La Vague

LE MAGAZINE DE LA PHARMA ET DES BIOTECHS

N° 61 | Avril 2019
Trimestriel

Métrologie

A3P Métrologie, 23 mai 2019 à Lyon

- **L'étalonnage de sondes embarquées**
- **La vérification métrologique des compteurs de particules aériens**
- **Suivi des paramètres de l'eau traitée entrante dans le producteur pour la fabrication des eaux**
- **Nouvelles technologies pour la mesure de débit des procédés biopharmaceutiques à usage unique**
- **...**

www.a3p.org

ISSN 1298-047

Sommaire

N°61 // Avril 2019

L'édito I 3

Ils ont participé à ce numéro I 4

Billet d'humeur I Incertitude quand tu nous tiens... 5

Réglementaire I Analyse des écarts d'inspection EU/US en 2018 6

Réglementaire I 7

La Chronique de PHF I Les GIC d'A3P comme sources d'exemple et de référence. 10

Actualités GIC A3P I Faire progresser une problématique ! 11

Actualités I Retour sur le congrès A3P Bioproduction 13

Actualités I A vos agendas ! 14

Métrologie I La vérification métrologique des compteurs de particules aériens 16

Métrologie I De l'importance du suivi des paramètres de l'eau traitée entrante dans le producteur pour la fabrication des eaux à usage pharmaceutique 23

Métrologie I Nouvelles technologies pour la mesure de débit des procédés biopharmaceutiques à usage unique 33

Métrologie I L'étalonnage de sondes embarquées 37

Cleaning I Cleaning and disinfection. A one or a two steps process or scientifically justified? 43

Réglementaire I Uptated regulations on FDA acceptance of medical device clinical data in effect soon 47

La Vague
Revue trimestrielle N°61 - Avril 2019

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

• Directeur de la Publication
Didier MEYER, Vice-Président A3P

• Rédactrice en Chef
Anne RIGOULOT

• Comité scientifique
J. NAVELLOU, J. TAFFORIN, C. MEUNIER, R. BELIARD

• Coordinateur
Frédéric ESTASSY
E-mail : festassy@a3pservices.com

• Conception & graphisme
Sophie TORGUE & Hugo GUERRAZ
E-mail : storgue@a3pservices.com

• Impression
2PRINT - 42000 Saint-Étienne
Dépot légal à parution
N° d'ISSN : 1298-047
N° CPPAP : en cours

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

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

Je souhaite acheter le N° ..... du mois de ..... et de l'année ..... ☐ 10€ TTC

Vos coordonnées

Mme/M. Nom ..... Prénom .....

Fonction ..... Email .....

Société ..... Adresse .....

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

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

Date et signature

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

☐ Chèque à l'ordre d'A3P Association ☐ A réception de facture ☐ Par virement FR45 3000 2010 3900 0009 8857 E23 Swift CRLYFRPP

L'Édito
Par Christophe MEUNIER- Administrateur A3P

Une histoire de confiance... de la technique à l'harmonie.

La métrologie est avant tout une science destinée à apporter la confiance entre plusieurs parties quant à une valeur représentant une grandeur mesurée. Pour mémoire, les 2 principes fondamentaux de la métrologie, la comparaison à un étalon et la maitrise de l'incertitude, permettent d'assurer que chaque valeur reflète bien la grandeur physique d'intérêt. Derrière le qualificatif "bien", on induit que cette valeur, associée évidemment à une unité, est considérée comme juste et exploitable.

La métrologie étant une activité ancestrale, c'est un sujet mature pour lequel tout le monde s'accorde, au travers des normes, pour toutes les composantes de cette science. Et oui, l'harmonie existe sur terre, au moins sur ce plan…

Pour établir la confiance, en amont, nous disposons de normes et réglementations qui obligent à certifier que nos moyens de mesure sont bien en ligne avec les références internationales. La traçabilité métrologique établit les liens successifs entre nos moyens de mesures industriels, nos étalons, eux-mêmes évalués en regard des références des laboratoires d'étalonnage accrédités, lesquels assurent la comparabilité aux références nationales et internationales.

Rappelons que l'étalonnage n'est que la comparaison à un étalon. La conclusion de l'étalonnage, en considérant la traçabilité métrologique, fournit des éléments pour la quantification de l'incertitude. Cette conclusion permet de décider si besoin d'un réglage, ajustage ou re-paramétrage de la chaine de mesure pour assurer la performance métrologique attendue.
En passant, notons qu'il est judicieux d'exploiter aussi cette conclusion pour évaluer la dérive dans le temps, et étayer voire alléger la périodicité des opérations d'étalonnage, par une prédiction fiable de cette dérive. Il serait surprenant que tous nos moyens de mesure, dans leur diversité, aient une dérive imposant un ajustement annuel…D'ailleurs, même les techniques d'optimisation de la périodicité de vérification sont normalisées[1]. Le sujet est vraiment mature.

Concernant le second principe, la maitrise de l'incertitude est également normalisée, que ce soit quant à son évaluation, son expression, sa représentation.

Ce que je trouve intéressant, au-delà des aspects techniques, c'est finalement que l'harmonie est obtenue par la confiance, elle-même créée par le fait qu'on est tous d'accord sur une quantification d'un niveau de doute. Car n'oublions pas la définition[2] de l'incertitude : niveau de doute sur la validité du résultat d'un mesurage. **Ne pourrait-on pas inviter plus souvent à l'expression du doute dans nos relations entre individus ?**

Vous aurez dans ce numéro de La Vague des articles sur différents sujets techniques.
Je vous invite à les considérer, à la fois en apport de solutions opérationnelles, dans l'esprit A3P, mais aussi à alimenter ces éléments de réflexion, et pourquoi pas, à les transposer dans votre quotidien et dans vos relations d'équipes.

(1) X 07-014:2006
(2) GUM - JGCM 100:2008

Merci à nos Contributeurs

Ils ont participé à ce numéro

Philippe BIARD
INTERTEK

Rédacteur de "La vérification métrologique des compteurs de particules aériens"

Philippe BIARD est le Directeur – Fondateur du C.T.M.A. pour Centre Technique et de Métrologie des Aérosols qui est une division du Groupe Intertek. Cette société est spécialisée dans la vérification métrologique et étalonnage de compteurs de particules de type COP, CNC, APS, etc... Initiateur des premiers essais inter-laboratoires internationaux dans le domaine, Philippe BIARD est expert auprès de l'AFNOR. Avec son équipe d'ingénieurs, ils sont acteurs dans cette spécialité depuis 1989.

Joel DA SILVA
KAYE

Rédacteur de "L'étalonnage de sondes embarquées"

Directeur commercial et technique EMEA, avec plus de 17 ans d'expérience au sein de la société KAYE : premier fournisseur de solutions métrologiques et de validation thermique en température, humidité et pression destiné à l'industrie Pharmaceutique, Biotech, Médical et Cosmétique. Il est également formateur sur la caractérisation des enceintes climatiques et thermostatiques et sur les procédés de mesure en température et humidité.

Maria E. DONAWA
DONAWA LIFESCIENCE CONSULTING

Rédactrice de "Updated regulations on FDA acceptance of medical device clinical data in effect soon"

President, Donawa Lifescience Consulting (DLC), a full service CRO managing clinical sites in the US and Europe for medical device clinical studies intended to support US applications and marketing submissions and European CE marking. DLC is also a leader in providing US and European regulatory and quality management system services.

Walid EL AZAB
STERIS

Rédacteur de "Cleaning and disinfection - a one or a two steps process or scientifically justified ?"

Responsable du service technique de la division life science de Steris, Walid a occupé divers postes, y compris la gestion d'équipe, dont celui de responsable projet, responsable de préparation et de gestion d'audit réglementaire, responsable qualité et réglementaire et Personne Qualifiée (QP). Walid est titulaire d'un master en sciences pharmaceutiques industrielles de l'Université de Liège et est certifié ceinture verte (green belt) en amélioration continue.

Benjamin GRACIA
SWAN

Guillaume SCHNEIDER
SWAN

Rédateurs de "De l'importance du suivi des paramètres de l'eau traitée entrante dans le producteur pour la fabrication des eaux à usage pharmaceutique"

Chargé d'Affaires SWAN France, après un BTS et une licence professionnelle métier de l'eau, Benjamin Gracia a occupé diverses fonctions chez SWAN France dont celle d'animer les grands comptes nationaux. Sa passion pour l'instrumentation et son expertise technique lui permettent de collaborer sur les projets à valeur ajoutée de la société.

Directeur Commercial SWAN France, issu d'un IUT Mesure Physique puis d'une Ecole de commerce, Guillaume Schneider travaille chez SWAN depuis maintenant 16 ans. Sa double compétence technico-commerciale et son expérience sur les applicatifs eau pure et ultra pure acquise dans l'industrie des semiconducteurs et de l'énergie lui permettent d'avoir un œil critique sur le monitoring des paramètres physico-chimique en ligne. Passionné par la technique, il est en charge de l'équipe technique de SWAN France.

Christine PERFETTI
KROHNE

Rédactrice de "Nouvelles technologies pour la mesure de débit des procédés biopharmaceutiques à usage unique"

Après une expérience dans le domaine de la distribution d'eau, Christine Perfetti poursuit sa carrière dans l'instrumentation chez KROHNE. Elle est responsable du service marketing et du marché de l'eau, puis se diversifie sur la conception et mise en place d'appareils pour des nouveaux marchés dont une nouvelle gamme de débitmètres pour la biopharmacie.

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

Billet d'Humeur

Par Hervé Tassery - Administrateur A3P

Incertitude, quand tu nous tiens...

L'incertitude, quelle situation désagréable. Qui rêverait d'être, voire même de vivre dans l'incertitude ? He bien pourtant, il y en a dont c'est le métier ! Comment peut-on choisir de consacrer sa vie à une science où rien n'est sûr, rien n'est exact ? Pensez à la vie de ces pauvres gens qui, à chaque fois qu'on leur parle d'une mesure, ont un doute qui immédiatement leur vient à l'esprit. Ils sont confrontés à ça, les pauvres, en permanence dans leur vie quotidienne.

"*Quelle heure est-il ? 10h … oui, mais plus ou moins combien ? Elle est étalonnée ta montre ?*" Et je ne parle pas de celui qui préfère avoir une montre arrêtée plutôt qu'une qui retarde de 5 mn, car au moins la montre arrêtée donne l'heure exacte 2 fois par jour… "*Tu mesures quelle taille ? Je ne peux pas te répondre, ça dépend du moyen de mesure…*". Chez le médecin : "*Monsieur, vous avez grossi de 3 Kg depuis votre dernière visite. Non ! Votre balance est précise à plus ou moins 3 kg, donc je n'ai pas grossi.*" Et là je ne parle que de leur vie quotidienne et pas de leur métier !

Imaginez un métrologiste (oui, parce que c'est de lui dont je parle) qui doit faire comprendre à un pharmacien (dont je fais partie) qu'**une température n'est pas ce que l'on croit voir sur le thermomètre, qu'une masse n'est pas réellement celle qui est affichée sur l'écran de la balance ou qu'un volume est relatif**, surtout si vous ajoutez des problématiques de température ou de pression atmosphérique…
Il y a 2 possibilités : soit ces deux là se fâchent, soit ils s'ignorent. J'en ai connu des métrologistes essayant des prêcher la bonne parole dans le désert ou devant une assemblée plus narquoise qu'attentive, et finissant par renoncer en se repliant vers des gens qui les comprennent, leur confrères.

Comment voulez-vous qu'on les comprenne ? Ces gens-là ne parlent pas la même langue que nous, même s'ils emploient parfois les mêmes mots. Juste pour rire, demandez-leur, pour eux, ce que veut dire par exemple : **erreur, exact, fidélité, confiance, incertitude (tien), traçabilité**… je pense que vous allez passer un bon quart d'heure. Ils emploient même des mots qu'ils ont inventé : **mesurande et mesurage**. Et pour finir, comment essayent-ils de nous convaincre de la véracité de leurs affirmations : ils utilisent les statistiques ! Qu'est-ce qui fait plus horreur à un pharmacien que de lui parler de statistiques ??? Décidément, ils ne font rien pour être compris, et je ne parle pas de les aimer.

J'aurais encore plein d'exemples pour vous expliquer pourquoi je plains ces pauvres gens, mais l'an dernier, j'ai décidé de faire un effort. J'ai été volontaire pour participer au comité d'organisation de la **journée A3P Métrologie !** J'ai participé à la première édition, je les ai rencontrés, je les ai côtoyés, j'ai même parlé avec eux… He bien vous savez quoi ? Pendant la préparation et durant cette journée, j'ai appris plein de choses et j'en ai même compris quelques-unes (pas tout, il ne faut pas exagérer). Ça m'a même donné envie de recommencer.

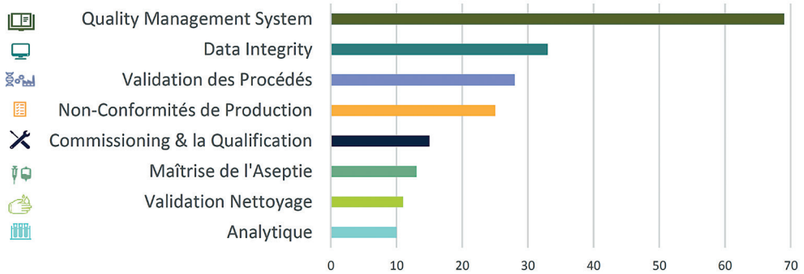
Alors faites comme moi, venez les rencontrer, leur poser des questions, les écouter parler de leurs problématiques (qui sont aussi les nôtres) et échanger avec eux à Lyon lors de notre prochaine journée A3P Métrologie du 23 mai 2019, vous verrez que vous finirez (peut-être) par y prendre goût !

Réglementaire

Par AKTEHOM

Analyse des écarts d'inspection EU/US en 2018.

Analyse des écarts d'inspection émis en 2018 par les Etats-Unis (FDA), la France (ANSM) et les autres autorités européennes de santé. **Après l'analyse de 98 notifications par les autorités*, le Quality Management System est le plus fréquemment cité, suivi par le Data Integrity, la Validation des Procédés et enfin les Non-Conformités de Production.**

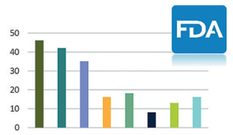


% de procédures administratives dans lesquelles la thématique est présente

**52 Warning Letters (Office of Manufacturing Quality Letters) , 33 Injonctions, 13 Non Compliance Reports (NCR)*

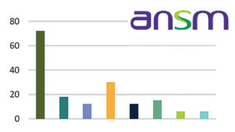
Analyse par Autorité de santé

Cette analyse démontre une nécessaire vigilance sur les processus du QMS, et en particulier sur les Déviations, CAPA et Change Control. Le Data Integrity est toujours une thématique dont la maîtrise est incontournable. La Validation des Procédés fait également l'objet de nombreuses notifications par les autorités, de la validation initiale à l'OPV.



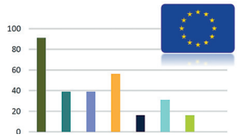
FDA

L'analyse par Autorité de santé montre que les écarts liés au Quality Management System (QMS) prédominent. Cette thématique est présente dans plus de 45% des Warning Letters délivrées par la FDA, plus de 70% des injonctions de l'ANSM et la quasi-totalité des Non Compliance Reports européens. Les défaillances des processus de Déviations, CAPA et Change Control sont signalées dans 23% des notifications, quelle que soit l'Autorité de santé, malgré une implémentation de ces processus dans l'industrie pharmaceutique depuis de nombreuses années. Sur les 52 Warning Letters émises en 2018 (OMQ), la thématique la plus fréquente, après le QMS, est le Data Integrity, présente dans 40% d'entre elles. Vient ensuite la validation des Procédés. Plus de 75% des Warning Letters émises concernent des sites de productions basés en Asie.



ANSM

Les injonctions délivrées en 2018, sur le périmètre BPF, concernent des sites de fabrication situés en France. Le QMS peut être analysé ainsi : - Déviations / CAPA / Change Control, (27% des injonctions totales) - Autres : Third-Party Management, Quality Policy,…- (46%). Viennent ensuite, les Non-Conformités de Production et le Data Integrity.



