La Vague

LE MAGAZINE DE LA PHARMA ET DES BIOTECHS

N° 54 | Juillet 2017
Trimestriel

Validation du Nettoyage

4 & 5 juillet à Lyon, Journées A3P CDMO

- GIC A3P Validation du Nettoyage : préparation d'un guide pratique en 2017 sur le Chap.10 de l'Annexe 15 des GMP Européennes.
- Cahier Pratique : comment assurer le succès d'une auto-inspection du processus d'assurance de stérilité & des procédures associées.
- Stratégies de regroupement des nettoyages pour les formes orales solides dans les établissements multi-produits.
- Stratégie de contrôle de nettoyage dans le cadre de la fabrication de Principes Actifs pharmaceutiques en développement à usage clinique.
- Health-based approach" implementation for setting limits in cleaning validation for Vaccines/Biotech.

www.a3p.org

ISSN 1298-047

Sommaire

N°54 // Juillet 2017

L'édito I 3

Ils ont participé à ce numéro I 4

Billet d'humeur I PDE est là et la saleté s'en va… 5

Réglementaire I Toutes les actualités 6

Actualités I Programme des **JOURNÉES A3P CDMO** 8

Actualités I Programme du **CONGRÈS INTERNATIONAL A3P** 11

Actualités I GIC A3P Validation du Nettoyage : préparation d'un guide pratique en 2017 sur le Chap.10 de l'Annexe 15 des GMP Européennes 15

Techno/Process I Stratégies de regroupement des nettoyages pour les formes orales solides dans les établissements multi-produits 17

Techno/Process I La réglementation biocide appliquée aux désinfectants utilisés dans l'Industrie Pharmaceutique : ce qu'il faut savoir 22

Cahier Pratique I Comment assurer le succès d'une auto-inspection du processus d'assurance de stérilité & des procédures associées 27

Techno/Process I La cryogénie est l'étude et la production des basses températures 33

Techno/Process I Stratégie de contrôle de nettoyage dans le cadre de la fabrication de Principes Actifs pharmaceutiques en développement à usage clinique 35

Techno/Process I Le contrôle visuel indirect modernise la validation du nettoyage 38

Techno/Process I La détermination du taux de recouvrement est une étape préliminaire, nécessaire lors d'un exercice de validation du nettoyage 41

Techno/Process I Cleaning Validation for biotechnological substances : What acceptance criteria? 45

Techno/Process I "Health-based approach" implementation for setting limits in cleaning validation for Vaccines/Biotech 48

La Vague
Revue trimestrielle N° 54 - Juillet 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

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

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

OUI, je m'abonne à La Vague (4 n° + le site + newsletters) pour une durée de 1 an ☐ 40€TTC

Je souhaite acheter un numéro ☐ 10€ 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

Hervé TASSERY

C'est du propre !

Les contaminations croisées sont depuis toujours, et surtout depuis l'affaire du talc Morhange, la hantise de l'industrie pharmaceutique. Une fois intégré le fait qu'un laboratoire de contrôle **ne trouve que ce qu'il cherche**, on a compris que la seule façon de garantir qu'on ne retrouvera pas dans le produit suivant des traces du précédent est (entre autre) d'assurer un nettoyage efficace des matériels de production ou de dédier du matériel à un produit.

L'évolution récente des BPF Européennes partie 1 (Chapitres 3 et 5), applicables depuis mars 2015, la nouvelle version de l'Annexe 15 d'octobre 2015 et la nouvelle Guideline de l'EMA de juin 2015 poussent les industriels du secteur à évaluer le risque de contaminations croisées pour valider leurs procédés de nettoyage, justifier leur choix de dédier ou non leurs installations de production et ainsi assurer la sécurité du consommateur. Cette révision de l'Annexe 15 s'avérait nécessaire aussi pour intégrer les évolutions réglementaires majeures apportées par l'intégration dans les BPF des principes définis dans les guides ICH Q8, Q9, Q10 et Q11 ainsi que par les nouvelles approches de validation. **Les procédés de nettoyage sont maintenant inclus clairement dans la stratégie globale de validation.**

Le bon sens nous dit que le contrôle visuel reste indispensable, mais ne peut pas constituer à lui seul un moyen de garantir la propreté. Il faut donc écouvillonner ou rincer les surfaces nettoyées pour rechercher et quantifier les traces résiduelles du produit. Sur le plan chimique, l'approche de validation est maintenant basée sur le calcul de la PDE (Permitted Daily Exposure) des actifs, c'est-à-dire l'exposition journalière jugée acceptable pour le consommateur. On parle ici de la réelle toxicité du produit chez l'homme, pas d'une évaluation à partie de la DL50 chez le rat !
Ce calcul est basé sur la revue et l'évaluation des données toxicologiques (y compris le potentiel sensibilisant, génotoxique ou reprotoxique) et pharmacologiques disponibles sur les API. Ces données doivent obligatoirement être compilées et évaluées par un toxicologue.

Une fois déterminée, cette valeur de PDE, spécifique à chaque API, sert ensuite :

- à établir la MACO (Maximum Allowable Carry Over), c'est-à-dire la masse de produit qui peut raisonnablement être transférée d'une production à la suivante,
- à démontrer que les opérations de nettoyage mises en œuvre sont adaptées,
- le cas échéant, à justifier le choix de dédier ou non des installations de production et pouvoir le justifier par une argumentation solide auprès de ses donneurs d'ordres, auditeurs et autorités de tutelle.

Lors de la validation, le procédé de nettoyage doit être appliqué comme prévu en routine. Il est donc nécessaire de le décrire en détail et d'en identifier les paramètres critiques (CPP) au travers d'une analyse de risque. Cette caractérisation des paramètres critiques permet ensuite d'évaluer les potentiels impacts sur l'efficacité du nettoyage en cas de déviation ou de changement. L'Annexe 15 n'aborde pas clairement "le maintien de l'Etat validé" des procédés de nettoyage, mais une démarche basée sur la surveillance des paramètres critiques définis, ainsi que du suivi de l'efficacité par des prélèvements réguliers permettent de garantir ce maintien. Ce suivi régulier permet d'identifier les éventuelles dérives au travers d'analyses de tendances.

Il faudra ensuite protéger le matériel propre de façon à garantir qu'il sera toujours propre au moment de son utilisation et définir la durée de péremption de cette propreté.

Nettoyer, c'est bien. Garantir la propreté pendant une durée définie, c'est mieux.

Contributeurs

Ils ont participé à ce numéro

Pierre DEVAUX
UPS Consultants
pierre.devaux@acmpharma.com

Rédacteur en chef Invité de ce numéro spécial Validation du Nettoyage

Pharmacien Microbiologiste, Expert en Maitrise de la Contamination, il réalise au sein d'UPS Consultants des missions d'audit, de conseil et de formation pour les industries de Santé autour des thématiques suivantes : Validation du Nettoyage, Bionettoyage des locaux, Bonnes Pratiques Aseptiques, mise en place d'analyses de risque pour maitriser la contamination des Process de Fabrication, audits GMPs et investigation sur des problématiques de contamination de produits.

Elizabeth RIVERA
Steris

Rédactrice de "Stratégies de regroupement des nettoyages pour les formes orales solides"

Elizabeth RIVERA is a technical service manager for the Scientific Division of STERIS Corporation (Mentor, Ohio). Currently, she provides technical assistance in the areas of selection of detergents, disinfectants and sterilization assurance products including the application and use of these in the pharmaceutical, biopharmaceutical, cosmetics, medical devices, dietary supplements and related industries. In addition, she offers conferences and exhibits on educational technical forums such as IPA, Interphex, ExpoFYBI, ETIF, PDA, ISPE, Expofarma, Pharma Expo, Executive Conference and more.

Thierry LEFEBVRE
LeNettoyageCryogénique

Rédacteur de "La cryogénie est l'étude et la production des basses températures"

Thierry LEFEBVRE a plus de 25 années d'expérience en ultra-propreté dans le monde du semi-conducteur. Il est le dirigeant de l'entreprise "LeNettoyageCryogénique" (LNC) dont l'ambition est de démocratiser le Nettoyage Cryogénique.

Etienne MICHEL
GSK

Rédacteur de "Health-based approach" implementation for setting limits in cleaning validation for Vaccines/ Biotech"

Etienne MICHEL currently holds the position of Global Quality Expert at GSK Vaccines, with an oversight on several expertise areas such as cleaning, bulk processes, homogeneity, chemical compatibility, extractables and leachables. Before that, in his role as Global Cleaning Expert, he has lead the development and implementation of new cleaning strategies within GSK. Etienne is a Civil Chemistry Engineer with a master degree in environmental sciences and management from the Université Catholique de Louvain-la-Neuve in Belgium.

Guillaume GARREAU
Laboratoires GALDERMA

François BLACHERE
Cophaclean

Rédacteurs de "Le contrôle visuel modernise la validation du nettoyage"

Chargé de Projet au sein du service d'amélioration continue Expertise Stratégie Validation Nettoyage, Qualification, Métrologie - sur les équipements de process et de laboratoire en industrie pharmaceutique et cosmétique. 16 ans d'expérience.

Chef de Projet - Responsable Formation - Expertise Stratégie Qualification et Validation Nettoyage - Maîtrise de la Contamination globale en industries pharmaceutique et cosmétique COPHACLEAN.

Solenn JANVIER
Servier

Rédacteur de "Stratégie de contrôle de nettoyage dans le cadre de la fabrication de Principes Actifs pharmaceutiques en développement à usage clinique."

After Pharmacy study, she earned a PhD in organic chemistry synthesis around Total Synthesis of natural products from the university of Orsay Paris XI. She began her career as Project Leader in the Chemical and Process development department at Oril Industrie, Servier Group. She continued her implication in the development of New Pharmaceuticals Chemicals Entities as Project Leader in the Analytical Development Department. She still works in the Analytical Development Department as head of the Clinical Quality Control Laboratory. Her team is in charge of the analysis and liberation of all batches for clinical development studies. Cleaning controls of production equipment is also in their field of responsibilities.

Florent MAESTRACCI
Aktehom

Roland OLLIVIER
Aktehom

Rédacteurs de "Cleaning Validation for biotechnological substances : What acceptance criteria ?

Florent MAESTRACCI holds a Master's Degree from Polytech'Montpellier Engineering School. He joined AKTEHOM when it was founded in 2005. Since then, he has been successfully focusing on the area of biological / biotechnological and also cleaning processes control and validation. Due to his continued positive progression within the company since 2014, in addition to his role as consultant, Florent is now head of the dynamic Paris agency.

After a PhD in chemistry and neuroscience, Roland OLLIVIER, worked in research and development in the pharmaceutical industry for 25 years. He joined AKTEHOM in 2007 as a Scientific and Regulatory Manager. As a consultant, he carries out GMP compliance audits and provides expert assistance in the implementation of Quality by Design for process and cleaning validation.

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 Anne Rigoulot - Administrateur A3P

PDE est là et la saleté s'en va...

En novembre 2014, l'EMA a publié une ligne directrice sur la définition des limites maximales de résidus de produits acceptables basée sur l'évaluation du risque toxicologique des composants dans les bâtiments multi produits. Cette ligne directrice est applicable depuis le 1er juin 2015 pour les nouveaux produits et le 1er décembre 2015 pour les produits existants.

En parallèle, les nouvelles versions des Chapitres 3 (*locaux et équipements*) et 5 (*production*) des bonnes pratiques de fabrication Européennes (EU - GMP Part. 1 chap. 3 & 5) approuvées en août 2014 et applicables depuis mars 2015 renforcent les exigences sur la maîtrise des risques de contamination croisées en faisant référence à la ligne directrice citée précédemment. Au travers de cette nouvelle règlementation, les autorités de santé demandent aux industriels d'identifier les risques de contamination croisée, d'évaluer leur criticité en se basant entre autre sur la définition de limites maximales résiduelles acceptables puis d'identifier les actions à mettre en place afin d'obtenir un niveau de risque acceptable permettant de ne pas mettre en jeu la santé des patients. Ces limites dénommées PDE "Permitted Daily Exposure" sont définies par des toxicologues utilisant les données pharmacologiques et toxicologiques des substances concernées.

Un des moyens permettant de maîtriser ce risque est le nettoyage des équipements et l'approche à utiliser pour calculer les critères d'acceptabilité de validation de l'efficacité des procédés de nettoyage.

La Guideline de l'EMA indique que la détermination des limites maximales acceptables (PDE) peut également être utilisée pour supporter et justifier les critères d'acceptabilité pour la validation des procédés de nettoyage pour les substances hautement dangereuses est nécessaire mais le critère obtenu devra toujours être comparé aux critères calculés sur la base des approches traditionnelles (1/1000^{ième} de la dose thérapeutique ou pas plus de 10 ppm de produit A dans le produit B) ou aux critères existants. Pour tous les autres produits, les approches traditionnelles pour le calcul des critères d'acceptabilité sont toujours recevables et justifiées.

On observe aujourd'hui une utilisation parfois irrationnelle du PDE pour le calcul des critères d'acceptabilité de nettoyage induisant des délais et des coûts injustifiés avec en finalité des critères d'acceptabilité bien trop élevés pour assurer un équipement utilisable pour le produit suivant ou supérieurs aux critères d'acceptabilité initiaux.

Au travers de ce billet, je voulais juste rappeler que cette approche a été définie par les autorités pour évaluer scientifiquement et sur la base de données pharmacologiques et toxicologiques, les risques de contamination croisées pour les molécules hautement dangereuses et toxiques. Quant aux critères d'acceptabilité pour la validation des procédés de nettoyage, l'utilisation du PDE est justifiée pour les molécules hautement dangereuses mais devront toujours être comparés à ceux calculés avec les méthodes traditionnelles et prendre les plus restrictifs car l'objectif initial du nettoyage est de mettre à disposition du lot ou produit suivant un équipement propre.

En conclusion, le PDE ne peut pas "nettoyer" les approches traditionnelles et ne permettra pas à lui seul de démontrer l'efficacité d'un procédé de nettoyage.

Pour toute information complémentaire sur ce sujet vous pouvez consulter le guide issu du groupe de travail du GIC A3P règlementaire "Chapitre 3 & 5" proposant une explication de ces textes, des retours des autorités et une approche pragmatique d'analyse de risques.

Réglementaire

By AKTEHOM

À ne pas manquer !

Ce point réglementaire trimestriel présente les récentes évolutions réglementaires au regard du cycle de vie du produit. Cette sélection des parutions intervenues depuis la précédente édition se focalise sur les grandes thématiques impactant les métiers pharmaceutiques.

This quarterly regulatory point presents recent regulatory developments in terms of product lifecycle. Since the previous edition, this selection of publications focuses on the major themes impacting the pharmaceutical professions.

Développement - Development

Mise en œuvre de textes de réflexion relatifs aux interactions médicamenteuses et à l'utilisation des statistiques lors de l'évaluation des attributs du produit.

Implementation of reflection texts on drug interactions and the use of statistics in the evaluation of product attributes.

Origine	Titre	Type	Date
EMA	Concept paper on a revision of the Guideline on the investigation of drug interactions *Révision de mise à niveau et de clarifications spécifiques*	Concept paper	23/03/2017
	Guideline on equivalence studies for the demonstration of therapeutic equivalence for products that are locally applied, locally acting in the gastrointestinal tract as addendum to the Guideline on the clinical requirements for locally applied, locally acting products containing known constituents *Précisions complémentaires aux requis cliniques du guide initial*	Draft	23/03/2017
	Reflection paper on statistical methodology for the comparative assessment of quality attributes in drug development *Aspect méthodologique de l'évaluation des caractéristiques du produit*	Draft	23/03/2017

Système Qualité – Quality system

Prise de position de l'EMA sur le sujet "Quality Metrics" et textes de clarification émis par le CMDh.

Position of EMA on the subject "Quality Metrics" and texts of clarification issued by the CMDh.

Origine	Titre	Type	Date
EMA	EMA perspective on Quality Metrics *Prise de position de l'EMA lors de l'Indian Pharmaceutical Alliance Annual Congress. La mise en œuvre du concept FDA de Quality Metrics n'est pas envisagée par l'EMA qui lui préfère les dispositions actuelles relatives aux inspections basées sur le risque*	Congrès	27/02//2017
CMDh	Questions & Answers QP Declaration *Clarification de points spécifiques liés à l'Annexe 16 des GMP EU*	Q&A	03/2017
	CMDh clarifications on questions received on the implementation of the Falsified Medicines Directive *Clarification de points spécifiques relatifs à la contrefaçon des médicaments*	Q&A	03/2017

Analytique - Analytical

L'EMA confirme son implication pour l'implémentation du guide ICH Q3D.

EMA confirms its commitment to the implementation of ICH Q3D guide.

Origine	Titre	Type	Date
EMA	Implementation strategy of ICH Q3D Guideline *Adoption du draft opérationnel de juin 2016*	Final	08/03/2017

Réglementaire

By AKTEHOM

Fabrication - Manufacturing

Sur la période, les publications essentielles concernent l'accord de reconnaissance mutuelle entre les USA et l'Europe ainsi que l'adoption par le Parlement Européen des règlements relatifs aux dispositifs médicaux et aux diagnostiques in vitro.

During this period, the main publications concern the mutual recognition agreement between the USA and Europe and the adoption by the European Parliament of regulations relating to medical devices and in vitro diagnostics.

Origine	Titre	Type	Date
ANSM	Autorisation et déclaration des activités de fabrication, d'importation et de distribution de matières premières à usage pharmaceutique (MPUP)	Q&A	31/01/2017
	Questions & Réponses		
FDA	Q11 Implementation Working Group Development and Manufacture of Drug Substances (Chemical Entities and Biotechnological/Biological Entities) – Questions and Answers	Q&A	17/02/2017
	Publication du texte ICH du 13/10/2016		
EMA	European and US regulators agree on mutual recognition of inspections of medicines manufacturers	Press release	02/03/2017
	Adoption du processus de reconnaissance mutuelle entre les USA et l'Europe		
	Concept paper on the need for revision of note for guidance on quality of water for pharmaceutical use (H+V)	Concept paper	06/03/2017
	Révision pour intégration de la nouvelle monographie Ph. Eur. relative à l'eau pour préparations injectables (n° 0169) qui rentre en vigueur ce mois-ci		
EU PE & CE	Position of the Council at first reading with a view to the adoption of a regulation of the European Parliament and of the Council on medical devices, amending Directive 2001/83/EC, Regulation (EC) No 178/2002 and Regulation (EC) No 1223/2009 and repealing Council Directives 90/385/EEC and 93/42/EEC	Régle[mt]	07/03/2017
	Règlement européen adopté le 7 mars 2017		
	Position of the Council at first reading with a view to the adoption of a regulation of the European Parliament and of the Council on in vitro diagnostic medical devices and repealing Directive 98/79/EC and Commission Decision 2010/227/EU	Régle[mt]	07/03/2017
	Règlement européen adopté le 7 mars 2017		
FDA	New & Revised Draft Guidances CDER is Planning to Publish During Calendar Year 2017	Agenda	19/04/2017
	Publication du planning 2017 pour les guides 2017		

Inspection

Description des tendances 2016 des déficiences d'inspection par l'ANSM et le MHRA.

Description of 2016 trends in inspection deficiencies by the ANSM and the MHRA

Origine	Titre	Type	Date
ANSM	Les journées de la qualité pharmaceutique	Congrès	20/01/2017
	Bilan 2016. Parmi les causes de déficience constatées, les principales proviennent des systèmes qualité (déviation, CAPA et maîtrise du changement), la maîtrise des tiers et des risques de contamination		
MHRA	MHRA GMP Inspection Deficiency Data Trend 2016	Final	21/04/2017
	Bilan 2016. Les principales causes de déficience proviennent des systèmes qualité, notamment des processus déviation et CAPA		

ACTUALITÉS

4 & 5 juillet à Lyon

Journées A3P CDMO

- Stratégie de la sous-traitance
- Risques en CDMO
- Sous-traitance analytique - fabrication - distribution
- Retour d'expériences
- Enjeux sociaux

14 Conférences / 4 Ateliers / 1 Table ronde / 1 Exposition

A3P CDMO Days

L'Association A3P a, depuis 30 ans, la vocation de mettre en commun les expériences des utilisateurs et des fournisseurs de l'industrie pharmaceutique / bioproduction. Les 4 et 5 juillet 2017 à L'Espace Tête D'Or à Lyon, A3P organise les journées CDMO (Contract Development and Manufacturing Organization).

Un CDMO intervient à des degrés divers sur l'ensemble des activités des groupes pharmaceutiques. Ces journées proposent donc aux participants d'apporter sur ce sujet d'actualité, les meilleures expériences dans le domaine complexe qu'est la sous-traitance.

Les thèmes abordés et développés seront les suivants :

- **Stratégie de la sous-traitance : stratégie industrielle et risques**
- **Les risques en CDMO**
- **Sous-traitance de produits atypiques : cytotoxiques, produits vivants, hormones, …**
- **Sous-traitance analytique**
- **Sous-traitance de fabrication : essai clinique lots phases 1,2,3**
- **Sous-traitance distribution/activités Annexes : transports, chaîne de froid, stockage, …**
- **Changement de big pharma à sous-traitance**
- **Retour d'expériences**
- **Enjeux sociaux, changement de culture : cession de sites**

Le programme de 2 jours a été conçu pour offrir un bon équilibre entre les conférences délivrées par des leaders d'opinion, des ateliers animés par un tandem d'utilisateurs / fournisseurs et une exposition de prestataires ; le tout dans une ambiance propice aux échanges !

Info & inscription www.a3p.org

Conferences Simultaneous Translation

14 Conférences

- Outsourcing et sous-traitance : stratégie industrielle, challenges et risques associés
Sonia KASPEROWICZ - *GSK* & **Jacques NAVELLOU** - *Axys Network*
- Responsabilités du donneur d'ordre avec un cas concret de sous-traitance d'un vaccin
Pierre LAUER - *Sanofi Pasteur*
- Strategy for the development of an innovative parental drug product containing two MABs. Keys to success in an outsourced challenging project
Alain SAINSOT - *Amatsi Group*
- Sous-traitance d'analyses, face à un marché à forte croissance, le développement d'un site. Retour d'expérience d'un transfert de site, 800 personnes, 10 000m² réalisé en 6 semaines
Adrien PUISSEGUR & **Yassine BOUHID** - *Groupe Carso*
- L'excellence opérationnelle et la conformité réglementaire : 2 objectifs clés
Marc MAURY - *Unither Pharmaceutical* & **Paul BEYOU** - *SGS*
- Maîtrise de la qualité des produits chez les sous-traitants par le biais du contrat Qualité établit selon la *FDA guidance* de novembre 2016
Nathalie PARISOT - *Celgene*
- Production d'IMPs - Retour d'expériences d'un promoteur non pharmaceutique
Marianne PERDRIJAT - *DBV* & **Nicolas LE RUDULIER** - *Creapharm*
- Sous-traitance : Quel niveau de suivi ?
Jihaine NAJAH-BAUD & **David DA CUNHA** - *Roche*
- Recovering the GMP certification after the acquisition of a manufacturing site by a CMO
Cristina VELASCO - *Rovi Contract Manufacturing*
- Du Grand Groupe au CMO pour un voyage sans embûche
Jean-Yves SARCIAUX - *Laboratoires Macors*
- Le rôle du dépositaire dans l'industrie pharmaceutique
Frédérique ROUQUÈS - *Alloga*
- Un service Qualité allié à des packagings de qualité, le tout géré dans un réseau en propre pour un maintien de la chaîne du froid optimal
Sébastien PRADAL - *World Courier*
- Enjeux et challenges de la création d'une BU CDMO au sein de Servier
Gwenaël SERVANT - *Servier CDMO*
- Réussir une cession de site industriel : Facteurs clés de succès/Retour d'expériences
Ludovic MATHIEU - *In Altum Consulting* & **Roland BLONDEL**

1 Table ronde

- *Facteurs clés de succès pour une opération de sous-traitance*
animée par les intervenants

Info & Inscription www.a3p.org

4 Ateliers

Atelier 1 Contrat de fabrication/contrat de façonnage : quelle différence?

Animateurs : Emmanuelle DE SCHEPPER *&* **Jean-Marc GROSPERRIN -** *Dentons*

Les points clés de négociation dans une sous-traitance de fabrication : la capacité de production/les engagements de volume, l'exclusivité/les sources alternatives, l'approvisionnement en matières premières, les modalités de livraison des produits, les conformités dues par le fabricant/façonnier, la responsabilité du fabricant/façonnier et sa couverture d'assurance, les droits de propriétés intellectuelle/industrielle gravitant autour de la fabrication, les clauses de changement de contrôle et les clauses anti-corruption et les clauses de non-concurrence.

