

La Vague

LE MAGAZINE DE LA PHARMA ET DES BIOTECHS

N° 83 | Octobre 2024
Trimestriel

Impact of the new Annex 1
on Sterile Filling

What does 21 CFR Part
11 mean in everyday
online analytics?

Réduction énergétique
des centrales de
traitement d'air

Rapid Testing for Cell &
Gene Therapy Products

EU GMP Annex 1

Maitrise du risque patient ICH Q9(R1)

Digitalisation



Sommaire

N°83 // Octobre 2024

Edito A3P surfe sur la vague de la transformation.....	3
Ils ont participé à ce numéro Merci	4
Billet d'humeur 44 ans ! Souvenir Guyanais	5
Actualités A3P Programme du Congrès International A3P 2024	6
Réglementaire Ring	11
Digitalization What does 21 CFR Part 11 mean in everyday online analytics?.....	12
Digitalization Digitalization in cleaning validation an overview of possibilities, challenges, and opportunities for savings?	16
EU GMP Annex 1 Mise en œuvre de la Stratégie de Contrôle de la Contamination.....	21
EU GMP Annex 1 Impact of the new Annex 1 on Sterile Filling	26
EU GMP Annex 1 The Challenges of Floor Cleaning & Sanitization	28
Environnement Réduction énergétique des centrales de traitement d'air : comment adapter son monitoring environnemental ?	34
Environnement Applications enabled by rapid non-destructive headspace moisture analysis of freeze-dried product	39
Environnement Gestion durable de l'eau dans l'industrie pharmaceutique	44
Cell & Gene Rapid Testing for Cell & Gene Therapy Products: A Three-Level Approach Using an Automated Solid Phase Cytometry System	47

La Vague

Revue trimestrielle N° 83 -Octobre 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, 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 : 2300 exemplaires
Imprimé sur du papier issu de forêts
durables.



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.

Edito

Jean-Louis JOUVE- Membre du CA A3P

A3P surfe sur la vague de la transformation : digitalisation, Annexe 1 & ICH Q9(R1)

Dans le paysage en constante évolution des industries pharmaceutiques et biotechnologiques, la convergence de l'innovation, de la réglementation et de la qualité n'a jamais été aussi critique. Alors que nous lançons ce numéro de "La Vague" et que nous nous apprêtons à vivre notre trente-cinquième Congrès International, nous nous trouvons sur la crête d'une vague de transformation en nous concentrant sur trois sujets essentiels qui façonneront à terme l'avenir de notre industrie : la digitalisation, la révision de l'Annexe 1 des BPF de l'UE et la mise à jour des lignes directrices ICH Q9(R1).

La digitalisation : Naviguer sur la nouvelle frontière

La digitalisation n'est pas seulement un mot à la mode ; il s'agit d'un changement fondamental qui redéfinit notre mode de fonctionnement vis-à-vis de nos processus industriels. De l'automatisation et de l'analyse des données à l'intelligence artificielle, la transformation numérique accélère le rythme de l'innovation, renforce l'efficacité opérationnelle et améliore la conformité. Comment les outils numériques révolutionnent-ils la fabrication pharmaceutique et la gestion de la qualité ? L'adoption des technologies de l'industrie 4.0, telles que les capteurs intelligents et l'intelligence artificielle, permet d'assurer un suivi en temps réel et une maintenance prédictive, de réduire les temps d'arrêt et de garantir la qualité des produits. En outre, la digitalisation implique des pratiques plus robustes en matière d'intégrité des données, un aspect essentiel de la conformité réglementaire dans le secteur pharmaceutique. Toutefois, ces progrès s'accompagnent de défis. L'intégration de solutions numériques doit être maîtrisée avec soin afin de s'assurer qu'elles sont conformes aux exigences réglementaires, en particulier en ce qui concerne la gouvernance des données, la cybersécurité et le traitement des enregistrements électroniques.

Annexe 1 : une nouvelle ère pour l'assurance de la stérilité

La révision de l'Annexe 1 des BPF de l'UE représente une étape importante dans la réglementation des médicaments stériles. Les lignes directrices actualisées mettent l'accent sur une approche plus globale du contrôle de la contamination, en intégrant des éléments de gestion des risques de qualité (QRM) tout au long du cycle de vie du développement et de la fabrication des produits. L'Annexe 1 met désormais davantage l'accent sur la compréhension et le contrôle des processus, les techniques aseptiques et la surveillance de l'environnement. Ce changement est un appel à l'action pour l'industrie, qui doit réévaluer et améliorer ses programmes d'assurance de la stérilité. Dans ce numéro et lors de notre congrès, nous examinons les principaux changements et leurs implications pour les fabricants, en nous concentrant sur les stratégies pratiques de conformité et d'amélioration continue. Nous examinons également

la manière dont la digitalisation s'articule avec l'Annexe 1. L'utilisation de technologies numériques avancées, telles que les systèmes d'inspection visuelle automatisés et les outils de surveillance en temps réel, peut aider les fabricants à répondre aux exigences strictes des nouvelles directives. En intégrant des solutions numériques aux pratiques traditionnelles d'assurance de la stérilité, les entreprises peuvent atteindre un niveau plus élevé de contrôle et de précision dans leurs opérations.

ICH Q9(R1) : Renforcer la gestion des risques dans l'industrie pharmaceutique

La mise à jour des lignes directrices ICH Q9(R1) sur la gestion des risques de qualité (QRM) met l'accent sur la prise de décision basée sur les risques dans les systèmes de qualité pharmaceutiques. La révision introduit des orientations améliorées sur la gestion de la subjectivité dans les évaluations des risques, la prise en compte des risques émergents tels que l'intégrité des données, et la garantie que les principes de QRM sont appliqués de manière cohérente à tous les stades du cycle de vie du produit. Nous examinons les implications pratiques de l'ICH Q9(R1) pour les professionnels de l'industrie. De la mise en œuvre d'approches basées sur le risque dans la fabrication à l'intégration de la gestion de la qualité avec des outils numériques, nous fournissons des informations utiles pour aider les organisations à renforcer leurs systèmes de qualité et à garantir la conformité aux réglementations. Les lignes directrices actualisées encouragent également une approche plus proactive de la gestion des risques, en promouvant une culture d'amélioration continue et de partage des connaissances. Nous présentons des études de cas et des avis d'experts sur la manière dont les entreprises adoptent avec succès les principes de la gestion de la qualité pour améliorer leurs opérations et atténuer les risques dans un environnement qui évolue rapidement.

Surfer sur la vague du changement

Alors que nous nous embarquons dans ce voyage d'exploration et de découverte, notre association et son magazine "La Vague" se veulent votre compagnon de confiance pour naviguer dans les complexités de la digitalisation, de l'Annexe 1 et de l'ICH Q9(R1). Ces sujets ne sont pas seulement des tendances ; ils sont les pierres angulaires d'un avenir où l'innovation et la qualité vont de pair. Nous vous invitons à vous plonger dans les articles, les interviews et les études de cas présentés dans ce numéro, et de vous joindre à nous à Biarritz, les 8, 9 et 10 octobre prochains, pour embrasser la vague de changement qui est en train de remodeler notre industrie.

Ensemble, nous pouvons faire en sorte que les secteurs pharmaceutique et biotechnologique continuent à prospérer dans cette nouvelle ère de transformation.

Merci à nos Contributeurs

Ils ont participé à ce numéro



Rédacteurs de "Digitalization in cleaning validation an overview of possibilities, challenges, and opportunities for savings?"

Sarah HUCK, **Georgios KOUKOULAS** **Thomas ALTMANN**
ECOLAB ECOLAB ECOLAB



Derek DUNCAN
LIGHTHOUSE INSTRUMENTS B.V.

Rédacteur de " USP <922> ...Applications enabled by rapid non-destructive headspace moisture analysis of freeze-dried product"

Dr. Duncan began his career at the Dutch Institute for Atomic & Molecular Physics in Amsterdam. He moved into industry holding Product & Application Development positions. Currently at LIGHTHOUSE since 2003, Dr. Duncan is responsible for developing applications for process monitoring and finished product inspection. These include using headspace analysis for 100% container closure integrity testing, Iyo chamber moisture mapping, and automated media fill inspection.



Anne Marie DIXON-HEATHMAN
CLEANROOM MANAGEMENT ASSOCIATES




Jim POLARINE JR
STERIS

Rédacteurs de " The Challenges of Floor Cleaning and Sanitization"

Anne Marie Dixon-Heathman is the Owner and President of Cleanroom Management Associates, Inc., a consulting firm based in The Villages, FL, that specializes in competitive benchmarking, training, and auditing of clean and aseptic operations and management.

Jim Polarine Jr., MA, is a senior technical service manager at STERIS Corporation. He has been with STERIS Corporation for twenty-four years. His current technical focus is microbial control in cleanrooms and other critical environments.



Konrad SÄGESEER
SWAN ANALYTICAL INSTRUMENTS AG

Rédacteur de " What does 21 CFR Part 11 mean in everyday online analytics?"




Anne MOREAU
GROUPE EFOR

Rédacteur de " EU GMP Annexe 1. Mise en œuvre de la Stratégie de Contrôle de la Contamination"




DR. Johannes RAUSCHNABEL
SYNTEGON

Rédactrice de " Impact of the new Annex 1 on Sterile Filling."



Marine SCHNETTERLE
REDBERRY



Pauline SILBERREISS
REDBERRY

Rédactrices de "Rapid Testing for Cell & Gene Therapy Products: A Three-Level Approach Using an Automated Solid Phase Cytometry System"

Currently overseeing microbiological assays in the development of Red One™, the new generation of automated solid-phase cytometry by Redberry, Marine is specifically tasked with developing release testing workflows and reagent kits for pharmaceutical quality control. Her role also involves providing strong support for roll-out and customer interactions. Before joining Redberry, Marine earned her PhD in bacteriology from the French Armed Forces Biomedical Research Institute (IRBA) in 2018. Her primary research focused on the role of efflux pumps in the antibiotic resistance of bacteria, particularly Burkholderia pseudomallei.

After earning her Master's degree in Microbiology from the University of Strasbourg, Pauline entered the field of environmental testing, with a specific focus on water analysis. She then transitioned to microbiological controls within intricate matrices, particularly in the food and beverage sector. In 2021, she made the decision to concentrate on the development of a rapid sterility test for pharmaceutical products, utilizing Red One™ as a central component of her ongoing PhD research at Redberry. This collaborative effort involves partnerships with the University of Strasbourg and initial users of the technology.



Samah RINGA
VEOLIA

Rédactrice de " Gestion durable de l'eau dans l'industrie pharmaceutique"

Global Life sciences market Director, Samah veille à assurer la cohérence de l'offre Veolia dans les différentes BU à travers le monde, en mettant l'accent sur la performance environnementale de l'industrie pharmaceutique et cosmétique.

Billet d'Humeur

François MOREL



44 ans !
Souvenir Guyanais

L01 Kourou le 24 décembre 1979, 14h14
Inénarrable, le cœur et la science, convergence, aventures et passion
Que sont t-ils devenus ?
Mes frères d'armes, forgerons du futur,
Ces pionniers visionnaires et découvreurs d'étoiles,
Ces magnifiques ingénieurs évanouis dans l'oubli ?
Et vous petits fonctionnaires, érudits illustres, artisans, chefs d'entreprises
Et vous monsieur le Maire en chemise blanche,
Vous étiez tous présents.
Sur la montagne des singes,
Des Saramaca nous accompagnaient.
Ce jour-là.
Un compte à rebours qui n'en finissait pas...
Pour un voyage sans retour.

Enfin,
Bruit assourdissant des boosters.

Et odeur de propergol.
Dans la moiteur de cette Amazonie impénétrable,
Cela dura quelques minutes, peut-être ...ou plus.

Et le ti punch fraternel qui suivit dans le silence retrouvé.
Ma chemise était trempée et j'ai cassé une tongue.
Je vais remettre le paresseux sur son arbre bois canon.
Max Hauser nous parle encore dans radio Kourou.
Les fruits de la passion et les goyaves, trop mûres sont tombés de leur branche.
Comme quoi ...
Une petite trace furtive de condensation dans le ciel tropical.
Quand le sage montre les étoiles, le fou regarde le doigt
Nous, nous regardions Ariane
Vous étiez les géniteurs de mes rêves,
Les passeurs d'une civilisation vers une autre
Que vous pensiez meilleure
Quarante-cinq ans déjà ...



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

Congrès International A3P



22 Interventions

Conférence d'introduction. Intégration des enjeux environnementaux dans l'industrie pharmaceutique

Julien TRIQUET, CSL BEHRING & Samah RINGA, VEOLIA & Christophe HAENTZLER, GSK & Lucile LIEGARD, RECI PHARM

Conférence d'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

Conférence d'introduction à la session "Maîtrise du risque patient ICH Q9(R1)" par Pierre ANDRE, LEO PHARMA & Christophe MEUNIER, AKTEHOM

Point sur la mise en application de la révision ICH Q9(R1)

Jean-François DULIERE, ISPE

Inspection dans le domaine du médicament vétérinaire et management du risque

Maryline BUGGIN-DAUBIE, ANSES / ANMV

Retour sur l'enquête "Expérience ICH Q9(R1)" : où en est-on ?

Pierre ANDRE, LEO PHARMA & 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

Conférence d'introduction à la session "EU Annexe 1" par Julien TRIQUET, CSL BEHRING & Nicolas BOURGEOIS, SANOFI

EU GMP Annexe 1 dans l'environnement réglementaire : positionnement & perspectives

Antoine AKAR, HUMANIM LIFE SCIENCES & Eric HURTUBISE, V3IE

EU GMP Annexe 1. Réflexions et outils pour mettre en œuvre une stratégie APS

Benoit FRANQUIN, CSL BEHRING & Jérôme WEISZ, NOVO NORDISK & Nicolas BOURGEOIS, SANOFI

Actualités concernant l'Annexe 1 et lecture par l'ANSM des sujets du Congrès A3P

Lu-Jie FERRE, ANSM

De la preuve d'absence d'air résiduel en process vapeur à la bio-décontamination des isolateurs et RABS par les procédés au VH_2O_2

Emna SLAMA, SYNEXIN & Dominique WEILL, DOWELI

Quels sont les challenges de l'industrie face aux nouvelles exigences de l'Annexe 1 concernant le procédé lyophilisation ?

Benoit MOREAU, GSK & Dominique SIERAKOWSKI, DS ASEPTIC COMPLIANCE

Monitoring particulière en continu selon l'Annexe 1. Repenser et consolider les fondamentaux de la conception à l'exploitation

Béatrice FOURNIE, ASPEN NOTRE DAME DE BONDEVILLE & Thomas PEREZ, SANOFI

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, modifications & Shut-down Strategy (Annex 1) 🇬🇧

#3 Quelles réponses opérationnelles aux exigences de l'Annex 1 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 Towards a Sustainable Pharmaceutical Industry: Decarbonization, energy savings and much more ... 🇬🇧

#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

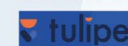


Congrès international

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 / BAUSCH+STRÖBEL / 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 – TECHNOFILTRÉS / 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 / ...

Programme complet & inscription
www.a3p.org

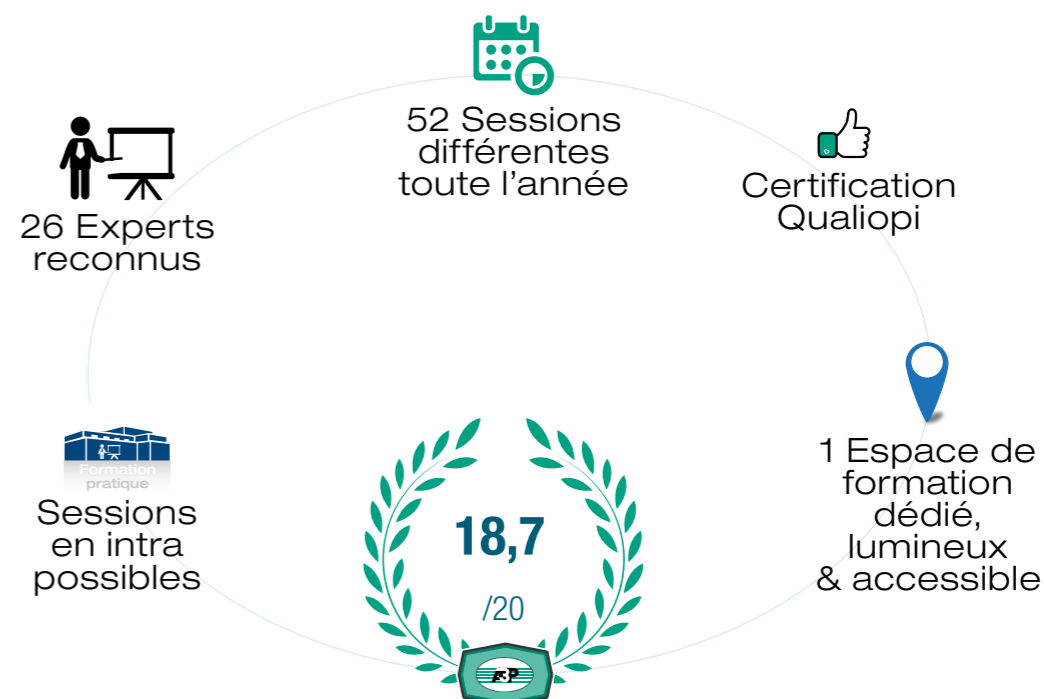


Qualiopi
processus certifié
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
La certification qualité a été délivrée au titre de la catégorie d'action suivante :
ACTIONS DE FORMATION



**5 domaines spécifiques
au "Propre et Stérile"**

- Qualité & Réglementaire**
- Maîtrise de la contamination**
- Systèmes informatisés**
- Qualification Validation & Projet**
- Procédés**



Toutes les infos en flashant ce code



A3P FORMATION
30, rue Pré Gaudry - 69007 Lyon / a3pformation@a3pservices.com / +33 (0)4 37 28 30 54
SAS au capital de 10 000 Euros - Siret 451 934 541 00025 - N° Déclaration : 82 69 13448 69 Préf. région Auvergne-Rhône-Alpes

A3P 2025

A3P Services - Sous réserve de modifications

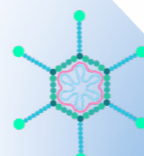
<p>Congrès A3P Middle East Thèmes à définir Conférences, Ateliers, Exposition Riyad, Arabie Saoudite 12 & 13 février</p>	<p>Forum A3P Suisse Thèmes à définir Conférences, ateliers partenaires, exposition 11 & 12 mars Lausanne, Suisse</p>	<p>Forum A3P Algérie Thèmes à définir Conférences, Exposition, Ateliers septembre Algérie</p>
<p>A3P Maîtrise des procédés Thèmes à définir Conférences, Expositions, Ateliers Lyon, France 19 & 20 mars</p>	<p>Congrès International A3P Thèmes à définir Conférences, Ateliers, Exposition Biarritz, France 07, 08, & 09 octobre</p>	<p>Congrès A3P Afrique du Sud Thèmes à définir Conférences, Ateliers, Exposition 07, 08, & 09 octobre Afrique du Sud</p>
<p>Congrès A3P Espagne Thèmes à définir Conférences, Ateliers partenaires, Exposition Madrid, Espagne 2 & 3 avril</p>	<p>Congrès A3P Algérie Thèmes à définir Conférences, Ateliers, Exposition Algérie 18 & 19 novembre</p>	<p>A3P Data Management in CCS Forum A3P Italie Conférences, Ateliers partenaires, Exposition novembre Milan, Italie</p>
<p>Congrès A3P Middle East Thèmes à définir Conférences, Ateliers, Exposition 14 & 15 mai Égypte</p>	<p>Procédés de Biothérapie Thèmes à définir Conférences, Exposition Lyon, France 25 & 26 novembre</p>	<p>BFS Thèmes à définir Conférences, Exposition 27 novembre Lyon, France</p>
<p>A3P Cosmétique Thèmes à définir Conférences, Exposition Lyon, France 12 juin</p>	<p>Forum A3P Maroc Thèmes à définir Conférences, Ateliers, Exposition Maroc novembre</p>	<p>Forum A3P Middle East Thèmes à définir Conférences, Ateliers, Exposition 11 décembre Dubai, Émirats Arabes Unis</p>
<p>Forum A3P Belgique Thèmes à définir Conférences, Exposition, Visite de site Belgique juin</p>	<p>Congrès A3P Tunisie Thèmes à définir Conférences, Exposition, Ateliers 18 & 19 septembre Tunisie</p>	<p>Forum A3P Belgique Thèmes à définir Conférences, Exposition Belgique décembre</p>
<p>Forum A3P Suisse Thèmes à définir Conférences, ateliers partenaires, exposition Suisse 23 septembre</p>		

PROGRAMMES & INSCRIPTION

www.a3p.org



Recevez toute l'actualité & rejoignez la communauté A3P



Adenovirus type 5

Expert de la biodécontamination



Pseudomonas aeruginosa

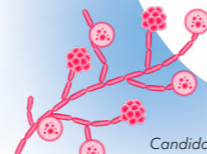
Nouveau Phileas® Control² : contrôlez vos DSVa en log₁₀ 6 de manière fiable et sécurisée



- Sondes H₂O₂, température et humidité intégrées
- Utilisation optimale du biocide (2 bidons)
 - Automate industriel Siemens
 - Intégration et sécurisation des données de traçabilité du biocide par lecture automatique
- Protocoles de communication des données compatibles tous environnements



Aspergillus brasiliensis



Candida albicans



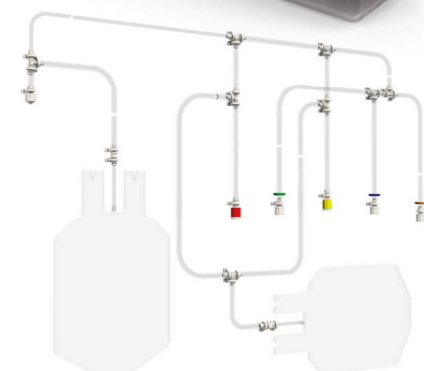
- devea-environnement.com
- +33 (0)2 40 57 07 40
- PA du Bois de la Noue
44360 St-Étienne-de-Montluc
- puminski@devea-environnement.com



P R O M E P L A

Your best life sciences innovation partner for your customised single-use assemblies and components

The Power of all-in-one

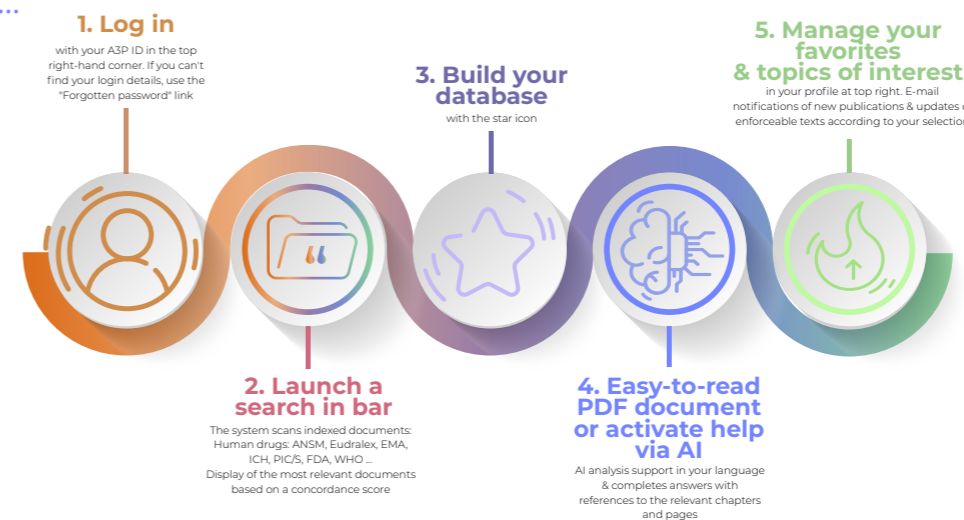


- **Full service** from design and development to manufacturing, packaging and sterilisation
- **Quality and regulatory** support and compliance
- **Security** of supply and **flexibility** of production capacity with a European manufacturing footprint (ISO 8 cleanrooms)



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/

What does 21 CFR Part 11 mean in everyday online analytics?

