La Vague

LE MAGAZINE DE LA PHARMA ET DES BIOTECHS

N° 47 | Septembre 2015
Trimestriel

MAÎTRISE DES PROCÉDÉS // INSPECTION // MANAGEMENT DU RISQUE

Rendez-vous au Congrès International A3P de Biarritz

Congrès International A3P de Biarritz, 17-18-19 novembre 2015

- **Lyophilisateurs équipés de système de froid 100% écologique**
- **Arrêt sur GIC A3P Annexe1**
- **Development of platform processes for the manufacture of biopharmaceuticals**
- **Principes du lavage automatique et erreurs courantes**

www.a3p.org

Sommaire

L'édito I La Vague à l'âme 3

Ils ont participé à ce numéro I 4

Billet d'humeur I Priorité à la recherche et à l'innovation vue de France… 5

Actualités I Programme complet du Congrès International d'A3P à Biarritz 7

Technologie/Lyo I Lyophilisateurs équipés de système de froid 100% écologique : L'AIR = fluide frigorigène 13

Technologie/Lyo I Developments in Container Closure Integrity Testing of Lyophilised Product 17

Technologie/Bioprod I Development of platform processes for the manufacture of biopharmaceuticals . 19

Technologie/Maîtrise du risque I La QRM : quel ticket d'entrée pour quels enjeux ? 22

Technologie/Maîtrise du risque I Minimiser les risques de la chaîne de la valeur dans le domaine de la santé .. 25

Arrêt sur GIC A3P Annexe1 I 27

Process/B.F.S. I La qualité et la stérilité du produit fini d'un process B.F.S. 33

Process/B.F.S. I Création d'un Groupement d'Intérêt Commun A3P B.F.S. ? 37

Process/B.F.S. I Fully automated Particle Inspection in Blow Fill Seal Containers – a new approach 39

Technologie/Process I Principes du lavage automatique et erreurs courantes 45

Management I 4 strategies to improve competitiveness in the pharmaceutical and medical device industries 51

Management I Partage d'expérience et de petits trucs…Episode 4 55

Agenda I Formation & événements A3P 59

La Vague
Revue trimestrielle et gratuite, de liaison des adhérents de l'Association A3P.

A3P Association
30, rue Pré Gaudry- 69007 Lyon
Tél. 04 37 28 30 40
E-mail : a3p@a3p.asso.fr

• 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
• Membres du Comité de rédaction :
G. ECOTIERE, F. MOREL, J. NAVELLOU, E. PETAT
• Coordinateur technique :
Frédéric ESTASSY
E-mail : festassy@a3pservices.com
• Conception & graphisme : A3P Services
E-mail : storgue@a3pservices.com

• Imprimeur / Routeur :
2PRINT - 42000 Saint-Étienne

• ASSOCIATION RÉGIE PAR LA LOI DE 1901.
DÉPÔT LEGAL : Janvier 2015
ISSN 1298-0471
N° de siret 388 277 923 000 40

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

OPTIMA
EXCELLENCE IN PHARMA

Chaque client a des exigences particulières. C'est la raison pour laquelle nous construisons, chez Optima, des installations de remplissage réalisées sur mesure pour répondre à chaque besoin et qui, en tant que lignes complètes, vous apportent tout : l'éventail complet de machines, la documentation standard et la solution logicielle idéale en plus. Et tout ceci venant d'un seul et même interlocuteur qui se soucie de chaque détail. Ce qui est particulier reste particulier.

A3P Congress, Biarritz | Novembre, 17 –19, 2015

OPTIMA pharma GmbH
74523 Schwaebisch Hall | Otto-Hahn-Straße 1| Germany
www.optima-pharma.com | info@optima-pharma.com

L'édito

La Vague à l'âme

Jean-Louis Jouve
Coetic
jean-louis.jouve@coetic.com

Il m'arrive de m'interroger en déambulant sur la plage de cette magnifique côte basque au chemin parcouru par A3P au cours des (bientôt) 30 dernières années… Que de travail, de rencontres, de moments forts, notre Association a pu engendrer, insuffler par la seule conjonction des personnes réunies sous ses auspices ! Et de m'interroger sur ce qui a fait la réussite de ce projet devenu aujourd'hui un acteur incontournable dans le partage d'informations techniques en production stérile et en biotechnologie.

D'abord **une ambition,** celle des deux fondateurs de l'Association qui se sont rencontrés lors d'un congrès aux États-Unis: l'un, fabricant pharmaceutique, fâché de devoir écouter la conférence de l'autre, fournisseur d'équipement, à des milliers de kilomètres de leurs bureaux respectifs et qui plus est, en anglais… de cette première rencontre est né ce désir de communiquer et de faire progresser notre industrie avec le véhicule le plus simple et le plus abordable, notre langue française. Car il est tellement plus simple de dialoguer dans sa langue maternelle sur des sujets déjà suffisamment complexes dans leur nature.

Importance de la langue donc mais aussi de la culture car les événements A3P ont également su intégrer très rapidement **cette convivialité "à la française"** qui fait que l'on est tout de suite à l'aise pour communiquer et échanger.
Cette qualité d'échange se trouve immédiatement dans les Ateliers A3P dans lesquels un groupe de personnes se retrouvent pour échanger et travailler sur des sujets techniques et partager questions et expériences… une source d'enrichissement mutuel extraordinaire ! Je me souviens d'un atelier sur l'eau particulièrement animé où les discussions se prolongèrent tard dans la soirée...

Une ambition donc mais aussi **une énergie incroyable,** celle de nos deux fondateurs auxquels se sont rapidement associés les meilleures compétences sur les sujets de prédilection sur lesquels l'Association pressentait des manques : la microbiologie, les techniques aseptiques, la conception d'installation, les moyens modernes de production… les meilleures compétences trouvées dans ce qui constituent les deux piliers de notre Association, les fabricants pharmaceutiques d'une part et les fournisseurs d'équipement et de services d'autre part. A l'instar de nos deux fondateurs, c'est en confrontant des points de vue différents que la compréhension et la connaissance ont pu progresser au cours de nos différentes sessions de travail.

Cette énergie devait être canalisée, organisée et c'est à **cette organisation** qu'A3P a, je pense, dû son essor dans les dix dernières années. Regroupée autour de son patron Frédéric, A3P Services est la cheville ouvrière d'A3P Association et dispose aujourd'hui d'une compétence inégalée dans la promotion et l'organisation d'événements scientifiques et techniques. Depuis longtemps, A3P Services dispense ses talents bien au-delà de nos frontières et fait vivre avec brio le site internet de l'Association qui est une véritable source d'informations techniques pour tous nos membres.

Les vagues déferlent sur la plage du casino de Biarritz ; les événements A3P se succèdent également avec leurs flots de nouveautés et de rencontres…

Gageons qu'en 2016, 30 ans après sa création, A3P sera encore au coeur de l'actualité en matière de production stérile et biotechnologique.

Ils ont participé à ce numéro

Technologie / Process

p 33.

Jérémy HEUZÉ *Technicien Qualité (Spécialiste Validation) - Groupe BATTEUR (laboratoires GILBERT). Formation : Licence/Maîtrise chimie (Université de Caen) complétée d'un Diplôme d'Université en Management Qualité (IUT Marseille St-Jérôme). Après des 1ères expériences en contrôle-qualité (raffinerie pétrochimique), puis en qualité (Agro-alimentaire), j'occupe depuis 2008 ce poste de spécialiste validation, où j'ai eu l'opportunité de réceptionner, qualifier et valider 7 machines BFS + process implantées sur un nouveau site construit pour ce laboratoire pharmaceutique bas-normand : Une expérience riche et formatrice !*

Technologie / Process

p 45.

Paul LOPOLITO *is a technical services manager for the Life Sciences Division of STERIS Corporation (Mentor, Ohio). He currently provides global technical support related to process cleaning and contamination control, which includes field support, site audits, training presentations and educational seminars. Paul has more than 15 years of industry experience and has held positions as a technical services manager, manufacturing manager and laboratory manager. He has authored and published numerous articles on cleaning and contamination control. He earned a B.A. in Biological Sciences from Goucher College in Towson, Maryland.*

Marcel DION *is Director of Marketing for Washing and Steam Sterilization Systems in the Life Sciences Division of STERIS Corporation. Marcel holds a diploma in instrumentation and control from Levis-Lauzon CEGEP in Quebec, Canada. He was involved in designing and manufacturing washing systems for the Life Sciences industry during the first 20 years of his career. For the past 14 years, he has been responsible for developing and bringing to the market innovative and efficient cleaning and steam sterilization systems for critical parts/components that are involved in the drug manufacturing process. Marcel has been a member of ISPE, PDA, LAMA and AALAS organizations for several years.*

Olivier VAN HOUTTE *is Product Manager in the Life Sciences Division of STERIS Corporation. Olivier holds a bachelor's degree in Business-Marketing from Quebec University in Quebec City, Canada. He is responsible for managing a broad product portfolio intended for the Pharmaceutical and Research Industries. He is a member of the ISPE, PDA, LAMA and AALAS organisations.*

Management

p.51

Sašo JEZERNIK *received the Dipl.Ing. degree in Electrical Engineering (M.Sc.E.E.) with specialization in Control Theory and Process Automation from the Technical University of Graz, Austria, in 1996, and a Ph.D. degree in Biomedical Engineering from Aalborg University, Denmark in 1999 (partially conducted at Case Western Reserve University in Cleveland, USA). From 1999 until the end of 2002 he was a post-doctoral assistant at the Automatic Control Laboratory at ETH Zurich working in the fields of medical robotics, neural sensory-motor control, and closed-loop control of functional electrical stimulation.*
For the past 12 years, he has been employed as Business Manager and Expert Consultant for Altran in Switzerland focusing on innovation, mechatronics, and medical device areas (working among others on surgical instruments, insulin pumps, active + passive human implants, and combination products). Sašo Jezernik is a designated EU FP7 / H2020 healthcare innovation reviewer. He holds four US patents and has 18 peer-reviewed publications. He also serves as a reviewer for major medical, IEEE, and biomedical engineering journals.
Sašo has studied Technology Strategy and Innovation Management at the MIT Sloan School of Management in 2006. While at MIT Sloan, he also had continuing education at MIT and Harvard Medical School in the areas of MEMS, Biomaterials, Implants, and Tissue Engineering. He supervised several masters and PhD students at ETHZ, EPFL, and University of Maribor, where he held a lecturer position.

Technologie / Maîtrise des risques

p 22.

Camille LANDRIEU *a une formation d'ingénieur en Génie des Procédés.*

Elle travaille depuis 10 ans au sein de l'entreprise AKTEHOM, tout d'abord comme consultante puis en tant qu'experte en maîtrise des procédés. Elle représente aujourd'hui l'Operationnal Excellence au sein de l'équipe AKTEHOM.

Priscille PINGAULT *a une formation d'ingénieur en Bio-Industrie. Elle travaille*

depuis 19 ans au service de l'industrie pharmaceutique, tout d'abord en Ingénierie Procédés puis dans le Conseil. Elle a intégré l'équipe AKTEHOM il y a 9 ans, en tant que Consultante Senior. Elle y a évoluée en tant que responsable d'affectation puis en tant qu'experte en maîtrise des procédés et 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

Priorité à la recherche et à l'innovation vue de France…

Alain Rachon
Merck
alain.rachon@merckgroup.com

L'innovation est au cœur même de l'économie des pays dits développés. Sans elle, pas de nouveaux produits, services ou procédés. Pour les entreprises, cela se traduirait par de grandes difficultés pour gagner des parts de marché, réduire les coûts et accroître les bénéfices.

Ces dernières années, le processus d'innovation a considérablement évolué. Sous les effets conjoints de la mondialisation, de la concurrence, du développement des technologies de l'information et du rythme effréné du progrès scientifique et technologique, les entreprises ont du accélérer leurs efforts.
Mais les coûts, la complexité et les risques liés à la recherche et l'innovation sont tels qu'aucune entreprise, quelle que soit sa taille, n'est en mesure de trouver en interne ni même dans son pays d'origine l'ensemble des connaissances et l'expertise nécessaires. Notre secteur biopharmaceutique en est un parfait exemple avec la mise au point d'un nouveau médicament biologique qui atteint le milliard de dollars sans garantie absolue qu'il atteigne le statut de blockbuster.
Pour partager les risques et les coûts, les entreprises se regroupent en réseaux où elles coopèrent avec leurs clients, les organismes de réglementation, parfois leurs concurrents mais principalement avec des universités et des instituts de recherche publics.

Dans cette chaîne de valeurs et de responsabilités, le rôle des pouvoirs publics est de:

1. Investir dans les connaissances fondamentales. D'ailleurs récemment, le Japon, la Corée et le Royaume-Uni, ont augmenté leur aide à la recherche scientifique.
2. Protéger les droits de propriété intellectuelle de façon à encourager à la fois l'innovation et la diffusion des nouvelles technologies à l'échelle de l'économie tout entière.
3. Favoriser la communication, la coopération et les collaborations entre les entreprises, les universités, les instituts de recherche et les autorités réglementaires.

Fort de ces quelques généralités, je suis allé parcourir le site internet du Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche (http://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr) afin de m'assurer que ces points étaient pris en compte (ou pas) dans la vision de nos dirigeants politiques. Le site est très complet. Il fourmille de détails où toutes les grandes thématiques sont développées (Enseignement supérieur, Stratégie de recherche et Pôles de compétences, Stratégie d'innovation, Protection Intellectuelle, Stratégie Nationale & Collaborations Européennes & Internationales…)

A la lecture du site confortablement assis dans mon canapé, je me suis senti immédiatement rassuré en voyant que nos élites ont semble-t-il, bien compris les enjeux capitaux de la recherche et de l'innovation afin que la France gagne en attractivité, compétitivité et croissance.…C'est alors que BFM TV a annoncé le 17 Juin, la nomination du nouveau Secrétaire d'État à l'Enseignement Supérieur et à la Recherche en remplacement d'un poste laissé vacant depuis … Février 2015 (soit 4 mois) … Cherchez l'erreur !!!

Actualités A3P

FOCUS SUR LES ÉVÉNEMENTS A3P

BioProduction International congress

2 jours
26 mai – 27 mai

245 participants
74% Congressistes
26% Exposants

10 conférences
8 ateliers
2 visites de site de production
1 exposition
156 sociétés présentes
11 pays représentés

Satisfaction
3,3 /4*

Lyophilisation

2 jours
1 juin – 2 juin

78 participants
61% Congressistes
39% Exposants

9 conférences
4 ateliers
1 exposition
54 sociétés présentes
8 pays représentés
Chine, France, Allemagne, Pays-Bas, Sénégal, Espagne, Suisse, Angleterre

Satisfaction
3,0 /4*

FORUM A3P Particules visibles

1 jour
1er juillet

90 participants
90% Congressistes
10% Exposants

9 conférences
1 exposition
56 sociétés présentes
6 pays représentés
Belgique, République Tchèque, Danemark, France, Allemagne, Suisse

Satisfaction
3,5 /4*

* Enquêtes de satisfaction auprès des participants réalisées après chaque événement

/ Reproduction interdite - A3P Services - Siren 421 884 271

Actualités A3P

congrès international Biarritz (France)

17/18/19 novembre
November 17th, 18th & 19th 2015

Mardi 17 novembre 2015
Tuesday 17th November 2015

11 conférences
11 lectures

SIMULTANEOUS TRANSLATION

Inspection Japon d'un site EU de production de formes injectables : préparation, déroulement et retour d'expérience

PMDA (Japan) inspection of EU injectable manufacturing site: Preparation and conduct of Inspection

Thomas DASSONVILLE - GSK & Bruno TISSIER - IPSEN

Harmonisation des attentes des inspecteurs au travers des processus qualité

Inspector's expected harmonization through quality

Alain EUZEN - AXYS NETWORK

Inspections réglementaires : vers une auditabilité permanente

Permanent Inspection readiness

Caroline LORTHIOIS ANNERON - LILLY

Gestion des risques de la chaîne d'approvisionnement des matières premières à usage pharmaceutique. Comment la nouvelle réglementation Européenne va changer les relations entre l'industrie pharmaceutique et ses fournisseurs ?

Risk Management of starting materials supply chain - How will new EU Regulation change relationship of suppliers and pharma industry?

Franck MILEK - HEDINGER

Approche de la gestion du risque dans la fabrication des vaccins. Enjeux et valorisation par la synchronisation des éléments clés des procédés

An integrated risk management approach across Vaccines manufacturing operations. Challenges and value to synchronize with key business processes

Benjamin MABILE - GSK VACCINES

Remise en conformité après inversion de pression en zones classées: création d'un outil d'analyse du risque de contamination

How to restart the production after a pressure inversion in classified areas? Implementation of a risk analysis tool to evaluate the risk of contamination

Emmanuelle BRACQ - LILLY

Comment tirer parti du QbD aux différents stades du Life Cycle ?

How to get a benefit from QdB at the various stages of Life Cycle ?

Alice LAMY - SANOFI PASTEUR & Delphine BERNOUD - AKTEHOM

La maîtrise de l'information du référentiel procédés : des enjeux pour les autorités, pour la maîtrise de vos procédés, et la simplification de vos systèmes

Control of the information regarding the process protocol: A challenge for health authorities, control of process and system simplifying

Carole GHIGLIERI - SANOFI & Loïc BOISSEAU - OXO

Management des Risques en assurance de stérilité : Stérilisation d'un produit semi-liquide dispositif médical ou cosmétique obtenu via un procédé de stérilisation non conventionnel d'infusion de vapeur

Risk Management in Sterility Assurance: Sterilisation of a viscous liquid product (medical device or cosmetics) obtained by an unusual process of vapour infusion

Bertrand CORMARY - PIERRE FABRE

Inspection automatique en ligne des particules visibles pour des emballages primaires de « Blow Fill Seal » de médicaments injectables

In-line automated visual particle inspection of «Blow Fill Seal» containers for injectable drug products

Heino PRINZ - KOCHER PLASTIK MASCHINENBAU

La surveillance des procédés – L'arme fatale contre les dérives

Process monitoring – The ultimate weapon against drifts

Alain NONN - LILLY

Informations et inscription sur www.a3p.org

⇢

Actualités A3P

congrès international Biarritz (France)

17/18/19 novembre
November 17th, 18th & 19th 2015

Mercredi 18 novembre 2015
Wednesday 18th November 2015

12 ateliers au choix
12 workshops

Durant la journée, dans chaque atelier A3P, un tandem de spécialistes (utilisateur et fournisseur) de confiance et un modérateur A3P vous proposent de débattre autour d'un thème défini. (Détail de chaque atelier sur www.a3p.org)
A3P workshops gather during a day a limited number of people around a defined topic co-animated by two specialists biotech users & trusted suppliers and an A3P moderator.

ATELIER N°1
Les grands principes de la validation des procédés de nettoyage des équipements de production : comprendre les nouveautés de la nouvelle version de l'Annexe 15 applicable au 1er octobre 2015 et notamment les nouvelles méthodologies de calcul de la PDE (Permitted Daily Exposure) pour les critères d'acceptation. Etude de cas en biotechnologies pour la fabrication de vaccins.

Main steps of the cleaning validation strategy for equipment of production: draft EMA Annex 15 applicable in 1st October 2015 and new calculation methodology of the limits criteria with the approach PDE Workshop on examples from biotechnological process for vaccines manufacturing.

Animateurs: Claire DEVAUX - SANOFI & Pierre DEVAUX - UPS
Modérateur A3P: Sophie AMADIO

ATELIER N°2
Evaluation de l'efficacité des désinfectants dans les environnements contrôlés grâce aux essais d'activité des biocides en situation (ISO 13697 et dérivés)

Evaluation of the effectiveness of disinfectants for controlled environments with biocides activity tests (ISO 13697 and derivatives)

Animateurs: Philippe TAILLIEZ - ACM PHARMA & Bertille THOMAS - NOVO NORDISK
Modérateur A3P: Eric PETAT

ATELIER N°3
Procédés aseptiques / Réponses aux inspections *(Par exemple FDA, ANSM, ANSES)*

Aseptic process - How to answer to remarks following inspections (e.g FDA, ANSM, ANSES)

Animateurs : Olivier Chancel - Merial & Jim Polarine - Steris
Modérateur A3P: Roland GUINET

ATELIER N°4
Réflexions sur la prévention des ruptures de stock dues aux problèmes de qualité et de production, une vision allant des causes à la prévention

Drug shortages prevention plan resulting from quality problems and production problems, an overview from root cause to prevention

Animateurs: Jean-François DULIÈRE - TECHNIP & John BERRIDGE Consultant
Modérateur A3P: Patrick TURLIER

ATELIER N°5
Évaluation des fournisseurs de produits et services informatiques : outils et optimisation

Assessment of IT/IS suppliers: tools and methods

Animateurs: Michele LAFAY - PIERRE FABRE & Jean-Louis JOUVE - COETIC
Modérateur A3P: Vincent GRIFFOUL

Actualités A3P

congrès international A3P Biarritz (France)

17/18/19 novembre
November 17th, 18th & 19th 2015

ATELIER N°6
Situations de crises – Anticipation et gestion dans les industries de santé
Crisis situations – Anticipating and managing them in the healthcare industry
Animateurs: Philippe TIVOLLIER - TPH PARTNER & Jonnathan TAFFORIN - RECIPHARM
Modérateur A3P: Patrick HIBON DE FROHEN

ATELIER N°7
Analyse microbiologique – Problèmes actuels et validation des méthodes alternatives
Microbiological analysis - Current issues and validation of alternate methods
Animateurs: Benoît RAMOND - SANOFI & James AKERS - A.K.A.
Modérateur A3P: Anne RIGOULOT

ATELIER N°8
Répartition aseptique : diminution des risques par l'amélioration de la robustesse du procédé
Aseptic filling : minimization of risks by improving process robustness
Animateurs: Sandrine FAVRE - OCTAPHARMA & Matthias POSLOVSKI - OPTIMA Pharma
Modérateur A3P: Dominique SIERAKOWSKI

ATELIER N°9
Contrôle d'environnement de fabrications en 2015: du plan de prélèvement jusqu'à l'analyse des résultats
Environmental monitoring for manufacturing in 2015: from the sampling plan to the result analysis
Animateurs: Patricia LACROIX - SANOFI & Sylvie GUYOMARD - MICROBIOPHARMA
Modérateur A3P: Bruno TISSIER

ATELIER N°10
Les eaux à usage pharmaceutique (PW, HPW, WFI) : approche pratique
Pharmaceutical water (PW, HPW, WFI): practical approach
Animateurs: Robert NERI - SANOFI & Samah RINGA - ERAS
Modérateur A3P: Hervé TASSERY

ATELIER N°11
Techniques d'investigation pendant un audit
Investigation techniques during audits
Animateurs: Thierry DUFRASNE - BAXTER & Christophe PONCELET - STERINNOV
Modérateur A3P: José BLAIRON

ATELIER N°12
Atelier généraliste industrie pharmaceutique
General workshop pharmaceutical industry
Animateurs: Monique DECRULLE - A3P & Jérôme DONON - A3P
Modérateur A3P: François MOREL

Informations et inscription sur www.a3p.org

Actualités A3P

congrès international A3P Biarritz (France)

17 / 18 / 19 novembre
November 17th, 18th & 19th 2015

Jeudi 19 novembre 2015
Thursday 19th November 2015

3 conférences & 5 HOT TOPICS
3 lectures & 5 Hot Topics

SIMULTANEOUS TRANSLATION

Inspections et audits de sites de remplissage aseptique : comparaison des pratiques occidentales et asiatiques

Inspections & audits of aseptic filling operations: comparison of European and Asian practices

Jean-Denis MALLET - NNE PHARMAPLAN

Contrôle de la contamination (organisme répréhensible) et la compréhension des implications avant la certification/ libération des lots

Contamination control (objectionable microorganism) and understand the implications on batch certification/release

Walid EL AZAB - STERIS

Stratégie de validation de nettoyage : Application des nouvelles règlementations et optimisation des cycles

Cleaning validation strategy : Application of the new regulations and cycle optimization

Stéphanie THALMAN - GSK & Cédric GERLAND - ERAS

HOT TOPICS : SUJETS SENSIBLES ET D'ACTUALITÉS
HOT TOPICS : SENSITIVE TOPICS AND NEWS

- **Gestion de non conformité en technologie isolateur**
  Trouble shooting in isolator technology
  Christian DORIATH - SKAN AG

- **Comment prévenir la formation de particules de verre dans le remplissage de produits injectables ?**
  How to prevent glass particules production and dissemination during aseptic processing of parenteral products ?
  Dominique SIERAKOWSKI - OCTAPHARMA

- **Nouvelles technologies de contrôle à 100%**

  Propositions du GIC A3P Annexe 1 pour des contrôles à 100%
  Roland GUINET - RGmp COMPLIANCE

  100% inspection / Qualité Totale
  Jean-Philippe DESCLOUX - WILCO AG

  leçons tirées des résultats de contrôle d'intégrité à 100% de produits pharmaceutiques
  DEREK DUNCAN - LIGHTHOUSE

- **Table ronde /** *Discussions*

Informations et inscription sur www.a3p.org

Actualités A3P

congrès international Biarritz (France)

17/18/19 novembre
November 17th, 18th & 19th 2015

Sociétés exposantes en 2015 / Congress map

AAF	56	DISPOSABLE LAB	C7	PARKER HANNIFIN	9
ACM PHARMA	50	ENDRESS+HAUSER	43	PFEIFFER VACUUM	6
ALLIANCE EXPERTISE BIO (ABE)	41	ENNOV	109	PHARM'ADIS	1
ALTRAN	105	ERAS INGENIERIE	86	PHARMTEC	53
AMILABO/ MESALABS	116	EREA	64	PIERRE FABRE CDMO	108
AMPHENOL ADVANCED SENSORS GmbH	5	EUROFINS	32	PLÜMAT	66
AMSONIC HAMO	45	GEA LYOPHIL GmbH	42	PMT FRANCE	8
APTAR STELMI	85	GERFLOR	30	RAPID MICRO BIOSYSTEMS	84
APSALYS SAS	36	GETINGE GROUP	107	ROMMELAG AG	C8/C9
ASCO NUMATICS	33	GIVE AND TECH	66	ROVI CM	35
ASEPTIC TECHNOLOGIES	63	GRONINGER	11	SAPIC	65
ASPAPHARM	C1	GROUPE JBT	119	SCHOTT AG	97
ASSOCIATE OF CAPE COD	51/52	IMA LIFE	112	SCHREINER MEDIPHARM	98
ASSYSTEM	C10	INENTECH	120	SERAIL	64
AUG. HEDINGER GmbH & CO. KG	62	INTERTEK	83	SGS LIFE SCIENCE	99
BACCINEX SA	37	JCE BIOTECHNOLOGY	100/101	SKAN AG	12
BATIMPRO	118	KAYE	5	SNDI - ELIS	68/82
BAUSCH GROUP	106	KIMBERLY-CLARK	61	SOPAC SAS	44
BCMI	3	KIMO INSTRUMENTS	31	SPSOLUTIONS	16
BECTON DICKINSON	96	LABORATOIRES ANIOS	15	STERIGENE	69/70
BIION	111	LAPORTE EURO	114	STERILINE SRL - DARRON	10
BIOMERIEUX	92/93	LIGHTHOUSE	67	STERIS	C3/C4/C5/C6
BTF	2	LONZA	94	SWAN	113
BIOQUELL	88/89	MERCK MILLIPORE	17/18	SYMBIOSE ENVIRONNEMENT	21/22
BOSCH PACKAGING	19	METTLER THORNTON	54	TECHNIP FRANCE	110
BURKERT	20	MICROSCAN SERVICE	117	TELSTAR - USIFROID	87
BWT	91	NNE PHARMAPLAN	104	THERMO SCIENTIFIC	7
CEBIPHAR	40	NOVATEK INTERNATIONAL	4	VAISALA	115
CHARLES RIVER	102/103	OPTIMA	95	VEOLIA	71
CMI	34	OXOID SAS	7	VWR INTERNATIONAL	55
CONFARMA	13	PALL LIFE SCIENCES	60/90	WILCO AG	C2
CONTEC	46	PAMAS	14		

Informations et inscription sur www.a3p.org

mirrhia

LE MONITORING ENVIRONNEMENTAL • NOUVELLE GÉNÉRATION

PUISSANT • CONNECTÉ • INTELLIGENT

Système d'information unique, standardisé, modulaire et validé.
Monitoring continu et discontinu de tous les indicateurs.
Compatible multimarque d'équipements et d'instruments.
Ouvert à vos autres systèmes d'exploitation de données.