Autorités Européennes

13 Non Compliance Reports (NCR) ont été émis en 2018 par les différentes Autorités de santé européennes sur le périmètre GMP. Après le QMS, qui est omniprésent (12/13), les autres thématiques récurrentes sont les Non-Conformités de Production, la Validation des Procédés et le Data Integrity. Les NCR concernent en majorité des sites de fabrication situés en Asie (9/13).

L'analyse a été menée le 02 Janvier 2019 à partir des procédures publiées du 1er Janvier au 31 Décembre 2018. Les données proviennent des sites suivants : www.fda.gov (Warning Letters FDA) ; http://eudragmdp.ema.europa.eu (NCR Européens) ; https://ansm.sante.fr (Injonctions ANSM). NB: les observations 483 publiées par la FDA ne sont pas incluses dans cette analyse.

Réglementaire

Par AKTEHOM

À ne pas manquer !

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

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

Développement - Development

Origine	*Titre*	*Type*	*Date*
FDA	**ANDA Submissions – Amendments and Requests for Final Approval to Tentatively Approved ANDAs – Guidance for Industry** *Ce guide permet d'aider la préparation et la soumission des modifications des produits pharmaceutiques à usage humain provisoirement autorisés auprès de la FDA. Ces recommandations permettent une approbation finale au plus tôt.*	Draft	16/01/2019
FDA	**Established Conditions; Pilot Program** *La FDA (CDER) annonce un programme pilote, dans lequel les laboratoires soumettant un dossier à évaluer (NDA, ANDA, BLA, ou soumission d'un PAS) peuvent proposer des Established Conditions (ECs) et bénéficier d'une revue avec la FDA. La FDA propose ce pilote afin de gagner en expérience sur l'identification et l'évaluation des ECs. Elle annonce que 9 dossiers seront sélectionnés pour participer à ce pilote. Les ECs proposées seront revues entre les applicants et la FDA, qui s'engage à ce que ce pilote ne retarde pas l'évaluation des dossiers.* *Le FDA's Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) ne participe pas à ce pilote mais indique que le retour d'expérience du CDER sera valorisé pour l'évaluation des ECs dans les futures soumissions..*	Pilot	15/02/2019
EMA	**Checklist for Initial MAA** *Initiative lancée par l'EMA pour une durée de 5 mois afin d'améliorer de manière significative le nombre de soumission d'AMM accepté « du premier coup ». Cette checklist permet de connaître les requis pour chaque module du CTD avec des explications complémentaires ainsi que des liens vers des documents de l'EMA.*	Pilot	12/02/2019
EMA	**Guideline on the sterilisation of the medicinal product, active substance, excipient and primary container** *Ce guide exprime des exigences spécifiques relatives à la stérilité, aux processus de stérilisation et au traitement aseptique des produits stériles et des composants du produit. Il s'agit de préciser le choix de la méthode de stérilisation, les données de développement et les données de fabrication nécessaires pour démontrer la pertinence du processus de stérilisation sélectionné. La portée de ce guide comprend la stérilisation terminale à la vapeur, à la chaleur sèche et par irradiation ionisante, la stérilisation par filtration et traitement aseptique et la stérilisation au gaz. Des arbres de décision sont présentés pour faciliter le choix de la méthode de stérilisation optimale en tenant compte des différentes questions à prendre en compte et du niveau d'assurance de stérilité possible..*	Final	6/03/2019

Brexit

Origine	*Titre*	*Type*	*Date*
EMA	**Withdrawal of the United Kingdom and EU rules for batch testing of medicinal products** *Conditions d'exemption temporaire (au plus tard jusque fin 2019) de l'obligation, pour les produits UK, d'un recontrôle (enregistré dans le dossier EU) par un site en Europe. Attention : si le recontrôle n'est pas déjà autorisé sur un site EU27, et sans cette exemption, arrêt d'importation à la date du BREXIT (prévu le 29-MAR-2019).*	Q&A	21/02/2019

Réglementaire

Par AKTEHOM

Analytique - Analytical

Origine	Titre	Type	Date
FDA	**Guidance for Industry: Immunogenicity Testing of Therapeutic Protein Products —Developing and Validating Assays for Anti-Drug Antibody Detection)** *Les traitements par des protéines thérapeutiques peuvent générer des risques d'immunogénicité. Ce guide donne des recommandations sur les tests et les validations à mener pour détecter et évaluer de potentielles réponses immunitaires des produits.*	Final	23/01/2019
WHO	**Good Chromatography Practices** *Cette nouvelle guideline fournit des bonnes pratiques à prendre en compte dans l'analyse des échantillons lorsque des systèmes chromatographiques sont utilisés. En raison de la criticité des résultats obtenus par chromatographie, cette guideline recommande aux industriels de s'assurer que les données générées sont exactes et fiables.*	Draft	02/2019
Ph. Eur.	**Monography 2034: Substances for Pharmaceutical Use** *Cette nouvelle monographie décrit les exigences relatives aux substances à usage pharmaceutique, notamment en matière de production, de tests et d'étiquetage.*	Draft	02/2019

Fabrication - Manufacturing

Origine	Titre	Type	Date
FDA	**Competitive Generic Therapies Guidance for Industry** *Le guide définit les critères auxquels un produit générique peut rentrer dans le cadre des "Compétitive Generic Therapies" et bénéficier ainsi d'une procédure d'enregistrement allégée. Il définit également les différentes phases de soumission à la FDA.*	Draft	15/01/2019
WHO	**International Atomic Energy Agency (IAEA)/WHO Guidelines on Good Manufacturing Products for Radiopharmaceutical Products (QAS/18.782)** *Ces directives définissent les exigences GMP applicables aux produits radiopharmaceutiques. Si les principes de base sont similaires à ceux des produits pharmaceutiques, le guide prend en compte les spécificités des radiopharmaceutiques et justifie les écarts potentiels liés à la nature même des produits.*	Draft	02/2019

Conditionnement/Distribution - Packaging/Distribution

Origine	Titre	Type	Date
EMA	**Questions and answers (version 13) - Safety features for medicinal products for human use** *Le document apporte des réponses aux questions fréquemment posées sur la mise en oeuvre des règles relatives aux caractéristiques et informations de sécurité des médicaments dans l'union Européenne.*	Q&A	24/01/2019
Santé Canada	**Regulatory requirements for Drug Identification Numbers (DINs) - Draft Guidance Document** *Ce draft vise à regrouper les renseignements sur l'identification numérique des médicaments (DIN) et sur les exigences réglementaires qui y sont associées. Cette ligne directrice vise à prêter assistance aux fabricants sur l'interprétation des exigences réglementaires associées à un DIN et à les informer de leurs obligations de soumettre à Santé Canada les avis de changement d'état de médicaments dans les délais prescrits.*	Draft	25/01/2019

Réglementaire

Par AKTEHOM

Système Qualité - Quality system

Origine	Titre	Type	Date
FDA	**Public Warning and Notification of Recalls Under 21 CFR Part 7, Subpart C - Guidance for Industry and FDA Staff** *Le guide précise les cas de rappels de lots (produits pharmaceutiques, alimentaires et dispositifs médicaux) qui doivent faire l'objet d'une communication publique. Il spécifie la nature des informations qui doivent être communiquées et les modes de communication.*	Final	8/02/2019
FDA	**CDER's Program for the Recognition of Voluntary Consensus Standards Related to Pharmaceutical Quality – Guidance for Industry** *Le guide (draft) va orienter la mise en place de la reconnaissance par la FDA de standards relatifs à la Qualité Pharmaceutique venant du privé. Ces standards, une fois reconnus par la FDA, devenant référençables et utilisables par les industriels, y compris dans les dossiers de soumission.*	Draft	13/02/2019
FDA	**Quality Considerations for Continuous Manufacturing – Guidance for Industry** *Le guide se concentre sur les aspects scientifiques et réglementaires spécifiques à la fabrication en continu. Ce type de fabrication est considéré par la FDA comme une technologie émergente qui peut permettre la modernisation du secteur pharmaceutique et apporter des avantages potentiels à la fois au secteur et aux patients. Les thématiques abordées sont notamment les concepts clés pour une fabrication en continu, à savoir les considérations dynamiques et la définition d'un lot, la stratégie de contrôle, le système qualité, la validation du procédé (depuis la définition du procédé jusqu'à sa vérification continue), l'augmentation de taille de lot et la spécificité des études de stabilité.*	Draft	26/02/2019
FDA	**Principles of premarket Pathways for Combination Products - Guidance for Industry and FDA Staff** *Le guide clarifie l'assignation principale des produits combinés en fonction de l'élément constitutif (médicament, produit biologique ou dispositif médical) responsable de l'action du produit. Il précise toutefois que les exigences réglementaires requises pour les éléments ayant une moindre part dans le mécanisme d'action doivent être respectées*	Draft	02/2019
EMA	**Overview of comments received on ICH guideline Q12 on technical and regulatory considerations for pharmaceutical product lifecycle management** *L'EMA publie une compilation des commentaires reçus des industriels et associations sur le guide ICHQ12 draft (step 2). Un commentaire se retrouve systématiquement : la nécessité d'une harmonisation avec les cadres réglementaires des régions ICH. Cet alignement est nécessaire pour permettre la pleine application de ce guide afin qu'autorités réglementaires et industriels puissent tirer les bénéfices que promet ce guide : faciliter la gestion des changements et alléger les variations réglementaires*	Final	18/01/2019
EMA	**HMA-EMA Joint Big Data Taskforce – Summary report** *Rapport du groupe de travail commun HMA-EMA sur l'exploitation du Big Data d'un point de vue réglementaire, afin de garantir que le système de réglementation de l'UE a la capacité d'analyser et d'interpréter ces données.*	Rapport	15/02/2019
ANSM	**Projet de transposition du guide des bonnes pratiques de fabrication spécifiques aux médicaments de thérapie innovante** *L'agence a publié pour commentaires une transposition du guide ATM, sans changement Draft 14-DEC-2018 significatif du guide européen. Les commentaires ont été clos le 14-FEB-2019 et sont en cours d'analyse.*	Draft	12/2018
ANSM	**Etat des lieux de la fabrication des MTI par les établissements publics** *L'agence a publié un état des lieux après les retours de 7 établissements (sur 12) autorisés à fabriquer des MTIs.*	Final	14/02/2019
ICH	**Further Opportunities for Harmonization of Standards for Generic Drugs** *Ce document de réflexion préconise l'élaboration et l'amélioration des lignes directrices ICH afin de standardiser les normes scientifiques et techniques applicables aux médicaments génériques, notamment les normes pour démontrer la bioéquivalence. Cette harmonisation offrirait d'importants avantages pour la santé publique (i.e. une plus grande offre de produit pharmaceutiques à l'échelle mondiale). Ce document recommande fortement de créer, en première instance, un groupe de discussion pour évaluer la faisabilité et modalités de cette harmonisation.*	Paper	6/02/2019

La Chronique

De Patrick Hibbon de Frohen - Administrateur A3P

Les GIC d'A3P comme sources d'exemple et de référence.

Je vous parle d'un temps que les moins de 20 ans…
Nous sommes au milieu des années 90. Les Ateliers Nationaux de la Qualité (ANQ), créés par le GREPIC dès 1986, voient se rassembler quelques centaines d'industriels et … L'agence du Médicament sous la houlette de Catherine Lagarde sa directrice. Et que constations-nous ? Une collaboration étroite, efficace, sans tabou et sans appréhension, sur diverses problématiques réglementaires, entre les industriels et l'Agence, sous la forme d'ateliers interactifs et de conférences ouvertes aux questions, remarques, propositions. Chacune des parties apportant son point de vue, ses suggestions, dans un état d'esprit constructif, à la recherche, toujours, d'un consensus pertinent, réaliste, applicable et transposable, entres autres et surtout, au sein des sites de production.

Au fil des années, les ANQ, disparus depuis, ont vu les industriels venir, à la fois par obligation et par intérêts, quelque peu "contraints", écouter la "bonne parole" de l'AFSSAPS, puis de l'ANSM, sans partage et sans concertation comme cela se faisait. Fort de ces constats, A3P a instauré, d'abord en son sein, puis plus largement aujourd'hui, un concept pertinent et qui porte bien son nom, celui des GIC (Groupement d'Intérêt Commun). Comme le dit si bien l'Association, je cite, "*Les G.I.C ont pour but de réunir des industriels fabricants et des fournisseurs (des secteurs pharmaceutique et biotechnologique) afin de partager les pratiques et des questionnements. Un GIC A3P doit faire progresser les problématiques exposées*". Près d'une quinzaine de GIC sont en œuvre actuellement, et portent tant sur des aspects purement réglementaires (ICHQ 12 par exemple) que ceux de production (Lyophilisation, eaux à usage pharma…), Qualité (Quality by design…) ou ceux liés à des technologies particulières (Technologie Barrière…), voire innovantes.

Des JQP à l'écoute des travaux d'A3P

Soyons clairs : un des objectifs de ces GIC était aussi, voire essentiellement, de revenir, si possible, à une écoute, une sensibilisation des autorités réglementaires de tutelle, voire si possible à un partage, à une concertation ouverte et constructive. Et, même si le chemin peut encore sembler long, mon sentiment est que les attitudes évoluent, et on ne peut qu'en être satisfait, dans le bon sens. Lors des dernières JQP (4èmes Journées de la Qualité Pharmaceutique qui se sont tenues à Nantes les 24-25 janvier 2019), les travaux de l'A3P ont été cités comme sources d'exemple et de référence. Et comme pour s'en convaincre, Ph. Germanaud, Président du groupe qualité du Leem, a indiqué lors de l'ouverture de ces JQP que "*La forme que nous avons retenue pour ces JQP, très interactive, combine ateliers de travail et séance plénière, et nous permettra de pouvoir facilement échanger entre nous sur nos bonnes pratiques.*"

Est-ce à dire que nous serions passés, et on ne peut que s'en réjouir, de l'injonction, de la ou des décisions unilatérales, à une concertation et une écoute partagées et nettement plus constructives entre industriels et les instances réglementaires ? J'ai comme la vague impression, par les temps présents, que cela est terriblement d'actualité ! Et si les divers travaux d'A3P font "progresser les problématiques exposées", et incitent, favorisent ce nécessaire dialogue, l'Association, devenue un acteur incontournable, aura rempli ses objectifs au service des industries de santé.

Actualités

GIC A3P

Faire progresser une problématique !

Aujourd'hui, plus d'une dizaine de **G**roupe **I**nterêt **C**ommun ont été créés. Les membres d'un GIC (composé d'industriels fabricants et fournisseurs) réalisent ensemble un travail collaboratif autour d'une même problématique et le restituent au cours d'un évènement A3P ou par des publications (le magazine La Vague, guide scientifique et technique, ...) ou des commentaires auprès des instances réglementaires.

NEW

GIC A3P Eaux à usage pharmaceutique

- Ce groupe travaille sur le sujet des eaux à usage pharmaceutique de façon à permettre aux différents industriels concernés d'échanger sur ces questions, et d'aboutir sur des consensus communs afin de faciliter l'implémentation de cette guideline

Réalisations

2019 | - Commentaires en cours sur le draft émis par l'EMA intitulé : "Guideline on the quality of water for pharmaceutical use"

GIC A3P Lyophilisation

- Draft sur les bonnes pratiques de "mapping" thermique en lyophilisation

Réalisations

2017 | - Journées d'échanges à Lyon

2019 | - Journées d'échanges à Lyon

GIC A3P Particules Visibles

- Référentiel technique sur la maîtrise des particules visibles rédigé conjointement entre les fabricants et fournisseurs

Réalisations

2016 | - Les 10 règles d'or de l'inspection visuelle

GIC A3P Réglementaire / Annexe 1

- Suite à la publication le 20 décembre 2017 par le PIC/S et l'EMA de la nouvelle version de l'Annexe 1, le GIC Annexe 1 créé en 2015 (dans le cadre de la soumission pour commentaire du "Concept paper on the revision of annex 1 of the guidelines on good manufacturing practice – manufacture of sterile medicinal products" émise par l'EMA en 2015) a été réactivé. Le GIC A3P Annexe 1, composé d'une 15 d'industriels et de fournisseurs, a commenté et soumi les commentaires à l'EMA en mars 2018.