By Konrad SÄGESSER, Swan Analytical Instruments AG



Illustration 1: Do you know who does what with your measuring and monitoring devices? User management is the foundation for reliable data.

1. Introduction – FDA 21 CFR Part 11 and EU Annex 11

In pharmaceutical manufacturing, analytical data must be generated throughout the production cycle and stored for many years as evidence that pharmaceuticals are safe for consumption. These data can be archived as:

- paper records (hardcopies only)
- printouts linked to the underlying electronic records (hybrid)
- electronically signed electronic records (no paper).

There are many rules that must be followed for valid records. The requirements for the control of electronic records and signatures can be found in Title 21 CFR Part 11, issued by the U.S. Food and Drug Administration (FDA).

FDA 21 CFR Part 11 was created to enforce the correct and harmonized usage of electronic records and electronic signatures. As a result, electronic signatures were given legal equivalence with traditional “wet ink” signatures on paper. FDA 21 CFR Part 11 – sometimes just called Part 11 or 21 CFR et al. – is one of the most important regulations relevant to pharmaceutical manufacturing. The rules apply to all pharmaceutical products manufactured in the United States, and to products manufactured elsewhere but distributed in the United States, which gives it international relevance.



Illustration 2: Once implemented, FDA 21 CFR Part 11 and EU Annex 11 can both lead to enhanced productivity.

Very similarly, the European Union’s (EU) Annex 11 for computerized systems impacts manufacturers who export to the EU and those who manufacture products in the EU. Scrutiny of the parallel FDA and EU rules shows the authorities share a mutual intent to have safe, validated computer systems and qualified networks for drug and device manufacturing.

Compliance with FDA 21 CFR Part 11 and EU Annex 11 holds numerous advantages:

- Improved data integrity,
- Lower risk of regulatory violations,
- Simplified recording management,
- Increased operating efficiency.

The only short-term disadvantage of working with electronic records and following 21 CFR Part 11 – for companies coming from paper records – is the large effort to acquire new tools and set up new processes and having to implement stringent (electronic) user management and validate processes. In most cases the investment pays off.

In the following chapters only FDA 21 CFR Part 11 is referred to because it is more common and also more concrete for the implementation than EU Annex 11.

2. What can you expect from your instrument manufacturer?

A paperless world with fully electronic data handling promises cost savings from improved efficiency and reduced physical handling and storage. Paperless processes look appealing, make sense and are increasing in number. Most of the implementation of FDA 21 CFR Part 11 and EU Annex 11 lies with the end-user and must be defined and lived according to the company’s data governance rules.

While the operator has the full legal responsibility when developing and producing pharmaceutical products in accordance with an array of laws, rules and standards, instrument manufacturers can support the end-user with thorough implementation of these three features:

- **user management** on the instrument incl. electronic signatures.
- **audit trail** of all manipulations executed on the instrument.
- **consistent and complete data** incl. calibration history, meta data etc.

3. User management is key

Access can be controlled from the system level down to the object level, for example a single valve or a range of cleaning equipment or an entire ingredient list. Access to functional inputs can be limited, including the right to open a single valve, or start a CIP (Clean-in-Place) process, or schedule the next batches and campaigns.

Operators must identify themselves both at login and before an input is accepted; for example, before a motor is switched on or a cleaning process is started.

What does this mean for measuring and monitoring devices?

The pharmaceutical industry and related, similarly regulated industries, pursue solutions that protect data against unauthorized manipulation, may this manipulation be with good or bad intention, or unintentional.

It is important to realize that no system protects goods or intellectual property including information entirely, guaranteeing a level of 100% data security. Mistakes happen and industrial sabotage is reality. The best protection is given by “living” a company culture that propagates good data governance. Who is authorized to do what on your instruments? (Illustration 1)

Standard procedures to limit physical access to the monitoring equipment or related data lie in the responsibility of the pharmaceutical company. To protect your instrument from unqualified operation you can lock it up in a room where only the administrator has access, or you follow a user management as recommended by International Society of Pharmaceutical Engineering (ISPE) in their Good Automated Manufacturing Practice (GAMP) Guide 5, which means you implement:

- **hierarchy** levels,
- password **complexity** and history,
- username rules related to **uniqueness** and expiration.

For login, authentication, and electronic signing, two component security codes must apply. Every combination of user identification and password shall be unique.

The algorithms that check the minimum password length and complexity, password aging, and re-use of recent passwords must be secure and possibly configurable.

The acronym of data integrity ALCOA++ defines a framework to achieve data integrity, which is especially important for regulated industries

ALCOA is an acronym based on the following five principles:

- **Attributable:** Record the person or system that performed an activity.
- **Legible:** Data must be readable throughout the entire lifecycle of the record.
- **Contemporaneous:** Documented at the time of the activity.
- **Original:** Record is original or certified true copy.
- **Accurate:** No errors of editing without documented amendments.

In addition to the core ALCOA principles, data should also be:

- **Complete:** All data, including all tests, repetition, or reanalysis, must be documented.
- **Consistent:** All components of the analysis, such as a sequence of events, are followed.
- **Enduring:** A sustainable record (systematically documented) in a validated system.
- **Available:** Data can be accessed for review, audit, or inspection over its lifetime.

All these principles working together help organizations comply with ALCOA+ with their data. More recently, EMA guidelines on computerized systems added a tenth ALCOA criterion, making it ALCOA++:

- **Traceability:** Data is traceable throughout the process and life cycle, including changes.

Nota bene:

If as much as one of the listed elements is not fulfilled Data Integrity cannot be reached.

Illustration 3: Info box on Data Integrity

With regards to user hierarchy, there are simple solutions like the rule that Swan Analytical Instruments pursues:

1. Level 1 – **administrator** – can read, write and delete data, and create profiles.
2. Level 2 – **maintenance manager** – can read and write data.
3. Level 3 – **operator** – can merely read data.

4. Easy ways to achieve data integrity

Traceability means that an organization can trace who did what, when and possibly why? Data integrity goes a step further: if your organization follows the ALCOA, ALCOA+ or even ALCOA++ rules (see illustration 3) you have the guarantee that the data are complete, legible and that you are working with the original set of data. More importantly, this level of data quality is what the FDA auditors are expecting, and you will not get a warning letter. (Illustration 3)

Solutions like the new Swan Guard PC software encrypt critical data, namely the audit trail and the calibration and SST (System Suitability Test) history, to make them secure. This tamperproof solution covers all meta data like time and date stamp, raw data, instrument ID and the action initiators' names, following ALCOA++. Yet it is easy to use. What makes Swan Guard secure and, in many ways, unique are these features:

- The instrument generates encrypted data that can only be converted into certified, protected PDF reports.
- Electronic signing avoids unauthorized reporting (see illustration 4 as an example of a valid report).
- Any tampering of data, even if it is only one character, will result in a rejection of the report.

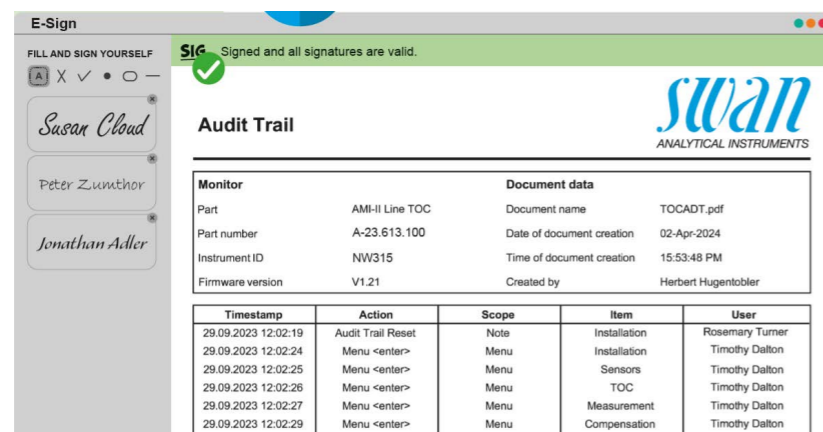


Illustration 4: Electronically signed and valid report generated from encrypted tamperproof data including meta data.

5. The right tools in place

Compliance always lies in the responsibility of the owner. A good analogy is your private car: The state requests you to pass street worthiness tests and the police might pull you over if they doubt your car is fit for purpose. You can take your car to the garage to have it checked and serviced but you must remember to do so! In addition, to keep your car in a good condition you must use it for the intended purpose, react to alerts and regularly check the air pressure in all four tires. You should also be aware who uses your car besides you. Finally, you must keep all legal papers in a safe place, valid and legible.

The same applies to measuring devices in pharmaceutical manufacturing. Clear roles and responsibilities and the respective processes must define how and by whom they are used and how they are maintained. With the right training of staff and necessary care in place the measuring device will yield the data quality that you need to produce your goods at a defined quality level while maximizing productivity. The level of data governance that your company pursues will determine whether you reach a compliant yet efficient process or not.

References

1. EMA: The European Medicines Agency (EMA) is a decentralized agency of the European Union (EU). It is responsible for the scientific evaluation, supervision and safety monitoring of medicines.
2. ISPE: The International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE) is a nonprofit association serving its members by leading scientific, technical, and regulatory advancement throughout the entire pharmaceutical lifecycle.
3. GAMP5, 2nd edition, The Good Automated Manufacturing Practice (GAMP) Guide for Validation of Automated Systems in Pharmaceutical Manufacture. The second edition of GAMP5 was released in July 2022.
4. EUDRALEX Rules: Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4, Good Manufacturing Practice, Medicinal Products for Human and Veterinary Use.

NOUVEAUTÉ DÉCOUVREZ NOTRE ISOCARE ISOLATEUR DE TEST DE STÉRILITÉ



Améliorez la qualité et veillez à la sécurité.

ISOCARE est le système le plus innovant et robuste conçu pour fournir un environnement propre et aseptique, selon la norme EU-GMP (ISO 5), pour la manipulation et la protection des produits stériles.

Il garantit le plus haut niveau de protection des produits et des opérateurs dans les opérations aseptiques et toxiques.

SMARTCARE Réalité Augmentée appliquée aux process

Système breveté (en cours) qui projette des instructions opérationnelles en transparence dans l'espace de travail

- ▶ Réduction du temps d'exécution
- ▶ Minimisation des erreurs et des risques grâce au suivi et à la traçabilité du processus
- ▶ Amélioration de la productivité, de la qualité des processus et du confort de l'opérateur.
- ▶ Utilisation pour la supervision, le support et la formation

LIGHTCARE Système d'éclairage dynamique

Système d'éclairage intelligent, inventé et breveté par IWT qui permet le contrôle dynamique de l'éclairage dans la technologie d'isolation.

- ▶ Amélioration de l'efficacité opérationnelle et du bien-être des opérateurs
- ▶ Ajustements personnalisés de la lumière pour s'aligner sur les rythmes circadiens individuels, les exigences du processus ou les conditions ambiantes



- ▶ PLUS EFFICACE
- ▶ PLUS DE CONTRÔLE
- ▶ PLUS INTELLIGENT

Digitalization in cleaning validation an overview of possibilities, challenges, and opportunities for savings?

By Sarah HUCK, Georgios KOUKOULAS, Thomas ALTMANN, Ecolab



Within the pharmaceutical industry, there has been a significant surge in articles and publications related to digitalization, with abundant references to concepts such as Pharma 4.0. This article intends to shine a spotlight on the ongoing discussions surrounding digitalization within the realms of cleaning validation, overall hygiene protocols, and adjacent quality assurance activities.

Our objective is to map out the potential benefits and underscore the advantages that emerge when transitioning from traditional paper-based systems or the use of non-validated digital tools and manually managed documents to an environment where these processes are supported by validated digital solutions.

Through this article, we aim to raise awareness about the prevalence of manual and paper-based protocols within the industry. Very often, there is a lack of dialogue among relevant stakeholders and cross-functional teams regarding the digitalization of these processes. This may be attributed to the entrenched belief that these methods, having been established in the organization for years, are both efficient and effective as they stand.

1. Digitalization in Cleaning Validation: Current Worst-Case Identification

Cleaning validation is a pivotal aspect of quality assurance in pharmaceutical manufacturing. It plays a crucial role in ensuring that manufacturing equipment is properly cleaned to prevent cross-contamination between products, which can have possible implications for patient safety, product integrity, and its effectiveness.

To initiate a cleaning validation project in pharmaceutical manufacturing, a set of fundamental activities must be undertaken. These tasks often involve intricate calculations, tables, and data analysis, all hinging on defined perspectives of logical interrelationships. For example, among these activities are:

Table 1: List of fundamental cleaning validation activities

Cleaning validation activity performed	Tools used currently
Cleaning validation project planning/ tracking of all activities	Table manually completed or sometimes software solutions like MS-Project used
Total surface area of complete process train	Calculation sheet (not validated)
Equipment bracketing	Table reviewing equipment data/ details
Bracketing/ Matrixing concept for products	Table outlining all actives and excipients and their relevant data (solubility, potency, toxicity, cleanability, stability...)
Worst case identification for an equipment / equipment group	Table outlining what product is manufactured using what pieces of equipment together with the bracketing concept (see above)
API and Detergent acceptance limits calculation / products	Calculation tool / table to take into account different parameters (toxicological data, surface area, maximum daily dose of following product...)
Training records for activities related to cleaning validation	Table manually completed, often attachment to personnel training records

For these activities validated digital tools can be a significant improvement on data integrity. We want to explain this statement with an example of a table used for worst case identification (refer to Table 2).

The table above is an example of how the worst-case product identification assessment in OSD manufacturing is currently performed. The relevant parameters outlined in the guidelines (i.e., in EU-GMP Annex 15 section 10.10⁽¹⁾) are considered. Information on the PDE for each of the active ingredients, cleanability and solubility data can be found in Table 2.

Questions related to these types of tables might be:

1. Is the source of the data known?
2. Who entered the data?
3. Is the data approved by appropriate subject matter experts?
4. When and who did the last change of the data?
5. Is there a procedure to initiate workflows when the figures or calculations need to be updated in the table?
6. How is the company making sure that all relevant colleagues are working with the latest version of the table?

To address these challenges effectively, various approaches have been observed. In the context of paper-based systems, the most time-consuming task is typically the document approval workflow. This process involves printing the document and circulating it among relevant stakeholders for their signatures—often a cumbersome and slow procedure.

Subsequent steps in the document management process include the storage of the physical hard copy in an archive room, as well as a scanned version in a digital location, such as a SharePoint site. These measures, however, present multiple difficulties, particularly when the content of a document needs to be updated—for example, when introducing a new product. The author is then required to verify that they are working with the correct version of the document by comparing the archived hard copy, the scanned copy, and the most current electronic file.

Table 2: Worst case identification table example for Oral Solid Dose (OSD) manufacturing

Abbreviation	Drug/API	Frequency of production (times/year)	Dosage form (solid, liquid, aerosol, injectable)	Sterile Y/N	Ingredient number	API + EXCIPIENTS		Cleaning	ONLY API			DOSAGE FORM	
						Components list (for final dosage form only)	% in the formulation		CAS number	PDE	Solubility in water	Lowest strength in dosage form	Lowest Therapeutic Dose
Active 1	Product 1	High > 100 batches	Solid	N	1 Active 1	0.2	4	XYZ-17-6	0.0064	Sparingly soluble	0.4 mg	0.4	
					2 Microcrystalline cellulose PH101	>25							
					3 Microcrystalline cellulose PH102	>5							
					4 PVP K30	>50							
					5 Croscarmellose sodium	>5							
					6 Magnesium stearate	<-5							
Active 2	Product 2	Medium 10 - 50 batches	Solid	N	1 Active 2	4.0	1	43ABC-80-2	0.107	Practically insoluble (0.042 mg/mL)	3.75 mg	3.75	
					2 Lactose monohydrate	>15							
					3 Calcium hydrogen phosphate dihydrate	>30							
					4 Magnesium stearate	>30							
					5 Croscarmellose sodium	>5							
					6 Magnesium stearate	<-5							
Active 3	Product 3	Low > 10 batches	Solid	N	1 Active 3	2.0	3	3DGH-25-7	0.375	Freely soluble	5 mg	25	
					2 Lactose monohydrate	>15							
					3 Calcium hydrogen phosphate dihydrate	>30							
					4 Magnesium stearate	>30							
					5 Croscarmellose sodium	>5							
					6 Magnesium stearate	<-5							
Active 4	Product 4	Medium 10 - 50 batches	Solid	N	1 Active 4	0.2	2	20PLD-73-13	0.021	Very slightly soluble (0.28 mg/mL)	75 mg	125	
					2 Lactose monohydrate	>15							
					3 Calcium hydrogen phosphate dihydrate	>30							
					4 Magnesium stearate	>30							
					5 Croscarmellose sodium	>5							
					6 Magnesium stearate	<-5							

To overcome these highly inefficient and error-prone practices, companies may turn to alternatives such as password-protected files or electronic document management systems (DMS). Through such systems, the validated and approved documents are stored and made accessible in a more streamlined and secure manner.

2. Digitalization in cleaning validation – worst case identification

Implementing a validated digital tool can address several concerns associated with traditional paper-based documentation processes. Here are a few ways in which a digital system can improve efficiency and compliance:

1. Document Generation: The system enables the creation of specific user profiles with varying levels of access, such as author, reviewer, and approver. This ensures that only designated individuals identified by the organization can access documents and perform relevant tasks, thereby maintaining control and integrity throughout the document lifecycle.

2. Change History: With each user logging into the system using their unique credentials, all actions taken on a particular document can be tracked immediately. This feature captures who made changes, when they were made, and the reasons behind those changes, ensuring full traceability and greatly improving Good Documentation Practice (GDP) compliance.

For example, when identifying the worst case in cleaning validation, the initial step in a validated digital software solution would be to enter the so-called master data into the system. This creates an accurate and immutable record right from the outset, streamlining the subsequent steps and ensuring consistency across the entire process.

The table above provides a list of master data necessary for conducting a worst-case assessment. The scope and detail of the master data hinge on the strategy employed for determining the worst case, which bears similarities to the manual tabulation method previously discussed. However, the use of master data within validated software offers distinct advantages.

One key benefit of validated software is that users are prevented from arbitrarily adding or deleting parameters simply because they seem pertinent to a specific report. This level of control means that a minimum data set — the master data — must be input and authorized by designated individuals. This requirement ensures consistency, as the worst-case identification is invariably executed using the same data set across all products and equipment.

In our interactions with quality assurance professionals, we've learned that they appreciate having definitive guidance regarding the required master data for worst-case identification. In the current landscape, there is considerable uncertainty about what elements must be evaluated, often leading stakeholders to consider excessive and potentially irrelevant data. This additional scrutiny can result in prolonged times to complete the assessment using the traditional manual methods. Conversely, in a digital software environment, there is clear instruction on which parameters need to be assessed, which can expedite the completion of each assessment.

Utilizing the master data along with the software's built-in logic for isolating the worst-case product, the digital system consistently identifies the most critical case using the same criteria. Consequently, the software can pinpoint the worst-case product for each piece of equipment, and this determination can be conveniently displayed within the software interface.

The use of digital tools for cleaning validation activities, such as worst-case identification, shows the potential benefits of transitioning from a paper-based system to a digitalized approach.

