

# La Vague

LE MAGAZINE DE LA PHARMA ET DES BIOTECHS

N° 52 | Janvier 2017  
Trimestriel



## T echnologie B arrière

- **Journées A3P Technologie Barrière, 14 & 15 mars 2017 à Pau**
- **Cahier Pratique : Essais de stérilité sous isolateur**
- **Conception d'un isolateur de production**
- **Advanced isolator technology for pharmaceutical applications**



# Sommaire

N°52 // Janvier 2017

<b>L'édito I</b> .....	3
<b>Ils ont participé à ce numéro I</b> .....	4
<b>Billet d'humeur I</b> .....	5
<b>Stérédico I A comme ...</b> .....	6
<b>Actualités I JOURNÉES A3P TECHNOLOGIE BARRIÈRE / 14 &amp; 15 MARS 2017</b> .....	11
<b>Actualités I E_normes</b> .....	13
<b>Actualités I ÉVÈNEMENTS A3P 2017</b> .....	15-17
<b>QbD I Analytical Quality by Design: the required integration for Quality by Design.</b> .....	18
<b>QbD I Conception d'un isolateur de production</b> .....	23
<b>Cahier pratique I Essais de stérilité sous isolateur</b> .....	29
<b>Techno/Process I Advanced vaporized H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> decontamination technology for pharmaceutical isolators.</b> ....	33
<b>Techno/Process I Sécurisez le confinement de vos gants</b> .....	39
<b>Techno/Process I Isolatory Technology &amp; Automation enhanced Contamination Control in the Manufacture of Cell &amp; Tissue Culture derived regenerative Medicine Products</b> .....	43
<b>Techno/Process I The european approach to desinfectant qualification</b> .....	47
<b>Formation A3P I Programme 1<sup>er</sup> semestre 2017.</b> .....	51

## La Vague

Revue trimestrielle N° 52 - Janvier 2017

• Editeur  
A3P Association  
30, rue Pré Gaudry - 69007 Lyon  
Tél. 04 37 28 30 40  
E-mail : a3p@a3p.asso.fr  
Prix de vente au numéro : 10€

• Directeur de la Publication :  
Didier MEYER, Vice-Président A3P  
E-mail : dgastonmeyer@gmail.com  
• Rédactrice en Chef :  
Monique DECRULLE  
E-mail : m.decrulle@wanadoo.fr  
• Comité scientifique :  
G. ECOTIERE, F. MOREL, J. NAVELLOU,  
E. PETAT  
• Coordinateur :  
Frédéric ESTASSY  
E-mail : festassy@a3pservices.com  
• Conception & graphisme  
Sophie Torgue  
E-mail : storgue@a3pservices.com

• Impression  
2PRINT - 42000 Saint-Étienne

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

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



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

Linked in

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

40€TTC

OUI, j'adhère à l'Association A3P et je m'abonne à La Vague pour une durée de 1 an

216€ TTC

Vos coordonnées

Nom ..... Prénom .....

Fonction ..... Email (indispensable pour recevoir vos codes d'accès) .....

Société ..... Adresse .....

Code postal ..... Ville .....

SIRET ..... CODE NAF .....

Date et signature

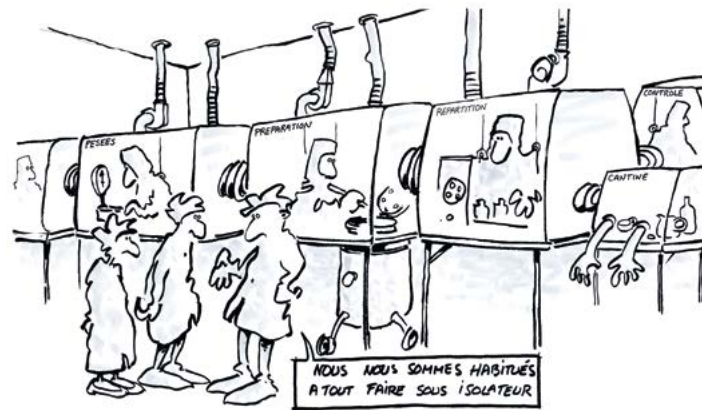
Compléter et renvoyer ce bulletin avec votre règlement sous enveloppe affranchie à A3P Association 30, rue Pré-Gaudry 69007 Lyon

Chèque à l'ordre d'A3P Association  A réception de facture  Par virement FR76 18707 00220 08019033490 75 Swift CCBPFRPPVER

## L'édito

Par Didier Meyer - Vice-Président A3P

# RDV à Pau, les 14 & 15 mars



Technologies barrières, isolateurs, cRABS (closed Restricted Access Barrier System), class III BSC (Biosafety Cabinet) que de noms pour revenir à une notion simple énoncée par Alfred de Musset en 1845 "il faut qu'une porte soit ouverte ou fermée".

La voie injectable oblige à une stérilité a-particulaire. Quand l'autoclavage à 121°C ne peut pas s'appliquer, le recours est aux répartitions aseptiques, c'est-à-dire à une séparation personnel/produit/composants.

Parmi l'ensemble des technologies barrières, seuls les isolateurs sont à ce jour considérés par la FDA comme une technologie aseptique "avancée" (advanced aseptic technology).

Il y a eu coïncidence entre l'utilisation des isolateurs dans nos industries et l'âge de notre Association.

Rendons hommage au cheminement, qui de Philip Trexler à Bernard Saint Martin, nous a permis une utilisation rationnelle de cette technologie.

Même si l'isolateur, dans sa force de l'âge, n'a pas encore trouvé de définition précise si on se réfère aux cGMP, PICs et autres documents issus des réglementations ou de recommandations..., nous devons nous efforcer d'en faire un outil efficace et pratique dans des utilisations qui vont de la protection vis-à-vis d'un principe hautement actif à la répartition de solutions fragiles en passant par les essais de stérilité.

Malgré un travail de tous, fabricants, fournisseurs et régulateurs au niveau mondial, tout n'est pas, loin s'en faut, parfait et résolu.

Les besoins en ergonomie, l'utilisation des méthodes de microbiologie rapide (RMM) et l'approche d'une libération paramétrique au travers de l'Annexe 17 du "Real Time Release" sont des pistes d'amélioration de l'utilisation, du rendement et des qualifications des isolateurs.

**A3P, pour aller plus loin ensemble, vous donne rendez-vous les 14 et 15 Mars 2017 à Pau pour ses journées Technologie Barrière. Toutes les informations sur [www.a3p.org](http://www.a3p.org)**

## Contributeurs

## Ils ont participé à ce numéro



**Isabelle MOINEAU**  
AKTEHOM

### Rédactrice de "QbD Analytique"

She holds a PhD in Biochemistry from the University of Lyon. She began her career in protein biochemistry at the University of Biology in Ottawa. She continued her professional career in several pharmaceutical companies in Belgium. For more than 10 years, she has developed her analytical expertise and she specialized in the field of biomolecules. With this experience, she decided to join the consulting business at AKTEHOM. She is leading the development of innovative analytical methodologies as part of the AKTEHOM offers. The most innovative current project is the implementation of Analytical Quality By Design.



**Lionel QUINTON**  
Aspen

### Rédacteur de "Conception d'un isolateur de production."

Manager Operationnel / Chef de projet / Expert Technologie Aspen Notre-Dame-de-Bondeville.

### Nolwenn PINON

ACM Pharma

Rédactrice de "Essais de stérilité sous-isolateur."

### Franck ARETHUSE

PIERCAN

Rédacteur de "Sécurisez le confinement de vos gants."

Après 25 ans d'expérience dans la plasturgie, Franck Arethuse conçoit, développe et met au point des solutions innovantes associées aux gants.

## ERRATUM

Dans le précédent numéro, une erreur s'est glissée dans l'adresse e-mail d'Alain Crozier, rédacteur de l'article "Sécurité microbiologique des produits cosmétiques : Enjeux et Réalités." : [alain.crozier@cleancosmetic.fr](mailto:alain.crozier@cleancosmetic.fr)  
Veuillez nous-en excuser.



**Stefan KLEINMANN**  
METALL+PLASTIC

### Rédacteurs de "Advanced isolator technology for pharmaceutical applications."

He is the Chief Executive Officer at METALL+PLASTIC GmbH in Radolfzell-Stahringen, Germany, and has served in this position since February 2014. Prior to that, Mr. Kleinmann held global leading positions in the fluid handling, pharmaceutical and process industry. He received his PhD degree in mechanical engineering.



**Matthias SCHEU**  
METALL+PLASTIC

He is a specialist in H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Cycle development and the head Process Technology at METALL+PLASTIC GmbH in Radolfzell-Stahringen, Germany. He has an 18 years' experience in the field of Qualification and works as a Validation Engineer since 2009.



**DR. James AKERS**

After earning a Ph.D in medical microbiology with a concentration on virology at the University of Kansas School of Medicine. After serving on the faculty and East Carolina School of Medicine he began working in the pharmaceutical industry in 1981 and has continued to do so for the last 35 years in various capacities. He served as President of PDA from 1991-1993 and served for many years on that organization Board of Directors. He has been a member of the United States Pharmacopeia Expert Committee on Microbiology since 1995 and served as that Committee's Chairman from 2005 to 2010. Dr. Akers has authored over 100 publications and written 28 text book chapters as well as editing two books. His principal areas of interest are aseptic processing, sterilization, contamination control, and analytical microbiology.



**Mamoru KOKUBO**  
SHIBUYA CORPORATION

### Rédacteurs de "Isolator Technology & Automation Enhanced Contamination Control in the Manufacture of Cell and Tissue Culture Derived Regenerative Medicine Products"

Dr. Kokubo earned a degree in Agriculture from the University of Shinshu and a doctorate in pharmacology from the University of Kanazawa School of Medicine.

Dr. Kokubo is currently director of the Regenerative Medicine System Division at Shibuya Corporation in Kanazawa Japan. Prior to assuming his current position, He was an assistant professor at the University of Kanazawa School of Medicine. He has lectured throughout Japan on isolator technology and hydrogen peroxide decontamination and was the chair of WG for Isolator/Barrier System Standardization in Japan PDA.

He is also a member of international committee on ISO/TC198 WG9.



**Kazuhiro TANIMOTO**  
SHIBUYA CORPORATION

Kazuhiro Tanimoto graduated from the department of mechanical engineering at Kanazawa University in 1984.

He has thirty years of experience in pharmaceutical systems engineering. He is currently chief manager for isolator & decontamination technology for the Shibuya Corporation based in Kanazawa, Japan. He has a wide range of expertise design and engineering of various types of isolator systems and pharmaceutical manufacturing applications. Mr. Tanimoto is a member of ISPE & PDA, and also a member of international committee on ISO/TC198 WG9.

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

## Billet d'Humeur

Par Sophie Amadio

# Les technologies barrières :

## Coup double !



Isolateurs, technologie barrière, isotechnie, RABS, RABS ouverts, RABS fermés... le vocabulaire va florissant depuis maintenant plus d'une quinzaine d'années dans le monde de la pharma... La raison première du développement de ces technologies, à l'époque dites "nouvelles", était l'éradication de la présence humaine au sein des opérations de production du médicament. Fort de cet attribut, les adeptes du propre et du stérile ont immédiatement et évidemment trouvé en elles l'opportunité d'accroître le niveau d'assurance de la stérilité de leur production.

**Aujourd'hui, avec le recul de presque deux décennies, je crois que l'on peut dire qu'ils avaient raison ! Et même, doublement raison !**

Non seulement, ces technologies nous ont permis d'aller au-delà de ce qu'il était convenu d'appeler la validation de l'environnement, parce qu'elles permettent de réaliser des validations de décontamination dignes de validation de cycles d'autoclavage. Une des conséquences de cet attribut : les résultats probants de la surveillance environnementale témoignant quotidiennement de l'aboutissement de cet objectif "zéro germe".

De plus, si l'on réfléchit bien, même la gestion de nos salles conventionnelles a quelque part bénéficié de cette avancée "aseptique". En effet, et peut-être plus particulièrement pour les utilisateurs des deux systèmes en concomitance, la découverte d'une contamination dans une zone conventionnelle de répartition aseptique interroge immédiatement, et relève désormais du "cas particulier" lorsqu'elle est comparée au résultat "zéro" obtenu par son petit frère ! La progression devient alors évidente : pour arriver à un niveau équivalent de maîtrise de l'environnement de leur zone aseptique conventionnelle, les opérateurs font preuve d'une compétence professionnelle accrue et démontrent au quotidien leur grande rigueur d'exécution.

**Donc voilà, non seulement les technologies barrières permettent, de par leur déploiement, d'avancer le niveau d'assurance de la stérilité de la production de nos médicaments stériles, mais contribuent indirectement à l'amélioration continue de nos lignes de répartitions aseptiques conventionnelles. Double mission accomplie !!**

## STERIDICO

Par Dominique Weill - DoW.e.l.i Sarl

# ou ou

# A comme ... Ao, Acceptance C comme ... Control E quilibration time



Chers amis lecteurs,

Si les définitions de quelques concepts ont requis parfois des commentaires contextuels, je vous propose de revenir cette fois aux références traditionnelles.

**Ao** : 2 ans déjà depuis la première évocation de cette valeur dans les colonnes du STERIDICO de La Vague mais parmi de nombreuses autres valeurs cousines. **C'est pourquoi après quelques interpellations sur le sujet, voici le moment de les partager.**

*Définition : Valeur quantifiant l'effet désinfectant (ou la létalité microbiologique), exprimée en unité de temps équivalent en seconde à 80°C pour un microorganisme ayant une valeur z de 10 K.*

La formule dérive du modèle général  $F_z^T$  soit  **$Ao = \sum 10^{(T-T_{ref})/z} \cdot \Delta t$  (s)**

où T °C la température délivrée au produit,

$T_{ref} = 80^\circ\text{C}$ , z= 10 K,  $\Delta t$  (s) l'incrément de temps

*NB : T est toujours considérée comme  $\geq$  à 65°C.*

Dans le procédé de désinfection thermique, c'est un indicateur de libération paramétrique sans toutefois pouvoir réellement être dénommée valeur "désinfectrice", si vous m'autorisez ce néologisme. La relation thermo-biologique, par analogie aux valeurs stérilisatrices  $F_0$  et  $F_H$ , existe mais n'est pas définie de manière exhaustive.

L'inactivation microbiologique linéaire à ces températures n'est qualifiable que pour des souches définies en conditions spécifiques.



*Laveurs désinfecteurs*

Dans les industries agroalimentaires et les établissements de santé, des valeurs comprises entre 600 s (10 min à 80°C) et 3000 s (5min à 90°C) sont considérées comme intégrant une marge de sécurité satisfaisante pour assurer l'absence de pathogènes.

*NB : Les traitements de dérivés et plasmas sanguins de 10h à 60°C cumulent une valeur Ao de 360 s avec un  $z = 10$  K, mais la variation de température z pourrait être considérablement sur-évaluée pour des températures inférieures à 65°C.*

### A comme Acceptance criteria ou Alert level / limit

Les critères d'acceptation sont clairement définis sans conteste comme des **Eléments indicateurs qualitatifs et/ou quantitatifs** permettant de reconnaître un attribut ou un paramètre conforme à la conception ou l'exploitation d'un produit ou procédé.

Ils peuvent donc contenir des plages opérationnelles (range) à l'intérieur desquelles des Niveaux / Seuils d'Alerte / Alarme peuvent être définis. Par définition ceux-ci ne compromettent pas la conformité (sauf autre politique qualité) mais doivent engendrer, lors de dérives ou dysfonctionnements, les investigations nécessaires pour mettre en œuvre les actions correctives. Et ce, dans la période de temps disponible avant d'atteindre les "niveaux" d'acceptation bornant le critère d'acceptation.

Ces critères sont encadrés par des niveaux d'acceptation, eux-mêmes déterminés à partir des "limites". de Limite, peut-être par analogie à la vitesse routière, prend toujours un sens légal, réglementaire de franchir, entraînant de fait des décisions de rejet, refus, retraitement, mise au rebut, annulation totale,



Le terme même barrière interdite à sanction.

Par exemple, pour la conductivité de l'Eau PPI : fonctionnement régulier entre 0,4 et 0,8  $\mu\text{S}/\text{cm}$  à 25°C, le niveau d'alerte étant 0,8 ; les critères d'acceptation avec un niveau bas à 0,2 et un seuil d'acceptation haut à 1  $\mu\text{S}/\text{cm}$  à 25°C ; la limite d'acceptation étant  $\leq 1,3$   $\mu\text{S}/\text{cm}$  à 25°C.

*NB : Chacun sera vigilant dans les textes sur les symboles et expressions de type inclusif d'une valeur seuil tels que  $\geq$  ;  $\leq$  ; NMT not more than; not less or later than ; au maximum (ex : stérilité atteignant au maximum un SAL de  $10^{-6}$ ) ou exclusif  $<$  ;  $>$ ...*

### C comme "control"

Control : régulation de variables entre des niveaux définis. (Source : TS ISO 11139-2016)

Pour de nombreux traducteurs francophones, les traductions ont pâti de l'ambiguïté et du contexte dans lequel le terme anglais est employé. Si en français les termes "piloter - pilotage - voire régulation" sont dorénavant régulièrement et correctement utilisés, comme d'ailleurs dans la définition ci-dessus proposée du TS ISO 11139-2016, bien des textes ont induit la notion de vérification, inspection, surveillance comme le "contrôle" français le laisse supposer. De plus l'indulgence doit être de mise car ce sens, parmi une trentaine proposés par Google, n'est pas toujours erroné et même utilisé comme tel en anglais de temps en temps, british language oblige !



En synthèse, le bon sens primera lors du décodage d'un texte anglophone optant pour un simple "pilotage" ou un "contrôle".

Parfois les philosophes nous nourrissent de leurs expériences à méditer : "Si vous arrivez à contrôler le processus de décision, vous pouvez contrôler tous les aspects de votre vie." Alain.

### E comme Equilibration time

C'est bien avec la casquette de membre du groupe de travail ayant élaboré la norme EN 285 version 2016 que je souhaite modestement apporter quelque éclairage utile à partager.

Car je suis trop souvent confronté (et encore récemment) au besoin d'expliquer aux industriels, et par voie de conséquence aux corps d'inspection, ce domaine d'application, le sens de cette définition et les bornes de l'exigence normative.

La définition, commune dans au moins 6 normes dont la bible des références l'ISO 11139, démontre qu'il n'y a en théorie aucune ambiguïté sur le sens.

Regardons de plus près.

A ce point, il convient de préciser ce qu'est le point de mesure de référence.