Réalisations

2018 | - Commentaires soumis sur le draft "Annex 1: Manufacture of Sterile Medicinal Products" de l'EMA

GIC eCompliance

- Face aux évolutions des technologies et des modes de "delivery" informatique (Cloud, mobile computing…), les travaux du GIC cherchent à optimiser les méthodologies actuelles pour garder une flexibilité et une maîtrise adaptée aux risques encourus

Réalisations

2017 | - Journée A3P eCompliance à Lyon

2019 | - Journée A3P eCompliance à Lyon

NEW

GIC A3P Méthodes alternatives en microbiologie

- Ce groupe permet de dresser un état des lieux des méthodes proposées, envisagées, évaluées, adoptées et rejetées par l'ensemble des laboratoires des industriels de la pharmacie avec leurs avantages et inconvénients avérés

Réalisations

2019 | - Création d'un guide de validation

GIC A3P Réglementaire / Chapitres 3 & 5

- GIC Cloturé
- Revue des textes réglementaires en draft
- Préparation de questions sur les points imprécis ou incompris afin de les soumettre aux autorités de santé pour déclencher un échange
- Expliquer les textes réglementaires approuvés (réalisation d'un guide diffusé à l'ensemble de la profession).

Réalisations

2016 | - Réponse à la consultation publique sur "Guidance on the sterilisation of the medicinal product, active substance, excipient and primary container : EMA/CHMP/CVMP/QWP/BWP/850374/2015"

2017 | - Parution d'un guide A3P Scientifique et Technique : "Maîtrise des risques fournisseurs et de contamination croisée, études et condensé des évolutions réglementaires EU-GMP Part1 Chap. 3 et 5"

Infos sur www.a3p.org

GIC A3P Réglementaire / CPV
- Travail sur l'élaboration d'un guide

Réalisations

2019 | - Réalisation d'un questionnaire afin d'éditer un guide sur la mise en oeuvre du Continued Process Verification (CPV) ou On-going Process Verification (OPV)

GIC A3P Réglementaire / ICHQ12
- Commentaires sur la Guideline ICHQ12
- Préparation d'une journée d'échange qui aura lieu à Lyon le 19 septembre 2019

Réalisations

2018 | - Réponse à la consultation publique sur la Guideline ICHQ12 "Overview of comments received on ICH guideline Q12 on technical and regulatory considerations for pharmaceutical product lifecycle management" à l'EMA

GIC A3P Réglementaire / QBD
NEW
- Objectif de faire un guide pratique et technique afin de démystifier les notions présentées dans la règlementation telles que l'établissement du QTPP (Quality Target Product Profile), la définition des paramètres critiques du procédé et des attributs qualité critiques du produit et le "design space" pour développer et valider un procédé robuste et capable avec une stratégie de contrôle efficace et adaptée
- Ce GIC sera complémentaire aux GIC "CPV Continued Process Verification" et "Statistical methodology for the comparative assessment of quality attributes in development"

GIC A3P Technologie Barrière
- Travaux de partage de standard de validation, de standard de maintenance, de standard opérationnel relatifs à l'utilisation des technologies barrières en intégrant les recommandations internationales (ISPE 2005, PHSS 2010) et en cohérence avec les probables orientations de la future Annexe 1 des BPF
- Recensement des différentes solutions de "Technologie Barrière" proposées et identification des éventuels besoins non satisfaits
- Proposition de guides (training des opérateurs, contrôle et utilisation des gants...

Réalisations

2016 | - Journées d'échanges à Lyon

2019 | - Journées d'échanges à Lyon

GIC A3P Réglementaire / Statistical
- Commentaires sur la Guideline "Guidance on 'Reflection paper on statistical methodology for the comparative assessment of quality attributes in drug development'(EMA/CHMP/138502/2017)"
- Participation au workshop de l'EMA en mai 2018 sur la "Guidance on Reflection paper on statistical methodology for the comparative assessment of quality attributes in drug development (EMA/CHMP/138502/2017)"
- Travail sur l'élaboration d'un guide

Réalisations

2018 | - Réponse à la consultation publique sur la Guideline "Guidance on Reflection paper on statistical methodology for the comparative assessment of quality attributes in drug development'(EMA/CHMP/138502/2017)"

GIC A3P Single Use
- Établir un guide de recommandations pour les industriels sur le déploiement, l'utilisation et le maintien (Life Cycle Management) de solutions Single Use
- Réaliser un panorama des problématiques clés des SUS : validation, impact environnemental, test d'intégrité, extractibles/relarguables…
- Développer une plateforme collaborative entre utilisateurs et fournisseurs, afin d'anticiper les évolutions et travailler de façon conjointe sur des standards partagés
- Promouvoir des solutions techniques utilisant les systèmes clos et les systèmes de confinement pour produits toxiques

Réalisations

2018 | - Publications articles dans le magazine La Vague
- Journée d'échanges à Lyon

GIC A3P Validation du Nettoyage
- Nouvelle Annexe 15 applicable au 1er octobre 2015 : établir un guide lecture et établir un Plan Maître de Validation servant de modèle
- Faire un point sur les textes réglementaires relatifs au Nettoyage et les guides internationaux existants
- Proposer des stratégies modèles permettant de :
  – rechercher les données sources utilisées pour le calcul des valeurs PD
  – intégrer ces valeurs pour le calcul des critères d'acceptation

Réalisations

2018 | - Journée d'échanges à Lyon
- Parution d'un guide A3P Scientifique et Technique
- Publication d'articles dans le magazine La Vague

Infos sur www.a3p.org

Retour sur les événements A3P

Par Anne HAYS - Administrateur A3P

A3P Bioproduction

C'est le 5 février 2019, que s'est tenu le 7ème Congrès International A3P Bioproduction, à l'hôtel Intercontinental de Genève.

La journée s'est déroulée autour de conférences plénières, d'ateliers interactifs organisés par des partenaires de l'évènement, d'une table ronde et de pauses permettant de découvrir les stands des exposants.
Une centaine de participants étaient présents, dont le thème cette année était "Optimizing time to clinics". Une occasion pour chacun de faire un point technique & réglementaire mais aussi, au travers des conférences et des échanges, de s'enrichir des stratégies de développement et des bonnes pratiques de chacun, dans un secteur d'activités en permanente évolution.
Le domaine de la Bioproduction requiert très souvent des développements accélérés dans le respect d'une qualité, d'une efficacité et d'une sécurité sans compromis et ceci sans réel changement de la structure du développement "traditionnel". Très fréquemment également, les produits concernent de nouvelles molécules biologiques complexes, innovantes ou biosimilaires, pour lesquels les laboratoires ne disposent que de peu de connaissances et d'expériences antérieures.

Les congressistes ont pu tout au long de la journée bénéficier de l'expérience, des conseils et recommandations des différents intervenants des sociétés de biotech, start-ups, consultants et fournisseurs. Il a ainsi été évoqué l'importance de disposer d'une **solide stratégie de développement**, dans laquelle la flexibilité est un élément important. Le challenge consistant à gérer un développement clinique accéléré qui est souvent synonyme d'un niveau de risques "business" plus élevé, contrebalancé par une collaboration étroite avec les sites de production et une bonne communication avec les autorités.

Des **exemples de stratégies CMC dans un contexte de programmes de développement accéléré** ont été partagés, dans lesquels par exemple il a été rappelé l'importance d'une approche alliant innovation et pragmatisme, pouvant intégrer dans certains cas bien maîtrisés, la remise d'information complémentaires postérieures à l'autorisation de mise sur le marché. Ces échanges ont été appréciés du fait qu'il n'existe pas de **directives CMC** particulières relatives à ces projets. Dans ce contexte, il a souvent été fait mention au cours de la journée de l'évènement *PRIME-BT EMA Workshop* qui s'est déroulé en novembre 2018 et notamment le fait que "les Agences" seront à l'écoute de toute nouvelle approche dans la mesure où toutes les données relatives à la compréhension du procédé et connaissance du produit seront apportées.
Le cas particulier et intéressant des anticorps conjugués (ADC), **combinaison d'un produit biologique et d'une entité chimique**, a été présenté, mettant en avant la complexité du développement de ces produits sur lesquels il existe de grands espoirs en termes de performance thérapeutique, notamment dans le domaine du cancer. Pour ces produits, les coûts de développement et de production sont bien supérieurs à ceux générés par les anticorps monoclonaux, générant alors des coûts de traitements parfois extrêmement élevés. Il est à noter que le nombre de producteurs dans ce domaine d'expertise, nombre assez limité aujourd'hui, est en croissance significative.
Enfin, la pertinence de l'**approche "Quality by design" dans le contexte du développement de ces produits** a été largement démontrée. Cette approche innovante appliquée au développement CMC des produits biotech améliore la robustesse du process, la maîtrise des risques et la flexibilité, paramètres clés pour le succès de tels projets de développement. Ponctuant la journée, 2 sessions d'1h avec 4 partenaires (BiiON MIRRHIA, CONFARMA, STERIS et THERMO FISHER SCIENTIFIC) sous forme d'ateliers interactifs se sont déroulées autour de la thématique du congrès permettant ainsi de faciliter les échanges et partages d'expériences en petits groupes.
La journée s'est alors terminée par une table ronde articulée autour des réponses apportées par les participants à un questionnaire qui leur avait été adressé préalablement à l'évènement. Celui-ci visait à évaluer et à apprécier les bases mais aussi le champ de la collaboration avec les CRO/CDMO.

En conclusion, l'optimisation des délais de développement et d'enregistrement, de la productivité et des couts est un vrai challenge pour les sociétés de biotech mais c'est aussi une opportunité pour développer l'agilité et l'innovation, améliorer la connaissance des procédés en se focalisant sur les étapes critiques, développer avec les partenaires CMO/CDMO des relations de confiance basées sur leur expertise et enfin de mettre en place avec les autorités de santé des interactions régulières afin d'accélérer les procédures d'enregistrement et limiter les sessions de questions / réponses pendant la phase d'évaluation.

Actualités

Vos prochains événements A3P

Métrologie

Lyon // France
23 mai 2019

- Méthode d'optimisation de la périodicité des intervalles de confirmation métrologique d'instruments
- Optimiser ses fréquences d'étalonnage avec la méthode OPPERET
- Stockage des données
- ...

Conférences // exposition

Cosmétique

en partenariat

Lyon // France 4 juin 2019

- Bilan et prise en compte des BPF
- Audit, inspection, OTC Bilan des 483
- Prise en compte des référentiels pour les produits sous-traités
- Nettoyage : guideline validation, système d'ingénierie, produits, maitrise des opérations pour une certif. des cosmétiques bio et naturel selon Cosmos
- ...

Conférences // exposition

Beauté et subtilités des langues …

A3P dès ses premiers évènements a souhaité des conférences, interventions et relations avec des anglophones, sachant l'importance du monde anglo-saxon dans l'industrie pharmaceutique et la biotechnologie. En particulier des institutions comme la FDA et MHRA sont à la base d'actions d'importance dans le "Propre et Stérile" qui est l'essence d'A3P.

S'est posée alors la question de la communication. Allions-nous laisser un conférencier anglophone faire sa communication puis repartir sans profiter de l'ensemble de l'événement A3P ? Allions-nous restreindre des questions de l'audience du fait d'un manque d'agilité en anglais ? A3P a répondu à ces interrogations par la qualité. En effet depuis plus de 20 ans, nous faisons intervenir la société HANCOCK qui nous propose une traduction technique français/anglais de haut niveau.

" Alors, n'hésitez plus à utiliser les casques mis à votre disposition, ils vous permettront d'affuter vos questions et de comprendre la subtilité ou la rudesse des réponses ; tout deviendra plus clair et par la même occasion vous enrichirez votre vocabulaire anglo-américain à faire pâlir Google…"

Programme & inscription sur **www.a3p.org**

Actualités

Vos prochains événements A3P

Endotoxines & Pyrogènes

Lyon // France
5&6 juin 2019

- Etat des lieux réglementaires, référentiels US, Europe, Japon et nouveaux textes en cours
- Challenges du test LAL classiques, Validations de produits complexes, holding time, interférence, effet masquant LER
- Test alternatifs ou Pharmacopées, test MAT
- Structure Physicochimique des LPS
- Dépyrogénisation
- ...

Conférences & table ronde // exposition

Lyophilisation

Lyon // France
4 juillet 2019

- Maitrise du procédé de lyophilisation
- Maitrise des coûts
- Mapping thermique
- ...

Conférences // exposition

Programme & inscription sur **www.a3p.org**

La vérification métrologique des compteurs de particules aériens :

réaliser un banc de test qui permet de mesurer l'efficacité de comptage selon ISO 21501-4.

Par Philippe BIARD - INTERTEK
philippe.biard@intertek.com

La vérification métrologique des compteurs de particules aériens doit être réalisée en suivant les recommandations du fabricant.
Toutefois un point important est la vérification de l'efficacité de comptage qui est définie par la norme ISO 21501-4.

Nous décrivons ici une façon de mettre en œuvre ce test délicat.

Les compteurs de particules optiques aériens à diffraction (ou LSAPC pour Light Scattering Airborn Particle Counters) sont des équipements, permettant, par prélèvements, de dénombrer des particules dans un volume de gaz donné. Les comptages ainsi réalisés sont "ventilés" sur des classes de tailles.

Les domaines d'application sont variés. En général il s'agit d'activités industrielles où la propreté de l'environnement de production est importante. Par exemple : industrie pharmaceutique, agroalimentaire, hôpitaux, recherche, spatial, armement, etc…
Le cas le plus classique est le domaine de l'industrie pharmaceutique, où les entreprises produisant des produits injectables, exploitent des salles blanches dont l'efficacité doit être en permanence vérifiée en termes de contamination particulaire. Il convient alors de disposer d'un référentiel, par exemple l'ISO 14644-3 et d'équipements de qualité permettant d'évaluer les paramètres demandés dans la norme.

⇢

Attention : les compteurs de particules optiques ne sont pas vraiment des dispositifs de mesure, ce sont des numérateurs. Même si la fonction secondaire est de classer des particules par classe de taille ce qui peut s'apparenter à une mesure dimensionnelle, la fonction attendue est bien le dénombrement d'individus. La notion d'incertitude de mesure est donc inadaptée, et nous parlerons de la qualité du dénombrement avec une notion d'efficacité de comptage, sujet du présent article.

Fig 1 : 2 compteurs de particules

1. Le principe du compteur de particules optique

Un système de dépression assure un prélèvement à débit constant. Le flux ainsi prélevé est soumis en coïncidence à un faisceau lumineux, parfois en lumière blanche, souvent en lumière cohérente laser. Les particules ainsi éclairées, par diffraction lumineuse, grâce à un miroir elliptique, émettent des impulsions lumineuses sur un capteur qui transforme la lumière en impulsions électriques qui sont comptabilisées et classées par catégories d'amplitude de tension et donc de tailles.

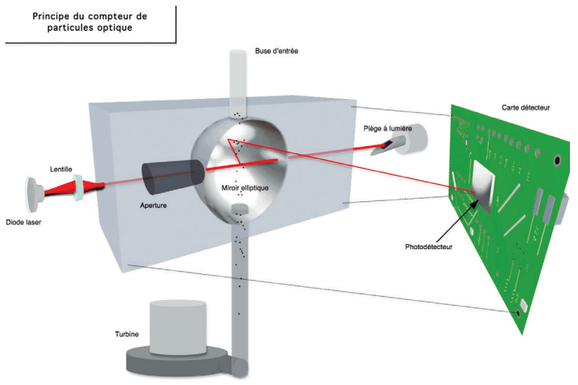


Fig 2 : COP le Principe

2. Une norme de qualité pour les compteurs de particules optiques : l'ISO 21501-4

Il y a une vingtaine d'années, il n'était pas rare d'entendre les utilisateurs de compteurs de particules exprimer leur désarroi : "*J'ai plusieurs modèles de compteurs de particules, tous font l'objet d'une vérification métrologique régulièrement réalisée par des gens que j'estime sérieux, et malgré tout, je n'ai pas deux appareils qui me donnent des résultats semblables !*"

La norme ISO 21501-4 a pour objectif de réduire les différences entre les appareils et donner des comptages justes.
Cette norme est une norme d'experts (pas très accessible aux non-initiés) applicable en premier ordre aux Concepteurs - Fabricants de compteurs de particules, mais aussi aux laboratoires qui font des tests de conformité à la norme, et enfin, aux laboratoires qui pratiquent de la vérification métrologique de routine.

