A propos du titre de la vapeur (taux de siccité)

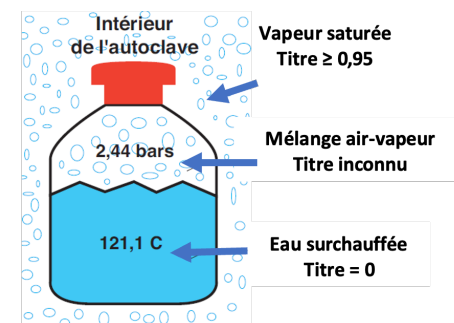
Caractérisant la proportion d'eau liquide non vaporisée présente dans la vapeur d'eau, formulée avec l'équation suivante :

$$\text{Titre Vapeur saturée(g)} = \text{Masse de vapeur (g)} / \text{Masse de vapeur} + \text{Masse eau (g)}$$

Son évaluation permettra d'apprécier les qualités thermiques de la vapeur quant à sa capacité à porter plus ou moins rapidement la charge de 20°C à la température de stérilisation puis la maintenir dans les conditions requises. Le titre (anglicisme : fraction sèche), à

l'exception de la valeur 1 (100%) pour laquelle il faudra vérifier que la vapeur est bien saturée et non surchauffée (pression-température*), **n'impacte jamais sur la qualité de la stérilisation**, au sens strict, en tant que process de réduction microbienne.

**ce test est indispensable car si les résultats sont inférieurs à la valeur 1, par définition il démontre une qualité de vapeur saturée et non surchauffée (titre 1), ce qui satisfait à la vérification demandée à l'article 6.17 concernant la surchauffe.*



Pourquoi une présence d'eau ?

Le chauffage des molécules d'eau liquide apporte une énergie permettant le changement d'état et la vaporisation de l'eau par rupture des liaisons hydrogènes "attachant" les molécules liquides entre elles. Lorsque les bulles gazeuses de vapeur, comprimées dans l'eau atteignent une pression supérieure à la pression exercée par une colonne d'eau au-dessus d'elles, celles-ci remontent et "déchirent" la surface du plan de l'eau remplissant le générateur. L'énergie est telle que lors de l'explosion, les molécules de vapeur, libérées dans le volume gazeux du générateur, entraînent avec elles quelques molécules d'eau non vaporisée. C'est le phénomène naturel de primage ou vésiculation. Lorsque la vapeur circule, en moyenne à 110 km/h dans une tuyauterie, les condensats formés tombant au fond du tube peuvent être entraînés par le flux à grande vitesse et la vapeur se charge en eau liquide. Même phénomène si les calorifuges sont insuffisants, la chaleur s'échappe et la vapeur perdant ses calories se charge en gouttelettes d'eau liquide. C'est cette masse d'eau entraînée qui impacte directement la capacité de transfert d'énergie lors d'un chauffage. Quantifié plus proche de 1 (soit presque 100 % de la masse d'eau vaporisée et presque 100% de chaleur latente), et plus efficace sera le transfert du flux de calories vers l'élément à chauffer ou à stériliser.

L'eau liquide, telle que les condensats ou dans un flacon étanche, à la même pression, par exemple 2,05 bar abs. à 121°C, est une eau surpressée ou surchauffée sans chaleur dite latente uniquement sensible, avec une siccité nulle et donc un titre = 0.

Pourtant la stérilisation s'opère conformément aux attentes dans les process à chaleur humide par eau de ruissellement.

En chaleur humide, la vapeur saturée produit son efficacité optimale lorsqu'elle potentialise la conjonction de ces variables : eau et chaleur. L'état de saturation de la vapeur doit être vérifié périodiquement, habituellement 2 fois par an, sauf anomalies, pour assurer le meilleur rendement thermique sans surchauffe. Le potentiel stérilisant de la vapeur surchauffée, par manque de présence d'eau (masse volumique inférieure à celle de vapeur saturée) indispensable à la germination ("desporelation") des microorganismes sporulés, est réduit d'environ 50% ou nécessite des températures comparativement plus élevées, assimilables à celles de la chaleur sèche (≥ 170°C).

Une vapeur de faible titre restera parfaitement stérilisante mais pénalisera dans le procédé, tant le chauffage que le séchage s'il est requis. L'intégrité de la stérilité peut être rompue.