Atelier 2 La gestion de crise dans le cadre d'une production chez un CMO

Animateurs : Julien TRIQUET - *GSK &* **Patrick ROUSSEAU -** *Aspen*

La gestion de crise est un sujet clé dans l'industrie pharmaceutique en raison du niveau de traçabilité et de réactivité attendues. Le contexte de la sous-traintance amène une complexité supplémentaire évidente en ajoutant un acteur supplémentaire à cet exercice. La transparence et une relation de confiance mutuelle sont indispensables quand il faut faire face à une crise. Dans cet atelier nous verrons comment construire une organisation et une relation qui permettent de gérer une crise de la manière la plus efficace et positive possible. Nous verrons les points clés à anticiper et mettrons en évidence les attentes des autorités.

Atelier 3 How onboarding our customers in serialization program?

Animateurs : Patrick BARILLOT *&* **Staffan WIDENGREN** *- Recipharm*

Serialisation is probably one of the most critical and complex challenges which the pharmaceutical industry is currently facing with deadlines on November 2017 for the US and February 2019 for the EU. Choosing the right solution capable of meeting the different demands of Authorities and MAH and pharmaceutical companies is the first step.To understand how it will impact our entire organization, production business processes and inter-action between partners is the second major step.Eg: how to adapt our internal organization with external demands? Which functions do we have to integrate? How will the teams work together to be efficient?... This is what we propose you to work on - having the chance to have both CDMO's and MAH around a table.

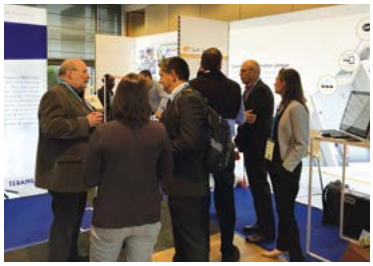
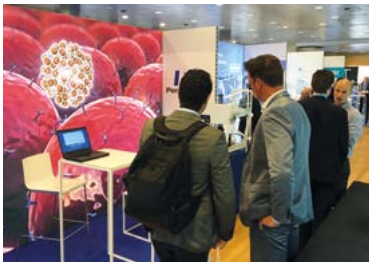
Atelier 4 Important BFS CMO Aspects

Animateurs : Martin HAERER & Christoph BOHN - *Rommelag CMO*

What are the reasons/benefits for outsourcing BFS products? What are the important aspects to achieve smooth product transfer? What responsibilities should/must be shared and what are the consequences for the Contract Giver?

1 Exposition

Anovafill, Baccinex Sa, B.braun Industrial, Biion, Cenexi, Fareva, Filab, Rommelag Cmo, Rovi Contract Manufacturing, Sgs Life Science Services, Swissfillon Ag, Teranga Groupe

Info & inscription www.a3p.org

ACTUALITÉ

14, 15 & 16 novembre 2017, Biarritz
Congrès International A3P

Stérilisation
Single use
Règlementaire
...

17 Conférences /
13 Ateliers / 1 Exposition

congrès
international
Biarritz -France

Novembre approche et le soleil de Biarritz sera, je l'espère au rendez vous !

Les exposants et congressistes (plus de 700 personnes attendues) sont prêts à nous rejoindre pour cette nouvelle édition du Congrès International de l'A3P, articulé cette année autour des 3 thèmes suivants : la Stérilisation, le Single Use et le Règlementaire. Un programme riche!

Bien evidemment, comme d'habitude, la journée du mercredi sera consacrée aux incontournables ateliers (dont certains se dérouleront en langue anglaise pour que les nombreux congressistes étrangers puissent y participer)

Rendez vous donc dès le lundi 13 novembre au soir pour l'apéritif des exposants afin de se mettre dans l'ambiance studieuse de Biarritz.

Info & Inscription www.a3p.org

17 Conférences

Conferences Simultaneous Translation

Dispositions permettant la disponibilité des vaccins
Philippe JUVIN - *Sanofi Pasteur*

Analyse de risque environnement : un outil pour répondre aux exigences des Chapitres 3, 5 et de l'Annexe 1 des BPF
Philippe DUHEM - *Intertek France*

Quality by Design: the required integration for Quality by Design
Isabelle MOINEAU - *Aktehom* **& Véronique CHAMBON** - *Sanofi Pasteur*

Méthode de test d'intégrité à l'Hélium : étude de cas sur le développement d'une méthode de test d'intégrité des systèmes à usage unique utilisant l'Hélium, intégrée dans une stratégie globale sur l'intégrité de systèmes clos
Carole LANGLOIS - *Sartorius*

Analyse de l'impact du passage à l'usage unique dans un procédé de filtration pour la production d'Allergènes
Pascal AOUDAY - *ALK*

Evaluation de l'impact des extractibles liés à l'utilisation de matériel à usage unique
Alain NONN- *Lilly France*

Dispositif médical connecté : quelle est la meilleure technologie pour le stériliser ?
Chistophe DENEUX - *Becton Dickinson*

Final sterilization for pharmaceutical applications: development of innovative customized solutions
Annick GILLET & Bart CROONENBORGHS - *Sterigenics*

Le processus de décontamination par vapeur de peroxyde d'hydrogène est-il considéré comme un procédé de stérilisation ?
Antoine AKAR - *GSK Vaccines*

The advantages and disadvantages of ready to use primary packaging material for aseptic filling – an overall comparison
Daniel KEHL - *Swissfillon AG*

L'utilisation de l'usage unique en clinique de l'isolateur au système de remplissage
Franck PAVAN - *Amatsi Group*

Retour d'expérience sur 4 ans de l'exploitation industrielle d'un atelier de bioproduction en usage unique
François VANHERSECKE - *Virbac*

L'assurance de stérilité, de 10-6 à 10-3, quelle sécurité souhaitons-nous ?
Dominique WEILL - *DoWeLi Sarl*

Ouvrir le champ de techniques moins conventionnelles en stérilisation et réduction de biocharge initiale
Alain EUZEN - *Axys Network*

ICHQ3D (Impuretés élémentaires) un exemple de mise en place chez un sous traitant pharmaceutique (CMO : Contract Manufacturing Organization)
Delphine BOIVIN & Marina DAUBARD - *Excelvision*

Cost effective data integrity compliance program in a flexible cGMP environment
Jean-Sébastien DUFRASNE & Fabrizio PASQUA - *Baxter World Trade sprl*

La révolution des médicaments de thérapie innovantes (MTI) : les enjeux de la production pharmaceutique et leurs conséquences pour l'économie de santé
Anne FIALAIRE-LEGENDRE - *EFS*

Info & inscription www.a3p.org

13 Ateliers

Atelier 1 *La sérialisation : une opportunité pour les CMO et les industriels du médicament ?*
Animateurs : Jean-Marc LIBERSA - *Fareva* **& Nicolas ORANGE** - *Systech*

Atelier 2 *Etudes de stabilité : appréhender les problématiques les plus fréquentes et optimiser les protocoles*
Animateurs : Emmanuel BILLA - *Cébiphar* **& Manuella MARTIN-JOUET** - *Laboratoires Ethypharm*

Atelier 3 *Aseptic process: How to answer to remarks following inspections (e.g. FDA, ANSM, ANSES)*
Animateurs : Olivier CHANCEL - *Merial* **& Walid EL AZAB** - *Steris*

Atelier 4 *Outils et astuces pour tenir les délais d'un arrêt pour travaux*
Animateurs : Nathalie ROBINEAU - *Institut Pasteur Dakar* **& Damien POUPRY** - *Qualis Expertis*

Atelier 5 *Les eaux pharmaceutiques 4.0 : de la maîtrise de la qualité à la maintenance prédictive*
Animateurs : Laurent MEURISSE - *Sanofi* **& Samah RINGA** - *Suez*

Atelier 6 *Venez challenger avec nous vos connaissances sur le nettoyage et la désinfection et découvrez comment vous pouvez optimiser les performances de vos procédés de nettoyage*
Animateurs : Françoise Durand - *Laboratoires Anios* **& Benoît RAMOND** - *Sanofi*

Atelier 7 *Audits et inspections au laboratoire de contrôle*
Animateurs : Philippe TIVOLLIER - *TRB Chemica* **& Philippe TAILLIEZ** - *ACM Pharma*

Atelier 8 *Validation du Nettoyage : Application de l'Annexe 15 des GMP européennes sur un site de façonnage fabricant des médicaments stériles et non stériles*
Animateurs : Ségolène BILLES - *Fareva Amboise* **& Pierre DEVAUX -** *UPS Consultants*

Atelier 9 *Annexe 15 / ASTM E2500 : "Let's cross the bridge!"*
Animateurs : Stéphane BERTRAND - *Lilly* **& Maëlle DESREUMAUX** - *Assystem*

Atelier 10 *Une journée d'immersion dans l'eau, l'environnement, le contrôle et la qualité, le réglementaire*
Animateur : Jérôme DONON - *A3P*

Atelier 11 *Data Integrity et systèmes de production : comment prévenir les observations d'inspection sur ce sujet ?*
Animateurs : Hervé CLUZEAUD - *Assystem* **& Thierry DUFRASNE** - *Baxter World Trade sprl*

Atelier 12 *Les problématiques réglementaires auxquelles un fabricant de DM doit faire face lors de la mise en oeuvre d'essais de contrôle ou lors de la production et distribution de supports stériles (pansements / compresses par exemple)*
Animateurs : Pierre-Jean CAVAROC - *SGS*

Atelier 13 *New Annex 1 (draft) impact on Equipment Design. Flexibility regarding RABS or ISOLATORS*
Animateurs : Jean-François DULIÈRE - *ISPE France / Technip* **& Frank LEHLE** - *Vetter*

1 Exposition

Plus de 100 exposants (voir liste sur www.a3p.org)

Info & Inscription www.a3p.org

TERANGA
GROUPE

L'expertise analytique et technico règlementaire

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

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

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

Notre ambition : tendre vers l'excellence

Notre satisfaction : celle de nos clients

www.terangagroupe.com

Conception : www.letb-synergie.com et F. Maruitte pour Teranga – Photo : IstockPhoto ©

ACM pharma

CEBIPHAR

UPS CONSULTANTS

Le GIC A3P Validation du Nettoyage prépare un guide pratique pour l'automne 2017 sur le Chapitre 10 de l'Annexe 15 des GMP Européennes : Présentation & discussion.

Par Pierre DEVAUX - GIC A3P "Validation du Nettoyage"
pierre.devaux@acmpharma.com

Avec la parution officielle de la nouvelle Annexe 15 des GMP Européennes Eudralex volume IV en octobre 2015, s'il y avait un sujet majeur de vigilance à faire ressortir des récents audits des Autorités de Santé Européennes, ce serait, à n'en pas douter, la validation du nettoyage qu'il faudrait choisir. Le Chapitre 10 de cette Annexe 15 s'est enrichi de 8 paragraphes supplémentaires pour un total de 15. Par conséquent, il s'agit bien là d'un "bouleversement" réglementaire !

Ces modifications ont engendré sur nos sites industriels beaucoup d'interrogations quant à la mise en pratique de tous ces points.
Prenons par exemple le cas de la fameuse PDE (Permitted Daily Exposure) : "Comment va-t-on retrouver les données sources pour calculer cette valeur ? Doit-on uniquement se baser sur des études toxicologiques ? Comment calculer cette valeur ? Doit-on la calculer pour tous les produits ? Est-ce qu'il y a obligation à faire appel à un toxicologue "Expert reconnu" pour ce calcul de PDE ? ..."

Toute l'attention s'est focalisée sur cette PDE et son application pratique décrite dans le Guideline EMA "Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities". Cela a posé bon nombre de problèmes et a consisté, non pas à la chasse au trésor, mais plutôt, à la "pêche" aux dossiers.

Or, il est important de rappeler le point suivant : si le calcul des PDE est un préalable indispensable à bon nombre de stratégies de validation de nettoyage (son utilisation permanente semblant remise en cause par le dernier draft publié en janvier 2017 sur le site de l'EMA), il n'en demeure pas moins que tous les autres aspects décrits dans le Chapitre 10 sont essentiels. Trop souvent, nous rencontrons des erreurs sur le "terrain".

Exemple d'écarts réglementaires lors d'audit de l'ANSM :

- *"Pas de prise en compte de la toxicité dans le choix du produit worst case"*

⇢

- "Les Clean Hold Times ne sont pas définis et donc pas validés"
- "Le produit utilisé pour la validation du nettoyage de la cuve X n'est pas fabriqué sur cette cuve en routine"
- "Les rationnels pour justifier l'emplacement des points critiques à prélever dans les protocoles de validation de nettoyage n'ont pas pris en compte les surfaces en contact indirect"
- "Les process de fabrication sont mal définis et il a été noté l'absence de prise en compte de l'effet cumulatif du train d'équipements pour les calculs de critères d'acceptation !"…

Aussi, au-delà du PDE, tous les points de ce paragraphe 10 doivent être clairement pris en compte dans vos VMP (Validation Master Plan) de façon à montrer la manière dont vous les gérez.
Or, ces 15 paragraphes ne sont pas évidents à comprendre et surtout à interpréter. De plus, ils peuvent servir de référence à plusieurs domaines de production (notamment médicaments stériles et non stériles en santé humaine, biotechnologies, industrie vétérinaire, cosmétique, dispositifs médicaux).

Dans ces conditions, il nous est apparu opportun de créer un groupe de travail sur le sujet, groupe le plus exhaustif possible, composé de producteurs et de fournisseurs, avec un maximum de secteurs industriels représentés. C'est ainsi qu'est né le 26 septembre 2016 le GIC A3P Validation du Nettoyage (VN).

Liste des participants

- ***Margaux ARTHUS***, *Responsable Amélioration Continue, GIFRER*
- ***Thierry BESNARD***, *Pharmacien Toxicologue, CARSO*
- ***Sophie BOURGOIS***, *Expert Validation du Nettoyage, ASPEN*
- ***Ludovic DEMOOR***, *Responsable Validation, LFB*
- ***Pierre DEVAUX***, *Expert Maîtrise de la Contamination, UPS CONSULTANTS*
- ***Maryline DOUEZ***, *Ingénieur Procédé de Nettoyage, NOVO NORDISK*
- ***Sandrine DUCLOS***, *Chef de Projet Sud-ouest, COPHACLEAN*
- ***Françoise DURAND***, *Responsable Scientifique, ANIOS*
- ***Guillaume GARREAU***, *Chargé de Validation du Nettoyage, GALDERMA*
- ***Isabelle GONZALEZ***, *Ingénieur Validation, TEOXANE*
- ***Solenn JANVIER***, *Manager de Laboratoire, SERVIER*
- ***Christine LENS***, *Président, KEYBIO*
- ***Etienne MICHEL***, *Global Worldwide Cleaning Expert, GSK*
- ***Stéphane MONESTIER,*** *Packaging and Process Support Manager, FERRING*
- ***Marie-Véronique MUNEREL***, *Manager AQ, VIRBAC*
- ***Jean-Baptiste NOIROT COSSON***, *Manufacturing Technical Support Supervisor, MERCK*
- ***Julie RACAUD***, *Responsable Qualification Validation, AGUETTANT*
- ***Thomas ROHAUT***, *Référent Validation de Nettoyage, AKTEHOM*
- ***Emilie SOLLIER,*** *Expert Procédé et Validation de Nettoyage, SANOFI PASTEUR*
- ***Lauriane ZUCHUAT,*** *QA Manager Process and Cleaning Validation, VIFOR PHARMA*

Tous les mois, le groupe se réunit dans les locaux d'A3P à Lyon, pour faire la synthèse des travaux des sous-groupes de travail créés, dans l'optique de vous proposer à l'automne 2017 un guide d'interprétation des 15 paragraphes du Chapitre 10 de l'Annexe 15, et ce, pour tous les secteurs énoncés plus haut. Au travers de ces travaux et de nos échanges riches en informations, nous mesurons toutes les difficultés rencontrées dans nos organisations pour définir et mettre en place ces stratégies de validation de nettoyage. C'est pourquoi nous souhaitons vous construire un guide le plus pragmatique possible et surtout le plus adapté de façon à répondre au mieux le jour d'un audit client ou d'une inspection réglementaire.

Ce guide reprendra point par point toutes les étapes essentielles à ce **processus de validation :**

1 // STRATEGIE

Gestion de projet et vérification, maîtrise de la contamination croisée, travail en campagne et train(s) d'équipements

2 // RECETTES

Liste des recettes de nettoyage par équipement et sélection de(s) l'équipement(s) "worst case" par recette : **groupage d'équipements**

3 // BORNES

Identification des bornes de chaque paramètre critique sur chaque recette de nettoyage : **paramètres critiques et Test Until Clean**

4 // WORST CASE

Liste des produits en contact pour chaque équipement et identification du (des) produit(s) "worst case" : **groupage de produits et produits de substitution**

5 // TRACEURS

Choix des traceurs

6 // SAMPLING

Localisation des points critiques à prélever : **rationnel de prélèvements**

7 // CRITERES

Critères d'acceptation : **méthodes de calculs**

8 // CONTROLES

Méthodes de prélèvement et méthodes analytiques validées pour chaque traceur : **différentes méthodes de contrôle**

9 // PROTOCOLE

Rédaction et exécution d'un protocole de validation sur la base d'un Plan Maître de validation et des instructions de nettoyage (Modes opératoires) : **documentation**

10 // RUNS

Détermination du nombre d'essais de validation

11 // RAPPORT

Rédaction du rapport de validation (protocole enrichi des résultats, des analyses associées, des modifications éventuelles et des conclusions) : **recettes reproductibles et efficaces**

12 // SUIVI

Suivi et maîtrise des tendances, des anomalies et des changements : **maintien de l'état validé.**

Conclusion

La validation du nettoyage est un processus essentiel à nos activités de fabrication de produits de santé. Ce processus est difficile à appréhender autant sur le plan psychologique, il est en effet difficile à assimiler que des pouièmes de résidus surfaciques puissant engendrer un effet pharmacologique significatif dans les nombreuses unités du lot suivant, et sur le plan économique car il ne rapporte rien et surtout peut coûter très cher surtout si, suite à une inspection ou un rejet de lots, on oublie le célèbre dicton de la fable de Jean de la Fontaine "le lièvre et la tortue" : Rien ne sert de courir ; il faut partir à point.

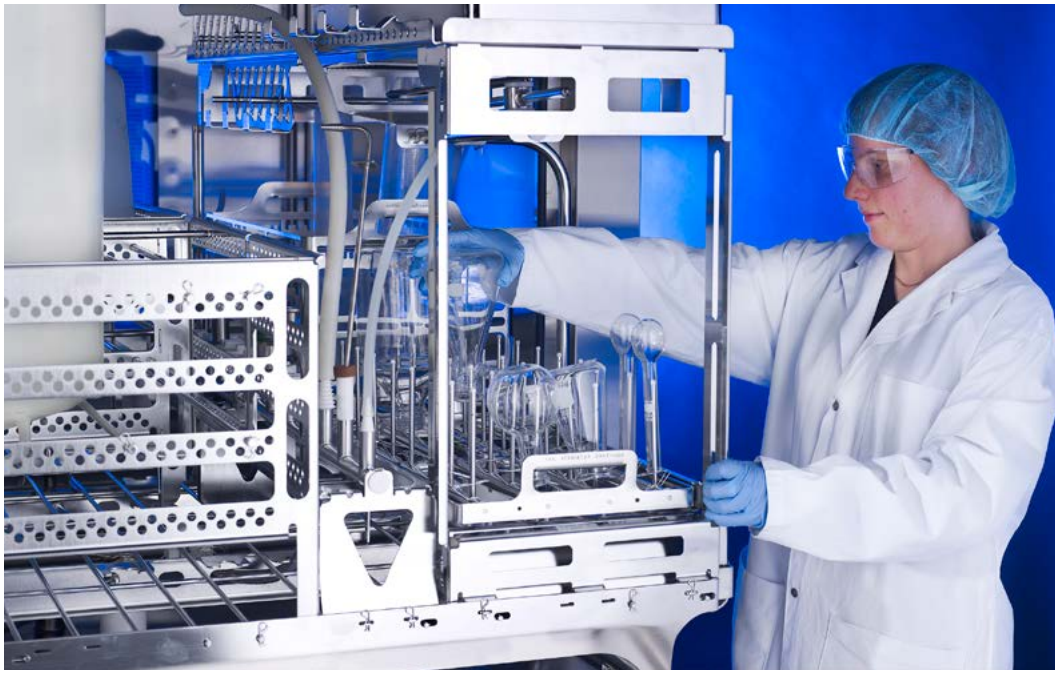
Liens Réglementaires

- Annex 15: Qualification and Validation EudraLex Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use
- 15 December 2016 EMA/CHMP/CVMP/SWP/463311/2016 Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP) Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Questions and answers on implementation of risk based prevention of cross contamination in production and "Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities" (EMA/CHMP/CVMP/SWP/169430/2012)
- 20 November 2014 EMA/CHMP/ CVMP/ SWP/169430/2012 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP) Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities

Stratégies de regroupement des nettoyages pour les formes orales solides dans les établissements multi-produits.

Par Elizabeth RIVERA & Paul LOPOLITO - Steris
frederic_bar@steris.com

À ce jour, les formulations orales constituent la catégorie la plus importante des formes pharmaceutiques et nutritionnelles. Des centaines de fabricants dans le monde entier produisent des milliers de produits sous forme de comprimés, de gélules et de poudres qui sont souvent appelés des Formes Orales Solides (FOS).



Aux États-Unis d'Amérique (USA), la réglementation cGMP pour les produits pharmaceutiques stipule que "les équipements et les ustensiles doivent être nettoyés, entretenus et stérilisés à intervalles appropriés afin de prévenir les dysfonctionnements ou la contamination susceptibles d'altérer la sécurité, l'identité, la force, la qualité ou la pureté du médicament"[1]. De même, en juin 2007, le Département américain de la Santé et des services aux personnes, la U.S. Food and Drug Administration (FDA - Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux) a publié une réglementation concernant les compléments alimentaires. Cette réglementation stipule que les fabricants "doivent entretenir, nettoyer et stériliser, de manière appropriée, tous les équipements, les ustensiles et les autres surfaces de contact utilisés pour fabriquer, conditionner, étiqueter ou manipuler les composants ou les compléments alimentaires"[2]. Ceci étant dit, tous les fabricants de FOS fournissant des produits aux USA doivent avoir mis en place un programme de nettoyage afin de se conformer à ces réglementations.

Les produits FOS contiennent un ou plusieurs composants actifs qui peuvent être classés comme des produits pharmaceutiques (par ex., paracétamol, ibuprofène, etc.) ou alimentaires (par ex., vitamines, minéraux, plantes, etc.). Selon le produit, il est possible qu'il contienne plusieurs excipients (ingrédients inertes) utilisés comme produits de remplissage, agents désintégrants, agents de liaison, lubrifiants, colorants et/ou revêtements. La grande diversité des substances actives et des excipients ainsi que les variations des produits rendent difficile, pour les sociétés, la définition d'une stratégie de nettoyage unique pour les opérations de fabrication de FSO, rendant ainsi plus difficile

⋯→

de respecter les réglementations cGMP.

Les stratégies de regroupement, appelées aussi méthodes de la matrice ou des extrêmes, sont des méthodes dans lesquelles les produits ou les équipements sont considérés comme similaires du point de vue du nettoyage. Si les produits sont de types similaires, fabriqués sur la même chaîne d'équipements et nettoyés par les mêmes méthodes de nettoyage, alors des stratégies de regroupement peuvent être utilisées pour simplifier la procédure de nettoyage destinée à des produits multiples. Les produits sont regroupés sur la base de leur type (comprimé, gélule, capsule molle, etc.), de leur solubilité et de la toxicité de leur(s) substance(s) active(s), ainsi que de la difficulté globale du nettoyage sur la base de l'historique ou des données obtenues en laboratoire. Le matériel de fabrication est regroupé sur la base de sa conception et de sa taille. Dans tous les cas, le produit ou la pièce du matériel qui représente le "pire des cas" est sélectionné(e) pour répondre au défi du nettoyage. **Cet article traite de la sélection du regroupement des produits "pire des cas" pour les formes FOS et étudie les données relatives à la solubilité, la toxicité et la difficulté de nettoyage. Cet article comporte également des expérimentations menées en laboratoire sur les formulations finales afin d'évaluer la nettoyabilité à l'aide, à titre d'exemple, de vitamines et de minéraux.**

Solubilité des produits FOS

Les données de solubilité du composant actif dans l'eau sont souvent faciles à générer ou à obtenir. Quand un agent de nettoyage autre que l'eau est utilisé, le même type de donnée doit être recueilli. En général, les solvants organiques ne sont pas des agents nettoyants couramment utilisés par les fabricants de FOS en raison de la difficulté de l'élimination de leurs résidus à laquelle s'ajoutent des problèmes de sécurité environnementale et individuelle. Pour la plupart, les fabricants de FOS réalisent un nettoyage par des méthodes manuelles (par ex., brosse, essuie-tout, lances à mousse ou à spray, etc.) avec un agent nettoyant en formulation aqueuse.