Attention : cette norme ne se substitue en rien à l'instruction de vérification métrologique du Fabricant qui demeure le document de référence pour effectuer des opérations de vérification métrologique enrichies d'un ajustage.

Un compteur de particules de conception ancienne peut parfaitement être conforme à la norme. De même, un compteur de particules de conception récente peut (bien que ce soit peu probable, mais déjà vu) ne pas être conforme à la norme. Il n'est donc pas nécessairement utile de changer un compteur de particules ancien pour cette raison, il faut simplement tester sa conformité par rapport à la norme.

Attention : ***la conformité à la norme n'est pas suffisante, elle ne couvre pas tous les cas de figure des dysfonctionnements et dérives potentiels. Il convient d'effectuer une vérification métrologique selon l'instruction du fabricant avec ajustage, puis, ensuite faire un test de conformité à la norme. De même, la partie "maintenance préventive" et détection précoce des dysfonctionnements ne sont pas à prendre à la légère avec ces équipements qui sont souvent utilisés pour des applications hautement critiques.***

La norme décrit en détails techniques les paramètres à vérifier et leurs limites acceptables.

Les paramètres pris en considération sont :

- Débit de prélèvement.
- Efficacité de comptage.
- Vérification de la précision du positionnement en taille.
- Résolution sur la taille.
- Faux comptages sur absence totale de particules.
- Rapidité de la réponse.
- Temps d'échantillonnage.
- Concentration maximale acceptable.
- Etalonnage en taille. (à ne pas confondre avec "la précision du positionnement en taille").

L'objet du présent article de vulgarisation ne porte pas sur l'ensemble de ces paramètres, mais sur un seul d'entre d'eux, certainement le plus important : l'efficacité de comptage.

Les tests d'efficacité de comptage permettent de mettre le doigt là où ça fait mal ! Les compteurs de particules optiques ont des performances plutôt honorables quand il s'agit de compter des particules de grosses tailles. Il en est tout autre quand la taille diminue et se rapproche de la taille critique (la plus petite taille que peut détecter le compteur).

⇢

Il y a une relation essentielle et mercantile entre cette taille critique et le coût de fabrication des appareils. Si les fabricants trichaient, ce serait vraisemblablement sur la puissance du laser et, donc, sur la taille critique réelle, mais… dans le domaine du médicament la confiance n'est pas de mise.

Ce test d'efficacité de comptage va permettre d'encadrer dans des limites acceptables le "bout du rouleau" de la sensibilité de détection.

Le compteur de particules est imparfait, de nombreux paramètres vont venir compliquer la détection et surtout la détermination de la classe de tailles : facteur de forme, nature du matériau composant la particule, couleur, fluorescence, etc… Néanmoins, d'un point de vue statistique les résultats de comptages sont plutôt honorables.

Un principe essentiel dans le monde de la métrologie est de comparer un appareil de mesure à un autre, réputé meilleur. Dans le domaine de la numération certains font des tests d'efficacité de comptage en comparant le compteur, donc l'appareil imparfait, à un compteur, du même type et parfois même du même modèle !

Pour réaliser un banc de test d'efficacité de comptage performant il y a 3 règles :

1) Parfaitement maîtriser l'aérosol de test.
2) Avoir un compteur de référence "parfait" et rattachable à une grandeur physique.
3) Valider l'ensemble par des tests inter-laboratoires.

Nous utiliserons un analyseur à mobilité directe ou DMA : il s'agit d'un équipement qui va sélectionner des particules en fonction de leur taille et de leurs caractéristiques électriques liées aux charges embarquées.

(*voir figure 3)*

Un aérosol de PSL est constitué en amont par un générateur d'aérosol classique. Cet aérosol sera ensuite équilibré à l'aide d'une source radioactive de type Krypton 85 ou rayon X de façon à neutraliser l'aérosol dans sa globalité.

Les particules sont alors injectées sur un "tapis roulant à air" (Sheath Flow ou air d'entraînement) qui va les entrainer à une vitesse variable et définie, elles deviennent mobiles. En parallèle elles sont soumises à la présence d'une électrode fortement polarisée négativement avec une tension qui varie de 0 à 10.000V.

Les particules les plus lourdes et donc les plus grosses entraînées par leurs mobilités vont trouver naturellement la voie de sortie des "perdants", elles ne sont pas sélectionnées.

Les particules les plus petites, si elles possèdent une polarité positive vont être irrésistiblement attirées par l'électrode centrale, elles vont la percuter et rester captives.

Les particules "parfaites" en termes de taille, d'orientation de polarité et de charges électriques vont prendre la sortie des "élus" pour être sélectionnées car elles possèdent la parfaite mobilité électrique.

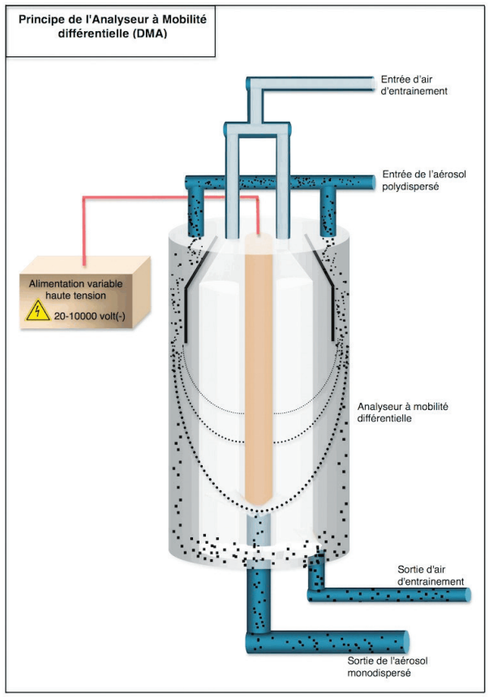


Fig 3 : Le DMA

3. Parfaitement maîtriser l'aérosol de test

Généralement pour mettre toutes les chances de notre côté on utilise des particules étalons PSL (Poly Styrène Latex). Ces particules sont parfaitement sphériques, homogènes, avec un indice de diffraction connu ainsi qu'un coefficient de variation sur le diamètre qui est "serré" (de l'ordre de 1%) : tout ce qu'il faut pour plaire à un compteur de particules.

Les choses ne s'arrêtent pas là, nous voulons un super aérosol de test, c'est à dire avec une distribution sur la taille qui soit bien plus "serrée" que les PSL de base et aussi que les charges électriques embarquées par ces particules soient unitaires et orientées vers une seule polarité.

Pour faire varier la taille de l'aérosol sélectionné il suffit de jouer sur la tension de l'électrode centrale et sur la vitesse de l'air d'entraînement.

4. Un compteur de particules presque parfait : le CNC

Le CNC pour Compteur de Noyau de Condensation est un compteur de particules optique classique qui dispose en entrée d'un dispositif qui va faire grossir les particules artificiellement.

⇢

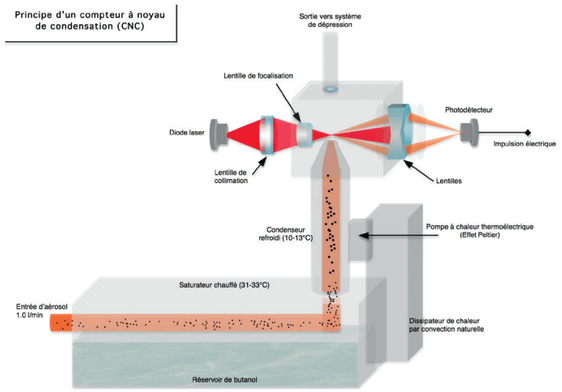


Fig 4 : Le CNC

Le principe consiste à mettre des particules, que nous appellerons à ce stade "noyaux" de condensation, dans une ambiance saturée en vapeurs de butanol.
Un phénomène de condensation rentre alors en jeu. La condensation se fait autour des petits "noyaux".
Un condenseur refroidit l'aérosol ainsi constitué pour faire de "belles" grosses particules sphériques qui sont composées de petits "noyaux" entourés d'un manteau de butanol liquide.

Indépendamment de leurs tailles initiales toutes ces particules présentent en sortie la même classe de taille, entre 10 et 15 μm.
Il reste alors à la partie optique du compteur de particules le travail facile de compter ces "monstres" qui ne posent vraiment aucun problème de détection.

Le CNC n'est pas parfait, mais, il travaille avec des individus qui sont idéaux et qui le positionne dans une plage de "perfection".

Le problème est que nous n'avons aucune idée de la taille initiale des particules, mais, le but c'est juste de compter juste !

5. Rattacher un nombre d'individus à une grandeur physique : l'électromètre.

Les compteurs de particules optiques travaillent selon deux axes : pour la fonction secondaire : la taille des particules, donc une grandeur physique (c'est de la dimension : le mètre), et pour la fonction principale : la numération.

Pour ce qui est de la mesure de diamètre, nous disposons de matériaux de référence avec la certification d'un organisme certificateur : les fameuses particules de PSL qui généralement sont certifiées par le NIST que nous améliorons avec le DMA.

Pour ce qui est du comptage, il en est tout autre, il n'existe pas d'étalon certifié de nombre de particules en suspension dans un gaz.

Nous utilisons donc l'artifice suivant :
L'aérosol de sortie du DMA est très monodispersé, mais possède aussi la capacité d'embarquement d'une charge électrique et une seule.

L'apport continu de particules et donc l'apport de charges électriques génère un courant électrique. L'intensité électrique est une grandeur physique avec son unité qui est l'ampère (A).

Nous allons donc utiliser un système physique de collecte de particules (un filtre absolu) qui soit aussi un filtre de collecte de charges électriques (filtre absolu modifié avec entre autre une carcasse métallique). L'intensité ainsi récoltée sera mesurée avec un ampèremètre et ce courant sera directement proportionnel à l'apport en nombre de particules (concentration).
Le courant récolté sera d'une extrême faiblesse et ne permettra pas de faire tourner un mixer ménager, loin de là. Nous nous approchons ici de la charge élémentaire de l'électron. L'ampèremètre utilisé sera de type Sub-femto ampèremétrique avec une sensibilité de l'ordre de 1.10^{-17}A.
L'utilisation de cet équipement nécessite d'infinies précautions en termes d'incidence de l'environnement ambiant, avec un intérêt tout particulier pour la "tranquillité" électromagnétique. Utilisation de la cage de Faraday recommandée.

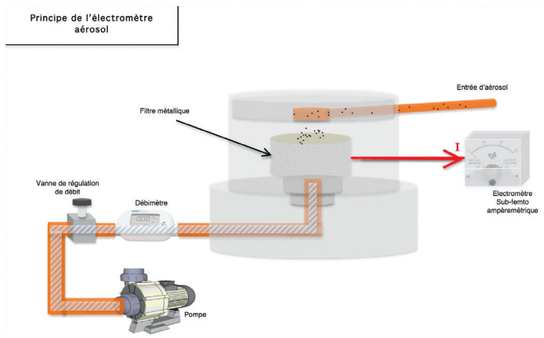


Fig 5 : L'électromètre

L'électromètre ne sera pas un étalon de routine, mais un étalon de référence qui servira à valider les performances du CNC qui lui sera utilisé comme tel.

⇢

6. Le banc de test d'efficacité de comptage

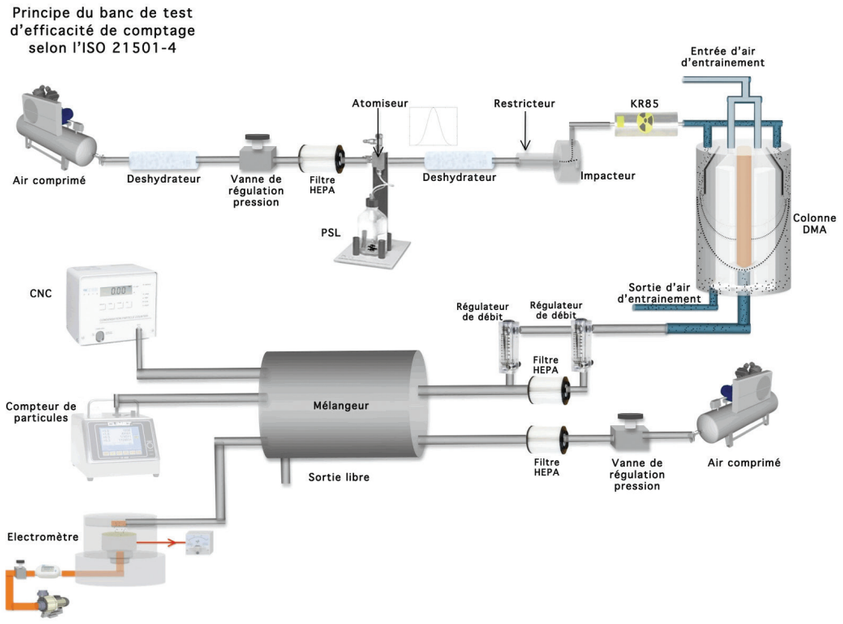


Fig6 : Le banc principe

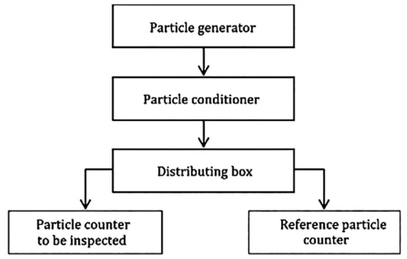
Les éléments du banc de test d'efficacité : de l'entrée jusqu'à la sortie :

- On utilise un générateur d'aérosol avec une solution de PSL étalon.
- Un aérosol sec est ainsi généré.
- Un impacteur à étage permet de débarrasser l'aérosol de particules indésirables, résidus de pulvérisation, débris ou pollution de l'eau de dilution.
- L'aérosol traverse la source à Krypton 85 ou à rayon X de façon à imposer un équilibre électrique (voir les travaux de Boltzmann).
- L'aérosol une fois équilibré, est prêt à être injecté dans le DMA.
- Le DMA sélectionne les particules pour générer un "super aérosol" avec une excellente distribution de la taille et les caractéristiques électriques déjà évoquées.
- L'aérosol ainsi constitué est dilué par un pont de dilution avant d'être injecté dans la chambre de mélange.
- Les particules se répartissent de façon uniforme par un phénomène de pseudo diffusion brownienne (attention : l'homogénéité doit faire l'objet d'une validation).
- L'aérosol est mis à disposition de l'électromètre qui mesure un courant.
- Le CNC indique une concentration précise qui est validée par l'électromètre.
- L'appareil en test prélève également ce même aérosol.

Il reste ensuite à faire le ratio entre le comptage du CNC et de l'appareil en test, tout en tenant compte des débits caractéristiques des différents appareils pour obtenir une efficacité de comptage.

7. Ce que demande la norme en termes d'efficacité de comptage

⇢



6.2 Counting efficiency

The counting efficiency shall be within 0,30 to 0,70 [corresponding to (50 ± 20) %] for calibration particles with a size close to the minimum detectable particle size, and it shall be within 0,90 to 1,10 [(100 ± 10) %] for calibration particles with a size 1,5 to 2 times larger than the minimum detectable particle size.

When calibration particles with exactly the same size as the minimum detectable particle size are not available, particles whose size is within ±5 % of the minimum detectable particle size may be used and the diameter of the calibration particles shall be reported.

Le test doit être réalisé sur deux tailles :

1) A la taille critique (La plus petite taille détectable par le COP)
2) A une taille de 1,5 à 2 fois plus importante que la taille critique

Les valeurs attendues sont :

1) Pour la taille critique : 50% +/-20%
2) Pour la taille de 1,5 à 2 fois la taille critique : 100%+/-10%

8. La validation du banc

1) Test d'homogénéité de la chambre de mélange

L'homogénéité du mélange peut facilement être démontrée par simple permutation des points de sortie et comparaison des résultats, tout en tenant compte des différences de débits caractéristiques des trois équipements.