VOS BÉNÉFICES

- Evolution sans coût additionnel
- Augmentation de la productivité des salles
- Pilotage centralisé des indicateurs par besoin métier
- Géolocalisation des équipements et des personnes

CONNECTIVITÉ :
TECHNOLOGIE WIRELESS EXCLUSIVE

- Technologie robuste et spécifique pour la salle blanche
- Très faible niveau de radiation
- Capteurs sur batterie longue durée
- Flexibilité maximale et optimisation dynamique : sans arrêt de production, ni arrêt technique

ALARMES & ÉVÉNEMENTS :
OPTIMISATION ET RATIONALISATION

- Anticipation des obligations de qualification (GMP) : pré-configuration des documents requis
- Gestion optimisée des alarmes et des événements avec analyse d'occurence
- Notifications sur-mesure
- Rapports analytiques intégrés

- Frigos
- Freezers
- Incubateurs
- Chambres froides
- Flux laminaires

- Température
- Humidité
- Pressions
- Différentiels de pressions
- CO_2 • N_2 • pH • TOC

- Compteurs particulaires fixes
- Compteurs particulaires mobiles
- Compteurs micro-biologiques

SOLUTION GLOBALE OU MODULES À LA CARTE, INTÉGRÉS À VOTRE SYSTÈME ACTUEL.

www.biion.com • **+32 10 77 23 00** • **info@biion.com**

Biion est membre du Groupe Sapristic.

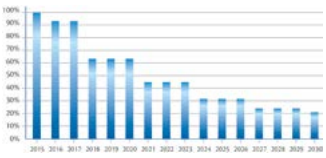
BiiON

Technologie / Lyophilisation

Lyophilisateurs équipés de système de froid 100% écologique : L'AIR ➲ FLUIDE FRIGORIGÈNE

Christophe DE SAINT LEGER
IMA France
ch.destleger@imalife.com

Depuis 20 ans, les fluides frigorigènes, utilisés dans la production de froid, font régulièrement l'objet de mesures réglementaires restrictives à l'échelle européenne, afin de limiter leurs effets sur l'environnement. Le règlement F-Gaz vient d'être à nouveau modifié, impliquant notamment une réduction drastique des gaz fluorés à fort impact sur le réchauffement climatique.



Le Règlement Européen n° 517/2014, du 20 mai 2014, est venu modifier la législation F-Gaz. Celle-ci est en vigueur depuis janvier 2015 et implique une réduction progressive de la production de ces fluides avec des quotas d'attribution. De plus dès 2020, il interdira l'utilisation de tout fluide frigorigène à Pouvoir de Réchauffement Global (PRG) supérieur à 2500 kg Eq. de CO_2 pour l'entretien ou la maintenance d'équipement de réfrigération ayant une charge supérieure à 40 t Eq. CO_2 (correspondant 10,2 kg de R404A). Le fluide R404A est couramment utilisé dans les installations de lyophilisation mais son PRG est de 3922. Même si la nouvelle législation prévoit une exception pour des applications destinées à refroidir des produits à des températures inférieures à -50°C, il convient de s'interroger sur des solutions d'avenir.

Il est désormais possible d'équiper des lyophilisateurs d'une technologie qui utilise l'air; un gaz frigorigène parfaitement naturel. Ce système est basé sur une série de cycles de compression/ détente de l'air. Il permet un refroidissement jusqu'à -100°C.

Les principaux avantages sont :

- Pas d'effet sur la couche d'ozone ni sur le réchauffement climatique
- Basses températures (-100°C)
- Simplicité et robustesse
- Une plus grande efficacité à basse température que la réfrigération conventionnelle
- Plus économique que l'azote liquide lorsque l'on tient compte des coûts de fonctionnement

IMA Life équipe la majorité de ses lyophilisateurs avec des compresseurs à vis à double étage de MAYEKAWA (fournisseur reconnu de solutions de réfrigération). Aujourd'hui, ces deux sociétés proposent une nouvelle technologie dénommée **PascalAir.**

L'air est un gaz familier, sans effet sur la couche d'ozone ni sur le réchauffement climatique. Il est ni toxique, ni inflammable. Sa température critique étant de -140,7°C, l'utilisation de l'air dans une plage de température plus élevée, permet un cycle sans changement d'état (cycle supercritique).
Le cycle de Brayton est appliqué comme principe de base de ce système de réfrigération. Comme le montre la «figure 1», la compression adiabatique (1→2), la dissipation de la chaleur Q1 (2→3), la détente adiabatique (3→4) et l'absorption de chaleur Q2 (4→1) sont conduites en phase gazeuse. C'est-à-dire que le processus de dissipation (Q1) et d'absorption (Q2) de chaleur est réalisé dans un cycle de phase gazeuse avec changement à pression constante (isobare) sans condensation ni évaporation.

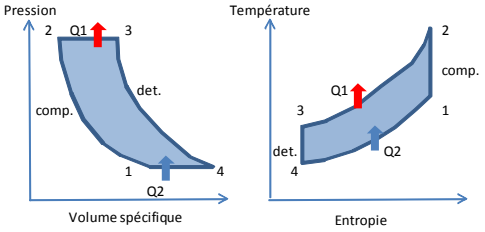


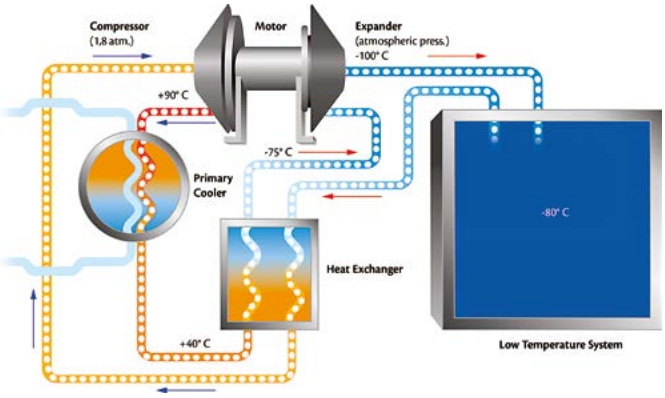
Figure 1 / C'est un système simple car l'équipement se limite à un compresseur, un échangeur de chaleur (absorption et dissipation de chaleur) et d'un détendeur.

⇢

Principe de fonctionnement

Avec le système de réfrigération “PascalAir”, l’air circule à très basse température au travers d’un réfrigérateur / congélateur qui est composé de trois parties:

- Un détendeur intégré avec un compresseur (compression et détente),
- Un refroidisseur primaire (dissipation de chaleur),
- Un échangeur récupérateur de chaleur.



① L’air est repris de l’intérieur du dispositif à réfrigérer à pression atmosphérique et dirigé vers l’échangeur de récupération de chaleur.

② Grâce à la récupération de chaleur, l’air qui provient du dispositif à réfrigérer se réchauffe pour atteindre une température de 35°.

③ Cet air (à 35°) est ensuite comprimé dans le turbocompresseur pour atteindre une température de 90° et une pression de 1.8 atmosphère. Ensuite, la chaleur est dissipée dans le refroidisseur primaire afin que l’air comprimé soit refroidi à une température de 40°.

④ Cet air (à 40°) est dirigé vers l’échangeur de récupération de chaleur et est ainsi refroidi jusqu’à -75°.

⑤ Cet air (à -75° et 1.8 atmosphère) est détendu de façon adiabatique dans le “turbodétendeur“. La température tombe alors à -100° à pression atmosphérique. L’air est alors envoyé vers le dispositif à réfrigérer.

La détente est réalisée dans un “turbodétendeur“. Cela permet d’utiliser l’énergie de détente pour aider à

⇢

IMA LIFE
Aseptic Processing & Freeze Drying Solutions

VIAL LOADING • WASHING • DEPYROGENATING
FILLING • FREEZE-DRYING • STOPPERING • CAPPING

IMA Pharma is a world leader in the design and manufacture of automatic machines for the processing and packaging of pharmaceutical products thanks to a high technological profile and the ability to offer tailor-made solutions to satisfy the most sophisticated requests of the market.
IMA Life division, leader in the field of aseptic processing and filling technology, can be considered a true partner to the pharmaceutical industry, offering a wide range of technologically advanced machines.

l'entraînement du compresseur. La puissance nécessaire au fonctionnement du compresseur est alors considérablement réduite améliorant ainsi l'efficacité du système.
Pour l'application aux lyophilisateurs, le système est combiné à un échangeur à huile afin de refroidir les divers circuits (circuit d'étagères et serpentins du piège). Il est alors dénommé **PascalFC** (FC pour «Flow Cooler »).

Le COP (coefficient de performance) est à peu près constant si l'on compare avec un compresseur conventionnel.

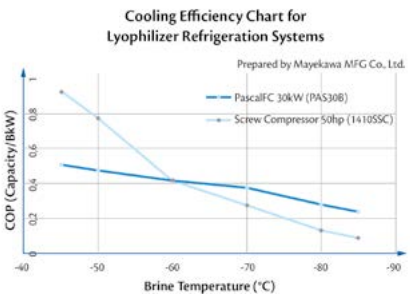


Figure 2

Cependant, l'utilisation du système PascalFC n'est vraiment justifié qu'à partir d'une température inférieure à -60°C, le COP devenant alors supérieur.

Un système PascalFC de 30kW a un COP équivalent à un seul compresseur à vis de 50CV en considérant une température d'évaporation de -60°C (60Hz). Sa capacité étant pratiquement fixe, elle est de ce fait, beaucoup moins dépendante de la température d'évaporation.
Par contre, du fait de sa capacité quasi fixe, le temps de refroidissement sera significativement plus long qu'avec un compresseur à vis conventionnel. **En conséquence, pour utiliser ce système avec un lyophilisateur, il est nécessaire de recourir à un réservoir d'huile tampon afin de « stocker » l'énergie.**

Application aux lyophilisateurs

Pour une application de lyophilisation, l'huile Novec™ HFE-7100 est refroidie par l'unité PascalFC, et stockée dans un réservoir tampon afin de refroidir les étagères et le piège du lyophilisateur.
Le circuit des étagères est connecté à un

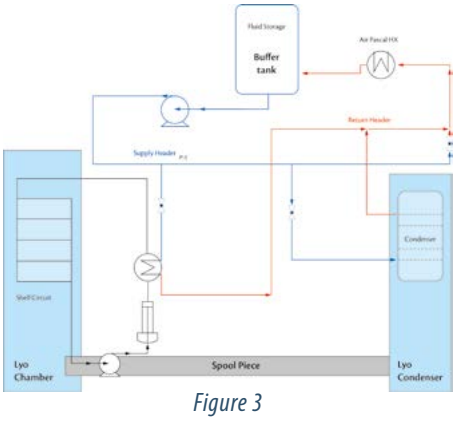


Figure 3

échangeur qui est refroidi par l'huile en provenance du réservoir tampon. Le fluide circulant dans les étagères peut être une huile silicone classique (5 cSt.) ou un fluide similaire au HFE-7100.
Pour le circuit piège, l'huile HFE-7100 circulera directement au travers des serpentins. Le fonctionnement du piège s'apparente alors à un piège en huile, offrant des conditions de fonctionnement durant le cycle de sublimation nettement plus aisées à contrôler. Par contre, il est nécessaire de considérer avec attention ce circuit pendant et après la phase de stérilisation.

En fait le fluide Novec™ HFE-7100 a été choisi pour trois raisons principales.
Le premier critère de sélection est la sécurité. Contrairement aux fluides siliconés traditionnels, le HFE-7100 n'a pas de point d'éclair, et donc ne présente pas de risque d'incendie. Cela en fait la solution la plus sûre possible. Cela est particulièrement avantageux pour le circuit du piège, qui est porté à des températures élevées durant la phase de stérilisation.
Deuxièmement, le HFE-7100 a été sélectionné parmi les fluides «safetherm» en raison de sa faible viscosité à basse température. Afin de maximiser l'efficacité du réservoir tampon, le fluide doit être conservé à basse température (<-70°C). Un fluide traditionnel «safetherm» (HFE-7500) a une viscosité cinématique de près de 60 cSt. à -85°C. Cette viscosité élevée crée une charge excessive quand de grands volumes de fluide sont brassés à travers le système. Le HFE-7100 a lui une viscosité cinématique d'environ 4 cSt. à la même température, ce qui permet de le faire circuler sans difficulté et de répondre de façon optimale au besoin d'un tel système.
Finalement, l'huile présente dans les serpentins du piège sera isolée durant la phase de stérilisation. Il est alors possible de la maintenir dans des conditions de température et pression afin qu'elle n'atteigne pas son point d'ébullition.

En conclusion, un tel système de réfrigération peut être par ailleurs relié à plusieurs lyophilisateurs. Une ou deux unités PascalFC maintiendront un réservoir tampon rempli de Novec HFE-7100 à une température constante et faible. Une boucle de cette même huile est distribuée à partir de ce réservoir tampon vers plusieurs lyophilisateurs. **Chaque lyophilisateur est alors contrôlé individuellement et indépendamment, en utilisant un système de réfrigération fonctionnant sur l'ultime réfrigérant naturel, à savoir l'AIR.**

Bibliographie :

◆ K. Abe, A. Machida, Development of high performance dehumidifier air cycle using an advanced polymer sorbent, Proceeding of the 2006 ISRAE Annual Conference, 2006, Japan

◆ A. Machida, Development of an Air Refrigeration System "PascalAir", and application consideration to large ships, Proceeding of the 2010 JIME Annual Conference, 2010, Japan

◆ Innovations, 3. (2000). Thermal Management Fluids and Services. St. Paul.

SOUPLESSE

Tests en colorimétrie et turbidimétrie cinétique sur le même lecteur de tubes

PyrosKinetix® FLEX
Associates of Cape Cod, Inc.

Associates of Cape Cod, International
Deacon Park, Moorgate Road, Knowsley, Liverpool L33 7RX, UK
(44) 151.547.7444 • INFO@ACCIUK.CO.UK • WWW.ACCIUK.CO.UK

nsai
ISO 13485:2003
MEDICAL DEVICES

Technologie / Lyophilisation

Developments in Container Closure Integrity Testing of Lyophilised Product

Derek DUNCAN
LIGHTHOUSE INSTRUMENTS
dduncan@lighthouseinstruments.com

Container closure integrity plays an important role in maintaining the sterility and stability of sterile lyophilised products. Defects which cause a freeze dried vial to leak are not necessarily detected by a visual inspection process. Examples of such defects are microscopic cracks & scratches in the glass, defects that are hidden by the crimp, or temporary defects such as stopper pop-up that result in temporary container leakage. Increasingly, 100% automated container closure integrity testing (CCIT) is being implemented to complement visual inspection for controlling the quality of finished sterile vial products.

It has been communicated that the EU GMP Guidelines for the Manufacture of Sterile Medicinal Products Annex 1 will undergo a revision [1]. One of the revision topics is the container closure integrity (CCI) inspection of sterile product. In recent years, this has been and continues to remain a hot topic. Current EU Annex 1 regulations require 100% integrity testing of containers closed by fusion (i.e. ampoules) due to the inherent risk in these sealing processes. The requirements for other containers are vague and it is expected that revisions will address this issue.

Another regulatory development in this area is the release for public comment of a revised version of the USP <1207> chapter on container closure integrity [2]. This revised chapter is scheduled for implementation in 2016 and promises to stimulate some significant changes to practices in this area. One of the points in the revised <1207> chapter is the identification of CCIT methods as being probabilistic or deterministic. Traditional CCIT methods such as microbial challenge tests or blue dye ingress tests are described as methods associated with probabilistic outcomes that result in some uncertainty in findings as well as in difficulties to quantitatively validate the method for the detection of critical leaks. Other CCIT methods that are based on analytical measurements, such as helium leak testing, laser-based gas headspace analysis, or vacuum decay, are described as methods that produce objective, quantitative data that enables the detection of critical leaks as well as analytically based validation.

⇢

These deterministic CCIT methods coupled with a risk-based approach can be used to generate statistical CCI data that enables informed decisions about implementing a container closure integrity inspection process. A recent White Paper from the BioPhorum Operations Group, a collaborative working group of the industry's leading biopharmaceutical companies, outlines a rational and risk-based approach for when and how to apply 100% CCIT [3]. The White Paper also highlights when other approaches, such as process control and in-process testing might be more applicable.

For the specific case of sterile freeze dried product, generating CCI data to obtain a statistically relevant understanding of the vial sealing process quality in production is key when using this approach. Recently, CCI benchmarking data from more than 15 million commercial freeze dried product vials that were produced over a five year period at five different global facilities has been analysed and presented [4]. The data shows that the freeze drying process introduces risk to the seal integrity of a freeze dried product vial due to the complexity of the sealing process as compared to the liquid filling process. The CCI benchmarking data showed that it is not unusual for up to 0.5% of commercial freeze dried product to suffer from leakage. In the data analysed, more than 80% of the commercial lyo batches contained at least one leaker vial. Some of these leaks were temporary with the data analysis indicating that the vial was leaking between the lyo chamber and the capping and crimping machine. During this temporary leakage, the freeze dried vials lost their (partial) vacuum and ingressed oxygen resulting in loss of the initial nitrogen headspace.

Generating statistical CCI data might seem like a challenging task. However, a number of automated leak detection platforms are readily available that can be implemented and validated to perform statistical CCI studies. This can be especially interesting for performing process studies on placebo test batches and validation batches produced during scale up and product launch, or for inspecting batches with suspected CCI issues to enable release of the product to the market. Processes which are shown to pose risk to vial seal integrity may require 100% CCI inspection as part of the commercial production and packaging process [3].

In summary, recent industry developments in the area of container closure integrity of sterile product again means that this topic will remain an important one in the coming year. The use of deterministic CCIT methods for validating closure of packaging components, and the implementation of 100% CCI inspection for lyophilised product are two trends to look out for in the near future.

Résumé

Le container closure integrity joue un rôle important dans le maintien de la stérilité et de la stabilité des produits stériles lyophilisés.

Les causes pouvant occasionner un défaut d'intégrité ne sont pas forcément détectables lors d'une opération de mirage. Quelques exemples classiques: micro-fissures et rayures d'un contenant en verre, défauts masqués par l'opération de sertissage, ou défauts temporaires de type bouchon mal enfoncé qui conduisent à une fuite temporaire du contenant. L'industrie pharmaceutique et les organismes réglementaires sont aujourd'hui d'accord sur ce point. Le container closure intégrité (CCI) est également d'actualité dans les dernières évolutions réglementaires, telle que la révision de l'annexe 1 des Bonnes Pratiques de Fabrication de l'union européenne, ou celle du chapitre de l'USP <1207> sur ce sujet. La révision de ce chapitre de l'USP <1207> introduit une distinction entre les méthodes probabilistes utilisées comme test d'intégrité (bleu de méthylène, challenge-test) et les méthodes déterministes (test à l'hélium, mesure laser du headspace, dépression). Les méthodes déterministes donnent des résultats analytiques objectifs, et peuvent être utilisées pour valider de manière quantitative la détection de fuites critiques. L'industrie pharmaceutique a commencé à générer des données statistiques permettant d'identifier les process à risque pour l'intégrité des produits. De plus en plus, des solutions automatisées de contrôles à 100% sont mises en oeuvre en complément du mirage pour maîtriser la qualité des médicaments stériles.

Bibliographie :

[1] Concept paper on the revision of annex of the guidelines on good manufacturing practice – manufacture of sterile medicinal products, European Medicines Agency and the Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, 8 January 2015 R

[2] Proposed Revisions to General Chapter Sterile Product Packaging—Integrity Evaluation <1207>, Pharmocopeial Forum, September 2014

[3] Scott Ewan, Min Jiang, Chris Stevenson, et al. White Paper: Container Closure Integrity Control versus Integrity Testing during Routine Manufacturing, PDA J Pharm Sci and Tech 2015, 69 p.461-465

[4] Duncan, D.; 100% CCI Inspection Data for Lyophilised Product Vials: Lessons Learned. Presented at the PDA Parenteral Packaging Conference, Brussels, Belgium, March 2014 and the PDA Packaging Conference, Washington DC, May 2014

Technologie / Bioproduction

Development of Platform Processes for the Manufacture of Biopharmaceuticals

Colin JACQUES
LONZA
Colin.Jacques@lonza.com

A platform process is a production process suitable for the manufacture of a group of related products in a defined production system. At Lonza one of our technology offerings is a platform process for the production of therapeutic proteins in Chinese hamster ovary (CHO) cells.

Platform processes have a number of advantages over the development of a bespoke process for each new product.

- Platform processes allow rapid, cost-effective project progression, because use of scale-down models of the platform process during cell-line screening enables the selection of a production cell line that fits the platform process. This removes the need for time and resource intensive process development activities.
- Platform processes enable deep knowledge of the process design space to be accumulated rapidly, because many products use the same process. Knowledge acquired with one product can be used to trouble shoot problems with another product.
- Platform processes provide assurance of saleability, as early products demonstrate the capability and define the best approach.

At Lonza our platform processes are a key offering, allowing our customers to rapidly generate material for clinical trials in a process that is well characterised, safe in the knowledge that the process has been scaled up for many previous products.

Principles

Fundamental to the design of any new platform process should be the principles of Quality by Design (QbD). ICH Q8/9/10/11 defines QbD as, A systematic approach to development that begins with predefined objectives and emphasizes product and process understanding and process control, based on sound science and quality risk management. We will explore what this looks like by reference to the development of Lonza's current platform process and ongoing activities in the development of the next-generation platform process.

Development of Lonza's Current Platform Process

Prior to commencement of work on the current platform process a thorough review of the previous platform process was undertaken. This sought to identify areas for improvement. Based on this review a list of objectives for the new process was drawn up.

One key objective was the development of a new cell culture medium (CCM). The previous platform process used a commercially available medium. The formulation of that medium was proprietary. This limited:

- Our ability to characterise a key subspace of the process design space.
- Our ability to trouble shoot problems associated with the medium.
- Our ability to control the raw materials and process used in the manufacture of the medium.

The CCM had its own list of objectives based around quality, compatibility, robustness, scalability and productivity.
The CCM was designed using a knowledge-driven, bottom-up approach. Over 65 components were selected for the medium based on:

- Suitability for cell culture
- Suitability for use in preparation of an injectable product (low toxicity and low likely hood of carrying advantageous agents)
- Low intrinsic batch-to-batch variability
- Stability in powder and liquid formulation
- Chemical compatibility

The performance of these components was

⇢

characterised individually and, where appropriate, in combination. From this yield coefficients, limits of tolerance and component interactions were determined (Figures 1 and 2).
In parallel with development of the CCM a concentrated feed system was developed minimising feed volume to enable scale-up into a range of bioreactor formats at large scale. Again there was a strong emphasis of QbD, particularly in ensuring the chemical compatibility of the concentrated feeds.
Following development the scalability of the process was tested in a GMP facility prior to roll out to customer projects.

Lonza's current platform process has proved very successful.

- Used at Lonza for the GMP manufacture of 10's of products
- Titres in GMP up to 8 g/L
- Proven scalability to 20,000 L
- Successfully used by GS licensees around the world.

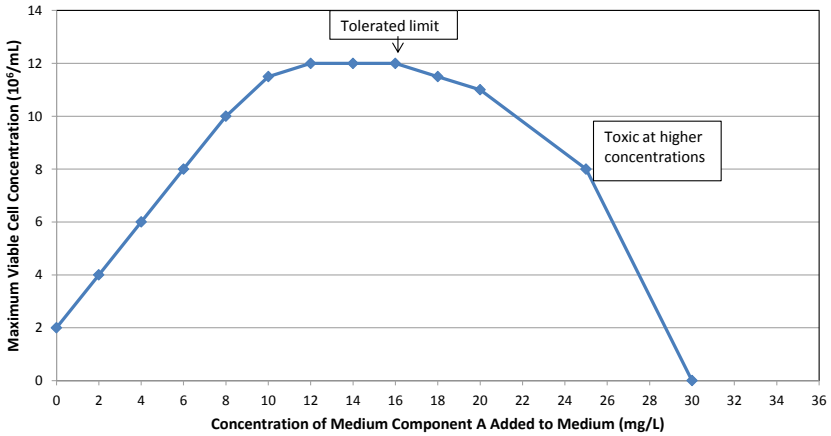


Fig. 1 : An Idealised Component Characterisation Study Result. Effect of increasing medium component A concentrations added to the medium on viable cell concentration.