Table 3: Master data table in a digital validated cleaning validation tool

NAME	MAX. DAILY DOSE (%)	MAX. DAILY DOSE (mg)	MAX. DAILY DOSE (µg)	TOXICITY CLASS	ACTION
AP10	80	80	80	1	Action
AP16	10	10	10	0.8	Action
AP1	80	80	80	1/100	Action
AP11	20	20	20	0.20	Action
AP10	10	10	10	0.20	Action
AP10	1	1	1	0.001	Action
AP11	20	20	20	0.02	Action
AP10	10	10	10	0.01	Action
AP1	2.5	2.5	2.5	0.002	Action

Table 4: Worst case product identified by digital software identified

PRODUCTION ID	PRODUCT NAME	BATCH SIZE	SAL
PR-124-CAR	P-124-CAR	100	0.00391
PD-1256	Product - 7	1000	0.00409
31000400002102	Aqua Lotion	600	28.46
31000400001101	Oxygemum 30 mg	100	37.033
31000400001102	Aqua Lotion	100	37.033

Table 5: Documentation of cleaning of a manufacturing room (monthly activities)

Betrieb/Gebäude: Modul D / MC1 106		Monat/Jahr: November 2023																														
Bereich: Abfüllung		Reinigungs- und Verbrauchsmaterial auf Verfalldaten (Exp. Date) kontrollieren.																														
Reinigungsmittel / cleaning agent: CHVI-353799		(0) n/a (1) Klericide Low Residue Quat (2) IPA nicht steril (3) IPA steril (4) Klericide Low Residue Quat RTU (5) Spor Klez RTU																														
Räume / Raumgrößen / Häufigkeit / Tag		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	
ALfüllung E5026																																
Abfall leeren / empty waste container	As by Sp - Fr																															
Reinigung Fenster / Cleaning windows	As by Sp - Fr																															
Sponiert Fenster / sponiated windows	As by Sp - Fr																															
Reinigung Türen / Cleaning doors	As by Sp - Fr																															
Sponiert Türen / sponiated doors	As by Sp - Fr																															
Reinigung Einrichtungen / Cleaning devices	As by Sp - Fr																															
Spor. Einrichtungen / spor. devices	As by Sp - Fr																															
Reinigung Anlagen / Cleaning equipment	As by Sp - Fr																															
Sponiert Anlagen / sponiated equipment	As by Sp - Fr																															
Reinigung Decke / Cleaning ceiling	As by Sp - Fr																															
Sponiert Decke / sponiated ceiling	As by Sp - Fr																															
Reinigung Wände / Cleaning walls	As by Sp - Fr																															
Sponiert Wände / sponiated walls	As by Sp - Fr																															
Reinigung Boden / Cleaning floor	As by Sp - Fr																															
Sponiert Boden / sponiated floor	As by Sp - Fr																															
Spor. Bodenablauf/Rohrlose / spor. floor drains/sinks	As by Sp - Fr																															

One of the primary advantages is increased compliance, facilitated by having a real-time history log where all actions can be easily traced. This ensures that data are always Attributable, Legible, Contemporaneous, Original, and Accurate (ALCOA).

Digital tools provide a consistent methodology for identifying the worst-case product, tailored to the user's requirements. This uniformity is not just limited to worst-case identification but also extends to other critical cleaning validation activities. These include the calculation of limits and the establishment of maximum safe carryover limits, as well as the determination of the total surface area of the entire process train.

By leveraging these digital advantages, organizations can achieve a higher standard of data integrity and process efficiency, ultimately enhancing the quality assurance of their cleaning validation procedures.

3. Digitalization of hygiene activities

In addition to documentation associated with cleaning product contact surfaces and cleaning validation activities, there are other hygiene-related actions within manufacturing environments that necessitate thorough documentation. One such example is the cleaning of manufacturing rooms. The current practise to document the location/room where cleaning shall be performed is to use forms/ logbooks like the one shown below in Table 5.

The example above illustrates how cleaning activities, which are listed on the left side of the table, are recorded by the initials and signatures of the operator who carried them out. However, this approach fails to capture essential details such as the duration of the cleaning task or the exact time it was performed, as evidenced by their absence from Table 5.

Being a paper-based form, it is only accessible in the specific manufacturing room where the cleaning takes place. Consequently, reviewing this form requires physical presence in the storage area. It is not uncommon for these forms to go unchecked on a daily basis, which can lead to delayed identification of non-compliance issues, such as inadvertently skipped cleanings.

When non-compliance is eventually detected, it triggers an investigation. However, significant delays between the occurrence of the event and its discovery can hinder the investigative process, as personnel may struggle to recall the specifics of the incident, including what happened, when it happened, and why.

Implementing a digital software solution for manufacturing room cleaning activities can greatly enhance the monitoring of the rooms' current status, indicating whether they are clean, dirty, or in the process of being cleaned. It also facilitates the tracking of the time required to complete a cleaning task. By utilizing a digital tool, there is immediate clarity on all executed activities, greatly improving oversight and the timely identification of any issues.

4. Digitalization of other activities

Beyond the above, it's important to recognize that a variety of quality-related activities are systematically recorded using logbooks or standardized forms. To illustrate this, let's consider monitoring the environment in a storage room for raw materials. In our scenario, operators are required to record the temperature and humidity levels of the storage room once per shift.

On the form sheet above, you will observe fields that operators must complete by hand. In addition to recording the temperature and humidity, the operator is also required to note down the time of sensor inspection, alongside their initials and the date. The fields for temperature and humidity are highlighted in orange because these are the critical pieces of information needed. The fields highlighted in blue, on the other hand, are there to confirm when and who performed this reporting task.

Should this process be conducted using validated digital software, the operator would first log in with unique credentials. Upon accessing their daily schedule, the task for measuring humidity and temperature would be listed. The operator would then read the sensor measurements and input the values directly into the system, which would automatically capture and store details about who performed the task and when.

Utilizing such a digital tool not only streamlines data capture but can also facilitate the statistical evaluation of the data over time. While the paper form sheet is typically filed and archived unless out-of-specification data are detected, digital tools offer enhanced capabilities. They provide a clear visualization of temperature and humidity trends, potentially across different seasons, offering insights into the consistency of these values. This may even allow for adjustments in the frequency of checks, potentially reducing the workload for operators.

5. Digitalization of cleaning validation - What are the opportunities of savings?

Moving away from paper-based processes, such as cleaning validation and logbook activities, to a digital software tool can significantly streamline operations. The following time-consuming activities may be eliminated with the adoption of digital solutions:

1. Preparing the document, including updates to dates and other relevant details.
2. Printing the document; this also has a sustainability benefit, as it reduces paper use.
3. Manually amending the printed document, if necessary, which may require additional handwriting.
4. Physically distributing the printed document to the location where it is needed.
5. Manually completing the paper forms, logbooks, or instructions.
6. Collecting the completed documents for later review and archiving purposes.
7. Having the documents reviewed by the person responsible for quality control.
8. Archiving the physical document, which includes filing and managing storage space.
9. Locating the document during inspections or audits, a process that can be time-consuming and challenging if records are extensive.

Remarkably, we have found that a pharmaceutical manufacturing site with approximately 500 employees prints over 170,000 sheets of paper every year. With all the handling steps mentioned above, this equates to roughly three Full-Time Equivalents (FTE) dedicated solely to managing these printouts.

Conclusion

This article has explored the potential of using a validated digital software tool, to manage a wide array of activities, from cleaning validation, like worst-case scenario identification and limit setting, to environmental hygiene monitoring and even routine logbook tasks. The most significant advantage of utilizing a digital tool is the enhanced quality control it offers by having all data readily accessible at any time. Implementing validated digital software enables the evaluation of data through statistical tools or other methods, ensuring that all site activities are under control, thus safeguarding both patient health and the quality of pharmaceutical products.

skan

Benefit from the excellent performance of our customized production lines

Our customized production isolators with the sophisticated skanfog decontamination technology and the integrated catalyst nanox guarantee a fast and safe cycle time and thus increase the total efficiency of production and filling lines.

With our predefined solutions, the isolator system can be easily tailored and precisely adapted to your production-specific requirements.



skan.com

For further information, please visit:

EU GMP Annexe 1. Mise en œuvre de la Stratégie de Contrôle de la Contamination.

Par Anne MOREAU, Groupe Efor

Depuis la parution de la mise à jour de l'Annexe 1 des Good Manufacturing Practices (GMP) ou Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) en 2022, la Contamination Control Strategy (CCS) ou stratégie de contrôle de la contamination (SCC) est au centre de l'attention. Cet article fait un rappel de sa structure, détaille l'utilisation de certains guides et l'utilisation par retour d'expérience pour mettre en place une CCS claire et efficace et supporter une bonne maîtrise de la contamination.



Dans l'univers exigeant de l'industrie pharmaceutique, la garantie de la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments est primordiale. Un aspect incontournable de cette garantie est la gestion de la contamination. Dans la mise à jour de 2015, les *Good Manufacturing Practices* (GMP) européennes ou Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) énoncent dans le chapitre 3 "Locaux et équipements" et le chapitre 5 "Production" les exigences réglementaires imposées pour minimiser les risques de contaminations. En 2023 la publication de la version révisée de l'Annexe 1 des GMP Européennes, qui traite des GMP pour les médicaments stériles, renforce encore ces exigences en mettant l'accent sur la prévention de la contamination.

Quand nous parlons de contamination, nous sous-entendons souvent contamination microbienne. Cependant, cette contamination dans l'industrie pharmaceutique peut prendre de nombreuses formes, y compris microbienne, particulaire et chimique, et peut provenir de diverses sources telles que les matières premières, les équipements, les processus de fabrication eux-mêmes et le personnel. Les conséquences d'une contamination non maîtrisée peuvent être importantes, allant de la perte de lots de production coûteux à des risques pour la santé des patients, y compris les conséquences réglementaires pour les fabricants. Face à ces enjeux, la fabrication de produits pharmaceutiques, en particulier la fabrication de produits stériles, requiert une grande attention pour éviter toute forme de contamination. C'est dans ce contexte que l'Annexe 1 a été revue et détaille les attentes réglementaires pour la fabrication aseptique, soulignant l'importance d'une *Control Contamination Strategy* (CCS) ou Stratégie de Contrôle de la Contamination (SCC), robuste et bien conçue.

La CCS est un document global expliquant les moyens mis en place pour démontrer que les risques de contamination sont sous contrôle et permettent de prévenir, détecter et éliminer les risques de contamination à toutes les étapes de la production pharmaceutique pour garantir la qualité des produits.

Elle englobe divers aspects, allant de la conception des installations et de l'équipement à la formation du personnel, en passant par les procédures opérationnelles et la surveillance environnementale. Pour les fabricants, se conformer à l'Annexe 1 n'est pas seulement une question de respect des lois ; c'est une démarche essentielle pour assurer la qualité des produits et protéger la santé des patients.

Dans cet article, nous allons aborder comment rédiger cette CCS. Nous commencerons par étudier brièvement le sujet de la contamination pour comprendre les attentes de la CCS. Nous détaillerons ensuite différentes approches proposées par les organisations ECA Foundation et Parenteral Drug Association (PDA ; en français : Association des médicaments parentéraux) ainsi que l'approche suivant les 5M et ferons une synthèse des pratiques à utiliser. L'objectif est la mise en œuvre d'une CCS efficace, en guidant les professionnels à travers le processus d'écriture et de mise en application de cette stratégie.

1. Comprendre la contamination dans l'industrie pharmaceutique

La contamination est l'introduction d'agents étrangers ou de substances dans un produit pharmaceutique, ce qui peut affecter sa qualité, sa sécurité et son efficacité. Dans l'industrie pharmaceutique, la contamination est classée en plusieurs catégories, microbienne, particulière et chimique, chacune présentant des points d'attention pour la production et la qualité du produit.

La contamination microbienne est amenée par des bactéries, virus, levures ou moisissures. Ces micro-organismes peuvent être introduits dans le produit pharmaceutique à partir de l'environnement, des matières premières, de l'équipement ou du personnel. Cette contamination microbienne est particulièrement préoccupante pour les produits stériles, où la présence de tous microbes peut avoir des conséquences pour le patient.

La contamination particulière est provoquée par la présence de particules étrangères inorganiques ou organiques, telles que poussière, fibres, particules métalliques ou reste de produits. Ces particules peuvent provenir de l'usure des équipements, de la manipulation des matériaux ou de la dégradation des composants du produit lui-même.

La contamination chimique ou contamination croisée se produit lorsque des substances chimiques ou biologiques d'un produit sont transférées à un autre, potentiellement en raison de pratiques de nettoyage inadéquates ou d'une mauvaise séparation des lignes de production.

Les sources potentielles de toutes ces contaminations seront étudiées et suivies dans le cadre de cette CCS. L'environnement de production avec l'air, les systèmes de renouvellement d'air, l'eau et ses systèmes de traitement, les surfaces et l'état général de propreté des installations dans les zones de production peuvent être des vecteurs de contamination. De même, l'état général des équipements et machines, leur état de nettoyage, les résidus de production précédente, l'usure des machines et le manque d'entretien peuvent également contribuer à la contamination. Quant aux matières premières utilisées pour fabriquer des produits pharmaceutiques, elles peuvent être contaminées à la source ou pendant le stockage et le transport. Enfin le personnel lui-même peut introduire des contaminants par contact direct ou indirect avec le produit ou les surfaces de contact du produit.

Le nombre de sources potentielles de contamination est longue mais chacune est importante et doit être considérée et contrôlée. Chaque manquement peut entraîner une contamination avec des conséquences, allant de l'inefficacité thérapeutique et des effets secondaires à des incidents de sécurité des patients, tels que des infections ou des réactions toxiques.

2. La CCS dans l'Annexe 1

Cela souligne l'importance d'une CCS pour préserver toutes les étapes de productions pharmaceutiques contre les risques de contamination. La définition de la CCS selon l'Annexe 1 est "Un ensemble de moyens de maîtrise prévus pour les microorganismes, endotoxines/pyrogènes et particules, issus de la connaissance actuelle des produits et des procédés, qui assure la performance des procédés et la qualité du produit. Les moyens peuvent comprendre des paramètres et des attributs liés aux matières premières, aux composants et produits stériles et aux conditions de fonctionnement des installations et équipements, aux contrôles en cours de fabrication, aux spécifications des produits finis, ainsi qu'aux méthodes associées et à la fréquence de surveillance et de contrôle".

L'Annexe 1 renseigne sur le contenu de la CCS. Elle liste les sujets à aborder qui reprennent l'ensemble des éventuelles sources de contamination à analyser dans ce document support. Elle ne dit cependant pas comment construire et structurer ce document dans le cas d'une nouvelle installation à mettre en place ou pour une installation en opération avec de la documentation déjà existante.

Les 16 points repris dans l'Annexe 1 couvrent les concepts suivants :

1. Conception de l'installation et du processus
2. Locaux et équipement
3. Personnel
4. Utilités
5. Contrôle des matières premières – IPC
6. Conteneurs et fermetures des produits
7. Qualification des fournisseurs
8. Gestion de activités sous-traitées
9. Gestion des risques de processus
10. Validation des processus
11. Validation des processus de stérilisation
12. Maintenance préventive
13. Nettoyage et désinfection
14. Systèmes de surveillance
15. Prévention – analyse de tendances, investigation et CAPA
16. Amélioration continue.

La rédaction d'une CCS est un exercice qui peut être compliqué pour les industriels et plusieurs raisons peuvent se combiner pour transformer l'exercice en défi difficile à relever. En effet, les processus de fabrication des produits pharmaceutiques peuvent être extrêmement complexes, impliquant de nombreux équipements, technologies et étapes. Identifier et évaluer les risques de contamination à chaque étape, nécessite une expertise technique et une compréhension des interactions entre ces différents composants du processus de fabrication. La validation des mesures de contrôles de la contamination, peut ainsi être un processus long et difficile pour démontrer sa nécessité et être accepté par chaque service impliqué.

Pour les nouvelles installations ou les entreprises qui lancent de nouveaux produits, il peut y avoir un manque de données historiques sur lesquelles s'appuyer pour évaluer les risques de contamination. De plus, la mise en place d'une CCS efficace peut nécessiter des ressources significatives en termes de temps, de personnel et de finances. Coordonner ces efforts à travers différents départements (par exemple, production, assurance qualité, ingénierie, etc.) et obtenir l'engagement de toutes les parties prenantes peut être difficile tout en assurant la continuité des activités quotidiennes. Plusieurs approches ont été proposées aux industriels pharmaceutiques par des associations accompagnants les entreprises pour aider à l'élaboration d'une CCS et pour les accompagner dans la mise en place et l'écriture de ce document.

3. La rédaction de la CCS selon ECA Foundation

ECA Foundation, une organisation à but non lucratif accompagnant l'industrie pharmaceutique à l'échelle européenne, propose une aide pour le développement d'une CCS. A travers la *ECA Task Force on Contamination Control Strategy* (Task force de la ECA sur la stratégie de contrôle de la contamination), elle a publié en 2022 un document pour aider les responsables respectifs à élaborer une CCS : "*How to Develop and Document a Contamination Control Strategy*" ("Comment développer et documenter une stratégie de contrôle de la contamination") ?

Ce document fournit une description sur la façon d'élaborer et documenter une stratégie efficace. Il détaille une approche en trois phases : le développement ou revue de la CCS, la compilation des documents concernant la CCS et enfin son évaluation. Ces trois phases reprennent la même approche que les trois phases de la validation des processus énoncées par la FDA.

Pour l'élaboration de la CCS, cette organisation identifie une approche soit pour une nouvelle installation soit pour une installation existante en fonction du degré de compréhension des processus. Pour une nouvelle installation, il sera nécessaire de commencer par s'approprier le processus, le comprendre et le cartographier pour identifier les sources potentielles de contamination. L'évaluation de ces sources potentielles via une analyse de risque permettra de classer les dangers de contamination possibles et d'identifier les mesures préventives à mettre en place. Ces moyens de contrôle cités dans la CCS devront être décrits dans la documentation. Pour une installation existante ou bien avec une connaissance approfondie du processus, la CCS regroupera et fera la synthèse des mesures de contrôle déjà existantes et analysera les éventuels écarts. L'analyse de risque sera une mise à jour ou bien un complément par rapport aux documentations déjà en vigueur et permettra d'identifier les mesures supplémentaires à mettre en place au besoin.

Cette organisation décrit une méthode de travail reprenant en trois étapes ce qui doit être fait sur chaque sujet impactant le contrôle de la contamination tel que défini dans l'Annexe 1.

[La phase 1](#) décrit l'ensemble de la documentation, analyse de risque, rationnel, mesure de contrôle en place pouvant être écrite ou utilisée pour garantir le contrôle de la contamination. L'ensemble de ces analyses se fait par rapport à la liste des seize éléments devant être repris dans la CCS comme décrit dans l'Annexe 1. Des liens sont repris avec l'Annexe 1 pour expliquer et mettre en avant les points d'attention sur des pratiques de contrôle à mettre en place.

[La phase 2](#) décrit comment compiler tous ces documents en un document CCS unique reprenant de façon lisible et compréhensible l'ensemble de la documentation identifiée précédemment. Un sommaire et une trame de CCS sont détaillés dans les annexes de ce document.

[La phase 3](#) décrit le cycle et les conditions de revue de ce document pour le conserver à jour et l'aligner avec le niveau de contrôle approprié pour garantir le contrôle de la contamination de l'installation.

L'avantage de ce document support pour réaliser une CCS est de bien mettre en avant l'ensemble de la documentation existante et les analyses de risques pour justifier l'ensemble des moyens de contrôle et donc la documentation regroupée pour expliquer le contrôle de la contamination.

4. La rédaction de la CCS selon la PDA

L'association PDA, fournissant des guides pour faciliter l'amélioration du développement et la fabrication de produits pharmaceutiques parentéraux, a édité le rapport technique PDA n° 90 : "Développement d'une stratégie de contrôle de la contamination" (TR-90) en février

2023. Il y fournit des conseils sur la façon d'établir une CCS efficace et décrit une gouvernance à mettre en place avec trois niveaux interdépendants inclus par le système de la qualité pour le succès d'une bonne maîtrise de la contamination.

Le premier niveau incluant les éléments individuels décrit les attentes pour minimiser les risques de contamination. Cela inclut les éléments fondamentaux tels que la conception et la construction des installations de production, la conception des flux d'air, la sélection des matériaux de construction, la disposition des équipements, le choix des matières, consommables et fournisseurs, les méthodes de nettoyage ou de stérilisation et les formations définies pour le personnel.

Le second niveau incluant les processus qualité mis en place de qualification et validation de ces éléments individuels permet de démontrer que chaque élément individuel sélectionné peut raisonnablement atteindre le niveau de contrôle approprié. L'objectif est de créer un environnement contrôlé qui empêche l'introduction, la génération et la rétention de contaminants.

Le troisième niveau comprend les surveillances mises en place telles que la surveillance de l'air, des surfaces, de l'eau, du personnel et d'autres paramètres critiques pour détecter rapidement toute déviation par rapport aux normes établies. Les surveillances mises en place peuvent être par exemple les analyses de tendances, ou des alarmes. Les données recueillies sont utilisées pour évaluer l'efficacité des contrôles environnementaux et pour prendre des mesures correctives si nécessaire. Une trame est proposée en annexe du rapport technique pour aider à la rédaction de cette CCS.

L'avantage de ce document est sa structure qui permet d'organiser chaque partie de façon individuelle et de la suivre à travers les différents niveaux.

Il faut démontrer pour chaque élément individuel, quelle est la donnée critique identifiée et démontrer qu'elle est bien représentative d'un risque de contamination. Il faut ensuite la suivre dans le temps pour garder sous maîtrise cet élément. Pour défendre l'efficacité du document, chaque élément individuel doit être considéré de manière holistique car ils sont interdépendants les uns des autres. Par exemple, une conception d'installation bien pensée peut être compromise par de mauvaises pratiques opérationnelles, et même les meilleures pratiques opérationnelles ne peuvent pas compenser une conception d'installation inadéquate.

5. La rédaction de la CCS en suivant les 5M

L'écriture d'une CCS peut aussi se structurer autour d'une analyse de risque des sources de contamination menée selon un diagramme 5M (ou diagramme d'Ishikawa). Le diagramme reprenant les 5M permet d'identifier les sources potentielles de risque de contamination en fonction de chaque catégorie : **Matière première, Matériel, Main d'œuvre, Milieu, Méthode**.

[La branche Matière première](#) permettra d'identifier les risques de contamination en fonction de la qualité de la matière et du fournisseur, son stockage et le flux d'entrée des matières en zone de production jusqu'à leur utilisation.

[La partie Matériel](#) correspondant aux équipements utilisés dans la production de façon directe ou indirecte, permettra d'identifier des risques de contamination issus d'activités tels que le nettoyage, la maintenance mais aussi leur assemblage dans des connections aseptiques.

[La branche Main d'œuvre](#) permettra d'identifier les risques de contamination provenant du personnel incluant, par exemple, l'hygiène, la formation, la traçabilité du personnel intervenant en zone aseptique, et les séquences d'habillage.