Rappelons encore le scope ou domaine d'application de la norme.

Le terme "domaine de la santé" correspond aux établissements de santé (hôpitaux, cliniques, centres de soins, etc.) et n'inclut pas les industriels de la pharmacie en tant que fournisseurs de médicaments. S'ils mettent également sur le marché (une seringue vide est un DM mais remplie est soit un médicament soit un DM selon l'action du contenu) des dispositifs médicaux, alors il leur sera quasiment impossible de justifier qu'ils n'emploient pas des stérilisateurs à vapeur d'eau conformes à l'EN 285. La définition d'un DM contient cette précision importante, si besoin : "... et dont **l'action principale voulue** dans ou sur le corps humain **n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, ...**"

**3.10 Temps d'équilibrage** : Période s'écoulant entre le moment où la température de stérilisation est atteinte au point de mesure de référence et le moment où la température de stérilisation est atteinte en tous points de la charge.

**3.24 Point de mesure de référence** : Emplacement d'une sonde de température utilisée pour le pilotage du cycle de fonctionnement.

**EN 285 : Cette norme décrit les exigences permettant de qualifier les grands stérilisateurs (≥ 60 L) destinés à la stérilisation à la vapeur saturée des Dispositifs Médicaux (DM) pour les établissements de santé et les producteurs de DM.**

**Extrait du scope de la version 2016 :**

La présente Norme européenne spécifie **les exigences et les essais** relatifs aux grands stérilisateurs à la vapeur d'eau utilisée essentiellement **dans le domaine de la santé** pour la stérilisation de dispositifs médicaux (DM) et de leurs accessoires, dans une ou plusieurs unités de stérilisation. Les grands stérilisateurs à la vapeur d'eau peuvent être également utilisés pour **la production commerciale de dispositifs médicaux.**

**Rien ne lui interdit**, toutefois si par choix volontaire (ou manque de connaissance) l'utilisateur industriel a intégré dans son système qualité et ses procédures certaines exigences collectées dans cette norme EN 285, selon ses exigences propres d'assurance de qualité ou assurance de stérilité, **et il est même recommandé d'adapter les paramètres qu'il estime utiles afin de toujours satisfaire aux EU-GMP/BPF :**

***92. Sufficient time must be allowed for the whole of the load to reach the required temperature before measurement of the sterilising time-period is commenced. This time must be determined for each type of load to be processed.***

***Les temps d'équilibrage de 15 s (≤ 800 L) ou 30 s, cités et dédiés uniquement dans les essais-type de type thermométriques (TAB1) des "Petite charge" et "Charge pleine" correspondent à une exigence de l'EN 285 pour une charge textile (FIG2) cf schéma de la norme §16.1.3.6, telle que définie dans la norme pour qualifier une tête de série de stérilisateurs, à effectuer par le fabricant.***

Ces essais peuvent être réutilisés dans les établissements de santé

(TAB1) Programme d'essais recommandé (extrait EN 285-2016)

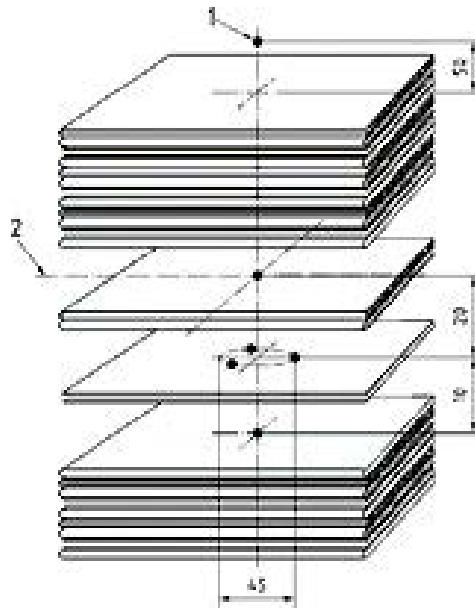
Essai	Exigence selon	Méthode d'essai selon	Essai type (voir Annexe E)	Essai de fonctionnement
Essais thermométriques				
- petite charge	8.2.1.2	16.1	X	X
- pleine charge	8.2.1.3	16.2	X	

comme tests de réception ou autre mais, en aucun cas, ils ne s'appliquent aux cycles de routine pour la simple ou bonne raison que **le résultat est directement lié et proportionnel à la conductivité thermique des matériaux constituant la charge.**

Rappelons que l'idée des normalisateurs était de s'assurer de l'absence de poches d'air retardant ce temps dans les charges textiles.



(FIG2) Pack de textile et positionnement des sondes



De surcroît, on pourra compléter que les stérilisateur industriels à vapeur sont presque tous pilotés par la pression et surveillés (monitorés) par la température (contrairement à une régulation uniquement basée sur la température dans les hôpitaux) ce qui élimine la défaillance potentielle recherchée par la maîtrise du temps d'équilibrage.

A l'argumentation invoquée qu'un temps d'équilibrage plus long ne permettrait pas une bonne répartition de la vapeur dans la charge, il convient de préciser :

Ce paramètre de cycle s'il était applicable, tel qu'il est défini dans la norme ISO 11139 §2.107 est égal à 0 seconde sur les stérilisateur dont le pilotage du cycle opérationnel, régulé en pression déclenchent le décompte du temps de maintien (holding time) qu'à partir du moment où la dernière sonde\* est entrée dans la "bande de température de stérilisation" (valeur choisie +/- tolérances admises). Cette configuration correspond à la majorité des stérilisateur à vapeur industriels en service, forts différents des équipements hospitaliers.

On notera qu'au sens commun de l'expression, différent de la définition, plus le temps est long, plus on a de chance de bien uniformiser la température dans l'ensemble de la charge avant le décompte du temps du maintien.

En conclusion, de bonne foi, bien des interprétations ou transpositions conduisent à des non conformités irréelles, illogiques, chronophages et coûteuses. Personne ne confondrait le temps de cuisson d'un steak Chateaubriand et d'un pot au feu. Allez, bon courage.

Permettez-moi cette adaptation d'une maxime d'Enzo Ferrari : "En formule 1 ou en Stérile, chance et malchance n'existent pas. Cette dernière n'est autre que la somme d'éléments ou de situations que nous n'avons pas su ou pu prévoir".



Amis lecteurs, cette rubrique n'a d'autre ambition que de vous servir.

**Si vous souhaitez réagir, enrichir, participer, contribuez au SteriDico : Stérile, perfection exigée !**

**DoW.e.l.i Sarl**

*d.weill@doweli.fr*

\*placée selon les qualifications évidemment au point le plus défavorable à la montée en température.

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

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

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



## ACTUALITÉS

# 14 & 15 mars à Pau

## Journées Technologie Barrière



- Isolateurs / RABS
- Bio-décontamination
- Transferts
- Mode campagne
- Gants
- RTU
- RTRT



Conférences // Visites de sites //  
Exposition



**Technologie  
Barrière**

Centre des Congrès - Palais Beaumont  
Pau (64) // France

Dans la démarche d'amélioration continue visant à éloigner toute intervention humaine directe en zone critique lors de la fabrication de produits thérapeutiques stériles, de plus en plus d'industriels se dirigent vers l'utilisation des Technologies Barrières.

La complexité et la diversité des processus aseptiques impliquent des solutions adaptées aux Technologies Barrières, notamment par rapport à la validation des équipements (incluant la bio-décontamination) et à leur utilisation (maîtrise des transferts, principes de nettoyage, gestion des surfaces découvertes, gestion d'interventions "exceptionnelles", travail en "mode campagne", gestion des gants...).

Par ailleurs, l'absence de présence humaine directe lors d'un procédé aseptique sous Technologie Barrière rend possible de justifier des contrôles d'environnement et des simulations de procédés aseptiques spécifiques, différents de ceux utilisés en salle conventionnelle (classe A/B).

**Pour faire suite à la première édition des Journées A3P Technologie Barrière ayant eu lieu au Vaudreuil en Mars 2015, les membres du GIC proposent à présent de restituer leurs travaux lors de deux journées de conférences qui se tiendront à Pau, les 14 et 15 Mars 2017.**

Des industriels présenteront leur approche et en complément de ces présentations, des fournisseurs dévoileront des innovations techniques en cours d'élaboration répondant aux besoins de cette technologie complexe.

Les visites du site de Pierre Fabre MP/API, d'Amatsi DBI à Idron ou du CHU à Pau viendront compléter le programme.



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


 Traduction  
simultanée

## Conférences

Définitions technologie barrière : vitesse, flux, classe, taux de fuite, isolateurs jetables (GIC A3P TB SG1)

**Marc BERTAUD - Carbogen Amcis**

Ensuring Sterility Assurance in filling isolators

**Marc BESSON - Sanofi**

Gestion des inter-lots et des transferts, des éléments clés dans l'assurance de stérilité d'un isolateur

**Serge LA SPINA - GSK**

Nouvelles technologies de bio-décontamination par nébulisation H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

**Christian DORIATH - Skan**

Mode campagne : définition, validation, la simulation de procédés aseptiques, le contrôle environnemental (SG3)

**Julien TRIQUET - GSK**

What to consider to produce multi formats within barrier systems?

**Florelle TOURLET - Octapharma**

Utilisation d'un RABS sur une ligne de remplissage aseptique

**Amandine FRUCHARD & Olivier GEORGES - Sanofi Pasteur**

Contrôle des gants isolateurs : un élément clé de l'Assurance de Stérilité

**Marc BESSON - Sanofi, Serge LA SPINA - GSK, Franck ARETHUSE - Piercan & Eric GOHIER - JCE**

RTU pour essais cliniques: isolateur de fill & finish, intégrité des composants, stérilité et contrôle particulière

**Jean-Pascal ZAMBAUX - Disposable Lab**

NTT (No-Touch-Transfer) proof of concept studies

**James DRINKWATER - Franz Ziel GmbH & Lorenza BONALDI - Stevanato**

Technologie Barrière et systèmes clos pour la production des antigènes vaccinaux

**Jean-Yves BAUER - GSK**

Combinaison innovante d'une solution 2 dans 1 d'un isolateur pour production de thérapie cellulaire avec un batch record électronique vocal

**Tony DONOLATTO & Denis DECUBBER - SalamanderU**

MTI : production des MTI en technologie barrière

**Laurent LAGAGNIER - Necker AP-HP**

Problèmes liés au chargement automatique de plusieurs lyophilisateurs sous isolateur

**Saad KEDJAR - GSK**

RTRT pour les procédés aseptiques

**Sophie AMADIO - Lilly**

RTRT proposé pour la fabrication d'un produit stérile en systèmes clos

**Bernard JOUANNEAU - IGL**

## Visites de sites

Visite des sites : Pierre Fabre MP/API ou Amatsi DBI ou Pharmacie Hospitalière de Pau

## ACTUALITÉS

Par Dominique Weill - DoW.e.l.i Sarl

# E\_normes

Comme La Vague vous l'annonçait, j'ai proposé d'animer une rubrique relative aux travaux de normalisation. Périodiquement selon la densité des informations je vous communiquerai l'état de lieux de quelques unes dans le domaine du stérile et de la stérilisation. Toutefois je ne prétends à aucune exhaustivité bien que j'y consacre tout de même 30 à 50% de mon temps. Mes participations aux différents groupes de travaux représentent un acquis de connaissances, d'échanges, d'expériences internationales qui m'ont semblé nécessaire de partager. Les positions françaises sont parfois difficiles à soutenir par faiblesse numérique des délégations malgré souvent une pertinence que personne ne remet en question. A bon entendeur bienvenue... Bien sûr cette rubrique peut être enrichie par d'autres contributeurs collaborant pour d'autres comités techniques souhaitant partager.

## Ayant souvent évoqué ou cité de-ci, de là, les normes dans le STERIdico, on s'autorisera à donner la définition d'une norme.

Selon le guide de l'I.S.O. et de la C.E.I. (commission technique internationale) : les normes sont des documents établis par consensus et approuvés par un organisme reconnu, qui fournissent pour des usages connus et répétés des règles et lignes directrices ou des caractéristiques pour des activités et résultats garantissant un niveau optimal pour un contexte donné.

En Europe, la Directive 98/34 CEE aborde la procédure d'information dans le domaine des normes et réglementations. Elle précise également que l'observance d'une norme n'est pas obligatoire (cf STERIdico PISE et EN 285 ci-dessous).

En terme de normalisation, la norme garantit la présomption de conformité vis-à-vis des directives européennes. Pour les Dispositifs Médicaux (DM) en stérilisation il s'agit notamment de la directive 93/42 CEE.

Quelques informations sur la progression des normes actuelles dans le domaine de la désinfection et stérilisation.

### 1° PR ISO/TS 19930 Guidance on aspects of a risk-based approach to assuring sterility of terminally-sterilized, single-use health care products.

Cette spécification technique (TS), gérée par l'ISO WG 15, cherchant à introduire d'autres possibilités de SAL (Sterility Assurance Level) supérieur à  $10^{-6}$  (soit  $10^{-5}$  et plus) dans des conditions définies et très spécifiques, sans remise en cause du  $10^{-6}$  réglementaire, a été soumise à enquête.

La France a formulé plusieurs commentaires d'optimisation car le texte d'excellente qualité rédactionnelle sera certainement d'un grand support pour proposer des stratégies aux autorités. La dernière réunion a eu lieu à Londres en octobre 2016. (Votre serviteur est membre du WG 15)

### 2° (NFEN) ISO 15883-6:2011 Laveurs désinfecteurs.

#### Partie 5 : Essais de souillures et méthodes pour démontrer l'efficacité du nettoyage.

La France très engagée dans la normalisation des Laveurs désinfecteurs a émis des commentaires techniques et a participé à la dernière réunion à Arlington (USA) fin mai.

#### Partie 6 : Exigences et essais pour les Laveurs désinfecteurs utilisant une désinfection thermique.

La France ne contribue pas sur ce thème spécifique.

### 3° ISO 17665-1 (2006).

#### Partie 1 : Exigences pour le développement, la validation et le contrôle de routine d'un procédé de stérilisation des dispositifs médicaux.

La révision tant attendue de cette norme a été approuvée avec pour objectif, entre autre, de fusionner les parties 1 et 2. En effet si la norme est accessible et compréhensible, il devient inutile d'en faire un guide d'application. L'animateur du WG3 a accepté sa mission et un draft de départ devrait sortir au 1<sup>er</sup> trimestre 2017. Travaux étendus sur 2 à 3 ans de 2017 à 2019.

### 4° ISO 17665-2 Stérilisation des produits de santé – Chaleur humide.

#### Partie 2 : Directives relatives à l'application de l'ISO 17665-1.

Celle-ci sera fusionnée avec la partie 1 pour ne former qu'un seul et unique standard.... Espérons limpide cette fois.

### 4° ISO/TS 17665-3 : 2013 Stérilisation des produits de santé - Chaleur humide.

#### Partie 3 : Directives concernant la désignation d'un dispositif médical pour une famille de produits et catégorie de traitement pour la stérilisation à la vapeur.

La norme très utile comme guide pour l'industrie ayant besoin de

....→

justifier les familles de produits ou bracketing est maintenue dans la collection française mais il n'a pas été jugé pertinent de relancer une révision malgré ses imperfections.

### **5° (NF) EN 556-1 : 2011 Stérilisation des dispositifs médicaux – Exigences relatives aux dispositifs médicaux en vue d'obtenir l'étiquetage STERILE.**

**Partie 1: Exigences relatives aux dispositifs médicaux stérilisés au stade terminal.**

Confirmée sans révision.

### **6° Proposition de spécification technique harmonisée sur les exigences générales des stérilisateur prXP CEN ISO/TS "Sterilization of health care products – Common requirements for sterilizers for terminal sterilization of medical devices in health care facilities".**

Comme évoqué dans le STERIdico "PISE" de la précédente Vague, ce document pour tous les stérilisateur, propose une norme cadre évitant de reprendre pour chaque norme dédiée tout ce qui est commun à toutes ces machines. Mais la délégation allemande soutenue par le DIN (Deutsches Institut für Normung), fait tout son possible pour empêcher sa progression. Une concurrence de textes à l'international pourrait réduire l'hégémonie germanique en la matière qui défend une haute qualité et craint un agrément international mou, low cost, et nivelé par le bas sous prétexte d'obtention d'un accord du plus grand nombre. Lutte d'influence des blocs ISO et DIN au sein du CEN (Centre Européen de Normalisation). Les chambres flexibles et la Stérilisation en place ont été exclues du domaine d'application. Aucune date n'est retenue pour la prochaine réunion mais une norme harmonisée verra le jour d'ici ... quelques temps. (Votre serviteur est membre de la Task Force dédiée).

### **7° PR NF EN XXX Sterilizers for medical purposes – Low temperature vaporized hydrogen peroxide sterilizers – Requirements and testing.**

Ce projet de norme européenne type machine dont le dernier meeting s'est tenu fin juin et le prochain fin septembre progresse très vite et devrait pour la première fois, encadrer les stérilisateur au peroxyde d'hydrogène vaporisé ( $VH_2O_2$ ). Pour information, la logique de l'EN 285 concernant l'assimilation de la surveillance au pilotage avec enregistrement séparé a été intégrée mais loin d'être approuvée. En pleine discussion donc. (Votre serviteur membre du WG 6).

*NB : ces stérilisateur de faibles dimensions, très prisés pour la stérilisation basse température de dispositifs médicaux en milieu hospitalier, sont quasi inexistant dans l'industrie. Les utilisateurs de ce procédé en isolateur ou sas de bio-décontamination y trouveront des exigences, recommandations ou suggestions tout à fait transposables.*

### **8° Travaux français sur une proposition de projet international d'exigences pour le développement, la validation et la vérification de routine d'un procédé de stérilisation au peroxyde d'hydrogène des dispositifs médicaux.**

Cette proposition de projet transmis aux instances européennes et internationales attend un vote pour savoir s'il deviendra réellement une norme internationale. Soutenue par les utilisateurs trop dépendants des industriels mais trop absents pour raison économique des instances de décision, elle devrait voir le jour car les équipements sont en cours de normalisation (cf ci-dessus) ; mais aussi la validation

du procédé et les indicateurs biologiques ont été proposés dans un texte informel. Il y a donc une véritable volonté d'encadrer ce procédé. (Votre serviteur membre du GE 02).