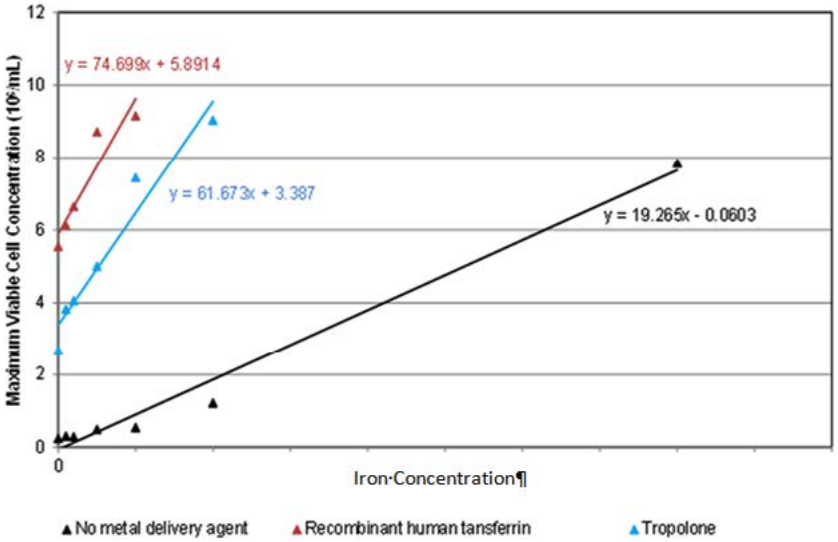


Fig. 2 : An Example of the Effect of a Component Interaction on Growth Yield Coefficient. Effect of increasing Iron concentrations added to the medium on viable cell concentration.

Development of Lonza's Next-Generation Platform Process

In 2012 Lonza launched the GS Xceed™ Gene Expression System. One of the new components was a new CHO host cell line. The new host cell line fitted the current platform process well. However, the arrival of the new host cell line was a good opportunity to review the design space of the platform process and update it to maximise the potential of the new host cell line and to keep up with improvements in the state of the art. The next generation of the platform process is under development.
The development of the next-generation platform process follows the same principles as the current process. However, since the development of the current process the expectations around the implementation of QbD have crystallised. Some of the differences of note are discussed below.
Review of the historical data for the current platform process has made use of multivariate data analysis tools, such as principle component analysis to facilitate understanding of behaviours observed in the process.

The development and characterisation of the next-generation process has focussed much more on the use of Design of Experiment (DoE) to develop the process and characterise the process design space. This allows better quantitative understanding of interactions between process parameters. An example of an interaction between process parameters

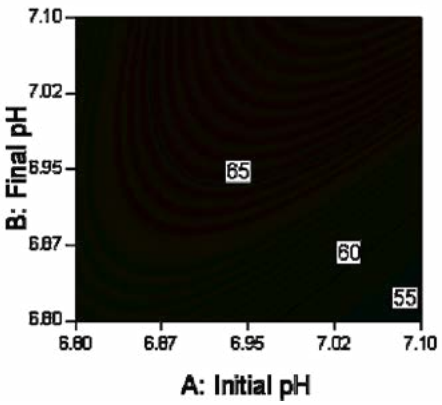


Figure 3: Contour plot of percentage G0F in release N-Linked oligosaccharides from an antibody product illustrating an interaction between initial and final pH. High initial and final pH can result in increased percentage of G0F in release N-Linked oligosaccharides from an antibody product.

···→

with an impact on product characteristics is given in Figure 3.

The use of DoE has been facilitated by the availability of automated, miniature, high-throughput bioreactor systems that enable far more conditions to be evaluated in each experiment.

The use of DoE has also enabled propagation of error tools to be applied, enabling quantification of the robustness of the process to perturbations in process parameters. An example of how propagation of error from process control to product characteristics is given in Figure 4. At an initial pH of 7.05 assuming process variability of +/- 0.05 the predicted G1F is 8.0 +/- 0.1 %. At an initial pH of 6.85 assuming process variability of +/- 0.05 the predicted G1F is 9.9 +/- 1.1 %. By selecting an appropriate Initial pH the sensitivity of the process to perturbations in initial pH can be minimised. Moreover, because the propagation of error analysis is performed as part of the DoE the resulting model can be used to simultaneously optimise both the process outputs and the propagation of error from the process parameters to the process outputs.

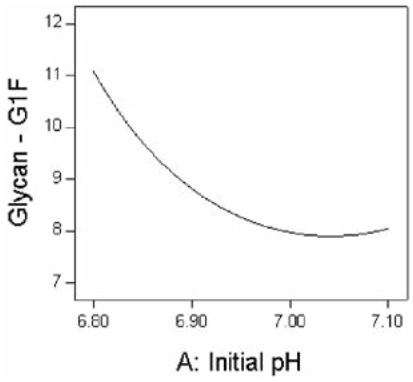


Figure 4: Percentage of G1F in released oligosaccharides from and antibody product illustrating propagation of error from initial pH. Selection of an appropriate initial pH can minimise the impact of process perturbations.

Lonza's current platform process was designed with a strong emphasis on achieving intrinsic process robustness. However, for the next-generation platform process there has also been a strong emphasis on process simplicity. Process simplicity is a complementary aspect of process robustness, leading to a reduction in execution errors. The requirements of intrinsic process robustness and process robustness through simplicity are often opposed. Finding appropriate compromises or routes around these contradictory requirements brings new challenges to the process developer.

Conclusions

Good platform processes have always embodied the principles laid down by the regulatory authorities in QbD. Lonza's current platform process has achieved great success through the application of these principles. Over time the tools for implementing the principles of QbD have become more sophisticated. The development of the next-generation platform processes is taking advantage of many of these new tools to increase the quality of the offering to our license holders.

Membre de TERANGA GROUPE

L'alliance des compétences au service de la qualité

Développement et contrôle qualité
Physico-chimie et microbiologie
Stockage et études de stabilité
Études précliniques et cliniques vétérinaires
Support technique et réglementaire
Pré et post AMM
Conseil et formation

ACM pharma
www.acmpharma.com

CEBIPHAR
www.cebiphar.com

UPS CONSULTANTS
www.ups-consultants.com

© : istockphoto
création : www.xcph.com

Technologie / Maîtrise du risque

La QRM : quel ticket d'entrée pour quels enjeux ?

Rationaliser et prioriser les dispositions de maîtrise de la fabrication d'un médicament : tel est l'objectif du Quality Risk Management (QRM). Bien que sur le fond, l'approche par le risque soit une méthodologie utilisée et exploitée depuis longtemps dans d'autres domaines industriels, pour les entreprises pharmaceutiques, du fait de leur mission de santé publique, la mise en œuvre est beaucoup plus délicate.

L'approche QRM est rendue efficace et pertinente par son intégration avec la démarche Quality by Design, qui place la connaissance du produit et la compréhension du procédé au cœur des décisions. Repositionné progressivement depuis 2005 par les autorités réglementaires comme fondement de la qualité, le Quality Risk Management (ou gestion des risques qualité) repose sur deux fondamentaux : une évaluation du risque basée sur la connaissance scientifique et un effort de formalisation et de documentation qui doit être proportionné au risque.

Camille Landrieu
AKTEHOM
camille.landrieu@aktehom.com

Priscille PINGAULT
AKTEHOM
priscille.pingault@aktehom

Un enjeu pour les Biotechnologies, un challenge pour les petites structures

De par la complexité des produits issus du vivant, l'évaluation et la priorisation par le risque sont déterminantes dans le cadre des activités de développement et de mise à disposition de médicaments issus des biotechnologies. Elles permettent, en effet, de prioriser les études, de piloter et communiquer le niveau de maîtrise du risque patient tout au long du cycle de vie du produit, et ce, en ligne avec les attentes des autorités. L'enjeu pour les laboratoires de biotechnologie est d'augmenter de façon organisée et ciblée la compréhension et la connaissance de leur produit par la mise en œuvre du QRM. L'approche Quality by Design, telle que définie par les guides ICH Q8 et Q11, propose notamment de structurer la connaissance pour assurer le lien vers la sécurité du patient tout au long du développement. A chaque stade, la gestion du risque permet d'éviter de découvrir, trop tard, des sources de variabilité non maîtrisées, avec les impacts de retard sur le planning qui sont associés.

Qu'est-ce que la gestion du risque qualité ?

Un risque est rattaché à une situation de risque ou un aléa et se caractérise par la combinaison de sa gravité et de sa probabilité. Le Quality Risk Management tel que proposé par l'ICH Q9 se décline en quatre étapes: l'évaluation du risque (1), la maîtrise du risque (2), la communication du risque (3) et la revue du risque (4). (Fig.1)

Figure 1

La première étape consiste en l'identification de la situation de risque, l'analyse du risque par l'application de tables de cotation (gravité et probabilité) et l'évaluation du risque pour déterminer le niveau de risque associé à l'activité ou l'opération réalisée. Sur la base des résultats de l'évaluation, la seconde étape d'analyse est initiée par le choix d'accepter ou non le niveau de risque obtenu en regard de seuils de décision préfixés. S'il est considéré comme non acceptable, il convient de définir des moyens de réduction du risque jusqu'à le rendre acceptable, par exemple en diminuant la probabilité de survenance de la situation à risque ou en augmentant la détectabilité sur le produit lui-même ou sur les incidents à l'origine d'une non-conformité. Pour ce faire, la mise en place de contrôles additionnels est généralement réalisée (procédure, tests analytiques, validation, traçabilité…).

⇢

Cette étape de maîtrise permet de justifier et rationaliser les efforts entrepris et donc de légitimer les choix stratégiques adoptés. Le risque accepté fera l'objet d'un engagement formel.
La troisième étape permet la communication des risques et leur prise en considération par les acteurs pharmaceutiques.
Enfin, la quatrième étape permet la mise à jour des dossiers de gestion des risques pour prendre en compte de nouvelles connaissances ou des évolutions suite aux retours d'expérience, susceptibles d'impacter la stratégie de maîtrise de risques établie lors de l'exercice QRM. Le dossier de risques se consolide ainsi par itérations sur l'ensemble du cycle de vie du produit.

La mise en application dans les phases du développement

Pour une mise en application efficiente, pour chaque étape, il est important de bien considérer l'objectif et le périmètre d'application pour ne pas se lancer dans des analyses inutiles ou trop chronophages au vu de l'enjeu à considérer [2].
Quelques cas d'étude appliqués aux biotechnologies ont été publiés et permettent d'illustrer une approche couplant les activités de développement et la prise en compte du risque [3] .

Le point de départ reste le Profil Qualité Cible du Produit (Quality Target Product Profil / QTPP) à partir duquel sont définies les caractéristiques attendues du produit (Product Quality Attribute / PQA).
Si une dérive de ces attributs impacte la sécurité ou l'efficacité du produit, ils deviennent par définition des Attributs Qualité Critiques (Critical Quality Attributes / CQA). L'évaluation par le risque de ces CQA permet un classement (ranking) des éléments les uns par rapport aux autres, permettant de prioriser les études de développement à mener. Par exemple, les seuils toxicologiques de certaines substances, les effets cliniques connus du produit ou simplement l'absence de connaissance suffisante pour caractériser l'impact sont des critères qui permettront de pondérer le niveau de risque.

Le procédé de fabrication est développé

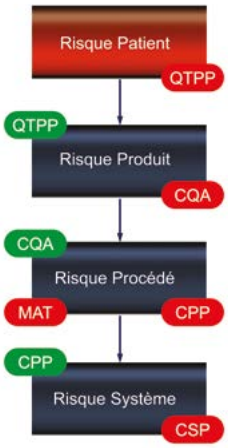


Figure 2

pour permettre l'obtention in fine des PQA du produit mais avec une priorisation sur les CQA, pour conclure rapidement au possible lancement ou non de la molécule.
Les liens qui couplent une qualité de matière entrante (Material Attribute / MAT) à des paramètres procédé pour obtenir la qualité de matière sortante voulue sont les clés issues de la compréhension du procédé. C'est par un enchaînement d'étapes de transformation de la matière, comme illustré ci-dessus (fig.2), que l'on aboutit au produit fini. Un paramètre procédé impactant un MAT lié à un CQA est critique (Paramètre Procédé Critique ou Critical Process Parameter / CPP). Dans cette analyse, le risque intervient pour définir les études de robustesse et les plans d'expérience à mener afin de caractériser les manques de connaissance, ou d'affiner les conditions opératoires de mise en œuvre. L'évaluation par le risque permet de justifier des paramètres critiques bien maîtrisés (Well controlled CPP / WC-CPP). En effet, certaines caractéristiques produit, bien qu'ayant un impact fort sur le patient, ne nécessitent pas nécessairement d'études spécifiques poussées, car leur mise sous contrôle est bien connue (Stérilité, Formulation…). Toute la prise en compte du système de production à l'échelle industrielle est réalisée dans les étapes finales du développement et dans le transfert.

Quelle mise en place dans l'entreprise ?

Comme défini par ses fondamentaux, la gestion de risque est basée sur la connaissance. Il y a un risque à dépenser du temps et des efforts pour constituer une connaissance si elle n'est pas indispensable à la maîtrise de la sécurité patient.
De fait, pour être efficace, une approche par le risque doit être portée par les métiers concernés, tout en étant soutenue par un garant méthodologique permettant une bonne compréhension de la méthode par les experts, par une organisation robuste et par le senior management, pour mobiliser les bonnes ressources, et aligner l'ensemble des acteurs vers la gestion de la qualité en prenant en compte le risque patient. Elle nécessite également la mise en place d'une équipe pluridisciplinaire pour intégrer toutes les composantes du risque. Lors de sa mise en œuvre, l'approche par le risque doit être gérée comme un vrai changement culturel pour en tirer tous les bénéfices envisagés.

Quel investissement ?

Le lancement d'un changement de culture relève d'une politique d'entreprise.
En regard de l'organisation des grands groupes pharmaceutiques, la plupart des sociétés de biotechnologie ont intérêt à profiter de leur agilité et de leur réactivité pour s'orienter vers des solutions adaptées non systématiques, une politique globale, la conduite du changement et la mise à disposition d'outils pratiques. L'objectif principal est bien la mise en place d'une réflexion par le risque, évolutive au fur et à mesure de l'avancement des projets, en profitant si possible du retour d'expérience de personnel tiers (sous-traitant, fournisseur, client et/ou partenaire), avant d'homogénéiser et standardiser les pratiques.
Un travail préparatoire est à budgéter pour transposer les fondamentaux dans le

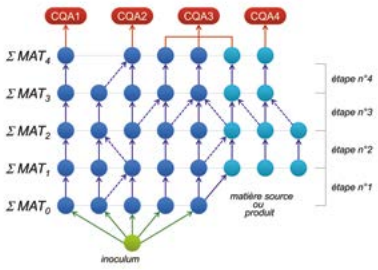


Figure 3

contexte de l'entreprise, fixer la politique, mettre en place l'organisation qui va supporter l'évolution vers l'approche par le risque. Bien évidemment, il s'agit de fixer des responsabilités, monter et piloter des plans d'actions, et pas nécessairement de créer des postes !

⇢

Pourquoi aller et quand aller vers le QRM ?

Aujourd'hui, tous les dossiers d'enregistrement déposés au niveau de l'EMA ou de la FDA sont évalués avec une vision Quality by Design / Risque. La mise en place d'une approche par le risque devient donc indispensable pour tout nouveau produit et conduira à des évaluations, audits et inspections facilités.

Par ailleurs, cette gestion par le risque stimule la mise en place de la gestion de la connaissance (Knowledge Management / KM) et soutient le maintien et le développement des connaissances scientifiques par les laboratoires. Enfin, l'approche par le risque fournit une réelle clé d'investigation et d'évaluation pour les différents processus qualité (CAPA, Change, Déviation…).

Les gains apportés par la mise en œuvre du QRM sont générés principalement par des soumissions alignées aux attentes de l'évaluateur (démarche «Right First Time»), et par l'accélération et la fiabilisation du traitement des événements pour les productions de routine. La réduction des délais d'enregistrement et des coûts de la non-qualité peuvent aisément s'élever à des millions d'euros.

En complément, le nouveau guide ICH Q12 aura pour objectif de définir une nouvelle approche en matière de gestion des changements post-approbation, impulsant l'intégration du Quality by Design (QbD) dans la phase d'exploitation commerciale du cycle de vie du produit.

Pour cela, l'implémentation du QRM est un changement de culture à conduire, en pilotant l'évolution de la maturité de tout le système Qualité et ses acteurs en terme de gestion par le risque patient.

Comme tout changement culturel, il doit s'appuyer sur une définition claire de l'organisation des responsabilités et être soutenu par des messages fondamentaux et par une communication cohérente afin que les autorités elles-mêmes ne considèrent pas le manque de maturité « risque » comme inacceptable.

Bibliographie :

1 - a) ICH Q9 – 2005 b) Japan : Ministry of health labour and welfare MHLW : Product GMP Guidelines "Annex" c) EU-EMA : GMP Annex 20 – Quality Risk Management - février 2008 d) EU-EMA : GMP chap I – Quality Management System - Mars 2013 e) US-FDA Guidance for Industry - Process Validation: General Principles and Practices – Janvier 2011 f) EU-EMA Guideline on process validation for finished products – information and data to be provided in regulatory submissions – Janvier 2014 g) EU-EMA GMP annex 15 Qualification & Validation – Mars 2015

2 - PDA TR 54 : Implementation of QRM for Pharmaceutical and Biotechnology Manufacturing Operations (2012)

3 - A-VAX : Applying Quality by Design to Vaccines – CMC Biotech Working Group – version 1.0 (Mai-2012)

Connecteurs de tubes BioPure
L'assurance d'être bien connecté

Spécialistes dans la conception et la fabrication de composants biopharmaceutiques à usage unique, fabriqués et conditionnés en salle blanche ISO Classe 7 et validés par nos experts.

- Numéros de lot gravés pour plus de traçabilité
- Connexion sans zone de rétention
- Simplifiez vos opérations de production et réduisez vos coûts de fabrication sous cGMP
- Optimisez vos procédés de validation

bio PURE

wmpg.fr
01 34 87 12 12/info@wmpg.fr

WATSON MARLOW
Fluid Technology Group

Technologie / Maîtrise du risque

Minimiser les risques de la chaîne de la valeur dans le domaine de la santé

Laurent FOETISCH
SUPPLY CHAIN Operations SA
laurent.foetisch@supplychainoperations.ch

La diminution de l'exposition de l'entreprise et la création de valeur par le biais des programmes de gestion des risques de la chaîne d'approvisionnement « Supply Chain » figurent dans les priorités de la direction des sociétés bio-pharmaceutiques. Depuis que des problèmes liés à la Supply Chain ont généré des impacts significatifs sur les fabricants de produits biopharmaceutiques : rappels de médicaments, pénalités au niveau des affaires réglementaires ou pertes importantes de capitalisation boursière, l'accent mis sur la réduction des risques de la chaîne de valeur est devenu l'une des principales priorités.

Minimiser les risques dans la chaîne de la valeur est l'un des composants clés de l'agilité qui doit se traduire par la capacité d'agir rapidement et de prendre, sans délai, des décisions adéquates.

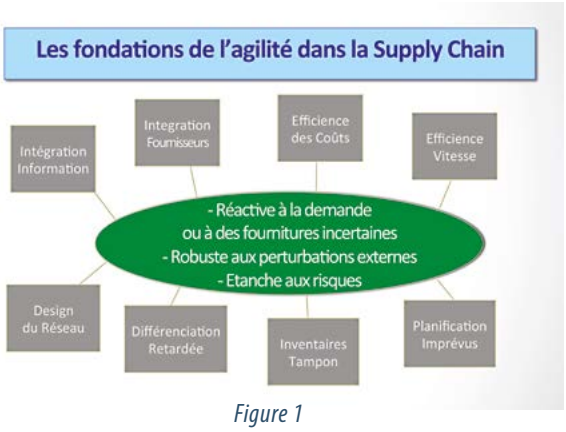


Figure 1

Complémentée par une grande flexibilité pour répondre aux variations de la demande et de l'offre, la Supply Chain doit être robuste aux perturbations externes ainsi qu'étanche aux risques afin d'assurer sa pérennité de bout en bout.
En tout temps, la médicalisation du patient doit être garantie et la fourniture de médicaments vitaux, incluant les études cliniques, ne peut être interrompue. La gestion des risques devient beaucoup plus importante que l'optimisation des coûts, car quelques jours de rupture de stock peuvent endommager votre entreprise et sa réputation pour des années.

L'exposition aux risques dans la Supply Chain de la santé peut être classée dans plusieurs catégories :

Matériaux ou services	Perturbation de la Supply Chain	Effets indésirables
• *Pénuries de composants* • *Erreurs : prévision de la demande* • *Défaillance : outil de production* • *Temps d'arrêts de l'informatique*	• *Contraintes de capacité* • *Respect du QA (assurance qualité) ou des AR (affaires réglementaires)* • *Rappel de produit, composant* • *Retard sur le transport*	• *Catastrophes naturelles* • *Pénuries de main-d'œuvre, grèves* • *Feu, terrorisme ou sabotage* • *Désordre politique, économique*

⇢

Programme de gestion des risques:

Des approches globales et prospectives doivent être lancées pour mettre en place un programme de gestion des risques, y compris des ressources dédiées, afin d'en minimiser les impacts:

- **Technique d'identification des risques:** fournir une méthodologie pour identifier les risques à toutes les étapes de la chaîne, de bout en bout, rigoureusement, afin de répertorier chaque risque et d'assurer une transparence totale sur leur impact et leur probabilité.
- **Technique d'évaluation des risques**: établir la liste des risques qui menacent la sécurité, la qualité, la fiabilité ou l'efficacité d'un produit ou d'un processus.
- **Listes de contrôles** : des fiches de contrôles documentées doivent être développées pour assurer que les procédures de gestion des risques ont toutes été complétées.
- **Définition des seuils d'exposition aux risques**: elles permettront la mesure quantifiable des risques, leurs classements et leurs regroupements par catégories de produits.
- **Gestion des risques**: s'étend au-delà du champ de la continuité des affaires et elle analyse toutes les opportunités de réduction des conséquences de n'importe quel événement.
- **Gouvernance des risques:** doit être intégrée dans la stratégie de la société et dans les processus clés de la chaîne de valeur.
- **Atténuation des risques:** développement de stratégies Supply Chain dont les fondements sont singularisés sur la base du portefeuille de produits, des sites de production et d'entreposage, ainsi que les réseaux logistiques et de distribution avec des solutions alternatives opérationnelles.
- **Formation:** doit faire partie intégrante du programme de gestion des risques.

Processus de la gestion des risques de la Supply Chain

Les lignes directrices fournies par les Autorités de la Santé et/ou les normes ICH donnent des recommandations pour la gestion des risques. Celles-ci doivent faire partie du système de gestion de la qualité de votre entreprise. Il est du devoir de la direction de s'assurer que les risques sont identifiés, évalués et gérés sur une base régulière. Ces processus de gestion des risques doivent être mis en œuvre comme une culture mutuellement bénéfique au sein et entre les organisations.

Les activités liées à la gestion des risques:

- Planification
- Implémentation
- Maintenance
- Surveillance
- Revue
- Documentation et rapports

doivent apporter de manière systématique, efficace et efficiente, un procédé de réduction et d'atténuation de tous les risques identifiés au travers de la Supply Chain biopharmaceutique, et ceci de bout en bout.

Hiérarchisation des priorités au niveau des risques de la Supply Chain:

Lorsque vous commencez avec un programme de gestion des risques de la Supply Chain, vous devriez envisager d'appliquer une grille de priorités afin de se concentrer dans un premier temps sur les risques à priorité les plus élevés.

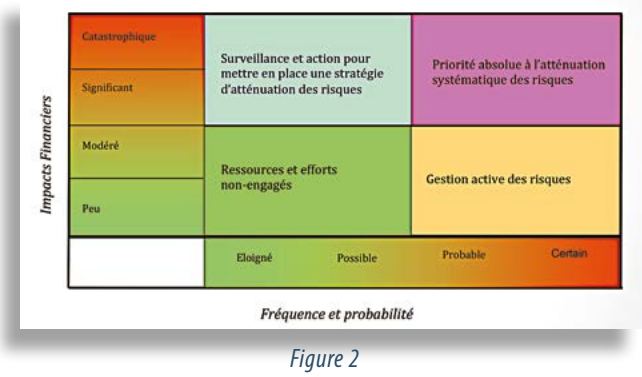


Figure 2

Une Supply Chain robuste ne signifie pas toujours résiliente:

Un bon exemple est lorsque vous créez une nouvelle structure de distribution régionale et centralisée pour servir vos marchés européens. Cette structure opérationnelle est solide et très professionnelle. Même si vous croyez que c'est la meilleure solution pour optimiser vos canaux de distribution, vous avez créé un « point unique de défaillance ». Simplement en consolidant vos opérations, en optimisant vos processus et en réduisant leurs coûts, vous avez mis tous vos oeufs dans le même panier. Vous avez ainsi généré un risque majeur de rupture de votre Supply Chain.

Résumé et conclusions:

La mise en œuvre d'un programme détaillé et complet de la gestion des risques de la chaîne de la valeur apportera un large éventail d'améliorations et permettra à une société de:

- Sécuriser la disponibilité de ses produits au travers de sa Supply Chain,
- Réagir aux dernières exigences des marchés et de sa propre Supply Chain,
- Atténuer et identifier les risques d'une manière rentable,
- Augmenter la valeur de sa Supply Chain, dans sa globalité, en minimisant ses risques particuliers.

Ainsi, en offrant de réelles opportunités d'amélioration pour répondre à la demande fluctuante, pour augmenter les performances du service à la clientèle et, finalement, de mieux servir les besoins des patients, vous participez activement à la création de valeur pour l'entreprise. Dans un contexte d'évolution permanente de l'environnement bio-pharmaceutique au niveau mondial, la minimisation des risques est primordiale et doit être développée en conjonction avec la stratégie de réduction des coûts.

Arrêt sur G.I.C. A3P Annexe 1

Propositions de modifications spécifiques de l'Annexe 1 (suite de La Vague N°46)

Roland GUINET
RGMP COMPLIANCE
rolandguinet@hotmail.fr

G.I.C. ANNEXE 1

Roland GUINET : general leader, leader sub-group P, RGmp Compliance
Jean-Denis MALLET : leader sub-group S, NNE Pharmaplan

Sophie AMADIO	Lilly,	Patrick BALÉRIAUX	Aseptitech,
Marc BESSON	Sanofi,	Lydia BRETEAU	Boiron
Olivier CHANCEL	Merial	Stéphane COUSIN	Catalent until 03 2015
Pierre DEVAUX	Acm Pharma	Philippe DUHEM :	Intertek
Jean-François DULIERE	Technip,	Morad EL GUEDDARI	Cell For Cure
Lina ERTLÉ	Roche	John HARGREAVES	JHAC,
Eric HURTUBISE	Merck	Julien TRIQUET	Aspen
Philippe ROBIN	Jacobs	Yves ROCHÉ	IFIS
Patrick TURLIER	GSK,	Dominique WEILL	Sterigene,

Summary: ***Group S: 7*** ***Group P: 17*** ***Manufacturers: 11*** ***Suppliers: 9***

Comme annoncé dans le précédent numéro, le GIC A3P Annexe 1 a proposé en plus des commentaires généraux, environ 120 modifications spécifiques qui sont résumées ci-dessous en 57 modifications.