On suppose souvent que la substance active dont la solubilité est la plus faible est la plus difficile à nettoyer et qu'elle constitue, par conséquent, le "pire des cas", mais plusieurs facteurs peuvent compliquer cette hypothèse. En premier lieu, la substance active n'est que l'un des nombreux composants présents dans la formulation d'un produit FOS. Les autres composants, appelés les excipients, les produits de remplissage ou les ingrédients inactifs, peuvent influencer la solubilité de la substance active. En second lieu, les excipients sont souvent plus difficiles à nettoyer que la substance active. En troisième lieu, des paramètres comme le pH et la température de la solution de nettoyage peuvent avoir un impact sur la solubilité de la substance active. En outre, quand un détergent formulé est utilisé, la solubilité de la substance active peut être améliorée en raison de la présence de multiples composants dans la formulation de nettoyage (par ex., acides, bases, chélateurs, dispersants ou surfactants). **Quoi qu'il en soit, la solubilité de la substance active peut être une donnée utile dans une perspective d'évaluation des risques pour déterminer le pire cas de souillure**.

Toxicité des produits FOS

Dans l'industrie pharmaceutique, les limites d'acceptation pour les substances actives résiduelles sont souvent calculées à l'aide de la dose journalière minimum de la substance active dans le produit venant d'être fabriqué et de la dose journalière maximum du prochain produit devant être fabriqué. Ce calcul de limite est basé sur la dose thérapeutique la plus faible et a été accepté dans ce secteur par la plupart des fabricants de médicaments pour établir des limites scientifiquement justifiables pour la validation du nettoyage. Le terme "dose journalière minimum" fait référence à la dose prescrite minimum de la substance active susceptible de provoquer l'effet pharmacologique souhaité chez un patient. Un facteur de sécurité de 0,001 a été recommandé pour les formes à administration orale[5].

Comme les compléments alimentaires ne sont pas des médicaments, l'application d'un calcul pharmaceutique peut ne pas être pertinente car les informations pharmacologiques ne sont pas disponibles pour la plupart des substances actives alimentaires utilisées dans ces produits. Une autre mesure, comme l'apport nutritionnel recommandé, peut être indiquée sur l'étiquette du produit ou dans d'autres références mais ces valeurs recommandées peuvent fortement varier. Les compléments alimentaires peuvent être pris pour de multiples raisons et leur dosage peut dépendre des besoins individuels, aussi les recommandations du nutritioniste peuvent être différentes. Par conséquent, les apports nutritionnels recommandés ne constituent pas un substitut approprié à la dose thérapeutique, ce qui est le cas des médicaments. Il existe d'autres options de calcul des limites résiduelles qui peuvent être envisagées à leur place.

Une autre méthode de calcul des limites acceptables est basée sur l'utilisation des données de toxicité animale à la place de la dose journalière minimum. Cette méthode est particulièrement utile pour l'établissement des limites pour des substances qui ne sont pas destinées à une utilisation thérapeutique. Les informations relatives à la toxicité doivent comporter la voie d'administration, l'espèce de test et le dosage utilisé. Par exemple, la DL50 orale (dose létale pour 50% de la population) chez les rats ou les souris est couramment disponible pour la comparaison des produits à administration orale.
Les données de toxicité comme la DL50 peuvent être utilisées pour déterminer la Dose journalière acceptable (DJA) d'un contaminant potentiel. La DJA tient compte de la masse corporelle (comme 25kg pour un enfant ou 70kg pour un adulte) pour obtenir une "dose sûre". Un tel calcul pour un complément alimentaire à l'aide de la DL50 orale serait alors :

$$\textbf{DJA} = \frac{\text{DL orale}_{50} \text{ X masse corporelle}}{\text{marge de sécurité}}$$

Dans cette équation, la marge de sécurité appropriée est la combinaison d'un facteur de sécurité (donné dans la référence comme >1000 pour une exposition prolongée ou pendant toute la durée de la vie au médicament) et d'un facteur modificateur (compris habituellement entre 1 et 10, basé sur le jugement du toxicologue qui procède à la détermination)[6-8]. La DJA peut être utilisée pour calculer la contamination maximale autorisée (MACO) pour le prochain lot de produit tel que :

$$\textbf{MACO} = \frac{\text{DJA X } \textit{(plus petite taille de lot du produit suivant)}}{\text{dose quotidienne maximale recommandée du produit suivant}}$$

À partir de là, le reste du calcul de la limite résiduelle peut suivre une stratégie similaire à celle présentée dans de multiples références[5, 9]. La valeur de la MACO, avec celle de la surface partagée totale et/ou du volume de rinçage final, peut être utilisée pour déterminer les limites de résidu pour chaque écouvillon ou échantillon de rinçage, respectivement.
Les données de toxicité orale sont en général disponibles pour les substances actives alimentaires approuvées par la FDA. Pour les substances actives ou les produits pour lesquels les données de toxicité sont limitées ou indisponibles, la DJA peut alors être basée sur le principe du seuil de Problème Toxicologique (SPT) ou en utilisant une Exposition Journalière Admissible (EJA) ou une Exposition Journalière Permise (PDE)[10-12]. Pour le regroupement de produits, la limite

···→

d'acceptation pour le nettoyage doit être basée sur la valeur de la MACO la plus faible déterminée pour le groupe de produits[9]. Les données de toxicité utilisées pour déterminer la limite d'acceptation doivent être soigneusement pondérées avec le(s) produit(s) le(s) plus difficile(s) à nettoyer[13].

Défis du nettoyage des FOS

Parmi les défis rencontrés lors du nettoyage des FOS figure la conception du matériel de fabrication. Les mélangeurs, les poubelles, les granulateurs, les séchoirs, etc., peuvent ne pas avoir été conçus pour manipuler des liquides et, par conséquent, la technique du nettoyage en place (NEP) peut ne pas constituer une option sans modifications substantielles de l'équipement. Dans la plupart des cas, le matériel de fabrication doit être démonté et nettoyé manuellement par sections. Les procédures de nettoyage manuel doivent tenir compte de la sécurité de l'opérateur et du type d'équipement de protection individuel (EPI) à porter pour minimiser l'exposition aux résidus des agents nettoyants et de fabrication. De même, la compatibilité du substrat devient un problème en cas de nettoyage de pièces constituées d'acier trempé de grades différents, qui sont susceptibles de corrosion (par ex., outils de fabrication de comprimés).

Comme mentionné plus tôt, les FOS sont composées de divers ingrédients dont certains sont particulièrement difficiles à éliminer du matériel de fabrication. Les carbomères, des polymères de poids moléculaire élevé, par exemple, sont des ingrédients très souvent utilisés dans la fabrication des FOS en raison de leur polyvalence qui sont, en général, considérés comme sûrs (GRAS)[36,37]. Les produits FOS peuvent également contenir des revêtements polymères formulés pour des fonctions spécifiques. Ces types de substances polymères ont tendance à sécher sur les côtés des récipients de fabrication et à durcir (comme du vernis à ongles) ce qui rend leur élimination extrêmement difficile.

La détermination du produit le plus difficile à nettoyer est basée sur la solubilité de la substance active, sur les informations historiques transmises par les opérateurs chargés du nettoyage/de l'élimination du produit des surfaces et/ou des études en laboratoire. L'utilisation des études en laboratoire peut permettre de définir les paramètres critiques du nettoyage comme la sélection de la température et de la durée du nettoyage, de l'agent de nettoyage et de sa concentration. Les données des études en laboratoire peuvent aussi permettre de définir les procédures standard de nettoyage ce qui facilite le regroupement des produits pour le nettoyage. Les études de la nettoyabilité en laboratoire peuvent également aider à déterminer les résidus les plus difficiles à nettoyer pour un ensemble donné de paramètres de nettoyage.

Matériels et méthodes

Lors de la préparation des échantillons de test en laboratoire, les comprimés ont été écrasés, les capsules molles ouvertes, et leurs contenus appliqués sous forme de poudre libre ou comprimée sur 304 coupons d'acier inoxydable de finition de surface 2B. Le liquide provenant de l'intérieur des capsules molles a été appliqué directement sur les coupons. Les différentes applications sur les coupons simulaient les différentes conditions résiduelles observées au cours de la fabrication.

Les coupons revêtus ont été nettoyés pendant au maximum 60 min. ou jusqu'à ce qu'ils aient atteint les résultats de nettoyage suivants : Visuellement Propre (VP), sans rupture du film d'eau et masse gravimétrique inférieure ou égale à 0,1mg de résidu par coupon (environ 0,5 - 1,0mcg/cm^2). La figure 1 fournit une illustration visuelle d'un coupon souillé, d'un échec au test visuel et d'un échec au test de rupture du film d'eau.

Figure 1 : Un coupon souillé sur la gauche ; un échec au test visuel au centre ; un échec au test de rupture du film d'eau sur la droite.

Visuellement propre - Le test de propreté est confirmé à l'aide de grands coupons d'acier inoxydable (habituellement 3" x 6"). Une fois l'essai de nettoyage exécuté, le coupon est rincé à l'eau du robinet pendant 10 secondes puis sa propreté est observée. Un coupon est considéré comme visuellement propre si aucun résidu de l'échantillon ou de détergent n'est visible sur aucun des côtés du coupon.

Sans rupture du film d'eau - Un coupon visuellement propre est rincé avec de l'eau désionisée et fait l'objet du test de rupture du film d'eau. La surface du coupon est revêtue d'eau désionisée pendant 10 secondes en position verticale et elle est examinée pendant que le film d'eau s'écoule. Si la surface est propre, l'eau forme un mince film continu qui revêt uniformément celle-ci. Ce film persistera pendant 30 à 60 secondes.

Poids pré/post-nettoyage - Un coupon visuellement propre et ayant fait l'objet du test de rupture du film d'eau est séché à l'air à température ambiante puis pesé sur une balance analytique pour une détermination du poids post-nettoyage. Le poids post-nettoyage est comparé au poids pré-revêtement obtenu pour le coupon propre et sec avant revêtement avec un échantillon. Un grand coupon est considéré comme propre à 100 % en poids si les poids pré et post-nettoyage sont égaux à 0,1 mg près.

Les études de nettoyage en laboratoire ont été réalisées à l'aide de la méthode par immersion agitée pour comparer divers agents de nettoyage aqueux. Bien que le nettoyage manuel soit couramment utilisé dans l'industrie des compléments alimentaires, l'immersion agitée a été sélectionnée pour éliminer la variabilité liée à l'opérateur typique des méthodes de nettoyage manuelles. De plus, la méthode par immersion agitée peut aussi permettre d'évaluer les performances réelles du nettoyage des produits chimiques car elle n'emploie qu'une force mécanique minimum. Les agents de nettoyage évalués étaient : l'eau désionisée (DI), un détergent à pH neutre, un détergent acide et un détergent alcalin. Les températures utilisées au cours de l'étude étaient la température ambiante (20-25°C), 45°C et 60°C. Si un coupon était nettoyé avec succès à une température plus basse, alors la température plus élevée n'était pas évaluée (pour le nettoyage manuel, des températures de 45°C ou inférieures sont en général recommandées). La concentration du détergent formulé sélectionné était fixée à 1% v/v. Des concentrations efficaces moindres en détergent sont souhaitables car elles sont susceptibles d'avoir un impact sur la sécurité de l'opérateur, de réduire le volume de neutralisant nécessaire (le cas échéant), de minimiser le volume d'eau de rinçage nécessaire et d'optimiser l'utilisation efficace du détergent formulé. Enfin, le temps de contact entre les souillures et la solution de nettoyage a été augmentée (jusqu'à 60 minutes au maximum) jusqu'à obtention des résultats souhaités.

Les figures 2 à 5 (ci-après) récapitulent les résultats obtenus pour l'eau DI et les détergents formulés évalués. Chaque diagramme mentionne les souillures nettoyées avec succès par un détergent particulier et comporte la température et le temps de contact nécessaires à l'obtention de résultats de nettoyage acceptables.

La figure 6 récapitule le groupe des souillures qui n'ont pas été nettoyées avec succès avec de l'eau DI ou l'un des détergents à la concentration souhaitée de 1% v/v, même pour les paramètres température et temps de contact les plus élevés du test. Pour ces souillures, une concentration plus élevée de détergent de 5% v/v a été évaluée. Le détergent alcalin a été la seule formulation qui a obtenu des résultats de nettoyage acceptables pour la plupart des souillures testées. Les capsules molles de Vitamine E n'ont pas été nettoyées avec succès avec l'eau DI, les agents nettoyants 1% v/v ou 5% v/v évalués au cours de cette étude. Cependant, les capsules molles de vitamine E ont été nettoyées avec succès par une approche comportant deux produits, un détergent alcalin formulé à 1% v/v plus un détergent additif contenant du peroxyde d'hydrogène à

→

1% v/v, pendant 30 min. à 60°C. Si les capsules molles de vitamine E sont considérées comme le "pire des cas" de cette évaluation du nettoyage, alors cette méthode comportant deux éléments doit aussi être efficace pour tous les autres produits évalués.

Des évaluations supplémentaires peuvent être réalisées pour confirmer une procédure de nettoyage à un seul élément pour toutes les vitamines et minéraux.

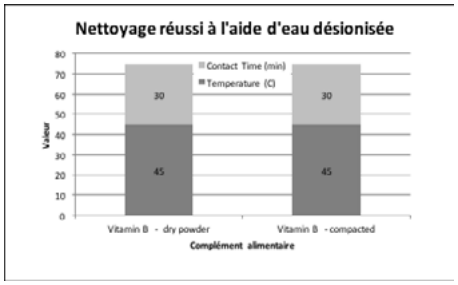


Figure 2 : Résumé des paramètres de nettoyage obtenus pour les compléments nettoyés avec succès avec de l'eau DI uniquement. La figure indique la température et le temps de contact minimum requis pour obtenir la propreté des coupons test.

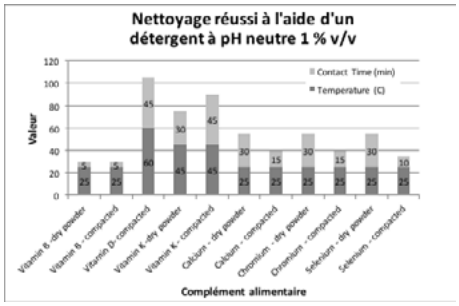


Figure 3 : Résumé des paramètres de nettoyage obtenus pour les compléments nettoyés avec succès avec un détergent neutre. La figure indique la température et le temps de contact minimum requis pour obtenir la propreté des coupons test.

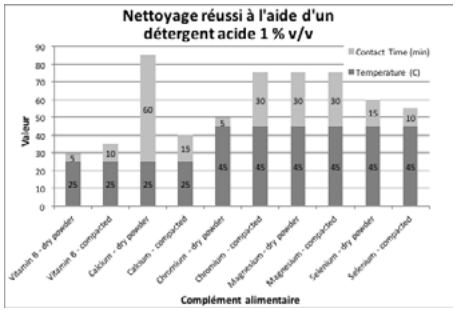


Figure 4 : Résumé des paramètres de nettoyage obtenus pour les compléments nettoyés avec succès avec un détergent acide. La figure indique la température et le temps de contact minimum requis pour obtenir la propreté des coupons test.

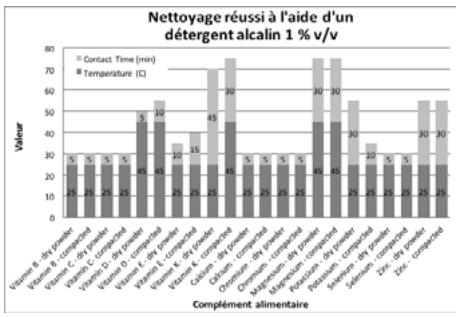


Figure 5 : Résumé des paramètres de nettoyage obtenus pour les compléments nettoyés avec succès avec un détergent alcalin. La figure indique la température et le temps de contact minimum requis pour obtenir la propreté des coupons test.

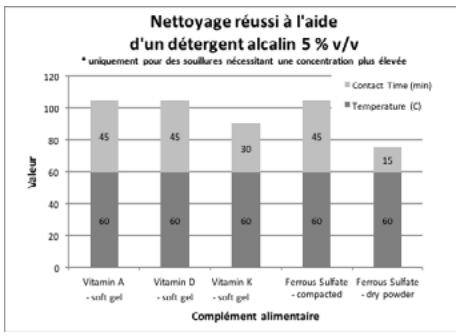


Figure 6 : Résumé des paramètres de nettoyage obtenus pour les compléments nettoyés avec succès avec une concentration plus élevée en détergent alcalin. La figure indique la température et le temps de contact minimum requis pour obtenir la propreté des coupons test.

Discussion et recommandations en matière de nettoyage pour les produits "pire des cas" comportant des vitamines et des minéraux

Pour les vitamines, les informations relatives à la solubilité indiquaient que la vitamine B présentait la solubilité la plus élevée dans l'eau et qu'elle était nettoyée avec succès par l'eau désionisée et les détergents (neutre, acide, ou alcalin). Les autres vitamines étaient partiellement ou presque insolubles dans l'eau et nécessitaient un détergent formulé pour leur nettoyage. La vitamine D3 présentait la dose journalière recommandée la plus faible, à hauteur de 5-10mcg, et était la substance active la plus toxique chez les rats et les souris avec une DL50 de 5-50mg/kg. Les capsules molles de liquide ou de gel nécessitaient le même temps de nettoyage ou un temps de nettoyage plus long que les résidus secs pour être éliminées. Les études de nettoyabilité ont montré que les vitamines les plus difficiles à nettoyer étaient la forme gel des vitamines A, D, E et K ; les vitamines K et D étaient les formes sèches les plus difficiles à nettoyer. Les capsules molles de vitamine E ont nécessité une combinaison de deux détergents et ont été les échantillons les plus difficiles à nettoyer évalués au cours de cette étude.

En ce qui concerne les minéraux, les informations relatives à la solubilité indiquaient que le sulfate ferreux, le gluconate de potassium et le gluconate de zinc étaient solubles dans l'eau, mais sous leurs formes finales d'administration, aucun n'a été nettoyé avec succès par de l'eau désionisée. Le sélénium est la substance la plus toxique de ce groupe, sur la base d'une DL50 orale de 3-7mg/kg chez les rats et les souris. Le sulfate ferreux a été le minéral le plus difficile à nettoyer ainsi que l'ont déterminé nos études de nettoyabilité, sous forme de poudre sèche ou compactée, nécessitant une concentration de 5% v/v du détergent alcalin. Le citrate de magnésium a été le deuxième minéral le plus difficile à nettoyer, nécessitant une concentration de 1% v/v du détergent alcalin pour être éliminé avec succès.

Sur la base des résultats obtenus lors de cette évaluation, plusieurs options peuvent être recommandées pour le regroupement. À des fins de simplification, nous supposerons que les produits évalués sont fabriqués sur le même équipement ; cela peut, cependant, ne pas être le cas dans la réalité.

Utilisation des capsules molles de vitamine E en tant que souillure la plus difficile à nettoyer

Les capsules molles de vitamine E ont été les seuls produits nécessitant la combinaison de deux détergents. Globalement, elles ont constitué la souillure la plus difficile à nettoyer, aussi l'une des options consiste à nettoyer tous les autres produits à l'aide de la même procédure de nettoyage que celle qui est recommandée pour les capsules molles de vitamine E.

La validation peut être réalisée pour les capsules molles de vitamine E, avec une valeur résiduelle acceptable basée sur les limites de la substance active la plus toxique du groupe, le sélénium. Une évaluation préliminaire peut s'avérer nécessaire pour confirmer que les capsules molles de vitamine E peuvent être nettoyées avec succès conformément aux limites prédéfinies. Si ce n'est pas faisable, alors deux validations distinctes peuvent être menées à l'aide de la procédure de nettoyage recommandée pour les capsules molles de vitamine E. L'une des validations est menée pour les capsules molles de vitamine E

⇢

avec les limites de nettoyage basées sur la toxicité de la substance active la plus toxique suivante. L'autre validation est menée pour le sélénium sur la base des limites de toxicité du sélénium. La combinaison de ces deux études constituerait la validation des "pire des cas" du groupe en termes de souillures les plus difficiles à nettoyer et les plus toxiques.

Utilisation des capsules molles de vitamine E, des capsules molles de vitamine A, des capsules molles de vitamine D et du sulfate de fer compacté en tant que souillures représentatives les plus difficiles à nettoyer

1. Comme les capsules molles de vitamine E sont les seuls produits qui nécessitent la combinaison de deux détergents, une étude de validation peut être réalisée au cours de laquelle la procédure de nettoyage recommandée et la valeur résiduelle acceptable seront basées uniquement sur les capsules molles de vitamine E. Cela constituera une matrice à "un produit" qui ne sera applicable qu'au nettoyage des capsules molles de vitamine E.

2. La seconde matrice de produits inclura tous les produits restants et elle sera basée sur la procédure de nettoyage recommandée pour les capsules molles de vitamine A, les capsules molles de vitamine D et le sulfate de fer compacté qui suivront la même procédure.

Une validation peut être réalisée pour l'une de ces souillures, avec la valeur résiduelle acceptable basée sur les limites obtenues pour le sélénium, ou bien deux études de validation distinctes peuvent être menées en suivant la procédure de nettoyage recommandée pour les capsules molles de vitamine A, les capsules molles de vitamine D et le sulfate de fer compacté. Une validation est menée pour l'une des souillures susmentionnées au choix avec des limites de nettoyage basées sur la toxicité de la substance active la plus toxique suivante. L'autre validation est menée pour le sélénium sur la base des limites de toxicité pour le sélénium.

Le développement d'une procédure de nettoyage unique pour plusieurs produits qui sont fabriqués sur la même chaîne d'équipements à l'aide d'études en laboratoire peut permettre l'emploi de stratégies de regroupement scientifiquement justifiées. Les stratégies de regroupement peuvent fortement réduire l'étendue des protocoles de validation du nettoyage. Une réduction des protocoles de validation du nettoyage peut permettre d'économiser du temps, des ressources et de l'argent sans compromettre la qualité.