La [branche Milieu](#) correspondant aux locaux en lien avec la production permettra d'identifier les risques de contamination issus, par exemple, du nettoyage et désinfection de ces locaux incluant les zones blanches de tous grades D à A, ou du système d'arrivée d'air contrôlé.

Enfin, [la branche Méthode](#) permettra d'identifier les risques de contamination au cours du processus de production lui-même incluant par exemple les mélanges, les filtrations, et les filtrations finales.

La cotation de chacun de ces risques identifiés par branche 5M permettra de définir les risques critiques. Basés sur cette cotation et avec justification, des moyens de contrôle seront établis pour mettre sous contrôle, diminuer ou éliminer les risques.

L'avantage principal de cette méthode est qu'elle offre une approche structurée pour examiner les différentes dimensions qui peuvent influencer la qualité d'un produit ou la performance d'un processus.

L'analyse branche par branche encourage l'examen de tous les aspects du processus de production, ce qui permet d'identifier des causes de problèmes qui pourraient être négligées. Elle est aussi relativement simple à comprendre et à mettre en œuvre, ce qui la rend accessible à tous les niveaux de l'organisation.

6. La structure de la CCS

L'objectif de la CCS est de documenter dans une approche globale les mesures de contrôle organisationnelles, techniques et procédurales mises en place et de garantir que tous les risques de contamination de micro-organismes, endotoxines/pyrogènes et particules sont identifiés, évalués et atténués de manière appropriée.

L'objectif de la rédaction de cette CCS est de pouvoir répondre au "pourquoi", c'est-à-dire de comprendre non seulement comment la contamination se produit, mais surtout pourquoi elle se produit dans un processus, et par conséquent dans le produit. Pourquoi une contamination peut se produire, pourquoi à cet endroit, pourquoi peut-elle proliférer, dans l'équipement, le process, l'installation, etc.

Répondre à l'ensemble de ces "pourquoi" permettra de comprendre les causes racines et donc de définir l'outil de mitigation optimal pour diminuer voire éliminer le risque de contamination, et de mettre en place des solutions durables.

Cette CCS peut se structurer, soit d'un document principal global incluant tous les aspects de la stratégie de contrôle mis en place, soit d'un document chapeau se référant à des documents connexes distincts répartis sur l'ensemble des matières à aborder et devant être reliés ensemble. Elle ne doit pas être une simple liste des documents existants dans l'installation ou une liste de documents reprenant les points cités dans l'Annexe 1. C'est un document global, qui met en avant le risque et la justification des contrôles mis en place en vue de démontrer que tous les dangers de contamination sont maîtrisés ; il permet de relier les différents aspects et les mesures d'accompagnement associés.

Quelle que soit l'approche sélectionnée, quel que soit l'historique de l'installation, la première étape dans l'élaboration d'une CCS sera l'évaluation des risques. Cela implique l'analyse systématique de tous les processus de production pour identifier, classer et gérer les risques potentiels de contamination en fonction de la probabilité et la sévérité des différents scénarios de contamination. Il sera nécessaire de bien définir le ou les processus ou l'installation concernées ainsi que les produits stériles et/ou tout produit ou ingrédient nécessitant un contrôle de la charge biologique. Il ne faudra pas confondre l'analyse de risque de ou des processus avec l'analyse de risque des sources de contamination ; la première permettant d'identifier les risques potentiels pouvant avoir un impact sur la qualité du produit et la seconde permettant d'identifier les sources des contaminations potentielles de l'installation. Cette activité devra être réalisée avec une équipe multidisciplinaire avec des membres de différents départements tels que la production, l'assurance qualité, et l'ingénierie. Les analyses de risques réalisées ou identifiées si existantes, les mesures préventives seront ensuite mises en place pour contrôler et surveiller ces points critiques identifiés. Cette démarche permet de garantir que les mesures de contrôle mises en place sont à la fois adéquates et proportionnées à la nature et à la gravité des risques identifiés. Sur la base de cette ou ces analyses des risques, la CCS doit décrire cette stratégie de manière claire et détaillée. Elle reprendra comment chaque risque sera géré ou atténué et détaillera la justification des choix faits, des descriptions des contrôles mis en place, et des procédures pour la surveillance et la révision de la stratégie. Cela peut inclure des changements de conception, des Standard Operating Procedures (SOP) ou procédures opérationnelles standard, des programmes de formation, des pratiques de nettoyage améliorées, et des systèmes de surveillance environnementale.

La stratégie mise en place doit permettre une approche proactive, permettant de détecter toute tendance ou toute anomalie en amont d'évènement et où la prévention est priorisée par rapport à la réaction face aux incidents de contamination.

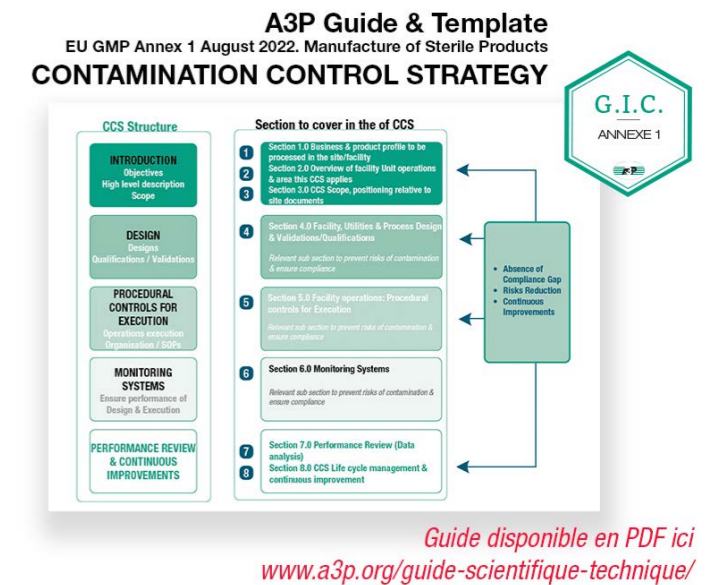
7. Conclusion

Comme nous l'avons exploré dans cet article, une CCS efficace repose sur une évaluation minutieuse des risques, une conception intelligente des installations, un contrôle environnemental rigoureux, des procédures opérationnelles standardisées et une formation approfondie du personnel. En suivant les étapes décrites pour la mise en place de cette stratégie et la rédaction de ce document, la CCS correspondra aux attentes qualité et support par rapport à la gestion de risque de contamination pour maintenir une qualité constante des produits pharmaceutiques. Elle garantit que les points critiques de contrôle de la contamination sont identifiés et que les mesures de contrôle de la contamination sont intégrées dans le processus de fabrication. De plus, elle permettra d'identifier et de gérer proactivement les risques de contamination, ce qui peut réduire la fréquence des incidents de contamination, les rappels de produits, et les pertes financières associées.

Alors que l'industrie pharmaceutique continue d'évoluer et de relever de nouveaux défis, la CCS devient un document incontournable de la qualité pharmaceutique. Les entreprises qui investissent dans des stratégies de contrôle de la contamination robustes et qui adoptent les dernières innovations sont mieux équipées pour protéger leurs patients, leurs produits et leur réputation. La mise en œuvre de la CCS selon l'Annexe 1 fournit ce cadre exhaustif pour garantir la production de médicaments stériles sûrs et efficaces.

References

1. EU GMP Annex 1, "Manufacture of Sterile Medicinal Products", August 2022
2. ECA Foundation Guidance Document, "How to Develop and Document a Contamination Control Strategy", January 2022
3. PDA, Parenteral Drug Association, Technical Report "TR No.90 CCS Development in Pharmaceutical Manufacturing", 2023



Besoin d'eau purifiée et d'eau pour préparations injectables ?

Besoin urgent non planifié

Besoin ponctuel planifié

Nos unités Orion™ sont disponibles à la location

Système monté sur patins conçu et fabriqué conformément aux GMP, GAMP, ISPE et 21CFR Part 11

Scannez-moi !



Impact of the new Annex 1 on Sterile Filling.

By Dr. Johannes RAUSCHNABEL, Syntegon

August 25, 2023 will go down as an important date in the history of the pharmaceutical industry. On this day, the new Annex 1 of the EU Good Manufacturing Practices for the production of sterile medicinal products came into force. The document has far-reaching consequences for sterile filling operations. So what do pharmaceutical manufacturers need to consider – and how can equipment suppliers like Syntegon help with the implementation?



15 years after the previous version came into force, the new Annex 1 "Manufacture of Sterile Medicinal Products" of the EU GMP guidelines has become effective on August 25, 2023. Its scope alone suggests numerous implications for sterile manufacturing processes. The document now comprises 58 pages instead of previously 16, while the size of the chapter on barrier technology has even quadrupled. Long before its publication, the new Annex 1 was the source of controversial discussions that continue to this day. On the one hand, the document leaves room for interpretation; on the other hand, many players in the pharmaceutical industry fear overregulation.

1. EU guidelines with global consequences

Overall, the new Annex 1 sends a clear signal in direction of the highest possible product quality. Its primary objective is to prevent product contamination. The transition period of one year shows that implementation is not easy; for the loading and unloading of freeze dryers, this period even amounts to two years. However, these relatively long deadlines also underline the expectations on the part of the authorities: the changes should not only be planned or considered; they should also be implemented in practice – both for the installation of new plants and for retrofitting existing ones.

Although Annex 1 is an EU guideline, the document has consequences for the global pharmaceutical industry. For one thing, the specifications affect the manufacturing processes of drugs imported into the EU. For another, the coordination of the document between EMA WHO and PIC/S and the publication of equivalent documents by these organizations underscore its global relevance. Accordingly, Annex 1 has created a stir throughout the world. Inspectors from all regions derive the requirements for their market – and are confronted with the same questions regarding their implementation.

....>

2. Focus on barrier technology

One rationale of the new Annex 1 is the separation of the aseptic process area from the operator environment. For the first time, the document clearly recommends the use of appropriate barrier technologies – isolators and RABS (Restricted Access Barrier Systems) are considered equal. Pharmaceutical manufacturers will therefore require at least RABS for the approval of new products; new approval on existing cleanroom lines will only be possible in exceptional cases. In the year following the publication of the guideline, the industry witnessed a veritable "run" on RABS upgrades of existing cleanroom lines, which continues to this day. The aim is to fulfill the requirements of Annex 1 for the operation of RABS as completely as possible – which is quite a challenging task. Pharmaceutical manufacturers must decide whether to retrofit an existing cleanroom line for a new product or invest in new filling equipment that runs with isolator (or RABS). Isolator technology will become the new "normal", as automatic bio-decontamination processes and the pressure difference from the operator environment provide additional safety. RABS is more likely to come into play for frequent product changes and with experienced operators.

3. A question of sterility

To establish and maintain sterility as required by Annex 1, pharmaceutical companies must conduct a contamination risk analysis and document it with measures in the form of a Contamination Control Strategy (CCS). Advanced equipment makes an important contribution here. In the second chapter of Annex 1, automation and robotic systems are highlighted under the heading "Appropriate technologies". By using these technologies, gloves and human intervention in barrier systems can be reduced to an absolute minimum or even eliminated. The issue of gloves presents many challenges, which are acknowledged in separate paragraphs. For example, gloves are to be additionally tested in operation during longer campaigns – which is not possible with the glove testing equipment used to date without risking the integrity of the sterile room.

In fact, the new Annex 1 requires high level disinfection as soon as the gloves have been exposed to the RABS environment. Besides the aseptic setup situation, this also concerns the intervention involving door opening during production. This makes the disinfection process very demanding, as the final steps must be performed with the doors closed. At the same time, the disinfection reagents should not affect packaging materials, components, and unsealed products. A switch to gloveless systems with robotics that handle these manipulations represents the "grail of solution scenarios". One example is Syntegon's new Versynta microBatch² for processing very small batches. The fully automated isolator production cell fills between 120 and 500 containers per hour with virtually no product loss and 100 percent in-process control. Glove interventions are no longer necessary in this solution.

4. "First Air" as major challenge

Annex 1 also sets clear requirements for air flow: unidirectional air flow (UDAF) is mandatory for open isolators and RABS in all class A areas and should not be interrupted between the air inlet and the open product. The air velocity (0.45 m/s +/- 20%) and its measurement are located "at working position". This does not refer to the vertical position ("working height"), but the area of the critical, quality-relevant processes on the

machine, such as filling, stoppering, and gassing. UDAF has the task of carrying any potential residual particles away from the product. This can also be achieved well at lower air speeds at product height³.

However, especially the "First Air" principle, which is addressed for the first time in a European GMP guideline, poses new challenges for manufacturing companies. First Air refers to a flow of filtered air that must not be interrupted prior to contact with exposed product and product-contacting surfaces. This ensures that the air reaches the product without turbulence or contamination. Yet this uninterrupted flow is not possible everywhere. A typical exception is the filling needle together with the filling needle holder, which must be positioned exactly above the open, pre-sterilized packaging material in order to achieve loss-free filling. It is expected that these components are aerodynamically designed to minimize turbulences and that these items can be sterilized separately and installed aseptically.

5. Considering QRM and CCS from the start

Further important topics covered in the new Annex 1 are Quality Risk Management (QRM) and the aforementioned CCS, which are intended to provide pharmaceutical producers with more options for defining the optimal manufacturing process for their products. Overall, the new guideline has a stronger focus on a holistic, risk-based approach. CCS not only addresses the working practices in the immediate production process to prevent microbial, particulate, and endotoxin/pyrogenic contamination in the final product. It also includes the entire manufacturing chain from raw material to components and packaging materials to the finished drug.

When it comes to QRM, however, machine manufacturers also have their responsibilities. Good design of the machine, equipment, and process is crucial for Annex 1-compliant production. Suppliers such as Syntegon offer extensive support in this regard: in accordance with QRM principles, potential quality risks can be proactively identified, scientifically evaluated, and controlled. Qualification and validation measures confirm that both the design and the procedures have been implemented correctly and meet expectations.

Outlook

The new Annex 1 will change sterile filling significantly. Many new, mandatory details require innovative solutions, while advances in automation enable further optimizations. In addition, the introduction of CCS and QRM in the document also opens up regulatory space for product-specific solutions. In the early phase after the guideline has come into force, the main objective for all players – from pharmaceutical companies to inspectors to equipment suppliers – is to remain in close exchange and to learn from each other. After all, one thing is certain: the new Annex 1 has come to stay. And despite certain challenges and contradictions, it has a clear intention: to provide patients around the world with the highest quality medicines.

References

1. EudraLex: The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use - Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products (2022), https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/20220825_gmp-an1_en_0.pdf
2. <https://www.syntegon.com/solutions/pharma/microbatch-processing/>
3. Air Speed Qualification: At Working Position or Working Level? Pharmaceutical Engineering, September/October 2023, <https://ispe.org/pharmaceutical-engineering/september-october-2023>

The Challenges of Floor Cleaning & Sanitization.

By Anne-Marie DIXON-HEATHMAN, Cleanroom Management Associates & Jim POLARINE, Steris

Maintaining and improving cleanroom manufacturing operations is required to assure quality production of products. In today's world, there are many challenges facing cleanrooms and controlled environments and their support areas. Proper cleaning and sanitization of cleanrooms and controlled environments is key to maintaining these facilities at the level they were designed. As an industry, we face challenges to surface cleaning and sanitization.



These include:

1. Manpower shortages to maintain these facilities
2. Need for consistency of cleaning
3. Management of cleaning and operations requiring strict attention to details and techniques
4. Adequate time for cleaning and other ancillary operations
5. Rising cost of operations
6. Safety
7. Changes in regulations
8. Proper use of disinfectants and rinsing.

Each of these challenges can impact the ability to maintain control of a cleanroom. The focus of this article is on proper disinfectant use including understanding of the selection, contact time, rotation and residue with site data focused on the impact of rinsing on environmental monitoring results.

1. Understanding Disinfectant Selection

The most common disinfectants utilized globally in biopharma, pharma, and medical device cleanrooms are quaternary ammonium disinfectants and phenolic disinfectants. Quaternary ammonium disinfectants have been around since the 1800s and are known to be excellent cleaners with deodorizing abilities. Phenolics have been around since the 1800s. As an active ingredient, phenol can have slightly higher levels of kill than quats against some microorganisms such as *Mycobacterium*.¹

The chemicals most widely used in disinfectant solutions attack microorganisms in both

....→



broad and specific ways. For example, the extremely low or high pH levels of many of these products may present an inherently hostile environment to certain organisms, while the active ingredients, for example, ortho phenyl phenol or benzalkonium chloride, may act on cell protoplasm or cell surfaces. In other words, not all disinfectants work the same way against all organisms. Further, not all organisms have the same susceptible cell structures. There are real differences in susceptibility between a vegetative bacterium and a spore former. There are also differences between the susceptibility of strains of the same species. Disinfectants should be selected on the basis of performance against common environmental isolates. Further, more than one product must be included in the disinfection program in order to obtain broad-spectrum performance.⁴ The spectrum should include routine disinfectants, sporicides and alcohols. Detergents may also be considered as a means of removing residue. However, all formulated detergents will leave a residue themselves, so careful consideration should be given to both the detergent chemistry and the selection of a detergent, versus other options that do not leave residues, e.g., alcohol, water.

Routine disinfectants most commonly include those containing phenolic or quaternary ammonium chloride compounds as active ingredients. These products are widely used and well characterized in terms of performance against common bacteria, fungi and viruses. The advantages of using these products are that they are suitable for everyday use on common cleanroom substrates, and they are safe and relatively low in toxicity to the user. Typically, disinfectants are formulated with chelants and surfactants, which render them effective at handling soil loads which would readily inactivate other products, in particular oxidizing chemistries such as bleach and peracetic acid blends. Disinfectants are not, however, effective against spore-forming organisms, such as *Bacillus cereus*, although some provide performance against challenging molds, such as *Aspergillus brasiliensis*.

As part of a long-term strategy for control of inherently challenging organisms, such as spore formers and mold, sporicides must be used. These chemistries include bleach, peracetic acid/hydrogen peroxide blends, and chlorine dioxide. Unformulated hydrogen peroxide solutions may also be sporicidal, but this requires high concentrations, 6% or greater and pre-cleaning of surfaces. The advantages of these chemistries are that if applied correctly, they will eliminate all microbial life forms, including the most resistant forms. This makes them well-suited for applications during a catastrophic failure (e.g. power outage) or when bringing a facility back online after a preventative maintenance shutdown, and possibly for more frequent applications as a preventative measure (i.e. weekly or monthly applications). They may also be used more frequently as part of a short-term strategy to address environmental monitoring failures, until such a time as a root cause has been identified and corrective action implemented. However, they should be used carefully as they can be corrosive, even to 316L stainless steel, and challenging for personnel to work with (odor, irritation).

Many disinfectants and sporicides are capable of providing effective reduction against target organisms, as proven by *in vitro* evaluations (laboratory testing). However, one might observe differences in disinfectant performance between *in vitro* testing and real-world evaluations. This is because disinfectant performance is affected by a number of factors which may be more challenging to control outside of the test tube. These factors include temperature, contact time, soil loading, substrate, substrate condition (e.g. damage, rouge), presence of biofilm, and application method. Factors such as concentration and water quality are also important – however, these factors are fairly easy to control. Temperature may be more challenging to control depending upon several factors including how long the solution is allowed to be used after preparation. Over time, the solution will work toward equilibration with ambient conditions. Soil loading can be another significant challenge. In some cases, for example media spills, floor drains, etc. pre-cleaning, which can be done with a disinfectant that also has detergent capabilities, should be a precursor to disinfectant application. Perhaps the greatest factor in assuring disinfectant performance is ensuring that adequate contact with the surface has been made during the disinfectant application process.

Disinfectants and sporicides used in cold rooms should be evaluated in a coupon study for performance. Cold room temperatures will affect the speed of the reactions of the antimicrobial chemistry in the bacterial and fungal cells. Additional contact time may be required. The dilution rate is also a critical factor that can affect the efficacy of the disinfectant. The best practice would be to use a dilution rate recommended by the disinfectant manufacturer.

Contact time is generally not an issue in CNC, ISO-7, ISO-8 or ISO-6 cleanrooms where disinfectants and sporicides applied with polyester or microfiber mops will obtain 25–35-minute wet contact times. ISO 5 cleanrooms have higher air change rates that impact the wet contact time and may require reapplication of a disinfectant or sporicide to obtain a validated contact time.

Disinfectant rotation has been debated over the past 20 years and is still a topic of conversation. Today rotation can be one robust disinfectant (phenolic or quaternary ammonium) and one sporicide or two disinfectants of similar actives (phenolic or quaternary ammonium) and a sporicide.^{2,5} Pre-cleaning is typically not required unless there is excessive soiling such as in tissue banking cleanrooms. Periodic rinsing with WFI (Water for Injection) or 70% Isopropanol is recommended based on visual observations of the aesthetics and safety risks (floors becoming sticky, tacky or slippery). There are additional safety risks to be considered with the application of 70% Isopropanol as a rinse - exposure to personnel and fire risk or flash.

The removal of a residue is a challenge today - when to remove the residue, frequency of removal, and how to remove the residue. Many of the disinfectants and sporicidal agents are NOT compatible with each other. This chemical incompatibility can result in a significant visual residue. Removal of this type of residue is difficult and time consuming. When selecting a disinfectant and sporicide, the substrate and disinfecting agent compatibility must be considered.

....→

2. Cleaning Events

Over the past two years, there have been major concerns with floor cleaning. These issues reported have far surpassed the level of consequence in past cleanroom history. During this time period, over 150 events in North America have been documented by the authors involving the common factors:

- Heavy residual
- Visible flaking of residual
- Severe damage to floors
- Safety

Initially, the problems appeared to be random, some site specific, some floor specific, and others - total unknown. As the cases became more prevalent, the concern increased, and the driving question became – What Changed? Why Now?

The Institute of Environmental Sciences and Technology published a document, Recommended Practice 18: Cleanroom Cleaning and Sanitization which includes the techniques and methods on mopping and wiping all cleanroom surfaces, furniture and equipment. These methods have been tested worldwide by round robin in the committee and used in all classes of cleanrooms over the last four decades. The authors began a full investigational analysis on the specifics of each event.