PRINCIPE M1

Addition : détails des produits stériles concernés par l'Annexe 1, adapter et valider les techniques de stérilisation au produit, la qualité de ces produits dépend aussi des locaux et équipements.

PRINCIPLE M1

Addition : details on sterile products in the scope of Annex 1, adapt and validate sterilisation methods to the product, quality of these products also related to premises and equipment.

ZONES D'ATMOSPHÈRE CONTRÔLÉE M2

Annexe/LD 1 point 3.
Correction: mesure de la vitesse UDAF près du filtre terminal et non au plan de travail
Addition: visualiser UDAF avec tests de fumée et enregistrer.
Addition: zone critique ISO 5 peut être en surpression ou en dépression pour confinement.
Les principaux changements concernent la classe A pour le flux unidirectionnel dont la vitesse doit être mesurée près du filtre terminal en accord avec l'ISO 14644 et qu'il est recommandé de visualiser par tests de fumée enregistrés. Dans les systèmes clos un air turbulent peut être autorisé et la zone critique peut être en surpression ou en dépression pour confinement.

CLEAN ROOMS M2

Annex 1 point 3.
Correction: UDAF airflow velocity taken close to the terminal filter and not at the working station
Addition: visualise UDAF with smoke tests and video taken.
Addition: the critical ISO 5 zone may be either with over pressure or negative pressure in case of containment.
Main changes in Grade A zones for the unidirectional airflow with the speed based on samples taken close to the terminal filter according to ISO 14644 and visualised with smokes tests recorded. In closed systems turbulent air could be possible and the critical zone could have either overpressure or negative pressure in case of containment.

⇢

CLASSIFICATION DES ZONES ET DES DISPOSITIFS D'ATMOSPHÈRE CONTRÔLÉE :

Commentaire: pas de changement pour les particules ≥5 µm support potentiel de micro-organismes
Addition: Ajouter évaluation microbiologique à la qualification particulaire
M3: Annexe/LD 1 point 4. Les zones et les dispositifs d'atmosphère contrôlée doivent être classés pour les particules conformément aux normes EN/ISO 14644-1 et évaluer pour les micro-organismes en accord avec l'ISO14698-1.
Modification: Classification des zones en activité de préférence lors d'opérations simulées
M4: Annexe/LD 1 point 7. La classification «en activité» peut être démontrée de préférence pendant des opérations simulées puisqu'il est demandé de reproduire les situations les plus défavorables...

SURVEILLANCE DES ZONES ET DISPOSITIFS D'ATMOSPHÈRE CONTRÔLÉE:

M5: Annexe/LD 1 point 8. Addition. Les prélèvements nécessaires à la surveillance sont détaillés pour le nombre, la fréquence, la localisation et leur mise à jour en fonction de l'expérience. Il est précisé que les systèmes de prélèvement ne doivent pas perturber l'air unidirectionnel et doivent éviter la perte éventuelle de particules ≥5µm.
M6: Annexe/LD 1 point 11 et 12. Vérification en place des systèmes statiques de surveillance particulaire et volumes de prélèvement faibles pour détecter rapidement toute excursion, la relier à un éventuel événement et générer une alarme pour les opérateurs.
M7: Annexe/LD 1 point 13. Addition. Cible à 0 en classe A pour les particules ≥5.0 µm, mais surveillance selon ISO 14644-2 si particules intrinsèques.

SURVEILLANCE MICROBIOLOGIQUE

Suppression: ...par des méthodes telles que...
Suppression: note bas tableau point 19: valeurs moyennes
M8: Annexe/LD 1 point 18. Addition: Les méthodes par culture à utiliser sont précisées et des méthodes rapides validées sont possibles. Pour les prélèvements sont précisés les fréquences et quand les réaliser, le délai de mise en incubation et la stratégie pour les températures et durée minimales d'incubation.
M9: Annexe/LD 1 point 20. Addition: En cas de dépassement recherche des causes et CAPA nécessaires avec en classe A investigation particulière pour statuer sur la libération du lot.

TECHNOLOGIES BARRIÈRES

M10: Annexe 1 points 21 à 25. Modification et Addition. Le chapitre Isolateurs est remplacé par Technologies Barrières pour inclure les RABS clos en opération et développer leur définition, les recommandations concernant la conception, la classification des zones, la qualification, la décontamination/stérilisation, le maintien de l'intégrité et la maintenance, la surveillance de l'environnement et le transfert de matériels.
Pour la surveillance de l'environnement :"Un plan de contrôle environnemental particulaire et microbiologique doit être mis en place sur la base des données de qualification et d'une analyse de risque : compte tenu du niveau d'assurance de stérilité renforcé des isolateurs / RABS clos, un programme de surveillance microbiologique et de simulation de répartition aseptique réduits peut être envisagé sur la base d'un historique suffisant et satisfaisant alors qu'un contrôle particulaire en continu reste requis dans la zone critique".

TECHNOLOGIE DE FORMAGE/REMPLISSAGE/ SCELLAGE (BFS) ET DU FLACON FERMÉ

M11: Annexe/LD 1 point 26. Modification et addition. les deux technologies de BFS sont précisées, douche d'air stérile de classe A pour le procédé alternatif, assimilation à un système clos pour le procédé rotatif avec validation du maintien d'un air de qualité classe A.
M12: Annexe/LD 1 point 26 bis. Addition. Ajout de la technologie du flacon fermé.
M13: Annexe/LD 1 point 27. Addition. Pour BFS recommandations de surveillance environnementale au point de remplissage et à proximité et stratégie de simulation de procédé aseptique.

CLEAN ROOM AND CLEAN AIR DEVICE CLASSIFICATION

Comment: no change for ≥5 µm particles since potential support for microorganisms
Addition: Add microbiological evaluation to particle classification
M3: *Annex 1 point 4. Clean rooms and clean air devices should be classified for particles in accordance with EN ISO 14644-1 and evaluated for microorganisms in accordance with ISO 14698-1.*
Modification: «In operation» classification could be preferably demonstrated during simulated operations
M4: *Annex 1 point 7. «In operation» classification may be demonstrated preferably during simulated operations as worst-case simulation is required for this.*

CLEAN ROOM AND CLEAN AIR DEVICE MONITORING

M5: *Annex 1 point 8. Addition. More details on the number of monitoring samples required, frequencies, locations and regular review to update experience. Sampling system shall not disturb UDAF and avoid loss of ≥5 µm particles.*
M6: *Annex 1 point 11 and 12. Addition. The static particle counting system should be verified in place and sampling volumes able to sample quickly, to link a particle excursion to an actual event and to generate an alarm to operators.*
M7: *Annex 1 point 13. Addition. In Grade A target 0 for ≥5.0 µm particles, however in case of intrinsic particles monitoring in accordance with ISO 14644-2.*

MICROBIOLGICAL MONITORING

Suppression: ...using methods such as....
Suppression: footnote table point 19: average values
M8: *Annex 1 point 18. Addition: Methods based on growth indicated and validated rapid methods encouraged. Indications for sampling frequencies and timing, for the delay between sampling and incubation and the strategy for the definition of temperatures and duration of incubations.*
M9: *Annex 1 point 20. Addition: For excursion investigation for root cause with implementation of CAPA and in Grade A impact on the batch release.*

BARRIER TECHNOLOGIES

M10: *Annex 1 points 21 to 25. Modification and Addition. The section Isolators is changed for Barrier Technologies including closed RABS in operation. The section gives details on definition, recommendations about the design, zones classification, qualification, decontamination or sterilisation, maintenance of integrity, environmental monitoring and materials transfer.*
For environmental monitoring :"An environmental monitoring program for particles and microorganisms based on a documented risk analysis and data obtained during qualification: due to the high level of sterility assurance in Isolators/closed RABS the microbiological monitoring program and the aseptic simulation process program could be reduced based on sufficient and satisfactory historical data, but the continuous particle monitoring is still required in the critical zone."

BLOW/FILL/SEAL TECHNOLOGY AND CLOSED VIAL TECHNOLOGY

M11: *Annex 1 point 26. Modification and addition. The 2 available BFS technologies are differentiated with a Grde A air shower for the alternative process and with consideration as a closed system for the rotative process with validation of the maintenance of the Grade A air supply.*
M12: *Annex 1 point 26 bis. Addition. Closed vials technology is added.*
M13: *Annex 1 point 27. Addition. For BFS recommandations for environmental monitoring at the filling point and around, strategy for aseptic process simulation.*

⇢

PRÉPARATION ASEPTIQUE EN SYSTÈME CLOS

M14: Annexe/LD 1 point 32 et 33. Modification et addition. La manipulation des ingrédients stériles, la préparation des solutions, la manipulation et le remplissage des produits fabriqués aseptiquement doit se faire à un poste de travail de classe A dans un local de classe B. Lorsque ces opérations sont entièrement réalisées en système clos validé (sans phases ouvertes), un environnement de classe C ou D peut convenir.

Addition au glossaire: Définition d'un système ou procédé clos: une étape de procédé (ou un système) qui utilise des équipements de travail dans lesquels le produit ou les surfaces en contact avec le produit ne sont pas exposés à l'environnement de travail. Les équipements utilisés ne sont jamais ouverts dans l'environnement de travail après lavage final et stérilisation.

ASEPTIC PREPARATION USING CLOSED SYSTEM

M14: *Annex 1 point 32 and 33 Modification and addition. Handling of sterile starting materials, preparation of solutions, handling and filling of aseptically prepared products should be done in a grade A environment with a grade B background. For these operations using only validated closed systems, a grade C or D background is acceptable.*

Addition in the glossary: Definition of a closed system: process step (or system) using manufacturing equipment within the product or product contact surfaces are never exposed to the manufacturing environments. The equipment used is never open in the surrounding environment after final washing and sterilisation.

PERSONNEL

M15: Annexe/LD 1 point 36. Addition. ...fabrications aseptiques avec interventions humaines directes en l'absence de systèmes barrières. Suppression. dans la mesure du possible.

M16: Annexe/LD 1 point 37. Addition. Formation nécessaire selon les activités détaillées, habilitation du personnel pour entrer en ZAC et à l'habillage avec vérification périodique, vérification régulière des pratiques par l'AQ, formation pour réduire au minimum les interventions humaines directes en classe A.

PERSONNEL

M15: *Annex 1 point 36. Addition. ...fabrications aseptic processing with direct human interventions without any barrier technologies. Cancellation as far as possible.*

M16: *Annex 1 point 37. Addition. Training required for different and detailed activities, staff qualification for entering in clean zones and for aseptic clothing with periodic verification, periodic verification by QA of personnel behavior required, training required to minimize direct human interventions in Grade A.*

LOCAUX

M17: Annexe/LD 1 point 46. Addition. L'usage de plus en plus fréquent du peroxyde d'hydrogène sur les joints des parois et sur les cloisons pouvant dégrader l'étanchéité des locaux, une surveillance périodique est recommandée.

M18: Annexe/LD 1 point 46 et 47. Addition. Tout angle aigu est ni souhaitable en zone C et D, ni acceptable en zones A/B.

M19: Annexe/LD 1 point 48 et 49. Addition. Pour éviter les contaminations particulaires et microbiologiques des précisions sont données sur les faux plafonds, les zones techniques au-dessus des ZAC, les alimentations électriques ainsi que les autres canalisations et tuyauteries alimentant les ZAC.

M20: Annexe/LD 1 point 51. Addition. Les différentes parties des vestiaires et les différentes séquences de déshabillage et d'habillage sont décrites de façon précise afin d'éviter l'introduction de contaminants dans les ZAC.

M21: Annexe/LD 1 point 53. Addition. Les différentes possibilités concernant l'alimentation en air et les différences de pression sont évoquées en fonction des opérations à effectuer.

M22: Annexe/LD 1 point 54. Addition. La vérification du schéma aéraulique en qualification initiale et périodique est ajoutée ici avec la recommandation de réaliser des enregistrements vidéo des tests effectués.

M23: Annexe/LD 1 point 55. Addition. L'importance des enregistrements des pressions différentielles lors des étapes critiques et leur vérification lors de la libération des lots est souligné.

PREMISES

M17: *Annex 1 point 46. Addition. A periodic monitoring is recommended in case of frequent use of corrosive agents such as hydrogen peroxyde able to damage walls and partitions and degrade premises etancheity.*

M18: *Annex 1 point 46 and 47. Addition. Any acute angle is neither desirable in grade C and D zones nor acceptable in grade A and B zones.*

M19: *Annex 1 point 48 and 49. Addition. To prevent particulate and microbiological contaminations more details are given for false ceilings, technical zones above cleanzones and everything regarding any necessary electric connections, pipes and ducts.*

M20: *Annex 1 point 51. Addition. The different parts of changing-rooms are indicated clearly for gowning as well as for de-gowning in order to avoid introduction of contamination in clean zones.*

M21: *Annex 1 point 53. Addition. The different options regarding air supplies and pressure differentials are indicated depending on the manufacturing operations to perform.*

M22: *Annex 1 point 54. Addition. The air-flow patterns should be verified during initial qualification and this should be video recorded.*

M23: *Annex 1 point 55. Addition. During critical operations recording of pressure differences are particurlarly important and should be verified during batch release. Any OOS should be documented and investigated.*

MATÉRIEL

M24: Addition.Tout matériel entrant en contact direct ou indirect avec le produit pharmaceutique stérile doit être stérilisé au préalable et pas uniquement désinfecté ou décontaminé.

M25: Annexe/LD 1 point 56. Addition. La sortie des produits en zones non classées doit faire l'objet d'une protection ou d'une validation pour éviter la rétro-contamination des zones de classes A,/B ou C.

M26: Annexe/LD 1 point 59. Addition. Pour prévenir tout développement de biofilm, les installations de distribution de l'eau sont détaillées en ce qui concerne les débits, la qualité des tuyauteries, les bras morts, la surveillance, l'enregistrement et la traçabilité des paramètres critiques d'exploitation.

M27: Annexe/LD 1 point 60. Addition. Rappeler la traçabilté de toutes les activités de maintenance.

EQUIPMENT

M24: *Additional point. Any equipment used with direct or indirect pharmaceutical product contact must be sterilized and thus not only disinfected or decontaminated.*

M25: *Annex 1 point 56. Addition. The exit of sterile pharmaceutical products in unclassifiied zones should be protected or validated to avoid any retro-contamination of grade A/B or C zones.*

M26: *Annex 1 point 59. Addition. To prevent any biofilm development, water distribution systems are detailed with indications on flows, pipes qualities, deadlegs, monitoring, recording and traceability of all critical parameters.*

M27: *Annex 1 point 60. Addition. Remind traceability of all maintenance activities*

⇢

DÉSINFECTION

M28: Annexe/LD 1 point 61 et 62. Addition. Le programme de désinfection des ZAC par alternance de désinfectants validés incluant un sporicide ainsi que la surveillance microbiologique de son efficacité sont détaillés. L'accent est mis sur les précautions à prendre pour les désinfectants et détergents utilisés dans les zones critiques A/B.

M29: Annexe/LD 1 point 63. Addition. Lors de la fumigation des ZAC et des RABS/isolateurs il est nécessaire de valider que le système de traitement d'air permet d'éliminer les agents utilisés.

PRODUCTION

M30: Annexe/LD 1 point 64 et 65. Addition. Les précautions à prendre aux différents stades de la production doivent également permettre de diminuer les endotoxines. Des zones de fabrication doivent être dédiées aux médicaments utilisant des micro-organismes vivants mais si le confinement et la décontamination des micro-organismes vivants ont été validés l'utilisation de zones de fabrication multi-produits peut être justifiée en accord avec l'Annexe 2.

M31: Annexe/LD 1 point 66 à 70. Addition. La simulation de procédé aseptique doit être effectuée pour toute étape aseptique du procédé et pas uniquement pour le remplissage final avec toujours le même objectif de zéro contamination. Elle doit prendre en compte toutes les interventions inhérentes au procédé ou bien correctives ainsi que les cas les plus défavorables. Les interventions autorisées en routine doivent être documentées et simulées à la même fréquence. La fréquence de validation d'un an pour les opérateurs est précisée. L'interprétation des résultats basée sur le résultat de l'investigation lors de non conformité est précisée.

M32: Annexe/LD 1 point 72. Addition. Les systèmes de prélèvements des installations de traitement et de distribution de l'eau doivent être conçus et utilisés de façon à ne pas être une source de rétro-contamination du système. Si applicable des systèmes de contrôle en ligne peuvent être installés afin de réduire les interventions sur le système.

M33: Annexe/LD 1 point 73. Addition. Les interventions humaines directes dans la zone critique sont proscrites et lorsqu'elles ne peuvent pas être évitées les dispositions à prendre pour en minimiser les risques sont indiquées.

M34: Annexe/LD 1 point 77. Addition. Les flux des accessoires, récipients et matériels propres ne doivent pas croiser les flux de matériels sales.

COMPOSANTS STÉRILES PRÊTS À L'EMPLOI

M35: Annexe/LD 1 point 78. Les accessoires, les récipients et le matériel stériles prêts à l'emploi à durée de vie longue doivent disposer d'un moyen permettant de vérifier le maintien de leur stérilité lors de la mise en oeuvre, comme par exemple le maintien de l'intégrité d'un emballage sous vide.

M36: Annexe/LD 1 point 79. Le stockage des produits avant leur stérilisation ou filtration stérilisante finale doit être le plus court possible, réalisé de façon à protéger le produit de son environnement (ex: surpression, balayage d'azote)et sa durée doit être validée.

M37: Annexe/LD 1 point 80. La biocharge avant filtration stérilisante ne doit pas être supérieure à 10 UFC pour 100ml et donc réalisée sur au moins 100ml et avant stérilisation terminale de 10 UFC par unité pharmaceutique.

M38: Annexe/LD 1 point 81. Dans le cas d'un emballage multiple contenant des matières ou des articles stérilisés et destinés à être enlevés en plusieurs étapes lors du transfert en zone d'atmosphère contrôlée, il convient de prendre en considération le besoin de créer un vide partiel dans le premier emballage.

DISINFECTION

M28: *Annex 1 point 61 and 62. Addition. The disinfection program of clean areas with validated agents including a sporicide is detailed and the monitoring of its efficacy is required. Particular cautions should be taken for agents used grade A/B zones.*

M29: *Annex 1 point 63. Addition. Fumigation of clean areas and isolators/RABS should include the validation ability of the air supply to eliminate the agents used.*

PRODUCTION

M30: *Annex 1 point 64 and 65. Addition. Precautions to minimize contamination and endotoxin should be taken...Dedicated manufacturing zones for products using live micro-organisms. However if containment and decontamination are validated multi products zones may be justified according to Annex 2.*

M31: *Annex 1 point 66 to 70. Addition. Any aseptic process step should be simulated with a culture medium with the same target of zero contaminated unit. All process related and corrective interventions should be simulated at the same frequency than in the routine process including worst case situations. Operators should participate at least in one simulation per year. In case of contaminated unit(s) the interpretation and CAPA should be based on the investigation results.*

M32: *Annex 1 point 72. Addition. Sampling systems should not be a source of retro-contamination of the water system and automatic on-line control systems are encouraged to reduce direct interventions.*

M33: *Annex 1 point 73. Addition. Direct human interventions in the critical zones should be avoided or the operators movements should be minimized by dedicating them to specific zones.*

M34: *Annex 1 point 77. Addition. Flows of clean components, materials and equipment should never crossed those of dirty ones.*

READY-TO-USE STERILE COMPONENTS

M35: *Annex 1 point 78. Sterile components, containers and equipment with a shelf life not as short as possible should have a mean to verify at the point of use the integrity of each packaging and thus the sterility, such as a packaging under vacuum.*

M36: *Annex 1 point 79. The storage of products before sterilization or sterile filtration must be minimized and the product protected from environment (overpressure, sterile nitrogen). This time duration must be validated.*

M37: *Annex 1 point 80. The bioburden before sterile filtration should be NMT 10 CFU/100 ml performed with at least 100 ml, and for terminal sterilisation NMT 10 CFU per pharmaceutical unit.*

M38: *Annex 1 point 81. For multiple packaging layers unwrapped during different transfer steps, consideration should be taken that the first layer should be wrapped under vacuum.*

⇢

STERILISATION

M39: Annexe/LD 1 point 83. Addition. Référence à l'arbre de décision PhEur pour adopter une méthode de stérilisation dont la validation doit être contrôlée au moins annuellement.

M40: Annexe/LD 1 point 84. Addition. La validité du procédé de stérilisation doit être contrôlée à intervalles déterminés, au moins annuellement, et après chaque modification importante apportée au matériel et produit à stériliser ou à l'équipement. De plus, une revue périodique de l'équipement de stérilisation sera effectuée à intervalles déterminés, a minima chaque 3 ans. Les résultats, consignés dans le dossier de validation, permettront de s'assurer de la non-déviation des paramètres critiques utilisés en stérilisation.

M41: Annexe/LD 1 point 86. L'utilisation de charges partielles est autorisée si leurs qualifications de performances démontrent une reproductibilité des essais non significativement différente de celle de la charge complète.

M42: Annexe/LD 1 point 87. L'utilisation d'indicateurs biologiques est un moyen de contrôle supplémentaire qui ne se substitue pas au contrôle des paramètres physiques de stérilisation.

Stérilisation par la chaleur

M43: Annexe/LD 1 point 90. La pression est ajoutée aux paramètres temps et température à enregistrer. Les sondes de température utilisées pour l'enregistrement doivent être indépendantes de celles servant au pilotage et à la surveillance du cycle de stérilisation. Le nombre de capteurs doit être défini selon la criticité des produits au process afin que les points de vérification permettent une extrapolation à la totalité de la charge.

M44: Annexe/LD 1 point 92. Remplacer "mesurer le temps de stérilisation" par "mesurer le temps de maintien en palier assurant la stérilisation."

Chaleur humide

M45: Annexe/LD 1 point 94. Pour la chaleur humide, la régulation en pression sans surveillance de la température n'est pas autorisée et la régulation en température sans surveillance de la pression n'est pas recommandée. D'autres configurations peuvent être acceptées seulement si les données et valeurs utilisées pour l'approbation d'un cycle sont nécessairement fournies par des capteurs physiquement différents de ceux utilisés par le système de régulation et pilotage.

M46: Annexe/LD 1 point 96. Le titre et le taux de gaz non condensables doivent être déterminés selon le type de produits exposés à la vapeur. Elle doit être produite par un équipement évitant la contamination croisée entre le fluide énergétique et l'eau à vaporiser, et muni d'un dispositif limitant l'entraînement de gouttelettes durant la vaporisation pour garantir un titre élevé et un bon transfert de chaleur.
L'analyse des paramètres de qualité de la vapeur et de son condensat au point d'utilisation doit être en conformité avec les spécifications attendues. Le dispositif utilisé pour recueillir la vapeur et son condensat doit prélever l'échantillon lors d'un flux continu sur des points de prélèvements purgés et sécurisés. Pour les analyses il ne doit pas avoir d'impact négatif sur la qualité des paramètres. Le contrôle périodique des paramètres qualifiants doit permettre un suivi de tendance et une maitrise de la distribution jusqu'aux points d'utilisation.

Chaleur sèche

M47: Annexe/LD 1 point 97. Des précisions sont données sur la qualité de l'air permettant le refroidissement, le niveau de réduction des endotoxines requis ainsi que sur la zone de refroidissement d'un tunnel de dépyrogénation.

Stérilisation par irradiation

M48: Annexe/LD 1 point 98. L'emballage doit être validé et permettre de vérifier son intégrité lors de l'utilisation.

M49: Annexe/LD 1 point 99. Est ajouté Une qualification de performances (QP) doit être réalisée afin de d'établir la corrélation entre les limites de dose de traitement et celles de la dose de contrôle.

STERILISATION

M39: *Annex 1 point 83. Addition. The choice of sterilisation method should refer to the Eur Ph decision tree and the validation performed at least annually.*

M40: *Annexe 1 point 84. The validity of the process should be verified at scheduled intervals, at least annually, and whenever significant modifications have been made to the equipment. Moreover a periodical review of sterilization equipment should be performed at least every 3 years. Records should be kept of the results in the validation report in order to verify the absence of adverse trends in critical sterilization parameters.*

M41: *Annex 1 point 86. Partial loads are authorized when performance qualifications have demonstrated similar reproducible results than for full loads.*

M42: *Annexe 1 point 87. Utilization of biological indicators should be considered as a supplementary control method which cannot replace the physical sterilization parameters.*

Sterilisation by heat

M43: *Annexe/LD 1 point 90. The pressure is added to time and temperature parameters which must be recorded. The temperatures probes used for recording should be independent of probes used for controlling and monitoring the sterilization cycle. The number of probes should be defined depending on the criticality of the process products so that checkpoints allow an extrapolation to the entire load.*

M44: *Annex 1 point 92. Replace measurement of the sterilization-time period by measurement of the hold time bearing ensuring sterilization.*

Moist heat

M45: *Annex 1 point 94. Addition. The temperature and pressure should be both used to ensure process efficiency. Other configurations may be accepted only if the data values used for the approval of a cycle are necessarily provided by sensors physically different from those used by the control system and management.*

M46: *Annex 1 point 96. The title and the amount of non-condensable gases should be determined depending on the products exposed to steam. The equipment used to produce the steam should avoid cross contamination between the energetic fluid and the water to vaporize, and should be equipped with a system minimizing the transport of droplets during vaporization in order to ensure a high titer and a good heat transfer.*
At the point of use the data for the vapor and condensate qualities should be in accordance with the expected specifications. The sampling system for vapor and condensate should take a sample during a continuous flow at secured and flushed sampling points. For control tests there should not be any negative impact on the parameters quality. The periodic control of qualifying parameters should allow trend analyses and demonstrate compliance of the distribution to users points.

Dry heat

M47: *Annex 1 point 97. Addition. The HEPA filter integrity is verified in operating conditions with recirculation of hot air. For depyrogenation processes a minimum of 3 log reduction of endotoxin is required. For depyrogenation tunnels the exit zone should be Grade A giving access to a Grade A area.*

Sterilisation by radiation

M48: *Annex 1 point 98. Addition. The packaging material should be validated and the verification of its integrity should be possible at the point of use.*

M49: *Annex 1 point 99. Addition. Est ajouté Une A performance qualification should be done to correlate treatment dose limits to control dose limits.*

⇢

FILTRATION STÉRILISANTE

Modification: "doivent être filtrés" remplace "peuvent être filtrés" pour les produits stérilisables par filtration.