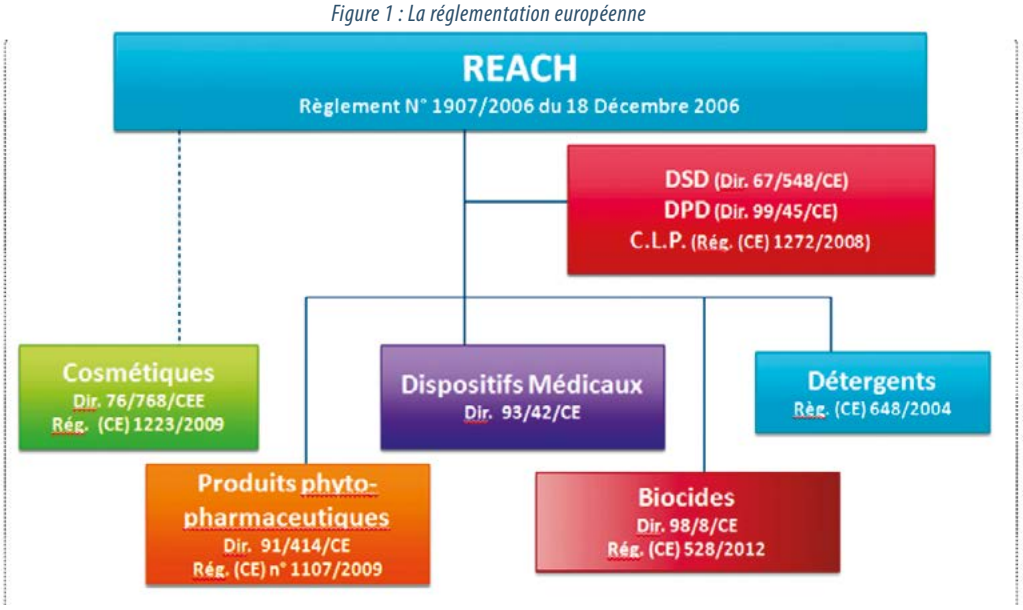
References

(1) Code of Federal Regulations, 21CFR Part 211.67a "Equipment cleaning and maintenance".
(2)Code of Federal Regulations, 21CFR part 111.25 "Equipment and Utensils".
(3) The Merck Index (Whitehouse Station, NJ) Twelfth Edition, 1996.
(4) USP 33 NF 28, October 1, 2010 – February 1, 2011.
(5) Hall, W.A. 1997. Cleaning for Bulk Pharmaceuticals Chemicals in Validation of Bulk Pharmaceutical Chemicals; edited by D. Harpaz and I.R. Barry. Buffalo Grove, IL., USA: Interpharm Press. PP 335-370.
(6) STERIS Corporation, Technical Tip #3031, Residue Limits for Cleaning Agents (2003).
(7)Kramer, H.J. et al., Conversion Factors Estimating Indicative Chronic No-Observed-Adverse-Effect Levels from Short-Term Toxicity Data, Regulatory Toxicology and Pharmacology, vol. 23, 249-255 (1996).
(8)Layton, D.B. et al., Deriving Allowable Daily Intakes for Systemic Toxicants Lacking Chronic Toxicity Data, Regulatory Toxicology and Pharmacology, vol. 7, 96-112(1987).
(9) LeBlanc, D.A. 2000. Validated Cleaning Technologies for Pharmaceutical Manufacturing; Englewood, CO., USA: Interpharm Press. PP 121-140.
(10)Dolan, D.G., B.D. Naumann, E.V. Sargent, A. Maier and M.L. Dourson. Application of the threshold of toxicological concern concept to pharmaceutical manufacturing operations. Regul. Toxicol. Pharmacol. 43, 1-9 (2005).
(11)ISPE Baseline Guide, Risk-Based Manufacture of Pharmaceutical Products, pp. 33 -46 (2010).
(12) EMA/CHMP/CVMP/SWP/169430/2012 – Final November 2014, Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities.
(13) Hall, W.A. 2009. Residue Group Strategies, Chapter 13 in Cleaning and Cleaning Validation, Volume 1 by Paul Pluta, PDA and Davis Healthcare International Publishing LLC, p 265-279.
(14)Dietary Reference Intakes: Vitamins: The National Academics, 2001.
(15)Recommended Dietary Allowances, 10th Edition, 1989, by the Subcommittee on the Tenth Edition of the Recommended Dietary Allowances, Food and Nutrition Board, Commission on Life Sciences National Research Council, pages 284-285.
(16)Kamm, J.J. 1984. Preclinical and Clinical Toxicology of Selected Retinoids, in Sporn, M.B. et al. ed. The Retinoids, Vol. 2, New York, Academic Press, pp. 287-326.
(17)Herold, M., 1975. Toxicology of Vitamin A Acid. Acta Dermato-Venereologica, Vol. 74, Supplementum, pp. 29-32.
(18)Fogarty, P. 2002. In-vivo High Throughput Toxicology Screening Method, U.S. Patent 6,365,129; Washington, D.C.: United States Patent and Trademark Office.
(19)"Safety (MSDS) data for ascorbic acid". Oxford University. 2010-09-03. http://physchem.ox.ac.uk/MSDS/AS/ascorbic_acid.html. Retrieved 2011-08-22
(20)Sanseverino, J. 2005. Ascorbic Acid, in Wexler, P. et al. ed. Encyclopedia of Toxicology, 2nd ed., Oxford: Elsevier, p.182-184.
(21)Material Safety Data Sheet for DSM Dry Vitamin D3 100 SD/S 5005043 Version 1.3 dated 07/07/2010
(22)Final Report on the Safety Assessment of Tocopherol, Tocopheryl Acetate, Tocopheryl Linoleate, Tocopheryl Linoleate/Oleate, Tocopheryl Nicotinate, Tocopheryl Succinate, Dioleyl, Tocopheryl Methylsilanol, Potassium Ascorbyl Tocopheryl Phosphate, and Tocophersolan. International Journal of Toxicology November 2002 21 (3 Suppl): 51-116.
(23)Krasavage, WJ and Terhaar, CJ. 1977 d-alpha-Tocopheryl poly(ethylene glycol) 1000 succinate. Acute Toxicity, Subchronic Feedings, Reproduction, and Teratologic Studies in the Rat, International Journal of Toxicology. Vol. 25, (2) pp. 273-278.
(24)Molitor, H. and Robinson, H.J. 1940 Oral and Parenteral Toxicity of Vitamin K1, phthicol and 2-methyl-1,4-naphthoquinone. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine, 43, 125-128.
(25)"Safety (MSDS) data for calcium carbonate". Sciencelab.com 11/01/2010, http://www.sciencelab.com/msds.php?msdsId=9927119, Retrieved Aug. 22, 2011.
(26)Recommended Dietary Allowances, 10th Edition, 1989, by the Subcommittee on the Tenth Edition of the Recommended Dietary Allowances, Food and Nutrition Board, Commission on Life Sciences National Research Council, pages 284-285.
(27)Madinaveitia, JL. 1965. Ferrocenes as Haematinics British Journal of Pharmacology Vol. 24, pp. 352-359.
(28)Yeary, R.A. et al. 1966 Acute Toxicity of Drugs in Newborn Animals, Journal of Pediatrics Vol. 69 (4) pp. 663-667.
(29)Vuignier, BI et al. 1989 Effect of magnesium Citrate and Clidinium Bromide on the Excretion of Activated Charcoal in Normal Subjects DICP, The Annals of Pharmacotherapy Vol. 23 pp. 26-29.
(30)Zwerling, H. 1991 Hypermanesemia-Induced Hypotension and Hypoventilation. Journal of the American Medical Association Vol. 266 (17) pp. 2374-2375.
(31)Dietary Reference Intakes for Water, Potassium, Sodium, Chloride, and Sulfate, 2004, by the Panel on Dietary Reference Intakes for Electrolytes and Water, Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, http://www.nap.edu/catalog/10925.html, pp. 234-235.
(32)Kiso to Rinsho, Clinical Report, Vol. 20 (9) pp. 217-226.
(33)Mizuta, T. 1981. General Pharmacological Study of Citrate-Citric Acid Combination (Uralyt-U®) Oyo Yakuri: Pharmacometrics 1981 Vol. 21, pp. 715.
(34)EMEA/MRL/249/97-Final October 1997, The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products Veterinary Medicines Evaluation Unit, EMEA/MRL/249/97-Final October 1997, Committee for Veterinary Medicinal Products – Potassium and Sodium Salts of Selenium Summary Report .
(35)Wang, B et al. 2006 Acute Toxicity of Nano- and Micro-Scale Zinc Powder in Healthy Sdult Mice, Toxicology Letters, Vol. 161, pp. 115-123.
(36)Hadziselimovic, D. et.al., Critical Cleaning of Carbomer Containing Products; Journal of GXP Compliance, Vol. 16, No. 3, pp 1-6 (2012).
(37)Hadziselimovic, D., et.al. 2015. Cleaning Acrylic Polymer Enteric Coatings. The International Waterborne, High Solids and Powder Coatings Symposium, 2nd Ed, edited by M. Heusser and S. Mendon, Raleigh, NC, Lulu Press Inc., pp 367-380.

La réglementation biocide appliquée aux désinfectants utilisés dans l'Industrie Pharmaceutique : ce qu'il faut savoir...

Par Françoise DURAND - Anios
f.durand@anios.com

Figure 1 : La réglementation européenne



Les produits désinfectants et détergents désinfectants sont très utilisés en industrie pharmaceutique pour des usages divers incluant des opérations qualifiées de décontamination ou des applications appelées "nettoyage ou lavage ou encore sanitation" aussi bien pour les locaux que pour les équipements et matériels de fabrication.

Le règlement biocide N° 528/2012 en vigueur en Europe depuis le 1er septembre 2013 va impacter le devenir des produits désinfectants, les pratiques actuelles ainsi que les modalités d'application mises en œuvre aujourd'hui.

L'objectif de l'article est d'informer sur cette réglementation et ses impacts sur les usages des sites pharmaceutiques : quelles sont les substances actives autorisées, le calendrier de dépôt des dossiers de demande d'AMM, les responsabilités des fournisseurs de désinfectants et des sites utilisateurs...

Rappel réglementaire :

Le règlement biocide (BPR) concerne les produits biocides et les articles traités.
Il s'inscrit dans la continuité de la directive biocide 98/8/CE du 16 février 1998 qui pendant une période d'environ 10 ans, a mis en place un processus d'identification puis de notification des substances actives par les fabricants et enfin leur évaluation par les autorités compétentes du pays européen concerné. Des étapes clefs se sont succédées et enfin, depuis le 1er septembre 2013, l'entrée en vigueur du règlement biocide concernant l'autorisation de mise sur le marché et l'utilisation des produits biocides en substitution de la directive.

Le règlement a été applicable immédiatement à cette date dans tous les Etats membres.
Il introduit de nouvelles terminologies, renforce globalement le niveau d'exigences pour un plus haut niveau de protection de l'homme et de l'environnement, prend en compte en tant que biocides, les articles traités, introduit un système de partage des données et la possibilité d'autorisation pour un produit au niveau de toute l'Union.

→

Le règlement biocide reprend les mêmes objectifs que la directive qu'il remplace. Il s'inscrit dans une volonté, au niveau européen, de maîtrise de l'efficacité des produits biocides dans le respect de la santé humaine et animale et de l'environnement.
Les deux grands principes instaurés sont dans un premier temps, l'approbation des substances actives biocides pour certains usages, dénommés type de produit (TP), puis l'autorisation des produits biocides pour des applications données.
Ce règlement s'inscrit dans la continuité d'un certain nombre de textes européens, tels que le règlement REACH, le règlement CLP, la directive dispositifs médicaux, la directive cosmétiques… définissant ainsi le statut réglementaire de bon nombre de produits sur le marché.

Définition :

Le terme biocide est applicable à toute substance active, générée *in situ* ou non, et aux produits qui contiennent des mélanges de substance actives.
Un produit biocide vise à détruire, repousser ou rendre inoffensifs les organismes nuisibles, à en prévenir l'action ou à les combattre de toute autre manière, par une action autre qu'une simple action physique ou mécanique.

On définit un article traité ainsi : toute substance, tout mélange ou tout article qui a été traité avec un ou plusieurs produits biocides ou dans lequel un ou plusieurs produits biocides ont été délibérement incorporés.

Il a été également défini la notion de "famille de produits" permettant de regrouper un groupe de produits biocides ayant :
des utilisations similaires, les mêmes substances actives biocides, une composition similaire dont les variations sont spécifiées et des niveaux de risque et d'efficacité similaires.
Les produits qui répondent à la définition de biocide sont classés en 4 groupes au sein desquels sont définis des types de produits au nombre de 22.

La description de chaque type de produit figure à l'Annexe V du règlement N° 528/2012 (figure 2).

- **Groupe 1 : Désinfectants**
- **Groupe 2 : Produits de protection (bois, cuir, matériaux de construction, fluides de coupe,…)**
- **Groupe 3 : Produits de lutte contre les nuisibles**
- **Groupe 4 : Autres produits biocides**

Ainsi au sein du ***groupe 1*** des désinfectants, on définit 5 TP :
TP 1 : ***Produits biocides destinés à l'hygiène humaine.***
Ne sont pas concernés :

- les produits d'antisepsie de la peau pouvant être appliqués sur une peau lésée ou en vue d'être lésée (répondant aux exigences de la directive relative aux spécialités pharmaceutiques)
- les produits cosmétiques : produits d'hygiène corporelle et de soins de la peau (répondant au règlement cosmétique)

TP 2 : ***Désinfectants et produits algicides non destinés à l'application directe sur des êtres humains ou des animaux.***
Il s'agit notamment de produits utilisés pour désinfecter les surfaces, les matériaux, les équipements et le mobilier qui ne sont pas utilisés en contact direct avec les denrées alimentaires ou les aliments pour animaux.
de produits utilisés pour désinfecter l'air, les eaux non utilisées pour la consommation humaine ou animale, les toilettes chimiques, les eaux usées, les déchets d'hôpitaux et le sol.
Ne sont pas concernés :
les produits destinés spécifiquement à la désinfection des dispositifs médicaux ; ceux-ci relèvent de la directive relative aux dispositifs médicaux.
TP 3 : Produits biocides destinés à l'hygiène vétérinaire
TP 4 : Désinfectants pour les surfaces en contact avec les denrées alimentaires et les aliments pour animaux
TP 5 : Désinfectants pour eau de boisson

Figure 2 : les types de produits désinfectants - Voir détails sur le site www.ECHA.europa.eu

Numéro	Type de produits	Description
Groupe 1: désinfectants Ces types de produits ne comprennent pas les produits nettoyants qui ne sont pas destinés à avoir un effet biocide, notamment la lessive liquide, la lessive en poudre et les produits similaires.		
TP 1	Hygiène humaine	Les produits de cette catégorie sont des produits biocides utilisés pour l'hygiène humaine, appliqués sur la peau humaine ou le cuir chevelu ou en contact avec celle-ci ou celui-ci, dans le but principal de désinfecter la peau ou le cuir chevelu.
TP 2	Désinfectants et produits algicides non destinés à l'application directe sur des êtres humains ou des animaux	Utilisés pour désinfecter les surfaces, les matériaux, les équipements et le mobilier qui ne sont pas utilisés en contact direct avec les denrées alimentaires ou les aliments pour animaux. Les lieux d'utilisation incluent notamment les piscines, les aquariums, les eaux de bassin et les autres eaux, les systèmes de climatisation, ainsi que les murs et sols dans les lieux privés, publics et industriels et dans d'autres lieux d'activités professionnelles. Utilisés pour désinfecter l'air, les eaux non utilisées pour la consommation humaine ou animale, les toilettes chimiques, les eaux usées, les déchets d'hôpitaux et le sol. Utilisés comme produits algicides pour le traitement des piscines, des aquariums et des autres eaux, ainsi que pour le traitement curatif des matériaux de construction. Utilisés pour être incorporés dans les textiles, les tissus, les masques, les peintures et d'autres articles ou matériaux, afin de produire des articles traités possédant des propriétés désinfectantes.
TP 3	Hygiène vétérinaire	Utilisés pour l'hygiène vétérinaire, tels que désinfectants, savons désinfectants, produits d'hygiène buccale ou corporelle ou ayant une fonction antimicrobienne. Utilisés pour désinfecter les matériaux et surfaces associés à l'hébergement ou au transport des animaux.
TP 4	Surfaces en contact avec les denrées alimentaires et les aliments pour animaux	Utilisés pour désinfecter le matériel, les conteneurs, les intérieurs de consommation, les surfaces ou conduits utilisés pour la production, le transport, le stockage ou la consommation de denrées alimentaires ou d'aliments pour animaux (y compris l'eau potable) destinés aux hommes ou aux animaux. Utilisés pour l'imprégnation des matériaux susceptibles d'entrer en contact avec des denrées alimentaires.
TP 5	Eau potable	Utilisés pour désinfecter l'eau potable destinée aux hommes et aux animaux.

Ainsi, en industrie pharmaceutique, les produits biocides destinés à la désinfection des surfaces environnementales et des surfaces des équipements et matériels de production, sont des biocides du groupe 1 et TP 2 ; on trouvera également dans les sites pharmaceutiques, des biocides TP 1 pour la désinfection des mains et, dans certains secteurs, des produits relevant du TP 4.

Dans certains cas, certains produits pourront avoir un double statut, tel que biocide et dispositif médical et/ou faire partie de deux ou trois TP différents avec des modalités d'utilisation différentes.

MISE EN ŒUVRE

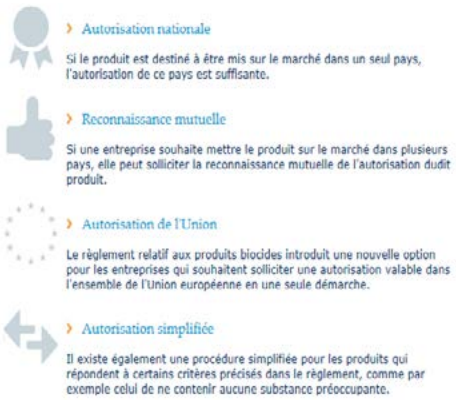
La mise en œuvre de ce règlement est centralisée par l'ECHA, agence européenne des produits chimiques, localisée à Helsinki.

Une plateforme informatique spécialisée a été créée (registre des produits biocides : R4BP) pour présenter les demandes, pour l'échange des données et des informations entre le demandeur, l'ECHA, les autorités compétentes de l'Etat membre et la Commission européenne.

Tous les produits biocides destinés à être mis sur le marché en Europe requièrent une autorisation, au niveau de l'État membre, pouvant être étendue à d'autres États membres par reconnaissance mutuelle.

Ainsi, on pourra trouver 4 types d'autorisation :

Figure 3 : Autorisation des produits biocides (extrait site de l'ECHA)



La commercialisation des produits biocides en Europe sera soumise à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM biocide), une fois l'examen de la (les) substance(s) active(s) terminé.
Seuls les produits biocides contenant des substances actives inscrites sur les listes positives ou en cours d'évaluation peuvent faire l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM).

⇢

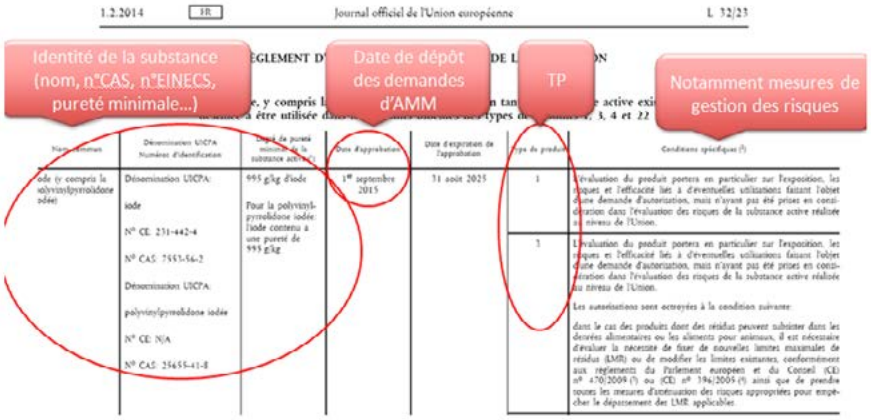


Figure 5 : Approbation des substances actives

L'évaluation est effectuée selon le concept du rapport bénéfice/risque (appréciation des performances du produit avec prise en compte des effets secondaires en terme de danger pour la santé et l'environnement).
Dans l'intervalle, des mesures transitoires générales s'appliquent aux produits et les dispositions nationales en place doivent être respectées dans les pays de commercialisation.

L'évaluation des substances biocides est actuellement en cours au niveau européen : évaluation par une autorité compétente de l'Etat membre rapporteur, responsable de l'évaluation ; les résultats sont transmis au comité des produits biocides de l'ECHA qui prépare une "opinion" qui servira de base à l'approbation par la Commission européenne. L'approbation est accordée pour au maximum **10 ans** et est renouvelable.

En principe, les substances actives remplissant les critères d'exclusion ne seront pas approuvées.
Celles-ci comprennent :

- *les substances cancérogènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction de catégorie 1A ou 1B conformément au règlement CLP,*
- *les perturbateurs endocriniens,*
- *les substances persistantes, bioaccumulables et toxiques (PBT)*
- *les substances très persistantes et très bioaccumulables (vPvB).*

Des dérogations sont prévues, notamment lorsque la substance active est nécessaire pour des raisons de santé publique ou d'intérêt public et qu'il n'existe pas de remplacement ; dans ce cas, l'approbation est accordée pour un maximum de cinq ans.

Aujourd'hui, l'évaluation des substances biocides est toujours en cours et un calendrier d'examen des substances jusqu'en 2024 a été établi pour terminer la revue de l'ensemble des substances biocides.
Ce nouveau délai ne dispense pas des obligations déjà applicables, notamment en terme de formulation (utilisation d'actifs biocides en cours d'examen) et d'étiquetage.
Concernant les substances biocides désinfectantes, à ce jour, seule l'évaluation de quelques substances est terminée.

L'approbation de la substance active pour un usage en tant que biocide dans un domaine d'application donné est officialisée par la parution au JO de l'Union Européenne (figure5).

Exemples de règlements d'exécution portant approbation d'un couple SA/TP :
Règlement d'exécution (UE) 2016/1083 de la Commission du 5 juillet 2016 approuvant les "produits de la réaction entre l'acide chloroacétique et les N-C10–16-alkyltriméthylènediamines" en tant que substance active existante destinée à être utilisée dans les produits biocides des types de produits 2, 3 et 4 (JOUE L180 du 6 juillet 2016).
Règlement d'exécution (UE) 2016/1084 de la Commission du 5 juillet 2016 approuvant le biphényl-2-ol en tant que substance active existante destinée à être utilisée dans les produits biocides du type de produit 3 (JOUE L180 du 6 juillet 2016).

Actuellement, l'examen se poursuit et les approbations seront progressivement publiées au cours des 5 ans à venir. Les dossiers de demande d'autorisation de mise sur le marché des produits désinfectants les contenants devront être déposés dans les 18 mois à 2 ans suivant la date de diffusion d'opinion du groupe Biocidal Products Committee concernant la substance active (dernière date d'approbation en cas de produits contenant plusieurs substances actives).

Des obligations concernent également les fournisseurs de substances actives :
Depuis le 01/09/2015, un produit biocide ne peut être mis à disposition sur le marché de l'Union Européenne qu'à condition que, soit le fournisseur de la substance, soit le fournisseur du produit soit inclus dans la liste de l'article 95 du règlement biocide pour ce type de produit.

Seules les personnes établies au sein de l'UE peuvent faire une demande d'inclusion sur la liste des fournisseurs de substances actives (liste de l'article 95).

Quelle situation actuellement en France ? Quelles conséquences pour les utilisateurs ?

La période transitoire définie par l'article 89 du règlement biocide correspond à la période actuelle au cours de laquelle, la mise à disposition sur le marché et l'utilisation des produits biocides sont régies par les dispositions nationales en vigueur dans chaque Etat membre, dans l'attente que toutes les substances actives que contiennent ces produits soient approuvées au niveau communautaire.
Aujourd'hui, en France l'autorité compétente est l'ANSES (Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'environnement et du travail).

Les mesures transitoires générales applicables en France sont les suivantes :

- les substances biocides contenues dans un produit doivent être dans le programme d'examen européen en vue d'une approbation d'emploi pour le type de produit adéquat (seule l'utilisation de produits biocides désinfectants et détergents désinfectants formulés avec des substances actives notifiées et en cours d'évaluation pour l'usage adéquat est possible).
- les preuves d'efficacité doivent s'appuyer sur les systèmes normatifs disponibles

⇢

(conformité EN 14885)

- les produits doivent être déclarés sur le site Simmbad du Ministère de l'environnement inventoriant l'ensemble des produits biocides mis sur le marché français (http://simmbad.fr/servlet/accueilMinistere.html),
- les compositions des produits doivent être déclarées à l'INRS à des fins de toxicovigilance,
- l'encadrement de certains produits biocides par le CERTIBIOCIDE (Arrêté du 9 octobre 2013 relatif aux conditions d'exercice de l'activité d'utilisateur professionnel et de distributeur de certains types de produits biocides).

Outre les obligations applicables aux fabricants de substances biocides et aux formulateurs utilisant ces substances, le règlement biocide englobe des obligations pour les utilisateurs des dits produits biocides. Après la fin de la période transitoire, l'utilisateur aura obligation d'utiliser des produits avec AMM (Autorisation de Mise sur le Marché). Il importera aux utilisateurs de s'assurer que les indications d'usage ainsi que les conditions d'emploi (dilution, temps de contact, température) décrites dans les protocoles d'hygiène, soient en accord avec les conditions d'AMM du produit. Toute application d'un produit biocide devra être reprise dans les strictes conditions de l'AMM.

En raison de l'investissement requis, on s'oriente à l'avenir vers une réduction du nombre de produits disponibles avec une spécialisation de la profession. Cette évolution réglementaire à l'échelle eurppéenne est certes contraignante mais, néanmoins positive pour l'avenir de l'homme et de l'environnement conduisant à des produits plus respectueux de l'homme et de l'environnement ; elle encadre une meilleure maîtrise des risques et effets secondaires et la garantie de performances accrues.

Source d'informations

Texte complet du règlement ainsi que des informations détaillées sur sa mise en œuvre en consultant les liens suivants :

Au niveau européen : https://echa.europa.eu

Au niveau français :

www.ecologie.gouv.fr/-Produits-biocides-html

https://simmbad.fr

https://www.helpdesk-biocides.fr

www.developpement-durable.gouv.fr

MONITORING GLOBAL DE NOUVELLE GÉNÉRATION
ENVIRONNEMENTS ET ÉQUIPEMENTS

SYSTÈME DE MONITORING INDÉPENDANT, QUALIFIÉ, ÉVOLUTIF ET OUVERT
POUR CONTRÔLER LES PARAMÈTRES CRITIQUES DES ENVIRONNEMENTS ET DES ÉQUIPEMENTS

GESTION INTELLIGENTE, CONFIGURABLE ET OPTIMISÉE DES ALARMES :

> Gestion de la signalétique en zone (lampes, klaxons, flash) et sur mobiles (notifications)
> Différenciation et distribution des alarmes : production, maintenance, informatique
> Commentaires & acquittement conforment aux règlementations
> Rapports complets sécurisés

Développé spécifiquement pour les salles propres, zones contrôlées et équipements critiques

Biion
Technology for health visionaries

BiiON • Belgique - France - Suisse +32 10 77 23 00 info@biion.com **www.mirrhia.com www.biion.com www.sapristic.com**

mirrhia

UNIVERSEL

- Multi-sources d'acquisition
- Multi-marques
- Multi-sites
- Configurable à l'envi selon les besoins
- Compatibilité sondes, capteurs, compteurs particulaires et équipements (biofermenteurs, frigos, LAF, ...)