2) Evaluation des incertitudes

Tous les outils d'évaluation des incertitudes concernant les tests d'efficacité sont maintenant détaillés dans la nouvelle version de l'ISO 21501-4 V2018. En général, les incertitudes de mesures sur les tailles sont très bonnes (de l'ordre de 0,1% de la taille nominale). Pour la numération, l'incertitude est de l'ordre de quelques pourcents, par contre les tests inter laboratoires montrent des résultats meilleurs.

3) Validation informatique

L'éventuel logiciel qui réalise les calculs et/ou la mise en forme doit faire l'objet d'une validation avec une méthode classique de comparaison sur une multitude d'essais entre les résultats de sortie rendus par le logiciel et les résultats réalisés par un système de calcul reconnu fiable (par exemple Excel), totalement indépendant du premier.

4) Nécessité de réaliser des essais comparatifs inter-laboratoires

Un programme de comparaison entre laboratoires au niveau national ou international doit être mis en place. Dans ce programme il ne faut pas exclure les technologies différentes de celles du présent banc, la technologie utilisée importe peu, seul le résultat final de l'efficacité de comptage compte.

5) Audits réguliers

Un système d'audit interne régulier doit être mis en place pour vérifier les pratiques ainsi que les dérives métrologiques entre chaque étalonnage régulier.

Conclusion

La conception, la réalisation, la mise au point, la validation et l'exploitation d'un banc de test de l'efficacité

⇢

de comptage ne sont pas une simple affaire. Les coûts mis en œuvre peuvent vite devenir importants sans oublier l'adversité technique et règlementaire liée à la détention d'une source de rayons ionisants. Il est donc difficilement envisageable pour un exploitant de salles blanches de se lancer dans une telle démarche.

L'utilisation et l'exploitation au quotidien de compteurs de particules optiques aériens nécessitent une formation appropriée. Les organismes de contrôle ont tendance à faire de l'exploitation des COP une sorte de cas d'école tant l'appareil est parfois atypique.

Les tests de l'efficacité de comptage sont réellement intéressants, mais la démarche de vérification métrologique ne peut s'arrêter là. L'application dans sa totalité de la procédure de vérification métrologique du fabricant permettant l'ajustage est impérative.

De même, la maintenance préventive permettant la détection précoce de défaut de pièces à usure (laser, turbine, batterie, pile de sauvegarde, etc...) est importante. Une dernière remarque encore sur la mise à jour des logiciels embarqués (firmware) qui, s'ils ne sont pas à jour, peuvent utiliser des algorithmes de calculs périmés.

Bibliographie

ISO 21501-4 : Norme : Détermination de la distribution granulométrique - Méthodes d'interaction lumineuse de particules uniques -Compteur de particules en suspension dans l'air en lumière dispersée pour espaces propres

ISO 14644-3 : Norme : Salles propres et environnements maitrisés apparentés - Méthode d'essai

Boltzmann : Physicien 1844 - 1906 : Père de la physique statistique

Glossaire

COP : Compteur de Particules Optique

CNC : Compteur de noyaux de Condensation

LSAPC : Light Scattering Airborn Particles Counter : Compteur de particules aérien à diffusion lumineuse

DMA : Differential Mobility Analyser : Analyseur à mobilité différentielle.

PSL : Poly Stryren Latex : Sphères étalons de polystyrène latex

KR 85 : Krypton 85

HEPA : High Efficiency Particulate Air : Filtre à particles aérien à haute efficacité

BWT

Systèmes, solutions et services en *Critical Utilities*

TRAITEMENT DES EAUX PHARMACEUTIQUES

» Techniques échangeuses d'ions
» Osmose inverse
» Électrodéionisation
» Ultrafiltration
» Distillation
» Génération de vapeur propre
» Désinfection thermique, chimique et ozone in situ

Pierre CULLMANN
Pharma & Biotech Market Manager
Tél. : +33 1 49 22 46 72
e-mail : pierre.cullmann@bwt.fr

bwt-pharma.com

De l'importance du suivi des paramètres de l'eau traitée entrante dans le producteur pour la fabrication des eaux à usage pharmaceutique.

Par Benjamin GRACIA et Guillaume SCHNEIDER - SWAN
guillaume.schneider@swan-france.fr

En ce qui concerne les paramètres physico-chimiques dans les eaux à usages pharmaceutiques, nous parlons très souvent du suivi analytique des boucles d'eau purifiée (EP) et d'eau pour préparations injectables (EPPI) avec des mesures en ligne de conductivité, d'ozone dissous, de COT mais moins souvent de la qualité de l'eau brute qui sert à cette production. Or l'eau qui entre dans l'usine doit déjà être considérée comme de l'eau à usage pharmaceutique.

Tout d'abord, la qualité de l'eau servant pour la production doit être conforme aux critères d'une eau potable, donc, soit délivrée par les services publiques ou délégataires compétents, soit, et c'est un cas fréquent, produite par le puisage dans le milieu naturel de surface (rivière…) ou aquifère (forage), dans la mesure où la qualité de cette eau brute soit conforme aux prérequis pour la consommation humaine (Cf. ARRETE DU 11 JANVIER 2007). Cet article ne parle pas des systèmes de traitement de l'eau brute, mais des principaux paramètres physico-chimique de l'eau traitée destinée à entrer dans le producteur.

1. Rappel sur le contexte réglementaire de l'eau à destination de consommation humaine

Le Ministère de la Santé français, en accord avec les directives européennes, fixe les normes applicables en France, pour le contrôle de la qualité de l'eau qui sera probabilisée.
Elles sont formalisées dans l'arrêté du 11 janvier 2007 relatif aux limites et références de qualité des eaux brutes et des eaux destinées à la consommation humaine.

Il faut savoir que toutes les eaux brutes ne sont pas utilisables pour produire de l'eau potable. Elles doivent respecter des critères et sont évaluées par 39 paramètres bactériologiques et physico-chimiques (dont les pesticides et les métaux lourds). Ainsi les eaux brutes doivent être traitées.
L'objectif du traitement (même si ce n'est pas l'objet du présent article) est alors de protéger les ⇢

consommateurs de micro-organismes pathogènes et d'impuretés désagréables ou dangereuses pour la santé. Une eau de surface nécessitera toujours un traitement complet physique et chimique alors qu'une eau souterraine ne pourra subir qu'un traitement chimique de désinfection, dès lors qu'elle ne connaît pas de contamination par le fer, le manganèse, l'arsenic, les nitrates et les produits phytosanitaires.

Pour terminer sur l'aspect réglementaire, ces arrêtés fixent, à la fois pour les eaux brutes et traitées, des limites de qualité au niveau microbiologique, physico-chimique, organoleptique (goût et odeur) et des paramètres indicateurs de la radioactivité. Selon l'EMA et la FDA, une fois le traitement réalisé, la qualité de l'eau pour produire de l'eau à usage pharmaceutique devra répondre aux critères d'une eau potable.

2. Le Suivi Analytique garant du pré-traitement

Aujourd'hui, il est facile de pouvoir suivre en continu des paramètres physico-chimiques clés qui permettront de garantir que la qualité de l'eau entrante ne se dégrade pas, et de fait, n'engendre pas de difficulté sur l'efficacité du producteur de l'eau à usage pharmaceutique (ultrafiltration, résine à lit mélangés, osmoseur multi passes, EDI, thermo compresseur etc…).

Les paramètres recommandés les plus simples à suivre sont les suivants bien que cette liste ne soit pas exhaustive :

1. L'ammonium (NH_4)
2. Le Carbone Organique Total (COT)[1]
3. Le pH et la température
4. Le chlore libre et/ou chlore total
5. La conductivité
6. La turbidité
7. La silice (SiO_2)

2.1 L'ammonium (NH_4)

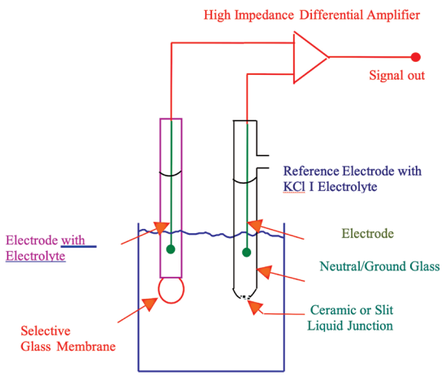


Schéma de Principe sonde Ion sensitive

Si l'ammonium est d'origine naturel, il ne faut cependant pas que l'eau en contienne plus de 0.1 mg/l. L'ammonium est tout simplement une source d'azote (de nutriment) pour les bactéries. De plus, dans le phénomène de nitratation (transformation de l'ammonium en nitrates), d'autres bactéries pratiquant la respiration anoxique se servent des nitrates comme source d'oxygène, dit lié, pour respirer. Cela aboutit à la formation de nitrites dont on connait les effets néfastes sur la santé. L'ammonium peut être suivi et contrôlé avec des analyseurs simples, par sonde sélective par exemple.

Le principe est simple : l'échantillon passe dans une chambre d'analyse où sont plongées une sonde dite sélective à membrane, et une électrode de référence. Les ions ammonium passant dans la sonde de mesure à travers la membrane vont faire varier son potentiel par rapport à l'électrode de référence proportionnellement à leur concentration (Loi de Nernst). Le logiciel transforme et affiche le signal en mV sur le transmetteur directement en mg/l de NH_4.

2.2 Le Carbone Organique

Très bien utilisé et très bien connu pour monitorer les contaminations organiques dans les boucles d'eau à usages pharmaceutiques, le COT est un élément très important à suivre dans l'eau "Brute" pour éviter d'apporter des sources de carbone en amont, et contaminer le producteur. S'il existe des analyseurs complexes très aboutis pour mesurer le COT par oxydation thermique et chimique, il existe aussi des méthodes très simples pour détecter une source de pollution organique en continu sur cette qualité d'eau, grâce à une mesure optique : la mesure d'absorption UV à 254 nm ou SAC 254. On parlera en unité d'absorbance, ou à l'inverse, de transmittance en %, ou l'absorption UV/unité distance (UV A : m^{-1}, cm^{-1}). Il s'agit de l'absorption de l'échantillon à une longueur d'onde de 254 nm sur une distance de cellule de mesure connue.

A cette longueur d'onde, la lumière absorbée par l'échantillon est directement proportionnelle aux molécules organiques dissoutes. Sur des

⇢

matrices d'eau dont la composition est stable, il est même possible de faire des corrélations précises sur le COT, la DCO, en s'appuyant sur un réétalonnage de l'appareil après plusieurs mesures comparatives au laboratoire, en rentrant dans le logiciel les caractéristiques de pente et d'ordonnée à l'origine (pente et offset dans le langage commun des instrumentistes).

L'avantage de cette technologie (par rapport à l'oxydation thermique et/ou chimique) est qu'elle permet d'obtenir de bons résultats et qu'elle est bien plus économique puisqu'elle n'utilise pas de réactifs. Plus la valeur en m-1 ou cm-1 sera faible et moins l'eau sera chargée en organiques dissous et inversement. En revanche, cette technique ne peut pas être utilisée sur des eaux très chargées et ne suffira pas en termes de précision pour les eaux purifiées.

La référence de qualité pour ce paramètre est de 2 mg/l ou ppm (poids par million) de COT. Cette concentration ne devrait pas excéder 10 ppm en ce qui concerne l'eau brute puisée dans le milieu naturel.

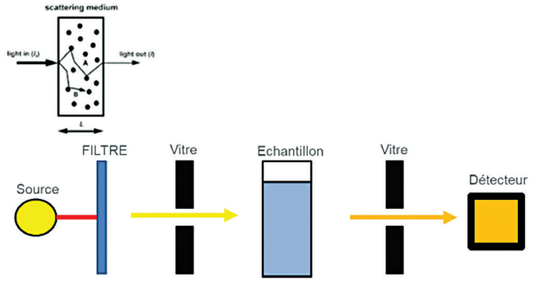
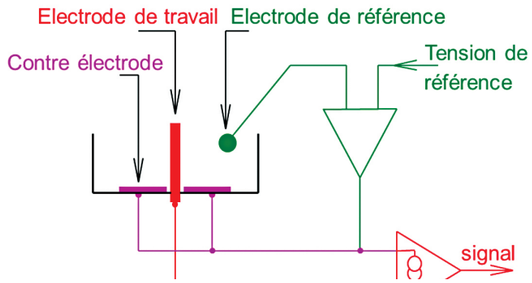


Schéma descriptif, principe de mesure UV à 254 nm



Cellule de mesure dynamique (remplissage de la cuvette)

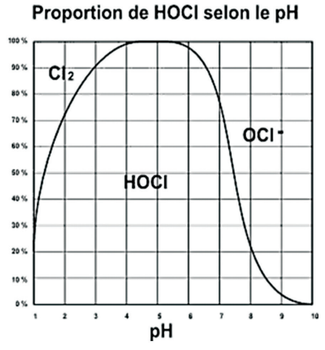
2.3 Le pH et la température

Le pH reste un critère de qualité, car l'eau ne doit pas être trop acide ou trop basique, c'est-à-dire, ni corrosive ni incrustante. Le pH est toujours mesuré avec la température, car il varie avec elle. Pour que tout le monde parle le même langage, la valeur est très souvent ramenée à 25°C (On parle de compensation).
Sur les analyseurs de pH, il y a donc toujours une sonde de température, soit séparée, soit combinée. Le principe de mesure du pH repose sur le même principe que la mesure d'ammonium, sauf qu'ici, l'électrode en verre est sélective aux ions H+ faisant varier le potentiel Redox de celle-ci par rapport à la référence. Selon la loi pH = -log [H_3O+], le logiciel transforme et affiche le pH, par une valeur comprise en 0 et 14. Une solution est dite acide lorsque le pH est inférieur à 7, basique lorsqu'elle est supérieur à 7 et neutre lorsque le pH est égale à 7.

Fig4 : Exemple d'une station d'alerte sur un pré traitement. lic les paramètres mesures Turbidité, pH/T°, Chlore libre.

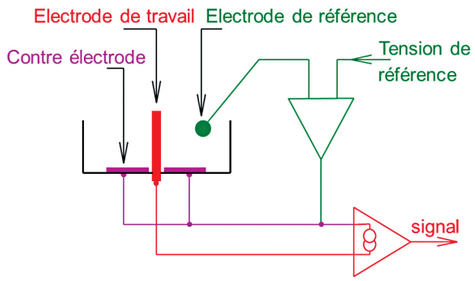
⇢

2.4 Le chlore libre et total



Le chlore est l'agent désinfectant le plus utilisé que l'on ajoute dans l'eau. De fait l'eau potable doit être désinfectée et désinfectante (elle doit toujours contenir un résiduel de chlore actif résiduel). Le chlore, sous sa forme active "acide hypochloreux" est un agent de désinfection puissant possédant des propriétés rémanentes, c'est-à-dire, qu'il continuera d'agir partiellement même après l'arrêt de son adjonction (pas indéfiniment, si on stoppe son injection). Le chlore se décompose dans l'eau en fonction du pH, et sa forme désinfectante "chlore actif" prédomine à des valeurs de pH précises : entre 4 et 7,5.

Le chlore "libre", est en fait la forme de ces 3 espèces chimiques, gazeux, HCLO et ClO.
En pratique, pour cette qualité d'eau il existe une méthode de mesure simple basée sur l'ampérométrie à 3 électrodes. Une tension définie de 1100 mV est appliquée aux bornes d'une anode et d'une cathode en platine, corrigée en permanence par une électrode de référence, ce qui confère une plus grande stabilité au capteur. L'oxydant, se réduit aux bornes du capteur, génère un transfert d'électrons, et donc un courant très faible en µA, directement proportionnel à la valeur du chlore actif. En fonction du pH, la valeur est ramenée en chlore libre.



Capteur ampérométrique 3 électrodes pour la mesure en ligne du chlore libre.

AMI TRIDES, Analyseur ampérométrique pour la mesure du chlore libre compensé en pH.