M50: Annexe/LD 1 point 110. ... les solutions ou les liquides doivent lorsque cela est possible, être filtrés sur un filtre..., sinon cela doit être justifié...

Modification: contrôle d'intégrité des filtres avant usage possible avant stérilisation.

M51: Annexe/LD 1 point 113. L'intégrité des filtres stérilisés... en pression. Le contrôle avant usage ne doit cependant pas compromettre la stérilité du filtre ou du système de filtration. Si tel est le cas, ce contrôle peut être réalisé avant l'étape de stérilisation du filtre dont la validation doit démontrer qu'elle ne risque pas d'endommager le filtre. La durée...

DERNIÈRES ÉTAPES DE LA FABRICATION

Addition: contrôle d'intégrité à 100% recommandé, lorsque cela est possible.

M52: Annexe/LD 1 point 117. Pour les autres récipients le test d'intégrité à 100% est recommandé, lorsque cela est possible, sinon le test d'intégrité doit être réalisé sur la base d'un échantillonnage...

Addition: clipsage ajouté au sertissage.

Suppression: aluminium.

M53: Annexe/LD 1 point 118. La possibilité d'utiliser un clipsage des capsules est ajouté au sertissage.

Addition: lorsqu'un contrôle d'intégrité à 100% n'est pas possible.

M54: Annexe/LD 1 point 120. ...Dans ce dernier cas et si un contrôle d'intégrité à 100% n'est pas possible, les récipients doivent être protégés...

Addition: maintien du vide vérifié à 100%.

M55: Annexe/LD 1 point 123. Pour les récipients scellés sous vide, le maintien du vide doit être vérifié à 100% ...

Modification: mirage par opérateurs dans les conditions de la Pharmacopée Européenne.

Correction: "dispositifs" au lieu de "verres correcteurs".

Addition: appareillage contrôlé pour sa capacité de détection d'unités non-conformes pour chaque lot.

M56: Annexe/LD 1 point 124. Lorsque ce contrôle est effectué visuellement, il doit être fait dans les conditions de la Pharmacopée Européenne par des opérateurs qualifiés. Les opérateurs...avec leurs dispositifs correcteurs... Lorsque l'on utilise d'autres méthodes, le procédé doit être validé et le bon fonctionnement de l'appareillage dans sa capacité à détecter des unités non-conformes doit être contrôlé pour chaque lot.

CONTRÔLE DE LA QUALITÉ M57

Correction: "contribuant à l'assurance de stérilité" remplace "garantir la stérilité".

Addition: Méthodes microbiologiques rapides (MMR) validées recommandées.

Addition: MMR exigées pour produit libérés avant le résultat du test de stérilité si applicable.

Annexe/LD 1 point 125. L'utilisation des méthodes microbiologiques rapides validées est recommandée. Pour les produits stériles de durée de vie courte utilisée avant connaissance du résultat du contrôle de stérilité par culture, l'utilisation d'une méthode microbiologique rapide validée est exigée si applicable pour ces produits.

STERILE FILTRATION

Modification: must be filtered instead of can be filtered for products able to be sterilised by filtration

M50: *Annex 1 point 110. ...solutions or liquids must be filtered when possible through a sterile filter..., otherwise this should be justified...*

Modification: filter integrity test before use if possible before sterilisation.

M51: *Annex 1 point 113. The integrity of the sterilised filter...or pressure hold test. This verification before use should not compromise the sterility of the filter or the filtration system. In this case this verification can be performed before sterilisation if the validation has demonstrated that this could not damage the filter. The time taken...*

FINISHING OF STERILE PRODUCTS

Addition: 100% integrity testing recommended, where applicable.

M52: *Annex 1 point 117. For other containers 100% integrity test is recommended, where applicable, otherwise samples should be checked....*

Addition: capping added to crimping.

Cancellation: aluminium.

M53: *Annex1 point 118. ...not fully integral until the cap has been crimped or capped into place on the stoppered vial. Crimping or capping of the cap should therefore...*

Addition: When 100% integrity test is not feasible.

M54: *Annex 1 point 120. ...Where this latter approach is adopted and when 100% integrity test is not feasible, vials should be protected...*

Addition: maintenance of vacuum 100% tested .

M55: *Annex 1 point 123. Containers sealed under vacuum should be 100% tested for maintenance of...*

Modification: visual inspection done under European Pharmacopoeia conditions.

Correction: "corrective devices" instead of "spectacles"

Addition: ...equipment checked for its ability to detect any non-conforming unit for each batch.

M56: *Annex 1 point 124. ... When inspection is done visually, this should be done under European Pharmacopoeia conditions by qualified operators. Operators doing...with corrective devices...performance of the equipment checked at intervals for its ability to detect any non- conforming unit for each batch.*

QUALITY CONTROL M57

Correction: contributing to sterility assurance instead of by which sterility is assured.

Addition: use of Validated Rapid Microbiological Methods (RMM) encouraged.

Addition: MMR mandatory for products released before the sterility test result.

Annex 1 point 125. The implementation of rapid microbiological methods is encouraged. For sterile products with a short shelf life, used before availability of the sterility test result, the implementation of a validated rapid microbiological method is mandatory if applicable for these products.

En conclusion,

nous devrions, avec des orientations sur la nouvelle Annexe 1 lors de la table ronde du meeting annuel de la PHSS (Pharmaceutical Healthcare Science Society) de Londres le 11 septembre organisée sur ce sujet avec la participation de l'inspecteur leader du groupe EMA/PICS Andrew HOPKINS et des principales associations contributives dont A3P. Suite à la publication du draft de l'Annexe 1 prévue avant la fin 2015, le GIC se réunira pour former les groupes de travail chargés de formuler les remarques d'A3P, à la suite éventuellement de la consultation des adhérents. Un point d'étape sera fait lors du prochain Congrès International A3P, le 19 novembre.

Process / B.F.S.

La qualité et la stérilité du produit fini d'un process B.F.S.

Jérémy HEUZE
LABORATOIRES GILBERT
jheuze@groupebatteur.fr

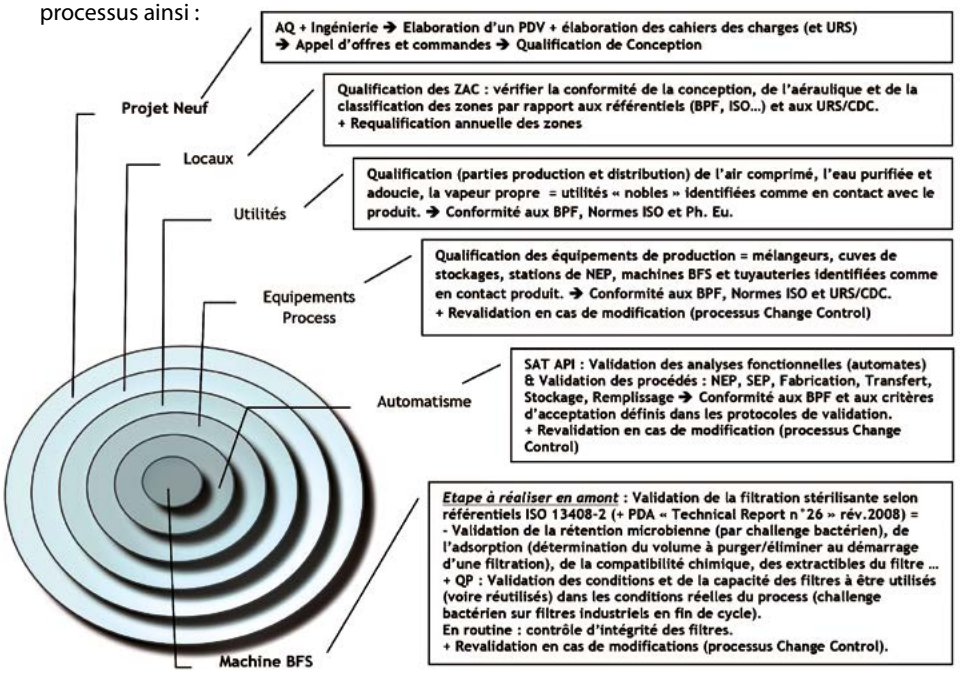
Pour assurer la qualité et la stérilité du produit fini d'un process B.F.S., on ne se limite pas à la seule machine. L'environnement articulé autour, et permettant son fonctionnement est aussi à prendre en considération. Pour élaborer la stratégie d'implantation (ingénierie) et de validation (assurance qualité), il faut identifier, intégrer et maîtriser les points critiques liés au process.
Enjeu : Apporter/constituer les preuves documentées pour satisfaire et répondre aux exigences réglementaires (autorités) et/ou recommandations d'autres guidelines. Mais sont-elles bien ajustées aux spécificités des B.F.S. ? La conception moderne des machines, fait qu'il s'agit d'étapes complètement automatisées, et dépourvues d'intervention humaine critique et/ou de manipulation. Le mode d'administration et les risques associés (ex: injectable ou non…) ne devrait-il pas être pris en compte pour échelonner ces exigences?

1 // Qualifier et valider un process B.F.S.

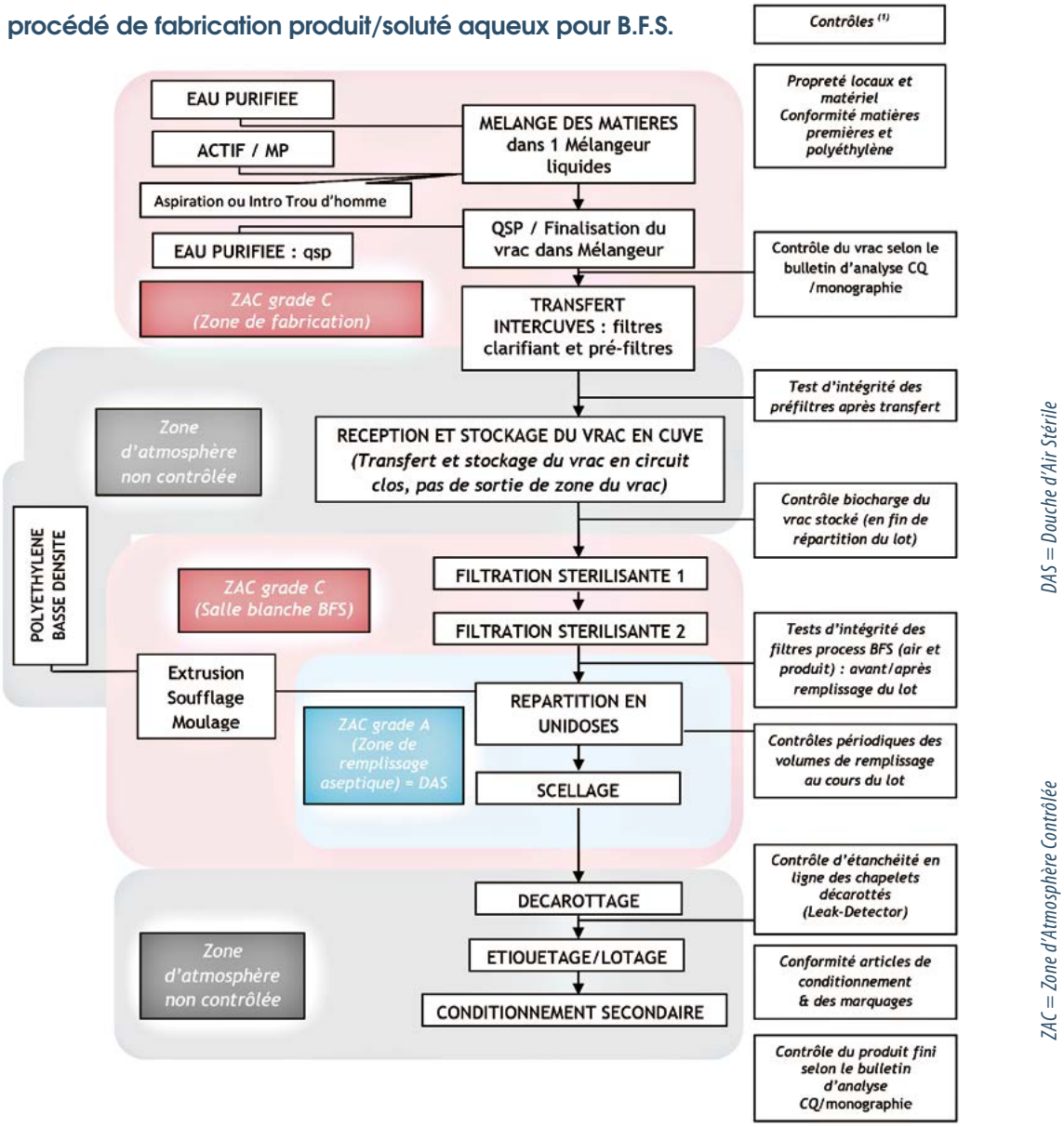
C'est un long processus qui commencera par la commande d'une machine, et du process industriel associé, correspondant aux besoins d'utilisation (URS) et aux attributs qualité du(des) produit(s) à fabriquer.

NB : Les étapes et la démarche « qualification/validation » sont maintenant largement détaillées dans la ligne directrice n°15 des BPF

Si on place la machine B.F.S. au centre d'un projet, on pourrait schématiquement représenter le processus ainsi :



Exemple d'un procédé de fabrication produit/soluté aqueux pour B.F.S.



2 // Les étapes clés de la qualification

NB : Étant donné les spécificités des machines et process B.F.S., tous les points/aspects généraux du processus à maîtriser/valider ne seront pas développés (depuis la réception des matières premières et articles de conditionnement jusqu'à leur fin de cycle d'utilisation) puisque ces étapes sont communes à tout fabricant soumis aux BPF et voulant assurer la qualité, la traçabilité des produits et l'absence de contamination croisée.

Exemples :

- Qualification/Validation des utilités,
- Qualification des autres équipements (hors B.F.S.), dont équipements de process (cuves, mélangeurs, stations de NEP, tuyauteries, HVAC/CTA, appareils de contrôles…),
- FAT/SAT API : Qualification des Automates Programmables Industriels pilotant le process et l'interface des équipements,
- Étalonnage et suivi métrologique des dispositifs de mesure critiques…

Donc focalisons-nous sur notre objectif qualité : Le remplissage aseptique et l'assurance de la stérilité

Et posons ces questions : Qu'est ce qui concourt à obtenir un produit stérile dans ce procédé ? Parallèlement, quelles sont les étapes (ou événements) qui pourraient compromettre la stérilité ?

L'analyse de risque permettra d'identifier les points critiques suivants :

1. Défaillance de fonctionnement machine (dont le processus de préparation aseptique de la machine) et /ou défaillance du circuit aseptique (prise d'air/fuite, défaut de vanne, by-pass non stérile …) !

2. Mauvaise utilisation de la machine par l'opérateur et/ou mauvaise connaissance des procédures de démarrage et préparation aseptique (NEP/SEP, contrôles filtres) et/ou de production (remplissage).

3. Défaillance du cycle de stérilisation en place du circuit aseptique (dont filtres) avant remplissage.

4. Défaillance process/étape de fabrication du produit vrac aboutissant à une biocharge hors spécification.

5. Défaillance des systèmes de filtration stérilisante (produit et/ou air process) – capacité de rétention - compatibilité – perte d'intégrité.

6. Conditions environnementales hors spécification [Impact – Discussion?].

⇢

L'enjeu de l'assurance qualité, et de la conception des systèmes, est d'apporter la preuve de la maîtrise des risques :

Risque	Éléments concourant à réduire/maîtriser le risque (stratégie de qualifications/validations)		
n°1 + (n°3)	**FAT / SAT :** Tests (QI/QO) permettant d'assurer et de prouver la conformité de la machine. Le succès de ces premières étapes permet en principe de vérifier son bon fonctionnement ; dont les systèmes automatisés de surveillance alertant d'une défaillance et/ou événements critiques qui compromettraient la stérilité machine et donc la possibilité du remplissage aseptique (ex : défauts de vanne, de pression, de stérilisation, de position…)	Validations MFT (Media Fill Test) (cf. § développé)	**Mise en place de programmes de maintenance, d'entretien et de métrologie rigoureux afin de conserver l'état qualifié et l'assurance du bon fonctionnement, dans la durée**
n°2	**Formations** (pratiques et théoriques) : Former les équipes à la conduite, l'entretien et la connaissance de la machine. Aux exigences réglementaires liées aux process stériles (LD1 des BPF). En particulier les règles d'hygiène, habillage et accès en salle blanches. **Procédures écrites** : Maintien du niveau de compétence, et enregistrement des étapes/opérations dans la documentation qualité.		
n°3	**Validation SEP** (cf. § développé) + **Surveillance/monitoring du cycle** (en routine)		
n°3 + n°4	**Validation des procédés :** L'objectif est de maîtriser et d'assurer la qualité des étapes en amont du remplissage aseptique BFS et leurs reproductibilités. Répertorier les opérations, les phases et les paramètres critiques associés aux procédés VP : Maîtrise des recettes et étapes de fabrication, de préfiltration, de transfert, du stockage (➔ surveillance et maîtrise de la biocharge) VN : Maîtrise de l'efficacité des nettoyages (NEP) et de la propreté des équipements, permettant d'éviter les contaminations croisées et/ou microbiennes.		
n°5	**Validation de la filtration** (cf. § développé) + **Contrôles d'intégrité systématiques**		
n°6	**Qualification des ZAC** + système HVAC (CTA) + **Contrôles environnementaux** (en routine)		

Validation des SEP (QP)

La stérilité des produits en récipients B.F.S. est obtenue par un procédé de filtration stérilisante. Aussi, le remplissage du produit est dit « répartition aseptique », ce qui signifie que tout l'environnement jusqu'au point de remplissage, doit être aseptisé au préalable, et le rester afin de ne pas « re-contaminer ».

Les conduites - en contact direct avec le produit (et indirect : celles véhiculant l'air stérile du process = paraison et/ou soufflage, cuve tampon et douche d'air stérile) ainsi que les filtres stérilisants eux-mêmes (air et soluté) - font l'objet d'une procédure automatisée de stérilisation en place (au moyen de vapeur propre sous pression suivi d'un séchage à l'air stérile). Tous ces éléments sont identifiés comme critiques = le circuit aseptique de la machine.

NB : Dans un process B.F.S., l'objectif des validations de stérilisation en place est de vérifier l'efficacité de la stérilisation des équipements avant utilisation pour production, et non la stérilisation du produit fini. Je précise ceci pour certains chargés Qualité et/ou Affaires Réglementaires de clients nous demandant parfois de fournir la validation de la « stérilisation », selon des normes applicables à la stérilisation terminale d'un produit (par traitement thermique).

➔ Nous ne stérilisons pas une « charge » de produit, mais un équipement :

- De la tuyauterie vide (dont des filtres en place, dans le cas du B.F.S.) = préparation aseptique de l'équipement B.F.S. avant remplissage ;
- Ou des cuves vides pour les équipements de fabrication en amont = stérilisation dans le but de limiter le risque de contamination microbiologique du vrac.

Mon expérience personnelle de validation, consiste à utiliser des indicateurs biologiques (type EZ-Test®) pour démontrer l'efficacité du procédé de stérilisation.

Un barème de stérilisation est un couple temps-température qui doit être appliqué pour atteindre la stérilité commerciale ou NAS (Niveau d'Assurance de Stérilité)=10^{-6}, c'est-à-dire la probabilité d'une chance sur un million de voir apparaître au moins 1 germe viable après exposition au traitement thermique.

NB : La configuration des process BFS autorise l'application de barème dit de « sur-destruction» lors des stérilisations d'équipements avant production (pas de risque pour le produit).

Validation de la filtration stérilisante

Cette étape du processus de validation revêt une importance toute particulière (au même titre que la validation des SEP). La sélection et la validation des filtres doivent être intégrées dès le départ du projet (dans le PDV), sachant qu'il s'agit de démarches (longues et coûteuse) consistant à étudier/tester les medias filtrant (en partenariat avec le fabriquant) pour déterminer/valider leur aptitude à stériliser le produit par filtration, dans les conditions de process prédéfinies (et intégrant les worst-case).

Ces études reposent sur les recommandations de l'ISO 13408-2 et surtout, du rapport technique n°26 de la PDA.

La sélection/le choix du media (PVDF, Polysulfone, Polyéther-sulfone (PES), Nylon, Cellulose-esters …) en fonction du produit à filtrer, repose dans un premier temps sur l'expertise technologique et le conseil du fournisseur, qui devra disposer d'informations sur le process client. Ce choix devra ensuite être validé par des études réalisées dans les laboratoires d'essais du fournisseur, sur des échantillons (disques) du media (= « modèle réduit ») ou sur des filtres « à taille réelle » soumis à conditions simulant les paramètres et caractéristiques du process client. Les études devront autant que possible intégrer les paramètres et contraintes worst-case du process vis-à-vis du(des) filtre(s) : Pression, débit, températures, pH, taille de lot, temps de contact, process NEP et SEP associés aux cycles d'utilisation...

NB : en parallèle, des études de filtrabilité sont réalisées, en partenariat avec le fournisseur, pour déterminer le volume filtrable avant colmatage et donc dimensionner une séquence de filtration adaptée. Cette séquence inclue (dans la plupart des cas) des étages de pré-filtration en amont de la filtration finale BFS; ceci permettant notamment de réduire/maîtriser la biocharge, et permettre un stockage aseptique, avant répartition.

MFT (Media Fill Test)

Le principe des MFT (test de remplissage aseptique) est de simuler les différentes phases du procédé de remplissage, à l'aide d'un milieu de culture, afin de mettre en

···➔

évidence le risque potentiel de produire des unidoses non stériles.

Dans le contexte de validation d'un procédé BFS, les MFT jouent un rôle essentiel, comme moyen permettant de vérifier et valider le procédé ainsi que l'impact potentiel des méthodes de travail et de l'environnement; en même temps les MFT permettent de confirmer l'efficacité du processus global de qualification/validation déroulé en amont: QI/QO (vérification du fonctionnement des équipements), formations (procédures et méthodes de travail), validations des procédés (fabrication, nettoyage, stérilisation), efficacité de la filtration stérilisante.

Conclusion

En matière de stérile, il ne faut pas perdre de vue qu'on a justement affaire à un risque invisible : la contamination microbienne. Là est la difficulté.

Durant le processus de validation, les paramètres critiques des différentes phases du process auront dû être identifiés, et leur maîtrise documentée.

En routine, la libération des lots repose en partie sur l'examen et la conformité de ces paramètres (et non le simple résultat des tests de stérilité : représentativité de l'échantillonnage ?)

Exemples : durée et températures des cycles de SEP, recettes/procédures de NEP exécutées, historiques et annonces des machines et/ou de la GTC (Gestion Technique Centralisée), test d'intégrité des filtres, biocharge, suivi/monitoring environnemental…

La robustesse du process et la nécessité de revalider, seront évaluées par les outils que sont l'auto-inspection (audit interne), les revues annuelles qualité produit, la mise en place d'indicateurs qualité, le suivi et l'enregistrement des non-conformités dans un processus CAPA, les analyses de risque associées au processus Change Control afin de maîtriser les changements et leurs impacts sur le process ; la revue des dossiers de production et la libération des lots, les revalidations périodiques par MFT…

Process / B.F.S.

Création d'un Groupement d'Intérêt Commun A3P B.F.S. ?

Jérémy HEUZE

Les contraintes réglementaires et exigences associées aux médicaments stériles (LD1/BPF) sont-elles bien adaptées au remplissage aseptique B.F.S. (en non injectable) ?

Par exemple, en B.F.S., difficile de faire le lien entre les exigences « préparation aseptique » énoncées dans la LD1 des BPF (points 31 à 35), et l'étape nommée « préparation aseptique » d'une machine B.F.S. moderne : en effet, avant chaque production un programme NEP+SEP du circuit aseptique est effectué (associé aux procédures de contrôle d'intégrité des filtres) afin d'obtenir « l'état stérile de la machine ».

Contrairement à d'autres technologies de procédé aseptique, la conception moderne et automatisée des machines B.F.S., fait qu'il s'agit d'étapes complètement automatisées et dépourvues d'intervention humaine ou manipulation critique.

« *En raison de la spécificité de cette technologie, il convient notamment de prêter une attention particulière aux points suivants : interventions dans la zone critique de la machine, et notamment toute opération d'assemblage aseptique préalable au remplissage* » (cf. point 27 – LD1/BPF): Le circuit aseptique (clos et hermétique) ne présente pas de pontage, raccordement, ou point d'assemblage ouvert sur l'environnement extérieur (pouvant présenter un risque de contamination). Une fois stérilisé, ce circuit est toujours en surpression.

Une révision LD1 devrait peut-être tenir compte des évolutions & améliorations des technologies B.F.S. (conception) :

Par exemple, les machines modernes équipées d'une DAS, possèdent maintenant une trappe (tiroir) automatique, autorisant le nettoyage et stérilisation en place de cette enceinte de remplissage reliée aux mandrins ; contrairement à d'anciennes machines qui présentaient un compartiment devant être nettoyé, désinfecté et assemblé manuellement et aseptiquement

- La surveillance des systèmes et la conception des programmes automates : les machines modernes sont truffées de capteurs, dispositifs de surveillance et monitoring, capables d'alerter en cas de défaillance (alarmes lumineuses + messages d'erreur), voire selon la criticité du paramètre ou événement, d'interrompre automatiquement l'état stérile de la machine et la production.
- Concernant la "zone critique de remplissage" : la contrainte réglementaire, en matière de norme environnementale et l'exigence de contrôles/surveillances associée aux zones classées sont-elles bien adaptées au remplissage aseptique BFS ? Compte tenu du niveau de risque: absence d'intervention humaine en préparation aseptique et impact réel de l'environnement sur le remplissage, on peut s'interroger !

Encore une fois, les BPF devraient peut être faire cas, de la conception et technologie des machines :

Certes, pour les machines « alternatives » (équipées de DAS (classe A)) on devrait se plier aux exigences environnementales, mais pour les machines dites "rotatives", du fait de leur conception présentant un circuit et un remplissage totalement isolés de l'extérieur, avec des aiguilles (mandrins) incluses dans la tête d'extrusion, descendant dans la paraison au cours d'un moulage en continu (grâce à une chaîne de moules dite rotative). Cette technologie présente l'avantage d'un remplissage en système complètement clos et hermétique sous pression d'air stérile, et donc sans aucun contact avec l'air ambiant environnant… J'aimerais pouvoir démontrer/challenger leur fonctionnement dans un environnement non-classé (y compris le personnel) pour évaluer l'impact: lors de MFT par exemple.