L'EN 285 : 2021 propose une méthode d'essai permettant de révéler, non une mesure, mais toujours un seuil d'acceptabilité. La valeur exigée ≥ 0,95 est cette fois parfaitement cohérente toutes industries confondues, malgré quelque exigence supérieure ≥ 0,97.

La profession pourrait donc librement retenir ce seuil pour sa propre assurance qualité.

NB On peut regretter qu'elle n'ait pas été encadrée 0,95 ≤ T ≤ 0,99 assurément ainsi tout simplement de l'absence de surchauffe, sans test complémentaire. La valeur 1 ou 100%, théorique, est difficile à mettre en évidence pratiquement avec une vapeur saturée et le cas échéant une vérification de la pression s'impose obligatoirement.

Des valeurs supérieures à 1 sont dénuées de sens, ne pouvant être supérieures à 100% de siccité ou 100% de molécules vaporisées. Outre la méthode proposée dans la norme, assez peu précise : 3 à 10%, utilisant notamment de nombreux matériaux, avec de nombreuses chaleurs spécifiques, nécessitant beaucoup de savoir-faire, il a été mis à disposition du marché, des équipements d'essai automatique, fonctionnant en continu, permettant avec intérêt une réelle surveillance enrichie d'analyses de tendances. Certains mesurent tous les paramètres requis (pression, GNC, titre, surchauffe) tandis que d'autres proposent des mesures de titre par débit métrique vortex avec des capteurs très spécifiques, plutôt adaptés aux grosses installations. Dans tous les cas, la surveillance régulière offerte assure une meilleure maîtrise du procédé.

Conclusion

Des seuils compris entre 0,95 voire 0,97 et 0,99 permettent une exploitation optimale.

2. Essais de surchauffe de la vapeur

Si la recherche de surchauffe ou l'emploi de vapeur surchauffée prend tout son sens quant à une criticité potentielle avérée dans un procédé de stérilisation, les industriels étant libres du choix de leur seuil et de leur méthode, il est utile d'apporter quelques précisions ou argumentations à partager avant de suivre les méthodes disponibles dans les textes, normes ou sur le marché. Celles-ci venant en complément des remarques proposées au chapitre "Titre" L'annexe 1 des Bonnes Pratiques de Fabrication, précisant les exigences d'un procédé de stérilisation en chaleur humide à la vapeur saturée, et notamment à l'article 6.17 : Les paramètres à vérifier doivent inclure, sauf justification, la teneur en Gaz Non Condensables, le titre (fraction sèche) et la surchauffe.

L'annexe 1 des BPF précitée, ne fixe ou recommande aucun seuil ou paramètre relatif à la vérification de la surchauffe. C'est pourquoi, il est parfois utilisé une valeur, dite seuil d'acceptabilité de 25 K, proposée dans la norme EN 285 (2021) au § 13.3.3, opposable uniquement aux Établissements de santé (hôpitaux, cliniques, ...) et producteurs de Dispositifs Médicaux ; ce qui est hors champ d'application des activités de nombreux industriels, fabricants de produits pharmaceutiques. Bien que seule l'annexe 1 des BPF soit opposable, par défaut la recherche de conformité à ce seuil de 25 K est souvent effectuée, lors d'essais de vérification, conduits strictement selon la méthode décrite au § 21.3 de la même norme ; le mode opératoire du fournisseur de l'appareillage de tests étant quasiment identique.

Souvenir. Physiquement le phénomène de surchauffe est caractérisé lorsque la température de la vapeur est supérieure à la température correspondant à sa pression de vaporisation, son point d'ébullition. Autrement reformulé, lorsqu'il n'y a plus de corrélation Pression / Température (P/T) comme dans l'exemple 1,013 bar / 105 °C et non 1,013 bar / 100°C ou 2,049 bars abs. / 123°C et non 2,049 bars / 121°C. Hormis les process où l'on surchauffera volontairement la vapeur pour la transporter, cette surchauffe provient lors d'une détente, de la capacité d'expansion du gaz (chute de pression) plus rapide à l'instant t que la diffusion de la température (chute de température). Les 2 paramètres ne sont plus corrélés comme en vapeur saturée.