*NB : 2 grands leaders industriels dans le monde du  $VH_2O_2$  ne voient pas d'un grand intérêt que la communauté internationale examine de plus près ces normalisations d'équipements et de procédures de validation, actuellement assurées par eux-mêmes et sans communes mesures avec les plus légères de l'industrie...*

### **9° Pr(NF)EN 868-2 et 868-3 : Matériaux et systèmes d'emballages pour les Dispositifs Médicaux Stérilisés au stade terminal.**

**Partie 2 : Enveloppe de stérilisation - Exigences et méthodes d'essai.**

**Partie 3 : Papier utilisé dans la fabrication des sacs en papier (spécifiés dans l'EN 864-4) et dans la fabrication des sachets et gaines (EN 868-5).**

La France s'est prononcée favorablement pour l'examen des nouvelles révisions avec des commentaires techniques.

### **10° NF EN 285 Stérilisation – (2016) – Stérilisateur à la vapeur d'eau – Grands stérilisateur.**

La norme est enfin disponible depuis le 16 février 2016 et devient donc applicable. (Votre serviteur est membre du WG 3).

*NB : une norme est toujours d'application volontaire et jamais opposable stricto sensu même si son contenu le devient in fine par voie indirecte lorsqu'il est repris dans un arrêté ministériel, lois ou directives européennes. Si vous êtes donc éligibles aux exigences de l'EN 285 (marquage CE et mises sur le marché de Dispositifs Médicaux stérilisés par la vapeur saturée), il vous faudra satisfaire à la logique européenne P.I.S. +E pour vos stérilisateur (cf La Vague - STERIdico PISE).*

### **11° PR (NF EN) ISO 11139 Stérilisation des produits de santé – Vocabulaire.**

La bible référente en termes de vocabulaire, définition, terminologie. Travaux terminés après l'enquête publique, le traitement des derniers commentaires lors de la dernière réunion à Arlington en septembre. Après quoi elle sera officiellement applicable une fois le vote d'approbation émis et prévu en 2017. (Votre serviteur est membre des groupes de travaux ISO et CEN fusionnés WG 1 et WG5).

### **12° PR (NF EN) ISO 11737-1 Stérilisation des dispositifs médicaux – Méthodes microbiologiques.**

**Partie 1: Détermination d'une population de microorganismes sur des produits.**

Norme utile, approuvée mais il semble qu'il n'y ait pas de participation française aux travaux.

### **13° NWIP ISO/TS 21387 : "Guidance on the requirements for the validation and routine processing of ethylene oxide sterilization processes using parametric release".**

La France (commission Afnor) encouragée par les pouvoirs publics suite aux accidents en Allemagne, plaintes et difficultés d'interprétation des normes ETO, a voté favorablement pour soutenir un nouveau projet de travail. L'objectif est notamment de revoir les limites résiduelles en fin de cycle qui sont acceptables à ce jour pour l'adulte mais pas pour les bébés, ce qui pose problème pour les tétines et autres matériels pédiatriques.

ACTUALITÉS

# 1 jour, 1 labo

## Stérilisation / Analytique



23 mars 2017

Clermont-Ferrand // France

### Stérilisation

- 5 conférences
- Retours d'expériences
- Visite du laboratoire ICARE

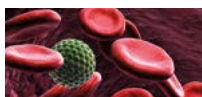
21 septembre 2017

Tours // France

### Analytique

- 5 conférences
- Retours d'expériences
- Visite du laboratoire CEBIPHAR

*Une journée d'échanges permettant d'associer l'actualité réglementaire, l'expertise scientifique et le retour d'expériences d'industriels aux réalités opérationnelles d'un site de recherche et de développement.*



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

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



**ENSURING A HEALTHY WORLD**

**YOUR Endotoxin Experts!**



ASSOCIATES OF  
**CAPE COD**  
INTERNATIONAL

*Specialists in Endotoxin and Glucan Detection*

[www.acciuk.co.uk](http://www.acciuk.co.uk)



## ACTUALITÉS

# Vos rendez-vous A3P en 2017

## Technologie Barrière

14 &amp; 15 MARS

Pau, FRANCE

Conférences, visites de sites,  
exposition

## Un Jour, Un Labo

"Stérilisation"

23 MARS

Clermont-Ferrand, FRANCE

Conférences, visite du labo ICARE

## Bioproduction

31 MAI &amp; 1 JUIN

Lyon, FRANCE

Conférences, ateliers, visites de sites,  
exposition

## Cosmétologie

JUIN

Tours, FRANCE

Conférences, exposition

## Congrès A3P Algérie

MAI

Alger, ALGERIE

Conférences, ateliers, exposition

## Forum A3P Algérie

19 OCTOBRE

Constantine, ALGERIE

Conférences, exposition

## eCompliance

20 JUIN

Lyon, FRANCE

Conférences, table ronde

## CDMO

4 &amp; 5 JUILLET

Lyon, FRANCE

Conférences, ateliers, exposition

## Forums A3P Belgique

15 JUIN &amp; OCTOBRE

BELGIQUE

Conférences, visite de site,  
exposition

## Congrès A3P Maroc

6 &amp; 7 AVRIL

Marrakech, MAROC

Conférences, ateliers, exposition

## Un Jour, Un Labo

"Analytique"

21 SEPTEMBRE

Tours, FRANCE

Conférences, visite du labo CEBIPHAR

## Lyophilisation

2 &amp; 3 OCTOBRE

Lyon, FRANCE

Conférences, table ronde, ateliers,  
exposition

## Endotoxine

4 OCTOBRE

Lyon, FRANCE

Conférences, exposition

## Congrès international A3P

"Stérilisation, Usage unique,  
Règlementaire"

14, 15 &amp; 16 NOVEMBRE

Biarritz, FRANCE

Conférences, ateliers, exposition

## Forum A3P Suisse

ICH Q 3D

4 MAI &amp; 26 SEPTEMBRE

Berne, SUISSE

Conférences, visite de site CSL Behring

## Forum A3P Suisse

Stérilisation

26 SEPTEMBRE

SUISSE

Conférences, visite de site

Programmes et inscription  
sur [www.a3p.org](http://www.a3p.org)



LA "Mission" du salarié  
© France A3P

# Analytical Quality by Design: the required integration for Quality by Design.

By Isabelle MOINEAU - AKTEHOM  
isabelle.moineau@aktehom.com

**W**hat performance requirements are needed for analytical procedures to ensure an alignment with the enhanced approach of Quality by Design for product/process?



An analytical procedure should be followed during the life cycle of the product to continually assure that it remains fit for its intended purpose.

Traditional approach followed today by pharmaceutical industry is based on ICH Guideline Q2<sup>(1)</sup> considering only the characteristics to be demonstrated during validation <sup>(1)</sup> and/or transfer exercises <sup>(2, 3)</sup>.

An innovative model of life cycle management more structured and fully embraces the concepts of QbD based on process development as described in ICH guidelines Q8 <sup>(4)</sup> and Q11<sup>(5)</sup>.

A systematic approach to development that begins with predefined objectives and emphasizes product and process understanding and process control, based on sound science and quality risk management.

**These QbD concepts could also be adaptable to analytical methods if the analytical procedure is considered as a measuring process and the output of this process as a reportable result.**

**As process validation, lifecycle management of analytical procedures is proposed in three stages\*: Analytical procedure Design, Qualification and continued Verification <sup>(6)</sup>.**

*\*corresponding to European terminology: Evaluation, Verification and On-going verification*

Adoption of the QbD principles in analytical measurements would introduce a new concept “the Analytical Target Profile (ATP)” as the concept of Quality Target Product Profile (QTPP) described in ICH Guideline Q8<sup>[4]</sup>. An ATP is established for each Critical Quality Attribute (CQA) of the drug substance/product integrated in the control strategy.

The ATP describes the method performance characteristics and the associated performance criteria needed to ensure produced data is suitable for its intended purpose<sup>[7]</sup>.

As the product CQAs, the precision and accuracy of analytical methods described in ICH Q2<sup>[11]</sup> are characteristics to be considered holistically to represent the Target Measurement Uncertainty (TMU) associated with the reportable result generated by the procedure<sup>[7,8]</sup>.

Then criteria are established based on the final purpose of an analytical procedure, which is generating results upon which decisions about a batch are made, to fit with the initial target.

The ATP is independent of a specific analytical procedure and then any analytical procedure conforming to the ATP would be acceptable.

The ATP is considered as the focal point in the analytical lifecycle model.

The ATP would drive the design and development of an efficient method adapted to the intended use.

**After technique selection, a science - and risk-based methodology, is used to develop the method and identify the most optimum operating conditions.**

As the concept of product Critical Quality Attribute (CQA) described in ICH Guideline Q8<sup>[4]</sup>, application of the QbD approach in analytical method development would introduce the new concept of the “Critical Quality Attribute” (CQA) of the reportable result<sup>[9]</sup>.

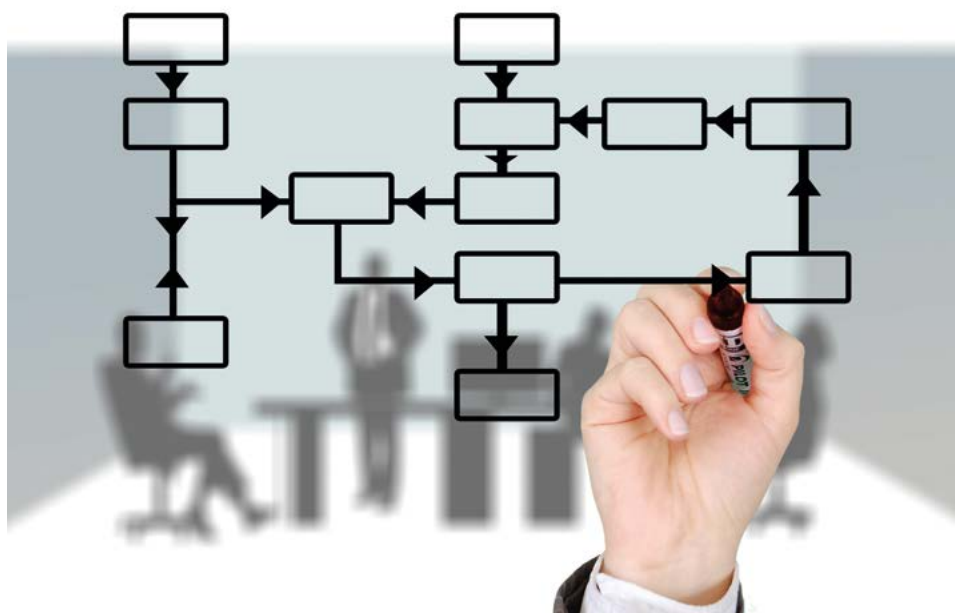
A CQA of the reportable result is defined as an element of method performance that must measure to assess whether a method is capable of producing fit for purpose data. A CQA of the reportable result is contributing to the TMU through accuracy and precision.

Analytical procedure variables that could impact the analytical CQA must be identified. The risk analysis strategy allows identifying these CQA and the associated critical analytical procedure variables and understanding their relationship.

Quality Risk Management concept and tools (Process mapping, Ishikawa diagrams, Mindmaps...), described in ICH Guideline Q9<sup>[10]</sup> could be applied to analytical procedures.

Once the potential critical analytical procedure variables are defined, then studies by Design of Experiment are performed to determine the

→



MODR (Method Operable Design Region), in parallel to the Process Design Space described in ICH Guideline Q8<sup>[4]</sup>.

The critical analytical procedure variables must be controlled using a well-defined Analytical Control Strategy (ACS) to ensure CQAs of the reportable result are met<sup>[9]</sup>.

For that purpose, in addition to the system suitability, the ACS will include planned controls related to reagents, standards, sample preparation, facility and equipment operating conditions, product specifications and frequency of monitoring.

**These controls associated to the target and acceptance criteria of variables must be specified in the analytical procedure.**

The stages of qualification and continued verification of the analytical method are performed to confirm the analytical procedure is delivering reproducible data that consistently meet the performance criteria defined in the ATP throughout the method lifecycle.

Qualification stage is comparable to traditional validation exercises as described in ICH Q2<sup>[11]</sup>, including also other transfer activities and implementation of compendial procedures. Continued verification is performed using routine monitoring and implementation of changes may be required to improve the operational performance or the Analytical Control Strategy.

**From an industry perspective**, taking advantage of learnings from QbD<sup>[4]</sup>, there are no particular barriers to a successful implementation of an analytical QbD approach. However, the development of analytical methodology aligned with the ATP concept will require an enhanced knowledge and understanding of the techniques and their linkage to analytical CQAs.

**From a regulatory perspective**, FDA and EMA agreed on the concepts of ATP and MODR<sup>[11]</sup>. However the flexibility in submissions and the level of details in regulatory filling will need to be agreed and adopted between regulatory agencies.

Health's authorities (FDA and EMA) and pharmaceutical industries are engaged in productive dialogue regarding QbD approaches applied to analytical methodology. The principles of AQbD were initially introduced in 2010 in a position paper written jointly by experts from PhRMA and EFPIA<sup>[12]</sup>. In 2013, a Stimuli Article from USP<sup>[6]</sup> and a presentation from FDA<sup>[11]</sup> have completed this communication.

A new USP general chapter, <1220>, "The Analytical Procedure Lifecycle" is planned for beginning 2017.

Two new USP stimuli articles have been published in September 2016: "Analytical Target Profile (ATP): Structure and Application throughout the Analytical Lifecycle"<sup>[7]</sup> and "Analytical Control Strategy"<sup>[9]</sup>.



Analytics play a key role in the implementation of QbD in pharmaceutical industry<sup>(11)</sup>. ATP should be considered as a link to the requirement of product and process through CQA of product and CQA of the reportable result. An associated approach of process controls and their analytical controls will ensure an overall and enhanced control strategy through the product lifecycle (Figure 1).

**After successful implementation of product/process QbD, the application of analytical QbD appears as essential methodology. However, it is a real challenge for the pharmaceutical industries, the regulatory agency and for the patient.**

## References

1. ICH Q2 (R1): Validation of analytical procedures: Text and methodology
2. USP <1224>: Transfer of analytical procedures
3. ISPE, Good Practice Guide: Technology Transfer. Tampa, FL: ISPE, 2003
4. ICH Q8 (R2): Pharmaceutical development
5. ICH Q11: Pharmaceutical development and manufacture of Drug Substances (Chemical Entities and Biotechnological/Biological entities)
6. USP-Lifecycle management of analytical procedures: method development, procedure performance qualification, and procedure performance verification – Pharmacoepial Forum 39 (5), 2013
7. USP - Analytical target profile: Structure and Application throughout the analytical lifecycle - Pharmacoepial Forum 42 (5), 2016
8. Bettencourt da Silva R, Williams A, eds. Eurachem/CITAC Guide: Setting and Using Target Uncertainty in Chemical Measurement. First edition. Leoben, Austria: Eurachem, 2015.
9. USP - Analytical Control Strategy - Pharmacoepial Forum 42 (5), 2016
10. ICH Q9: Quality Risk Management
11. FDA – Considerations for Analytical Methods - FDA Perspective – IFPAC, 2013.
12. Schweitzer M. et al. – Implications and opportunities of applying QbD principles to analytical measurements – Pharm. Technol. 2010; 34: 52-59.



The poster features a yellow background with a diamond-shaped grid pattern. It includes several circular inset images showing conference attendees, a speaker at a podium, and a building. The ISPE logo is prominently displayed in the center.

**ISPE**<sup>®</sup>

**ISPE 2017**  
Europe Annual Conference

3 – 5 April 2017 Conference  
6 April 2017 Plant Tours

Barcelona, Spain

[www.ISPE.org/2017-Europe-Annual-Conference](http://www.ISPE.org/2017-Europe-Annual-Conference)

**SAVE THE DATE**

# Drug Delivery & Packaging Pharmapack

INNOVATION • NETWORKING • EDUCATION



EXPOSITION & CONFÉRENCE 1 & 2 FÉVRIER 2017 PARIS EXPO, PORTE DE VERSAILLES, HALL 4

## L'événement dédié au packaging pharma & drug delivery



### INNOVATION

**NEW:** Pharmapack Startup Hub  
Pharmapack Awards  
Innovation Gallery  
Innovation Tours



### NETWORKING

International Meetings  
Programme  
Exhibitor & Visitor Cocktail Party  
Networking Areas



### EDUCATION

Conference  
Learning Lab  
Symposium  
Workshops



# ACCÈS GRATUIT

## INSCRIVEZ-VOUS MAINTENANT !

Suivez le lien :  
[bit.ly/2cWWumq](http://bit.ly/2cWWumq)



#PharmapackEU

ACTUALITES, LIVRES BLANCS &  
PROGRAMME DISPONIBLES SUR  
[WWW.PHARMAPACKEUROPE.COM/FR](http://WWW.PHARMAPACKEUROPE.COM/FR)



# Conception d'un isolateur de production. Du besoin utilisateur à la réalisation.

Par Lionel QUINTON - ASPEN  
lquinton@fr.aspenpharma.com

Pour toute installation de ligne de production stérile, la nécessité d'y associer les moyens appropriés de protection du produit et de l'environnement est une vérité absolue. Lorsque ce choix porte sur la technologie isolateur, une attention toute particulière doit être apportée à sa conception. Celle-ci doit être basée sur une parfaite adéquation entre le besoin de l'utilisateur et l'état de l'art existant pour cette technologie de pointe, et aboutissant à une solution optimisée pour la production future.

L'installation d'une nouvelle ligne de production d'injectables sur le site d'Aspen à Notre-Dame-de-Bondeville (76) en est un exemple. Le site, localisé en Normandie, près de Rouen, est spécialisé dans la production de seringues pré-remplies depuis de nombreuses années et produit près de 180 millions de seringues chaque année à destination de plus de 130 marchés internationaux dont les U.S.A.