Cas spécifique du chlore :
Le chlore actif va se combiner sur l'ammoniac pour former ce qu'on appelle le chlore combiné (ou chloramines). On distingue les mono, di et tri-chloramines, qui se forment en chaine jusqu'à leur dégazage sous forme de trichloramines si l'on pousse le dosage du chlore au "break point"(2).
Pour résumer, tout le chlore ajouté après cette dose reste sous forme chlore libre résiduel, en eau potable, le chlore libre résiduel doit être de 0.1 ppm au point de livraison.

Ce chlore combiné est responsable pour partie, du goût et de l'odeur de l'eau. On comprend pourquoi il faut donc une faible quantité d'ammonium à la base dans une eau, pour limiter l'apport en chlore. Effectivement, le chlore libre sera consommé et devra toujours être en quantité suffisante pour assurer la désinfection, donc il devra être surveillé, voire régulé.

Et c'est donc toutes ces formes du chlore (libre et combinées) qui composent le chlore total, et il est compréhensible qu'une diminution du chlore libre et une augmentation du chlore total induira une pollution à l'ammoniac.
Le chlore total se mesure par différentes méthodes, mais la méthode la plus sûre est la plus fiable est la méthode normalisée de référence à la

⇢

DPD (DIN EN ISO7393-2 et APHA 4500-Cl G). L'ajout de DPD, en milieu tamponné, et en présence de iodure de potassium, après une réaction de 2 minutes, révèle le chlore total sous la forme d'un complexe rose, dont l'intensité est directement proportionnelle à sa concentration. Cette intensité est lue avec un spectro-photomètre à une longueur d'onde autour de 515 nm.

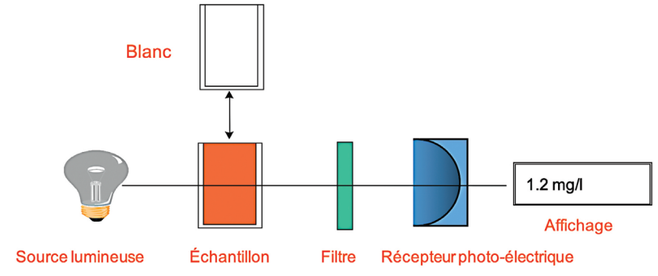


Schéma descriptif, principe colorimétrique

Dans la pratique, l'analyseur ci-contre réalise cette mesure : l'ajout des réactifs liquides se fait dans une chambre ou passe l'échantillon, puis il est stocké pendant 2 minutes par une électrovanne avant lecture dans le photomètre, puis évacuation et rinçage, jusqu'au prochain cycle.
NB : le chlore sera éliminé par voie chimique (bisulfite de sodium) ou physique (charbon actif) car il ne faudra pas endommager les résines ou les membranes filtrantes en aval, très sensibles au chlore et chloramines. La mesure d'absence de chlore total est primordiale en amont de ces procédés.
Seule la méthode colorimétrique apporte satisfaction pour ce rôle, car elle n'est pas soumise au phénomène de dépolarisation (contrairement aux capteurs ampérométriques).

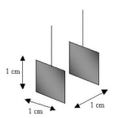
2.5 Conductivité

Il s'agit d'un indicateur, non spécifique, de pollution minérale (les ions) qui se traduit par la capacité de l'eau à conduire un courant électrique.
La mesure de conductivité est liée à la loi d'Ohm : $U = R \times I$, U étant la tension en volts, R la résistance en ohms et I le courant en ampères.

La conductivité C, exprimée en Siemens par centimètre est le résultat de l'équation suivante :
$C = k \times G$, où G est l'inverse de la résistance exprimé en Siemens et k, une constante exprimée en cm^{-1}.

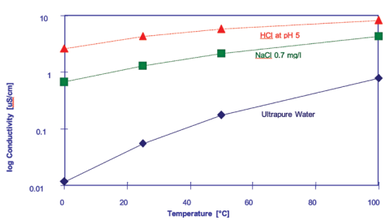
Cette constante k est une valeur liée à la constitution de l'électrode de mesure : c'est le rapport entre la distance séparant les électrodes et leur surface :

$$k = \frac{dis\tan ce}{surface}$$



La conductivité d'une solution dépend de :
- sa concentration ionique,
- la valence des ions,
- la nature de la solution (acide, basique ou neutre),
- et aussi de la température.

Ainsi, la conductivité, associée à la température traduit l'état de la minéralisation totale d'une eau.

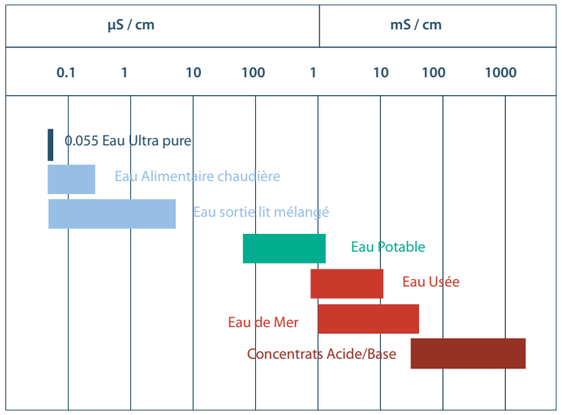


Exemple de l'influence de la Température sur la conductivité

⇢

Dans la pratique, pour la mesure en ligne, les fabricants ont développé des capteurs constitués le plus souvent de 2 ou 4 électrodes en matériaux nobles (acier inoxydable 316, titane, platine) selon le principe vu précédemment. Une tension est appliquée aux électrodes en contact avec la solution à analyser. La conductance permet de calculer la conductivité, la concentration ou la résistance spécifique de la solution.

La référence qualité pour l'eau entrante dans l'usine: la conductivité doit être comprise entre 200 et 1100 µS/cm à 25 °C.



Les conductivités par qualité d'eau

2.6. La turbidité

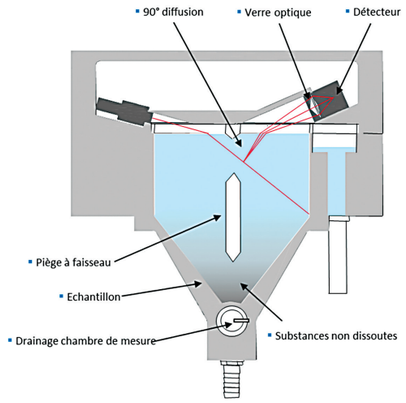


Fig10 : Schéma descriptif, principe de mesure

La turbidité définit l'aspect trouble de l'eau. Les éléments responsables sont en fait des colloïdes issus de la décomposition humique des végétaux et animaux, qui sont des particules de l'ordre du micron chargées électro-négativement et qui ne décantent pas, du fait qu'elles se repoussent sans arrêt. Les colloïdes sont un support de développement bactérien, et c'est pour cela que plus la turbidité sera basse, plus la qualité de l'eau sera bonne pour ce paramètre. On parle communément d'une eau limpide.

La mesure de turbidité est réalisée par technologie optique, selon une norme avec laquelle tous les fabricants se sont accordés, afin que tout le monde présente un résultat sur la base du même référentiel. Il s'agit de la norme ISO 7027.

Un faisceau lumineux (lumière blanche (USA), infrarouge LED (Europe)) est émis à travers l'échantillon contenant des colloïdes, les phénomènes de diffraction, de réfraction et de diffusion font leur office. C'est pour cela que seule la lumière transmise sur un angle de 90° au récepteur photosensible permet de calculer la turbidité, finalement traduite par la différence entre l'intensité de lumière émise et celle perçue. Le résultat est affiché en NTU pour NEPHELOMETRIC TURBIDITY UNIT.
Il existe des analyseurs dits traditionnels, ou le faisceau traverse d'abord une paroi de verre avant l'échantillon, ce qui implique de l'encrassement, et une nécessité de nettoyage régulier (essuie-glace/ retro lavage/ultra-sons…) pour éviter la dérive de la mesure.

Aujourd'hui, il existe des appareils dits "sans contact", qui garantissent une mesure sans dérive et sans consommable, car l'eau n'est jamais en contact avec les optiques de mesure, et rien ne se positionne entre elles et l'échantillon, hormis le contact de l'air. La turbidité serait ici un bon indicateur de protection des membranes d'osmose, bien qu'il ne remplace pas l'indice de colmatage. La limite de qualité pour notre sujet est de 1 NTU, bien que la référence qualité serait de 0.5 NTU. (Sachant que l'on autorise pour l'eau potable au robinet 2 NTU).

⇢

2.7 La silice

Bien qu'il n'y soit pas clairement de normalisation sur la silice, il est pourtant ici un paramètre extrêmement important selon la nature du producteur. La silice est présente naturellement dans l'eau, sous différentes formes, la silice ionisée : S_iO_2, la silice colloïdale, les silicates complexes (combinaison avec le fer, l'aluminium, le magnésium, le potassium…)
Toutes ces formes sont exprimées en S_iO_2.

Comme la solubilité de la silice diminue avec l'augmentation de la pression et de la température, on comprend qu'il est essentiel de maintenir le taux de silice le plus bas possible à l'entrée de certains producteurs et notamment de distillateurs, qui peuvent se trouver vitrifié par la silice et perdre complètement leur efficacité.

La silice se détermine par analyse spectrophotométrique, au même titre que le chlore, la silice dissoute est mesurée ici au bleu de molybdate à une longueur d'onde 810 nm. L'intensité de cette coloration sera proportionnelle à la concentration en silice dissoute.

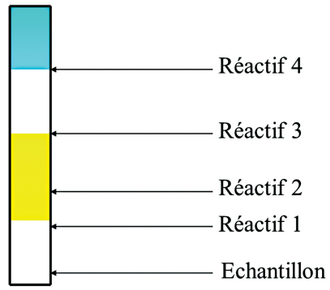


Illustration de la réaction chimique

Cette réaction complexe s'effectue en plusieurs temps dans la chambre photométrique :
- Réaction de la silice et des ortho-phosphates avec le molybdate d'ammonium (1) en milieu acide (2) (couleur jaune).
- Destruction de l'acide molybdo-phosphorique par l'acide oxalique (3) (suppression des interférences dues aux phosphates).
- Réduction de l'acide molybdo-silicique par le sulfate d'ammonium de fer (4) en hétérocomplexe bleu.
- La réaction est chauffée à 45 °C afin de catalyser la réaction.

Les valeurs cible devraient se situer aux alentours des 20 ppb (20µg/l).

2.8 Métrologie appliquée à ce type de capteur (Cf. glossaire pour les définitions)

Bien que ce ne soit pas le sujet du présent article, nous pouvons toutefois indiquer que ces analyseurs devront évidement être suivis pour s'assurer de leur bon fonctionnement et acceptable et qu'ils produisent des résultats fiables.

En ce qui concerne les technologies capteurs, comme les sondes ISE ammonium ou pH nécessiteront un contrôle hebdomadaire dans une ou plusieurs solutions standard étalons. D'un point de vue métrologique, on parle de vérification ou d'étalonnage. Si l'écart est supérieur à 10 %, il est recommandé de procéder à un ajustement, c'est-à-dire modifier les paramètres de capteurs de pente et d'offset, afin de lui permettre d'atteindre les performances pour lesquelles il est fait.

Pour les capteurs de conductivité, plus stables dans le temps, Une vérification mensuelle par sonde étalon ou appareil certifié de terrain sera suffisante, avec, un ajustement si besoin.

Les technologies optiques sont reconnues pour être stables et ne pas dériver, et les critères métrologiques sont un peu différents, car il n'existe pas toujours de solution standard étalon stable (cas du chlore, ou de l'ozone par exemple).
Il est cependant possible de contrôler les systèmes avec des solutions standards étalons lorsqu'elles existent, ou alors, et selon les normes du NIST de vérification des spectrophotomètres, nous pouvons utiliser des filtres ou des cristaux étalons, rattachés aux standards nationaux, afin de vérifier les dérives des systèmes optiques.

Enfin, il est toujours possible de mesurer avec des appareils analogues de terrain, appelés étalons secondaires rattachés aux standards nationaux et donc certifiés, pour étalonner et ajuster au besoin les appareils de mesures contrôlés.

⇢

Exemple de solutions standard de pH 7 et pH9

Kit optique pour certification d'un trubidimètre

Exemple de spectrophotomètre de terrain pour étalonnage et ajustement des analyseurs de chlore ampérométriques et colorimétrique

Solution étalon 1413 µS.cm^{-1} à 25 °C

Kit optique de certification d'un spectrophotomètre en ligne de silice

Pour conclure, cet article a été rédigé pour que les gestionnaires des outils de production prennent conscience de l'importante de la qualité de l'eau en amont du producteur. L'ajout d'automates physico-chimiques sur certains points stratégiques de l'usine permettra encore d'améliorer le suivi et la disponibilité de l'outil de production et d'être plus réactif en cas de dérive, et ce bien en amont de la boucle d'eau et de l'utilisateur.

On imagine très bien les conséquences d'une eau brute contaminée, via des canalisations ayant des biofilms, par manque de chlore par exemple. Elle pourrait être à l'origine d'une contamination du

⇢

producteur... On constate donc l'importance de contrôler la présence de chlore à l'entrée de l'usine , bien que ce chlore doit être éliminé par la suite pour le bon fonctionnement du process : les conséquences pourraient être assez dramatiques pour des pré-traitements membranaires ou résines très sensibles aux oxydants, ou au colmatage. C'est pourquoi il est très important de suivre en amont d'un osmoseur l'absence de chlore total, pour s'assurer du bon fonctionnement du charbon actif ou de l'injection de bisulfite. De plus, suivre la turbidité permet d'avoir une image de ce qui peut contribuer au colmatage des membranes.

Il s'agit donc clairement de bénéficier d'une traçabilité, d'accroitre la réactivité en cas de dérive sur l'eau entrante, pour mettre en place des actions correctives au plus tôt. Cela permettra d'éviter :

- **des dépenses coûteuses en curatif (résines, membranes d'osmose, temps d'intervention...),**
- **les coûts associés en cas d'arrêt de la production,**
- **les justifications et la production de documents associés.**

Sur un aspect métrologique, il ne faudra pas oublier que ces analyseurs doivent être suivis et étalonnés si besoin.

Les paramètres cités ne sont pas exhaustifs, mais constituent une très bonne base pour atteindre de bonnes performances.

Glossaire

EMA : European Medicines Agency
FDA : Food and Drug Agency

Bibliographie

Dernier arreté du 11 janvier 2007 relatif aux limites et références de qualités des eaux brutes et destines à la consommation humaine.
Documents internes swan.

Définitions

Carbone Organique Total Il s'agit des formes du carbone présent dans l'eau, elles peuvent être sous forme dissoutes ou non. Il s'agit d'un critère de pollution dit organique. Le carbone peut être issus de la décomposition des animaux et végétaux, et c'est aussi une source de carbone pour les bactéries, qui peuvent donc se développer.

Break Point Il s'agit de la méthode utilisé pour l'élimination des chloramines dans l'eau (responsable du goût et de l'odeur). Les chloramines se forment par l'action du chlore sur l'ammoniac, qui est aussi présent dans la matière organique, sous forme d'urée par exemple. Pour une eau potable lambda, on réalise le test en laboratoire suivant, pour s'assurer que le dosage du chlore sera suffisant pour maintenir un résiduel de chlore libre au point de livraison. Cela consiste à injecter du chlore dans l'échantillon d'eau, et de faire des mesures régulières de chlore libre en fonction du temps. Dans un premier temps, le chlore actif est consommé pour former en chaine les mono, di et tri-chloramines (gazeuses), enfin, au bout d'un certain temps, tout le chlore ajouté est mesuré en chlore libre, car il n'y a plus d'ammoniac pour la réaction. Le point d'inflexion de la courbe est appelé "Break Point".