EXTENSIBLE

- Adaptable à l'existant : maintien des sondes présentes
- Technologie sans fil ou filaire : robuste, évolutive, flexible
- Ajout de sondes, capteurs, compteurs, rapports, vues

FIABLE

- Intégrité des données garantie
- Conformité règlementaire évolutive
- Différenciation selon la criticité : GMP, non-GMP, ...
- Monitoring continu et différé
- 21 CFR part 11 & Gamp5

POUR LA QUALITÉ DE VOS ANALYSES
NOUS INVESTISSONS

NOUVEAU LABORATOIRE ET TESTS PERFORMANTS

BPF & INSPECTÉ PAR LA FDA

CYTOTOXICITÉ

ACIDES AMINÉS

DÉTECTION DES MYCOPLASMES

IMPURETÉS ÉLÉMENTAIRES

ÉTUDES D'EXTRACTIBLES & RELARGABLES

STÉRILITÉ & ENDOTOXINES

VALIDATION DE NETTOYAGE

TESTS PHYSICO CHIMIQUES

TESTS MICRO-BIOGIQUES

MONOGRAPHIES EP, USP, JP

QUALIFICATION DES UTILITÉS

ÉTUDES DE STABILITÉ

DÉVELOPPEMENT ANALYTIQUE

SGS Life Science Services est reconnu pour son expérience analytique dans le développement, le transfert et la validation de méthodes ainsi que le contrôle de la qualité des médicaments et de ses matières premières.

D'une surface totale de 2 100 m², situé à proximité immédiate des principaux hubs logistiques, notre nouveau laboratoire BPF situé à Villeneuve-la-Garenne (92) a pour objectif de réduire le délai de traitement analytique des échantillons grâce à une efficacité technologique et opérationnelle accrue, mais aussi de soutenir scientifiquement ses clients dans la production et le développement des produits biologiques. Avec un réseau international de 20 laboratoires de contrôle qualité, de bioanalyse, de sécurité virale et de caractérisation cellulaire situé dans 11 pays, SGS, votre partenaire Santé-Qualité, vous propose des solutions performantes personnalisées.

Pour plus d'informations : 01 41 06 95 85 - fr.pharmaqc2@sgs.com - www.sgsgroup.fr/lifescience

SGS EST LE LEADER MONDIAL DE L'INSPECTION, DU CONTRÔLE, DE L'ANALYSE ET DE LA CERTIFICATION

WHEN YOU NEED TO BE SURE

SGS

Cahier Pratique

Comment assurer le succès d'une auto-inspection du processus d'assurance de stérilité & des procédures associées.

Par Alain EUZEN - Axys Network Aseptic processing consulting

Cet article présente le développement des principes et des méthodes qui ont été exposées lors de la conférence du 17 novembre 2016 lors du congrès international d'A3P à Biarritz.

Nous avons souhaité développer l'ensemble des arguments et donner aussi des outils (comme par exemple des listes de questions types) qui sont des aides pour approcher au plus près et dans une vision dynamique la mesure du niveau d'assurance de stérilité d'un procédé aboutissant à la réalisation d'un produit stérile, injectable ou non.

L'auto-inspection, outil majeur de la qualité

À titre de rappel dans le cadre des Bonnes Pratiques de Fabrication européennes[1], et bien que ce chapitre soit court, il est clairement exprimé que ce processus d'auto-inspection doit être d'abord conduit pour monitorer la mise en place de l'ensemble des principes qui rendent possible l'application de ces bonnes pratiques. Il est donc clairement indiqué que les principales données de sortie sont des actions correctives ou préventives absolument nécessaires au maintien de la stérilité garantie sur les produits finis.

À chaque auto-inspection de représenter selon le processus d'évaluation de chaque société, quelles sont les principales données d'entrée qui vont permettre de mesurer effectivement le niveau d'assurance de stérilité pour le champ d'application choisi.

Si l'auto-inspection doit être menée de façon indépendante et très détaillée afin de vérifier très précisément la conformité aux principes, non seulement d'assurance de qualité, mais aussi d'assurance de stérilité, alors peu de textes nous informent sur le niveau de questionnement, sur les priorités d'évaluation et sur l'interprétation finale d'une ou plusieurs auto-inspections focalisées sur l'appréciation de la garantie de stérilité finale des produits destinés aux patients.

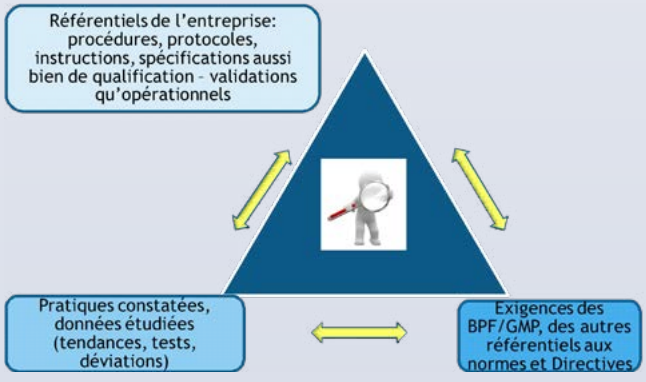
Quand il s'agit de clôturer le processus d'auto-inspection sur la base de l'évaluation d'une assurance de stérilité qui représente une somme importante de données et de procédures associées à une somme importante d'étapes et de sous étapes concernées par l'objectif de stérilité, nous pouvons être démunis. En effet, comment disposer d'une vision globale et plutôt dynamique d'un état qui a priori semble statique et uniquement probabiliste[2].

Pourquoi utiliser l'auto-inspection ?

L'auto-inspection sera utilisée quand on voudra démontrer, par une approche systémique, par un programme clairement établi, par des investigations prédéfinies, avec des experts reconnus, que les objectifs principaux affectés à l'auto-inspection permettent :

- d'évaluer l'ensemble des processus en place,
- de comprendre et de suivre les procédés de fabrication, ceux de contrôle, ceux de qualification et de validation et puis de maintenance notamment (procédés indiqués de façon non exhaustive),
- d'appréhender vraiment la réalité du terrain et non pas d'entendre des déclarations d'intention, voire des interviews biaisées par les conditions de l'investigation.

En ce sens il s'agit de parcourir un triangle vertueux qui assure la conformité triple de l'évaluation telle qu'elle est exigée par les standards applicables généralement à l'audit dans les systèmes qualité (figure 1).



Quelle assurance de stérilité et quelles procédures associées ?

L'auto-inspection se doit de couvrir **TOUS** les processus et procédés concourants à une vision consolidée **MAIS** probabiliste de l'assurance de stérilité sur des procédés aseptiques ou à stérilisation terminale.

C'est pourquoi nous devons prendre en compte :

- les systèmes de production, de distribution et de stockage des eaux dites "pharmaceutiques",
- les systèmes de production, de distribution et de stockage des utilités-gaz purs à usage de procédé (prioritairement à usage-équipement),
- le suivi environnemental des zones d'atmosphère contrôlée, mais aussi celui des personnels qui y sont affectés,
- l'ensemble des processus et procédés d'échantillonnages et de prélèvements associés à ces suivis,
- les manipulations sous atmosphère contrôlée aussi bien en production (de la formulation à la mise sous forme pharmaceutique finale) que dans les laboratoires de contrôles (qu'il s'agisse de test courant ou de test exceptionnel),
  - dans les environnements des zones classiques A dans B conventionnellement sous plafond laminaire,
  - sous le plafond laminaire et les postes de sécurité microbiologique (PSM),
  - dans des technologies barrières comme par exemple les RABS ou les isolateurs.
- les accès aux zones d'atmosphère contrôlée et leurs procédures tant de flux que d'habillage,
- les systèmes d'enregistrement électroniques ou de vérification visuelle en place lors de ces accès et de la mise en place de ces flux,
- les comportements en zone d'atmosphère contrôlée aussi bien lors des manipulations critiques que lors des opérations plus exceptionnelles ou périodiques, les flux et le maintien des attitudes et la garantie d'une constance de la qualité des tenues vestimentaires,
- les méthodes de nettoyage,
- les méthodes de désinfection et de décontamination incluant la stérilisation, la dépyrogénéisation et tout autre traitement équivalent en termes d'assurance de la stérilité de l'étape concernée (ceci inclut l'assurance de réduction des endotoxines),
- les méthodes et les moyens de qualification, de validation et les protocoles de métrologie.

Les clés du succès a priori

Oui, nous pouvons considérer que cela fait beaucoup et que ce nombre d'éléments à prendre en compte pour démarrer dans de bonnes conditions une auto-inspection d'assurance de stérilité peut être décourageant. Mais, des clés sont nécessaires et une rigueur toute particulière doit être appliquée pour garantir a priori une interprétation finale de qualité :

- une équipe pluridisciplinaire doit être constituée (dont le noyau composé d'environ deux personnes) dispose d'une vision globale de l'évaluation lors de l'auto-inspection,
- un fractionnement et une planification de l'auto-inspection sont absolument indispensables pour disposer des experts durant un temps déterminé, pour couvrir l'ensemble des points cités plus haut et générer **une évaluation dynamique** et non **pas seulement une photographie statique** de l'état courant de l'assurance de stérilité,
- des check-lists appropriées par thème d'auto-inspection sont indispensables et garantiront l'homogénéité de la pratique de toutes les équipes et de tous les experts dans le questionnement auprès des acteurs opérationnels et fonctionnels. Ces check-lists devant être mises à jour de façon uniforme centralisée. On entend par check-lists un questionnement précis, ordonné, dans l'attente de réponses simples plutôt binaires (oui / non, conforme ou non conforme, présence ou absence),
- le traitement des non-conformités représenté par exemple par une réponse négative à une question dont l'attendu est positif, ainsi que toute interrogation sans réponse ou en absence de preuve, doit faire l'objet d'**une cotation plutôt positive**.

En effet, il sera plus motivant de comptabiliser le nombre de bonnes réponses par rapport au total des questions, désignant ainsi un **pourcentage de conformité**, sans toutefois négliger d'**instaurer un "démérite"** afin de pénaliser plus lourdement des réponses négatives à des questions très critiques. En effet, du fait de la criticité des procédés qui ont pour objectif d'obtenir l'état stérile, un simple pourcentage de conformité ne peut suffire au regard de quelques questions, elles aussi critiques et qui auraient engendré une réponse insatisfaisante ou totalement non conforme. La notion de score (ranking) est fondamentale pour mesurer régulièrement les progrès effectués et l'efficacité des actions menées.

Les étapes majeures de l'auto-inspection réussie

Ces étapes peuvent être subdivisées selon les ressources qui sont affectées durablement ou temporairement (équipe liée à l'assurance qualité, experts des produits et des procédés ou tout simplement membres des équipes qui sont elles-mêmes inspectées). Quel que soit la subdivision ou non effectuée, on retrouvera systématiquement :

- ***l'examen préalable***
  - des données des tendances sur les résultats environnementaux,
  - des tests et essais ayant permis la libération des produits,
  - des tests en cours de production (IPC In- Process-Control),
  - des résultats hors spécifications (OOS),
  - des résultats hors tendances (OOT),
  - de la gestion des changements ou des modifications impactant directement l'état stérile (change control) en cours ou clôturés depuis la dernière auto-inspection,
- ***les visites*** sur le terrain, ***la visualisation des pratiques*** par une observation prolongée suffisante pour couvrir l'ensemble des opérations, la vérification des statuts pour les équipements, pour les produits, pour les personnels habilités. Il est important de visualiser les flux et de rencontrer les acteurs opérationnels du terrain afin de partager avec eux l'examen de la documentation présente sur le terrain que ce soit sous forme papier ou sous forme électronique.
- ***La revue des états de qualification et de validation des procédés*** qui sont associés à l'obtention de l'état stérile ou à la réduction d'une biocharge microbienne, ainsi que tous les suivis métrologiques associés à ces qualifications et validations.

L'examen des données des tendances environnementales

Selon les processus et procédés définis auparavant, la prise en compte des éléments cités ci-dessous représente une évaluation en profondeur et très détaillée.

- Disposer des mesures sur l***es contrôles périodiques des eaux pures, des gaz et de tout autre utilité-procédé en contact*** avec le produit, avec des équipements au sein des zones critiques de travail,
- Recueillir ***le monitoring des zones d'atmosphère contrôlée non seulement avec l'étude des résultats présentés en tableaux sous forme de graphiques*** mais aussi vérifier que les prélèvements ont été effectués aux points validés lors des qualifications de performance environnementale dont les rapports doivent être disponibles (QPE),
- ***Suivre tous les contrôles de tenues vestimentaires et leurs conclusions***, non seulement globales mais aussi, pour chaque individu et vérifier quelles ont été les mesures prises en cas de récurrence de non-conformité sur une zone, dans un atelier, pour un individu donné. L'utilisation statistique des résultats n'est pas toujours probante et doit être menée avec précaution si elle est choisie comme un des moyens d'analyse,
- ***Prendre connaissance par la lecture, des déviations majeures ou critiques, des OOS sur tous ces résultats*** et interpréter l'efficacité des mesures prises sur les produits concernés, la validité du maintien de l'état qualifié des locaux et des équipements, la pertinence de l'habilitation concernée pour les personnes travaillant dans ces environnements.

La visite en ateliers et aux laboratoires

C'est un élément-clé de l'auto-inspection du processus général d'assurance de stérilité car il n'est pas possible de se fier uniquement à l'examen de données chiffrées ou calculées. Se rendre compte sur place des façons de faire et des comportements est un atout majeur dans la réussite de ce processus et dans l'interprétation finale attendue. Sont donc fortement recommandées les vérifications suivantes :

- la nature des manipulations sous atmosphère contrôlée sous flux laminaire, sous poste de sécurité microbiologique, sous isolateur ou sous RABS,
- les possibilités d'accès non autorisés, de retour sur les flux de marche en avant pourtant nécessaire, les modes d'habillage, les cahiers de route ou logbooks détenant toutes les informations et relatant les événements qu'ils soient ordinaires ou imprévus,
- les produits et équipements de nettoyage de même que les séquences au regard des procédures et protocoles à disposition,
- la désinfection et la décontamination (enregistrements, localisation des produits, état et maintenance des installations), respect du marquage et de l'identification des statuts temporaires (propre/sale, nettoyé/à nettoyer, date limite d'utilisation, et tout autre mention rendue obligatoire par une bonne gestion des flux),
- la configuration ou les configurations des traitements stérilisants : présence des fiches de charges de stérilisation validées visibles sous forme de schéma ou de photos, paramètres de stérilisation affichée et connus, identification des statuts là aussi claire et non ambigüe,
- la lecture et la vérification des cahiers de laboratoire, des fiches de travail, l'assurance que les données critiques qui doivent être entrées manuellement le sont et ont été notamment doublement vérifiées (double-check) …

Les revues d'états qualifié et validé

L'état qualifié et validé représente une somme de données très importante. Ces dernières peuvent être présentées aux auditeurs / auto-inspecteurs selon des formats très différents mais une vision globale doit être apportée notamment par les éléments suivants :

- ***le suivi métrologique*** représente l'état de conformité des instruments considérés comme critiques, ainsi que la conformité en cours de test et les instruments réformés. Il n'est pas nécessaire d'effectuer un audit de la métrologie puisque dans ce processus, seuls les instruments concernés au sein d'installations critiques du point de vue de l'objectif de stérilité sont en compte,
- le bilan effectif ou ***état de qualification*** en ayant pris le soin de trier les équipements concernés et les installations à partir des bases de données fournies (locaux sous atmosphère contrôlée, autoclaves, générateur de peroxyde d'hydrogène, station de nettoyage et/ou de décontamination, générateur de vapeur, circuit de distribution des gaz propres ou purs, etc.), sans omettre les systèmes informatisés ou automatisés en place et qui leur sont associés.

Ceci se traduit par la lecture possible de rapports approuvés et disponibles qui constituent un lien entre ces états qualifiés et validés et la revue annuelle sur les produits telle qu'elle est déclarée aux Autorités ou en voie de préparation selon la période concernée. Ce qui est absolument indispensable à poser pour boucler correctement ce bilan.

La chronologie d'auto-inspection proposée

Cette chronologie n'est pas imposée mais le retour d'expérience nous démontre couramment qu'il est difficilement possible d'échapper à cette logique qui répond complètement au principe d'assurance qualité dans le contexte des Bonnes Pratiques de Fabrication.

Nous conseillons :

- de disposer constamment d'***une liste d'experts et d'auditeurs internes habilités***, sachant que pour les experts qui sont accompagnés il est possible de disposer d'une habilitation "allégée" tout en exigeant un minimum de formation et d'intégration dans le système qualité et dans le processus d'assurance stérilité des produits ou procédés concernés,
- de définir le ***champ précis*** que cette auto-inspection, car le temps et les ressources sont toujours limitées et les imprévus toujours présents. Ce qui peut, par exemple, être précisé comme suit :
  - Assurance stérilité d'un procédé, d'un produit ou d'un local et/ou de la somme des opérations détaillées qui les concernent (laboratoires, ateliers de production, utilités et environnements…),
  - Définir la somme des données à étudier au préalable : les localisations précises des lieux à visiter, les propriétaires et acteurs opérationnels à contacter, la forme des documents et des preuves à récolter (papier ou format électronique),
  - Durée exacte et planification stricte avec des objectifs clairs par section d'assurance stérilité évaluée car il est fréquent de voir des horaires totalement non tenus et des durées excessives et pénalisantes pour l'activité des secteurs audités.

La fréquence et le rythme proposés

Nous préconisons plutôt une ***fréquence et un rythme basé sur un roulement permanent (rolling process)*** qui permet de réduire la vision séquentielle que peut donner une auto-inspection ou même plusieurs successives mais traitant de domaines différents. Nous justifions le choix de disposer d'une vision dynamique par l'accumulation et le traitement permanent des données de sortie de chaque auto-inspection par les motifs suivants :

- l'assurance stérilité n'est pas un processus unique figé mais résulte d'une vision dynamique et d'un respect au quotidien des règles aussi bien que des résultats uniques ou de tendances,
- tous les mois, une évaluation au moins devrait contribuer à mesurer le niveau d'assurance stérilité dans le champ concerné, en privilégiant un couple produit ou type de produit-procédé-installation-environnement,
- la compilation aussitôt après chaque partie d'évaluation des données d'auto-inspection est l'un des moyens pour rendre un rapport au fil de l'eau, prenant en compte les données immédiates et les données historiques afin de rendre plus faciles des remédiations rapides,
- une synthèse annuelle focalisée sur les auto-inspections d'assurance stérilité devrait être découplée des analyses des autres auto-inspections afin de cerner plus rapidement la vision globale attendue.

Les revues périodiques mises en place

Nous conseillons d'assurer une revue annuelle minimum et spécifique de l'assurance stérilité comprenant les résultats des auto-inspections mais aussi nous supposons que des revues spécifiques, elles aussi, ont été menées sur d'autres processus qualité indissociables de l'objectif de stérilité :

- les déviations et incidents,
- les OOS et les OOT,
- les gestions des changements et leurs impacts directs ou indirects sur la qualité stérile des étapes, sous étapes, installations et produits eux-mêmes,
- la formation des auditeurs avec une mise à jour de la liste des évaluateurs experts qui prend en compte leurs disponibilités, leurs changements de poste, leurs départs afin d'assurer un vivier par la formation et par le tutorat avant et après chaque auto-inspection.

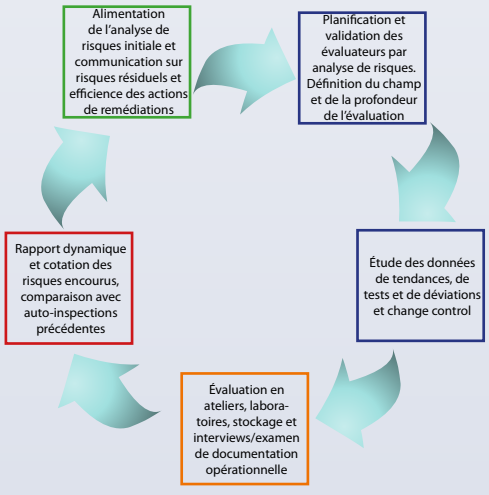
L'analyse de risque au préalable

Nulle auto-inspection et encore moins celle ayant pour objet la vérification de l'efficacité et de la performance d'un système d'assurance stérilité, ne peut être menée ni programmée ni analysée sans avoir fait l'objet d'une évaluation des risques au préalable.

Nous savons, par principe et par objectif, que tous les processus concourant à établir l'assurance stérilité sont critiques. Il ne peut être fait état d'une gradation dans la criticité durant une auto-inspection dynamique et fondée uniquement sur des faits et des résultats.
C'est pourquoi les processus d'auto-inspection doivent se focaliser en priorité sur les éléments de procédés et sur les résultats qui posent "des problèmes et des risques" , pour les produits, à risque pour leur libération sur le marché et finalement pour leur maintien sur le marché (afin d'éviter réclamations et rappels très préjudiciables aux patients en première intention).
Il faut étaler la charge d'auto-inspection d'un site sur un cycle de plusieurs mois et de plusieurs années logiquement car il sera impossible de couvrir tous les items visant à définir le niveau d'assurance de stérilité en cinq à 10 auto-inspections. Un rationnel solide et argumenté de façon scientifique et technique sera fourni pour justifier ce programme dynamique, cyclique et consolidé après chaque auto-inspection ou groupe d'auto-inspections.

Le champ des auto-inspections qu'il faudrait restreindre le plus possible à chaque session afin de concentrer l'évaluation, les degrés dans les modes d'habilitation ou de qualification à l'auto-inspection comme auditeur ou expert, la profondeur des données de tendance à étudier, sont autant d'éléments qu'une analyse de risque doit prendre en compte avec un rapport dûment approuvé au sein du système qualité de l'entreprise.

Nous ne pouvons couvrir dans cet article la démarche globale d'analyse de risque sur les processus d'assurance stérilité mais nous pouvons vous promettre de le prévoir dans un prochain numéro.
Ainsi se définit donc un cycle de vie de l'auto-inspection d'assurance stérilité que nous pouvons schématiser ci-dessous (figure 2).



Les points de vigilance

Nous attirons votre attention sur des points très concrets et qui conditionnent la réussite de l'auto-inspection qui n'est pas un exercice de style mais bien la traduction de la volonté d'une entreprise de disposer en permanence d'une vision consolidée des risques qu'elles encourent vis-à-vis de l'obtention de l'état stérile d'un procédé ou d'un produit. Ainsi il nous apparaît clair de préciser :

- que l'équivalence des procédés des installations est très difficile à démontrer voire qu'elle n'est pas reconnue par les Autorités.

Ce sont des démonstrations très complexes à mettre en place,

- qu'au sein d'une entreprise il est donc difficile d'extrapoler d'une auto-inspection à l'autre sauf à considérer que des processus transversaux ont une efficacité comparable sur les procédés (exemples : la formation du personnel pourrait être considérée comme identique dans tous les locaux aseptiques ou le traitement des données d'environnement pourrait être mené de la même façon avec les mêmes outils et par les mêmes équipes ou le montage d'un filtre ou la qualification d'une centrale de Traitement d'Air pourrait suivre le même protocole chacun dans son domaine…),
- qu'il faut disposer d'experts et donc ceci signifie qu'il faut les reconnaître, les valoriser, les maintenir en expertise (par formation ou par tutorat ou dans le sens du "knowledge management" prôné par l'ICH Q10),
- que les conclusions d'une investigation s'ajoutent à d'autres précédentes et que ceci oblige à "recalculer" en permanence le niveau de conformité d'assurance stérilité par rapport à l'attendu (BPF/GMP, directives, procédures internes, règles de l'art),
- que mener une auto-inspection dans ce champ de la stérilité est encore plus une mission collaborative, prospective, mais jamais punitive ni chargée de trop d'a priori,
- que les Hommes font l'assurance stérilité en garantissant le respect des pratiques validées et prescrites, tout le reste étant du domaine de la sécurisation des équipements et des installations par la qualification, la validation et la maintenance toutes procédurées, approuvées et mises à jour.