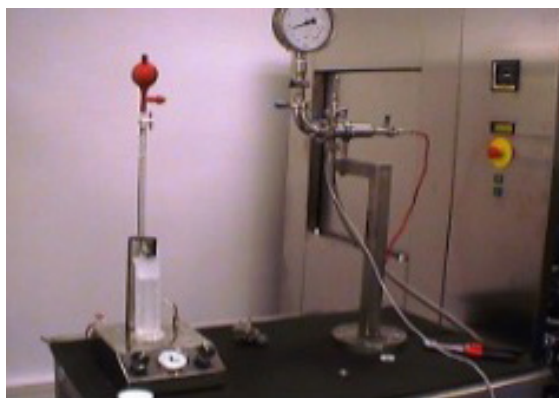


Figure 2. Mesures des GNC. Méthode manuelle type EN 285 : essais ponctuels

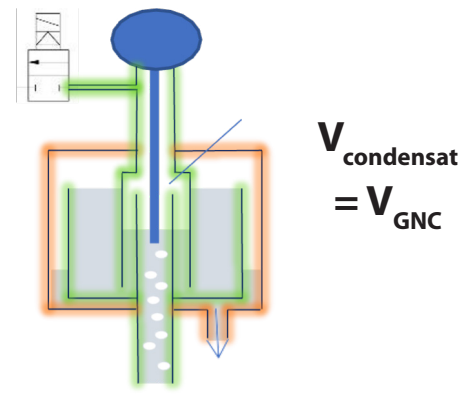


Figure 3. Mesures des GNC. Méthode automatique type Armstrong en continu

Ainsi, avec une alimentation de vapeur saturée d'un stérilisateur à 2,5 bars effectifs soit 138°C et une régulation de process à 1,04 bar effectif (2,05 bars abs.) pour stériliser à 121°C, la détente de 2,5 - 1,04 = 1,46 bar effectif pourrait théoriquement libérer au maximum 138°C - 121°C = 17 K* de surchauffe pendant la phase de stérilisation. La conformité serait obtenue.

*différentiel entre deux températures en °C s'exprime en unité internationale : le kelvin

Remarques expérimentales :

Concrètement et physiquement aucune surchauffe ne peut être quantifiée à plus de 5 cm environ de l'entrée de vapeur dans la chambre, au point de détente ; n'importe quelle sonde de température le prouvant.

Ci-dessus n'est pas contradictoire avec le fait d'une réelle présence de vapeur surchauffée, momentanée, dans tout stérilisateur vapeur, de toute marque, utilisant le vide pour l'extraction d'air. Une vapeur entrant à 3,5 bars absolu (2,5 relatifs) dans une chambre à 0,1 bar absolu, lors des premières injections de vapeur, se détend et pourrait libérer au début une enthalpie de surchauffe de l'ordre de 97 K (138°C - 41°C_{@0,1 bar}) très supérieure à 25 K.

NB Cette énergie libérée améliore d'environ 1,6 à 2% le titre pendant le chauffage où la vapeur cédant ses calories, s'humidifie (avec un titre bien plus faible qu'à l'entrée dans le stérilisateur) mais aussi absorbe l'excédent de calories apportées par la surchauffe.

D'une part hors du plateau de stérilisation, ces phases, dites de pulses permettent l'extraction d'air mais assurent le chauffage : phases pendant lesquelles la vapeur chaude au contact des masses froides s'humidifie, absorbe la surchauffe puis se condense. **La phase de stérilisation n'est donc jamais impactée par cette surchauffe.**

Lorsque le stérilisateur, à volume constant, maîtrise et vérifie la loi de Gay-Lussac soit la corrélation P/T (preuve irréfutable de la présence uniquement de vapeur saturée¹), juste avant de décompter la durée du plateau de stérilisation, c'est cette corrélation, qui prouve l'absence totale de vapeur surchauffée² pendant le plateau (CQFD). On notera de nouveau qu'un titre inférieur à 1 prouve qu'au moins à l'entrée dans le stérilisateur la vapeur n'est pas surchauffée.

¹ à la tolérance des capteurs près,

² à l'exception de légère surchauffe de surface (1 à 3°C) produite pendant la phase de stérilisation par certains matériaux telles que les lingettes non tissées.