3. Analysis

In reviewing and analyzing the 150 sanitization events, the following list of factors were reviewed:

- Type of flooring
- Frequency of cleaning and sanitization
- Tools
- Techniques
- Disinfectant
 - Type
 - Contact Time
 - Concentration
 - Residue removal
- Environmental conditions – temperature and humidity

4. Case Study Background

The cleaning events prompted the authors to find users that would perform “testing” under a protocol condition to determine why these issues were occurring and the impact of these events on the cleanroom marketplace. After months of efforts, twenty-five commercial manufacturing companies (25) in five different sectors of the cleanroom marketplace agreed to perform testing to determine the impact on environmental monitoring data of residual removal. The companies performed the sanitization utilizing their staff (contract or internal), their choice of supplies and their validated disinfectants. The following criteria are the background for this testing.

a. Floors

Flooring surface condition especially of cleanroom flooring and the sealants used on the flooring can create issues. In researching the 150 events, the writers observed that some cleanroom flooring needs to be replaced because it is damaged or the sealant on the floor is breached. There have been incidents in which the sealant has been breached due to the pooling of disinfectant. Breached surfaces can have an adverse impact on cleaning and sanitization efficiency and potential environmental monitoring risks.

With the concern for comparable data, the authors examined the floors of the 25 test case sites prior to the case study testing. The floor types in these case studies were 97% aggregate concrete with type 2 and 3 finishes. One floor had a type 4-finish, and another floor was a welded sheet vinyl.

b. Frequency of cleaning and sanitization

The GMPs define the cleaning and disinfection requirements for cleanrooms based on product quality, EM data trending, and

cleanroom classifications. There is no defined “regulatory” requirement for frequency - just limits for EM and interpretation of adherence to GMP. Under the ISO standards, there is no frequency requirement

- only risk and impact assessment. The ISO 14644-2 document for particulate monitoring frequency also refers to risk, unless there is a regulatory requirement. The microbial monitoring frequency is regulated based on classification and processing types, but the precise cleaning frequency is not regulated. The “c” in cGMP for frequency is a variable for the classes of cleanrooms
- depending on the product requirements, open or closed, rotation of products within the same room, population density, cleanroom design, EM data, etc.

The frequency of cleaning varies from daily to once per shift. The members that participated in the case studies all performed the identical frequency of cleaning and sanitization.

c. Tools

All mops were sterile and met cleanroom requirements for acceptable materials, i.e. microfiber. The mop buckets were either sterilized or sterile liners were used. All mop handles were sterilized.

d. Techniques

All twenty-five case study participants followed one of the two techniques detailed in IEST Recommended Practice 18: Cleanroom Cleaning and Sanitization. The efficiency of these methods has been published and are referenced in the document. The two methods are “pull-lift” and modified figure “8”⁶.

e. Disinfectants

All disinfectants were validated for efficacy. The contact times were appropriate to each case study participant per their validation. Dilution of the disinfectant met the validated concentration for each case study participant. All disinfectants were sterile.

How clean a surface appears is extremely subjective and is based on the background, visual acuity and understanding of contamination control. Residue follows the same type of critique. What appears as an acceptable residue to one person, may not be acceptable to another. Disinfectants leave a residue on the surface. The major regulatory concern is a build-up of this residue that could lead to flaking and particle concerns in the cleanroom and potentially on a product. Our major concern in today’s cleanroom is “why” the build-up of residue has changed!

Over the decades, residue has not been a major issue when firms have followed the proper cleaning techniques and utilized proper tools. With the impact of COVID-19, companies have struggled in securing trained personnel. Cleaning has become a rapid uncontrolled process that leads to disinfectant pooling. The impact of poor techniques, inadequate tools, and improperly trained personnel has resulted in additional residue.

The case studies will demonstrate the impact of residue and the removal on surfaces.

f. Environmental conditions

The temperature and humidity conditions were within similar ranges for all the cases 65-68° F and 40-48% relative humidity.

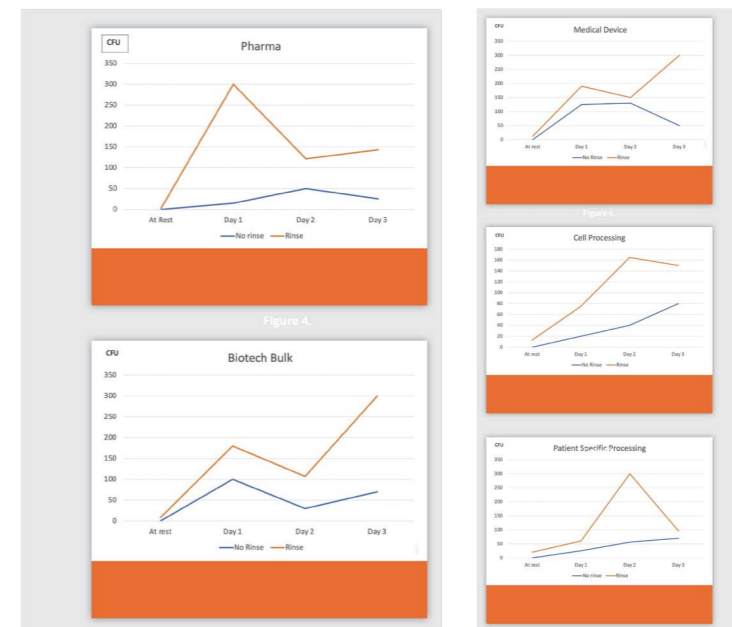
5. Case Study / Test Protocol #1

The purpose of this testing was to determine the results on a floor after operations without the removal of the disinfectant residual (no rinse). The test location was an ISO 8 airlock, non-clean side. Floors were sampled using RODACRODAC plates. All plates were incubated in accordance with *United States Pharmacopoeia USP General Information Chapter <1072> Disinfectants and Antiseptics*.²

The airlock was “in-operation” after cleaning and sanitization. The normal transfer activities were performed per the user’s SOP using validated disinfectants and proper cleanroom techniques.

Floors were mopped using sterile mop heads, approved validated

....→



solutions - quat or phenol, and techniques per IEST RP-18.6 Contact time was based on the validation of that location.

The following were the steps of the test protocol:

Step One: floors were mopped with approved sanitizer solution at the validated dilution rate and held for the contact time.

Step Two: floors were monitored after contact time for at-rest baseline data.

Step Three: operations were performed for that shift.

Step Four: at the shift end, floor testing was performed for the set location as defined by the test protocol (see Figure 3). All testing was performed using the same dimensions of an airlock. The size area tested was five feet in width and ten feet in length. Any participants with larger airlocks only tested in the center area and the side areas were not sampled. This allowed for the same area to be tested in all case study participants.

Step Five: after sampling, floors were re-mopped with approved sanitization solution.

Five different types of operations and five manufacturing sites were represented. All airlocks were used for the transfer of materials into the cleanrooms. None of the airlocks in this study were used as exit for employees or materials. The companies represented were:

Client A Pharmaceutical ; Client B Biotech (bulk); Client C Medical Devices ; Client D Cell processing ; Client E Patient specific processing

Data

The data (Figures 4-8) is a summary of all plates by type of operation. It is important to note that no company exceeded action level limits for the floor samples, no particle counter action levels were noted, and no pressure alarms were breached or exceeded.

The numbers are variable due to several factors:

- Number of transfers in the airlock
- Types and sizes of transfers
- Number of personnel required to place an item on the non-clean side of the air lock. As an example, in one incident, two people were required to move a tank into the airlock.

The at-rest represents the results after sanitization allowing for validated contact times. All floors were in a dry state for the at-rest testing. The testing occurred prior to any operational personnel entering the airlock. The monitoring technician wore sterile boots over their shoe covers and used sterile gloves for the sampling. The colony forming units (CFUs) are per plate.

The testing results shown for the end of shift were performed at least eight hours after the at-rest testing. The same monitoring technician

sampled the area wearing new sterile boots over their shoe covers and sterile gloves for the sampling.

6. Case Study / Test Protocol #2

The purpose of this testing was to determine the contamination levels on a floor after operations with the removal of the disinfectant residual by rinsing after the contact time.

The test location was the same ISO 8 airlock, non-clean side. Floors were sampled using RODAC Plates and were incubated in accordance with the same procedure as Test Protocol #1.

As with Test Protocol #1, the airlock was “in-operation” after cleaning and sanitization. The normal transfer activities were performed per SOP using validated disinfectants and proper cleanroom techniques. Floors were mopped using the identical tools, techniques, solutions and contact times as reported in Case Study #1.

The following were the steps of the test protocol:

Step One: floors were mopped with approved sanitizer solution at the validated dilution rate and held for the contact time. Floors were rinsed with WFI using new sterile tools and techniques as identical to the mop step and allowed to dry.

Step Two: floors were monitored after contact time for at-rest baseline data.

Step Three: operations were performed for that shift.

Step Four: at the shift end, floor testing was performed for the set location as defined by the test protocol (see Figure 3). All testing was performed using the same dimensions of an airlock. The size area tested was five feet in width and ten feet in length. Any participants with larger airlocks only tested in the center area and the side areas were not sampled. This allowed for the same area to be tested in all case study participants.

Step Five: after sampling, re-mop floors with approved sanitization solution.

The results are shown in Figures 4-8. The same industries participated in this case study.

The at-rest represents the results after sanitization allowing for validated contact times, followed by a WFI rinse. No floors were tested with any visual wetness. The testing occurred prior to anyone entering the airlock. The monitoring technician wore sterile boots over their shoe covers and used sterile gloves for the sampling.

The testing results shown for the end of shift were performed at least eight hours after the at-rest testing. The same monitoring technician sampled the area wearing new sterile boots over their shoe covers and sterile gloves for the sampling.

....→

The data is a summary of all plates for each type of facility. It is important to note that several companies exceeded action level limits for the floor samples. However, no particle counter action levels were noted, and no pressure alarms were breached or exceeded.

The numbers are variable due to several factors:

1. Number of transfers in the airlock
2. Types and sizes of transfers
3. Number of personnel required to place an item on the non-clean side of the air lock. As an example, in two incidents for "B" type customers on day 3, 2 people were required to move a tank into the airlock.

7. Data Comparison

Figure 4 through Figure 8 show the results by industry without a rinse and with a rinse prior to operations. The TNTC is displayed on the graphs as 300 cfus.

References

1. McDonnell, G. and Hansen, J. (2020) *Block's Disinfection, Sterilization, and Preservation*. 6th ed. Wolters Kluwer Health.
2. USP 43 <1072> *Disinfectants and Antiseptics*.
3. *Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing-Current Good Manufacturing Practice 2022*.
4. Polarine, J., Sartain, E., and Bartnett, C., (2015) *Cleaning and Disinfecting Cleanrooms, Environmental Monitoring Vol. 7*. PDA/DHI Publishing.
5. *PDA Technical Report #70, Fundamentals of Cleaning and Disinfection Programs for Aseptic Manufacturing Facilities, 2005*.
6. *Institute of Environmental Sciences and Technology, IEST RP-CC018.5, Cleanroom Cleaning and Sanitization: Operating and Monitoring Procedures*
7. Dixon, Anne Marie, (2009), *Cleaning and Cleaning Validation, chapter 11, Cleaning of Non-Product Contact Surfaces*. PDA/DHI Publishing
8. Dixon, Anne Marie (2017), *Aseptic and Sterile Processing, chapter 13, Cleaning and Sanitization for Aseptic Processing*. PDA/DHI Publishing
9. *ISO 14644-5, Cleanrooms and Associated Controlled Environments: Operations*.

8. Final Summary

Several observations can be made from these studies:

1. The difference between the rinse and no rinse after sanitization and prior to reapplication of the disinfectant is very evident - the disinfectant effectiveness was no longer adequate to control contamination when the rinse removes the disinfectant after contact time. The case study did not address the frequency of residue build up removal that may be needed; this frequency may need determined based on a risk assessment, and increased if there is a risk of particulate contamination.
2. Residue is of significant concern if the application does not follow the proper techniques of application.
3. Training, and proper tools are required to control contamination. Sanitization procedures must be supervised and audited to ensure competency.
4. Airlocks are difficult to manage and the amount of contamination risk is dependent on many factors. In these 25 cases, the protocols were correct, the techniques were appropriate, but the number of transfers could exceed the airlock's ability to maintain the levels of control required. Users must review the sanitization frequency of these areas to determine if additional floor sanitization is needed. ■

Article published in American Pharmaceutical Review this year.

Face aux contaminations, prenez le contrôle



SOLUTIONS PERSONNALISÉES
POUR
ISOLATEURS & RABS

GST® GLOVE SLEEVE TESTER

Développé et fabriqué par JCE Biotechnology, le GST® permet de tester l'intégrité de vos gants et manchettes sur isolateurs et RABS selon les recommandations de l'Annexe 1.

- ▶ Détection des gants via RFID
- ▶ Dossier de qualification
- ▶ Conforme 21 CFR Part 11
- ▶ Ergonomie optimale
- ▶ Traçabilité des résultats
- ▶ Détection de trou à partir de 100 µm
- ▶ Configuration : rond, ovoïde ou sur mesure



ZA Bioparc - Rue Michel Renaud - 03270 Hauterive - France
Tél. : 33 (0)4 70 59 51 40 - Fax : +33 (0)4 70 59 51 41
contact@jcebiotechnology.com



euofins

BioPharma
Product Testing

www.euofins.fr/bpt

FR_BPT_Sales@bpt.euofinseu.com

La sécurité des patients est votre enjeu principal, Eurofins BioPharma Product Testing France vous apporte des solutions complètes pour mener à bien cette mission.

Nos experts vous accompagnent pour gérer des situations de risque avéré ainsi que pour maîtriser les risques de contamination des produits et leur environnement. Nos laboratoires certifiés BPF (ANSM, ANSES, FDA) et accrédités COFRAC vous guident afin d'être en contrôle de vos contaminations et en conformité avec l'Annexe 1 des GMP Européennes.

Vous avez des questions sur votre stratégie de contrôle de la contamination ? Vous avez besoin d'aide pour une investigation ? Nous sommes à votre écoute pour vous apporter les solutions dont vous avez besoin. Parce que travailler avec nous c'est la garantie d'assurer la qualité de vos produits et la sécurité des patients.

Offre complète de services de tests GMP

Développement et validation de méthodes • Analyses de Libération de Lots • Analyses des matières premières
Service de Cell Banking • Analyses virologiques • Validation des installations et des processus • Chimie
Biochimie • Biologie moléculaire et cellulaire • Microbiologie • Identification Microbienne
Etudes de stabilité & stockage • Analyses des articles de conditionnement

Offre de service flexible

Fee For Service (FFS)
Full-Time-Equivalent (FTE)

Réduction énergétique des centrales de traitement d'air : comment adapter son monitoring environnemental ?

Par Ségolène LEBRUN, société Cophaclean



Le réchauffement climatique est là, c'est un fait. De plus, les coûts de l'énergie ont explosé ces dernières années avec une augmentation de près de 78% des coûts pour l'électricité entre 2014 et 2024⁽¹⁾. De ce fait la diminution de la consommation énergétique devient un véritable enjeu écologique et économique pour les industries du secteur de la santé. D'autant plus que nos industries fabricantes sont très gourmandes en énergie : eau, gaz, électricité, ce sont de réels gros postes de consommations qu'il est possible d'optimiser !

Quand on pense réduction de la consommation des énergies, la réduction de l'eau est souvent au cœur de programme d'investissements mais, sur nos sites industriels, il est aussi possible de réduire drastiquement ses consommations d'électricité notamment en agissant sur les centrales de traitement de l'air qui alimentent nos salles propres.

1. Centrales de traitement d'air et consommation d'énergie

Les Centrales de Traitement de l'Air ou HVAC qui alimentent en air filtré nos salles propres et autres environnements maîtrisés apparentés sont de grandes consommatrices d'énergie. Elles consomment de l'électricité bien évidemment pour filtrer l'air mais aussi pour le chauffer le refroidir et gérer son taux d'humidité. Selon une étude, EDF rapporte que 48% de la consommation d'une CTA contribuerait à sa ventilation (filtration et soufflage/reprise d'air), 40% à la production de froid et 12% au chauffage⁽²⁾.

Avec l'augmentation des températures pendant les périodes printanières et estivales la part de consommation réservée au refroidissement de l'air pourrait encore augmenter, alors que les CTA vieillissantes du parc industriel sont en souffrance pendant les périodes de fortes chaleurs. Selon des valeurs simulées présentées par un cabinet d'engineering spécialisé, une CTA alimentant une salle propre de 100m² pourrait consommer entre 100 000 et plus de 300 000kWh/an selon les réglages effectués sur la machine⁽³⁾. Soit un coût pour l'électricité pouvant aller de 20 000 à plus de 60 000€/an pour une salle propre de 100m².

Depuis juin 2019 la réglementation internationale s'est emparée du sujet avec la parution de l'ISO 14 644-16 (2019) : Salles Propres et environnements maîtrisés apparentés : efficacité énergétique dans les salles propres et les dispositifs séparatifs. La norme guide les utilisateurs dans la mise en place d'une démarche pour permettre la réduction des coûts de l'énergie et notamment pour les centrales de traitement de l'air.

2. Sources de surconsommations énergétiques

Dans une démarche de réduction des coûts de l'électricité il est fort utile de pouvoir être guidé et aidé. En effet les sources de surconsommations énergétiques sont nombreuses et variées et nécessitent parfois des connaissances techniques poussées pour identifier les optimisations possibles.

Les causes possibles peuvent résulter d'un défaut de design des locaux. En raison de ces défauts de design les industriels peuvent parfois être poussés à surcompenser par un soufflage plus important au niveau des CTA. Des réglages de pressions et/ou de TRH plus importants que nécessaires sont parfois mis en place pour compenser des faiblesses de conception.

De manière assez liée, des problèmes de conception de locaux mais aussi des défauts d'utilisation ou des dérives dans les procédures peuvent entraîner des problèmes de contaminations environnementales. Il est alors courant de voir les sites tenter de remédier à ces contaminations parfois incontrôlables par des réglages plus forts au niveau des débits de soufflage ou des TRH. Pour rappel, la réglementation et les différentes guidelines attendent ou conseillent un minimum de 10Pa de différentiel de pression entre deux salles adjacentes de classe différente. Dès lors, des pressions supérieures peuvent être nécessaires dans certains cas précis liés au procédé de fabrication (risque BSL >2, besoin de dépression/puit de pression, produit particulier...) mais la mise en pression supérieure ne devrait pas être justifiée par des défauts de structures compensés par ce biais. La surpression appliquée est nécessairement impactante pour la consommation d'énergie et constitue alors une piste de réduction énergétique non négligeable.

Au niveau de la conception initiale ou du revamping de CTA existantes d'autres thématiques sont sources de consommations inutiles :

Par exemple le surdimensionnement des filtres. Plus nombreux sont les filtres redondants ou consécutifs, plus la perte de charge est importante et plus la consommation est impactée. De même les filtres les plus fins sont les plus énergivores à cause des pertes de charge et du taux de soufflage qu'il faut appliquer pour les traverser. Il est donc nécessaire de s'assurer que le système de filtration envisagé est adapté aux locaux, au besoin réel et surtout révisé dans les cas de revamping des locaux.

De plus le choix de fonctionnement en système tout air neuf ou partiellement recyclé sera également impactant sur la consommation directe de la ventilation mais aussi sur les systèmes de gestion de la température et de l'hygrométrie. De l'air partiellement recyclé sera déjà ou presque à bonne température et à la bonne hygrométrie ce qui nécessitera moins d'énergie qu'un système tout air neuf. Les systèmes tout air neuf n'étant absolument pas nécessaires dans tous les cas de figure, il s'agira d'adapter le fonctionnement de sa CTA au réel besoin du site.

Enfin le levier d'action pouvant impacter grandement la consommation d'énergie d'une CTA se trouve sur les consignes de températures et d'hygrométrie. Bien entendu il s'agit de trouver le bon équilibre entre maîtrise de la consommation d'énergie et maîtrise de la contamination. Une température de consigne permettant de travailler dans de bonnes conditions doit être trouvée afin d'éviter les phénomènes de sudation excessifs du personnel. Cette température dépendra des conditions de travail et de l'habillement en place dans les locaux considérés.

Une température trop importante en plus d'être potentiellement plus favorable au développement des microorganismes déjà présents dans les locaux, risque d'entraîner un phénomène de sudation du personnel ayant pour conséquence une émission de particules plus importante et un risque de contamination par l'Homme accru.

La fourchette de température de travail idéale doit permettre au personnel de travailler dans de bonnes conditions sans accentuer le risque de contamination par l'Homme. Néanmoins une fois la température de travail idéale trouvée, un comparatif peut être fait avec les températures de consigne, pour les adapter au plus juste et ainsi réduire la consommation liée au chauffage ou au refroidissement de l'air. Ainsi la température de travail l'été peut différer de la température de travail l'hiver pour limiter le niveau de refroidissement en été et le niveau de chauffage en hiver.

De plus, le fait d'identifier les bonnes températures selon les conditions aura un impact sur le niveau d'hygrométrie dans les locaux. En effet une baisse de la température aura pour conséquence une augmentation de l'hygrométrie et inversement. Les bons réglages concomitants de température et d'hygrométrie permettront de réduire la consommation d'énergie au plus juste par rapport au besoin dans les locaux, tout en limitant le risque de prolifération microbienne.

A noter tout de même que l'ISO 14 644-16 indique qu'il est possible de laisser l'humidité fluctuer entre 30 et 70% lorsque l'exigence est uniquement liée à du confort opérateur. Néanmoins il est utile de rappeler que l'hygrométrie, tout comme la température, ayant un impact sur le taux de croissance des microorganismes (et notamment les microorganismes sporulés !) la valeur cible pourrait se situer autour ou en dessous de 60%. En approchant de 70% d'hygrométrie et plus, les contaminants fongiques et sporulés potentiellement présents dans les locaux risquent de devenir difficilement maîtrisables.

3. Pistes de réduction énergétiques

En réponse à la surconsommation énergétique engendrée par des réglages de CTA inadaptés pour les raisons citées ci-dessus, il est possible de procéder différemment et de mettre en place des actions visant à réduire la consommation électrique des CTA.