Norme ISO en 7393-2 - pour la mesure du chlore Intitulé Qualité de l'eau - Dosage du chlore libre et du chlore total - Partie 2 : méthode colorimétrique à la N,N-diéthylphénylène-1,4 diamine destinée aux contrôles de routine .
Le présent document spécifie une méthode de dosage du chlore libre et du chlore total dans l'eau, aisément applicable dans le cadre d'essais en laboratoire et sur le terrain. Elle est basée sur le mesurage de l'absorption du composé DPD rouge dans un photomètre ou sur le mesurage de l'intensité de la couleur par comparaison visuelle de la couleur avec une échelle d'étalons régulièrement calibrée. Cette méthode convient pour l'eau potable et d'autres eaux, où des halogènes supplémentaires comme le brome et l'iode, et d'autres agents oxydants sont présents dans des quantités presque négligeables. L'eau de mer et les eaux contenant des bromures et des iodures constituent un groupe nécessitant la mise en oeuvre de procédés particuliers. Cette méthode est applicable dans la pratique à des concentrations, en termes de chlore (Cl_2) , comprises par exemple entre 0,000 4 mmol/l et 0,07 mmol/l (c'est-à-dire entre 0,03 mg/l et 5 mg/l) pour le chlore total. A plus forte concentration, la prise d'essai est diluée. En général, la

⇢

méthode est appliquée en tant que méthode de terrain avec des photomètres mobiles et des réactifs prêts à l'emploi disponibles dans le commerce (réactifs liquides, poudres et tablettes) . Il est essentiel que ces réactifs satisfassent aux exigences minimales, et qu'ils comportent les réactifs essentiels et un système tampon permettant d'ajuster le pH de la solution de mesure sur une gamme généralement comprise entre 6,2 et 6,5. En cas de doute concernant les valeurs de pH et/ou les pouvoirs tampon inhabituels que pourraient présenter les échantillons d'eau, l'utilisateur doit contrôler et, si nécessaire, ajuster le pH de l'échantillon à la gamme requise. Le pH de l'échantillon doit être compris entre 4 et 8. Procéder, si nécessaire, à un ajustement au moyen d'acide sulfurique ou d'une solution d'hydroxyde de sodium avant l'essai. Une méthode permettant la différenciation du chlore combiné de type monochloramine, du chlore combiné de type dichloramine et du chlore combiné sous forme de trichlorure d'azote est présentée à l'Annexe A. L'Annexe C présente quant à elle un mode opératoire pour le dosage du chlore libre et du chlore total dans les eaux de boisson et les autres types d'eau faiblement polluée, avec des cuves planes à usage unique remplies de réactif, utilisées avec une pompe ou un colorimètre à canal mésofluidique.
Source : AFNOR APHA 4500-Cl G : équivalent normes américaines pour le chlore (= ISO EN 7393-2)

Turbidité L'ISO 7027-1 :2016 prescrit deux méthodes quantitatives de détermination de la turbidité de l'eau, à l'aide de turbidimètres ou de néphélomètres optiques:
a) la néphélométrie, qui est une méthode par mesurage du rayonnement diffus, applicable aux eaux de faible turbidité (par exemple, les eaux de boisson);
b) la turbidimétrie, qui est une méthode par mesurage de l'atténuation du rayonnement, plus appropriée aux eaux de forte turbidité (par exemple, eaux résiduaires ou autres eaux troubles).
Les turbidités mesurées suivant la première méthode sont exprimées en unités de turbidité néphélométriques (NTU). Elles sont généralement comprises entre 0,05 NTU et 400 NTU. Selon les caractéristiques de l'appareillage, cette méthode peut être également utilisée pour des eaux de plus forte turbidité. Il existe une équivalence numérique entre les unités de turbidité néphélométriques (NTU) et les unités néphélométriques formazine (FNU). La turbidité mesurée selon la seconde méthode est exprimée en unités d'atténuation formazine (FAU), elle est généralement comprise entre 40 FAU et 4000 FAU. *Source : Organisation Internationale de Normalisation*

ISE Ion Sensitive Electrode : sonde de mesure d'un capteur sélectif à un élément donné, comme sonde Ammonium, ou sonde de mesure de pH par exemple.

Etalon C'est une référence, avec une valeur et une incertitude, à laquelle on se compare pour établir la justesse et la traçabilité de ses résultats. Plus l'incertitude de l'étalon est faible, meilleure est sa qualité. On va de l'étalon de travail (grande incertitude) à l'étalon primaire (très faible incertitude).
Source : LNE (Laboratoire National d'Essais, internet)

Etalonnage C'est la comparaison des valeurs d'un instrument de mesure à celles d'un étalon, en associant les incertitudes. Cette comparaison permet d'estimer le biais (la justesse) de l'instrument. Les valeurs obtenues par un étalonnage sont consignées dans un "certificat d'étalonnage". Un étalonnage peut être réalisé à plusieurs points de l'étendue de mesure de l'équipement à étalonner. On obtient ainsi une courbe d'étalonnage.
Source : LNE, internet

Ajustement ou ajustage Ensemble d'opérations réalisées sur un système de mesure pour qu'il fournisse des indications prescrites correspondant à des valeurs données des grandeurs à mesurer. NOTE 1 Divers types d'ajustage d'un système de mesure sont le réglage de zéro, le réglage de décalage, le réglage d'étendue (appelé aussi réglage de gain).
NOTE 2 Il convient de ne pas confondre l'ajustage d'un système de mesure avec son étalonnage, qui est un préalable à l'ajustage.
NOTE 3 Après un ajustage d'un système de mesure, le système demande généralement à être réétalonné.
Source : Vocabulaire international de la métrologie, internet

NIST Le National Institute of Standards and Technology ou NIST (qu'on pourrait traduire par "Institut national des normes et de la technologie"), est une agence du département du Commerce des États-Unis.
Source : internet

Nouvelles technologies pour la mesure de débit des procédés biopharmaceutiques à usage unique.

Par Christine PERFETTI - KROHNE
C.Perfetti@krohne.com

La production biopharmaceutique s'oriente de plus en plus vers l'utilisation de systèmes à usage unique, dont l'attrait s'explique par des avantages variés tels que la réduction des risques de contamination croisée, la flexibilité des volumes de production, une mise en œuvre plus aisée….

Comme dans tout process industriel, l'instrumentation est nécessaire pour assurer le bon fonctionnement des opérations et la qualité des produits fabriqués. Pour la bonne maîtrise de leurs procédés, les industriels attendent du marché single use des instruments de mesure dont la performance équivaut à ceux qu'ils trouvent dans les process de fabrication standards en acier inox.

Cet article est dédié à la mesure de débit et présente les technologies existantes sur le marché, en dresse les caractéristiques, chacun ayant des avantages et inconvénients qui orientent le choix en fonction des applications.

Débitmètre à turbine

Le débitmètre à turbine à usage unique est arrivé très tôt sur le marché. Le principe de mesure, largement éprouvé, est notamment utilisé mondialement pour le comptage et la facturation de l'eau domestique. Une turbine placée dans l'écoulement du fluide tourne proportionnellement à la vitesse du fluide. Des réflecteurs montés sur les pales de la turbine transmettent les signaux infrarouges à un capteur qui détermine le débit en comptant les réflexions. Le fournisseur du débitmètre à usage unique a conçu un système qui permettait le retrait et le remplacement aisé d'un tube jetable comprenant la turbine.
Le débitmètre à turbine a l'avantage du prix. Il est adapté si les systèmes à usage uniques doivent être changés très fréquemment.
En revanche il n'est pas connu pour être précis. Il est sensible à la présence de débris et de particules qui peuvent freiner le rotor. Le tube de mesure est en partie obstrué par la turbine avec tous les

⇢

inconvénients que cela apporte : perte de charge, dégradation potentielle des protéines si elles sont fragiles. Cette technique est incompatible avec les applications ou la densité ou la viscosité change, comme c'est le cas pour des opérations de purifications.
Le débitmètre à turbine trouve sa place pour des applications où le débit est peu changeant et le fluide homogène, comme certaines opérations de remplissage. **Un conseil pour améliorer sa performance, calibrer l'appareil pour le débit spécifique de votre application.**

Débitmètre Ultrasonique à temps de transit

Plusieurs sociétés proposent des débitmètres ultrasons à temps de transit, sur des concepts en ligne ou clamp-on sans contact avec le fluide.
Deux capteurs à ultrasons sont disposés en diagonale sur les deux faces opposées du tube de mesure ou du flexible. Les capteurs fonctionnent alternativement comme émetteur et récepteur de signal acoustique. Une onde ultrasonore venant de l'amont dans le sens du courant traverse plus rapidement que l'onde qui remonte le courant. La différence de temps de transit du signal est directement proportionnelle à la vitesse du liquide, à partir de laquelle est calculé le débit. Cette technologie est très sensible à la non symétrie du profil d'écoulement (nombre de Reynold) et donc à la viscosité du liquide à mesurer.

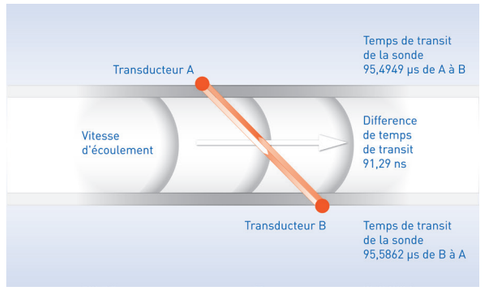


Fig 1 : Débitmètre ultrason à temps de transit - principe et exemple

Certains fournisseurs proposent un tube de mesure en ligne assez précis pour un prix raisonnable, jusqu'à 1% d'incertitude quand les conditions sont idéales.
D'autres fournisseurs ont opté pour un design clamp-on. Le débitmètre est installé directement sur la tuyauterie flexible du process. L'absence de partie jetable facilite le travail de validation puisque le fluide n'est pas en contact avec un composant supplémentaire à qualifier. De plus, il n'y a pas de connexion hydraulique susceptible d'augmenter les risques de fuite. Pour autant un débitmètre ultrason clamp-on ne remplira sa fonction de mesure correctement que s'il est calibré spécifiquement avec le modèle de flexible sur lequel il est posé. En effet, la diffraction de l'onde acoustique est liée à la matière traversée. Il est donc préconisé de calibrer l'appareil avec les flexibles de votre installation, et dans les conditions de process (pression, température). Le débitmètre clamp-on est en effet très sensible à la différence de pression qui s'applique sur les flexibles, pour la même raison de diffraction non maîtrisée.
On préfèrera **utiliser cette mesure pour des conditions de process stables**. Sur un montage de filtration en profondeur, il est intéressant de connaitre le débit afin d'adapter le fonctionnement de la pompe au cours de la filtration et de connaitre le débit pour les opérations de nettoyage d'éléments filtrants.

Débitmètre Coriolis

Le débitmètre massique utilise le principe de mesure de débit à force de Coriolis, nommé ainsi en l'honneur de l'ingénieur français Gaspard-Gustave Coriolis.
Celui-ci permet de déterminer le débit-masse de liquides et de gaz à partir de la distorsion du tube de mesure produite par le débit. Le débitmètre crée une oscillation sur le tube de mesure puis des capteurs de positions enregistrent les mouvements de l'oscillation aux extrémités du tube. En l'absence d'écoulement, les capteurs enregistrent le même signal sinusoïdal. Dès que le fluide traverse le tube de mesure, la force de Coriolis, proportionnelle au déplacement du fluide, engendre une distorsion du tube de mesure et de ce fait un déphasage entre les signaux des capteurs.

Ce déphasage est directement proportionnel au débit-masse. De plus, on peut déduire la masse volumique du produit grâce à la fréquence de résonance du tube oscillant. Faites l'expérience en appliquant un mouvement sur un tuyau d'arrosage, son oscillation est différente lorsqu'il est vide ou rempli d'eau.

⇢

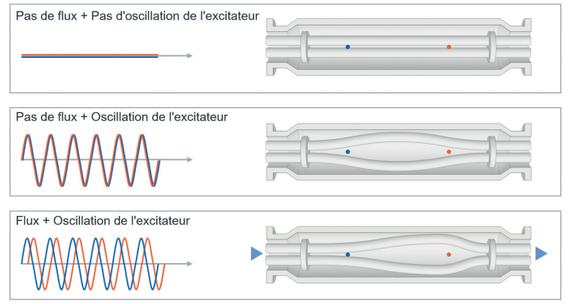


Fig 2 : Principe des débitmètres Coriolis

Les débitmètres Coriolis sont connus pour **leur grande précision**. La version à usage unique adaptée au marché biopharmaceutique présente une incertitude de mesure de l'ordre de 1% et une grande plage de fonctionnement. Elle offre l'avantage de mesurer la densité en plus du débit-masse. Il est intéressant d'installer ce débitmètre lorsque le fluide change de caractéristiques, notamment la viscosité qui n'affecte pas la mesure. Ce peut être le cas en rétentat de filtration tangentielle.
En revanche, c'est une **technique complexe à fabriquer et à calibrer, donc onéreuse**. De plus la partie jetable est très encombrante à cause de la forme donnée aux tubes de mesures oscillants ; la surface de fluide en contact avec le liquide est importante et la perte de charge non négligeable. Le système est peu compatible avec les besoins de compacités donnés par les constructeurs de systèmes de purification dans les process downstream et présente une part importante du volume de l'assemblage Single-Use à jeter après usage.

Débitmètre électromagnétique

Le principe est donné par la loi de Faraday-Laplace. En 1832, le physicien Michel Faraday a posé les bases de la mesure électromagnétique du débit. Il étudiait l'interaction entre l'électricité et les champs magnétiques quand il a réalisé que les champs magnétiques dans un écoulement de liquide induisaient une tension qui dépend de la vitesse d'écoulement. Il a mis au point une équation décrivant que la tension induite est proportionnelle à la force du champ magnétique (B), à la distance entre les électrodes (D) et à la vitesse d'écoulement moyenne du produit à mesurer (v) : **U = k*v*B*D** (k étant un facteur géométrique). Les deux premières variables étant figées par construction, la tension induite est liée uniquement à la vitesse et donc au débit.

Les autres caractéristiques du fluide (densité, viscosité, pression, température…) n'interviennent pas. Les débitmètres électromagnétiques sont très précis. Pour ses raisons, le principe électromagnétique est très largement utilisé dans les process industriels dès lors que le liquide à mesurer est électriquement conducteur.

Le dernier débitmètre entré sur le marché du jetable et le plus abouti, est basé sur ce principe. Il reprend les techniques bien maîtrisées du monde industriel : création d'un champ magnétique d'une part, récupération de la tension induite aux bornes d'électrodes, amplification et traduction en débit. Le champ magnétique est déporté dans une cavité ouverte, il est donc possible de placer le tube de mesure en son centre et le retirer après usage.
Le débitmètre électromagnétique est précis avec une incertitude de 1% de la valeur mesurée. La mesure est indépendante des caractéristiques du liquide.
Le **seul désavantage** de cet appareil, lié au principe de mesure même, est qu'il ne sait pas mesurer des fluides non conducteurs, tel que l'eau déminéralisée par exemple. Tout au plus, il donnera une indication de valeur.

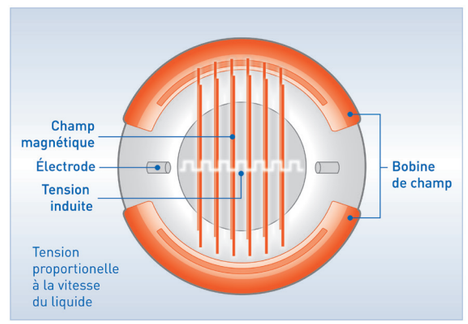


Fig 3 : Principe des débitmètres électromagnétiques

La grande plage de fonctionnement du débitmètre électromagnétique convient aux applications avec de fortes variations de débit, comme en chromatographie.
Certains systèmes nécessitent des gradients de solution tampon pour stabiliser le pH. Par exemple, en début de process un tampon produit 90% du débit, qui est réduit linéairement à 10% du débit en fin de process. Simultanément, un second est introduit de 10% à 90 % en fin de process. Cette délicate purification de protéines nécessite précision sur une large gamme de débit.

Ce débitmètre n'est pas sensible aux variations de pressions. Il convient bien aux mesures de filtration qui utilisent un débit constant pour une pression variable ; la pression augmentant au fur et à mesure que le filtre se colmate.