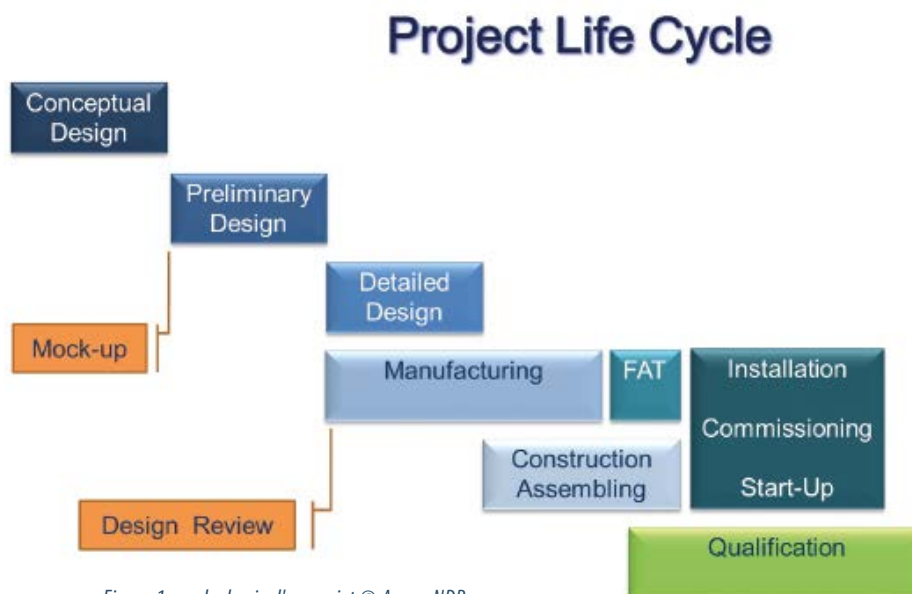


Figure 1 : cycle de vie d'un projet © Aspen NDB

## Éléments clés de la décision de parvenir à une solution optimale pour la production future

Bien sûr, la mise en service d'une nouvelle ligne est le résultat d'un processus de projet régi par une succession d'étapes et de tâches spécifiques, qui doit être strictement respectée. Depuis l'idée initiale jusqu'à l'installation et la mise en service, les différentes étapes du projet sont utilisées pour affiner une demande de plus en plus précise. Les différentes contributions permettront d'obtenir, au terme du processus, un équipement correspondant aussi parfaitement que possible à une solution optimisée.

## Construire le cahier des charges

Que voulons-nous exactement ? L'existence d'une ligne de production précédente, relativement récente et destinée à un usage similaire à la future ligne, installée sur le site d'Aspen, facilite la construction du cahier des charges. La collection d'événements passés, les incidents survenus, les améliorations apportées, mais aussi les évolutions réglementaires, vont enrichir ce cahier des charges jusqu'à un niveau très détaillé. →

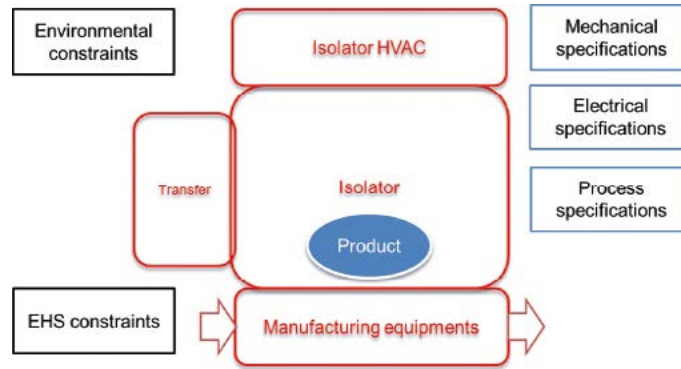


Figure 2 : prise en compte des contraintes © Aspen NDB

Dans le cas spécifique de la conception d'un isolateur, plusieurs aspects fondamentaux doivent être pris en compte dans l'écriture du cahier des charges.

En plus des caractéristiques internes et des normes réglementaires, il faut également tenir compte du produit et/ou des caractéristiques du procédé, ainsi que des équipements qui seront connectés à l'isolateur. C'est sur ces axes que l'effort doit être concentré. Bien entendu, les contraintes ergonomiques et de sécurité ne doivent pas être oubliées.

### Recueil des besoins spécifiques des utilisateurs

Dans le projet qui nous occupe, afin d'affiner notre cahier des charges, il a été offert au personnel ayant travaillé sur la précédente ligne, des affiches montrant leurs contraintes quotidiennes et les développements futurs attendus. L'objectif était de recueillir auprès de ces utilisateurs finaux, une évaluation complète intégrant les aspects d'ergonomie, qualité, sécurité et performance, avec un accent particulier sur ce qui pourrait être évité ou amélioré.

Les points positifs ou d'amélioration, clairement indiqués par le personnel, ont été intégrés dans le cahier des charges de consultation soumis aux différents fournisseurs.

### Le choix du constructeur : partenariat

L'évaluation des réponses des différents fournisseurs devait, en conséquence, être fondée sur une approche technologique claire, répondant à l'expression de ces besoins utilisateur, et combinant autant que possible les innovations technologiques susceptibles d'être offertes en réponse, ou proposant une alternative évolutive.

Bien sûr, la proposition technique est capitale, ainsi que l'offre commerciale. Cependant, la capacité du fabricant à offrir un service après-vente de qualité, à proposer des améliorations et à être un véritable partenaire doit également être prise en compte. La clé d'un projet réussi et abouti réside dans le partenariat qui doit s'établir entre le constructeur et l'utilisateur.

### Construire un modèle unique pour toutes les étapes de suivi de conception

Pour affiner et suivre le projet, un document unique de suivi sous tableur est élaboré reprenant tous les points du cahier des charges ; il est utilisé comme un document d'enregistrement et de vérification de l'adéquation entre le modèle proposé par le fournisseur et les besoins initiaux déterminés, aux différentes étapes de revue de conception :

- Cahier des charges, expression des besoins des utilisateurs
- Revue de conception
- Qualification de conception
- Etablissement d'une matrice de traçabilité pour les tests de qualification QI/QO.

### Conception / État de l'art

Dans le cas spécifique de la conception d'un isolateur, plusieurs éléments critiques doivent obligatoirement être revus :

- Le système de ventilation et de traitement d'air
- Le système de décontamination par VPHP
- Les équipements de transfert
- Les équipements de manipulation

Cependant, dans le cas de notre projet, des besoins très particuliers et inhabituels ont été exprimés auprès du constructeur, tels que des caméras dans l'isolateur, un port d'évacuation de déchets intégré dans le plan de travail et des scanners laser en remplacement des classiques barrières immatérielles.

Autant de sujets pour lesquels le constructeur de l'isolateur doit apporter des réponses et propositions claires et innovantes.

Dans ce projet de la nouvelle ligne de répartition sous isolateur, et pour reprendre les 4 axes primordiaux cités ci-dessus, voici quelques exemples d'éléments de réponse apportés par le constructeur :

- un nouveau concept de ventilation associé à un système VPHP optimisé
- un sas de transfert rapide
- une conception ergonomique de port de gants

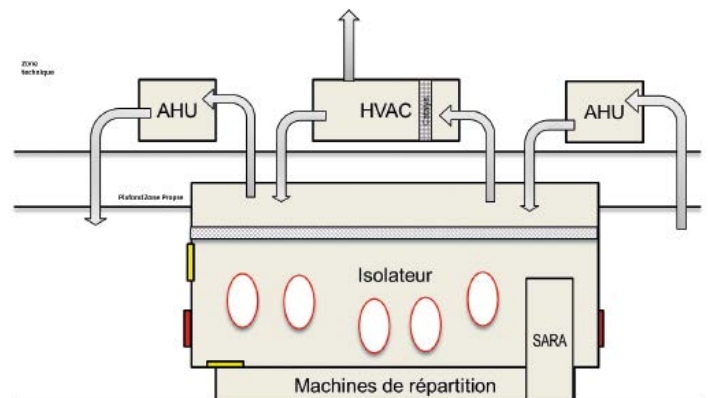


Figure 3 : représentation conceptuelle d'une ventilation optimisée © Aspen NDB





Figure 4 : SARA Skan AG © Aspen NDB

Le nouveau concept de ventilation comporte :

- l'intégration d'un plénum de distribution d'air mieux répartie permettant l'optimisation du cycle de VPHP,
- un système de traitement d'air global en 3 parties séparées ; en outre, l'air traité par le système de ventilation de l'isolateur est prélevé et restitué dans la pièce environnante, permettant des économies substantielles sur le traitement d'air de celle-ci,
- l'intégration d'une unité de catalyseur permettant d'obtenir un temps de cycle VPHP court sans avoir à gérer une extraction d'air ou une prise d'air neuf pour un effet de dilution supplémentaire.

La mise en œuvre d'un sas de transfert par bio-décontamination a nécessité quelques adaptations techniques en vue d'une complète intégration et visant principalement l'accessibilité à la zone technique

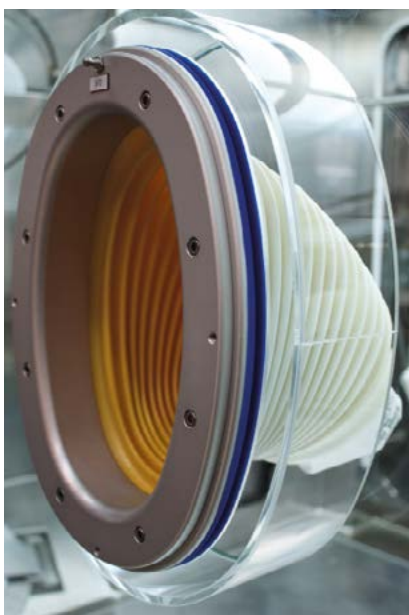


Figure 5 : port de gants Skan AG © Aspen NDB

des équipements de répartition pour de meilleures conditions d'interventions en maintenance.

L'amélioration apportée par des ports de gants transparents apporte un meilleur accès visuel, capital pour le contrôle du processus et toutes les manipulations dans la chambre de l'isolateur. C'est, en tous cas, un exemple type de sujet usuellement qualifié de mineur, mais qui apporte un vrai « plus » pour l'opérateur avec des manipulations plus aisées et donc plus sûres pour l'environnement et le produit.

### Mock-up : avec l'utilisateur final

Comment veiller à ce que tous les éléments requis ou proposés soient compatibles avec l'espace de travail ? Est-ce que les solutions proposées sont robustes ? La réalisation d'un exercice de simulation à taille réelle est absolument essentielle.

À cette étape, nous avons déjà une bonne connaissance de toutes les machines et équipements connexes disposés dans l'espace de travail, leurs emplacements, leurs caractéristiques techniques, les procédés de fabrication et de contrôle devant être effectués dans l'enceinte de l'isolateur, ce qui entre et ce qui sort de l'isolateur.

Le prototype de simulation à l'échelle 1/1 est fabriqué en bois ou en carton à partir du plan réel côté de l'équipement, et intègre des modèles en bois des machines situées à l'intérieur et occupant le volume de l'enceinte.

L'avantage d'un modèle en carton et à l'échelle est de permettre des corrections rapides et précises. L'intégration dans le plan de travail du port d'enlèvement des déchets, dont nous avons parlé plus tôt, a été vérifiée et confirmée après la coupe d'un coin de l'isolateur en quelques minutes. Les éléments de transfert (RTP), les éléments de manipulation (ports de gants, barres suspendues), et l'instrumentation sont positionnés à leurs emplacements finaux.

Mais la véritable valeur ajoutée de la maquette est de laisser les véritables futurs utilisateurs de la ligne faire les manipulations et ainsi de définir/visualiser les opérations telles qu'elles devraient être afin de minimiser les risques de contamination de l'environnement ou du produit en y associant un bénéfice ergonomique certain.

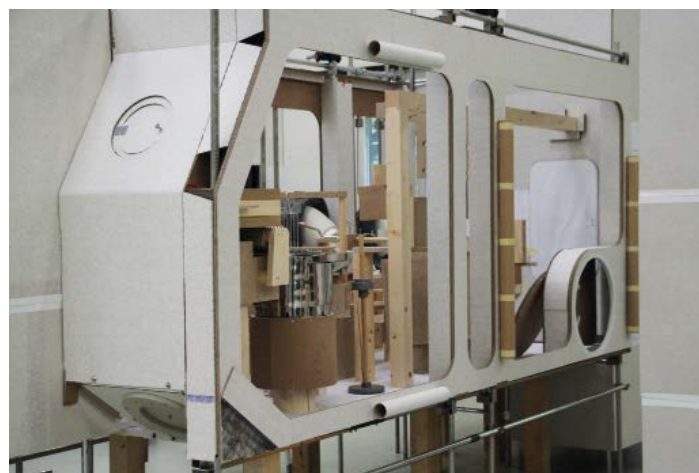


Figure 6 : maquette en carton Skan AG © Aspen NDB

## Design Review : "Go" pour fabrication

Nous voici arrivés à la revue de conception, préambule à la qualification de conception. À ce stade, tous les éléments ont été finalisés :

- Dessins, P&ID et plans, modèles 3D
- Spécifications fonctionnelles et mécaniques
- Interfaces avec d'autres installations
- Éléments déterminés lors du mock-up

À ce stade, les détails sont intégrés et il est possible de vérifier l'adéquation de notre besoin avec la solution finale proposée. Tous les éléments doivent être décrits avec précision et comparés aux besoins initiaux des utilisateurs. Les plans et schémas détaillés, ainsi que le P&ID sont ensuite partagés et permettent un niveau de compréhension du processus suffisamment consistant pour commencer à travailler sur la mise en service et les protocoles de qualification.

Au final, la revue de conception constitue l'étape clé permettant d'autoriser formellement le début de la fabrication de l'isolateur. →

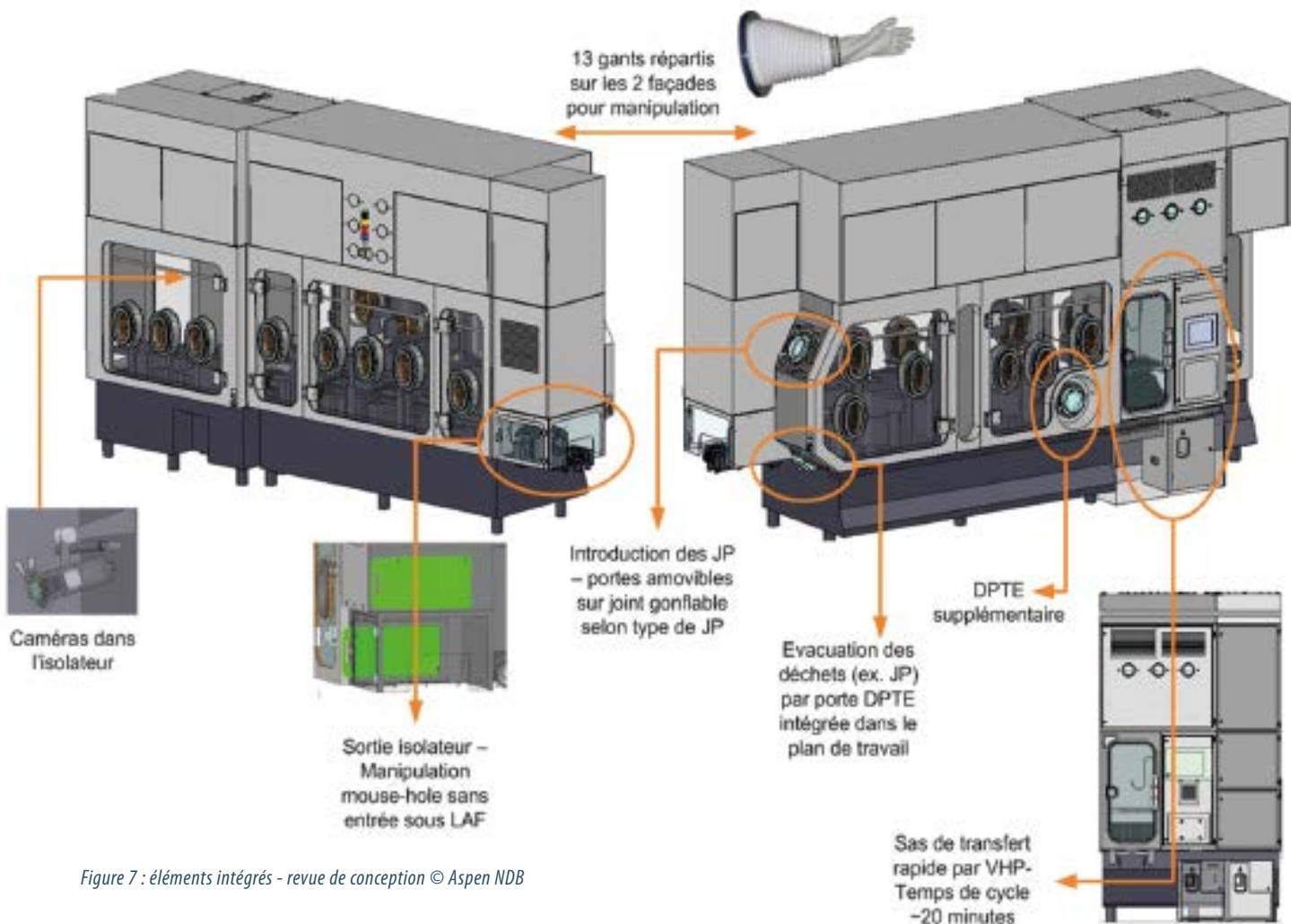


Figure 7 : éléments intégrés - revue de conception © Aspen NDB

## Fabrication & Assemblage : surveillance

À partir de ce stade, nous entrons dans la phase de fabrication. Cependant, tous les points d'amélioration ne sont pas figés, et il en sera de même jusqu'à la fin complète du projet.

Des visites de contrôle doivent être réalisées, non seulement pour vérifier l'état d'avancement du projet, mais sa qualité, et procéder aux ajustements nécessaires.

Une attention particulière doit être portée sur les détails et les finitions. Les visites de contrôle sont également utilisées pour avoir l'assurance que le matériel sera préalablement testé par le constructeur avant la première étape de mise en service que constitue la FAT.

## Intégration des besoins spécifiques : Exemples d'applications

### Scanner laser

Les scanners laser offrent une sécurité importante et assurée pour les utilisateurs. Ils permettent de libérer un espace de travail suffisant pour une manipulation plus facile. Et comme chacun sait, cela signifie également moins de risques pour l'environnement et le produit.

Dans notre cas, deux types de scanners ont été utilisés ; le premier à balayage vertical, assure la sécurité de l'accès à la chambre de l'isolateur par coupure des mouvements mécaniques lors des phases de production. Le second à balayage horizontal, permet de libérer l'espace pour les extenseurs de gants lors des phases de bio-décontamination.



Figure 8 : laser scanners © Aspen NDB



Figure 9 : évacuation des déchets © Aspen NDB

### Port d'enlèvement des déchets

Le port d'évacuation des déchets (RTP) est entièrement intégré dans le plan de travail.

Une goulotte d'évacuation mobile, reliant le bol de bouchons à ce port RTP a été ajoutée afin de permettre une vidange aisée et un vide de ligne facilité, et surtout sans manipulation directe de l'opérateur.

### Caméras

Les caméras sont utilisées pour vérifier les intrusions dans la chambre de l'isolateur principalement pour les media-fills. Les données (images) sont enregistrées et stockées numériquement. Ces caméras peuvent également être utilisées dans une routine de diagnostic facilitée.