Ainsi, si des réglages sont forcés volontairement à des fourchettes hautes engendrant une consommation d'énergie importante, il est possible de travailler sur les causes des problématiques de conception ou de maîtrise de la contamination afin de revenir à des réglages plus classiques et surtout moins énergivores.

De manière générale les pressions des zones et les TRH peuvent être passés en revue et diminués si leur réglage en seuil haut n'est pas la résultante d'une nécessité technique. Les cascades de pressions peuvent être revues pour coller aux référentiels guides et les TRH peuvent être abaissés autour de 20 à 30 vol/h pour des zones de classe B ou plus (ou ISO6 ou plus).

L'ensemble des réglages adoptés doit bien évidemment permettre de tenir l'ensemble des spécifications attendues, et la nécessité de compenser certaines défaillances par des réglages plus importants peut permettre d'identifier une faiblesse de fonctionnement d'une CTA. Dans certains cas il sera peut-être judicieux de procéder à des changements de pièces voire au remplacement de la CTA afin de garantir des performances avec un niveau de consommation énergétique maîtrisé.



L'ISO 14 644-16 propose deux autres pistes pour permettre

de réduire la consommation électrique des CTA :

- Le niveau de brassage de l'air autrement dit le débit de soufflage et de reprise de l'air pourrait être abaissé en période d'inactivité dans la salle. Du fait de l'absence de personnel, le repos particulaire et microbiologique obtenus peut permettre de conserver les spécifications de la classe avec une aéraulique moins importante permettant de rentabiliser les périodes d'inactivité en matière de consommation énergétique.

- Enfin cette même logique appliquée aux salles donc dans des environnements à flux d'air turbulent peut être appliquée au niveau des flux laminaires où la norme indique que dans des conditions d'activité faible ou nulle, la vitesse peut être réduite à 0,2-0,3m/s au lieu de 0,36-0,54m/s.

4. Conséquences de ces adaptations sur le monitoring environnemental

Si un remplacement des CTA vieillissantes par d'autres plus performantes ou l'adaptation de design de certaines zones n'auront pas nécessairement d'impact direct sur le plan de monitoring environnemental, certains réglages visant directement à réduire le niveau de consommation énergétique des centrales de traitement de l'air peuvent nous amener à nous questionner sur l'impact de la maîtrise de la contamination au sein des zones à atmosphères contrôlées.

Dès lors qu'une modification est susceptible d'impacter le type, la quantité ou bien la capacité de croissance des microorganismes dans une zone classée, alors le plan de surveillance environnemental doit s'adapter pour s'assurer de la bonne maîtrise de la contamination dans la zone malgré les mesures prises. Ce type de modifications (réglages des CTA et impact sur le plan de monitoring environnemental) doit faire l'objet d'un encadrement dans le cadre d'un processus de maîtrise du changement (change control).

Quelles que soient les actions de réduction de la consommation d'énergie entreprises, la qualité de l'épuration de l'air ou de la cinétique de décontamination peuvent être impactés. Dans ce cas il est nécessaire d'être capable d'évaluer l'impact de ce changement et surtout de suivre l'absence d'impact néfaste des actions mises en place, sur la maîtrise microbiologique et particulaire de l'air. Nécessairement, des tests de qualification devront être réalisés pour s'assurer de la qualité de l'aéraulique dans la zone considérée, de la cinétique de la décontamination et de la qualité globale du brassage en place au travers de ces réglages.

En routine, il serait pertinent de s'assurer de la maîtrise de la qualité particulaire de l'air au travers d'un nombre de prélèvements stratégiquement placés. Par exemple si le plan de surveillance environnemental de routine prévoit moins de prélèvements que le plan de qualification, une vérification accrue des points non surveillés en routine peut être pertinente pendant une période donnée après l'application des changements de paramètres.

L'impact des changements intervenus pouvant affecter la qualité de l'air soufflé, des points de surveillance particuliers supplémentaires peuvent être envisagés à proximité des bouches de soufflage et de reprise de l'air. De la même manière pour les flux laminaires l'absence d'impact d'une diminution de la vitesse devrait être évaluée au travers de prélèvements particuliers durant la phase de baisse de la vitesse. Tout comme pour les prélèvements particuliers, la qualité microbiologique de l'air doit être encadrée dans ce type de processus. La maîtrise microbiologique de la zone pourrait potentiellement être affectée surtout au niveau de la qualité de l'air. De ce fait de la même manière que pour les prélèvements particuliers il serait judicieux d'adapter le plan de contrôle environnemental notamment au travers de prélèvements d'air plus nombreux et/ou sélectionnés aux points stratégiques pour visualiser une éventuelle dégradation de la qualité microbiologique de l'air. Dans ce cas on privilégiera plutôt les contrôles microbiologiques de l'air par aérobicollection qui seront le reflet de la qualité de l'air brassé contrairement aux prélèvements d'air par sédimentation.

Sous un flux laminaire en fonctionnement à vitesse réduite les prélèvements d'air par sédimentation seront néanmoins suffisants pour s'assurer de la qualité microbiologique de l'air soufflé.

Enfin, même si le principal aspect potentiellement affecté est la qualité de l'air, les mesures prises et leurs conséquences (sudation éventuelle du personnel, sédimentation de contaminants...) peuvent tout de même affecter la maîtrise globale de la contamination microbienne dans l'ensemble de la zone. Il ne serait donc pas inintéressant d'envisager le renforcement du plan de surveillance environnemental en réalisant une analyse de risque prenant en considération les changements opérés sur les CTA.

Cette réévaluation des risques pourrait permettre d'identifier des points de surveillance particuliers, constitués de points de prélèvements microbiologiques de l'air mais aussi des surfaces et qui pourraient être intégrés à un plan de surveillance renforcé pendant une période donnée, par exemple. De nouveaux points permanents pourraient également être intégrés au plan de routine déjà en place. Sur le plan quantitatif il est donc important d'être en mesure d'évaluer l'impact des solutions mises en œuvre. Néanmoins il ne

faudra pas négliger l'impact d'une potentielle évolution sur la flore microbienne de la zone. Si des paramètres comme la température ou l'hygrométrie sont modifiés cela peut impacter assez fortement le type de contaminants prédominants dans la zone. Même si les sources de contamination restent les mêmes, les niveaux d'épuration de l'air ainsi que la capacité de croissance des microorganismes peut en être affectée.

Il s'agira donc de prévoir, si ce n'est déjà en place, un monitoring qualitatif des microorganismes retrouvés dans la zone et de s'assurer de l'absence d'une recrudescence de croissance des organismes fongiques et sporulés. Si la flore microbienne peut en effet être affectée, les sources de contamination n'ayant pas été modifiées, la répartition des microorganismes en termes de provenance ne devrait pas être modifiée.

Le plan de surveillance qualitatif post modifications sur les CTA, devrait prévoir en amont de la mise en place du changement, les remédiations en cas d'impact néfastes sur la maîtrise de la contamination dans la zone.

5. Conclusion

Les CTA étant très énergivores et avec un parc Français conséquent, de nombreux sites pourraient être concernés par la possibilité de mettre en place des actions permettant d'optimiser leur consommation d'électricité par ces CTA. Si certaines actions peuvent sembler simples à mettre en place, d'autres peuvent nécessiter l'accompagnement de professionnels maîtrisant parfaitement le fonctionnement de ces machines.

Toutefois, quelles que soient les adaptations réalisées, des impacts potentiels peuvent en résulter. Des impacts sur la maîtrise de la contamination des zones qui peuvent se manifester tant quantitativement que qualitativement. L'adaptation du plan de surveillance environnementale est alors primordiale pour s'assurer du maintien de conditions permettant une bonne maîtrise de la contamination, garantissant ainsi la réussite globale de l'action mise en œuvre pour réduire la consommation énergétique tout en maîtrisant toujours au juste niveau la contamination de nos salles propres.

References

1. Evolution des prix de l'électricité sur 10 ans en France : <https://www.otovo.fr/blog/le-solaire-et-vous/evolution-prix-electricite-10-ans/#:~:text=gr%C3%A2ce%20au%20solaire%20!-,%C3%89volution%20du%20prix%20de%20l%20%C3%A9lectricit%C3%A9%20depuis%2010%20ans%20%3A%20%2B,moyenne%20de%2071%2C26%25.>
2. Article l'usine nouvelle : <https://www.usinenouvelle.com/article/efficacite-energetique-rendre-les-installations-plus-economes-en-energie.N1471642>
3. Présentation ASPEC par Air Consult – 1er décembre 2016 – par Goossens Alix : <https://www.aspec.fr/Data/ElFinder/s6/Base-documentaire/C-Performance-Energetique/8-Alix-Goossens-AIR-CONSULT-Colloque-ASPEC.pdf>



BWT
Pharma & Biotech

Innovier 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.

RETROUVEZ-NOUS AU STAND 042

congrès
international

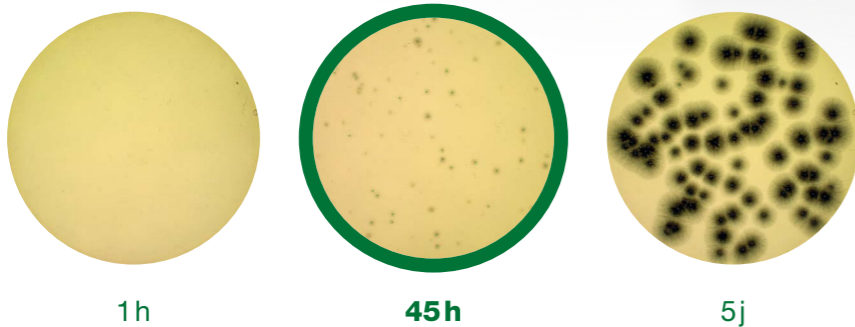
Biarritz // France
8/ 9/ 10 octobre 2024

For You and Planet Blue.



Digitalisez vos **boîtes de Petri**

Obtenez des **résultats anticipés !**



Suivi en temps réel des analyses et résultats anticipés **dès 45 heures** au lieu de 5 jours pour *Aspergillus brasiliensis* sur gélose Sabouraud

DATA INTEGRITY | 21 CFR PART 11 | AUDIT TRAIL

USP <922> Water Activity: A Better Approach for Lyo Moisture Determination

Applications enabled by rapid non-destructive headspace moisture analysis of freeze-dried product.

By Derek DUNCAN, PhD Lighthouse Instruments B.V

Residual moisture content is a critical quality parameter for freeze-dried pharmaceutical product and exists in different forms. Only the relatively "free", in contrast to the more "bound", water is capable of inducing degradation events within the product. However, for historical reasons, the global pharmaceutical industry standardized on total water content as the primary moisture quality parameter. The traditional moisture analysis techniques used by the industry, gravimetric or Karl Fischer (KF) titration methods, cannot distinguish between the different water states.

Freeze dried vial moisture determinations

Where is the water?
Headspace measures free water. Other methods do not distinguish between different forms of water.



Figure 1: The residual moisture of a freeze-dried vial can be measured in different ways. Laser-based moisture analysis measures the free water available to trigger undesired interactions of the freeze-dried cake with water,

Most other industries (for example, the food industry) have standardized on a measurement of water activity as the primary moisture quality parameter. Scientific investigation has concluded that water activity is a far better predictor of product safety and stability than Karl Fischer water content. This is because water activity is a thermodynamic property giving the potential for the product to interact with water and it directly correlates to moisture dependent properties of the product. For this reason, the US Pharmacopeia has recently implemented a new chapter, USP <922> Water Activity, to stimulate more use of water activity as a science-based moisture quality parameter. This article motivates why the pharmaceutical industry needs to evolve the total moisture content quality paradigm currently being used towards water activity. Concrete industry case studies are presented as examples of how non-destructive laser-based headspace water activity methods can be used to analyze moisture content of freeze-dried pharmaceutical product. Laser-based headspace water activity methods enable the straightforward generation of statistical moisture data for lyo cycle optimization, lyo chamber moisture mapping, and batch moisture characterization. These case studies were presented at a workshop given at the A3P Lyophilization 2023 Conference in Lyon and in a recent book chapter publication^[1].

1. Importance of residual moisture determination

Determining the residual moisture content of a lyophilized pharmaceutical product is important for several reasons. First, the amount of residual moisture content is related to the stability of the formulation over the product shelf life. Small-molecule formulations can have direct degradation pathways triggered by water, and it is crucial that all finished product is dried to a level below

a defined residual moisture specification. In general, the degradation pathways for large-molecule formulations are more complex, with water often playing an indirect role. It should be noted here that the residual water content in a freeze-dried product is present in a number of different states that are differentiated by the intensity and type of its chemical and physical interactions with both the excipients and the active pharmaceutical ingredient (API). At the most simplistic level, these different states are frequently referred to as either “bound” – including adsorbed, chemically bound and water of crystallization – or “free” to denote water that, in contrast, may be weakly interacting with the solutes and is free to migrate based on the chemical potential between components of the formulations and the environment surrounding the product. It is the scientific consensus that only this free, or active water, is available for chemical reactions. Because too much free water can trigger possible degradation pathways of the active pharmaceutical ingredient, the presence of free water has the greatest impact on product stability.

A second reason underlying the importance of residual moisture determination is that process studies involving residual moisture analysis of finished product can give deep insight into the freeze-drying process itself. In particular, the consequences of process variability on final product quality can be investigated and characterized. Residual moisture determination can be used as a tool to confirm the efficiency and robustness of a specific freeze-drying cycle for a particular drug formulation, or to optimize and validate the performance of a particular freeze dryer. Typical pharmaceutical freeze-drying cycles target residual moisture contents in the range of 1% to 3% water by weight. Historically, a strategy that can be described as “the drier, the better” was often followed. For small molecules having a direct degradation pathway triggered by water, this approach was an appropriate strategy. However, in the world of large biopharmaceutical molecules, it is possible to over-dry the product and control of the process as well as analysis of final product becomes more critical.

It is now generally known that even in the lyophilized state, proteins depend on small quantities of water to help maintain higher-order structure. Other types of products, such as certain lyophilized blood plasma formulations, need a minimum amount of water to achieve efficient dry-heat viral inactivation. It is therefore sometimes necessary to design a freeze-drying cycle that keeps all finished product samples within a certain moisture range, having both minimum and maximum specifications. During ongoing pharmaceutical industry operations, research and development efforts often do not have the time to fully optimize the formulation and/or the freeze-drying cycle. Although conservative drying cycles produce product that meet quality parameters (i.e., sufficiently low residual moisture), the same product quality could possibly be produced with shorter cycles, saving time and energy costs, if appropriate development is done to optimize the formulation and the process.

2. The need for a better residual moisture method

In contrast to the focused attention and innovative work in the past years to design and develop improved freeze-drying processes, less progress has been made in developing better residual moisture determination techniques for the analysis of finished product. The traditional methods used in the pharmaceutical industry for residual moisture determination have been thermogravimetric analysis (TGA) and Karl Fischer (KF) titration. For freeze-dried product, Karl Fischer titration is the most widely used method today and measures the total water in the freeze-dried cake, assuming that the sample is wholly soluble in the KF medium. Although titration methods have improved over the years, KF methods are time-consuming, require operator expertise and careful sample handling, and are destructive (the sample is destroyed during the analysis). Unlike Karl Fischer, which relies on a chemical reaction to detect water, TGA methods measure the weight loss as the sample is heated, driving off residual moisture.

These methods measure not only the water but also any other volatiles that are produced as a result of heating. Therefore, the composition of the lyophilized material must be well understood for TGA methods to be used for accurate measurement of the residual water content. The methods also suffer from potential artifacts due to environmental moisture and therefore require careful handling by the operator, are time-consuming, and are also destructive.

The destructive nature of the traditional methods limits their utility for generating statistically relevant data in freeze-dried product stability and process studies. In a stability study where moisture content is to be correlated to the concentration of active ingredient, a set of vials must be destructively tested at each time point for each parameter. Therefore, sample sets are kept relatively small to avoid destruction of scarce material. In addition, an implicit assumption is made that each of the vials tested at a particular time point are identical, which may or may not be the case. The ability to measure both product moisture and degradation of active ingredient in a single sample would result in more robust data to determine accurate moisture stability specifications and require less material for a stability study. In the area of process studies, the absence of statistically relevant residual moisture data using the traditional methods means that limited insight can be gained into the consequence of process variability on final product quality.

A complementary moisture determination method that is rapid, as well as nondestructive, would enable statistical moisture data collection in process studies and give insight into both the consequences of process variability on final product quality as well as the root cause of the process variability. The results of such studies could then be fed back into process design activities. Finally, as mentioned before the traditional moisture methods do not distinguish between free (active) water and bound water, making it difficult to scientifically investigate the correlation of different states of water to degradation and to gain insight into moisture dynamics that might occur in the freeze-dried matrix over time. Improving process design and increasing knowledge of moisture dynamics for freeze-dried product will result in a more streamlined and efficient production process saving time and resource and will lower the risk of batch issues.

Clearly, a better residual moisture measurement approach is needed to overcome the shortfalls and disadvantages of KF titration methods. Developments in tunable diode laser absorption spectroscopy (TDLAS) offer an alternative technique enabling rapid, non-destructive moisture analysis. Laser-based headspace analysis measures the water vapor partial pressure in the product container headspace, providing a measure of the thermodynamic activity of the “free” water in the pharmaceutical sample. The laser-based headspace analysis technique has been used in the global pharmaceutical industry for more than two decades. It is most well known as a deterministic container closure integrity (CCI) testing technology described in USP <1207> and as a technique that can be used to non-destructively monitor headspace oxygen content of oxygen-sensitive products. Recent scientific work has demonstrated that headspace moisture analysis can be used as a residual moisture method and, in fact, gives a measurement of water activity^[2-4].

Figure 1 shows a cartoon of a freeze-dried vial and the different forms of water that can be found in the product sample. It is clear that a headspace moisture (water vapor) measurement measures the free water which can be directly related to the water activity of the freeze-dried cake.

3. Water <922> Activity: A better moisture paradigm

The introductory paragraph in USP <922> states the following^[5]: “Total water content is an important quality attribute...However, water may be allocated in more than one compartment within these materials. Some of it may be tightly bound and not available to

participate in chemical, biochemical, or physicochemical reactions (e.g., as hydrate salts), whereas some of the water may be more loosely bound and more freely available to participate in reactions... It is important to establish what fraction of the total water is contained in the latter category, and the determination of water activity (a_w) provides this information.”

The chapter goes on to describe a number of different applications for water activity:

“The determination of a_w aids in decisions during ingredient and product processes design, ingredient selection, packaging selection, and product storage. These include:

- Reducing the degradation of active ingredients within product formulations, especially those susceptible to chemical hydrolysis
- ...
- Providing a complementary method to the Karl Fischer titration for monitoring changes in water content
- Controlling and monitoring physical, chemical, and microbial product stability
- ...”

The USP <922> chapter then goes on to describe water activity instruments that can be used to analyze pharmaceutical product. The Optical Hygrometer – Tunable Diode Laser is an instrument that uses TDLAS to make a measurement of the partial water vapor pressure in a sealed sample which can then be related to the water activity at a defined temperature.

Existing Headspace Moisture Analyzers are considered to be an Optical Hygrometer and can be used to make a water activity measurement of freeze-dried product vials. As a rapid nondestructive measurement,

headspace moisture analysis can complement the traditional residual moisture determination methods to provide robust statistical residual moisture data. This results in a much-improved moisture quality paradigm enabling a variety of applications during the product life cycle of a freeze-dried pharmaceutical product that give deep insight into product and process quality.

As the following case studies will show, water activity not only gives the industry the possibility to more reliably be compliant to regulatory standards it also has helped drive innovation, improve scientific productivity, and shorten the drug pipeline at many of the top global pharmaceutical companies.

4. Industry Case Studies: Headspace Water Activity for Freeze Dried Vials

**Industry Case Study 1
Headspace Water Activity Analysis as a Tool for Freeze Dryer Shelf Mapping, Cycle Optimization, and Demonstration of Freeze Dryer Equivalence**

When scaling up the production of a commercial freeze-dried product over multiple freeze dryers at the same site, or across different sites, one of the challenges is to demonstrate that the freezer dryers are equivalent to one another. Duplicating the same freeze-drying cycle on different pieces of equipment often does not produce the same uniformity and end product moisture content values. With the limited final product testing that can be achieved with the traditional moisture determination methods, there is usually no data available giving deep insight into the impact of process and equipment variability across a full commercial scale batch. The objective in this study was to



Figure 2a & 2b: Initial moisture mapping results of Freeze Dryer 1 and Freeze Dryer 2

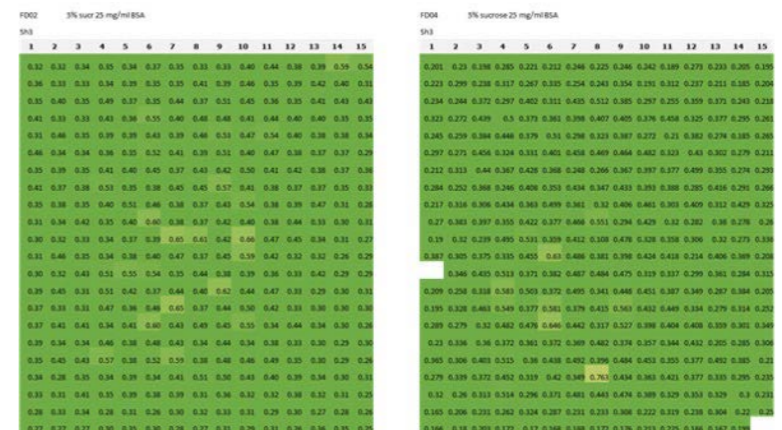


Figure 3a & 3b: Moisture mapping results of Freeze Dryer 1 and Freeze Dryer 2 after optimization.

investigate if the two freeze dryers could produce equivalent batches with respect to product moisture content. *Figure 2a* shows the moisture map of one of the shelves in Freeze Dryer 1. Rapid nondestructive headspace moisture analysis was used to perform 100% analysis of a 5% sucrose placebo formulation that was freeze-dried with a defined cycle. The resulting moisture map shows signs of wetter product in the center of the shelf and the measured moisture values were slightly above the desired moisture content. *Figure 2b* shows a moisture map of the corresponding shelf in Freeze Dryer 2 and the results are much different. There is more variability in the measured water vapor levels across the shelf, with the edge vials having been dried to their desired moisture content but the center vials being much wetter. Clearly, the two freeze dryers are not equivalent when using the defined cycle to freeze dry the 5% sucrose placebo formulation.