En conclusion

L'assurance stérilité peut-être auto-inspectée selon les règles établies par les BPF/GMP et les directives associées en respectant quatre règles qui nous semblent essentielles :

- analyser le risque à prioriser ou à traiter selon une fréquence différente des composantes de l'assurance stérilité,
- planifier alors avec des équipes pluridisciplinaires objectives et expertes les sections concernées,
- noter de façon sévère le non-respect aux règles (démérite),
- gérer de façon dynamique le processus, en compilant et en traitant de façon "*Rolling*" toutes les données de sortie, de même en croisant celles des auto-inspections précédentes, pour assurer une vision la plus exacte possible de cette caractéristique critique complexe qu'est la stérilité parce qu'il est bien impossible d'appréhender en une seule fois (un "Run") l'assurance stérilité sans risque de passer au travers de déficiences masquées.

Quelques informations de plus

Un questionnaire précis devrait exister, construit sur la base des différentes composantes de l'assurance stérilité et permettre de répondre de façon relativement binaire comme nous l'avons dit dans les paragraphes précédents. Un guide interne, faisant partie de la documentation qualité d'un site individuellement ou d'une entreprise, ouvrira ainsi une connaissance globale beaucoup plus rapide aux auditeurs. Ce sera moins déstabilisateur pour les audités car ils pourront le consulter et se former à ce questionnaire.

À titre d'exemple nous proposons ces quelques questions qui peuvent être extraites de guide comprenant jusqu'à 200 questions valables aussi bien pour les secteurs de production que ceux de contrôle, voire ceux de développement des procédés ou des méthodes d'analyse :

- Production des eaux et utilités pures :
  - La technique de prélèvement spécifique est-elle au poste de travail ?
  - Tous les points recensés dans chaque protocole sont-ils prélevés ?
  - La fréquence des mesures et des prélèvements décrits dans le protocole est-elle respectée ?
- Suivi environnemental des zones d'atmosphère contrôlée :
  - Après prélèvement de géloses, l'opérateur désinfecte-t-il ses gants ?
  - La fréquence des prélèvements est-elle respectée et tracée ?
  - La façon de prélever est-elle conforme ?
    - les temps de prélèvement
    - la position des prélèvements
    - les pratiques de prélèvement
    - le moment des prélèvements
- Manipulation sous hottes, postes de sécurité microbiologique et plafonds laminaires :
  - Le poste est-il localisé comme prévu et son statut qualifié visible ?
  - L'opérateur vérifie-t-il le bon fonctionnement avant utilisation ?
  - Les produits de désinfection utilisés sont-ils agréés ?
  - Existe-t-il une liste des personnes qualifiées pour manipuler sous un poste à flux laminaire ?
  - Le matériel stérile ensaché est-il correctement introduit sous le flux laminaire ?
    - Cas du sachet simple
    - Cas du double sachet
- Accès, flux et comportement en zone d'atmosphère contrôlée :
  - Est-ce que le personnel connaît la où les classifications de son lieu de travail ?
  - Le nombre maximal validé de personnes au travail est-il indiqué, respecté ?
  - En cas de symptômes, de maladie ou de plaies non recouvertes de l'opérateur exerce-t-il en zone d'atmosphère contrôlée ? Sinon, qui décide de son éviction et de sa réintégration ?
- Nettoyage et désinfection, décontamination :
  - Le stockage du matériel de nettoyage est-il adapté, conforme aux procédures ?
  - Les opérations de mise à blanc sont-elles décrites dans le logbook ?
  - Le matériel utilisé appartient-il à la zone, est-il stocké à l'extérieur ? (Si oui, est-il désinfecté dans le sas ?)
- Documentation et états qualifiés et validés :
  - Existe-t-il un répertoire permettant de situer ces documents et leurs propriétaires ?
  - Les documents étudiés sont-ils approuvés par la direction assurance qualité et mis à jour ?

Références

1-Eudralex Volume 4 Chapitre 9

2-Stérilité : état qui permet d'assurer que la Probabilité d'Unités Non Stériles sera d'au moins 1 sur 1 million. De nombreuses références existent sur cette définition, citons notamment la norme EN 556. On trouve aussi des définitions qui continuent d'indiquer l'absence de germes viables, ce qui n'est pas en contradiction quand on le met en perspective avec la probabilité citée plus haut.

YOUR Endotoxin Experts!

ASSOCIATES OF
CAPE COD
INTERNATIONAL

Specialists in Endotoxin and Glucan Detection

www.acciuk.co.uk

La cryogénie est l'étude et la production des basses températures.

Par Thierry LEFEBVRE - LeNettoyageCryogénique
thierrylefebvre@lenettoyagecryogenique.com

Le Nettoyage Cryogénique permet de nettoyer toute salissure, en toute épaisseur, sur tout support (sans abrasion), sans eau, sans solvant, sans déchet secondaire et bien souvent sans démonter… Il peut intéresser l'industrie pharmaceutique astreinte à des conditions de propreté strictes.

Comment ça marche ?

En projetant (pneumatiquement) des pellets de glace carbonique (à Mach 3/4 et à -78,5°C) sur un support (pollué de salissures) à 20°C, on :

- refroidit intensément, localement et brusquement les salissures qui se craquellent puis se délitent de leur support,
- oblige les pellets à se sublimer (leur volume est porté instantanément d'un grain de riz à une tasse à café, soit 800 fois plus...) en des millions de micro-explosions de gaz ...

Ce CO_2 pénètre les fissures à haute vitesse et haute pression ; les salissures sont littéralement soufflées de leur support ; elles tombent ensuite par gravité et le CO_2 rejoint l'atmosphère.

Deux avantages majeurs en production pharmaceutique :

- le **Nettoyage Cryogénique n'utilise pas d'eau,** ce qui permet de nettoyer des armoires électriques, des plaques ou sous-ensembles d'électronique, des lignes de production complètes, des ventilateurs... Le Nettoyage Cryogénique est un nettoyage à sec : pas d'eau, donc pas de développement microbien, donc pas de biofilm, donc pas de corrosion, donc pas de temps de séchage... (et pas besoin de stocker des solvants dans un local aéré, aux normes...).
- le CO_2 est un gaz inerte qui, contrairement à l'eau ou aux solvants, ne se liera pas à un composé chimique quelconque. C'est, là aussi, un avantage majeur en production pharmaceutique. **Le Nettoyage Cryogénique ne génère aucun déchet secondaire** (qui doivent normalement être retraités à grands frais) contrairement aux lessiviels ou aux détergents.

Les autres avantages

- **Un bilan carbone nul** : le CO_2 utilisé pour nettoyer aurait, sinon, pollué l'atmosphère. Le Nettoyage Cryogénique lui donne une seconde vie. D'autre part, en n'utilisant pas de solvants, on évite le CO_2 ⇢

nécessaire à leur fabrication de même que celle des lingettes, bidons, containers… Le bilan carbone du Nettoyage Cryogénique est mieux que nul !

- **Une seule technologie de nettoyage** pour toute salissure (encres, vernis, peintures, graisses, dépôts organiques, colorants, rouille...), sur tout support (verre, plastique, plexiglas, métal, béton, inox 304/304L, 316/316L, EPDM, PTFE, Silicone...) sans jamais l'endommager (du fait de la sublimation à l'impact, ce qui atteint le support est du CO_2 sous forme gazeuse et le gaz n'est pas abrasif). D'où des temps d'immobilisation réduits comparativement aux technologies de nettoyage actuelles.

- **Des accessoires permettant les nettoyages sur tout le spectre des besoins** : de l'ultra-doux (le Nettoyage Cryogénique n'altère pas l'Etat de surface des Inox et autres matériaux à Ra spécifique) à l'hyper-agressif.

Les inconvénients du Nettoyage Cryogénique

- Le Nettoyage Cryogénique est bruyant (75-100dB) : les protections auditives réduisent ce bruit de 25dB.
- Le Nettoyage Cryogénique génère des aérosols : protection des zones sensibles (sas de confinement).

Possibilités de nettoyage (préventif) en production pharmaceutique.

Enlèvement d'étiquettes sur caisses-navette, nettoyage de caillebottis, de systèmes de pesée au sol, nettoyage de lignes de production (bandes transporteuses, trémies, conteneurs…), d'armoires électriques, de radiateurs, de circuits électriques, de ventilateurs, d'émulsifieurs, de mélangeurs ou d'agitateurs, de réacteurs, de postes de séchage, de postes de packaging, de caisses-navette, de lignes de fabrication des capsules contenant le médicament (moules ou micro-moules de presses nettoyés à chaud, sans démontage et sans aucune altération), des postes de marquage des capsules, comptage, pesée, détection...

Les interlocuteurs :

Cette technologie intéresse les responsables de maintenance ou ETN mais aussi les responsables assurance qualité, fabrication, conditionnement...

Le Nettoyage Cryogénique représente une solution universelle de nettoyage des équipements, lignes de fabrication, séchage, marquage, conditionnement... utilisés en production pharmaceutique. Il autorise le nettoyage préventif propice à l'utilisation optimale de l'outil de production.

La mesure pour le pharmaceutique lors du CIM 2017

Le Congrès International de Métrologie aura lieu du 19 au 21 septembre 2017 à Paris.
Le CIM est un événement unique à la croisée des chemins entre applications et perspectives pour tout public et tout secteur : industriels utilisateurs de moyens de mesure, laboratoires publics et privés, fabricants et prestataires. Il permet d'améliorer ses processus de mesure, d'analyses et d'essais et de suivre les évolutions des techniques de mesure. Aujourd'hui la dimension pharmaceutique et laboratoire est extrêmement présente lors de cet événement.

En particulier, une table ronde "Métrologie pour l'industrie pharmaceutique" est programmée le 19 septembre durant le congrès .

La qualité des médicaments, et donc la santé des utilisateurs, repose en effet sur la qualité des mesures effectuées tout au long de leur processus de fabrication. Ces mesures sont effectuées à chaque étape de la fabrication pour garantir la maîtrise des procédés et le respect des paramètres critiques définis lors de la validation, mais aussi au laboratoire sur les matières premières, les articles de conditionnement et les produits finis. En fonction de la taille de l'entreprise, la maîtrise de ces mesures peut passer par l'existence d'une fonction métrologique interne ou l'externalisation de tout ou partie de ces opérations.

Les grandes questions clés seront abordées : Quelles sont les réglementations et exigences en métrologie ? Comment définir la criticité des instruments ? Comment maîtriser ses processus ?

Cette table ronde propose de réunir des responsables de fonctions métrologiques de sites pharmaceutiques, des responsables de métrologie de laboratoire de contrôle et des prestataires de métrologie pour échanger sur les problématiques à résoudre et les solutions envisageables afin de garantir la maîtrise des mesures en production et aux laboratoires. Elle est organisée avec le soutien d'A3P et les interventions de Lilly France, du Groupe Carso et de Teoxane.

Plus d'infos : 04.67.06.20.36 - info@cfmetrologie.com - www.cim2017.com

Stratégie de contrôle de nettoyage dans le cadre de la fabrication de Principes Actifs pharmaceutiques en développement à usage clinique.

Par Solenn JANVIER - Servier
solenn.janvier@servier.com

Lors de la production de lots de principes actifs pharmaceutiques commerciaux, une validation du nettoyage des installations dédiées est en général conduite. Les contrôles de nettoyage systématiques ne sont donc pas nécessaires. Dans le cas du développement de nouveaux actifs à usage pharmaceutique la problématique du nettoyage des installations doit être prise en compte dès la production des premiers lots à l'usage d'études cliniques des phases I à III. Cet article décrit la stratégie appliquée au sein d'ORIL Industrie, groupe Servier, lors de la production de ces Nouvelles Entités Chimiques (NEC) engagées dans des études cliniques.

Les premiers lots de NEC sont en général fabriqués dans des ateliers nommés "multi-produits polyvalents". En effet, notre site fabrique simultanément des lots de principes actifs dans plusieurs indications, avec des niveaux d'avancement variés. Le taux d'attrition des produits en développement étant très important, aucune installation ne peut être dédiée avant la fin de la phase III. De nombreux actifs et intermédiaires se succèdent donc dans les installations. Le nombre de patients variant considérablement selon l'avancement des études et les indications, les tailles de batch, les types de réacteurs, sécheurs, broyeurs… sont très différents d'un lot à l'autre pour un même projet. Du fait de cette diversité, les croisements entre produits ne peuvent être anticipés mais le risque de contamination croisée doit être considéré dans le respect des Bonnes Pratiques de Fabrication. Aucune validation de nettoyage ne peut être envisagée et les contrôles doivent donc être systématiques.

Une approche progressive

Le contrôle visuel est exigé à tous les stades de la synthèse. Il est effectué par les opérateurs et tracé dans les feuilles de marche sur des zones difficiles d'accès. Un démontage partiel ou complet du matériel est pratiqué afin d'appliquer un contrôle visuel efficace. Au besoin, un essuyage peut aider à l'examen visuel de zones difficilement accessibles.

⇢

Concernant les contrôles analytiques de nettoyage, une approche progressive est proposée basée sur une analyse de risque[1]. Ainsi, le contrôle analytique de nettoyage est pratiqué en systématique sur le matériel utilisé pour la dernière étape chimique et la dernière étape physique de production de l'actif. Pour les étapes intermédiaires, le contrôle analytique est pratiqué pour les projets dont le niveau de développement est le plus avancé (phase II et III).

Les critères d'acceptation

La détermination du critère d'acceptation s'effectue à l'aide de toutes les données disponibles à l'instant sur ces produits. Un suivi en ligne des résultats des études de toxicologie et de pharmacologie est nécessaire pour s'assurer de leur prise en compte dans le calcul des critères d'acceptation. Des outils informatiques ont été développés afin de fiabiliser le stockage de ces informations. Plusieurs modes de calcul sont considérés systématiquement :

- Calcul à partir de la dose journalière d'administration,
- Calcul à partir de données toxicologiques : la PDE est prise en compte lorsqu'elle est disponible. En l'absence de cette donnée, les valeurs de DL50 peuvent être considérées. Le caractère génotoxique des composés est également pris en compte et un critère d'acceptation peut être calculé selon le Guideline ICH M7[2].
- Utilisation d'un critère dit chimique de 10 ppm de polluant résiduel dans le lot suivant.
- Après calcul de tous les critères possibles à partir des données disponibles, la valeur la plus basse est retenue pour l'acceptation du matériel.

La méthodologie de nettoyage

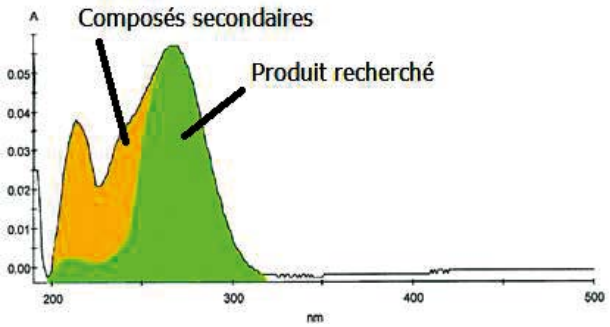
Avant la première transposition à l'atelier, des études en laboratoire sont menées afin d'acquérir des données de solubilité. Celles-ci sont utilisées pour mettre au point les premiers protocoles de nettoyage. Ensuite, selon les expériences acquises lors des synthèses, les conditions de nettoyage peuvent être optimisées si besoin.

Prélèvement pour les analyses de contrôle de nettoyage

La plupart des contrôles analytiques de nettoyage sont effectués par rinçage surtout pour les réacteurs, filtres et isolateurs. Dès que cela est possible techniquement, un chauffage à reflux est effectué. Une analyse de risque menée sur le site autorise de ne pas réaliser de contrôles sur certaines petites pièces dont l'inspection visuelle est facile et dont la surface est très inférieure à celle du matériel principal. Le matériel est placé en quarantaine avant la réalisation du rinçage ou de l'essuyage. La quarantaine ne sera levée qu'après obtention d'une analyse conforme. Pour la dernière étape de traitement physique du principe actif, le contrôle prend en compte le train de matériels dans sa globalité.

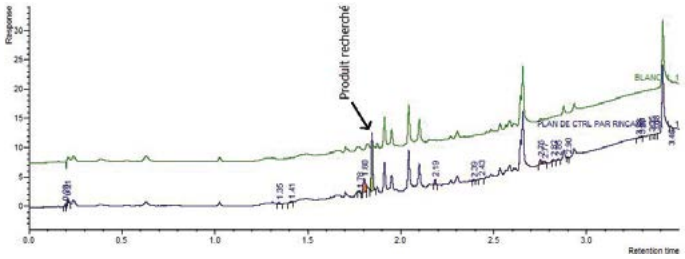
Les techniques analytiques pour le contrôle du nettoyage

La plupart de nos NEC possèdent des groupements chromophores ce qui fait de l'UV une technique de détection de choix. La méthode développée il y a une dizaine d'année était non spécifique et consistait à réaliser le spectre UV du solvant de rinçage et à le soustraire du blanc de rinçage. Une quantification était ensuite réalisée à l'aide d'un spectre témoin du produit à rechercher. Le retour d'expérience pour cette méthode d'analyse non spécifique dans notre contexte est négatif : de très nombreux faux positifs étaient obtenus. Ceci était lié notamment à la topologie de l'atelier qui possède un système de doseurs de solvants pour alimenter les réacteurs. Ainsi une pollution du solvant de rinçage par 10 ppm d'un autre solvant possédant un chromophore très probable avec les doseurs de solvants industriels aboutissait à une non-conformité et à un nouveau nettoyage de l'installation alors que le contaminant n'est pas présent.



Exemple de contrôle de nettoyage par spectrométrie UV

Pour améliorer la pertinence de nos contrôles, nous avons développé une méthode spécifique séparative. La chromatographie en phase liquide d'ultra-haute performance est le plus souvent utilisée pour sa précision et sa rapidité. La détection par UV à une longueur d'onde adaptée permet de doser les polluants potentiellement contenus dans le matériel. Cette technique permet de conserver une rapidité d'analyse puisque le résultat est obtenu en 15 min environ après la préparation de l'échantillon (chaque run dure 3,5 min). La phase stationnaire a été choisie pour retenir de façon optimale un maximum de composés. Le polluant est quantifié par étalonnage externe ou via un test aux limites. La sensibilité de la technique est adaptée aux critères d'acceptation de nos contrôles de nettoyage.

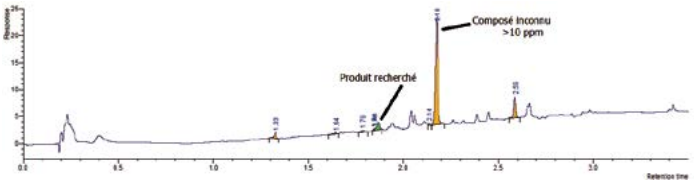


Exemple de chromatogramme pour un contrôle de nettoyage

Les autres composés potentiellement présents sont également considérés et quantifiés au-dessus d'un certain seuil. Le contrôle de nettoyage peut être refusé en cas de teneur trop importante d'un composé inconnu. Les éluants ont été sélectionnés pour être compatibles avec un détecteur de masse. Ainsi en cas de non-conformité persistante, ce type de détection peut aider à comprendre l'origine du problème.

Voici un exemple d'apport de la spectrométrie de masse : ce contrôle de nettoyage était non conforme après plusieurs nettoyages et rinçages à cause de la présence d'un produit inconnu.

⇢



Grâce à la détection de masse, une hypothèse de structure a été émise pour ce polluant puis vérifiée à l'aide d'un étalon. La quantification de ce résidu couplée à l'analyse de risque réalisée par les opérationnels et l'assurance qualité a alors pu démontrer le faible impact pour la suite de la synthèse de l'actif. La quarantaine sur le matériel a pu être levée tout en assurant la sécurité des patients.
Pour chaque nouvelle recherche de polluant, lors du choix du solvant de rinçage, des éléments de validation sont effectués pour s'assurer de la pertinence de la méthode. Ce sont ainsi plus de 100 substances qui ont été recherchées avec succès depuis la mise au point de cette méthode.

D'autres méthodes alternatives telles que la Chromatographie sur Couche Mince (CCM) ou la Chromatographie en Phase Gazeuse (CPG) peuvent également être utilisées en cas d'absence de groupement chromophore. La méthodologie reste identique.

Conclusion

Le développement d'une méthode d'analyse spécifique permet à notre laboratoire de contrôle de réaliser plus de 150 analyses de contrôle de nettoyage par an pour la production de plusieurs dizaines de lots de principes actifs à usage clinique et d'assurer un risque maitrisé de contamination croisée.

References

[1] Guidance on aspects of Cleaning Validation in Active Pharmaceutical Ingredient Plants Active Pharmaceutical Ingredients Committee (APIC) Sept 2016
[2] ICH Guideline M7 on assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk Step 4

B BRAUN
SHARING EXPERTISE

INDUSTRIAL PARTNERSHIPS
CREATING NEW PERSPECTIVES, TOGETHER

CONTRACT MANUFACTURING FOR INJECTABLES:

PHARMACEUTICAL MANUFACTURING

CUSTOMIZED KITS

MEDICAL DEVICE MANUFACTURING

Contact us to find out more:
oem_industrial.france@bbraun.com

IDC_20170512

This document, its contents, including institutional data, information, trademarks and logos mentioned herein are the exclusive property of B. Braun. Any representation and/or reproduction, partial or total, of this document and its contents without the express prior consent of B. Braun, is strictly prohibited and constitutes an infringement of the intellectual property rights of B. Braun. Non binding document and photograph. Commercialized and manufactured by : B Braun Medical ¦ 204 avenue du Maréchal Juin 92100 Boulogne Billancourt - France Phone. 01 41 10 53 00 ¦ Fax 01 41 10 53 99 ¦ Www.bbraun.fr ¦ B. Braun Medical, SAS with a share capital of 31 000 000 € ¦ RCS Nanterre 562050856

Le contrôle visuel indirect modernise la validation du nettoyage.

Par Guillaume GARREAU - Lab. Galderma & François BLACHÈRE - Cophaclean
guillaume.garreau@galderma.com & francois.blachere@cophaclean.fr

Le contrôle visuel reste une opération primordiale dans une stratégie de validation de nettoyage, il s'agit de la condition préalable au démarrage de cette étape de validation de nettoyage. Cela est encore trop souvent négligé, la conformité de ce contrôle visuel nous donne une première indication sur l'efficacité de notre étape de nettoyage au cours d'un process. C'est une opération pharmaceutique au même titre que toutes les opérations réalisées au cours d'une fabrication ou conditionnement.

Historiquement, à la mise en place d'études de validation de nettoyage, la méthode du visuellement propre était la seule méthode existante. Elle est toujours utilisée aujourd'hui mais elle est intégrée dans les programmes de validation de nettoyage et n'est pas suffisante, comme l'indique les BPF dans leur Annexe 15 : "§ 10.2. Un examen visuel de la propreté constitue une partie importante des critères d'acceptation énoncés pour la validation du nettoyage. L'utilisation de ce critère à lui seul n'est généralement pas acceptable. (...)".

De son côté la FDA dans le "Guide to inspection of validation of cleaning processes" considère que le critère d'acceptation basé sur l'inspection visuelle peut être acceptable uniquement dans le cas d'un nettoyage inter lots pour un même produit.

Ces différentes sources réglementaires confirment que le contrôle visuel est une part importante de la validation d'un process de nettoyage. **L'évolution technologique et la miniaturisation des caméras permettent de rendre ce contrôle plus fiable et encore plus performant selon les endroits à atteindre.**

Le contrôle visuel doit être réalisé sur une surface propre et sèche (exempte de toute trace d'humidité), car c'est au séchage qu'apparaissent le plus souvent les traces.
La réalisation du contrôle visuel réside dans le fait de n'oublier aucune partie/surface de l'équipement concerné. Il s'agit donc de s'approprier un ordre méthodologique afin

⇢

Glossaire

Endoscopie : méthode d'exploration visuelle médicale ou industrielle de l'intérieur (endon en grec) d'une cavité inaccessible à l'œil. L'instrument utilisé, appelé endoscope est composé d'un tube optique muni d'un système d'éclairage

Caméra d'inspection : c'est un endoscope dont le diamètre de la sonde est supérieur à 20mm

Objectif : composant optique destiné à être tourné du côté de l'objet qu'on veut observer

VT : contrôle visuel direct (Visual Testing)

VTI : contrôle visuel indirect (Indirect Visual Testing)

de s'assurer de n'avoir oublié aucune partie de notre équipement. Cela peut figurer dans une instruction de réalisation du contrôle visuel rédigée sur site.

Tant que le visuellement propre n'est pas atteint, les prélèvements de la validation de nettoyage ne sont pas réalisés.

On peut distinguer 2 types de contrôles visuels : direct / indirect.

Le contrôle visuel direct est à privilégier mais en fonction des conditions d'observation et de la géométrie de l'équipement concerné on couplera l'opération avec le contrôle visuel indirect.