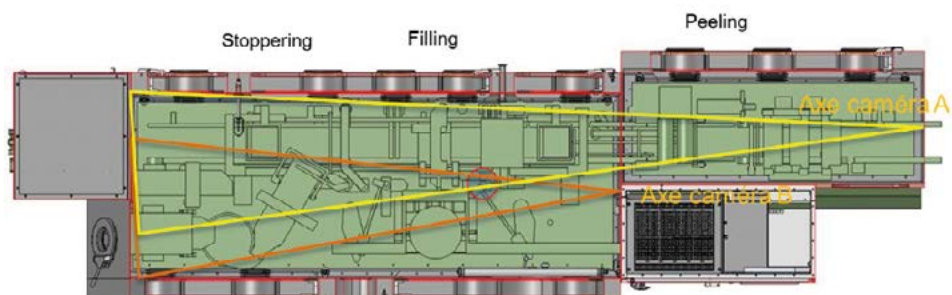


Figure 10 : implantation de caméras © Aspen NDB

→

## Conclusion

**Concevoir étroitement un équipement en partenariat avec le fabricant tout au long du processus du projet est la règle clé pour une réalisation en ligne avec les besoins des utilisateurs et leurs optimisations.**

L'important dans la conception d'un isolateur de production est de ne pas perdre de vue son objectif principal : protéger le produit et son environnement de réalisation. Tout le travail accompli doit être axé sur des améliorations permettant une utilisation simple et aisée par les manipulateurs et des interventions facilitées et maîtrisées. Aucun besoin exprimé ne doit être d'emblée éliminé.

Chaque sujet doit être réfléchi en partenariat avec le constructeur afin d'y apporter une solution ou une alternative satisfaisante.

Aujourd'hui, notre ligne de répartition de seringues est opérationnelle et en pleine activité. Elle contribue pleinement à répondre aux besoins actuels des marchés et permet au site d'Aspen Notre-Dame-de-Bondeville d'offrir une capacité de production ouverte à de nouveaux marchés et des nouveaux clients au plus haut standard qualité.

Certains utilisateurs de cette nouvelle ligne, travaillant auparavant sur la précédente, ont participé à ce projet depuis la phase de mock-up. Beaucoup d'autres sont arrivés tout récemment. Mais tous reconnaissent les améliorations et peuvent exprimer leur entière satisfaction.

**Quelle meilleure preuve d'une conception réussie que la satisfaction et la reconnaissance de l'utilisateur final ?**

### Glossaire

P&ID : Process & Instrumentation Diagram

FAT : Factory Acceptance Test

RTP : Rapid Transfer Port

VPHP : Vapor-Phase Hydrogen Peroxide

QI/QO : Qualification à l'Installation/ Qualification Opérationnelle

# Biological Indicators for Hydrogen Peroxide



**MesaFrance**  
a Mesa Labs company

Tel: + 33 4 78 90 56 88

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

[MesaFrance@mesalabs.com](mailto:MesaFrance@mesalabs.com)



**Cahier  
Pratique**

# Essais de stérilité sous-isolateur

Qualification de performance et optimisation des plans de charge

*Par Nolwenn PINON - ACM Pharma*

La réalisation des essais de stérilité sous isolateur représente la méthode recommandée la plus fiable pour conduire ces essais en toute sécurité et limiter le risque de résultats faux positifs avec toutes les conséquences liées à cette situation. L'isolateur est donc l'outil à privilégier chaque fois que possible pour maîtriser la qualité des essais de stérilité.



**Différents matériels qui répondent aux exigences les plus strictes sont actuellement disponibles, cependant leur utilisation pour être optimale, requiert un certain nombre d'opérations de conduite et de maintenance indispensables, en particulier pour la qualification de performance d'un nouvel appareil.**

Lors de l'acquisition d'un nouvel isolateur, plusieurs étapes doivent être mises en œuvre avant de réaliser les essais de routine dans cet environnement de classe A.

Outre les étapes de Qualification de Conception, d'Installation et Opérationnelle, une des étapes les plus importantes de la Qualification de Performance est la détermination du plan de charge et le choix du positionnement des indicateurs biologiques de stérilité (IBS).

En effet, afin que l'agent stérilisant (peroxyde d'hydrogène, acide péracétique) décontamine l'extérieur des conditionnements de la charge, il est nécessaire d'établir un plan de charge optimisé et adapté à la manipulation de routine. Ce plan de charge doit faire partie intégrante du protocole de qualification, il sera documenté et justifié.

Lors de la requalification, si la charge est modifiée, il sera nécessaire de préciser les raisons du changement et d'évaluer l'impact.

Le laboratoire répertorie les consommables, le matériel et les échantillons qui vont composer la charge ainsi que leur nature (verre, PVC...). Une collaboration entre les différentes équipes du laboratoire est indispensable afin d'établir un plan de charge rationalisé ; un oubli ou une erreur d'emplacement d'un composant de la charge impactera le service qualification et l'obligera à réitérer les essais engendrant un retard sur la production et/ou la mise en œuvre des essais ainsi qu'un coût non négligeable.

Lorsque cette définition de charge est faite et approuvée, il faut réaliser un plan/schéma de l'isolateur de travail et du sas de transfert (si le laboratoire en possède un) afin d'identifier l'emplacement de chaque composant de la charge.

En fonction de l'utilisation et du cahier des charges du laboratoire, l'équipement peut se composer :

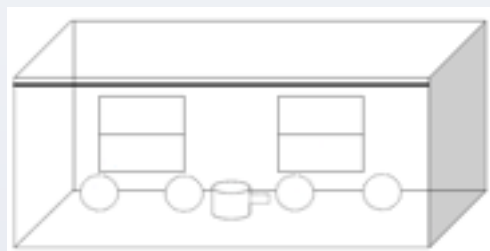
- Uniquement d'un isolateur de travail qui sera décontaminé avant chaque début de manipulation. Cette configuration facilite le chargement de l'équipement par l'opérateur et permet de limiter les contaminations croisées entre deux séries d'analyse puisque l'enceinte subit un nettoyage et cycle de décontamination entre chaque série. Avec la performance d'aération des nouveaux équipements et un développement

de cycle optimisé, un cycle de décontamination complet (aération comprise) peut durer 2h30.

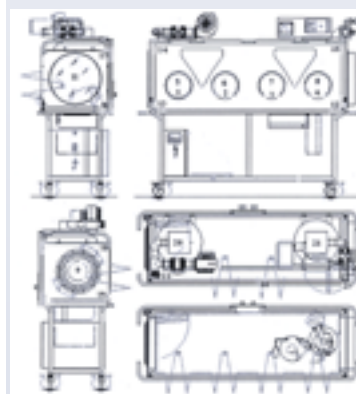
- D'un isolateur de travail associé à un ou deux sas de transfert. Soit le ou les sas permet(tent) indépendamment de charger et décharger les consommables ainsi que les échantillons avant et après la mise en œuvre des analyses. Soit un sas est attribué au chargement des consommables et des échantillons et un deuxième sas est attribué au déchargement des consommables et des échantillons. Une nouvelle fois, cela dépend de l'utilisation que souhaite faire le laboratoire de son isolateur. Le temps de décontamination d'un sas de transfert est souvent plus court que pour un isolateur de travail, ceci étant lié au volume à décontaminer.

Le plan de charge ainsi que les différents points évoqués dans le protocole de qualification s'appliquent aussi bien à l'isolateur de travail qu'au(x) sas de transfert.

Exemple de schématisation d'un isolateur de travail (isolateur rigide avec 4 gants)



Exemple de schématisation d'un isolateur de travail et d'un sas de transfert (isolateur souple 4 gants)



Lorsque le plan de charge est défini, une personne qualifiée et habilitée pour la réalisation de la qualification va placer dans l'isolateur et le ou les sas de transfert les éléments de la charge (matériel, consommables...).

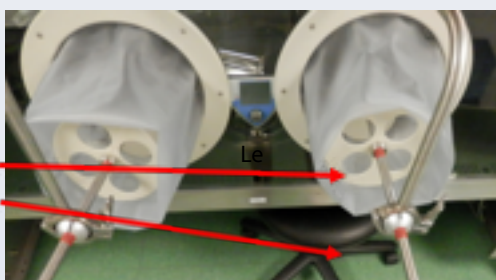
Plusieurs précautions sont à prendre en compte afin d'assurer une bonne diffusion de l'agent décontaminant :

- L'espacement entre les différents éléments de la charge est entre 0,5 et 1,5 cm,
- La répartition de la charge,
- L'utilisation de crochets et d'étagères avec un espace suffisant

permettant d'éviter un maximum de surface contact. L'agent stérilisant aussi efficace qu'il soit n'est pas capable de décontaminer deux surfaces en contact.

Une fois la charge installée, il faut placer les IBS. Pour cela, le protocole doit être composé d'une description précise de l'emplacement de chaque IBS ainsi que la justification de la position :

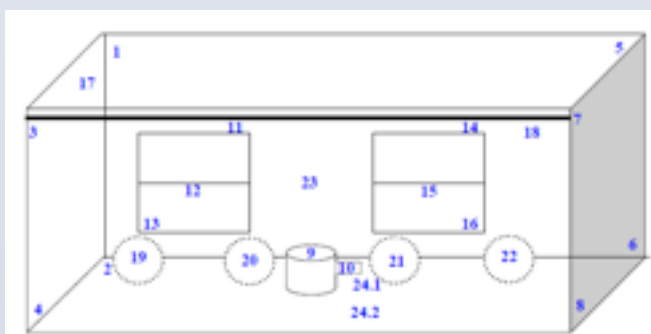
- **Position critique suite à la difficulté d'accès de l'agent stérilisant (intérieur d'une manchette...).**  
Le réglage des supports des manchettes sera ajusté au moment de la qualification et consigné dans un document pour impérativement informer les opérateurs. Le positionnement des supports et des gants doit être répétable, la décontamination de ces éléments est très critique car ils sont en contact direct avec le produit pour les ensemencements directs et interviennent dans des phases clés lors des filtrations. Les testeurs de gants et manchettes ont fait leur apparition il y a plusieurs années, dans le but de contrôler ce point critique.
- **Points critiques suite à l'étude aéroulque par un test de fumée. Test également documenté qui va permettre de mettre en évidence la présence de zone "morte", de points qui paraissent visuellement moins accessibles pour l'agent stérilisant.**
- **Points représentatifs de l'environnement de l'isolateur (les parois, les angles...).**



Marquage sur les supports des manchettes

Il s'agit d'identifier les points les plus difficiles à décontaminer. Le protocole de Qualification de Performance peut être composé d'une schématisation de l'emplacement des IBS et de photographies.

Exemple de schéma d'emplacement d'IBS dans un isolateur de travail et de photographies



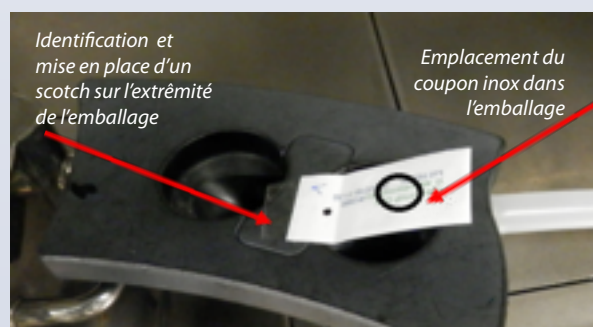
Il existe plusieurs types d'IBS : coupons inox, bandelettes, ampoules... Pour un isolateur, le choix se porte principalement sur les coupons inox car ils n'absorbent pas et ne favorisent pas la présence d' $H_2O_2$  résiduel. Compte tenu de leur épaisseur très faible, ils se réchauffent et se refroidissent rapidement en fonction des variations de température lors du cycle de décontamination. Les coupons peuvent être inoculés avec une suspension de spores de *Geobacillus stearothermophilus* généralement conseillée pour l' $H_2O_2$  et *Bacillus atrophaeus* pour le formol à une concentration de  $10^6$ .

Avant d'utiliser les IBS, le laboratoire doit s'assurer de leur conformité et il doit réaliser un dénombrement afin de vérifier la population présente et la comparer au certificat du fournisseur. Il est préférable de réaliser ce dénombrement en amont de la qualification. Les IBS peuvent être placés dans l'isolateur.

Quelques précautions sont à prendre lors de l'installation des IBS afin que l'agent stérilisant soit bien en contact avec les coupons inox contenant les germes.

En effet :

- Il ne faut pas coller de scotch directement sur le coupon,
- Il ne faut pas écrire sur le sachet contenant le coupon inox,
- Il ne faut pas ouvrir l'emballage de protection du coupon,
- Il est préférable de placer le coupon dans le sens du flux.



Les IBS doivent être placés dans l'isolateur au minimum 1 heure avant le début du cycle de décontamination afin que les coupons reprennent les conditions ambiantes du local. Lors du stockage des IBS, il est impératif de surveiller l'humidité relative et de s'assurer qu'elle est inférieure à 50%. L'humidité relative élevée augmente la résistance des coupons inox.

Après installation des IBS, le cycle de décontamination au peroxyde d'hydrogène peut être démarré.

A la fin du cycle, les IBS sont introduits dans un milieu nutritif et incubés à une température de 55-60°C pour le *Geobacillus stearothermophilus* et 30-35°C pour le *Bacillus atrophaeus*. Une lecture sera réalisée tous les jours pendant 7 jours. Un témoin négatif et un témoin positif seront réalisés pour chaque cycle de qualification. Le cycle est conforme si aucune croissance microbienne n'a été détectée et si les témoins sont conformes. Le cycle doit être répété 3 fois. En cas de croissance, une identification du germe sera réalisée afin de s'assurer qu'il ne s'agit pas d'une contamination du milieu nutritif.

Plusieurs désinfectants sont présents sur le marché, mais l'un des avantages du peroxyde d'hydrogène, s'il ne fallait en citer qu'un, est l'absence de résidus toxiques. En effet, il se décompose en eau et en oxygène, son action est basée sur son pouvoir oxydant.

**Pour conclure, pour assurer une bonne décontamination d'un isolateur de travail, le laboratoire doit maîtriser 3 points :**

- **La répartition de la charge**
- **L'hygrométrie (l'humidité relative)**
- **La température**

#### Références / Littératures :

1-IBS 117- Indicateur biologique APEX pour la biodécontamination 20/12/2012.

EU GMP - Volume 4 - Annex 1 - Manufacture of Sterile Medicinal Products.

3. <1208> Sterility testing – Validation of isolator systems.

7. ISO 13408-6 Aseptic processing of health care products — Part 6: Isolator systems.

10. PDA Technical Report No. 34 Design and Validation of Isolator Systems for the Manufacturing and Testing of Health Care Products



# Advanced vaporized H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> decontamination technology for pharmaceutical isolators. Reduction of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> decontamination cycle time using direct injection nozzles.

By Dr Stefan KLEINMANN & Matthias SCHEU - METALL+PLASTIC  
Stefan.Kleinmann@metall-plastic.de

For the purpose of protecting pharmaceuticals from contamination with microbes or nonviable particles filling and closing machinery are equipped with isolators or other barrier systems. It is not only the Sterility Assurance Level (SAL) which is focused upon but also the non-productive time for decontamination processes between batches which has to be taken into account.

This article describes and evaluates a new technology to reduce the cycle time of isolators.



Figure 1: direct injection nozzles installed as a bypass of the CG membranes © METALL+PLASTIC

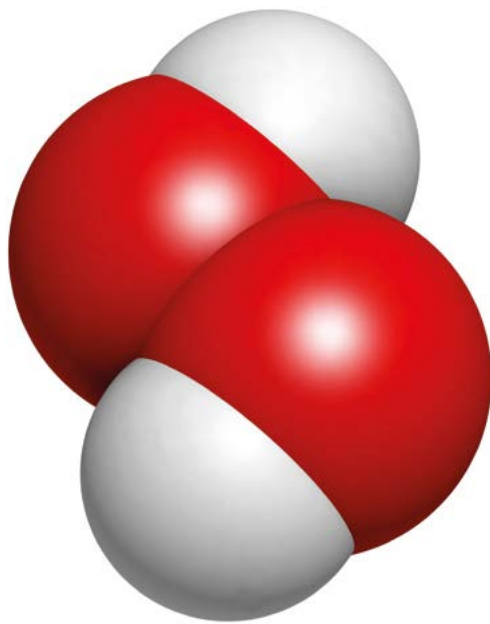
Different technologies are available and applied for protecting pharmaceuticals within aseptic processing. Aseptic filling lines use barrier systems in several ways.

Among those barrier systems isolators are characterized by their complete enclosing of the fill and finish unit, including areas like the Material Transfer Chamber (MTC) for introducing and removing items aseptically. Restricted access barrier systems (RABS) are divided into:

- **Passive RABS (rigid housing, temperature control, laminar flow by the surrounding cleanroom,)**
- **Active RABS (laminar flow by proprietary ventilation units, HEPA filters),**
- **Active cRABS (separation of cleanroom venting and recirculating venting with the closed RABS, humidity control).**

Restricted access barrier systems always have to be installed in a grade B cleanroom. Cleanrooms are divided into four grades: A, B, C, D. The grade D rooms have least amount of microbial contamination. The ISO 14644-1 norm divides cleanrooms into categories based on the amount of allowable particles per volume: ISO 1 to ISO 9, with ISO 1 being the purest. The air quality inside a RABS or isolator used for filling is designed to be grade A (ISO 5).

→



The air for RABS is usually supplied by the aggregates of the cleanroom. Since the physical separation between operators and interior of the isolators is significantly increased, isolators usually run under grade C (ISO 7) or D (ISO 8) cleanrooms.<sup>[1]</sup>

Nevertheless enclosing filling lines against environmental impact is not sufficient for producing aseptically. The contamination risk for finished products with microbes or nonviable particles has to be eliminated by implementing decontamination technology as a constitutive part of isolators.

Besides the conditioning systems for temperature and humidity an isolator therefore incorporates automated processing units for reproducible bio-decontamination (sterilization), mostly by using vaporized  $H_2O_2$ . Also, as previously mentioned, isolators require systems for the sterile transfer of products, primary packing materials and components into the machine housing.

### Decontamination with Hydrogen Peroxide (H2O2)

Antimicrobial effects of Hydrogen Peroxide have been known since many years. The use of liquid Hydrogen Peroxide for decontamination has been established over the last two decades to become a standard method in the food industry but almost unknown in the pharmaceutical industry. Cleanroom decontamination is one of the major fields for disinfectants in the pharmaceutical industry and it is mainly performed using spray-on peracetic acid and vaporized formaldehyde.