Because the freeze dryers were to be used to lyophilize biopharmaceuticals, it was decided to add 2.5% bovine serum albumin (BSA) to the placebo formulation. *Figure 3a & 3b* show the moisture maps produced from these second batches produced with Freeze Dryer 1 and Freeze Dryer 2, respectively, by using rapid non-destructive headspace moisture analysis. After optimizing formulation and lyo cycle, the moisture maps now show end product that has extremely good uniformity across the shelf for both freeze dryers with moisture values that are all within the desired range.

This case study again demonstrates the utility of headspace moisture analysis as an analytical tool enabling deep insight into potential moisture content variability in the finished product due to the process, freeze drying equipment, and product formulation.

Industry Case Study 2

Correlation of Product Stability to Headspace Water Activity

The study described here demonstrates that the stability of a pharmaceutical freeze-dried product can be quantified in terms of a vial headspace water vapor determination (or, equivalently, water activity of the formulation) measured using laser-based headspace analysis. For the study, a pharmaceutical freeze-dried formulation that has well-characterized degradation pathways due to the presence of moisture was chosen. Product stability studies and subsequent data analysis showed that the headspace water vapor content in a sealed freeze-dried product vial directly correlated with the degradation rate of the pharmaceutical product.

Summary

Laser-based headspace moisture analysis is an analytical tool that has proven to be useful during product life cycle activities of pharmaceutical freeze-dried product as a residual moisture determination method. The rapid, nondestructive nature of the measurement technique means it is well-suited for analyzing large numbers of product samples. As a complementary tool to the traditional gravimetric and KF titration methods, which are relatively slow and destructive, headspace moisture analysis enables the generation of robust statistically relevant product moisture data needed in process development, stability studies, and commercial batch characterization. Applications include enabling the elucidation of water dynamics in lyophilized cakes, characterizing batch moisture uniformity, formulation and lyo cycle optimization, lyo chamber shelf moisture mapping, the demonstration of freeze dryer equivalence, and possible moisture inspection of product batches to identify random out-of-specification product vials. Finally, it has also been shown that headspace moisture measurements can be readily translated into the water activity of the product. As a fundamental thermodynamic property of the freeze-dried material, water activity determination can be used to establish the stability profile of the formulation with respect to moisture content. Once the stability profile has been established as a function of water activity, the stability of a freeze-dried product vial can be predicted with a rapid nondestructive headspace water vapor measurement. A water activity paradigm is scientifically stronger in predicting stability than a total water content paradigm. Using water activity instead of total water content to correlate to product degradation is recommended by the new USP <922> Water Activity chapter."

References

1. Book chapter "Laser-Based Headspace Moisture Analysis for Rapid Nondestructive Moisture Determination for Lyophilized Products"; AAPS Advances in the Pharmaceutical Sciences Series (AAPS, volume 59), Principles and Practices of Lyophilization in Product Development and Manufacturing, Feroz Jameel, Editor
2. R.P. Affleck, et al. "NIR & FMS Spectroscopy as Non-Invasive Methods for Moisture Assessment of Freeze-Dried Biologics". J PharmSci (2022) <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2021.06.016>
3. Y. Pu & Y. Li. "Noninvasive Moisture Detection in Lyophilized Drug Product Using NIR Spectrometer and Headspace Moisture Analyzer." J PharmSci (2022) <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2022.11.009>
4. Sonje, Jayesh, et al. "Mannitol hemihydrate in lyophilized protein formulations: Impact of its dehydration during storage on sucrose crystallinity and protein stability." Int J of Pharmaceutics 624 (2022) <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.121974>
5. U.S. Pharmacopoeia. USP 44 <922>. Water Activity. United States Pharmacopoeial Convention, Inc.: Rockville, MD, 2021

Typical production samples contain approximately 0.5% water by weight (w/w) moisture, corresponding to a water content of approximately 1.1 mg/vial. Samples with a range of different moisture levels for the stability study were made with product moisture contents of 0.5%, 1.0%, 1.5%, 2.0%, and 3.0% (w/w). The

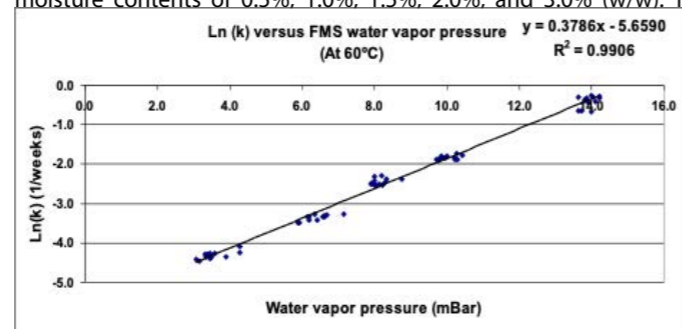


Figure 4: Stability study results showing direct correlation between formulation degradation and water activity of the sample

product vial samples were divided into stability groups and stored at either 25°C, 40°C or 60°C. At defined time points, all samples were removed from their respective accelerated stability storage condition to nondestructively measure their headspace moisture content by using rapid nondestructive headspace moisture analysis. A subset of these samples was then destructively tested using both KF and HPLC techniques; the remaining samples were then placed back into their respective storage conditions until the next scheduled time point. Using HPLC chromatography, the rate of decay of the pharmaceutical product was determined by making measurements at three time points for samples containing five different product moistures stored at three different temperatures. *Figure 4* illustrates the correlation results for the samples stored at 60°C. The graph plots the log of the exponential degradation constant versus the partial water vapor pressure (water activity) measured in the sample.

These results show an excellent correlation between product stability of a freeze-dried formulation and the headspace water vapor pressure (water activity). In this residual moisture paradigm, a straightforward rapid nondestructive headspace moisture measurement very accurately predicts the product stability – KF titration and total moisture content measurements is not needed anymore.



Annex 1 konforme Reinigung und Desinfektion

Contec CyChlor

Schnell wirkendes Breitspektrum-Desinfektionsmittel für den täglichen Gebrauch gegen Bakterien und Hefen.

Contec ProChlor

Schnell wirkendes Sporizid mit mehreren Wirkmechanismen.

Contec PeridoxRTU

Schnell wirkendes Sporizid mit einer Kontaktzeit von 3 Minuten.

Contec NeutraKlean

Ein schonendes und nicht schäumendes Reinigungsmittel, das zur Reinigung von Reinräumen in der Biowissenschaft entworfen wurde.

Contec 70% Alkohol

IPA und denaturiertes Ethanol, wahlweise steril, endotoxinarm und gefiltert.



Wir stellen die Produktreihe der Reinraumreinigungs- und Desinfektionsmittel von Contec vor.

Um mehr über das Sortiment zu erfahren, ein Muster anzufordern oder mit einem unserer Experten zu sprechen, besuchen Sie uns unter: emea.contecinc.com/annex-1-compliant-cleaning

SCAN MICH



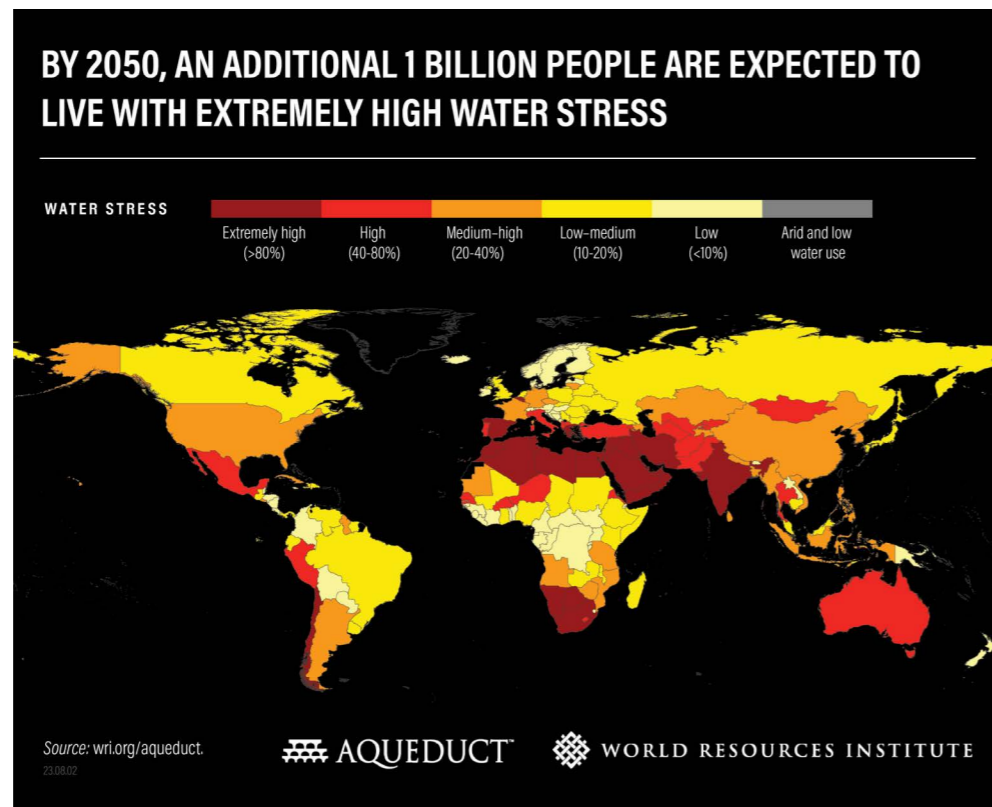
Sauberkeit ist das Wichtigste

Gestion durable de l'eau dans l'industrie pharmaceutique.

Par Samah RINGA, Veolia

L'eau est une ressource vitale pour l'industrie pharmaceutique. Elle est utilisée dans diverses étapes de la production de médicaments. Cependant, depuis plusieurs années, notre industrie fait face à des défis majeurs en matière de consommation d'eau avec des impacts potentiels sur l'environnement et la durabilité.

Dans un contexte mondial où la rareté de l'eau devient une préoccupation croissante, l'adage "nous manquerons d'eau avant de manquer de pétrole" souligne l'urgence de repenser notre rapport à cette ressource précieuse.



Selon les Nations Unies, à horizon 2050, les 2/3 de la population mondiale sera touchée par le phénomène de stress hydrique lié d'une part à l'augmentation de la demande en eau, et la diminution d'autre part de la disponibilité de l'eau douce en raison des changements climatiques, de la croissance démographique, de l'urbanisation et de la surexploitation des ressources en eau souterraine et en surface.

Cette situation alarmante met en évidence la nécessité pour toutes les industries, y compris le secteur pharmaceutique, d'adopter des pratiques durables de gestion de l'eau.

A travers cet article, nous partagerons une cartographie moyenne des consommations d'eau dans l'industrie pharmaceutique, qui permettra de mettre en lumière les procédés les plus consommateurs, et explorerons des solutions parfois simples pour réduire l'impact eau, allant de la sobriété à la réutilisation et le recyclage.

1. Cartographie des consommations d'eau sur l'ensemble de la chaîne de valeur

La consommation d'eau dans l'industrie pharmaceutique varie considérablement en fonction des procédés impliqués et des étapes de production. Une cartographie détaillée de ces consommations est donc essentielle pour identifier les points les plus gourmands en eau et cibler les efforts d'optimisation à déployer.

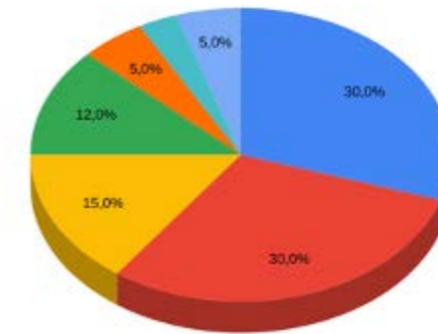


Figure 2. Répartition de la consommation en eau dans le cadre de la fabrication de médicaments stériles

En considérant l'ensemble du processus de fabrication d'un médicament et selon plusieurs études, il apparaît que les ordres de grandeurs en matières de consommation d'eau se présentent de la façon suivante :

• Fabrication des principes actifs (25 à 35%)

La synthèse par voie chimique est la plus consommatrice en eau. La consommation est plus modérée lorsqu'il s'agit de processus de fermentation, dans ce cas elle est liée principalement à la préparation de milieu de culture. L'extraction végétale, quant à elle, est variable selon le procédé d'extraction.

• Formulation des médicaments (5-30%)

La consommation en eau lors de la formulation des médicaments est variable et dépend de la forme galénique et du processus mis en œuvre. En ce qui concerne les formes solides (comprimés, gélules), la consommation est modérée. L'eau est utilisée pour le mélange et la granulation à hauteur de 5 à 10% environ. Les formes semi-solides (gels, crèmes) consomment peu d'eau proportionnellement.

Quant à la consommation d'eau lors de la fabrication de produits stériles tels que les injections, les solutions ophtalmiques et les produits pour perfusion, elle est plus intense et peut même dépasser les 30%.

• Nettoyage en place (NEP) et stérilisation (15-20%)

Les NEP requièrent une quantité d'eau importante pour le nettoyage des équipements et des zones de production. La qualité doit également être adaptée à l'usage (eau purifiée/ eau pour préparation injectable). Le procédé de stérilisation à la chaleur est également impactant pour de la production de vapeur propre à hauteur de 5 à 10% et enfin, certains médicaments stériles nécessitent d'être lyophilisés pour améliorer leur stabilité. Ce processus nécessite de l'eau pour la production de vapeur et de refroidissement également.

• Utilités (15-20%)

Les principales sources de consommations sont les systèmes de refroidissement des équipements et des procédés ainsi que les chaudières qui transforment l'eau en vapeur utilisée dans les procédés de chauffage, de stérilisation et de lyophilisation le cas échéant.

2. Cas particulier. La fabrication de médicaments stériles

La fabrication de médicaments stériles, ayant des exigences élevées en termes de maîtrise du risque de contamination, implique des étapes qui demandent des quantités importantes d'eau.

La consommation en eau, hormis le processus lui-même, est due principalement au nettoyage intensif des équipements et des zones de production indispensables à la maîtrise de la contamination.

La production d'eau (EPPI essentiellement) et les utilités nécessaires au

refroidissement et la production de vapeur sont également importants. de vapeur sont également importants.

Le graphique (Figure 2) donne une idée de la répartition des consommations en eau dans ce cadre.

3. Solutions pour réduire l'impact eau

Pour relever les défis liés à la consommation d'eau, l'industrie pharmaceutique met en œuvre diverses solutions allant de la sobriété à la mise en place de boucles de recyclage et réutilisation localisées.

À la lumière de la cartographie des consommations d'eau, il est judicieux de mettre en œuvre des solutions de réduction des consommations à la source au préalable.

Des pratiques concrètes peuvent répondre à ce besoin telles que :

• Optimisation des procédés de nettoyage en place (NEP)

L'utilisation de techniques de nettoyage optimisées, telles que le nettoyage par pulvérisation ou le nettoyage par circulation, peut réduire considérablement la consommation d'eau tout en maintenant une efficacité de nettoyage élevée. La remise en question des recettes existantes, bien que nécessitant des efforts réglementaires, documentaires et de validation peut s'avérer salutaire.

• Optimisation des procédés de production d'eau purifiée et EPPI

L'utilisation de technologies de purification d'eau à haut rendement, telles que l'osmose inverse à plusieurs étages et électrodionisation+UF, combiné à un système de récupération et de traitement des concentrats, minimise les rejets d'eau et réduit la consommation d'eau globale de manière significative.

Le dimensionnement judicieux de installations, le mode de désinfection et sa fréquence peuvent également avoir un impact non négligeable sur les rejets d'eau non essentiels.

• Amélioration de l'efficacité des systèmes de refroidissement

L'adoption de systèmes de refroidissement à circuit fermé, de tours de refroidissement à haut rendement et de systèmes de récupération de la chaleur perdue contribue à la réduction de la consommation d'eau de refroidissement.

Par ailleurs, l'industrie pharmaceutique explore activement des solutions de récupération et de réutilisation comme moyen de réduire la demande en eau fraîche.

Les exigences réglementaires limitant l'usage d'eau retraitée en process, les exemples de réutilisation des eaux usées visent essentiellement des applications en utilités grises telles que :

• Eau de refroidissement

Les eaux retraitées peuvent être utilisées pour alimenter les systèmes de refroidissement, tels que les tours de

refroidissement ou les échangeurs de chaleur, réduisant ainsi la consommation d'eau fraîche.

• **Eau de chaudière**

Après un traitement approprié, l'eau peut être utilisée comme eau d'alimentation pour les chaudières, produisant de la vapeur grise pour les procédés de chauffage.

• **Eau de nettoyage**

Les eaux usées traitées peuvent être utilisées pour le nettoyage non GMP des équipements, des zones de production et des surfaces non critiques

• **Eau d'irrigation**

Dans certains cas, les eaux retraitées peuvent être utilisées pour l'irrigation des espaces verts ou des cultures non alimentaires, contribuant à la gestion durable des ressources en eau.

De plus, la collaboration avec les parties prenantes pour une gestion responsable de l'eau est capitale pour une réponse efficace et durable. A titre d'exemple, les initiatives suivantes sont à considérer :

- Partenariats avec les fournisseurs d'eau et les autorités locales pour une gestion durable des ressources en eau et une réduction des impacts environnementaux,
- Sensibilisation et formation du personnel sur les bonnes pratiques de gestion de l'eau et la réduction des gaspillages,
- Engagement auprès des communautés locales pour promouvoir une utilisation responsable de l'eau et protéger les ressources en eau partagées.

Enfin, l'intégration de l'évaluation de l'empreinte eau dans les processus de décision est une solution responsable. En effet, le calcul

de l'empreinte eau des produits et des procédés de fabrication permet d'identifier les points chauds et les opportunités d'amélioration.

L'établissement d'objectifs de réduction et le suivi des progrès réalisés dans le cadre des programmes de développement durable vise à encourager toute initiative, et en quantifier les impacts. La prise en compte de l'empreinte eau dans la conception des nouveaux produits et procédés, permet de privilégier les options les plus durables.

4. Conclusion

En conclusion, la gestion durable de l'eau est un enjeu crucial pour l'industrie pharmaceutique, nécessitant une approche holistique et des efforts concertés.

En cartographiant les consommations d'eau, en identifiant les procédés les plus consommateurs, notamment dans la fabrication de médicaments stériles, et en mettant en œuvre des solutions appropriées allant de la sobriété à la réutilisation, l'industrie pharmaceutique peut réduire considérablement son impact sur les ressources en eau.

Bien que des défis subsistent, tels que les coûts d'investissement et les contraintes réglementaires qui limitent à ce jour le recyclage de l'eau dans les opérations critiques, les avantages environnementaux, économiques et sociaux de la gestion durable de l'eau sont indéniables.

Une gestion responsable de l'eau contribuera non seulement à la durabilité environnementale, mais aussi à la résilience et à la compétitivité à long terme de l'industrie pharmaceutique, dans un monde où la rareté de l'eau devient une préoccupation majeure.

WM architect
single-use solutions

Votre partenaire d'excellence en gestion de fluides

- ▶ Optimisez vos processus de gestion des fluides grâce à une large gamme d'innovations à usage unique
- ▶ Entièrement appuyées par des études de validation rigoureuses, des dossiers de réglementation et de conformité sur mesure
- ▶ Une approche flexible et une conception modulable pour améliorer l'efficacité de votre production

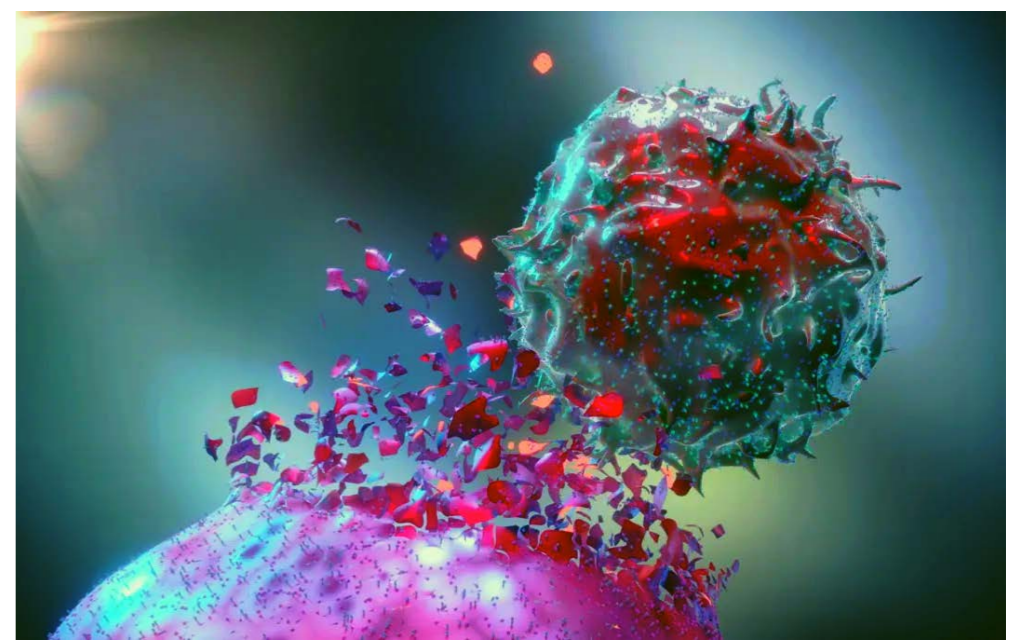
01 34 87 12 12 / info.fr@wmfts.com



Rapid Testing for Cell & Gene Therapy Products: A Three-Level Approach Using an Automated Solid Phase Cytometry System.