Le contrôle visuel direct

Le contrôle visuel est direct si le chemin optique n'est pas interrompu entre la surface inspectée et l'œil du contrôleur. Cette catégorie regroupe les contrôles à l'œil nu et ceux utilisant : des miroirs, des loupes, etc.

L'œil et ses limites :

La particularité du contrôle visuel établit le constat que toute personne dans une population n'a pas la même acuité visuelle.

- **L'angle du champ visuel** normal de l'homme est de 50 à 55°. L'important est de focaliser le contrôle visuel sur la possibilité d'avoir tous la même caractérisation de la trace que l'on observe sur la surface (trace de produit, trace de détergent, trace de rouille, trace de calcaire…). L'objectif est de pouvoir au maximum faire varier l'angle de regard sur la surface observée (angle optimal de 45°), cela permet de voir des aspérités passées inaperçues avec un angle de 90° par exemple.
- **L'éclairage de la pièce** où a lieu l'inspection, les ombres dues à la configuration de l'équipement mais aussi la distance de regard de l'opérateur par rapport à l'équipement ont leur importance. Cela passe par une formation au contrôle visuel de chaque personne qui réalise cette opération.

Fourman and Mullen ont déterminé que la plupart des substances seraient visibles à raison d'environ 100µg/25cm² de surface nettoyée soit 4 µg/cm², en tenant compte des conditions d'observation.
Jenkis et Al auraient observé qu'avec une bonne source lumineuse, le seuil de détection était de 1µg/cm².
On estime sur une surface qu'à 10 cm de celle-ci, le seuil de visibilité à l'œil nu des particules est de : 50µm sous lumière ambiante et de 30µm sous lumière intense (additionnelle, telle lampe torche...).

L'autre limite du contrôle visuel direct, c'est que l'opérateur réalisant le contrôle certifie sur l'honneur le résultat conforme ou non.

Le contrôle visuel indirect (VTI)

Le contrôle visuel est indirect si le chemin optique est interrompu entre la surface inspectée et l'œil du contrôleur. Cette catégorie regroupe les contrôles par photographies, caméras, vidéo-endoscopes, etc. Il permet d'obtenir une plus grande sensibilité que celle de l'œil humain nu ou d'accéder à des zones de géométries complexes ou contraignantes.

En effet, il est possible de choisir l'angle de champ de l'objectif en fonction du besoin. Un objectif avec un angle de champ :

- >50°, on se rapprochera d'une vision panoramique
- <50°, permettra une vision macroscopique, donc un grossissement et une meilleure détection que l'œil.

3 autres critères techniques doivent être définis :

- **La distance de travail** : c'est la distance minimale entre l'objet à observer et l'objectif
- **La profondeur de champ de l'objectif** : c'est la zone où l'image est toujours nette (distance entre le 1er plan net et le dernier plan net d'un objet situé à une certaine distance de l'objectif)
- **Le type de visée** : axiale ou radiale

Le VTI produit une image de la pièce et des indications éventuellement détectées. Cette image peut, dans la plupart des cas, être enregistrée pour assurer la traçabilité du contrôle. Dans le cadre d'un contrôle manuel utilisant des instruments d'optique, la détermination précise de la localisation et des dimensions des indications peut être complexe ; dans le cadre d'un contrôle mécanisé, cette caractérisation est simple à réaliser et peut être très précise.

L'objectif premier de l'utilisation de tous ces nouveaux outils est de pouvoir inspecter l'équipement dans toute sa dimension. Nous pouvons en toute sécurité aller voir dans une cuve et ne plus être obligé de descendre dans celle-ci pour l'inspecter. Les opérations à risques et fastidieuses d'interventions en espace confiné sont plus rares. La mise en œuvre rapide et sécurisé du matériel de VTI permet d'augmenter la fréquence des contrôles.

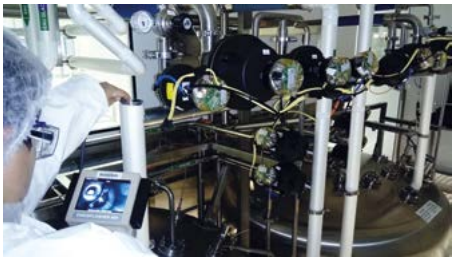
L'amélioration de la détectabilité de résidus et l'augmentation de la fréquence des contrôles visuels indirects apporte une meilleure maîtrise des équipements et des process de lavage. Il faut donc s'attendre à détecter des anomalies encore jamais vues et prévoir des plans d'actions correctifs adéquats.

En conclusion, le contrôle visuel indirect apporte des avantages significatifs par rapport au contrôle visuel direct à condition que le choix du matériel soit adapté au besoin. Il permet de couvrir des zones plus importantes, difficiles d'accès et de mieux les mettre en lumière. Plus rien ne peut nous échapper.
à ce jour, le contrôle visuel indirect n'est pas encore entré dans nos standards en routine, mais il faut l'encourager.

Est-il possible d'envisager un avenir où :
la performance et la reproductibilité des méthodes de contrôle visuel indirect seront qualifiées pour les applications de l'industrie pharmaceutique et cosmétique
l'opérateur réalisant ce type de contrôle aura reçu une accréditation délivrée par un organisme indépendant agréé.

Ceci permet ainsi au contrôle visuel indirect de se substituer sereinement aux prélèvements de surface… quand la détectabilité visuelle du produit à rechercher le permet.

⇢



Bibliographie
Fourman and Mullen
Jenkis et Al
COFREND Editions LEXITIS, via ce lien :
http://www.lexitiseditions.fr
BPF en vigueur
FDA - GUIDE TO INSPECTIONS VALIDATION OF CLEANING PROCESSES

Guide du choix de matériel VTI	**Type** • Fixe comme les cameras sur piquage de cuve • Mobile (ou portatif) *http://www.foretec.fr* *http://www.gallet-industrie.fr*	Pour le matériel mobile, les contraintes d'accessibilité de la zone à observer par rapport au poste de pilotage de la caméra à prendre en compte sont : • La distance (tuyauterie, vanne, pale d'agitation...), • Le diamètre maximal de la caméra à ne pas dépasser pour pouvoir s'insérer et circuler facilement dans l'objet, • Les irrégularités sur le trajet de la caméra (pale d'agitation, coude, vanne à franchir…).
	Besoins "optiques"	Le volume intérieur de l'objet à inspecter a également son importance, en effet pour les objets dont le diamètre est : • **> 300mm, on choisira :** Caméra traditionnelle du commerce (Go pro, caméra 360°, …) Caméra d'inspection (au besoin sur perche télescopique) • **< 300mm, on choisira :** Caméra d'inspection à jonc de poussée Endoscope (rigide ou souple)
	Besoins "non optiques"	• Le type d'éclairage : - Led - Lumière UV • La résistance de la caméra au milieu (eau, pression et température), • La possibilité de changer les objectifs, • Le pilotage de la rotation de la caméra à distance (appelé béquillage sur un vidéo-endoscope), • La mesure tridimensionnelle (pour quantifier la taille des résidus par exemple), • Le mode d'acquisition photo ou vidéo, • La retransmission de l'image en direct via un écran - filaire - Wifi - Bluetooth • Le mode et la capacité de stockage - Clé USB - Carte mémoire - Mémoire interne • La traçabilité des images avec possibilité d'insérer du texte dans l'image
	Coût	Selon la fréquence d'utilisation du matériel et son coût, il est possible de l'acheter ou de le louer. • La fourchette de prix varie entre 300€ - 10 000€ pour une caméra d'inspection et entre 500€ - 25 000€ pour un endoscope Il est important d'adapter le matériel aux différents niveaux de qualification des utilisateurs (opérateur fabricant, technicien maintenance, technicien validation…).
	Les critères de choix à prendre en compte	• La simplicité d'utilisation et rapidité de mise en œuvre, • L'ergonomique et légèreté (pilotage du béquillage), • La résistance au choc (surtout à l'écran) et au pincement pour la sonde, • La sécurité (utilisation en zone ATEX, émission de chaleur…), • La nettoyabilité du matériel (désinfection de la caméra…), • Le rangement et l'encombrement (dont la mallette de transport), • Le temps de fonctionnement sur batterie, • La durée maximale d'enregistrement, • Les informations sur le SAV (délais d'intervention, localisation, …), • La durée de la garantie (optique compris).
	Point de vigilance sur quelques dysfonctionnements possibles	• Perte de liaison Wifi • Ecrasement de la fibre de l'endoscope • Ecran cassé • Blocage de la caméra en tuyauterie • Mauvaise rotation et béquillage • Défaillance des capteurs CMOS / CCD

Formation du personnel

La formation des opérateurs à l'utilisation de l'endoscope sera à minima assurée par le distributeur du matériel de contrôle. Il est également possible d'utiliser le guide : "OPÉRATEURS EN ENDOSCOPIE : BONNES PRATIQUES" Editions LEXITIS, élaboré par un groupe de travail de la COFREND.

Ce document s'adresse à tous les domaines de l'industrie. Il a pour ambition de décrire les "bonnes pratiques" du métier d'opérateur en endoscopie industrielle : son rôle, le contexte dans lequel il exerce, un lexique et un certain nombre de points auxquels il convient de réfléchir lors de sa démarche d'adoption de l'endoscopie comme moyen de contrôle, par exemple des éléments sur les compromis à adopter.

La détermination du taux de recouvrement est une étape préliminaire, nécessaire lors d'un exercice de validation du nettoyage.

Par Sophie BOURGOIS - ASPEN Notre Dame De Bondeville
sbourgois@fr.aspenpharma.com

La détermination du taux de recouvrement permet de valider les techniques de prélèvement en mesurant avec précision la quantité de contaminant pouvant être récupérée.
Cette étude permet de démontrer que si un résidu est présent sur la surface de l'équipement ce dernier pourra être quantifié de manière adéquate en combinant la méthode analytique et la méthodologie d'échantillonnage. Ces études fournissent une base scientifique permettant alors l'utilisation des méthodes d'échantillonnage et d'analyse lors d'un exercice de validation du nettoyage.

L'étude du taux de recouvrement d'un résidu chimique est généralement réalisée en laboratoire sur différents coupons (verre, inox, plastique...) en fonction des besoins de validation. Elle consiste à déposer une quantité de résidu chimique définie et à appliquer la technique de prélèvement choisie.
La détermination du taux de recouvrement est une exigence règlementaire [1].

Deux méthodes de prélèvement sont principalement utilisées en validation du nettoyage.
Le prélèvement par écouvillonnage, technique préconisée qui permet de cibler les surfaces de l'équipement les plus difficiles à nettoyer, et le prélèvement par eau de rinçage qui donne une vision globale de la contamination résiduelle d'un équipement.
L'échantillon sera ensuite analysé selon la méthode analytique identifiée.
Durant l'étude de recouvrement, il s'agit réellement de simuler les conditions de prélèvements réalisées lors d'un exercice de validation du nettoyage (même solvant, même type d'écouvillon, même méthodologie...)
A noter que pour un prélèvement par rinçage, il est souvent difficile de dupliquer la procédure de rinçage en laboratoire. Il faudra alors, tout en essayant de se rapprocher le plus possible des

⇢

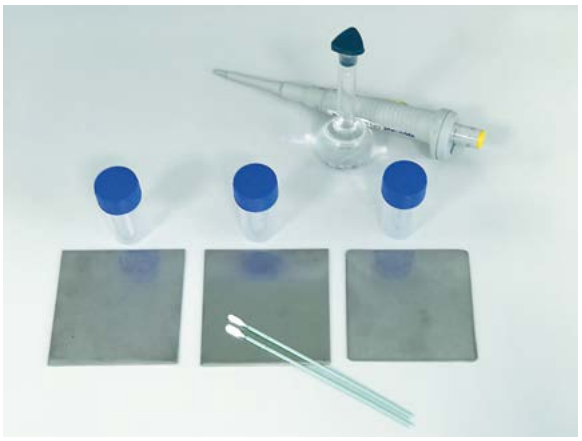


Photo 1. Etude du taux de recouvrement par écouvillonnage sur coupon inox

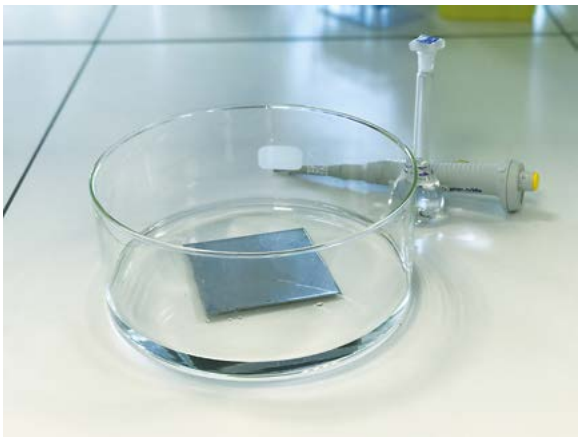


Photo 2. Etude du taux de recouvrement par rinçage sur coupon inox

conditions de rinçage, se placer en condition "worst case".
Une méthode de simulation des conditions "worst case" peut par exemple consister à déposer le coupon au fond d'un bécher et appliquer une agitation douce pendant un temps se rapprochant du temps du rinçage.

Le taux de recouvrement est une combinaison entre plusieurs rendements : le rendement de récupération (rapport quantité recueillie et quantité déposée), le rendement analytique (rapport quantité recueillie et quantité mesurée) et dans le cas de l'écouvillonnage le rendement de désorption de l'écouvillon.

Un taux de recouvrement doit être établi pour toutes les surfaces échantillonnées. Pour cela il peut être réalisé une étude sur chaque type de surface à prélever. Une alternative à cela est de démontrer l'équivalence en terme de pourcentage de récupération entre plusieurs types de surface. L'étude pourra alors être réalisée sur une seule surface du groupe de surfaces jugées équivalentes.

Une autre approche consiste à exclure de l'étude les surfaces échantillonnées constituant moins d'un pourcentage (tel que 1% ou 2%) de la surface totale de l'équipement (exemple d'un équipement constitué de 98% d'inox et 2% de PTFE). Dans ce cas précis, le taux de récupération utilisé sera le taux de récupération le plus faible de tous les autres types de surfaces étudiées[2].

En 2010, Destin A. Leblanc, President de Cleaning Validation Technologies, explique que le taux de récupération devrait diminuer proportionnellement lorsque la quantité de résidu déposé augmente. Pour illustrer ceci il prend l'exemple d'une pelle à neige :
"Sur un trottoir si j'ai le droit de passer un seul coup de pelle pour ramasser autant de neige que possible, il est probable qu'avec seulement 7 centimètres de neige, mon prélèvement (une pelle) permettra de recueillir une quantité relativement importante de neige. Cette valeur pourrait être de 60 à 80% de neige présente sur la zone échantillonnée.
D'autre part si je devais utiliser la même pelle et la même procédure d'échantillonnage sur un trottoir recouvert de 70 cm de neige, je ne pourrais recueillir que 30 à 40% de la neige présente sur la zone échantillonnée". **La saturation de l'écouvillon est une des raisons qui expliquerait ce phénomène[3]**.

Destin A. Leblanc précise cependant que certaines études ont mis en évidence un taux de recouvrement linéaire pour différentes quantités de résidu déposé. L'hypothèse serait finalement que la diminution du taux de recouvrement serait uniquement perceptible pour une étude réalisée sur une large gamme.
Si les taux de récupérations étaient effectués à des niveaux significativement différents (selon les facteurs d'au moins 10 ou 20), alors le pourcentage de recouvrement diminuerait. Cependant il n'y a guère d'intérêt dans les études du taux de recouvrement à se placer à des niveaux multiples. C'est pour cette raison qu'il semble préférable d'effectuer une étude du taux de recouvrement sur une seule quantité de résidu déposé et de préférence proche de la limite d'acceptation.
Réaliser plusieurs essais pour une même quantité de résidu déposée semble plus judicieux car ils donneront une meilleure idée de la variabilité du processus d'échantillonnage[4].

Pour le prélèvement par écouvillonnage il semble préférable de prendre en compte la variabilité inter opérateur et d'effectuer l'étude sur deux personnes. Le prélèvement par rinçage n'est quant à lui pas significativement dépendant de l'opérateur, de ce fait l'étude pourra être réalisée sur une seule personne.

La FDA précise que l'industrie doit challenger ses méthodes analytiques afin d'obtenir un taux de recouvrement acceptable. Un taux de recouvrement inférieur à 50% remettra généralement en cause la méthode de prélèvement.

Deux options s'offrent généralement aux industriels :

- La première option consiste à utiliser le pourcentage de récupération pour corriger le résultat analytique mesuré. Par exemple, si un taux de récupération est de 78%, alors la valeur analytique obtenue sera corrigée en le divisant par 0,78.
- La deuxième option consiste à exiger que le pourcentage de récupération soit dans une certaine plage de sorte qu'aucune correction n'est requise. Par exemple, si le pourcentage est compris entre 75% et 100% aucun facteur de correction ne sera nécessaire[5].

A noter que des études de récupération peuvent ne pas être nécessaires pour certains résidus qui sont connus pour être facilement solubles dans l'eau, comme l'hydroxyde de sodium ou l'acide phosphorique utilisé comme agents de nettoyage.

⇢

Faut-il également déterminer un taux de recouvrement pour quantifier le bioburden ? En raison de la variabilité inhérente à la numération de germes, il ne semble pas judicieux de déterminer un taux de recouvrement de la même façon pour un résidu chimique. Au sens de l'USP 1227, le taux de recouvrement microbien consiste à réaliser une étude sur l'absence d'inhibition de la croissance bactérienne par la méthode de prélèvement(6).

Bibliographie

(1) BPF, partie II, Chapitre 12.74

(2) Technical report n°49 - Points to Consider for Biotechnology Cleaning Validation

(3) Destin A. Leblanc, Cleaning Validation Technologies, Cleaning Memos octobre 2010

(4) Destin A. Leblanc, Cleaning Validation Technologies, Cleaning Memos septembre 2013

(5) Destin A. Leblanc, Cleaning Validation Technologies, Cleaning Memos decembre 2012

(6) USP 1227 "Validation of Microbial Recovery "from Pharmacopoeial ArticlesFDA - GUIDE TO INSPECTIONS VALIDATION OF CLEANING PROCESSES

confarma

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

Pyrogen

- Low Endotoxins Recovery (LER) Study
- *In vitro* Pyrogen (MAT)
- Endotoxins
- Risk analysis / support

Microbiology

- Bioburden
- Sterility test (standard and rapid)
- Mycoplasma (qPCR)
- Identifications (Microseq®, Maldi TOF)

Bioassay

- Potency
- ELISA
- FACS study
- Cells characterization

Confarma France SAS
ZI Est, Rue du Canal d'Alsace
68490 Hombourg, France
+33 389 83 37 20
sales@confarma.fr

Confarma is a Solvias Group company

www.confarma.fr

«Les petites imperfections ? Je les aime chez les êtres humains. En revanche, ce que j'apprécie des installations OPTIMA, c'est la perfection.»

Birgit Breitmoser
Dessinatrice technique
(Construction mécanique)

Avec une installation de remplissage Optima, vous optez dès le départ pour la sécurité. Nous construisons en effet des lignes complètes, qui vous apportent tout : des prestations mécaniques sur mesure, une documentation standard, la solution logicielle idéale ainsi qu'un seul et même interlocuteur qui prend soin de chaque détail - tout en fait, sauf des défauts. Car en fin de compte, nous sommes certains d'une chose : seule la perfection est à même d'assurer une satisfaction absolue.

OPTIMA

EXCELLENCE IN PHARMA

OPTIMA pharma GmbH | Otto-Hahn-Straße 1 | 74523 Schwaebisch Hall | Germany
Telefon +49 791 9495-0 | pharma@optima-packaging.com | www.optima-packaging.com/pharma

Member of
PACKAGING VALLEY
Germany

Cleaning Validation for biotechnological substances : What acceptance criteria?

By Florent MAESTRACCI & Roland OLLIVIER - AKTEHOM
Christelle.petrossi@aktehom.com

EMA Guideline published in 2014(1) and PDA TR49(2) clarify some cleaning validation aspects for therapeutic macromolecules. But they don't bring a clear position on acceptance criteria definition. Based on scientific rational arguments, biotechnological Process is considered as a "self cleaned" process because many purification steps are performed to remove process impurities as well as degradation products generated by the cleaning process. According to this principle, ICH Q7(3), defining GMP requirements for cleaning validation for API, states that no validation is requested for the early steps of the process if the effectiveness of purification is demonstrated. However, no identification of degradation products following cleaning is generally performed to confirm that these specific impurities are removed during the downstream process. In these conditions, it is not possible to definitively conclude on the level of acceptable limit in residues on the surface of manufacturing equipment after cleaning. Reasonable justifications must be provided if different acceptance criteria are applied for equipment used for the upstream and downstream phases of the manufacturing process and establish the clearance of degradation impurities in the drug substance.

Unlike chemicals, it cannot be considered that for a train of equipment there are 100% of the impurities that are transferred in the final product because purification steps of the manufacturing process contribute to their removal. Currently, companies apply different standard acceptance criteria for upstream and downstream equipment. This approach is based on the premise that degradation by the cleaning agent leads only to amino acids which are totally removed during the purification steps. Founded on that justification, acceptance criterion is defined for equipment used after the last purification step (usually a TFF) and a fixed multiplication factor of 5 to 10 is generally adopted for equipment used for early steps of the manufacturing process as described in PDA TR 49. The document reports that "typical values established a acceptance criteria by manufacturers are 1-2 ppm TOC for downstream process and 5-10 ppm TOC

→

for upstream process" but in fact, no scientific rationale is established to justify these values.

As specified in GMP annex 15[4] for macromolecules and peptides, it is well known that biological products are sensitive to hydrolysis at extreme pH[5], [6], [7] and/or high temperature. The cleaning operations are carried out generally with sodium hydroxide and/or acid solutions at high temperature. Because chemical stability of peptide bonds is very high, hydrolysis is not complete, the chemical treatment leads to amino acids, oligomers and fragments. Capacity of the cleaning process to degrade proteins is related to process parameters, temperature, contact time and concentration of cleaning agent. According to validation principles these parameters are studied and adjusted during development of cleaning process but impurities produced by hydrolysis are rarely characterized. Even if denaturation or degradation of biological active proteins lead generally to inactive fragments, the lack of identification of impurities does not guarantee the complete safety of the cleaning residues. In the Design Phase, laboratory studies may be conducted to assess hydrolysis capacity in cleaning conditions.

The scientific methodology, in line with the approach described in Part II of the EU cGMP (ICH Q7), is to consider separately the contribution of each process step to remove impurities and to apply a specific acceptance criterion for equipment used between these steps. On the basis on the more restrictive acceptance criteria applicable for equipment used for formulating pharmaceuticals (all contaminants present on the surface of the equipment can be transferred to the following product), acceptance criteria are adjusted in function of reduction ratio of each process segment.

Two types of reduction of cleaning residues should be considered. First, the fragmentation of the product stream that consist in a physical separation of large and small fragments, soluble and insoluble residues. It is the case for precipitation, centrifugation or depth filtration, for example, that contributes to the removal of a part of impurities because only a portion of initial material is engaged in the following step of the process. The criterion applied to these steps assumes that only a part of the protein residues is found in the subsequent process. Without characterisation and quantification of impurities in the product before and after purification it is not possible to specify the ratio of removal.

The second way of reduction of cleaning residues is by the purifications steps of the manufacturing process. They limit the transfer of contaminants to the next step. The efficiency of removal and the nature of the impurities eliminated depend mainly on the purification method. For TFF, the expected product is retained by the membrane and degraded fragments under the molecular weight cutoff are removed. Because cleaning conditions have an important impact on the degradation of protein, efficiency of TFF for their elimination may be variable. The percentage clearance during that phase remains theoretical but if analysis of cleaning residues is performed during or after development it is possible to define approximatively a ratio for removal. The contribution of affinity chromatography for the removal of cleaning residues is certainly important but more difficult to estimate because it depends on the nature of denatured proteins. Product of interest is bound on the column However, the fragments generated by the cleansing process which possess the ligand binding epitopes can also interact with the medium. Most part of residues is removed by the washing of the resin, other remains in the final elution. Similarly, ion exchange chromatography will make it possible to eliminate degradation impurities generated by hydrolysis of the main product that are generally more polar and more soluble in water. As for affinity chromatography, without studies, it is not possible to clearly specify the level of clearance.

In order to identify major degradation residues, characterization studies should be performed. Laboratory experiments in cleaning conditions (concentration of cleaning agent, temperature, contact time) make it possible to obtain the degradation residues which are characterized by LC-MS or by simpler methods such as SDS-PAGE. These studies are crucial for assessing the risk of their presence in the finished product and justify its safety. The nature of the impurities identified by the characterization studies will determine the mode of sampling as well as the analytical methods. It is important to note that if sampling is carried out on the last rinsing water, recovery studies should be done as in the case of swabs. In the same way for analytical methods, if the identified tracer exhibits well-defined physicochemical or structural characteristics or if the concentration of the major component is very much superior to the other residues, a specific assay method for its quantification may be preferred to the TOC during validation.