With the "invention" of isolator technology for pharmaceutical aseptic filling the decontamination capabilities of Hydrogen Peroxide were (re-)discovered.

The use of Hydrogen Peroxide vapor has some great advantages compared to liquid spray on. Vaporized  $H_2O_2$  can be distributed faster in a large volume and penetrates better than sprayed liquid. It also requires less aeration time, because less liquid has to be introduced into the volume.<sup>[2]</sup>

### Aspects of time and residual concentration

Today the minimization of the contamination risk by the use of isolator technology is undisputed<sup>[3]</sup>. And while the decontamination effect of isolator technology has been accepted by regulatory authorities, isolator technology suppliers have had to face other challenges. First of all the time between the production of different batches was raised to several hours or even days by implementing isolators.

**The unproductive time was the biggest reason for not introducing isolators at pharmaceutical companies.**

The second challenge was (and still is) the residual concentration:  $H_2O_2$  potentially affects the APIs in the pharmaceutical products. Therefore authorities recommend limits of time-weighted exposure between 0.5 and 1.0 ppm.

With the increase of biopharmaceuticals over the last years this process has been gaining a lot of attention. It is known that many protein-based pharmaceuticals react very sensitive to the exposure of  $H_2O_2$ .

Regarding the two mentioned items, several improvements have been achieved over the last years, and the use of isolators within the pharmaceutical industry has strongly increased<sup>[4]</sup>. Despite this increase, isolator suppliers are constantly being asked to reduce the  $H_2O_2$  cycle time and at the same time reducing the residual concentrations.

One of the best known innovations today is the so called "catalytic aeration" which can be installed in an open-loop decontamination process and be retrofitted. Studies have been conducted examining the status before and after implementation regarding the cycle time and  $H_2O_2$  concentration shift. It has been reported that after the upgrade of the catalytic converter the "total" decontamination cycle time from leak test to the completion of aeration was reduced to 2h 45mins from 5h 30mins.

**After the addition of the catalytic panels, a prolonged heated aeration phase was no longer necessary to achieve a vaporized  $H_2O_2$  target of  $\leq 1.0$  ppm.<sup>[5]</sup>**

Other pharmaceutical companies originally specified aeration to 0.5 ppm  $H_2O_2$  but decided later to change the target down to 0.05 ppm using the same aeration parameters as prior the retrofit.

Customer	1 project 1	2	3	4	1 project 1	5 direct injection
Cycle duration (h)	02:20	02:50	02:36	03:05	02:00	01:35
Log reduction	10	12	12	12	10	12
Injection rate 1 (g/min)	4,5	8,0	4,8	7,0	7,5	6,5
Injection rate 2 (g/min)	5,0	8,5	7,5	9,0	7,5	7,0
Injection rate 3 (g/min)	5,0	9,0	8,5	0,0	8,5	7,0
Total injection time (h)	0:48	0:56	0:42	0:58	0:36	0:22
Total H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> amount injected (g)	236.0	487.0	310.0	464.0	286.0	151.5
Aeration duration (h)	0:20	1:30	1:30	1:50	0:50	0:45
Aeration target (ppm)	3.0	1.0	1.0	1.0	0.5	1.0
D-value at worst-case location (min)	4.1	4.6	3.7	4.9	3.6	1.8
Isolator volume (m <sup>3</sup> )	3.5	4,8	4,8	4,6	4,6	3,4
Supply air (m <sup>3</sup> /h)	500	500	500	700	700	500

Tab 1 : Residual concentration in all sterility test isolators is < 1.0 ppm except customer 1 © METALL+PLASTIC

### Further reductions: Development of the direct injection technology

A recently developed technology has proven to reduce the decontamination cycle even more than the above specified times. The idea behind it is the reduction of the injection time (D-value \*). Therefore, the total aeration time and the total cycle time would be much shorter.

A series of strategically placed nozzles above the CG-membranes, below the re-circulation filters, distributes the H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> vapor provided by an open-loop generator. The desiccant is entering the isolator's manipulation unit from top to bottom via the CG-membranes. Some air will penetrate the HEPA filters due to the lower differential pressure in the recirculation plenum. It is known that some plastic materials such as the HEPA filter compounding and the CG-membranes absorbs a bit of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> during injection and desorbing slowly during aeration.

The combined distribution of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> from above the CG-membranes as well as its direct injection is expected leading to improved results within the decontamination process. The new process involves introducing the H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> directly into the manipulation unit. The idea was to bring the H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> vapor closer to the point of use at potential worst-case locations thus creating turbulences within the isolator via the nozzles – without particle generation.

Within the first step of the new development the isolator supplier installed several of the H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> nozzles as usual within the CG plenum but added several nozzles as a bypass below the level of the CG membrane (figure 1) or above the filling machine. These developments were first conducted for sterility test isolators. Here, the general goals and requirements are the same as for production isolators: decontamination time savings and minimized residual concentrations. The additional direct injection nozzles led to very promising results.

The data in table 1 represents a comparison between different sterility test isolators from the same supplier. The sterility test isolators are installed at several companies ("customer 1" runs two different sterility test isolators from the same supplier). "Customer 5" is the first company which installed the new direct injection technology in its first version.

\* D-value: According to DIN EN ISO 11138-1

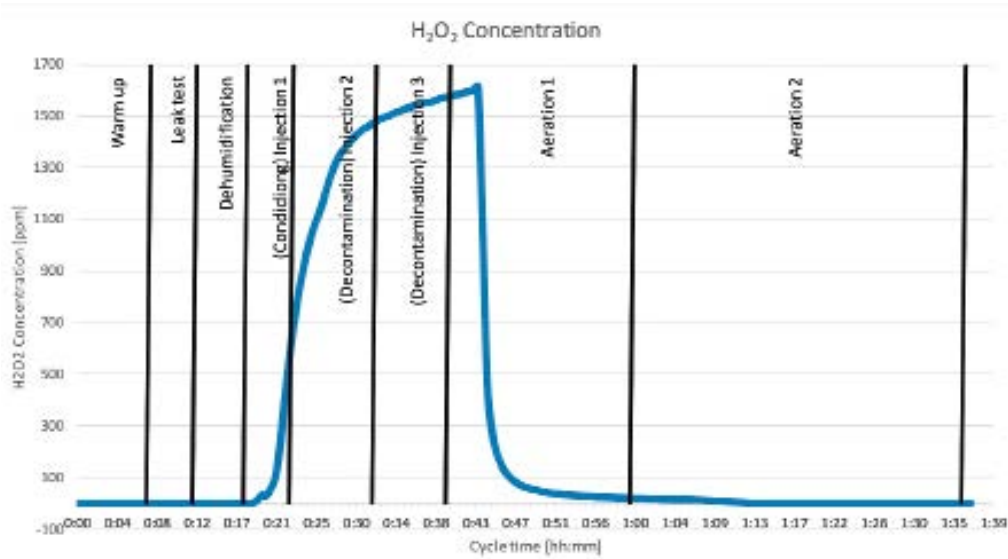


Figure 2: Total cycle time of a sterility test isolator with direct injection nozzles ("customer 5") © METALL+PLASTIC

The acquired data of "customer 5" represents the first version of the newly developed system. A positive impact of the direct injection nozzles is obvious. Although the presuppositions – for example the volume of isolator – differ between the analyzed customer installations, the data gives an impression about potential savings in  $H_2O_2$  injection volume, D-values and total cycle time by incorporating the new technology. Figure 2 gives an overview about the complete decontamination process at "customer 5".

With these results in mind the question was if the positive impact of a combined direct and indirect injection – better turbulences and reduced  $H_2O_2$  consumption resulting in reduced cycle time – could be even further improved? The purpose of the development process was now to analyze the best position of the direct injection nozzles.

Experienced pharmaceutical engineers know about the influence of the geometry of the manipulation unit, the installed and the adjoining systems and how they influence potential worst case BI locations and therefore the whole decontamination process. So the arrangement of the  $H_2O_2$  injection nozzles was based on geometric aspects of the filling machine and the isolator to get a faster kill on biological indicators (BIs). The assumptions of the developers were checked within in a simulation model. Finally, the combined knowledge led to general conclusions about the best positions of the direct injection nozzles.

For every project, the final position of the direct injection nozzles has to be defined depending on the individual geometry of a filling and closing machine. Nevertheless it can be said:

- **In comparison to the first version, some direct injection nozzles are now placed within the manipulation unit much closer to the machine and its base plate (figure 3).**
- **A typical position of direct injection nozzles is within the corners of the manipulation unit – about half way between the machine base plate and the CG membrane.**

For the supply of  $H_2O_2$ , all additional piping could be installed within the double walls of the isolator. The design process also had to consider the distribution of vaporized  $H_2O_2$  in terms of volume and velocity (pressure) at the different nozzles for the whole system. Therefore, all pipe installations within the isolator, together with the analog dampers and the control system, were completely redesigned.

- **Within new projects the air flow towards the CG-plenum and the manipulation unit can now be adjusted separately via programmable setpoints.**



Figure 3: Position of a direct injection nozzle in production isolator © METALL+PLASTIC

Furthermore, the geometry of the nozzles themselves were optimized by the engineers in order to create a reliable and safe decontamination processes with less  $H_2O_2$  consumption and shorter cycle times. →→→

### Evaluation of the final design

Meanwhile, the general design for the direct injections nozzles and specifications for new projects are defined. An internal study has been conducted – this time for a production isolator following the new design principle. It has to be pointed out, that the acquired data describes a decontamination process of an isolator that lacks a filling and closing unit, a robot, a transport rake and other equipment which will strongly influence the final (validated) decontamination cycle. At this stage it was the only feasible way to generate data for the new developed system – and to compare this data to the same isolator without direct injection nozzles.

The test design evaluated a “real” isolator, built for a customer, and which will be soon “integrated” with a “real” filling and closing machine. It was possible to test this isolator first without the direct injection filling nozzles. Later these results were compared with the data of the same isolator, now incorporating the new direct injection nozzles.

#### The results are:

- Reduction of the H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> injection phase (10-log spore reduction, residual concentration < 0.5 ppm [detected by Draeger sensor])
- from previous 57 minutes to 33 minutes (⇒ -42%)
- Reduction of the total H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> consumption
- from previous 773.0 g to 437.0 g (⇒ -43 %)
- Reduction of the aeration time due to shortened H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> injection phase. Total cycle time: < 1.5 hours at ≤ 0.5 ppm.

The efficacy can also be illustrated by the comparison of the D-values for 39 identical BI locations within the manipulation unit. Figure 4 shows the isolator using previous technology, figure 5 the same isolator using direct injection nozzles. (Note: the filling and closing system, the rake, robot and other devices are shown only for illustration purposes. None of the mentioned devices were installed while determining the D-values.)

Using the previous technology, the mean system D-values were determined by the worst-case locations 4 and 20 and a mean system D-value of 5.2 minutes and 5.7 minutes.

The worst-case location within the isolator incorporating the direct injection nozzles switched to BI location 37. Here, the mean system D-value was 3.3 minutes. It is also interesting to see that in the first illustration none of the BIs achieved the “green” status (D-value < 2.0 minutes), but 6 locations are marked yellow (D-value > 3.0 minutes).

In figure 5, representing the data of the direct injection nozzles system, most of the BIs are “green”. Only one location (BI 37) has the yellow status.

Furthermore, the new worst-case location shows no risk of potential product contact.

Figure 4: Isolator BI Locations versus D-value using indirect injection via CG-membranes only © METALL+PLASTIC

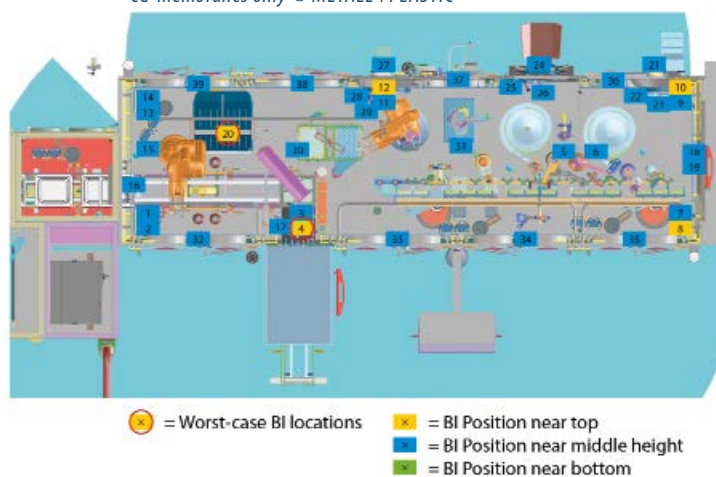


Figure 5: Isolator BI Locations versus D-value using direct injection © METALL+PLASTIC



→

## Conclusion

Safe, stable and reproducible are the main advantages associated with isolator technology today. While retaining all these positive aspects suppliers of isolator technology address the reduction of unproductive time, the cycle time. For a few years, with the increasing advent of biopharmaceuticals, this goal is gaining further importance as the sensitivity of those protein-based pharmaceuticals against  $H_2O_2$  led to very small residual concentrations in the specifications of many projects. Today, values of  $< 0.5$  ppm are almost common.

The positive impact of a new technology using direct injections nozzles for  $H_2O_2$  within the manipulation unit could be evaluated first by comparison of the data of different validated sterility test isolators. One of them incorporated the first version of the  $H_2O_2$  direct injection system and it showed significantly reduced cycle times. Secondly, a production isolator (at an early stage – without adjoining systems) was tested: It showed the achievement by incorporating the direct injection in comparison to the identical production isolator without direct injection. This data represents the final design of the direct injection nozzles.

An important positive side effect of the new technology is the reduced consumption of  $H_2O_2$  which means reduced stress on the surfaces of the filling and closing machine.

The direct injection system (DECOjet®) can be retrofitted into isolators following the open loop and double walls design.

## References

- [1] European Commission - Enterprise and Industry Directorate-General: "EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use" (2008) Annex 1, Manufacture of Sterile Medicinal Products (corrected version), page 6
- [2:] Dissertation ETH No. 14044; A. C. Sterchi: "Hydrogen Peroxide in Pharma-Isolators, Investigations about Behaviors, Measurements and Effects" (2001), page 1
- [3:] U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration: "Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing – Current Good Manufacturing Practice" (2004) Appendix 1, page 48
- [4] Pharmaceutical Technology, Supplement, Issue 6; Maurizio Battistini: "Manufacturing High-Potency Drugs Using Isolators" (November 2008); <http://www.pharmtech.com/manufacturing-high-potency-drugs-using-isolators?id=&pageID=1&sk=&date=>
- [5] Pharmaceutical Engineering; Donald Edington, John Lanier, Michael Walsh, Stefan Kleinmann: „Case Study: Implementation of Catalytic Technology to Improve the Aeration Process for a Syringe-Filling Line Isolator“, (January-February 2016) page 74



## Ready for the next Era of (bio)pharmaceutical manufacturing?

### THE SOLUTION 2 in 1

The most innovative isolator technology  
Integrated with SmartReg  
the first Voice Electronic Batch record

### THE BENEFITS

Save Money, Precious Time and Space  
Get rid of tedious writing & reporting tasks  
Get rid of human errors  
Remain fully compliant

### TAILOR MADE

Full set up for your manufacturing needs  
Where you need it  
When you need it  
For the duration you need it

Want to learn more?  
Contact us and we pay you a visit  
[info@salamanderU.com](mailto:info@salamanderU.com)  
[WWW.SALAMANDERU.COM](http://WWW.SALAMANDERU.COM)



# Sécurisez le confinement de vos gants.

Par Franck ARETHUSE - PIERCAN

franck.arethuse@piercan.fr

Il existe deux types de gants pour isolateurs et autres confinements :

- les gants dits "une pièce" qui partent du rond de gant d'épaule jusqu'au bout des doigts
- les gants dits "gant-manchette" qui se composent d'une manchette partant du rond de gant d'épaule jusqu'au rond de gant de poignet puis d'un gant partant de ce rond de gant jusqu'au bout des doigts.

Ce dernier type de montage peut permettre une interchangeabilité du gant en cas de changement de taille ou de perforation accidentelle.



## Pourquoi développer une nouvelle connexion entre le gant et la manchette ?

Le changement et la fixation des gants sur les manchettes sont aujourd'hui problématiques sur les bagues actuellement utilisées du fait :

- de la complexité du changement qui entraîne un risque de perte de confinement pendant la manipulation et lors des changements de gants,
- de la force requise pour changer le gant qui peut provoquer des troubles musculo-squelettiques,
- du peu d'utilisateurs habilités pour réaliser le changement de gant,
- que les utilisateurs doutent de l'efficacité des systèmes utilisés,
- des risques de microcoupures du gant au niveau du rond de poignet,
- des risques de délogement des gants lors des manipulations.

Afin de faciliter le travail des opérateurs, une bague de connexion sécurisée permet :

- une interchangeabilité du gant sans aucun outillage,
- un effort très faible pour fixer le gant et pour l'enlever,
- pour tous les utilisateurs de changer le gant de manière efficace grâce à cette solution intuitive,
- une durée de changement d'un gant de 3 minutes au maximum,
- que la partie du gant en contact avec le manchon ne soit plus tendue et reste protégée par le corps de manchon de manchette évitant les coupures du gant au niveau du poignet,
- que la tenue mécanique du gant ne soit pas dépendante de la variabilité du joint torique.

→



Gant monté sur le manchon de gant @ Piercan



Manchette montée sur le manchon de manchette @ Piercan

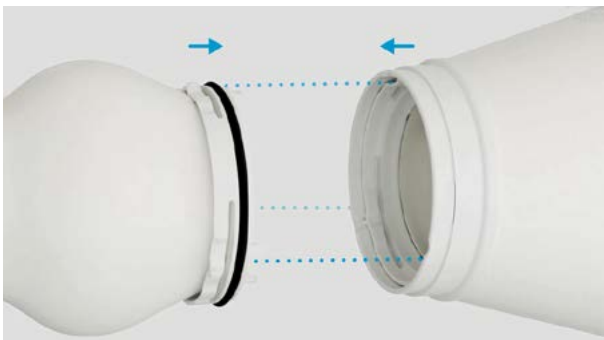
### Comment changer le gant avec la nouvelle bague de connexion sécurisée ?