By Marine SCHNETTERLE & Pauline SILBERREISS, Redberry

Cell and gene therapies represent cutting-edge treatments in regenerative medicine, providing innovative solutions for conditions previously considered untreatable. Due to the live nature of these products, terminal sterilization is not feasible, making sterility testing a critical component to ensure the safety of CGT products prior to patient administration. Additionally, these therapies possess a notably shorter shelf life compared to traditional pharmaceuticals.



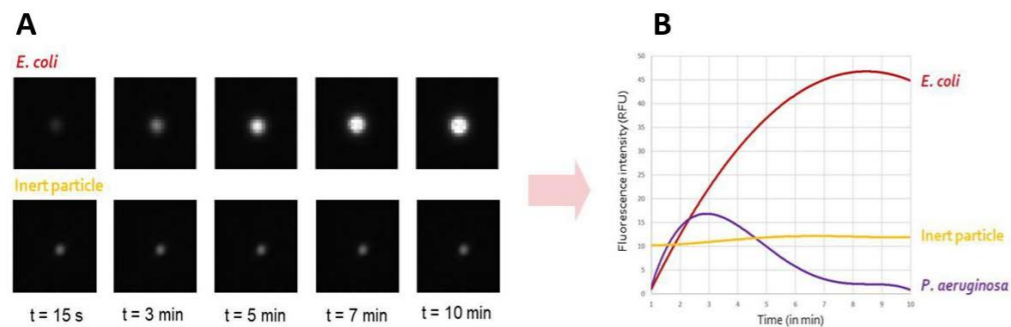
The conventional compendial sterility test, which requires 14 days for results as outlined in the European Pharmacopoeia (Eur. Ph.) 2.6.1^[1], is inadequate for such time-sensitive applications. This underscores the urgent need for the adoption of rapid microbiological methods capable of delivering timely results, as highlighted in (Eur. Ph.) 2.6.27^[2].

To address this need, the Red One™ solid-phase cytometer has been developed, offering a rapid and efficient solution by detecting microorganisms through metabolic activity-based staining. A major challenge in this context is due to the presence of esterase enzymes in both mammalian cells, which are intrinsic to CGT products, and microorganisms. Redberry's innovative approach addresses this challenge by employing a reagent that selectively lyses mammalian cells without compromising microbial integrity, thereby enabling accurate and rapid differentiation between host cells and contaminants.

Several workflows have been developed, allowing three levels of contamination risk management with time-to-result (TTR) ranging from 10 minutes to 4 days. Collaborative evaluations with CGT manufacturers across various cell types, including HeLa, Jurkat, Stem, CAR-T, and CHO cells, have demonstrated the efficacy of these workflows in detecting microorganisms in alignment with pharmacopeia guidelines^[1].

1. Red One™ Technology: The New generation of Solid Phase Cytometry

The Red One™ platform is a fully automated microbiology system that detects single stained cells based on their metabolic activity. Designed for compatibility with standard laboratory setups, the Red One™ system easily integrates into laminar flow hoods and has demonstrated high reliability in detecting individual cells by monitoring their staining kinetics. The system employs advanced image processing technology to distinguish viable cells from inert debris with high precision.



(A) Fluorescence tracking of an *E. coli* and an inert particle over the time, which results in (B) staining kinetics

Figure 1 | staining kinetics principle on Red One™

Utilizing a fluorescein derivative sensitive to esterase activity, combined with a high-resolution CMOS camera and powerful LED illumination, the Red One™ system captures high-resolution images of microorganisms before, during, and after the application of the viability staining agent, within a 10 to 15-minute timeframe. This patented staining kinetics monitoring ensures reliable differentiation between viable cells and non-viable particles, such as those exhibiting auto-fluorescence (Figure 1).

The system is capable of processing sample volumes ranging from 10µL to 250 mL using single-use caps with track-etched PET membranes (porosity: 0.4 µm). All operations, including filtration and staining, are fully automated, eliminating the need for calibration. Three primary approaches were developed and evaluated for rapid microbiological control of CGTs (Table 1).

Table 1. 3-level approaches for CGTs contamination monitoring management with Red One™

Red One™ - Rapid testing CGT product applications 10µL to 2mL	Level 1 Direct rapid screening	Level 2 One day release testing	Level 3 4 days sterility testing
Application	Total flora - excluding spores, injured and stressed microorganisms	Total flora - including spores, injured and stressed microorganisms, and anaerobic flora	Total flora - including spores, injured and stressed microorganisms, and anaerobic flora
as per Eur. Ph	Quantitative NA	Qualitative Chapter 2.6.27	Qualitative Chapter 2.6.1
LOD	100 CFU	100 CFU	1 CFU
TTR	10 minutes	6 hours	96 hours

These 3-level approaches provide different levels of information for effective contamination risk management, as discussed below.

2. CGT Matrices Pre-Treatment: Reducing Mammalian Cell Background Noise

Given the inability to differentiate between microorganisms and mammalian cells using fluorescein derivatives alone, a pre-treatment step for CGT matrices is necessary. The developed lysis reagent selectively targets and lyses mammalian cells, thereby releasing esterase from their cytoplasm and eliminating potential interference during SPC analysis, while preserving the viability and metabolic activity of microbial cells.

Application of the lysis reagent results in a significant reduction in the number of mammalian cells detected by SPC, exceeding 99.99% reduction compared to untreated controls (Figure 2). Given the system's detection limit, concentrations above 5×10^5 to 10^6 cells/mL require initial calibration using a microscope and Neubauer counting chambers for accurate cell quantification. The efficacy of this approach varies with cell type and concentration. For instance, the lysis reagent is particularly effective against CAR-T and Jurkat cells, both T lymphocytes, whereas CHO-K1 cells, with their more robust cellular architecture, demonstrate greater resistance to lysis (possibly due to their more robust cellular architecture, including thicker membranes and stronger cytoskeletal structures, which confer greater resilience against the lysis process).

Overall, the developed lysis reagent significantly reduces the number of detected mammalian cells post-lysis, thereby facilitating the detection of low levels of microbial contamination in CGT products. For some CGT products, it may be necessary to adapt the lysis treatment. Incorporating a mechanical separation step prior to the lysis can significantly reduce background noise from non-target cells, thereby enhancing detection accuracy. This mechanical separation can be achieved using filters with larger pore sizes, which effectively remove larger cells before the lysis treatment is applied.

As illustrated in Figure 3, following an incubation period, no significant difference is observed in the SPC detection of *Pseudomonas paraeruginosa* (formerly *P. aeruginosa*), *Staphylococcus aureus*, and *Candida albicans* before and after lysis. Thus, the lysis reagent does not appear to adversely affect the detection of these microorganisms while effectively reducing the presence of mammalian cell contamination.

3. Contamination Risk Monitoring Strategies

Level 1: Direct Rapid Screening

This approach allows the rapid screening of cell cultures for contaminants, providing direct counts of non-spore forming and non-stressed microorganisms within 10 minutes for sample volumes of 10 µL to 2 mL containing up to 10^7 cells (Figure 4). This method achieves over 99.99% reduction in mammalian cell detection, allowing effective differentiation between host cells and microbial contaminants. A limitation of this approach is its reduced sensitivity to spores and stressed or injured microbial cells, which may not exhibit sufficient esterase activity for reliable detection.

This approach ensures rapid detection of potential contaminations, facilitating prompt decision-making in critical situations.

Level 2: One-Day Release Testing

This workflow, compliant with the detection limits outlined in Eur. Ph. 2.6.27, includes an enrichment phase for both aerobic and anaerobic microorganisms, enabling detection within less than 6 hours at a sensitivity of 100 CFU. This approach offers a significantly faster alternative to traditional methods; however, it does pose challenges in detecting certain anaerobic strains, such as *Clostridium sporogenes* and *Cutibacterium acnes*.

To effectively detect stressed microbial flora and spores, a specific protocol involving an incubation phase has been developed (Figure 5), aligned with the requirements of Chapter 2.6.27 of the European Pharmacopoeia. For the detection of aerobic microorganisms, including yeasts and molds, a 4-hour incubation is essential to ensure spore germination and the activation of sufficient metabolic activity. In contrast, detecting anaerobic microorganisms necessitates a longer incubation period of 6 hours at 37°C. This extended incubation is critical for the germination of anaerobic spores and for identifying slow-growing organisms such as *C. acnes* (internal data).

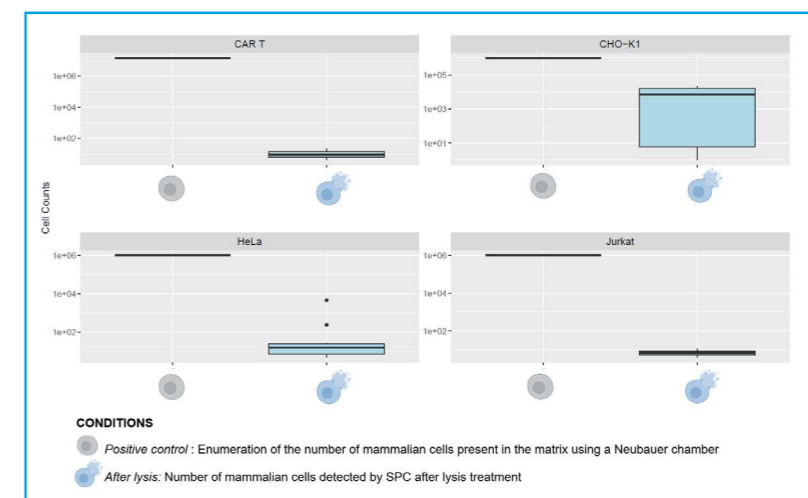


Figure 2. Reduction of Background Noise from Mammalian Cells Following Selective Lysis Treatment

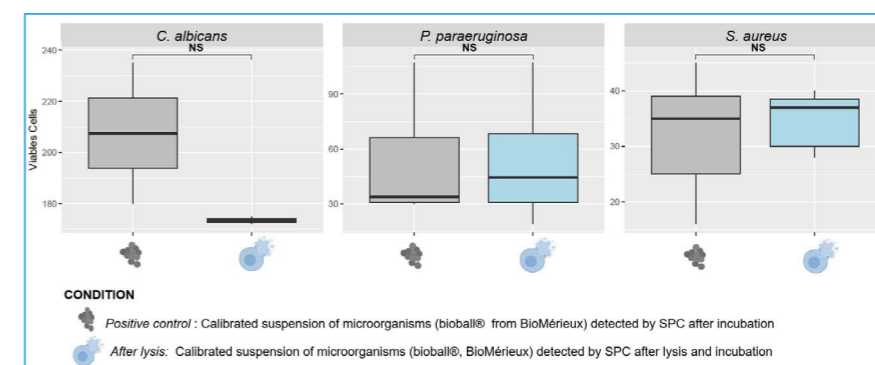


Figure 3. Reduction of Background Noise from Mammalian Cells Following Selective Lysis Treatment

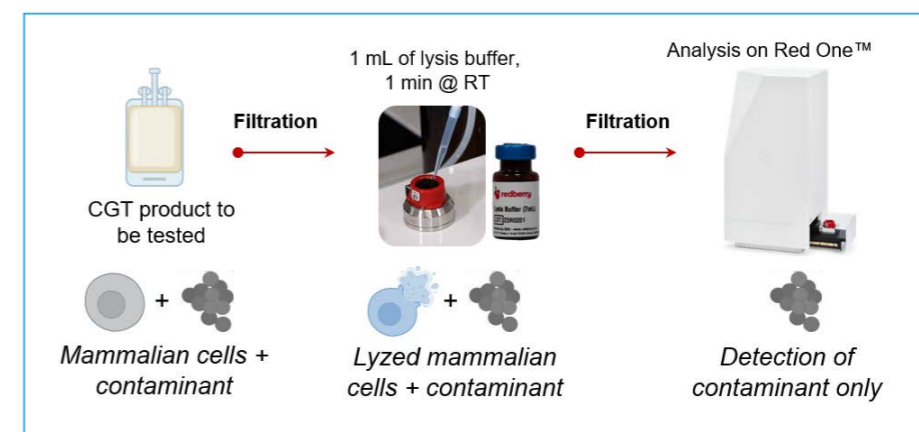


Figure 4. Rapid screening workflow with Red One™ for CGTs

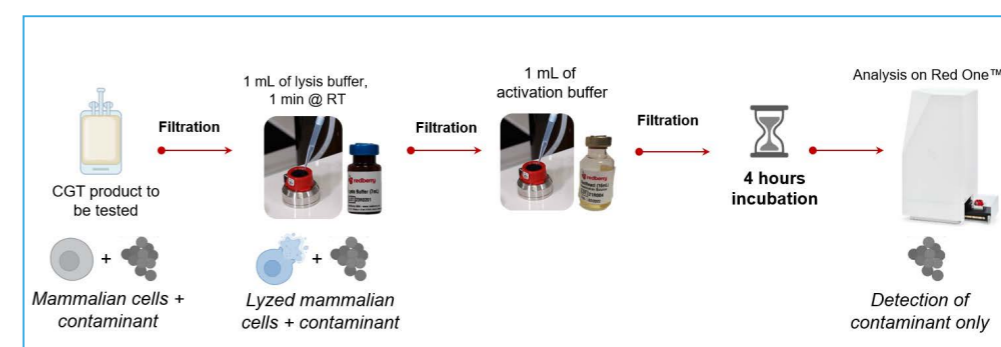


Figure 5. One-day release testing with Red One™ for CGTs

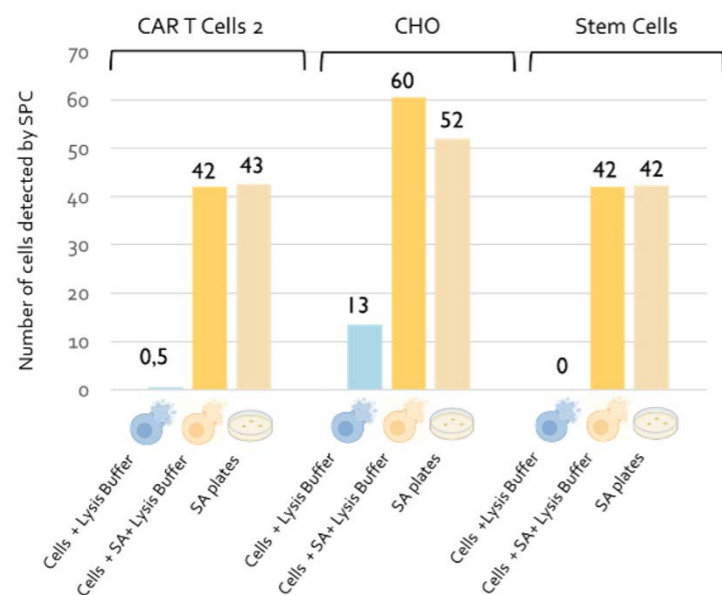


Figure 6. Detection of 50 CFU *S. aureus* spiked in cellular product

To effectively detect stressed microbial flora and spores, a specific protocol involving an incubation phase has been developed (Figure 5), aligned with the requirements of Chapter 2.6.27 of the European Pharmacopoeia. For the detection of aerobic microorganisms, including yeasts and molds, a 4-hour incubation is essential to ensure spore germination and the activation of sufficient metabolic activity. In contrast, detecting anaerobic microorganisms necessitates a longer incubation period of 6 hours at 37°C. This extended incubation is critical for the germination of anaerobic spores and for identifying slow-growing organisms such as *C. acnes* (internal data).

Level 3: Four-Day Sterility Testing

For sterility testing, Pharmacopoeia guidelines^[1] require a detection limit of 1 CFU. Achieving this level of sensitivity requires an incubation phase to promote the growth of any potential contaminants. Traditionally, the compendial method necessitates a 14-day incubation period to visually detect contamination. However, the Red One™ system, with its higher sensitivity compared to visual detection methods, can reduce the time-to-result to as little as 96 hours.

In the context of CGT analysis, after the incubation period in a bottle, a sample is withdrawn, subjected to lysis, and then analyzed using the Red One™ system (Figure 7). The lysis step effectively reduces background noise to below the system's detection threshold without compromising the detection of microorganisms. This approach allows for the detection of contamination levels as low as 1 CFU within CGT products in just 4 days, including slow-growing microorganisms such as *Cutibacterium acnes*.

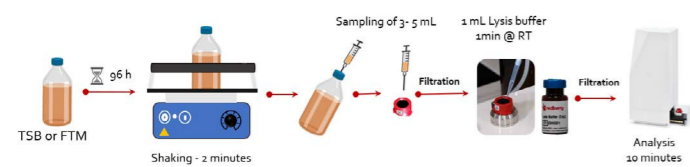
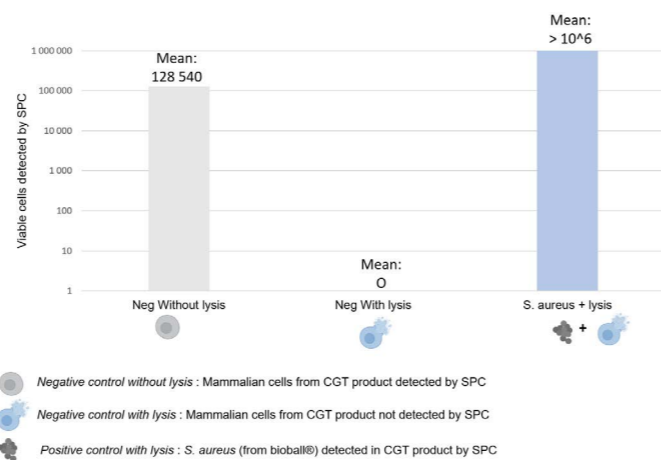


Figure 7. Rapid screening workflow with Red One™ for ATMPs

As shown in Figure 8, after a 4-day incubation period followed by the lysis step, mammalian cells (e.g., CAR T cells) were not detectable by SPC. This outcome demonstrates that the lysis treatment effectively removes these cells from detection. In contrast, after the lysis process, *S. aureus* was reliably detected by SPC. This finding highlights the technique's effectiveness in identifying very low levels of microbial contamination, down to 1 CFU, within CGT products.



*10⁷ CAR-T cells + 7 CFU of *S. aureus* incubated 96h at 30-35°C prior Red One™ analysis
Figure 8. *S. aureus* spiked in CAR-T cells detection after 96 hours of incubation

The initial validation of a similar protocol, conducted in accordance with the Eur. Ph. 5.1.6 guidelines, was initiated for filterable pharmaceutical products incubated in canisters and is expected to be completed by the end of 2024. Preliminary findings indicate that the limit of detection (LOD) for this rapid method is comparable to, if not better than, the detection limit of the compendial method for the six microorganisms recommended by the pharmacopoeia, including *C. acnes*. Given its slow growth characteristics, *C. acnes* is particularly critical for this assay as it determines the turnaround time for obtaining results. This initial validation has shown that the performance of the Red One™ system meets or exceeds the required detection sensitivity, ensuring reliable and accurate results in compliance with established pharmacopoeial standards.

4. Conclusion

The Red One™ automated system offers a practical and effective solution for the rapid detection of microbial contamination in cell and gene therapy products. By employing solid phase cytometry combined with a selective lysis reagent, the system effectively addresses the challenges associated with detecting low levels of microbial contamination in the presence of high concentrations of mammalian cells.

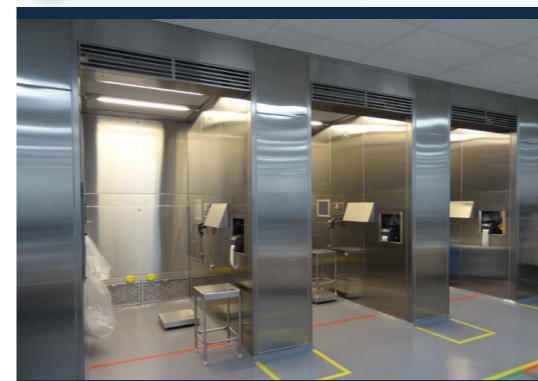
This feasibility study has highlighted the potential of the Red One™ system across three distinct workflows, each designed to meet specific requirements for contamination risk management:

- a 10-minute analysis for the immediate assessment of significant contamination, particularly suitable for time-sensitive situations where rapid decision-making is essential,
- a 6-hour analysis compliant with pharmacopoeia standards with a sensitivity of 100 CFU,
- a 4-day sterility test as defined in the pharmacopoeia, capable of detecting 1 CFU.

References

1. European Pharmacopoeia Commission. "Chapter 2.6.1. Sterility" in European Pharmacopoeia 7th ed.; Council of Europe: Strasbourg, France, 2010.
2. European Pharmacopoeia Commission. "Chapter 2.6.27." in European Pharmacopoeia 7th ed.; Council of Europe: Strasbourg, France, 2010.
3. European Pharmacopoeia Commission. "Chapter 5.1.6. Validation of Alternative Microbiological Methods" in European Pharmacopoeia 7th ed.; Council of Europe: Strasbourg, France, 2010.

Overall, the Red One™ system shows promise in enhancing the efficiency of microbial testing in CGT products by providing reliable results within a reduced timeframe. As CGT products continue to develop, rapid and accurate microbiological control will remain essential for ensuring product safety and efficacy.



Let us protect your valuables

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

- DownFlow Booth
- RABs
- Flux lumineuses
- BioSas (avec décontamination H2O2)



IT'S OFFICIAL!

*The Microbiology Expert Committee has approved endotoxin testing using non-animal derived reagents. Chapter <86> of the USP now includes recombinant cascade (rCR) methods like **PyroSmart NextGen**®.*



First-Gen. Second-Gen. **NEXT-GEN.**

Wherever you are on your BET journey, we've got you covered.

BETransformed. ACC transformed endotoxin testing in 1974 with the introduction of its Pyrotell® lysate gel-clot reagent and then again with its chromogenic and turbidimetric tests, Pyrochrome® and Pyrotell®-T.

Now, we are transforming the industry again with **PyroSmart NextGen**®, a groundbreaking recombinant BET solution with all of the

quality and consistency you have come to expect from our traditional LAL reagents.

As you navigate your own transformation journey — from qualitative to quantitative to recombinant — count on ACC for the highest-quality products and support.

Learn more at acciusa.com/BETransformed.

PyroSmart®
NEXT GEN | Recombinant Cascade
Reagent (rCR)