Ce qui précède démontre qu'il est toujours utile et favorable à la qualité de l'homogénéité de température lors du plateau, d'alimenter le stérilisateur avec une vapeur à pression et température proche des P et T°C du plateau de stérilisation. La précision attendue, à quelques dixièmes de degré près, nécessite des vannes modulantes, très sensibles aux pressions en amont et aval de leur obturation. Plus grand sera l'écart de pression amont-aval et plus grande sera la quantité de

vapeur à s'engouffrer sous le clapet pour chercher à compenser cet écart, ce ΔP. Un différentiel de 0,5 bar reste idéal.

Qualification

L'apport de preuve de la vérification de l'absence de vapeur surchauffée en stérilisation, telle requise par l'**annexe 1 des BPF 2022**, ne requièrent aucun test autre que soit un titre inférieur à 1, soit les relevés de P/T de la vapeur d'alimentation du stérilisateur et celles de la phase de stérilisation (aux tolérances près des capteurs calibrés). Ces contrôles peuvent donc être réalisés périodiquement, par exemple chaque semestre.

Pour les industriels, ayant retenu par défaut, selon leur assurance de qualité interne, la valeur d'acceptabilité de 25 K, le différentiel dans l'exemple choisi de 138°C-121°C = 17 K est inférieur à 25 K et donc conforme à l'attendu.

La méthode d'essai proposée par l'EN 285

Celle-ci et le matériel fourni posent question thermiquement car il est requis une détente à pression atmosphérique de la vapeur. Pratiquement, quels que soient les / le diamètre des tubes de Pitot (conseillé 1 mm), des températures de 97 à 103 °C (+/-2) sont mesurées à 3 cm de l'orifice de détente (idem à 5 cm et à 1 mm). Soit un différentiel d'env. 35 K dans notre exemple, incompatible avec le seuil de 25 K.

Pour ne pas dépasser le seuil de 25 K, il faudrait donc ne pas alimenter à plus de 125-127 °C, ce qui exclut toute autre température de stérilisation supérieure, sans logique, et condamne les cycles à 134°C par exemple, pourtant utilisés en permanence dans le secteur hospitalier. En pratiquant strictement selon la méthode proposée, le test est toujours négatif et donc sans pouvoir informatif discriminant. Puisqu'il est thermiquement totalement impossible d'être en conformité avec la méthode proposée, depuis des décennies, un biais s'est installé dans les pratiques en comparant la température de la vapeur mesurée après détente avec celle théorique à la pression atmosphérique (en générale 100°C). Les écarts sont alors de 2 à 5 kelvins et donc toujours conformes, ce qui est pratique mais un leurre ; le test est alors inefficace puisque toujours positif.

NB. Malgré des propositions, ce texte n'évolue pas.

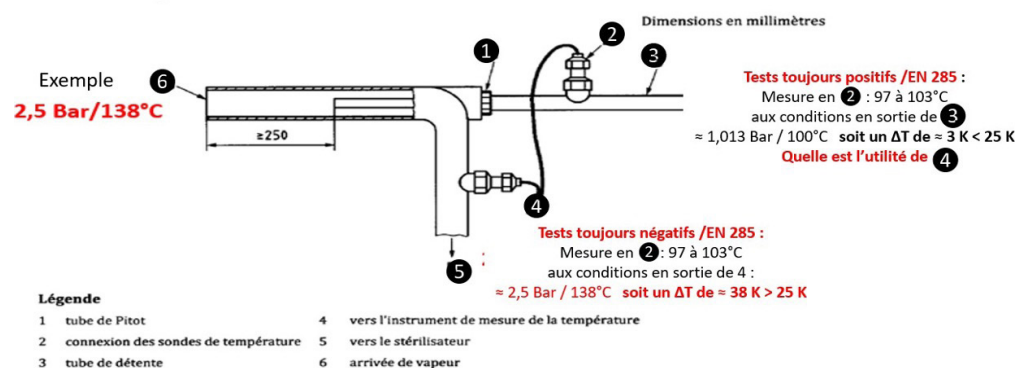
Conclusion,

Pour répondre à l'exigence de vérification de la surchauffe de la vapeur, le contrôle, manuel ou automatique, de la corrélation pression/température avant le décompte de la durée de la phase de stérilisation est thermiquement et juridiquement incontestable, aux tolérances des capteurs près. La vérification du titre, s'il est inférieur à 1, satisfait à l'exigence d'absence de surchauffe pour les process soumis aux BPF 2022.