**Etape 1 :** replier le gant à l'intérieur de la manchette



@ Piercan

**Etape 2 :** positionner les 3 clips du manchon de gant, celui avec les 2 flèches en haut face aux rainures du manchon de manchette



@ Piercan

**Etape 3-4 :** enfoncer le gant, un clip retentit, le gant est verrouillé



@ Piercan

**Etape 5 :** le gant à enlever est éjecté à l'extérieur de la manchette



@ Piercan



## Quelles performances peut-on attendre de cette nouvelle bague de connexion sécurisée ?

Les matières de la bague de connexion respectent les exigences de la FDA (paragraphe 177.1660 et 178.2010 CFR21). La matière PBT de cette bague a, de plus, une excellente biocompatibilité au test USP 23 class VI.

Ces matériaux acceptent les stérilisations avec du peroxyde d'hydrogène vaporisé, par autoclavage et par irradiation. Ils ne subissent pas d'altération à l'alcool isopropylique.

Le résultat de la mesure de la D-value sporicide du PBT de cette bague est comparable à un acier inoxydable :

- PBT : 1,2 minute ;
- Acier inoxydable : 0,9 minute.

Piercan dispose des documents de qualification de la décontamination particulière suivant le standard de la classe 200 IEST STD CC 1246D et de la stérilisation par rayonnement gamma suivant la méthode VD max 25 des normes NF ISO 11137 et 11737.

L'ensemble manchette et gant monté sur cette bague respecte les exigences de la norme EN 421. La tenue à la traction du gant par rapport à la manchette est supérieure à 400 N.

Les niveaux de performance selon les normes EN 420, EN 374 et EN 388 des gants montés sur cette nouvelle bague de connexion sont conservés. Les tests bactériens démontrent l'efficacité de l'étanchéité de cette bague de connexion sécurisée en usage et lors des changements de gants.

Pendant les manipulations, la protection du gant au niveau du poignet permet d'éviter les coupures de ce gant proche du bourrelet.

De plus, les tests d'endurance effectués confirment une réutilisation possible du gant monté sur sa bague **jusqu'à vingt fois**.

Le changement de gants peut se réaliser facilement par tous les utilisateurs en respectant une durée réduite à **3 minutes**.

### Les matériaux disponibles sont les suivants :

Néoprène, CSM, CSM/PUR/CSM ou EPDM pour les gants et PVC, Néoprène, CSM ou EPDM pour les manchettes.

La bague de connexion sécurisée fonctionne dans les isolateurs en surpression (évacuation du gant à l'extérieur de l'isolateur) et en dépression (évacuation du gant à l'intérieur de l'isolateur).

## Conclusion

**L'utilisation de ce type de gants lors des productions et/ou contrôles dans le domaine bio-pharmaceutique permet d'adapter les meilleures tailles et épaisseurs de gant en fonction des personnels ou des postes de travail.**

### Glossaire

CSM : Polyéthylène chlorosulfoné (anciennement Hypalon®).

D-Value : Temps nécessaire pour éliminer 90% des bactéries.

EN 374 : Gants de protection contre les produits chimiques et les micro-organismes.

EN 388 : Gants de protection contre les risques mécaniques.

EN 420 : Critères généraux concernant les gants de protection.

EN 421 : Gants de protection contre les rayonnements ionisants et la contamination radioactive.

EPDM : Ethylène propylène diène monomère.

F.D.A. : Food and Drug Administration.

PBT : Polytétréphthalate de butylène.

PUR : Polyuréthane.

### Bibliographie

- USP 23 Class VI : United States Pharmacopeia
- Classe 200 IEST STD CC 1246D : Product cleanliness levels – Applications, requirements and determination.
- Normes NF ISO 11137 et 11737 : Stérilisation des produits de santé et des dispositifs médicaux.
- Norme EN 421 : Gants de protection contre les rayonnements ionisants et la contamination radioactive.
- Norme EN 420 : Gants de protection – Exigences générales et méthodes d'essai.
- Norme EN 374 : Gants de protection contre les produits chimiques et les micro-organismes.
- Norme EN 388 : Gants de protection contre les risques mécaniques.
- Tests bactériens : Protocole développé par PIERCAN.

## PRENDRE la MESURE de notre AVENIR ...

### BONNES PRATIQUES MESURE dans les LABORATOIRES

Le Congrès International de Métrologie revient du 19 au 21 septembre 2017 à Paris, en conjonction avec le Salon ENOVA.

Cette manifestation permet :

- d'améliorer ses processus de mesure, d'analyse et d'essais, et ainsi maîtriser ses risques,
- de suivre les évolutions des techniques et découvrir des applications pratiques,
- de trouver sur l'exposition des technologies et solutions de mesure.

Le public est large et tous les secteurs industriels s'y retrouvent :

- utilisateurs de moyens de mesure de tous types de laboratoires,
- responsables fiabilité et qualité,
- fabricants d'appareils de mesure, distributeurs et prestataires,
- enseignants et chercheurs.

Les conférences concernent :

- les processus : incertitudes, étalonnage, vérification, formation, optimisation des coûts ...
- les techniques : mesures chimiques, mesures biologiques, masse, débit, température ...
- les perspectives : mesures dynamiques, biotechnologie et santé, préoccupations environnementales ...

Les tables rondes donneront lieu à des échanges, notamment sur les sujets :

- métrologie dans l'industrie pharmaceutique
- déclaration de conformité et évolution de l'ISO 17025
- mesures pour la qualité de l'eau

Le CIM 2017 s'affiche également avec des partenariats élargis : la DGE et le Ministère de l'Economie et des Finances accompagne l'événement, le Réseau Mesure sera présent en force sur le Village Métrologie situé au sein de l'exposition, la société Trescal vient de confirmer son sponsoring de premier niveau pour la manifestation.

L'appel à conférences est ouvert jusqu'au 15 janvier 2017 (dépôt des propositions sur [www.cim2017.com](http://www.cim2017.com)).

Plus d'infos :

33 (0)4 67 06 20 36 [info@cfmetrologie.com](mailto:info@cfmetrologie.com) [www.cim2017.com](http://www.cim2017.com)

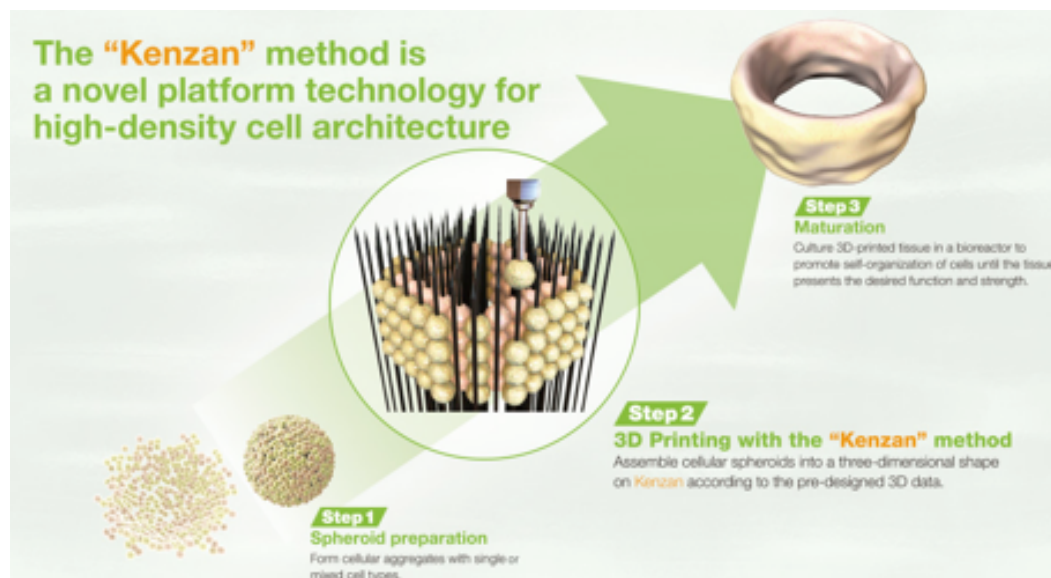


# Isolator Technology and Automation Enhanced Contamination Control in the Manufacture of Cell and Tissue Culture Derived Regenerative Medicine Products.

By James E. AKERS, Mamoru KOKUBO & Kazuhiro TANIMOTO - SHIBUYA CORPORATION  
j.e.akers@icloud.com

Cell and Tissue Derived Therapies - a Growing International Market.

There are several emerging segments of advanced biological products that could reach a market of tens of millions of patients and have a market value well in excess of \$200 billion by 2025<sup>(1)</sup>. If the market value of mesenchymal stem cells from various sources and induced pluripotent stem cells for research purposes alone is considered the market globally is approaching \$2 billion at the present time. One of the most significant risks in the production of cells and tissues for therapeutic and research purposes is microbial contamination. These products are susceptible to bacterial, and mold contamination as well as infection by viruses. If these cell and tissue derived products are to be central to, as is widely predicted, a new biotechnology revolution a production system that mitigates risk from these contaminants is essential. The industry will require a means to deliver safe, contamination free products to patients quickly, reliably, safely and efficiently. This will require engineers, scientists and regulators to think very carefully about which technologies should be applied to the problem of culturing, packaging and distributing living cells and tissues for therapeutic uses<sup>(2)</sup>.



The technical circumstances of this problem is further complicated by the requirements of some regenerative medicine products currently under development. The cultivation of cytotherapy products is difficult in and of itself, but the difficulties are complicated even further in the case of engineered tissues. In this case cells, often autologous mesenchymal stem cells, will be grown in sufficient number and then planted or printed onto scaffolds. The scaffolds may either be de-cellularized organs or structures such as heart valves, or they may be porous artificial bio-matrices with properties that favor cell adhesion. There are 3D bioprinters capable of building such structures to a specific geometric shape after which they can be populated with cells. In some cases other bioactive materials may also be used<sup>(3)</sup>.



CellPROi system photo courtesy of Shibuya Corporation

In the traditional pharmaceutical and biopharmaceutical markets industry has long focused on a product attribute or characteristic known as sterility assurance. *Sterility assurance* can be attained through the application of two very different contamination control technologies. The first of these is terminal sterilization, a process in which a product is sterilized in its primary package. The sterilization of a product in its primary package requires that both the product substance and the package are sufficiently resistant to the technology used to sterilize the product. The two most common means of terminal sterilization are heat and ionizing radiation which eliminates biologics as candidates for the application of terminal sterilization. Practically only some drugs and medical devices can be terminally sterilized in their primary package. Whether the product is an engineered tissue or cells modified for therapeutic applications, it is required that all materials coming into contact with the cells be sterilized and be handled in as perfect a “germ-free” environment as humans are able to create.

The prototype of the ideal environment required for the manufacture of finished, ready to administer advanced cell and/or tissue based biologics, is well known to most individuals working on the manufacture or testing of modern day drugs and biologics and is known in that field as the “isolator”. Isolators have been used for drug and traditional biologics manufacturing since late 1980s and although there have been issues that slowed their adaptation they are now widely used in not only aseptic production but also product testing, research/development and production of clinical scale production of investigational new drugs.

Isolators are already widely used in cell processing at the research and cell cultivation for clinical trial products. An example of a highly automated cell processing isolator is shown below (CellPROi system photo courtesy of Shibuya Corporation):

*This isolator system bears some resemblance in size and configuration to those used in small-scale aseptic production or sterility testing in the pharmaceutical/biopharmaceutical industry. Like those systems the critical zone of isolator environment is designed to operate at ISO 5 conditions from a particulate air quality perspective. The environment is decontaminated using built in systems with the result being an environment free of microbial contamination. Passboxes are used for the transfer of materials into and out of the system.*

**While the features listed above may seem typical to those familiar with pharmaceutical/biopharmaceutical isolators there are some very important differences.**

First, it is necessary to bring cells taken from a single patient into the system and grow them through three to five passages to cell numbers of 10<sup>7</sup> cells or more. This requires sterile materials such as media, culture plates, buffer solutions and enzymatic solutions to be brought into the isolator. Passboxes which allow for disinfection of materials brought into and out of the system are required and they must be designed to allow for rapid decontamination and aeration.

This of course, must be done while ensuring that cells derived from a single patient are kept separate for those for a second patient through all phases of cell cultivation. This is accomplished through the use of electronic menus (SOPs) and electronic coding of materials and cell culture systems for unambiguous identification.

A special rapid docking station allows devices such as incubators to be attached and removed from the isolator without any possibility of contaminating the germ free environment. At the clinical scale of production, it is typical for one incubator to be dedicated to the cells or tissue of a single patient. Again electronic control and management of materials flow and production status is necessary to ensure patient safety. It is necessary for technicians to have the ability to examine growing cells to ensure that they have the expected morphology and for this purpose microscopic systems using high definition cameras are necessary. The images from these systems can be displayed on external monitors. Additionally, it is possible to take sterile samples for in-process and final product control without introducing contamination risk. Other equipment as required for a given product can be accommodated including centrifuges for cell pelleting which can be built into the unit and decontaminated in situ.

The system pictured used a dual-arm robot which can be sterilized-in-place along with the isolator decontamination cycle. This six-axis robot is capable of handling all of the cell-culture “manipulations” characteristically done by human technicians. However, the robot has the advantage of operating with absolute reproducibility and since it is fully enclosed in the germ free environment reducing contamination risk. Not only does the robot eliminate risk from personnel contamination as all isolator systems do, it also does not require a human to work through gloves during critical operations thus eliminating risk from glove tears or separations.

While we believe that by using modular isolators with modern automatic process control features, robotics, and electronic procedure/documentation management will result in optimal patient safety, we realize that we are at the earliest stage in the development of advanced biological products. If these products are going to reach their full potential in the improvement of human life they will need to be accessible to the largest possible number of patients. **To accomplish this we must develop systems that can operate at much higher throughput levels than are required for the clinical trial scale of production.**

We will have to be able to grow more cells and tissue taking up the least possible space while at the same time retaining complete control over product purity and identity throughout the manufacturing process. We will need to be able to grow more cells while reducing the use of incubator shelf space and doing so in warehouse-like incubators without the need for 100s of small individual incubators.

A combination of machine automation and robotics will be necessary to ensure that these systems can operate continuously 24 hours/per day with minimal maintenance downtime. **Scaling up our ability to make cell base therapies widely available is the next major challenge we will face as we move into the next decade.**

### References

- 1. Stem Cell/Regenerative Medicine Market Estimates. [www.grandviewresearch.com](http://www.grandviewresearch.com) 2016.
- 2. J. E. Akers and M. Kokubo, Aseptic Manufacturing of Regenerative Medicine Products Using Isolator Technology in Gene Therapy and Cell Therapy Through the Liver; S. Terai and T. Suda editors. Springer Verlag in the Press 2016.
- 3. S.V. Murphy and A. Atala. 3D Bioprinting of Tissue and Organs. Nature Biotechnol 32(8) pp 773-785. 2014.
- 4. J.P. Agalloco and J.E. Akers, Risk Management cGMP and the Evolution of Aseptic Processing Technology; PDA J. Pharm. Sci. Tech. 63(1) pp 8-10, 2009.



KITVIA

- Vérification et Qualification de toutes les **pipettes monocanal de 5mL jusqu'à 100nL**
- Aucune contrainte environnementale : 10 points de contrôle en 3mn quel que soit le volume concerné
- Inexactitude < 1%, CV < 0.5%
- Mesures traçables NIST, raccordement **COFRAC** via ILAC
- Système transportable en mallette



PCS

- Vérification et Qualification des **robots distributeurs et pipettes multicanaux**, de 1 à 384 canaux\*
- Plages de mesure : de 350µL jusqu'à 10nL\*
- Compatible avec solutions DMSO
- Mesures traçables NIST, raccordement **COFRAC** via ILAC

\* selon modèle



MVS

KITVIA SAS  
16 zone Perbost  
31800 LABARTHE-INARD  
Tél: +33 561 888 854  
Fax: +33 561 888 855  
@: kitvia@kitvia.fr  
www.kitvia.com

Contactez-nous pour plus d'informations

# The European approach to disinfectant qualification.

By Tim SANDLE - [www.pharmamicroresources.com](http://www.pharmamicroresources.com)  
[timsandle@btinternet.com](mailto:timsandle@btinternet.com)

Contamination control is of great importance to healthcare facilities and to pharmaceutical cleanrooms. One way of ensuring the hygiene is maintained through a cleaning and disinfection regime. After a disinfectant has been chosen based on its chemical properties and expected performance/effectiveness, each disinfectant should be validated to ensure its efficacy.

EFFICACY IS DEMONSTRATED THROUGH PERFORMANCE TESTING TO SHOW THAT THE DISINFECTANT IS CAPABLE OF REDUCING THE MICROBIAL BIOBURDEN IN EITHER SUSPENSION (PLANKTONIC STATE) OR FROM CLEANROOM SURFACES TO AN ACCEPTABLE LEVEL<sup>(1)</sup>.



The European approach for the evaluation of disinfectants differs slightly from the approach outlined in the USP <1072> or through the AOAC. This article outlines the European approach to disinfectant qualification.

The European standards were outlined by the European Committee for Standardization Technical Committee 216 (CEN TC 216) in 1991, which began with guidance on disinfectant selection (EN 7152 24) and the first European disinfectant standard was issued in 1997: BS EN 1276 for the quantitative suspension test and several other standards then followed. These new standards replaced former methods for disinfectant validation, such as the once dominant Kelsey-Sykes test. For a full list of European disinfectant standards, refer to Appendix 1 of this chapter. The standard European approach for disinfectant validation consists of a basic suspension test, a quantitative suspension

test (with low and high levels of organic material added to act as 'interfering substances') and a two-part simulated-use surface test. The standard European approach for disinfectant validation is divided up into three phases:

1. Phase 1 ↪ Basic Suspension Tests
2. Phase 2 ↪ Part 1:  
Suspension and surface tests to simulate practical usage: *Bactericidal and fungicidal (sporicidal and virucidal)*
3. Phase 2 ↪ Part 2: Surface test
4. Phase 3 ↪ Field Trial
5. A separate phase exists for the validation of hand sanitizers

The basic suspension test is a simple test to determine if the test disinfectant possesses any antimicrobial properties against microorganisms held in suspension (that is the microorganisms are added to the disinfectant solution). The quantitative

....→

suspension and surface tests are tests to determine the most effective concentration and conditions for the disinfectant as a simulation of practical conditions. The field trials show the effectiveness of a chosen disinfectant *in-loco* conditions (the pharmaceutical cleanrooms). With each stage an important consideration is the selection of an appropriate neutralizer. A neutralizer counter acts any residual disinfectant and allows microorganisms to be recovered which might otherwise have been inhibited.