Following identification of cleaning residues, down scale model studies should be performed to justify the percentage clearance applied for calculation of acceptance criterion for each part of the manufacturing process. At this stage, a weighting factor can be used to account for the variability for a best control the removal of the impurities and to ensure that the expected acceptance criterion is reached. The weighting factor remains empirical because it is not based on scientific data.

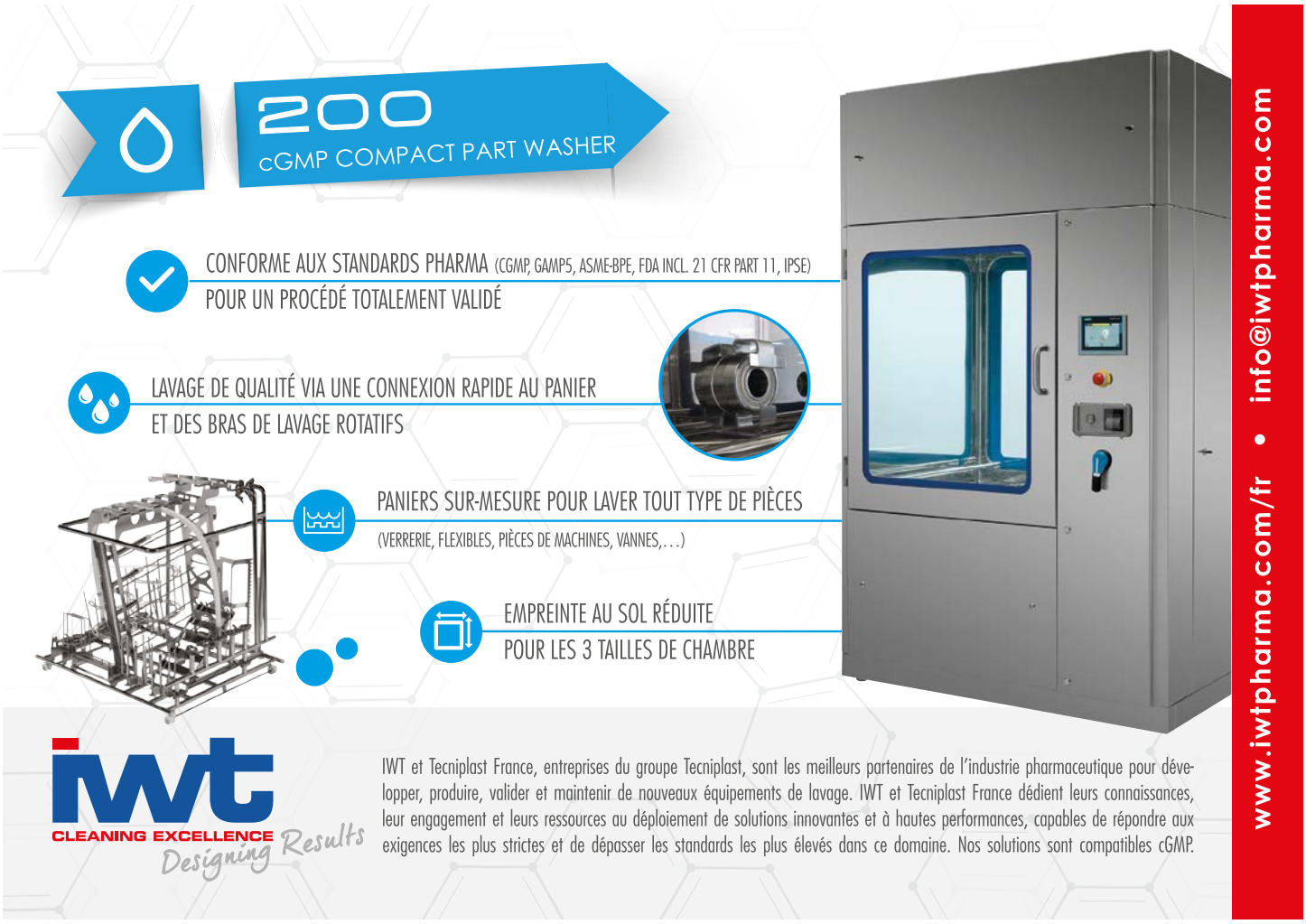
The benefits of this new approach are certain. It makes it possible to provide all the scientific rationales necessary for the justification of the criteria adopted and to check that the assumption that the manufacturing processes are "self-cleaned. Through the characterization of cleaning residues, it will also be possible to provide evidence of their non-toxicity. In addition to the scientific value of this approach, the methodology offers economic advantages. Indeed, small-scale, low-cost studies can be quickly implemented and ensure reliability of cleaning processes on an industrial scale.

Abbreviations

API : Active Pharmaceutical Ingredient
LC-MS: Liquid Chromatography Mass Spectrometry
MAC : Maximum Allowable Carryover
SDS-PAGE: Sodium Dodecyl Sulfate Polyacrylamide Gel Electrophoresis
TFF : Tangential Flow Filtration
TOC: Total Organic Carbon

References

[1] Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities 20 November 2014
[2] PDA Technical Report N° 49 Point to Consider for Biotechnology Cleaning Validation 2010
[3] ICH Q7 (EU GMP Part II)
[4] EU GMP Guide Annex 15 "Qualification and Validation"
[5] Forced Degradation Studies for Therapeutic Proteins, European Biopharmaceutical Entreprises Concept Paper 2015
[6] Fragmentation of a Recombinant Monoclonal Antibody at Various pH G. Gaza-Bulseco et al. Pharmaceutical Research 2008, Volume 25, Issue 8, pp 1881–1890
[7] Fragmentation of monoclonal antibodies J. Vlasak and R. Ionescu, mAbs 3:3, 253-263; 2011



"Health-based approach" implementation for setting limits in cleaning validation for Vaccines/Biotech.

By Etienne MICHEL - GSK Vaccines
Etienne.v.michel@gsk.com

Cleaning – Process validation principle

The key point before setting limits in cleaning is that cleaning is now considered as a process on its own subject to the three stage-principle developed in the FDA PV guidance [2], which are:

Stage 1: Process Design & Development
Stage 2 : Process Performance Qualification (PPQ)
Stage 3 : Continued Process Verification (CPV)

Stage 1 addresses the implementation of the Health-based approach as an integral part of the design and development of the cleaning process. This Stage should describe the cleaning approach and generally includes different steps:

- Step 1: Definition of the cleaning approach
  - The need for dedication or segregation of equipment,
  - Matrix approaches for Products/Compounds,
  - Matrix approaches for Equipment,
  - Holding times definition,
  - Etc.
- Step 2.1: The required level of cleanliness (Critical Cleaning Attributes)
  - Visually clean and dry,
  - Cleaning agent residue level,
  - Maintenance agent residue level,
  - Product residue level.
- Step 2.2: Design and qualification of equipment (Critical Cleaning Parameters)
- Step 3: Development of cleaning cycle(s) and associated analytical methods

⇢

New requirements – Eudralex / PICs

This article will focus on step 2.2 and the new requirements described in the Eudralex Vol. 4: EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use (2015)[4]:

- **Chapter 5: Production (5.20)***: *"A Quality Risk Management process, which includes a potency and toxicological evaluation, should be used to assess and control the cross-contamination risks presented by the products manufactured. Factors including; facility/equipment design and use, personal and material flow, microbiological controls, physico-chemical characteristics of active substance, process characteristics, cleaning processes and analytical capabilities relative to the relevant limits established from the evaluation of the products should also be taken into account. The outcome of the Quality Risk Management process should be the basis for determining the necessity for and extent to which premises and equipment should be dedicated to a particular product or product family. This may include dedicating specific product contact parts or dedication of the entire manufacturing facility. It may be acceptable to confine manufacturing activities to a segregated, self-contained production area within a multiproduct facility, where justified."*

- **Annex 15: Qualification and validation**[4]
  "§10.6. Limits for the carryover of product residues should be based on a toxicological evaluation. The justification for the selected limits should be documented in a risk assessment which includes all the supporting references. Limits should be established for the removal of any cleaning agents used. Acceptance criteria should consider the potential cumulative effect of multiple items of equipment in the process equipment train.
  - *§10.6.1. Therapeutic macromolecules and peptides are known to degrade and denature when exposed to pH extremes and/or heat, and may become pharmacologically inactive. A toxicological evaluation may therefore not be applicable in these circumstances.*
  - *§10.6.2. If it is not feasible to test for specific product residues, other representative parameters may be selected, e.g. total organic carbon (TOC) and conductivity.*

  §10.14. Where a cleaning process is ineffective or is not appropriate for some equipment, dedicated equipment or other appropriate measures should be used for each product as indicated in chapters 3 and 5 of EudraLex, Volume 4, Part I".

The new requirements include three main elements:

- The necessity to take into consideration toxicological aspects to set limits (beyond the typical historical 10 ppm or 1/1000 of therapeutic dose),
- Where necessary, the need to dedicate equipment to a specific product/solution, and
- The need to consider the cumulative effect of equipment and the associated equipment train.

These elements put in evidence the scientific weakness of the values which are generally used in the common approaches (10 ppm, 1/1000 of therapeutic dose, or LD50). Experience shows that in general, historical values will often be more stringent than the toxicological value; however the implementation of the Health-based approach has shed light on those cases where the common approach would not result in the most stringent value. The purpose of the new regulation is not to change all historical values but to ensure that historical values are supported and confirmed by a toxicological evaluation linked to the manufactured product.

Toxicological Evaluation

A. What must be considered?

Before launching a toxicological evaluation and invest in data collection, it's important to define which data are necessary to set the cleaning limits. Different opinions exist; however the most complete one is to consider both APIs (and viruses, antigens…) and associated excipients.
The ingredients can be divided in three mains families:

- Products (APIs, antigens, viruses, excipients, media, adjuvants, buffers…),
- Cleaning agents,
- Maintenance agents.

B. Toxicological assessment

Once the list of ingredients has been pulled together, the toxicologist can start to assess them. This assessment is divided in four steps:

Step 1: Literature search

In this step, international literature is checked and compiled by a toxicologist. This analysis can sometimes directly lead to define if an ingredient is potentially sensitizing, mutagenic, carcinogenic, genotoxic, or has an adverse impact on reproduction. If the first assessment does not provide enough information, additional action like "read-across" or QSAR assessment are performed.

Step 2: Classification of ingredients

This step classifies the ingredients in two main families: "non-toxic" and "potentially toxic" ingredients based on information collected in step 1. Only ingredients classified in potentially toxic will follow steps 3 and 4.

Step 3: Determination of safety levels for "potentially toxic" ingredients

In this step, the toxicologist will check if existing safety limits are defined by regulation or recognized Guidelines. If these limits exist, the value used for the cleaning is derived from this pre-existing safety levels.

Step 4: PDE calculation or Safety limit definition

For this step, the toxicologist will calculate the PDE based on the most representative data (e.g., NOAEL, LOAEL, LD50) or will establish a "Safety limit" based for example on PQRI – PODP threshold, TTC…

How to use Tox data/evaluation to set cleaning limits?

A. "MACO calculation"

At that step, a complete list of ingredients with associated PDE/Safety limits is available. To define the final acceptance criteria, the MACO (Maximum Carry Over Allowable) must be used in conjunction with other data:

- Smallest batch size
- Maximum daily dose
- Total shared surface (also named equipment train)

⇢

**Blue color put in evidence the necessity to have a Tox assessment, brown color the necessity to use risk management and the potential impact and green color the necessity to consider the cumulative effect.*

B. Evolution of MACO calculation – From empiric to Tox evaluation…

This evolution can be divided in three main ways to set cleaning limits:

- **Therapeutic daily dose (TDD)**
  - Principle: 1/1000 or 10 ppm[10]
  - References: PICs (2007)[6] / FDA 7/93[1]
  - Use empiric Safety Factor (SF)[11]
    - Topicals 10 – 100
    - Oral products 100 – 1000
    - Parenterals 1000 – 10 000
  - In general, a SF of 1000 is widely used for calculation with therapeutic dosage
    - 10 for move from a therapeutically effective dose to a therapeutically non-effective dose
    - 10 to consider individuals variability
    - 10 to ensure robustness of the cleaning validation studies

$$MACO = \frac{Min\ TDD_A \times SBS_B}{SF \times Max\ TDD_B}$$

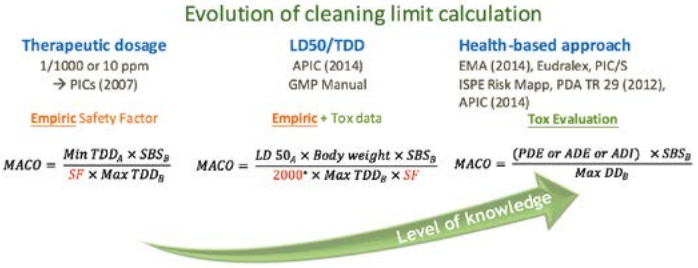
- **LD50/TDD approach**
  - Principle: LD50
  - References: APIC (2014)[12] / GMP Manual
  - Use empiric Safety Factor + Tox Data

    * Layton assumption[9]

$$MACO = \frac{LD\ 50_A \times Body\ weight \times SBS_B}{2000^* \times Max\ TDD_B \times SF}$$

- **Health-based approach**
  - Principle: Tox evaluation
  - References:
    - PDE➡EMA (2014)[5], Eudralex[4], PIC/S[6]
    - ADE➡ISPE Risk Mapp[13], PDA TR 29 (2012)[7]
    - ADI à APIC (2014)[12]
  - Use Toxicological data

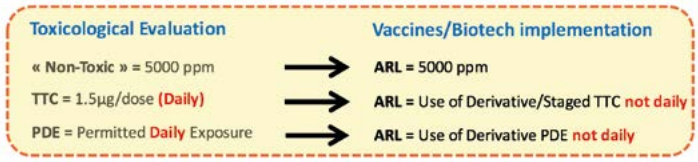
$$MACO = \frac{(PDE\ or\ ADE\ or\ ADI)_A \times SBS_B}{Max\ DD_B}$$



Less than Lifetime concept

This section introduces "the less than lifetime" concept for Vaccines and Biotech described in the ICH M7[6] and ICH Q3D[15]. The principle is to evaluate if toxicological data that are generally defined "per day" (assuming that the ingredient is taken during the whole life everyday) can be increased to take into consideration that Vaccines injections are not made daily. As a matter of fact, in Vaccines, the worst case can be defined based on Flu Vaccines, which can be injected maximum two times per year during the whole lifetime, in comparison with other drugs that can be administered every day during lifetime.

If the toxicologist concludes that the "less than lifetime approach" can be used, then you can apply the process represented by the following schematic view. The final value used for the MACO calculation based on the toxicological evaluation and potential less than lifetime approach is named Acceptable Residue Level (ARL). For ingredients considered as "Non-Toxic", using less than lifetime approach adds no value as the selected value (i.e. 5000 ppm) based on ICHQ3C[14] is already very high in comparison with historical approaches.



See hereunder an example of "Less than lifetime approach":

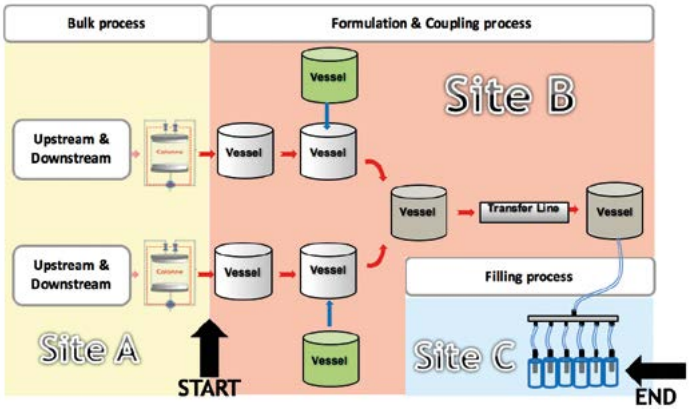
Compounds	Tox Data - Infant [µg/day]	Derivative [µg/day]	ARL [µg/ml]	% Carbon	ARL_{TOC} [µg/ml]
Ingredient A	5000	→	5000	37.5	1875
Ingredient B	360	65700	5000	40.3	2015
Ingredient C	16.7	3048	3048	83.9	2557
Ingredient D	1.5	274	274	76.6	210
Ingredient E	0.3	25.5	25.5	65.4	16.7
Ingredient F	5	5	5	88.2	4.4

No change
Less-than-lifetime approach validated by the toxicologist
Less-than-lifetime approach refused (e.g., sensitizer)
Less-than-lifetime value reduced to the value used for "non-toxic ingredients"

Reminder: *for Biotech processes, the main tracer used is generally TOC testing; as ingredients do not content 100% organic carbon, the value must be corrected by the percentage of carbon per ingredient before setting the final value to be used in MACO calculation. If specific testing is used, this correction is not applied.*

C. Equipment train – Cumulative effect

See hereunder a schematic view of an equipment train definition:



After the MACO has been aligned with the reality of the Biotech/ Vaccines products, the last data required to define the acceptance criteria is the total shared surface or equipment train. As mentioned in the Eudralex Annex 15[4], it is important to consider the cumulative effect and not only the surface of the equipment alone.

The most difficult part is to define where the equipment train starts and where it finishes. To define these elements, the approach discussed in the PDA Technical Report No. 49[8] States that for the early stages of a production process (i.e. bulk manufacture) the simple use of MACO calculation with the full equipment train concept is not adequate. This

⇢

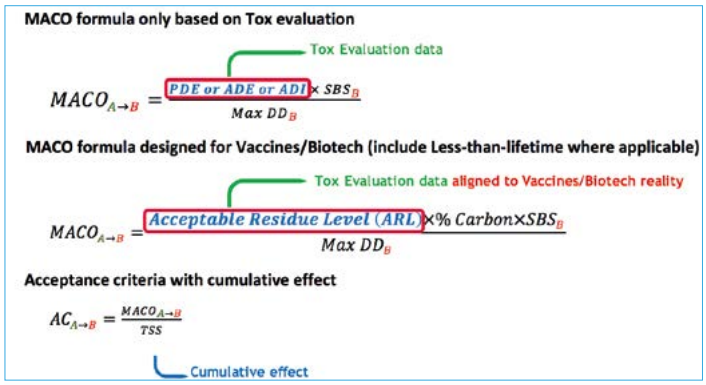
is due to the fact that purification steps are present to remove different residues and to purify the product; consequently, the definition of cleaning limits may differ before and after the last purification steps.
Based on this concept, the equipment train starts right after the equipment used for the last purification step used to remove process ingredients.
As regards the equipment used before the last purification step, different approaches can be used. For example, the MACO calculation can be performed on the basis of another definition of the equipment train (i.e. TSS).

Note: *sterile filtration (on 0.22 microns filter) or ultrafiltration systems that concentrate the product alone (i.e. without any other purification steps) cannot be regarded as a purification step in the context of cleaning.*

On the schematic view, the starting point of the equipment train is the last column used for the purification, and the end point occurs at the stage of the needles used for the filling. The consequence of the cumulative effect is that acceptance criteria must be defined for the whole equipment train, and if this equipment train is divided between two different sites, the acceptance criteria on both sites should be the same.
Remark: another approach is to accept a higher cleaning limit on one part of the equipment train if you compensate this with stricter/lower cleaning limit on the rest of the equipment train. When doing so, the sum of the two MACO (for the two sub-equipment trains) cannot exceed the MACO calculated for the whole equipment train, and must still comply with other criteria such as visual inspection.

D. Summary of acceptance criteria formula based on MACO calculation

A final MACO that includes all the concepts described before can now be calculated based on following formula.



Additional information such as the swab surface (e.g., 25 or 100cm^2) or the recovery percentage linked to the sampling method should be considered to set the final cleaning limits.

$$MACO_{A\to B} = \frac{ARL \times \%Carbon \times Smalest\ Batch\ Size_B}{Max\ Daily\ Dose} = \frac{ARL_{TOC} \times Smalest\ Batch\ Size_B}{Max\ Daily\ Dose}$$

$$AC\ Surface_{A\to B} = \frac{MACO_{A\to B}}{Total\ Shared\ Surface} \times \%\ Recovery$$

$$AC\ Swab_{A\to B} = \frac{MACO_{A\to B}}{Total\ Shared\ Surface} \times 25/100\ cm^2 \times \%\ Recovery$$

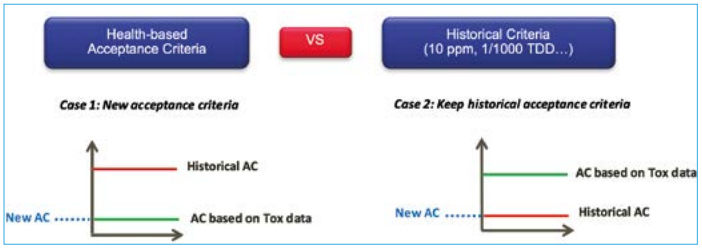
$$AC\ Rinse_{A\to B} = \frac{\frac{MACO_{A\to B}}{Total\ Shared\ Surface} \times Equipment\ surface}{Final\ Rinse\ Volume} \times \%\ Recovery$$

With:

$MACO_{A\to B}$	Maximum allowable carryover of the product A or compounds from product A into the following batch of product B (e.g. in µg of product A)
PDE	Permitted Daily Exposure
ADE	Allowable Daily Exposure
ADI	Acceptable Daily Intake
SBS_B	Smallest batch size of product B (e.g. ml of B)
Max DD	Maximum Daily dose of product B (ml)
$AC_{A\to B}$	Acceptance criterion (e.g. in µg of product A / cm²)
TSS	Total shared surface (cm²) = total surface shared is the sum of the surfaces of equipment in contact with the two different products concerned = equipment train
Surface swab	Generally 25 or 100 cm²
Final Rinse Volume	Volume of water or solvent used during the last step of the cleaning cycle
% Recovery	Recovery percentage of the sampling method used

Finally, which limit must be used? – Toxicological or historical ones?

Toxicological evaluation can lead to very high limits and sometimes higher than the visual acceptance level. The recommendation is to perform a comparison between the historical way to calculate the acceptance criteria (i.e., 10 ppm or 1/1000 of therapeutic dose) with the new limit defined through the Health-based approach, and to use the most stringent one.



References

(1) FDA, Guide To Inspections of Validation of Cleaning Processes (Rockville, MD, 1993).
(2) FDA, Guidance for Industry "Process Validation: General Principles and Practices" January 2011.
(3) European Commission, The Rules Governing Medicinal Products in the European Union; Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use (Brussels, August 2014).
(4)European Commission, Volume 4: EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Annex 15: Qualification and Validation (Brussels, February 2014).
(5)EMA/CHMP/CVMP/SWP/169430/2012:Guideline on Setting Health Based Exposure Limits for Use in Risk Identification in the Manufacture of Different Medicinal Products in Shared Facilities (London, November 2014).
(6) PIC/S, Recommendations on Validation Master Plan, Installation and Operational Qualification, Non-Sterile Process Validation, Cleaning Validation; PI 006-03 (September 2007).
(7) PDA, Technical Report 29 (Revised 2012), Points to Consider for Cleaning Validation, Parenteral Drug Association, Bethesda, MD, 2012.
(8) PDA, Technical Report 49, Points to Consider for Biotechnology Cleaning Validation, Parenteral Drug Association, Bethesda, MD, 2010.
(9) D.W. Layton, B.J. Mallon, D.H. Rosenblatt, M.J. Small, Deriving allowable daily intakes for systematic toxicants lacking chronic toxicity data. Reg. Tox. Pharm. 7, 96-112, 1987.
(10) G.L. Fourman & M.V. Mullen, "Determining Cleaning Validation Acceptance Limits for Pharmaceutical Manufacturing Operations," Pharmaceutical Technology 17 (4), 54-60, 1993.
(11) Pharmtech: M. Orvais, Lai Yeo Lian, "Setting Cleaning Validation Acceptance Limits for Topical Formulations", 2008.
(12) Active Pharmaceutical Ingredients committee (APIC), Guidance on Aspect of Cleaning Validation in Active Pharmaceutical Ingredient Plants, May 2014.
(13) International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE), Risk-Based Manufacture of Pharmaceutical Products, September 2010.
(14) ICH Guideline Q3C (R5) on Impurities: Guideline for residual solvents, 2011.
(15) ICH Guideline Q3D - Guideline for elemental impurities, Current step 4 version, December 2014.
(16) ICH M7 Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk – Guidance for Industry, May 2015.

FILLING YOUR NEEDS

ROMMELAG ENGINEERING

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

medienformer.de