Synthèse

Une bonne appréhension des paramètres qualifiant la vapeur du procédé de stérilisation, permet, grâce au texte laissant la liberté du choix des valeurs, de réaliser quelques économies en sélectionnant des seuils sûrs mais réalistes.

21.3.3.1 Monter le tube de Pitot au centre de la lumière du tube d'alimentation en vapeur, comme illustré sur la Figure 11.



Extrait de l'EN 285 § 21.3 avec commentaires / Schema d'appareillage pour le mesurage de la surchauffe



Nettoyage et désinfection conformes à l'Annexe 1

Contec CyChlor

Désinfectant à action rapide pour un usage au quotidien sur un large spectre bactéricide et levuricide.

Contec ProChlor

Sporicide agissant selon plusieurs modes d'action en 1 min.

Contec PeridoxRTU

Sporicide à action rapide avec un temps de contact de 3 minutes.



Contec NeutraKlean

Détergent au pH neutre peu moussant. Idéal pour le nettoyage de toutes salles propres.

Contec 70% Alcohol

IPA et éthanol dénaturé, existe en version stériles et filtrées, à faible teneur en endotoxines.

Présentation de la gamme Contec de détergents et désinfectants pour salles propres.

Pour en savoir plus sur la gamme, demander un échantillon ou échanger avec l'un de nos experts, visitez notre site : emea.contecinc.com/annex-1-compliant-cleaning

SCANNEZ MOI



Quand le nettoyage est essentiel

Optimisation de l'évaluation du risque chimique dans l'industrie pharmaceutique : le rôle des outils de modélisation de l'exposition aux agents chimiques dangereux.

Par Stéphane PIERRE & Guillaume MOUSSETTE, CEHTRA

De nos jours, toutes les réglementations entourant la production et la commercialisation de substances « chimiques » convergent afin d'améliorer la protection des travailleurs et des consommateurs. Ces différentes réglementations agissant de concert, les normes, les points de surveillances et de contrôles s'additionnent chaque jour un peu plus. L'introduction en 2007 de la réglementation européenne 1907/2006 (dit réglementation REACH) a en effet marqué un tournant décisif dans l'application de ces normes au niveau européen. Introduisant la notion essentielle : "pas de données, pas de marché" cette réglementation a eu pour conséquence une augmentation du nombre de test toxicologique sur un très grand nombre de substances chimiques produites et importés sur le territoire européen. Conduisant ainsi à une meilleure connaissance des produits et de leurs dangers associés.



Ajoutons à ce premier point l'évolution du marché des ingrédients pharmaceutiques pharmacologiquement très actifs (HPAPI) en Europe et dans le monde qui est marquée par une croissance significative. La crise sanitaire a mis en lumière la dépendance de l'Europe vis-à-vis des importations d'API depuis l'Asie, entraînant des initiatives de relocalisation et d'investissement dans des usines européennes à l'images des projets français "Innovation Santé 2030" et "France 2030".

Les HPAPI sont des composés qui provoquent une réponse biologique à de très faibles doses et possèdent des valeurs d'exposition maximale (OEL) très faibles (moins de 10 µg/m³) ; Dès lors, leur manipulation est un véritable challenge pour les équipes opérationnelles.

L'objectif de cet article est la mise en lumière de l'utilisation des outils de modélisation de l'exposition aux produits chimiques développés dans le cadre de REACH, et leurs avantages par rapport au système OEB traditionnel, largement déployé dans l'industrie pharmaceutique, afin d'évaluer les risques opérateurs de manière plus fine.

1. Évaluation du Risque Chimique dans l'Industrie Pharmaceutique

Plusieurs facteurs majeurs se conjuguent aujourd'hui pour façonner la protection des travailleurs dans l'industrie pharmaceutique.

Premièrement, une connaissance accrue des dangers des molécules manipulées.

Deuxièmement, une prise de conscience des risques liés à l'exposition, accompagnée par des réglementations internationales de plus en plus strictes, visant toutes à protéger les travailleurs. Troisièmement, la production croissante de nouvelles molécules, notamment les HPAPI, toujours plus pharmacologiquement actives.

Quatrièmement, la concurrence, obligeant les industriels à réduire les temps et les capacités de

production. La convergence de ces facteurs pousse ainsi à la recherche de nouvelles solutions pour assurer la sécurité des travailleurs.