En matière de contamination d'un MFT (ou lots de production), notre expérience personnelle montre que le phénomène est très rare : la plupart du temps assignable à un dysfonctionnement machine (usure, déficit de maintenance des systèmes, by-pass/fuites non stérile), ou un problème de biocharge hors norme sur le process en amont, impactant la capacité de filtration stérilisante, mais pas à l'environnement. A contrario, nous avons déjà obtenu des résultats de contrôle environnementaux hors normes lors de MFT, sans observer pour autant une contamination des doses produites.

L'environnement doit-il être un révélateur de problème/défaillance (si les germes sont plus nombreux dans l'environnement), ou au contraire doit-il rester aussi propre que possible, pour diminuer au maximum le risque de contamination, mais avec l'effet pervers de « masquer » éventuellement la défaillance machine ?

À l'instar du GIC A3P œuvrant pour des propositions de révision de la LD 1 des BPF (cf. parution juin 2015 «La Vague»), nous invitons les acteurs du B.F.S. à se rassembler pour faire connaître les spécificités de leurs technologies B.F.S., les différences de conceptions et les progrès existant dans ce domaine. Travailler et proposer une démarche d'analyse de risque permettant de s'opposer, ou rendre plus pertinentes les contraintes réglementaires, en fonction de la technologie employée, et/ou du type de médicament (ex : produits non-injectables) … Un GIC A3P B.F.S., réfléchissez-y !

POUR VOTRE RECHERCHE NOUS INVESTISSONS

NOUVEAU LABORATOIRE

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) conçu et construit pour les besoins de l'industrie bio/pharmaceutique, a pour objectif de réduire le délai de traitement des échantillons grâce à une efficacité opérationnelle accrue mais aussi de soutenir ses clients dans la production et le développement des produits biologiques. Avec un réseau international de 18 laboratoires de contrôle qualité, de bioanalyse, de sécurité virale et de caractérisation cellulaire situées dans 12 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

Process / B.F.S.

Fully automated Particle Inspection in Blow Fill Seal Containers – A new approach

Heino PRINZ
KOCHER PLASTIK MASCHINENBAU
heino.prinz@kocher-plastik.de

Lately the discussion about particle contamination in injectables became a hot topic within the pharmaceutical industry. It is not new for this industry, and there is a requirement that all pharmaceutical formulations which are administered via an injection are to be 100% inspected for foreign particulate matter. This is driven by the fact that most of these injectables are packed in glass as a primary packaging material, and this material or the connected handling and filling process is prone for creating a certain particle load within the final product. Based on this requirement all pharmaceutical companies have established an inspection process for their respective products. Today more and more products are packed in Blow Fill Seal (BFS) containers and therefore, regardless of the underlying process these also need be inspected. In this article we want to show a new approach doing automated visual inspection in BFS containers directly linked to a risk consideration of the filling process.

Pharmaceutical companies are usually inspecting their products either completely under manual visual inspection (MVI) or semi-automatic (SAVI), which is a MVI aided by an automatic handling machine or fully automatic by the use of an automated visual inspection (AVI) machine. No matter what process has been chosen to ensure the final product quality regarding particle free production tremendous costs are generated, and much worse none of these processes are good enough to guarantee particle free products. The only thing we can state here is that the AVI process is much more consistent compared to MVI but the human inspection is much more sensitive when it comes to differentiation of visible particles from bubbles and related visual effects which a machine quite often rejects mistakenly for particles.

Before we go into details of AVI in BFS containers we should have a look into the risks particles bear for patients and we look into the specific risks the associated filling process.

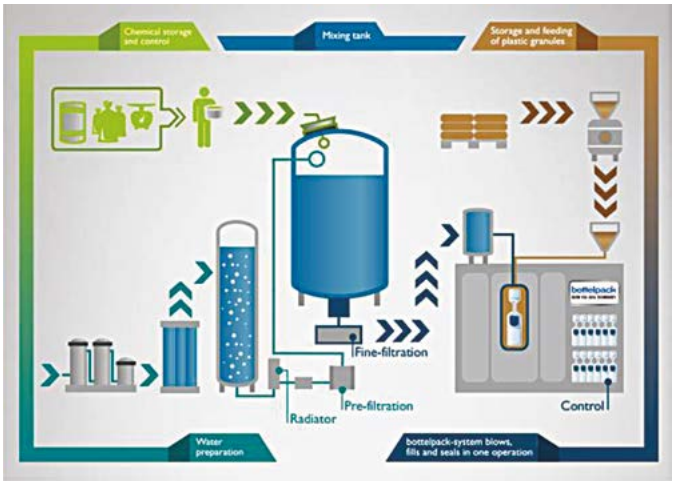
The first risk identified when it comes to particle contamination is the product stability. This is due to the fact that metals, for instance may act as catalysts and therefore, alter the active ingredients or excipients forming malicious side products. Particles also can act as a seed causing protein aggregation. Both effects are directly causing patient risks. But the patient risk is not limited to chemical impacts there is much more involved. In the human body particles can cause thrombosis and related effects. Particles can lead to anaphylactic shocks and particles can carry bacteria which may lead to general inflammation or infections (Phlebitis). But we should be careful pushing all injectables into the corner of being a potential time bomb when it comes to risk considerations. Many injectable drugs are administered intramuscularly and subcutaneously and having generally minimal impact on patient health. Complications from subcutaneous and intramuscular medications generally arise from the irritating properties of the drug product and are often drug-specific. Therefore, the risk is on the side of intravenous, intraocular and intrathecal administration. One of the best overview articles related to medical risk of particles in injectable drug products is given in. Therefore, from the authors perspective we should put more inspection effort into these products than generally inspect all injectable products.

Before proceeding to the process risk consideration we should take a detour to the legislative framework where we should look at the US Pharmacopoeia (USP) especially the chapter 790 . Here we see a clear statement that not only 100% inspection is required. The quality control should be established on the base of a quality life cycle approach where the complete production process including raw materials and process steps should be under control which is far beyond simple 100% control of drug product. And additionally it is required to do an Accepted Quality Level testing of the finished product to proof the effectiveness of the chosen quality tests. The USP 790 is also accompanied by the

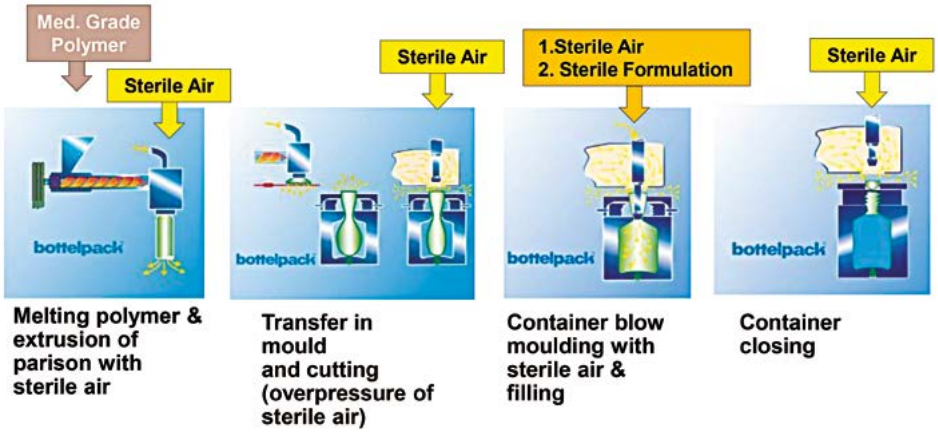
⇢

supporting chapter 1790. This chapter provides guidance on the inspection of injections for visible particles. Unfortunately this deals mostly with MVI and only little about SAVI. The methods discussed in this chapter are also applicable to the detection of other visible defects. These include, but are not limited to, container integrity defects such as cracks, misplaced stoppers, or incomplete seals, any of which may compromise the sterility of the product. Additional container defects, as well as other product characteristics such as fill level, are also detected during visual inspection, and nonconforming units should be rejected using the methods described in this chapter.

Coming to the procedural risks we need to look at the process to find the associated particle risk.



In the picture above we can clearly see that from the product side all particle risks introduced by external incoming material are mitigated through the last fine filtration process which should make the product practically particle free. So the residual risk which should be considered arises from the filling process itself. Looking to this automated process as shown particularly in the graph below. We find a few process steps which may create particles, but on a very low level.



The table below summarizes the associated risk factors more on qualitative way.

Shuttle Machines			Rotary Machines		
	Risk			Risk	
Extrusion and Cutting of Parison above the container	Plastic material, burned plastic, particles within the granules	low	Extrusion	Plastic material, burned plastic, particles within the granules	very low/low
Moulding process and Movement of shuttle with open container under sterile air overlay	Metal,	very low	Moulding process of closed parison	No particles	n/a
Filling	Metal, gasket, silicon material from tubing and mandrels	low	Filling	Metal, gasket, silicon material from tubing and mandrels	low
Closing of head mould	Leaks but no particles	n/a	Closing of head mould	Leaks but no particles	n/a

Combining all this information we have to come to the conclusion that even the particulate contamination risk is low a 100% inspection is advisable. But, whenever it came to the question how is a BFS product to be inspected for particles and other defect the answer was, manually, due to the fact that on the specific geometry of BFS containers the classical approach for AVI as used in the glass filling process didn't work. The containers there are usually prepared in blocks of 4, 5 or more directly bonded containers as shown below.

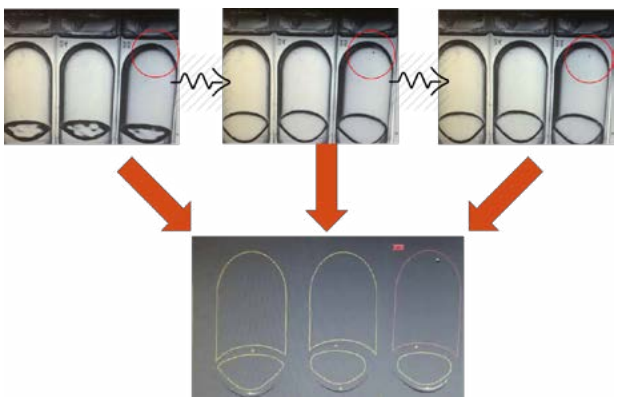
Also the transparency of those blocks are different when comparing to glass containers. In these cards the classical particle inspection approach by high speed rotation and abrupt stoppage is impossible, and therefore a new inspection way needed to be discovered. And, if a new technique needs to be established also the shortcomings of the classical inspection process in relation to sensitive products like proteins or highly foaming liquids should be addressed which usually are disliked by AVI.

The visual detection principal of free moving particles is based on the fact that particles will move when the liquid is rotated. Then the human eye is able to spot it. In automated detection the principal is the same the rotation of the container with liquid makes the particles move and then a series of pictures from the same view angle creates a scenario where the particles in each image are in different locations. Literally subtraction of the pictures highlights exactly these positions. Subsequent high level image analysis tools identifying these signatures as particles are applied.

But, **rotation does not work in BFS blocks.** We need a new method to stimulate and to detect moving particles to test multi-block designs. It need to address the following aspects.

- It should work also for non cylindrical container shapes.
- The containers need to be motionless during the picture series.
- It should be able to detect floating particles (less density as water) and heavier particles (metal, high density polymers).

The solution is **Vibration – a new way to move particles** Pictures are taken from above and below container. The containers are hold horizontally to maximize the "movement" area and we can characterize particle types by their movement and position (floating and bottom particles), and additionally we may be able to identify the material based on it's own movement "fingerprint".

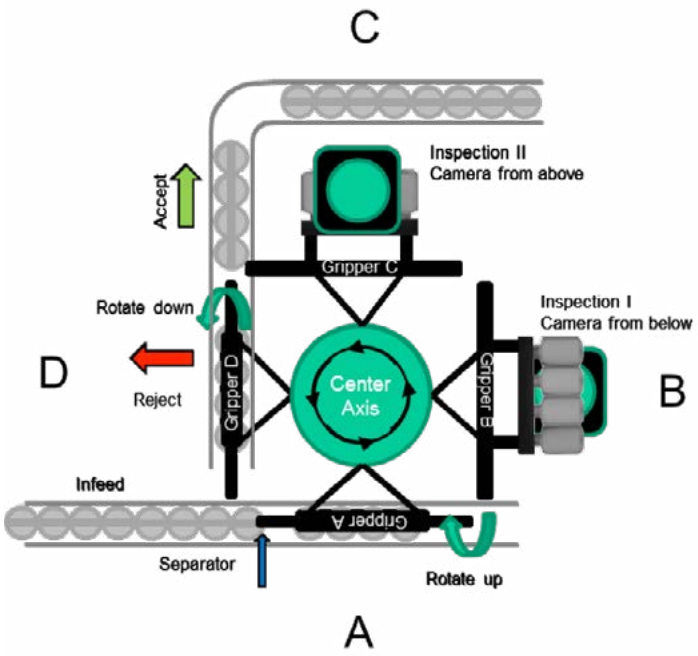


→

The detection principle for automated vision inspection for particle is based on particle dislocation and not movement. The advantages are as follows.

- Only 3 images required
- Particle is in standstill during imaging (no blurring)
- Container card is immobile (no artefacts in image subtraction)
- Focal plane on particle not in the centre (bottom wall and liquid surface)
- The new Inspection process comprises two inspection stations which are optimized for the detection of the different materials.

The picture above shows the schematic of this AVI process.



1. From the in feed belt the cards are moved into **position A**. In this position gripper A safely grabs the vial card and rotates it by 90 degrees into a horizontal position
2. The center axis rotates and moves the card into **position B** with the first inspection
3. The next stroke brings the card under the second inspection **position C**
4. In the last cycle **position D** the card is rotated down and positioned on to the out feed belt. Where the card will be rejected or accepted

The machine design and a closeup of the inspection positions are shown in the following pictures.

The throughput (i.e. production speed) of the system scales almost linearly with the number of parallel cameras. The timing requirement can be calculated as.

System Size Calculation:

- Required 4,000 vial cards/hour = ~67 vial blocks/min.
- Single station inspects ~18 blocks/min
- Four stations will process 72 blocks/min (67 required)

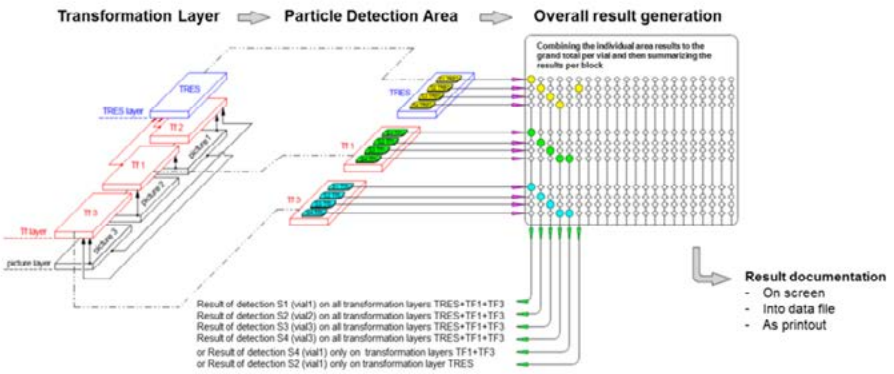
The system throughput requires four cameras at each inspection station to reach a throughput of 16000 vials per minute.

The evaluation process in this machine is divided into two parts.
Firstly

A) Free moving particulates

1. Step : Three or more images taken in standstill mode (between vibration pulses)
2. Step : Combining images by transfer filters (mathematical operations, filtering)
3. Step : Combining transfer images to result layer (mathematical operations)
4. Step : Placing inspection areas above container positions
5. Step : Analyse inspection area for particle pattern
6. Step : Combine individual results to a block result and signal to reject control

The graphical representation below illustrates the steps of moving particle detection

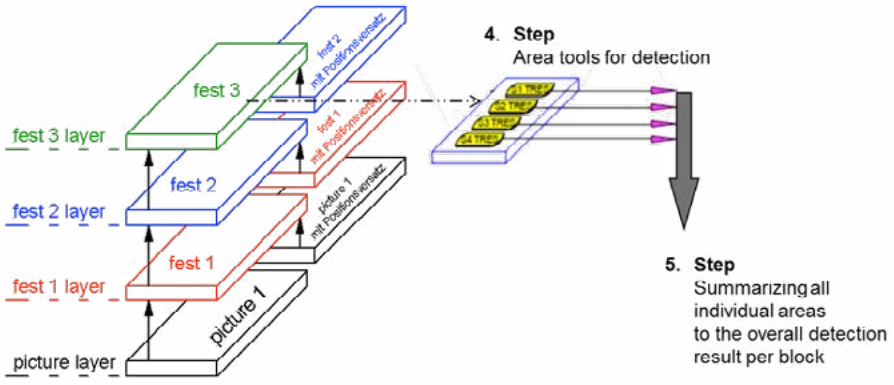


And secondly

B) Static particulates detection

1. Step : Result of one original image combined with positional filter
2. Step : Result of step1 combined with filters (mathematical operations)
3. Step : Result of step2 combined with filters (mathematical operations)
4. Step : Placing inspection areas above container positions
5. Step : Analyse inspection area for particle pattern
6. Step : Combine individual results to a block result and signal to reject control

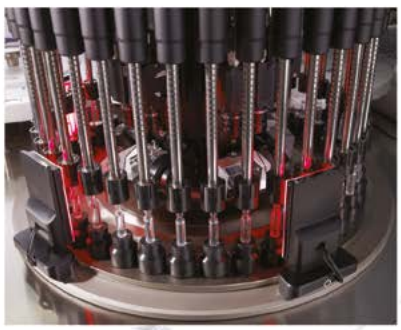
Again the graphics below shows this process in some details.



STERIGENE
Ingénierie des procédés propres et stériles
avec
Optrel

OBJECTIF ZÉRO DÉFAUT : MIRAGE AUTOMATIQUE JUSQU'À 36000 U/H

✔ Ampoules, flacons, carpules, seringues
✔ Remirage automatique possible
✔ Test d'étanchéité
✔ Encombrement au sol réduit
✔ Caméras linéaires haute définition et haute vitesse : vision à 360°



Exacta Plus
Mireuse automatique

Contactez-nous pour en savoir plus !

2 rue André Citroën 95130 Franconville - Tél. +33 (0)1 34 44 23 23 - Fax +33 (0)1 34 44 23 24 - www.sterigene.com

As a result when comparing the newly created AVI process against human inspection we find that in in BFS containers the human inspection capabilities are certainly not satisfactory not even compared to human inspection in glass container.

- Related to poorer clarity of the container walls or the cloudiness of the material and to the inner roughness of the wall material (causing bubbles).
- No consistent results related to concentration and to day to day form variation.
- Strongly person related results (qualification, training and experience)
- Detection threshold around 500µm Particle size.

In turn for BFS containers machine vision inspection is superior to human inspection in terms detection quality and false reject rates. It gives better and more consistent results and very low false reject rates can be obtained. The detection threshold is given at 150-200µm for heavier particlesand around 500µm for clear plastic material or higher false reject rates when lowering the threshold and last but not least the new AVI process for BFS container is much more economical compared to human inspection when 100% inspection is required.

Bibliographie :

(1) - "Industry Perspective on the Medical Risk of Visible Particles in Injectable Drug Products" PDA J Pharm Sci Technol January/February 2015 69:123-139
(2) - USP 790 VISIBLE PARTICULATES IN INJECTIONS
(3) - USP 1790 VISIBLE INSPECTION OF INJECTIONS

confarma

ANALYTICAL SERVICES
Provider for the pharmaceutical, chemical, cosmetic, biotechnological and medical devices industries

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

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

PHYSICO/CHEMICAL ANALYSIS
• Analytical Services for Small Molecule Drugs
• Analysis of Biopharmaceuticals
• Solid-State Development : Polymorphism, Salts & Crystallization
• Extractables & Leachables
• Particles
• Trouble shooting
• Heavy metals (ICP-MS)
• Pesticides
• Cleaning validation

TOXICOLOGY & CELL BIOLOGY
• Biocompatibility studies under ISO 10993 & USP<87> and <88>
• Pyrogen testing (endotoxins & in-vitro pyrogen quantification)
• Cell based assays
• Potency, Characterization & Cell culture testing
• Cytotoxicity
• Genotoxicity

Confarma a Solvias group business unit
STABILITY STUDIES ACCORDING TO ICH GUIDELINES GMP, cGMP (FDA approved), GLP, ISO 17025, ISO 9001

CONFARMA FRANCE SAS - Z.I. rue du Canal d'Alsace - F-68490 Hombourg
Tel.: +33 (0) 389 83 37 20 - Fax: +33 (0) 389 83 37 29 - E-Mail: info@confarma.fr - Internet : www.confarma.eu

Technologie / Process

Principes du lavage automatique et erreurs courantes

Olivier VAN HOUTTE
STERIS
olivier_vanhoutte@steris.com

Paul LOPOLITO
STERIS
paul_lopolito@steris.com

Marcel DION
STERIS
marcel_dion@steris.com

Les systèmes de lavages automatiques sont souvent utilisés pour les applications de nettoyage critique et de séchage dans les établissements de recherche et les sites de production pharmaceutiques et biopharmaceutiques. Ils sont souvent employés pour nettoyer la verrerie de laboratoire et le matériel de fabrication des médicaments administrés sous forme injectable (voie parentérale), orale (liquide) et solide. Une bonne compréhension des principes de base du lavage peut aider à optimiser l'utilisation des systèmes de lavage automatique. En outre, elle permet d'éviter les erreurs les plus courantes qui nuisent à la répétabilité des performances, à la productivité et aux économies de fonctionnement et de maintenance. L'assimilation de ces connaissances joue un rôle important dans l'excellence opérationnelle.

Cet article explique comment certains paramètres cruciaux tels que le temps, la température, la chimie, la couverture et l'action mécanique peuvent affecter les performances des systèmes de lavage automatique. Les meilleures pratiques pour le choix des détergents et des accessoires de chargement seront également passées en revue. Enfin, cet article indiquera comment éviter les erreurs les plus courantes pendant l'utilisation des systèmes de lavage automatique.

Applications

Cet article porte plus particulièrement sur le nettoyage et le séchage de divers éléments de verrerie de laboratoire employés pour la recherche, les cages, supports et autres articles couramment utilisés dans la recherche animale en laboratoire, ainsi que le matériel qui entre en contact avec les composants des médicaments sur les sites de production pharmaceutiques et biopharmaceutiques. Les systèmes de lavage automatique peuvent être utilisés pour nettoyer certaines pièces des lignes de remplissage et d'emballage, les fûts en acier inoxydable, les récipients à fermentation, les plateaux de lyophilisateur, les poinçons et matrices à comprimés, les flacons, les ampoules, ainsi que les pièces du matériel de mise sous blister, de conditionnement et de comptage. Bien que cet article porte sur le lavage automatique, la plupart de son contenu est également applicable au nettoyage manuel de ces éléments.

Fig. 1 & 2 : Exemples types de verrerie de laboratoire souillée

Principes de base du lavage TACCTS

L'industrie du lavage industriel utilise souvent l'acronyme TACT (Température, Action, Chimie et Temps) pour désigner les facteurs permettant d'établir un programme de nettoyage efficace. Néanmoins, on peut le compléter judicieusement en ajoutant les lettres C et S (Couverture et Souillure) pour former l'acronyme TACCTS.

→

Souillure

Les paramètres de nettoyage doivent être réglés pour obtenir une élimination efficace des résidus sur la surface. Dans un premier temps, il est donc essentiel de comprendre la nature des souillures, même si la lettre correspondante est placée en dernier dans l'acronyme TACCTS. Il convient de se poser systématiquement les questions suivantes :

- Quelle est la nature des souillures ?
- Les souillures sont-elles d'origine organique (graisses, huiles, cires, sang, acides organiques, sucres, protéines, etc.) ?
- Les souillures sont-elles d'origine inorganique (minéraux, carbonates, oxydes métalliques, etc.) ?
- Les souillures sont-elles à la fois d'origine organique et inorganique ?

Ces questions sont importantes pour choisir les détergents (de type alcalin ou acide) ou pour décider s'ils doivent être utilisés en série. Quelle est la quantité de souillures en surface? Une fine couche de souillures peut être nettement plus facile à nettoyer qu'une couche épaisse. Dans quel état les souillures en surface se trouvent-elles ? Les souillures peuvent se nettoyer bien plus aisément si elles ont séché à l'air que si elles ont été «cuites» par la chaleur. Une surface rugueuse est généralement plus difficile à nettoyer qu'une surface lisse et non poreuse.

Température

La température est un paramètre critique lors des phases de prélavage, de lavage au détergent et de rinçage. La température de prélavage peut varier en fonction de la nature des souillures. Pour les graisses et les huiles, une température élevée d'environ 82°C (180 °F) est préconisée. En revanche, pour les minéraux, une température modérée d'environ 65 °C (150°F) est recommandée. Pour les protéines et les sucres, un prélavage à température ambiante (ou proche de celle-ci) est efficace. Généralement, la température de lavage au détergent se situe entre 60 et 82°C (140 et 180°F). Le graphique de la Figure 3 indique l'efficacité des différentes températures de nettoyage pour l'élimination de souillures à base de cire/pétrolatum[1].

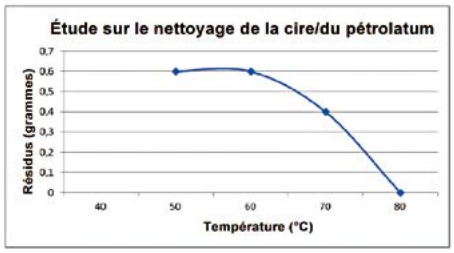


Fig. 3 : Effet de la température de nettoyage

Quand la température atteint le point de fusion de la cire, autour de 60°C (140°F), les souillures sont aisément éliminées de la surface. Des températures inférieures, entre la température ambiante et 60°C (140°F), peuvent être utilisées pour le lavage en fonction du type de souillures et des détergents employés. Le nettoyage à basse température, s'il est possible, est préférable en raison des gains de consommation énergétique et de temps liés au préchauffage de l'eau. Le rinçage à chaud après les phases de lavage peut réduire le temps de séchage. Globalement, l'optimisation des températures à chaque phase du processus peut raccourcir les temps de cycle.