### Basic suspension test

*Phase 1 - Basic Suspension Test (Standards EN 1275 and EN 1040)*

A suspension test is a test designed to measure the efficacy of a disinfectant against selected microorganisms in the planktonic state after a predetermined contact time. Two standards are published within Europe in order to examine this: EN 1040 to measure bactericidal activity and EN 1275 to measure fungicidal activity. The basic suspension test is a simple, limited test of the product and is performed in order to determine minimum standards. In many ways the basic suspension test only serves to confirm the manufacturer's data within the testing laboratory. Indeed, many facilities elect to audit the manufacturer and to review the manufacturer's data in lieu of conducting the basic suspension test at their own premises.

Before undertaking the test, the selection of a suitable sterile neutralizer is required. Selection involves spiking neutralizers of different activity with a range of microorganisms and measuring the recovery. The neutralizer with the optimal recovery should be selected. Some neutralizers have general properties, such as, lecithin. Other neutralizers are compatible with specific disinfectants, such as, polysorbate-80 for biguanides and sodium thiosulphate for hypochlorites.

The test evaluates the activity of a disinfectant against a range of microorganisms under conditions which simulate use. After challenging a disinfectant solution with a microbial population the mixture is plated out, after the required contact time, and the surviving microorganisms enumerated. No organic material is introduced to this test, unlike the quantitative suspension test described below. In addition to the microorganisms prescribed in the standards, the microbiologist may elect to include representative organisms isolated from the cleanroom environment.

### Quantitative suspension test

*Phase 2, step 1 - Bactericidal suspension test (Standard: EN 1276: 1997) and Fungicidal suspension test (Standard EN 1650: 1998)*

The purpose of the quantitative suspension test is to evaluate the activity of a disinfectant against a range of microorganisms under conditions which more closely simulate practical use. The practical conditions make the test more sophisticated than the basic suspension

test. The test consists of adding a test suspension of bacteria or fungi to a prepared sample of the disinfectant under test in simulated 'clean' and 'dirty' conditions. After a specified contact time an aliquot is taken and the bactericidal / fungicidal action is immediately neutralized by the addition of a proven neutralizer (as identified in the basic suspension test). Following this, the number of surviving microorganisms in each sample is determined and the reduction in viable counts is calculated (expressed in logarithms to base 10).

To achieve neutralization the standard recommends dilution but if this is ineffective then membrane filtration maybe used where the filter may trap microorganisms but filter through the disinfectant by the application of rinse solutions. Thus dilution; addition of a chemical neutralizer, and membrane filtration are the three standard methods for inactivation of antimicrobials<sup>(2)</sup>.

The suspension test permits challenges of different concentrations of the disinfectant against a range of set test microorganisms. The concentrations need to be constructed to cover the manufacturer's recommendations for the active and non-active ranges. This is to demonstrate whether the manufacturer's recommended concentration is effective and to understand the margin of failure (where the disinfectant solution is too dilute to effective). The set organisms are: *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus faecium / hirae*, for the bactericidal test, and *Aspergillus niger* and *Candida albicans* for the fungicidal test. The bactericidal standard also makes provision for additional microorganisms to be used in specific industries. These are: *Salmonella typhimurium* (which would be used for the food industry), *Lactobacillus brevis* (which would be used for breweries) and *Enterobacter cloacae*. To achieve a 'pass', the concentration of disinfectant, at a temperature of 20°C and a contact time of 5 minutes, must produce a minimum five log reduction of the challenge bacteria and a minimum of a four log reduction for the challenge fungi. The time and temperature may be varied depending upon the application, although once established the disinfectant should not be used outside of the verified ranges.

In addition to the standard, it would seem that many regulatory inspectors would expect the inclusion of environmental isolates found from the manufacturing environment. The addition of spore bearing microorganisms can also be introduced to challenge disinfectants with sporocidal properties. Research from Payne et al<sup>(3)</sup> indicates that of all of the test microorganisms it is *Pseudomonas aeruginosa* that is generally the most resistant.

In addition to testing the differing concentrations, the standard also requires that the disinfectant is made up in the 'worst case' condition by using 'water of standard hardness' (which contains ions like magnesium and calcium, as well as other salts). A further condition is the simulation of 'soiling', by the addition of bovine serum albumin (at 0.03%, representing 'clean' conditions and at 0.3% representing 'dirty'

→



conditions). Some manufacturers will also introduce an additional organic load, which is representative of residues likely to be found within their cleanrooms, as well as other in-use temperatures and variations to contact times from one to sixty minutes.

## 10.6 Surface tests

*Phase 2, step 2 - surface test (Standards EN 13713: 1999 and EN 13697: 1999) and AOAC standard AOAC 991.47:1991 Hard surface carrier test method.*

Surface tests are sometimes referred to as carrier tests. It is at this stage that the European and US disinfection tests have a level of similarity. With surface tests, representative manufacturing surface samples are inoculated with a selection of microbial challenge organisms. A disinfectant is applied to the inoculated surfaces and exposed for a predetermined contact time after which the surviving organisms are recovered using a qualified disinfectant-neutralizing broth and test method (surface rinse, contact plate, or swab). The number of challenge organisms recovered from the test samples (exposed to a disinfectant) is compared to the number of challenge organisms recovered from the corresponding control sample (not exposed to a disinfectant) to determine the ability of the disinfectant to reduce the microbial bioburden. Successful completion of the validation qualifies the disinfectant evaluated for use.

Prior to initiating disinfectant efficacy validation, a comprehensive survey of the materials comprising the room surfaces (floors, walls, windows) and equipment (stainless steel, acrylic, vinyl) present in the facility which could potentially be exposed to the disinfectant should be conducted. The use of different surfaces is important because the rates of inactivation on microorganisms on different surfaces can vary considerably. One study demonstrated that bactericidal activity reduced on PVC compared with stainless steel. This was a factor both of the material type and the surface conditions, such as, the number of pores or ridges. Surfaces of the material can also differ depending upon the degree of finishing with smoother surfaces, like stainless steel or Formica, giving greater repeatability and reproducibility <sup>(4)</sup>.

Most facilities will not use every type of surface but instead will select the most common types of surfaces. Should this bracketing strategy be employed, it is crucial that the rationale for surface selection be detailed in the efficacy validation protocol as regulators will seek evidence that representative surfaces have been challenged. Once appropriate surfaces have been selected, 2" x 2" coupons of the surface material should be obtained. These coupons, referred to as "surface carriers," serve as the representative surfaces for the testing <sup>(5)</sup>.

The European standards that describe the test are EN 13713, for the basic surface test, and EN 13697, for a quantitative surface test, which includes the presence of interfering substances. The standards are largely similar to previous German DGHM methods. The surface

test is based on the suspension test with the variable parameters of interfering substances, temperature and contact time. However, the required log reduction differs from the suspension test in that, to pass, a 4 log decrease for bacteria and a 3 log decrease for fungi. must be obtained The required test organisms are identical to the suspension test: *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus hirae*, *Aspergillus niger* and *Candida albicans*. For this test, fungi are incorporated within the one standard. The microbiologist will also consider the inclusion of environmental isolates and spore bearing microorganisms (arguments as to when an environmental isolate becomes a 'laboratory culture' and problems in creating adequate spore suspensions notwithstanding <sup>(6)</sup>).

With the AOAC use-dilution test (a carrier-based test), the organisms used are: *Salmonella choleraesuis*, *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*. The principles are generally similar to the European methods but there are some variations. The European and AOAC methods vary.

The surface test is by far the most important, challenging and representative of the tests of disinfectant efficacy and this chapter examines this test in greater detail. The surface test is more relevant than the suspension test because it is truer to practical conditions and theoretically, microorganisms attached to a surface will be more resistant than those in a suspension, therefore this presents the greatest challenge. The quantitative surface test evaluates test suspensions of bacteria and fungi in a solution of interfering substances, designed to simulate clean and dirty conditions, which are inoculated onto a test surface and dried. The test aims to acquire quantitative information about the ability of a disinfectant to kill microorganisms attached to hard surfaces.

The test works by examining preparations of microorganisms dried onto surfaces. To such a dried suspension a prepared sample of the disinfectant is added. The surface is then transferred to a previously validated neutralization medium and tests performed to measure the reduction in viable counts. The test involves drying 0.05 ml suspensions of the microorganisms (with interfering substances such as bovine serum albumin) onto different surfaces. The microorganisms should have a population range of  $1.5 - 5.0 \times 10^8$  for bacteria and  $1.5 - 5.0 \times 10^7$  for fungi and are equilibrated to 25°C before use. Once applied to the surface the drying of the microorganisms maybe accelerated using an incubator operating at 36-38°C. Disinfectant solutions (where disinfectants are made with Water of Standard Hardness) are added to the surfaces. After the specified contact time (five minutes is the target) the surfaces are transferred to the validated neutralization medium and then pour plates are prepared for incubation and counting.

A variation of the surface test involves the use of mechanical action. Mechanical action is more akin to practical conditions (such as the application of a cloth or a mop). However, the more efficacious

→

disinfectants do not require any mechanical action when the disinfectant and the surface come into contact. For the surface test, mechanical action is very difficult to reproduce. It is preferable to evaluate a disinfectant without mechanical action and this aspect can be examined during the Phase 3 field trials. Furthermore, mechanical action is a very variable procedure and is difficult to evaluate.

It may arise that the disinfectant concentration shown to be optimal for the suspension test needs to be increased to meet the requirements of the surface test. The suspension test has further weaknesses in that it enhances the potential for small dilution errors made in the preparation of disinfectant solutions in relation to the final pass or fail result. The suspension test has been shown to be difficult to reproduce both between and within laboratories and often lacks precision. The suspension test can also pose problems when disinfectants with a high viscosity are challenged due to their distribution in the test suspension.

The surface test, however, cannot demonstrate the effect of a range of environmental factors like temperature, pH, detergent residues, mechanical stress and attachment. For these reasons a disinfectant which appears effective for the surface test can show marked variability when applied to practical conditions. The reasons for this are due to problems in drying and differences between surfaces. In terms of drying microbial suspensions, there is a marked loss in the viability of a population when dried onto a surface and attempts to speed the drying process up do not significantly reduce the variability of the actual number of microorganisms challenged. Surfaces introduce another variation because surfaces, even of the same grade of material, are not truly identical and there have been marked problems in achieving reproducibility and repeatability for the surface test between laboratories particular in estimating the concentration of disinfectant required to be effective. Some of these limitations can be addressed through field trials.

## References

1. Sandle, T. (2016) *The CDC Handbook: A Guide to Cleaning and Disinfecting Cleanrooms*, 2nd Edition, Grosvenor House Publishing: Surrey, UK
2. Russell, A.D., Ahonkhai, I. And Rogers, D. T.: 'Microbiological Applications of the Inactivation of Antibiotics and Other Antimicrobial Agents', *Journal of Applied Bacteriology*, 1979, 46, pp207-245
3. Payne, D.N., Babb, J.R. and Bradley, C. R.: 'An evaluation of the suitability of the European Suspension Test to reflect in vitro activity of antiseptic against clinically chosen significant organisms', *Letters in Applied Microbiology*, 1999, 28, pp7-12
4. Bloomfield, S.F., Arthur, M., Van Klingeren, B., Pullen, W., Holah, J.T. and Elton, R.: 'An evaluation of the repeatability and reproducibility of a surface test for the activity of disinfectants', *Journal of Applied Bacteriology*, 1994, 76, pp86-94
5. Vina, P., Rubio, S. and Sandle, T. (2011): 'Selection and Validation of Disinfectants', in Saghee, M.R., Sandle, T. and Tidswell, E.C. (Eds.) (2011): *Microbiology and Sterility Assurance in Pharmaceuticals and Medical Devices*, New Delhi: Business Horizons, pp219-236

## Hand sanitisation

*Hand sanitisation (Standard: EN 1500)*

An associated part of disinfectant evaluation is the assessment of hand sanitisers. There are many commercially available hand sanitizers, with the most commonly used types being alcohol-based gels. Within Europe there is a standard describing the approach for the validation of hand sanitisers based on two norms: EN1499 (hygienic hand wash), and EN 1500 (hygienic hand disinfection). It is more typical for the EN 1500 standard to be followed. Many commercially available hand sanitisers are surprisingly difficult to test against the standard in terms of effectively reducing microbial populations and several types have compared unfavourably to straightforward hand washing with simple soaps. Some alcohols are more effective than others, based on their molecular weight. The alcohol 1-propanol ( $C_3H_8O$ ) (An isomer of isopropanol (2-propanol), that is a compound with the same molecular formula but with a different structural formula) is used as the test standard against which hand sanitizers are compared.

The test for hand sanitisers can be applied to skin and to gloved hands. One problem with the application to gloved hands is that the gloves themselves may either carry a microbial load or be prone to leaks. Some material, such as latex, can trap microorganisms onto the surface. These factors can reduce the reliability of the test results. The test determines if a hand sanitiser can reduce the number of transient microflora under simulated practical conditions. The hand sanitiser under test is compared against a reference standard (60% propan-1-ol) using fifteen test subjects. For tests of gloved hands, several microorganisms can be selected. However, only one microorganism can be used for the study on human skin for health and safety considerations: *Escherichia coli* K12 (ATCC 10538) which is a non-pathogenic Class I microorganism under Directive 90/679 EEC (Strain K-12 was isolated at Stanford University in 1922 from human faces). To be effective the test hand sanitizer must produce a five log reduction of the test microorganism. The agar plates used to measure recovery contain the additive 0.5g/l of sodium desoxycholate in order to inhibit the growth of any skin *Staphylococci*.





The act of agitation and rubbing the hand sanitiser into the skin or into the glove presents the greatest variable into the test. This is partly, but not completely, overcome by the large subject size but difficulties exist in comparing different laboratories. For practical use there is a significant effect on the survival of microflora based on the frequency of application, the degree of hand rubbing and the quantity applied.

# 2017

## FORMATIONS A3P



Dans les 5 domaines spécifiques au "Propre et Stérile",  
A3P Formation vous propose des Sessions toute l'année,  
avec des formateurs/experts reconnus dans chacun de leur domaine !

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

MARS 2017		DATE	FORMATEUR
	<b>BPF01</b> <i>BPF &amp; BPD des produits biologiques et des médicaments de thérapie innovante</i>	7 mars	Roland GUINET
	<b>PROC01</b> <i>Lyophilisation 1 : bonnes pratiques et bases de la lyophilisation</i>	8 & 9 mars	Dominique SIERAKOWSKI
	<b>MC06</b> <i>La nouvelle version de la norme ISO 14644-1 : quels changements ?</i>	16 mars	Philippe DUHEM
	<b>SI01</b> <i>Cloud Computing et réglementation pharmaceutique</i>	23 mars	Jean-Louis JOUVE
	<b>MC10</b> <i>Analyse du risque particulière dans les produits stériles et injectables</i>	28 & 29 mars	Alain EUZEN
	<b>MC07</b> <i>Elaboration d'un programme de bio-nettoyage en salles propres en environnement BPF</i>	30 mars	Pierre DEVAUX
AVRIL 2017			
	<b>MC02</b> <i>Validation des procédés de nettoyage des équipements de production en industrie pharmaceutique</i>	4 & 5 avril	Pierre DEVAUX
	<b>PROC07</b> <i>Travail en campagne en isolateurs de production</i>	6 avril	Julien TRIQUET
	<b>BPF05</b> <i>L'Annexe 1 des GMP Eu</i>	11 & 12 avril	Roland GUINET
	<b>SI02</b> <i>Audit et inspection des systèmes informatisés : outils et méthodes</i>	13 avril	Jean-Louis JOUVE
	<b>MC09</b> <i>Analyse du risque sur les étapes critiques de procédés stériles, aseptiques ou à contamination contrôlée</i>	18 & 19 avril	Alain EUZEN
	<b>PROC02</b> <i>Lyophilisation 2 : développement et perfectionnement des connaissances</i>	26 & 27 avril	Dominique SIERAKOWSKI
MAI 2017			
	<b>BPF03</b> <i>Gestion du risque qualité (ICH Q9) des procédés aseptiques</i>	3 & 4 mai	Roland GUINET
	<b>SI03</b> <i>Validation des systèmes informatisés efficace et efficiente</i>	16 mai	Jean-Louis JOUVE
	<b>MC11</b> <i>Stérilisation par la chaleur : principes, validation et production</i>	17 & 18 mai	Dominique SIERAKOWSKI
JUIN 2017			
	<b>BPF06</b> <i>Processus d'agrément et de suivi des fabricants d'excipients Directive du 19 mars 2015 (2015/C95/02)</i>	1 juin	Olivier JEAN
	<b>BPF04</b> <i>Mise à jour réglementaire et état de l'art pour la fabrication des produits pharmaceutiques stériles</i>	7 juin	Roland GUINET
	<b>SI05</b> <i>Audit et résolution des problèmes de "data integrity" au laboratoire de contrôle qualité</i>	8 juin	Jean-Louis JOUVE
	<b>PROC03</b> <i>Lyophilisation 3 : expertise et maîtrise des procédés et de la qualité</i>	14 & 15 juin	Dominique SIERAKOWSKI
	<b>MC08</b> <i>Maîtrise de la contamination en ZAC (stérile et non stérile)</i>	27 & 28 juin	Pierre DEVAUX
	<b>SI04</b> <i>Évaluation des fournisseurs IT/IS : outils et pratiques</i>	29 juin	Jean-Louis JOUVE
SEPTEMBRE / OCTOBRE / NOVEMBRE 2017			
	<b>MC12</b> <i>Autoclave et stérilisation à chaleur humide</i>	26 sept.	Walid EL AZAB
	<b>QUAL01</b> <i>Qualification d'une boucle d'eau purifiée</i>	26 oct.	E. PETAT & S. RINGA
	<b>PROC09</b> <i>Maîtrise de la chaîne du froid</i>	28 & 29 nov.	Agnès FELIX-PICAUT

 D'autres sessions sont prévues dans l'année. Merci de nous contacter pour plus d'informations.

Catalogue & info sur [www.a3p.org](http://www.a3p.org)

**Millipore®**

Filtration, Separation  
& Preparation



# Get to know the **LATEST** GENERATION of air samplers

The microbial air samplers of the MAS-100® family are designed for your individual air monitoring needs.

The life science business of Merck operates as MilliporeSigma in the U.S. and Canada.

Merck and the vibrant M are trademarks and Millipore is a registered trademark of Merck KGaA. All other trademarks belonging to third parties are the properties of their respective owners. 2016 - 00834 01/17 Copyright © 2017 Merck KGaA. All Rights Reserved.

**MERCK**