Historiquement, avec environ 85 000 produits chimiques commercialisés et seulement approximativement 1000, disposant d'une valeur limite d'exposition, cela a conduit l'industrie pharmaceutique à se tourner vers une méthodologie semi quantitative/semi qualitative de la gestion du risque lors de la mise en œuvre de ces nouvelles molécules : la méthode OEB (Occupational Exposure Banding system).

La méthode OEB

Le système OEB est ainsi la méthode traditionnellement utilisée pour catégoriser les substances chimiques selon leur dangerosité potentielle et leur risque d'exposition. Ce système, promu par des organismes comme l'Occupational Safety and Health Administration (OSHA) et le National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), classe les substances en différentes bandes d'exposition basées sur des données génériques. Les niveaux OEB varient généralement de 1 à 5, avec le niveau 1 correspondant à des substances à faible risque et le niveau 5 à des substances extrêmement dangereuses. Par exemple, certains solvants organiques peuvent être classés en OEB 2, tandis que les HPAPI peuvent atteindre les niveaux OEB 4 ou 5 en raison de leur toxicité élevée.

2. Limites du Système OEB

Le système OEB, bien que largement utilisé, présente plusieurs limitations. Sa nature générique peut entraîner une classification peu précise pour des substances spécifiques. Le manque de personnalisation du système OEB lui impose des limites car il ne prend pas en compte les conditions de travail spécifiques, les caractéristiques des substances, et les mesures de protection déjà en place. Par exemple, un HPAPI classé en OEB 5 pourrait nécessiter des mesures de contrôle très strictes, même dans des situations où soit des mesures de protection efficaces sont déjà en place ou soit par exemple le niveau de dilution ne justifie pas le niveau de confinement suggéré par les systèmes OEB, ce qui peut entraîner des coûts supplémentaires important et une perte potentielle d'efficacité. Par exemple, une manipulation effectuée sous boîte à gants n'engendre pas les mêmes contraintes qu'une manipulation sous hotte aspirante, que ce soit en termes de temps de manipulation, d'inconfort des opérateurs ou de coût d'équipement.

3. Les Outils de Modélisation de l'Exposition : Une Alternative Prometteuse

Dans le cadre de la réglementation REACH, chaque Substance/mélange importée et/ou fabriquée en Europe doit être enregistrée auprès de l'ECHA : l'Agence européenne des produits chimiques.

Les entreprises doivent identifier et gérer les risques liés aux substances qu'elles fabriquent et commercialisent dans l'UE. Elles doivent démontrer comment la substance peut être utilisée en toute sécurité, et communiquer les mesures de gestion des risques à ses utilisateurs.

Pour répondre à la réglementation, plusieurs outils de modélisation de l'exposition, tels que l'Advanced REACH Tool (ART) et l'ECETOC Targeted Risk Assessment (TRA), ont été développés. Ces outils utilisent des bases de données d'exposition aux substances chimiques et des modèles mathématiques pour simuler les expositions, également appelées « scénarios d'exposition ». Contrairement au système OEB,

ces outils tiennent compte des spécificités des substances, des voies d'exposition, des conditions de travail, et des mesures de protection existantes. Ils offrent une évaluation plus précise et personnalisée des risques, permettant ainsi des décisions plus éclairées et des mesures de contrôle mieux adaptées.

Leur utilisation pour l'évaluation de l'exposition des travailleurs dans le cadre de REACH est décrite dans les guides de l'ECHA. Il s'agit donc d'outils reconnus, validés et recommandés par l'ECHA.

4. Avantages des Outils de Modélisation par Rapport au Système OEB

Les outils de modélisation offrent plusieurs avantages par rapport aux méthodes traditionnelles d'évaluation des risques.

Ils permettent une évaluation plus précise et personnalisée des risques, prenant en compte les spécificités des substances et des conditions de travail. L'évaluateur peut ainsi prendre en compte différents facteurs importants comme la ventilation, les espaces de travail, les différents types d'EPC, les temps d'exposition. Les résultats sont exprimés en unités facilement exploitables, en mg/m³ par exemple pour les dangers liés à l'inhalation.