Action mécanique

Une action ou une force appliquée sur la surface au moyen d'un pulvérisateur dynamique (gicleur rotatif, etc.) ou fixe (canule, etc.) facilite le décollement des résidus, principalement à travers un impact mécanique direct et un effet de cascade. Le contrôle de la pression sur la pompe de recirculation qui alimente les pulvérisateurs assure un fonctionnement uniforme. L'inspection régulière des pulvérisateurs et canules est importante pour éviter qu'ils soient colmatés par les débris. Le nettoyage des articles tels que les tubulures et les tuyaux requiert une vitesse de flux d'environ 1,5 m/s pour générer des turbulences le long de la paroi intérieure et pour empêcher le piégeage d'air[2].

Chimie

Pour améliorer leur efficacité, il est possible de combiner différentes propriétés des agents de nettoyage au sein de formules spécifiques. Le pH de la solution est une propriété chimique importante qui peut agir sur la solubilité des souillures dans l'agent de nettoyage. La Figure 4 indique la solubilité de l'aspirine au fur et à mesure que le pH augmente[3]. Il est également important d'évaluer la compatibilité des matériaux pour éviter de détériorer les articles à nettoyer.

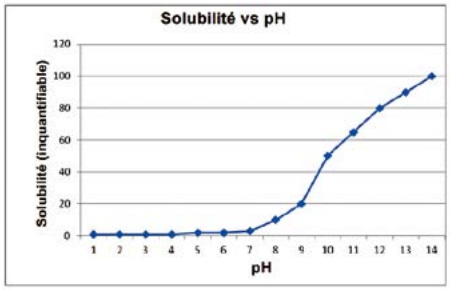


Fig. 4 : Effet du pH sur la solubilité

L'échelle du pH est graduée de 0 (acidité maximale) à 14 (alcalinité maximale). Un pH de 7 indique une neutralité absolue. Accessoirement, un pH de 5,5 à 9,5 est généralement acceptable pour les effluents. Néanmoins, cette valeur doit être confirmée par les autorités locales[4]. Comme indiqué dans la Figure 5, l'échelle du pH est logarithmique. Grâce à l'hydrolyse, les agents de nettoyage alcalins et acides (à pH élevé et bas) peuvent désagréger les souillures en éléments plus réactifs de taille réduite. Ces petits éléments sont alors plus sensibles aux autres mécanismes de nettoyage impliqués, par exemple la solubilité.

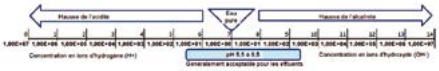


Fig. 5 : Échelle du pH

Toujours au sujet des propriétés chimiques des agents de nettoyage, il convient d'aborder le rôle des surfactants dans leur formulation. Les surfactants peuvent améliorer de nombreuses actions de lavage, comme le mouillage des agents de nettoyage. Les surfactants réduisent la tension superficielle des liquides, ce qui facilite la dispersion des particules, la pénétration des souillures et le traitement des irrégularités de surface. Si l'agent de nettoyage ne peut pas entrer en contact avec les souillures, il est inefficace pour retirer les résidus dans les limites acceptables. La Figure 6 montre l'impact de la réduction des tensions superficielles à l'aide de surfactants.

Fig. 6 : Effet des surfactants

⇢

La goutte de gauche ne contient pas de surfactant et l'eau perle sur la surface. Dans les images du centre et de droite, la goutte contient différents surfactants. Elle présente diverses caractéristiques de mouillage et une meilleure couverture de la surface. Les surfactants contiennent également des extrémités hydrophobes et hydrophiles qui se lient aux résidus solubles dans l'eau et les piègent dans des micelles ou des bulles lors d'un phénomène appelé «émulsion». Des dispersants peuvent également être ajoutés aux agents de nettoyage pour éviter l'agrégation des particules. Les agents de chélation facilitent la liaison et la fragmentation des composants inorganiques dans les souillures. Ils peuvent interférer avec l'action des surfactants ou d'autres composants des agents de nettoyage. La Figure 7 montre les propriétés de mouillage des surfactants dans l'agent de nettoyage[5].

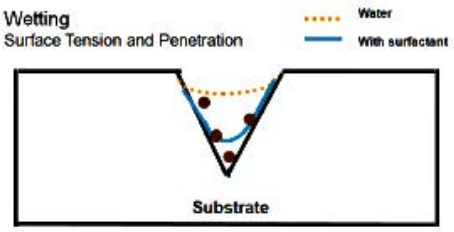


Fig. 7 : Effet des surfactants

Les cercles marron représentent des souillures dans le creux d'une surface irrégulière. L'eau (ligne en pointillés) ne parvient pas à mouiller le creux de la surface (pénétration) et donc elle n'est pas en contact avec les souillures. Par conséquent, les résidus seront plus difficiles à nettoyer. L'agent de nettoyage avec surfactant mouille davantage les irrégularités de la surface et rend plus efficace l'élimination des souillures.

Couverture

La couverture constitue l'un des aspects les plus critiques. Même quand le meilleur détergent est utilisé à la température optimale, si l'agent de nettoyage n'entre pas en contact avec la souillure, cette dernière n'est pas détachée puis rincée de la surface. Si la couverture est insuffisante, le nettoyage peut être irrégulier ou faire l'objet d'échecs répétés sur les systèmes automatiques. L'agent de nettoyage doit atteindre toutes les surfaces internes et externes. Les articles possédant de petites ouvertures, des canules et des tuyaux sont particulièrement problématiques. Il est primordial de connaître les articles à nettoyer et la configuration de la charge dans le laveur pour garantir la répétabilité des performances et la qualité de la couverture. Des accessoires complexes

⇢

et/ou des supports personnalisés sont disponibles pour éviter les problèmes de couverture. Il est possible de préparer une solution à base de riboflavine ou de vitamine D et d'eau à 0,2 g/l et de l'appliquer sur la surface, de contrôler la propreté au moyen d'une lumière ultraviolette (à 565 nm), puis de rincer la surface et de recontrôler avec cette même lumière pour déceler les zones présentant des problèmes de couverture[1]. La rugosité et les matériaux de la surface à nettoyer peuvent également affecter la couverture.

Temps

Comme pour la température, le paramètre de temps influence les performances du cycle de nettoyage automatique lorsqu'il s'applique au délai avant le traitement des souillures, au prélavage, au lavage, au premier rinçage, au second lavage, au second rinçage, au rinçage final, au séchage et au délai avant la réutilisation du matériel nettoyé. La durée peut être calculée d'après la quantité et l'état des souillures et aussi d'après la température. Généralement, une température de lavage plus élevée permet de réduire le temps de nettoyage. Il en va de même pour la concentration en détergent, toujours dans le respect des plages de dilution recommandées. Les règles courantes préconisent un prérinçage de 1 à 2 minutes, suivi d'un lavage de 5 à 10 minutes, puis d'un rinçage de 1 minute. Les technologies d'analyse des procédés telles que la conductivité et le carbone organique total (COT), voire la chromatographie en phase liquide à ultra haute performance (CLUHP)[6], peuvent être intégrées à la ligne de traitement ou appliquées séparément pour assurer un contrôle continu du rinçage final avant de terminer le cycle[7].

Fonctions de lavage

Un cycle de lavage standard inclut 5 phases: un prélavage, un lavage, un rinçage, un rinçage final et un séchage. Chacune de ces phases possède une influence sur le résultat général du nettoyage. Voici une partie des paramètres à prendre en compte pour optimiser les performances des systèmes de lavage.

Prélavage

La première phase du cycle est appelée le « prélavage ». Elle permet de retirer grossièrement les souillures. Pendant cette phase, il est possible d'utiliser de l'eau de moindre qualité pour réduire les coûts d'exploitation. L'eau courante est souvent employée, et l'eau pure n'est pas nécessaire pour ce traitement. Il s'agit concrètement de laisser l'eau saturer les souillures, ce qui prend généralement 1 minute. Il est recommandé d'utiliser de l'eau froide à environ 21°C (70°F) pour les souillures à base de protéines et de glucose, à 65°C (150°F) pour les souillures à base de minéraux et jusqu'à 82°C (180°F) pour les graisses et les huiles.

Lavage

La phase suivante est appelée le «lavage». Elle vise à retirer complètement toutes les particules de souillures résiduelles sur les articles traités. Pendant cette phase, une quantité prédéfinie de détergent est automatiquement injectée dans la chambre du laveur. Généralement, la température de l'eau varie de 60 à 82°C (140 à 180°F), alors que le nettoyage est optimal entre 65 et 71°C (150 et 160°F). Il est important de sélectionner la température de l'eau adaptée aux détergents utilisés afin que ces derniers libèrent leurs agents actifs et assurent un nettoyage optimal. Le temps de traitement et la concentration de l'agent de nettoyage sont souvent ajustés en fonction de la nature des souillures et de la température. Il suffit généralement de 5 à 10 minutes pour obtenir un nettoyage satisfaisant.

Rinçage

La phase de rinçage survient après la phase de lavage. À ce stade, le plus gros des souillures doit avoir été éliminé des pièces traitées. La phase de rinçage permet essentiellement de retirer les résidus de détergent. Il est recommandé d'utiliser de l'eau à basse température, sauf si une désinfection à haute température est requise car la chaleur augmente le temps de cycle (quelques minutes sont généralement nécessaires pour que les serpentins de chauffage de la cuve réchauffent l'eau dans le laveur). Ici aussi, cette phase peut être réalisée avec de l'eau de qualité inférieure. Un ou deux rinçages de 1 à 2 minutes chacun permettent d'obtenir un résultat satisfaisant. L'eau de rinçage étant recirculée dans la chambre, un temps de rinçage plus long n'a pour effet que de redéposer les résidus sur les articles chargés.

Rinçage final

Le rinçage final élimine tous les résidus restants. Il est généralement effectué à température plus élevée pour accélérer le séchage ultérieur. Il est recommandé d'employer de l'eau de qualité élevée, par exemple de l'eau produite par osmose inverse ou de l'eau d'injection. L'eau pure est généralement chauffée autour de 50°C (122°F) et pulvérisée sur les articles chargés pour éviter la formation de taches sur la verrerie et les pièces. Dans la plupart des cas, 1 ou 2 rinçages suffisent pour éliminer tous les résidus de détergent restants. À ce stade, il est préférable d'opter pour des passes uniques de rinçage plutôt que de faire recirculer l'eau de rinçage car cela réduit plus rapidement la quantité de résidus. Dans ce cas, les résidus éliminés de la surface des articles chargés ne se redéposent pas sur la verrerie ou les pièces car un flux continu d'eau propre est injecté à l'intérieur et à l'extérieur de ceux-ci. Il est toujours intéressant de mesurer la qualité de l'eau du rinçage final à l'aide d'un système normalisé de COT ou de contrôle de conductivité en ligne. Cette démarche permet de respecter les objectifs fixés pour les technologies d'analyse des procédés et la conception de qualité. De plus, elle offre des assurances pour la répétabilité des performances sur toute la durée du cycle de nettoyage[7].

Séchage

La dernière phase consiste à sécher les articles chargés. Elle élimine l'humidité sur la charge, la chambre, les accessoires et la tuyauterie. La température de l'air peut atteindre 115°C (240°F), mais elle peut être limitée pour les articles sensibles à la chaleur tels que les instruments en plastique. Il est important de faire pénétrer l'air à l'intérieur des composants pour accélérer le séchage et de positionner les articles de manière à faciliter l'égouttement. L'eau stagnante étant le pire ennemi du séchage, il est indispensable de positionner correctement les articles sur les supports de chargement.

→

Erreurs courantes

Voici une liste des erreurs courantes dues à une mauvaise compréhension des principes décrits ci-dessus. Elle est accompagnée d'une description du résultat de ces erreurs et de suggestions permettant de les éviter.

1. **Utilisation d'eau chaude pendant le prélavage pour nettoyer des souillures à base de protéines**

Résultat **:** Les souillures sont cuites à la surface des articles, ce qui les rend encore plus difficiles à éliminer pendant le lavage ultérieur.
Solution **:** Utiliser de l'eau froide pour le prélavage.

2. **Utilisation d'eau froide ou chaude pendant le lavage pour nettoyer des souillures à base de graisses ou d'huiles**

Résultat : Les souillures ne sont pas éliminées de la surface des articles ou un temps de cycle extrêmement long est nécessaire.
Solution : Utiliser de l'eau très chaude pour le prélavage et le lavage.

3. **Lavage avec de l'eau à température non conforme aux spécifications des détergents utilisés**

Résultat : Les souillures ne sont pas éliminées de la surface des articles ou un temps de cycle extrêmement long est nécessaire.
Solution : Vérifier les valeurs indiquées sur l'étiquette des détergents et ajuster la température en conséquence.

4. **Rinçage final à l'eau froide**

Résultat : Temps de séchage très long.
Solution : Utiliser pour le rinçage final la température la plus élevée possible.

5. **Utilisation de détergents au pH inadéquat**

Résultat : Temps de lavage très long ou nettoyage insatisfaisant.
Solution : Utiliser des agents alcalins pour les souillures organiques et à base de protéines et des agents acides pour les souillures inorganiques et à base de minéraux.

6. **Utilisation de détergents acides ou alcalins pour nettoyer des récipients en aluminium ou des articles sensibles au pH**

Résultat : Les récipients ou les articles chargés se dégradent rapidement.
Solution : Utiliser un détergent à pH neutre pour ces matériaux.

7. **Essai de nettoyage d'articles présentant des souillures abondantes et sèches avec un détergent faiblement concentré**

Résultat : Le temps de lavage risque d'être considérablement allongé.
Solution : Augmenter la concentration du détergent jusqu'à obtenir un ratio résultat/temps raisonnable.

8. **Utilisation de détergents créant de la mousse dans la chambre**

Résultat : La mousse crée des cavitations, ce qui diminue la pression et risque d'endommager la pompe. La présence de mousse peut également augmenter le volume d'eau de rinçage requis et provoquer des erreurs de lecture des sondes et capteurs.
Solution : Utiliser les détergents et les températures de lavage recommandés par le fabricant ou des agents de nettoyage non moussants.

9. **Réglage d'un temps de rinçage long**

Résultat : Durée totale du cycle allongée.
Solution : Si l'eau de rinçage est recirculée, l'augmentation du temps n'améliore pas l'efficacité du processus. Il est recommandé de raccourcir le temps de rinçage et d'effectuer plusieurs passes si nécessaire.

10. **Réglage d'une température élevée pour toutes les phases de rinçage**

Résultat : Durée totale du cycle allongée.
Solution : En général, une température supérieure n'améliore pas l'efficacité du rinçage. Une diminution de la température raccourcit les phases de rinçage et réduit les contraintes sur l'équipement. Néanmoins, l'eau de rinçage final doit être chauffée pour accélérer le séchage. Un certain niveau de désinfection thermique est parfois nécessaire, comme pour les cages utilisées dans la recherche animale en laboratoire[8]. Dans ce cas, il est courant de ne chauffer que le dernier rinçage.

11. **Utilisation d'une eau de basse qualité pour toutes les phases**

Résultat : Nettoyage insuffisant, présence de taches liées à des dépôts minéraux, consommation excessive de détergents.
Solutions :

- Suivre les recommandations du fabricant du laveur concernant la qualité de l'eau.
- Ajuster la concentration du détergent d'après la dureté de l'eau. Une eau calcaire requiert souvent une concentration supérieure de détergent pour obtenir des résultats satisfaisants.
- Utiliser de l'eau déminéralisée, au moins pour le rinçage final (eau produite par osmose inverse, eau désionisée ou distillée, eau d'injection).
- Incorporer un second lavage avec un agent de nettoyage acide après un premier rinçage à l'eau.

12. **Utilisation d'un accessoire de chargement inadapté pour l'application**

Résultat : Couverture inadéquate et nettoyage insuffisant.
Solution : Suivre les recommandations du fabricant du laveur concernant le choix des accessoires. Voir un exemple à la Figure 8. Effectuer un test à la riboflavine pour vérifier la couverture de la verrerie et des pièces.

Capacité de traitement de verrerie

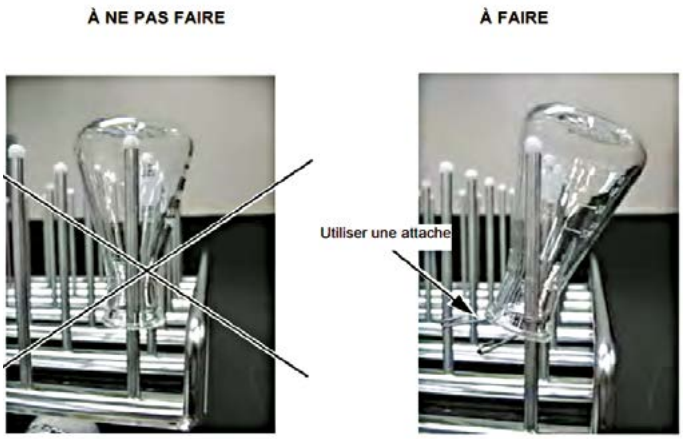
Accessoire de chargement	Fioles jaugées	Fioles Erlenmeyer	Cylindres gradués	Béchers	Bonbonnes et bouteilles
Accessoire à canules M-2	500 à 2 000 ml	500 à 6 000 ml	500 à 2 000 ml	–	4 à 20 l
Accessoire à canules M-5	500 à 2 000 ml	500 à 6 000 ml	250 à 2 000 ml	–	500 ml à 20 l
Accessoire à canules M-8	500 à 2 000 ml	500 à 1 500 ml	250 à 2 000 ml	–	500 ml à 4 l
Accessoire à canules M-18	10 à 250 ml	250 à 400 ml	50 à 100 ml	–	200 à 400 ml
Accessoire à canules M-32	100 à 250 ml	250 à 400 ml	50 à 100 ml	–	200 à 400 ml

Fig. 8 : Exemple de tableau des recommandations du fabricant du laveur

→

13. **Positionnement incorrect des articles chargés**

Résultat : Couverture inadéquate et nettoyage insuffisant.
Solution : Suivre les recommandations du fabricant du laveur concernant le positionnement des composants sur les accessoires. Voir des exemples aux Figures 9 et 10. Effectuer un test à la riboflavine pour vérifier la couverture de la verrerie et des pièces.



Figures 9 & 10 : Exemples de verrerie de laboratoire sur un accessoire de chargement à canules

14. **Surcharge des paniers et des accessoires**

Résultat : La couverture limitée entraîne un nettoyage inégal.
Solution : Éviter la surcharge, positionner les articles pour qu'ils ne se chevauchent pas et multiplier les cycles si nécessaire.

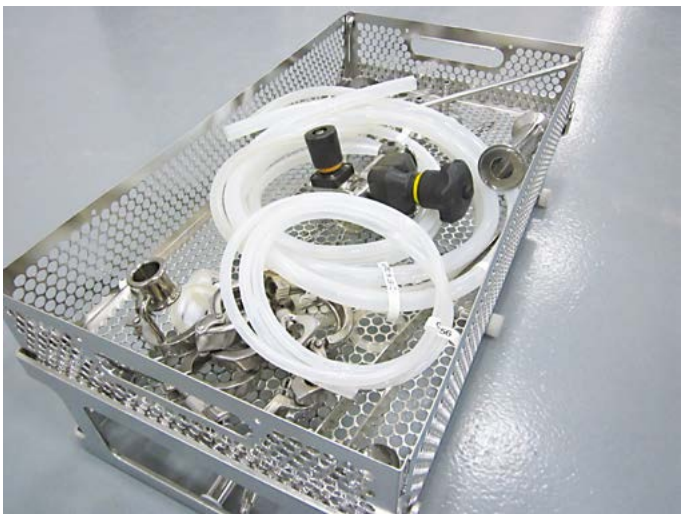


Fig.11 : Exemple de panier mal chargé

Conclusion

La compréhension et l'application des principes de base du nettoyage, le respect des recommandations du fabricant à propos du chargement des articles à traiter et la maintenance adéquate des équipements permettent d'éviter les erreurs. L'efficacité du nettoyage automatisé de la verrerie de laboratoire, des cages et supports pour animaux et du matériel de fabrication des médicaments dépend fortement des paramètres utilisés (les TACCTS : Température, Action mécanique, Chimie, Couverture, Temps et nature et état des Souillures). Le bon réglage de ces paramètres garantit un nettoyage conforme et homogène, accroît la productivité et réduit les coûts de fonctionnement et de maintenance.

Références :

1. Verghese, G. and Lopolito, P. (2009) "Cleaning Engineering and Equipment Design" in Pluta, P. (Ed.) Cleaning and Cleaning Validation Volume I, PDA/DHI, Bethesda, MD. pp. 126-127 and 141-142.
2. American Society of Mechanical Engineers (ASME) Bioprocessing Equipment (BPE). 2014.
3. Driscoll, C.T. and Letterman, R.D., (1995) Factors regulating residual aluminum concentrations in treated waters. Environmetrics 6. (3), pp. 287-309.
Health Canada (1998) Environmental and Workplace Health – Aluminum, http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/water-eau/aluminum/index-eng.php#fnb28, November 1998 (edited November 1998), pp. 3-5.
4. Rivera, E., (2013) An "Eco-Friendly" Assessment of Cleaning Agents in GMP Regulated Facilities, Pharmaceutical Engineering, Vol. 33, No. 3, May/June 2013.
5. LeBlanc, D.A., (2000) Validated Cleaning Technologies for Pharmaceutical Manufacturing. USA: Interpharm Press. pp 25-26.
6. Gietl, M, Meadows, B, and Lopolito, P., (2013) Cleaning Agent Residue Detection with UHPLC, Pharmaceutical Manufacturing, http://www.pharmamanufacturing.com/articles/2013/1304_SolutionsTroubleshooting.html, May 2013.
7. Dion, M., Van Houtte, O. and Verghese, G., (2014) On-Line TOC Monitoring in GMP Parts Washers, Pharmaceutical Engineering, March/April 2014. pp. 80-87.
8. Wardrip, C. L., Artwohl, J. E., Bennett, B.T., (1994) A Review of the Role of Temperature Versus Time in an Effective Cage Sanitization Program, Contemporary Topics by the American Association for Laboratory Animal Sciences, Vol. 33., No. 5., 1994.

Management

Four strategies to improve competitiveness in the pharmaceutical and medical device industries

Sašo Jezernik
ALTRAN
saso.jezernik@altran.com

After decades of major discoveries and breakthroughs, the pharmaceutical and medical device industries have reached a consolidated and mature stages that are characterized by increased (direct) competition, reduced levels of disruptive innovation typically not stemming from large, established players, increase of cost and performance pressure, and high degree of market saturation.

This development is a generic maturation cycle that occurs in any type of industry, and its system dynamics is well explained in [1], where variables playing a role are depicted in Fig.1. Many drug products (DPs) and medical device products (MDPs) are becoming commodity products. Major players have a continuous and ongoing need to increase their R&D spending and to focus more and more on cost efficiency. Prices on the market are eroding (generics, low-cost substitute products, many times appearing after expiration of the underlying IP) which leads to continuous profits reduction. Regulations and standardization have increased, and number of major players on the market typically lies between 5 and 10. This market / competition maturation stage is typically accommodated by a consolidation of the market players through M&As. In 2013 and 2014 we were faced with several executed, undergoing, or targeted market consolidations, exemplified in following cases: JNJ and Synthes, Medtronic and Covidien, Zimmer and Biomet, Pfizer and AstraZeneca (until now unsuccessful), GSK and Novartis. Major players are thus seeking ways to counteract and manage market / industrial dynamics via standard approaches that usually leave only 2-4 winners surviving on the market until typically new players manage to overrun the old players, which leads to emergence of a new dynamical cycle that again starts evolving at an initial state.

Instead of letting the company to be pulled into a threatening abyss (uncontrolled dynamical evolution in a negative state), what are then the best strategies to survive at this maturation stage and furthermore, to evolve and advance as a winner into a new cycle of innovative industry ?

⇢

Résumé

Les industries de pharmaceutiques traditionnels et de dispositifs médicaux sont sous une pression croissante d'une gamme de tendances liées à la haute maturité de leurs lignes de produits et de technologies conventionnelles. Ces tendances comprennent : ceux vers des prix de marchés en baisse pour des produits délivrés avec une meilleure qualité et performance (donc avec des coûts de R & D et de fabrication plus élevés), les tendances de saturation du marché avec peu d'acteurs établis rivalisant principalement sur le coût, ainsi qu'une tendance forte d'exigences réglementaires de plus en plus strictes et coûteuses, et finalement un niveau réduit des innovations de rupture. Une manière d'adresser ces défis est d'augmenter les dépenses en R & D et de se concentrer de plus en plus sur l'efficience et la réduction des coûts. Cependant, ces approches classiques ne permettent pas de résoudre des défis majeurs, car les profits sont en baisse en raison des baisses des prix sur les marchés, et les entreprises fournissent généralement seulement l'innovation incrémentale. Les acteurs principaux adressent ces tendances et la dynamique du marché par des approches traditionnelles qui laissent seulement un ou deux gagnants, alors que le marché arrive à saturation à cause de la consolidation de grands acteurs. Ainsi, l'industrie pharmaceutique et médicale - à ce stade de maturation – avance dans un environnement concurrentiel de plus en plus dure et un nombre croissant de fusions et d'acquisitions a lieu.

Dans ce court article nous présentons les meilleures stratégies pour survivre à cet état de maturation et évoluer en tant que gagnant dans un nouveau cycle de l'industrie innovante. Nous vous proposons 4 stratégies qui permettraient d'améliorer la compétitivité dans l'industrie pharmaceutique et l'industrie de dispositifs médicaux: 1) Augmenter des investissements en R&D afin de renforcer les départements de l'innovation et de la technologie en adoptant une gestion moderne de l'innovation pour se concentrer sur le développement de produits de rupture et de favoriser la différenciation des gammes de produits, 2) Améliorer l'efficacité interne (time-to-market, réduction des coûts) par la normalisation et la maturation des processus d'affaires et de développement, 3) Sélectionner un processus de développement de produit optimal en fonction des évolutions de rupture ou incrémentielles / différenciation des nouveaux produits et 4) Suivre en permanence les innovations technologiques.

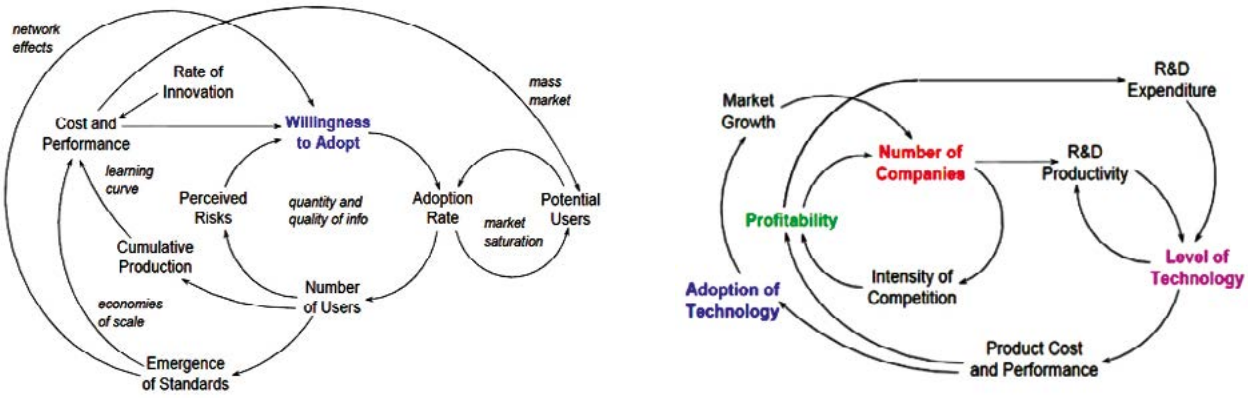


Fig.1 : System Dynamics in Innovative Industry: industrial and market maturation (modified after [1])

One strategy that companies apply – when in position to do so - is an increase in the R&D investment (Strategy 1). In a mature industrial stage this however only leads to incremental innovation on products. Like this the established players can stretch out their time-duration of certain market leadership and can resist for a while the emerging competition of newcomers. Typical examples of this comprise: improvement of retardant release action of drug products like capsules and tablets, improvement of drug stability / shelf-time, improved coatings and surface treatments of tooth or bone implants that are promoting oseointegration. What companies shall do is to strengthen their innovation and technology departments (by adoption of modern creativity, innovation and technology management methodologies) and to focus on disruptive new product development (NPD), best achieved in spun-off sister companies (separation of budgets and decision making) or in the mode of "Open Innovation" (see also Strategy 4 below). Mature players are normally just too busy with the current operations and with incremental improvements. Their increase in R&D spending typically does not leverage and does not result in major improvement of the business / product portfolio [1, 7].

Examples of more disruptive product innovations where Altran is assisting with incumbent product development are: tissue engineered "drug products" (incorporating e.g. growth factors or factors that modify cell repulsion and attraction), microtechnology based manufacturing of deep brain stimulation electrodes having much larger selectivity of brain tissue activation, magnetic steering of heart ablation catheters used in treatment of heart arrhythmias, and development of combination products (CPs). Both types of industries (medical device and pharmaceutical) have correctly identified combination products as NPD strategy that is quite disruptive and that can thus give them a larger innovative boost and competitive advantage over other players. Examples of CPs range from simpler prefilled or reconstitution syringes, electronic inhalers with intelligent sensing, user biofeedback, and wireless connectivity, to more disruptive ideas of cochlear implants combined with drug delivery for transdifferentiation of ganglionic hearing cells into sensory primary hair-cells and/or neuroprotective drug delivery. CPs bring two advantages to the industries: A: increased value proposition along the customer value chain (improved diagnostics, improved delivery / therapy, personalized medicine (increasing likelihood of success), improved patient compliance to name a few), and B: since the life-cycle of NDPD is much longer that the NPD of medical devices, it is much faster to integrate additional customer value proposition into CPs than into pure DPs.

Another typical way to improve internal efficiencies and reduce total cost are improvements in processes governing business operations (**Strategy 2)**. Maturity of NPD, supply chain, manufacturing and QA processes can be described by the CMMI methodology developed by Carnegie Mellon University in Pittsburgh, USA. Maturity levels typically evolve from level 1 (no or few processes established and described) to levels 4 and 5 characterized by established KPIs, benchmarking, and continuous process improvements (optimization) that leads to improved performance (reduced cost and faster time-to-market). Efficiency in product development is improved by standardization of the process (lower variability of the process, faster lead and throughput times, lower fault and failure rates, improved information flows (clear process ownership, RACI matrix for information exchange and improved decision making), increased concurrent engineering execution of the development). Articles [2] and [3] discuss and devise ways how to reduce lead-times of NPD while still avoiding risks of design errors, redesign, and rework.

Process and quality system maturity is also linked to regulations that impose a minimum set of (essential) requirements through laws (such as US CFR, EU MDD) and that also guide the industry through international standards and recommendations (e.g. FDA guidance documents such as documents on GMP or process validation). Product developers and manufacturers need to comply with regulations that are also dynamic and evolving. Regulatory compliance is challenging for newer players (start-ups and SMEs) and protects major players up to a certain degree (barrier to entry / cost of process and quality system establishment). While smaller players and newcomers have more often compliance gaps due to lower

⇢

experience and lower maturity, larger players also show gaps when the products are evolving beyond their commodity products (as in case of CPs, where pharmaceutical industry now also needs to comply with MDD regulations and vice versa). Establishing and keeping up with the basic regulatory compliance levels is already not a simple task and takes time. In case of medical device NPD, several articles were published that have studied and developed comprehensive processes and process models [4,5,6]. These can be used as generic reference models in the industry and can easily be adopted and customized to individual needs of each company.

For improvement of internal efficiency, time-to-market, and cost reductions, process re-engineering and optimization still plays an important role (CMMI 4 and 5 levels). Altran has recently mapped and reengineered a technology transfer process for a major pharmaceutical company, and this type of internal and external consulting projects are common in mature industries. However, obtained optimizations result in incremental improvements within the same business models, where earnings are optimized due to cost reduction and increased efficiency. For more disruptive innovation, business models and business ecosystems need to undergo a major change that will bring true new customer value proposition to live. Some examples and tips for medical device and pharmaceutical companies are given in [9].

Coming back to the product development, what we as a NPD and technology consulting company observe in practice are certain issues (inefficient development and product quality problems) that are typically not well addressed in the industry and are occurring in spite of well established and mature

⇢

Une Gamme d'Équipements sur Mesure

Flexibilité

Sécurité

Innovation

Isolateur de Transfert Aseptique :

Applications : Biodécontamination et transfert de produits et matériels destinés à utilisation sur ligne de répartition ou autre application dans un milieu aseptique.

- Configurations et matières sur mesure
- Système de biodécontamination intégré avec agent H_2O_2 ou APA
- Filtration HEPA ou ULPA
- Systèmes de transfert Sécurisé de type RTP pour une optimisation du confinement et de la sécurité
- Intégration d'un compteur particulaire et d'un aérobiocollecteur

JCE BIOTECHNOLOGY

JCE BIOTECHNOLOGY
Bioparc Vichy Hauterive - Avenue de Saint-Yorre - F - 03270 Hauterive - France
Téléphone +33 (0) 470 595 140 - Fax +33 (0) 470 591 112
contact@jcebiotechnology.com
www.jcebiotechnology.com

FABRICANT DE SOLUTIONS PERSONNALISÉES EN ISOTECHNIE
SÉCURITÉ ET PRÉVENTION DE LA CONTAMINATION

processes (that have no or low levels of compliance gaps). These problems are more linked to actual NPD and arise as companies typically select one type of PDP only - and stick rigidly to it. This leads to problems as a single PDP type is not optimal for different types of NPD / products (optimal choice depends e.g. on the disruptive or incremental nature of the product evolution). Selection and freeze of a single PDP type, thus, reduces flexibility needed for evolutionary type of product development, which is often most needed with introduction of new technologies (these problems are linked to products whose development possesses a larger risk) [3]. The above observations add another dimension in the process modeling / development and devises a third strategy for industry to achieve greater competitive advantage (**Strategy 3)**.
A proposal how to address and dynamically select the right NPDP based on product technology / risk assessment is shown in Fig. 2.

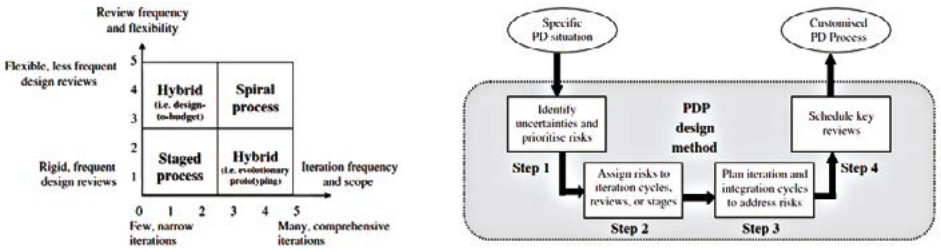


Fig.2: Non-static selection of PDP model (stage gate, spiral / waterfall, hybrid) for different NPDs (differentiation) (modified after [3])

Strategy 4: To be prepared for surprises with more innovative / disruptive competition, major players also need to continuously monitor technological and innovation landscapes. They need to identify incumbent technologies and products, their cost and performance dynamics [7], and their adoption degree. Monitoring needs to comprise R&D that is conducted at universities, research institutes, and start-ups (technology scouting). An advanced web-based IT tool for innovation and technology management (IMPA) was recently developed [8]. Examples of recent disruptive developments are, e.g., cell based cancer therapies or examples from synthetic biology where internal cell biology is modified / engineered in a sense that makes cells produce the desired concentrations of target drugs / molecules as a drug treatment substitute that works with internal and external control loops in-situ (covering sensing via receptors, cell signaling, and regulation of gene expression). Vision of the obsolescence of pill-taking has thus already been born, whereby drug intake will be substituted with an implantation of engineered cells providing desired system-regulation in a closed-loop fashion.

Références :

[1] HB Weil, JM Utterback: The dynamics of innovative industries. MIT Sloan School of Management Working Paper, MIT, Cambridge, USA, 2005.
[2] V Krishnan, SD Eppinger, DE Whitney: Overlapping Product Development Activities by Analysis of Information Transfer Practice. MIT Sloan School of Management Working Paper # 3478-92 MS, MIT, Cambridge, USA, 1992.
[3] D Unger, S Eppinger: Improving product development process design: a method for managing information flows, risks, and iterations. Journal of Engineering Design, Vol.22:10, pp.689-699, 2011.
[4] ICT Santos, GS Gazelle, LA Rocha, JMRS Tavares: An ontology model for the medical device development process in Europe. In Proceedings of the 1st Int. Conference on Design and Processes for Medical Devices-PROMED, Brescia, Italy, 2012.
[5] Lourdes A. Medina, Gül E. Okudan Kremer & Richard A. Wysk: Supporting medical device development: a standard product design process model. Journal of Engineering Design, Vol.: 24:2, pp. 83-119, 2013.
[6] JH Linehan, E Pate-Cornell, PG Yock, JB Pietsch, LA Shluzas: Study on Medical Device Development Models. Final Report. InHealth, Stanford University, 2007.
[7] Clayton M. Christensen: The Innovator's Dilemma: When New Technologies Cause Great Firms to Fail. Boston, USA, Harvard Business School Press, 1997.
[8] Altran's Web-Based Innovation Management Platform IMPA (2013): www.altran.ch/impa
[9] Clayton M. Christensen, Jerome H. Grossman, Jason Hwang: The innovator's prescription: a disruptive solution for healthcare. McGraw-Hill, 2009.

Management / Épisode4

«Quelques pensées sur la direction de sites et le leadership, Partage d'expérience et de petits trucs…»

Thierry Wermelinger
Docteur en Pharmacie
thierry.wermelinger@laposte.net

Nous avons clôturé notre 3ème épisode par une question importante : Comment gérer nos talents ? C'est fondamental, une entreprise c'est d'abord son personnel et ses talents. Pour les garder et les faire évoluer il faut les gérer.

Gérez les talents : Donnez à chacun sa chance, osez !

La prise de risque pour un leader est permanente, sachez que vous n'aurez jamais 100% de chance de réussir, qu'un collaborateur ne sera jamais prêt à 100% pour exercer de nouvelles fonctions, osez ! Si vous n'essayez pas, vous êtes sûr de ne pas réussir.
Essayez de mesurer l'usure de certains de vos collaborateurs, ils font le même travail depuis des années, ils ont souvent une motivation émoussée et leur performance n'ira pas forcement en s'améliorant.
Sachez les challenger, leur donner de nouvelles missions, voire des postes très différents de ceux qu'ils ont occupés, vous serez positivement surpris, suivez leur progression, soyez encourageant, donnez leur les moyens de leur réussite. La formation ne sera pas tout, un support technique peut être requis, mais la meilleure formation est la mise en situation réelle.

Ambiance de travail

Les cadres doivent être visibles, sortir de leurs bureaux, communiquer et encore expliquer, avoir leurs portes ouvertes mais surtout leur esprit ouvert et à l'écoute.

Relations sociales : Parler vrai et tenir ses engagements

Le Boss c'est vous, et vous devez tenir un cap clair, des propos clairs et encore une fois expliquer.
Vous devez respecter vos interlocuteurs, les représentants du personnel, ils représentent un engagement, ce sont des élus et ils n'ont pas une situation facile, mis parfois entre le marteau et l'enclume. Entre le personnel et la Direction.

© François Morel

Amélioration continue : Un « must », une culture à mettre en place.

La culture d'amélioration continue ne se mettra pas en place sans une méthodologie comparable à une gestion de projet, des années seront nécessaires pour atteindre l'excellence opérationnelle, mais comme le changement est permanent, l'amélioration devra elle aussi être perpétuelle.
Le déploiement d'un changement culturel devra être méthodique et couvrir d'autres domaines que la pure mise en place du **Six Sigma ou du lean.**

Les acteurs du Six Sigma

1. Le **Yellow Belt** («ceinture jaune») ; sensibilisé aux problématiques Six Sigma, il apporte son concours à la réalisation d'un projet d'amélioration sous la conduite des niveaux supérieurs.
2. Le **Green Belt** («ceinture verte»), dont on attend qu'il consacre partiellement son temps (souvent autour de 25 %) à la conduite de projets d'amélioration.
3. Le **Black Belt** («ceinture noire»), chef d'équipe qui se consacre à plein temps

à l'amélioration (conduite de projets, formation des Green Belts voire d'autres Black Belts) et doit maîtriser la méthode dans son ensemble.

4. Le **Master Black Belt**, mentor et formateur de Black Belt, garant du respect de la démarche, encadre les Black Belts.
5. Le **Deployment Leader** ou Champion (en France, "directeur du déploiement" ou plus souvent "directeur du système d'excellence"), chargé d'élaborer la stratégie, le contenu de la formation, les budgets, etc.

Précisons que ces acteurs du Six Sigma ont leurs propres règles de certification, avec des examens, des académies, des séminaires professionnels, des rites de passage. Néanmoins, on peut citer la certification de l'**American Society for Quality** qui bénéficie d'une reconnaissance internationale ainsi que l'**IASSC** (International Accreditation for Six Sigma Certification).

Le Lean Six sigma (LSS)

Le Lean est un qualificatif donné par une équipe de chercheurs au système de production Toyota. À l'origine le Toyota Production System a été créé par Sakichi Toyoda, puis par son fils Kiichiro Toyoda, et enfin par son neveu Eiji Toyoda, assistés par un ingénieur, Taiichi Ōno.

Quand, en 1972, après 25 ans d'efforts, le système fut déployé depuis la fabrication des moteurs jusqu'à la fin de la ligne d'assemblage chez Toyota, une cellule de 12 consultants internes (dont Fujio Cho, Hajime Ohba, etc.) fut créée pour aider les fournisseurs de Toyota à livrer des produits de qualité en juste-à-temps. Chacun de ces consultants s'occupa d'un fournisseur principal.

Le Lean Six Sigma prend de plus en plus le pas sur le « pur » Six Sigma.

Concrètement, le Lean Six Sigma est la rencontre entre deux méthodes d'amélioration en continu destiné à accroître la performance de l'entreprise.

Alors que le Six Sigma va venir réduire les variations observées sur le produit, le Lean va se concentrer sur le processus de production, en réduisant ce que l'on appelle les « pertes », la surproduction, l'attente, le transport superflu, l'excès de traitement ou le traitement incorrect, l'excès de stock, le mouvement inutile, les défauts, la créativité non-exploitée des employés.

Un changement de culture comme la mise en place de l'excellence opérationnelle nécessite de s'en donner les moyens. Si l'on ne met pas suffisamment de ressources dans un projet visant la mise en place de l'amélioration continue, non seulement on va à l'échec, mais il sera beaucoup plus difficile dans le futur de remettre en place un nouveau projet.

Résolution de problèmes, groupes d'investigation, aller voir avec ses pieds, ne pas perdre de temps. Une occasion unique de travailler ensemble à tous les niveaux.

On est dans le principe de la "scène de crime". Il faut aller vite et avec méthode, utiliser la gamme des outils de résolution de problème et surtout essayer de dédier une équipe d'investigation, comprenant l'ensemble des compétences techniques requises.

© François Morel

Anticiper, un radar dans la tête

Un leader est comme un joueur d'échec, il doit essayer d'avoir toujours un coup d'avance, il doit anticiper.

C'est une qualité indispensable, elle ne permet pas d'éviter tous les problèmes mais elle permet de limiter les risques.

L'anticipation s'applique à tous les départements de l'entreprise.

Lors des one to one entre un subordonné et son responsable, il est toujours intéressant d'évaluer le degré d'anticipation de son collaborateur et de le ou la former en lui donnant comme nous l'avons vu précédemment, des feed-backs constructifs.

Organisation/Organigramme/ Niveaux

Différents types d'organisations sont possibles et par exemple l'organisation par département :

Fabrication, Conditionnement, Assurance Qualité, Laboratoires de contrôle, Logistique, Finance/Contrôle de Gestion, Ressources Humaines.

Ce type d'organisation entraîne généralement la présence de silos et une grande difficulté à assurer des objectifs communs. On préfère à ce type d'organisation, des organisations qui tentent de rapprocher les départements de support du cœur de l'activité d'un site : la production.

Organisations en îlots autonomes de production

Les départements sont cette fois délocalisés. Chaque unité de production possède la production, le conditionnement, la qualité opérationnelle qui évalue les dossiers de lot et au bout du compte libère les lots, le planning, la maintenance opérationnelle et les ingénieurs process.

Les niveaux sur un site, le nombre de personnes par manager

Un manager doit avoir un minimum d'environ 8 à 10 personnes et un maximum d'une vingtaine.

Il faut évaluer toutes les tâches que le manager aura à effectuer, la première étant de s'occuper de son personnel.

Dans l'Industrie Pharmaceutique, les taches des managers sont nombreuses et complexes. Formations à donner et à recevoir, suivi des planning, écriture des documents et procédures, fonctionnement des matériels, dossiers de lots, emails, réunions diverses et multiples, évaluation des personnes etc…

Évaluation annuelle / bi annuelle

Tout salarié d'une entreprise, quelque soit sa taille, son poste, son niveau, sa fonction devrait pouvoir bénéficier d'une évaluation de ses performances annuelles ou bi annuelles.

- Prenez connaissances des objectifs de performance de votre collaborateur,
- Rencontrez le collaborateur pour discuter et vous accorder sur ses objectifs,
- Reprenez les objectifs définis en début d'année et revus à mi- année,
- Expliquez vos réalisations de la période en donnant des faits objectifs, en expliquant comment vous avez appliqué les Comportements de Leadership.

En tant que Manager, vous devez commentez les réalisations de votre collaborateur tout au long de l'année en apportant des éléments complémentaires permettant d'évaluer l'atteinte ou non de chaque objectif.
N'attendez pas la réunion d'évaluation pour faire des feed-back, ceux-ci comme nous l'avons déjà vus doivent être fréquents.

Salaires et autres avantages : Comment conserver les talents ? Innovez !

Les conditions de rémunérations sont importantes et représentent un des éléments significatifs du contrat de travail mais pas les seuls. D'abord bien connaître son environnement socio-économique, connaître son bassin d'emploi, son domaine économique.
D'autres éléments de rémunération peuvent être la mise en place tel que des bonus pour l'ensemble du personnel. Ces bonus doivent eux aussi être basés sur des critères objectifs de résultats. Selon les cultures et les pays, on trouve tout type de bonus : des sommes égales dans des entreprises scandinaves à des pourcentages très différents pour des entreprises de tradition moins sociales.
En plus de ces rémunérations, ne pas oublier qu'une bonne mutuelle est importante et qu'elle doit être très bien négociée en fonction des populations.
Des sites à forte proportion de jeunes n'auront pas les mêmes attentes, qu'un site dont la majorité du personnel est plus âgé.
En plus des dispositifs collectifs existants tels que l'intéressement ou la participation, la mise en place de PEE (plan d'épargne entreprise) ou de plan d'actionnariat, des tendances apparaissent. Il existe une vraie orientation vers la rétribution environnementale, en cherchant à rendre attractif l'environnement professionnel en mettant en place des services à la personne, conciergerie d'entreprise, espace de bien-être, accueil des enfants dans une crèche d'entreprise etc.

Fin de cet article

J'ai au cours de ces différentes rubriques essayé de vous donner de petits témoignages personnels qui ne peuvent pas, même en quelques dizaines de pages, expliquer le fonctionnement d'une entreprise, d'un site, d'un établissement.
Le Leader a un rôle et une responsabilité fondamentale.
Avec les mêmes compétences techniques, les mêmes outils, le même personnel, les résultats pourront être « blanc ou noir » en fonction de la personne.
Ne s'improvise pas Leader qui veut, on doit bénéficier de ses erreurs, savoir les reconnaître et avoir ce que j'appellerai une intelligence de situation.
On ne plaira pas à tout le monde, encore une fois l'entreprise n'est pas une démocratie, il y a des liens de subordination, mais ce que l'on cherche à obtenir surtout c'est :

- **Augmenter le niveau de motivation des salariés,**
- **Améliorer la qualité des décisions,**
- **Développer le travail d'équipe,**
- **Promouvoir le développement individuel de chaque salarié**
- **Pour obtenir les résultats recherchés, pour garantir au maximum la pérennité des entreprises, des établissements et des sites.**

Agenda

L'ensemble du programme des formations A3P 2016 est disponible sur www.a3p.org ou sur demande auprès de Marion : mprovini@a3pservices.com

Formations A3P 2015

29 & 30 SEPTEMBRE
Lyon, France

Analyse du risque sur les étapes critiques de procédés stériles, aseptique ou à contamination contrôlée : analyse, spécification, moyens de maîtrise de la biocontamination
Alain EUZEN

1ER OCTOBRE
Lyon, France

BPF et BPD – Produits biologiques
Roland GUINET

Informations & inscriptions sur www.a3p.org

7 & 8 OCTOBRE
Lyon, France

Stérilisation par la chaleur : principes, validation et production : fondamentaux et aspects pratiques
Dominique SIERAKOWSKI

13 OCTOBRE
Lyon, France

Elaboration d'un programme de bio-nettoyage en salles propres en environnement BPF
Pierre DEVAUX

15 OCTOBRE
Lyon, France

Validation des systèmes informatisés
Jean-Louis JOUVE

20 OCTOBRE
Lyon, France

Mise à jour règlementaire et état de l'art pour la fabrication des produits pharmaceutiques stériles
Roland GUINET

22 OCTOBRE
Lyon, France

Audit des systèmes informatisés
Jean-Louis JOUVE

4 & 5 NOVEMBRE
Lyon, France

Maîtrise de la contamination dans les salles propres en environnement GMP (Europe & USA)
Pierre DEVAUX

La Vague
LE MAGAZINE DE LA PHARMA ET DES BIOTECHS

Abonnez-vous, c'est gratuit !

Ligne éditoriale 2016

Janvier N°48 : **Microbiologie**

Avril N°49 : **Bioproduction**

Juin N°50 : **IT Automation**

Septembre N°51 : **Thèmes Congrès International A3P de Biarritz 2016**

Inscription & numéros précédents sur http://www.a3p.org/ rubrique La Vague

4 numéros **par an sur votre bureau**

Articles techniques **et** scientifiques **: technologies barrières, lyophilisation, bioproduction, particules, sous-traitance, Blow Fill Seal , maîtrise de la contamination, process, BPF, qualité, SI**

Distribution **en** France, Suisse, **et** Belgique

www.a3p.org

Vous souhaitez communiquer ? Le Mediakit 2016 est disponible sur simple demande sur www.a3p.org rubrique contact.

Agenda

Événements 2016

Bioproduction
7 & 8 JUIN
Bruxelles, BELGIQUE
Conférences, tables rondes, visites de site, exposition

Microbiologie
15 & 16 MARS
Tours, FRANCE
Conférences, tables rondes, exposition

Forums A3P Belgique
21 AVRIL & 16 OCTOBRE
BELGIQUE

Maîtrise des procédés
2 & 3 FÉVRIER
Strasbourg, FRANCE
Conférences, tables rondes, visite de site Lilly, exposition

Particules Visibles
5 JUILLET
Le Vaudreuil, FRANCE
Conférences, ateliers, exposition

Forums A3P Suisse
AVRIL & SEPTEMBRE
SUISSE
Conférences, ateliers, exposition

Congrès international A3P
15, 16 & 17 NOVEMBRE
Biarritz, FRANCE
Conférences, ateliers, exposition

Endotoxines
20 SEPTEMBRE
LYON, FRANCE
Conférences, tables rondes, exposition

Congrès A3P Maroc
AVRIL
Marrakech, MAROC
Conférences, ateliers, exposition

Forum A3P Algérie
23 FEVRIER
Alger, ALGERIE
Conférences, visite, exposition à l'Institut Pasteur

Forum A3P Maroc
DÉCEMBRE
Casablanca, MAROC
Conférences, ateliers, exposition

Congrès A3P Algérie
10 & 11 MAI
Alger, ALGERIE
Conférences, visite, exposition

Forum A3P Algérie
DÉCEMBRE
Constantine, ALGERIE
Conférences, visite, exposition

Programmes et inscription sur www.a3p.org

Excipients selon les GMP

Excipients pour applications parentérales avec analyses microbiologique et endotoxine

- Glycérol synthétique Ph.Eur./USP/JP
- Métacrésol Ph.Eur./USP
- Acide Acétique Ph.Eur./USP/JP

Excipients selon IPEC-GMP (extrait)

- Alcool Isopropylique GMP Ph.Eur./USP/JP
- Propylène Glycol Ph.Eur./USP
- Acétone Ph.Eur./USP

Eau hautement purifiée Ph.Eur.

- Eau pour injection selon USP
- Solution aqueuse pour excipients

Conformité aux EU-GMP

- Analyse complète de chaque lot et libération par une PQ dans nos 2 laboratoires GMP
- reconditionnement dans 8 salles blanches Classe D (100.000)
- Equipement dédié par produit (Camions-citernes, cuves de stockage, Salles blanches, connectiques, etc.)

Conformité à la nouvelle réglementation EU-GMP Partie 1 Chap. 5

- Accords d'Assurance Qualité
- Délégation d'analyses

HEDINGER
1843
A pure decision.

Votre contact en France : +33 388 686 411 · www.hedinger.de