Ajoutons qu'ils sont plus rapides et moins coûteux à mettre en place que le déploiement d'une campagne de mesure généralisée. Une fois la première évaluation réalisée grâce aux outils de modélisation l'évaluateur peut alors se concentrer sur l'évaluation d'une substance ou une activité représentative pour venir confirmer par une mesure au poste de travail la validité de la modélisation. En effet, le retour d'expérience que nous avons concernant ces outils ont démontrés que les valeurs modélisées étaient conservatrices par rapport à des valeurs obtenues lors d'une campagne de mesures. Bien que les valeurs modélisées conduisent à une surévaluation de l'exposition, les ordres de grandeurs restent similaires et permettent de prendre des décisions éclairées sur un "pire-cas" qui sera protecteur par rapport au niveau réel d'exposition.

Cette approche permet aux entreprises d'économiser du temps et des ressources précieuses. En outre, elle permet également d'anticiper les risques et de mettre en place des mesures de contrôle proactives, renforçant ainsi la sécurité et la conformité des sites de production.

En effet, si l'utilisation des outils de modélisation permet de visualiser une situation à un instant "t", elle permet également de se projeter à un instant "t+1" dans une situation encore inexistante, comme lorsque vous projetez d'installer une nouvelle ligne de production ou introduire une nouvelle substance.

5. Applications Pratiques et Études de Cas

Dans une usine de production pharmaceutique manipulant une substance classée OEB 5, il est généralement recommandé, selon les bonnes pratiques de la démarche OEB, d'installer des boîtes à gants pour garantir la sécurité des travailleurs. Cependant, une analyse plus précise a révélé des disparités significatives dans l'évaluation des risques à différents postes de travail. Par exemple, certains niveaux d'exposition à un HPAPI étaient bien en dessous de sa Valeur Toxicologique de Référence (OEL < 0.1 µg/m³), parfois d'un facteur 1000, grâce aux mesures de protection déjà en place.

En revanche, d'autres situations ont montré une sous-protection des travailleurs. L'utilisation de ces outils a permis d'éclairer l'évaluateur sur les différentes actions à mettre en place. Ainsi, les investissements

ont pu être orientés vers les postes les plus exposés. Cette approche a permis de déterminer si une ventilation par extraction mobile, fixe ou une hotte aspirante était nécessaire, évitant ainsi le recours systématique et coûteux aux boîtes à gants lorsque des solutions de protection moins contraignantes étaient suffisantes. Selon notre retour d'expérience, l'installation d'une hotte est à minima deux fois moins cher que l'installation d'une boîte à gants.

Notons ainsi que malgré leur faible notoriété, en dehors de la Réglementation REACH, de plus en plus d'industriels s'emparent de ces outils, tous secteurs confondus, et en particulier au sein de l'industrie pharmaceutique.

6. Conclusion

En perpétuelle croissance, la recherche de la protection des travailleurs est aujourd'hui plus que jamais au cœur des enjeux de l'industrie pharmaceutique de demain. Meilleures connaissances des dangers actuels, développement rapide de nouvelles molécules, concurrence accrue des marchés internationaux, conduisent les décideurs à s'adapter et trouver de nouvelles méthodes de travail.

Les outils de modélisation de l'exposition offrent ainsi une méthode avancée et précise pour évaluer les risques chimiques. Ils surmontent les limitations du système OEB en fournissant des évaluations personnalisées et détaillées, permettant ainsi des décisions plus éclairées et des mesures de contrôle mieux adaptées, entraînant gains de coûts, de temps, de productivité et d'efficacité de production. L'adoption de ces outils est essentielle pour améliorer la gestion des risques chimiques, garantir la sécurité des travailleurs, assurer la conformité réglementaire et la compétitivité de l'industrie pharmaceutique.



FlexiBag Tester

Test your BetaBag's integrity for optimal contamination control



- **Customizable solution**

Configurable recipes (duration, pressure...)
BetaBag volume up to 650 liters
DPTE® port size (105 mm up to 350 mm)

- **Results traceability**

Automatic electronic report generation
compliant with cGMP, 21 CFR Part 11

- **Easy to operate**

Intuitive interface with 15" touch screen,
network connection



For more information
Tel.: +33 (0)4 70 59 51 40 | contact@jcebiotechnology.com



FILLING YOUR NEEDS



ONE TECHNOLOGY – ENDLESS POSSIBILITIES



bottelpack®

BLOW-FILL-SEAL TECHNOLOGY



www.rommelag.com