⇢

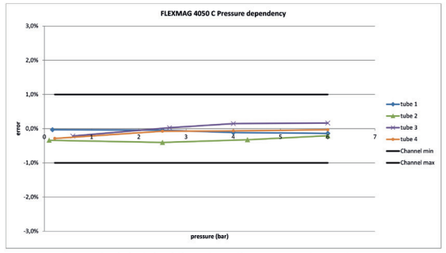


Fig 4 : Stabilité du débitmètre électromagnétique à usage unique avec la pression

Cet appareil est aussi adapté aux opérations de filtrations virales qui travaillent à pression constante pour un débit variable, le débit décroissant de façon non linéaire quand le filtre se bouche. Le contrôle du débit est important pour déterminer l'encrassement du filtre.

Conclusion

Le débit est un paramètre de mesure essentiel aux opérations de purifications de protéines, transfert ou de remplissage. Les débitmètres pour procédé à usage unique, proposés sur le marché ne se ressemblent pas. L'offre est suffisante, mais le bon choix sera en fonction de votre process. Ces débitmètres sont compatibles avec les exigences biopharmaceutiques. Certains appareils s'adaptent à pratiquement toutes les applications.
Avant d'opter pour un modèle, il conviendra de prendre en compte les caractéristiques de votre application, la fréquence de renouvellement de la partie jetable, le besoin de précision ou l'impact de la non précision sur l'efficacité de l'opération. Et de faire votre choix.

Internally funded initiative.

Focuses on supporting fisheries worldwide and ensuring the genetic diversity of the horseshoe crab.

Associates of Cape Cod Int'l., Inc.
Your Endotoxin & Glucan Experts
www.acciuk.co.uk • (+44) 151.547.7444

L'étalonnage de sondes embarquées.

Par Joel DA SILVA - KAYE
joel.dasilva@amphenol-sensors.com

L'utilisation de sondes embarquées s'est démocratisée sur les dernières années ; leur étalonnage n'est pas décrit et encadré par des normes surtout pour une utilisation de validation thermique. Leur large plage d'utilisation permet une utilisation dans des environnements extrêmes :

- Stérilisateurs vapeur (haute température et pression).
- Les enceintes climatiques (basse température et pression atmosphérique).
- Les fours/tunnels de dépyrogénation (haute température)
- Stérilisation en place (SEP/SIP)
- Process de cuisson.
- Cryo conservation, lyophilisateurs.

Leur taille, leur facilité d'utilisation, le gain de temps à la mise en œuvre donnent aux sondes embarquées une flexibilité inégalée afin de répondre aux demandes de suivi de température dans l'ensemble des industries.
Particulièrement utilisées dans l'industrie agroalimentaire à ses débuts, elles deviennent incontournables depuis plus de 15 ans dans le secteur pharmaceutique et biotech.

1. Un peu d'histoire...

Afin de qualifier les équipements de production les solutions qui s'offraient à nous étaient peu nombreuses. L'utilisation de centrale d'acquisition filaire était largement répandue. Cette technologie offrait et offre toujours des avantages en termes de plage d'utilisation, d'interchangeabilité des éléments sensibles de mesure (thermocouples) et de fiabilité sur le long terme. Cependant la mise en œuvre est laborieuse. Les normes quant à elles apportaient leur lot de recommandations avec l'étalonnage et ajustage avant étude (communément appelé Pré-Qual) et l'étalonnage après l'acquisition réalisée (Post –Qual). **Cela permet d'encadrer métrologiquement l'état des sondes avant et après l'essai et de statuer sur l'état métrologique de la chaine de mesure et de déterminer la conformité de l'équipement contrôlé.**

L'Industrie a recours à l'utilisation d'éléments sensibles de type RTD (Resistance Temperature

...→

Detectors) ou PRT (Platinium Resistance Thermometer), plus connu sous les abréviations PT-100, PT-1000, pour les applications fixes, telles que les systèmes de régulation ou le suivi des procédés en ligne. Ces éléments sensibles de mesure ont pour réputation d'être plus précis et de moins dériver en comparaison avec un thermocouple.
Mais qu'en est-il lorsque que la RTD devient embarquée …

2. La technologie RTD (PT-100, PT-1000)

Les RTD fonctionnent sur le principe des variations de résistance électrique des métaux purs et se caractérisent par une modification positive linéaire de la résistance en fonction de la température. Concrètement, une fois chauffée, la résistance du métal augmente et inversement une fois refroidie, elle diminue. Les éléments types utilisés pour les RTD incluent le nickel (Ni) et le cuivre (Cu) mais le platine (Pt) est de loin le plus courant, en raison de l'étendue de sa gamme de température, de sa précision et de sa stabilité.

Faire passer le courant à travers une sonde RTD génère une tension à travers la sonde RTD. En mesurant cette tension, vous pouvez déterminer sa résistance et ainsi sa température. En outre, parce qu'elles nécessitent une excitation en courant, elles sont sujettes à une élévation de température (Auto-échauffement).

Populaires pour leur stabilité, les RTD présentent le signal le plus linéaire de tous les capteurs électroniques en matière de température. Toutefois, ils coûtent généralement plus chers que leurs équivalents à cause de leur construction plus délicate et le recours au platine. Les RTD se caractérisent aussi par un temps de réponse lent, une faible sensibilité et une fragilité aux chocs physiques et à l'humidité.

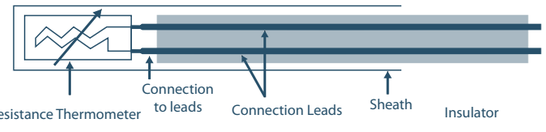


Fig1 : Composition d'un élément sensible de type RTD

3. Pratiques répandues pour le suivi métrologique des sondes embarquées

Avec l'essor de cette technologie, il a été mis en évidence différentes approches quant au suivi métrologie des sondes :

Méthode 1. Approche la plus commune. L'utilisateur ne réalise aucun contrôle métrologique des sondes pendant l'année et retourne les sondes pour étalonnage annuel dans un laboratoire d'étalonnage accrédité ou non.

Méthode 2. Approche en croissance. L'utilisateur réalise des étalonnages de ses sondes en interne ou via un labo à des fréquences plus importantes (4 fois par an par exemple) – suivant son niveau d'utilisation.

Méthode 3. Approche historique. L'utilisateur réalise un étalonnage avant et après chaque étude/campagne de mesure. Méthode pratiquée à l'origine avec la technologie filaire (thermocouples).

Chaque méthode possède ses avantages et inconvénients. Afin de déterminer la méthode adéquate à l'utilisation, différents critères rentrent en jeu :

- Criticité des applications.
- EMT (Erreur maximum tolérée) applicables aux applications.
- Traçabilité métrologique.
- Fréquence d'utilisation.
- Resource métrologique disponibles en interne.
- Nombre d'utilisateurs et turnover.
- Coût.

Pour choisir la bonne méthode, il faut se poser les bonnes questions afin de déterminer avec une analyse de risques l'impact que pourrait avoir une sonde embarquée non conforme métrologiquement.

Exemple d'évaluation des risques sur une application concrète (sterilisateur vapeur) avec la méthode 1 (vérification métrologique annuelle uniquement) ci-dessous :

⇢

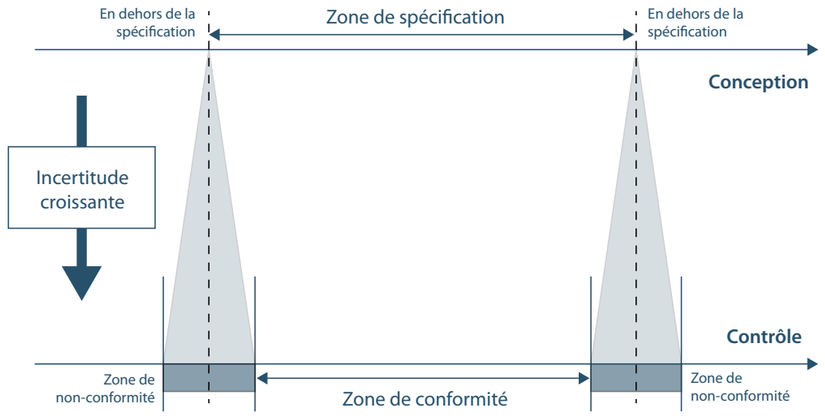
Critères	Impact/Conséquences	Niveau du critère	Méthode 1	Méthode 2	Méthode 3
Criticité des applications	**Rappel de lots de fabrication**	Haute	5	3	2
EMT	**Non-conformité de l'équipement**	Haute	5	3	1
Traçabilité métrologique	**Non suivi des dérives potentielles**	Modéré	3	2	1
Fréquence d'utilisation	**Nombre de cycles impactés**	Haute	4	3	2
Ressource métrologique disponibles en interne	**Délais sur les contrôles métrologiques**	Faible	5	3	2
Nombre d'utilisateurs et turnover	**Mauvaise manipulation**	Modéré	4	3	2
		TOTAL	**26**	**17**	**10**

1 = risque faible, 2 = risque modéré, 3 = risque important, 4 = risque élevé, 5 = risque très élevé

Sans aucune surprise, il est clairement mis en évidence dans cet exemple que la méthode 1 (score 26) possède plusieurs facteurs de risques élevés.

Exemple d'une sonde embarquée envoyée en étalonnage et montrant une dérive importante +0,5°C.
Criticité des applications = remise en question de l'ensemble des mesures réalisées avec cette sonde sur chaque étude/qualification d'équipement. Une dérive de +0,5°C peut rendre non conforme plusieurs des cycles. La difficulté est d'évaluer à quel moment la sonde à dérivé, et en l'absence de vérification métrologique sur l'ensemble de l'année, la remise en cause est sur l'ensemble de l'année écoulée. Cela peut avoir comme impact un rappel de lots post production.

EMT = comme l'EMT pour un stérilisateur suivant les procédures est aux alentours de +/-1°C, il en résulte que la dérive ne permet pas de maintenir un facteur de 3 entre l'EMT de l'équipement et l'incertitude de la sonde. Impact identique à la criticité de l'application. Comme le montre l'illustration ci-dessous, plus les sondes dérivent plus la zone de conformité se réduit et le risque de non-conformité est plus important.



L'utilisation de sondes embarquées nécessite certaines précautions en raison de leur sensibilité aux chocs mécaniques, à l'humidité et dans une moindre mesure aux chocs thermiques. Il est important d'avoir un niveau de formation promulgué par le fournisseur afin de réduire les risques associés à la manipulation des opérateurs.

⇢

3.1 Méthode d'étalonnage de sondes embarquées

Méthode 1

Dans le cadre d'un suivi métrologique annuel auprès d'un laboratoire accrédité ou non, il est recommandé de vérifier que les méthodes et moyens d'étalonnage sont en adéquation avec le matériel. Il faudra principalement vérifier que :

- Le niveau d'incertitude du laboratoire d'étalonnage est en adéquation avec le niveau d'incertitude des sondes avec un facteur minimum de x3. Faire appel à un laboratoire accrédité ISO-17025 permet d'avoir des méthodes validées et auditées par des organismes compétents.
- Leur procédure d'étalonnage est conforme aux recommandations du fabricant.
- Privilégier un étalonnage avec ajustage afin d'éviter à calculer par vous-mêmes l'impact des dérives sur l'année à venir.

Méthode 2

Dans le cadre d'un suivi métrologique plus fréquent réalisé par un laboratoire externe, il est toujours nécessaire d'appliquer les mêmes recommandations données dans la méthode 1.

Il est maintenant possible de le réaliser en interne. Différentes technologies permettent d'étalonner les sondes avec un niveau d'incertitude adéquate sur site (à condition de bien sélectionner ses moyens d'étalonnage). Pour cela il convient :

- De définir une fréquence d'étalonnage adéquate. Celle-ci doit correspondre à l'intensité d'utilisation du matériel sur site.
- L'analyse des écarts entre deux étalonnages permettra par la suite de décider de maintenir ou d'espacer cette fréquence.

Exemple.
Un nouvel utilisateur de sondes embarquées, devra réaliser des étalonnages après 3 essais consécutifs et espacer progressivement cet intervalle afin de créer un historique et réaliser une analyse de risque sur la périodicité d'étalonnage. Cette approche permettra d'avoir des éléments dans le cadre d'audit interne ou externe pour justifier l'approche métrologique.

Méthode 3

Diffère principalement de la méthode 2 par la fréquence plus importante et constante des étalonnages.

4. Moyens d'étalonnage

4.1 Le générateur de température

La sonde "embarquée" porte bien son nom, elle est introduite à l'intérieur de l'application. Concrètement l'élément de mesure de type PT ainsi que l'électronique sont à la même température.

Afin de réaliser un étalonnage de sonde embarquée, il est recommandé d'étalonner la sonde dans les mêmes conditions d'utilisation, c'est-à-dire électronique et élément de mesure soumis à la même température.
Ceci implique des moyens métrologiques spécifiques. L'utilisation de bains d'étalonnage est à privilégier dans le cas ou plusieurs sondes doivent être étalonnées dans un même environnement et permettant un niveau d'homogénéité et de stabilité inégalables.

Fig2 : Exemple de générateur de température

⇢

Cette solution offre l'avantage d'étalonner plusieurs sondes à la fois et via un logiciel approprié, il permettra de réaliser cela en mode automatique (pilotage du bain, acquisition de données de la sonde étalon de température et génération de certificat d'étalonnage).

Les inconvénients à l'utilisation du bain sont :
- inertie dans la montée ou la descente en température (en fonction du volume et de la nature du fluide caloporteur),
- nettoyage des sondes indispensable du fait de la présence d'huile,
- huile à renouveler,
- suivi des règles EHS (SDS – Safety Data Sheet des huiles).

Une alternative est d'utiliser un four d'étalonnage. Cette technologie permet d'avoir un équipement portatif, plus flexible à condition d'utiliser des sondes embarquées avec une longueur de câble suffisant pour atteindre le fond du puit de l'insert. Le four n'est pas adapté à des sondes à tiges courtes.

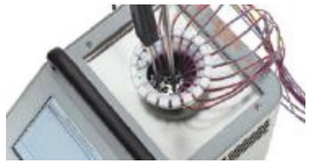


Fig3 : Exemple de four d'étalonnage

L'utilisation d'un four peut engendrer des incertitudes de mesure complémentaires dont il faudra tenir compte du fait d'avoir un élément de mesure à température d'étalonnage et une électronique à température ambiante.
Dans ce cas, il faudra évaluer l'effet de la température sur l'électronique. Il y a toujours un effet de la température sur l'électronique et cela peut être source d'incertitudes. Il est recommandé d'avoir une approche comparative en évaluant l'écart observé entre un étalonnage avec sonde immergée et élément sensible immergé uniquement.
Le fournisseur est en mesure de donner une estimation de l'impact de la température sur l'électronique qui va s'exprimer en +/-0,001°C/°C par exemple.

Exemple : si l'écart entre la température d'étalonnage de l'élément sensible et la température ambiante est de 50°C – l'impact sera alors de 0,05°C sur les mesures.

4.2 La sonde étalon de température

Fig4 : Exemple de sonde

L'élément le plus critique lors d'étalonnage est la sonde étalon qui sera utilisée afin de comparer ses valeurs à celles des sondes embarquées. Il est indispensable d'utiliser une sonde suffisamment précise et étalonnée par un laboratoire accrédité. Le niveau d'incertitude de la sonde étalon doit être au minimum 3 fois inférieur à celui de vos sondes embarquées.

Avec un logiciel adapté, il est possible de réaliser les étalonnages de sondes embarquées en mode raccordé COFRAC ou équivalent sur site. Cette méthode permet avec un investissement initial modéré (Bain/Four/Sonde étalon) de ne plus recourir à la prestation d'étalonnage par un laboratoire externe, et d'avoir la maitrise métrologique des sondes embarquées en interne et le contrôle des coûts.

4.3 Autres grandeurs physiques

L'ensemble des préconisations, des solutions et méthodes peuvent aussi s'appliquer à la pression, à l'humidité relative, le CO2, l'H202 entre autres.

Fig5 : Calibrateur de pression automatique

Pression

L'étalonnage de grandeur physique, comme la pression est généralement très fortement lié à la température de l'environnement. D'où l'importance d'étalonner la sonde de pression à température d'utilisation.

Exemple : le stérilisateur vapeur pour lequel l'étude combinée de la température et de la pression permet de savoir si les conditions pour obtenir une vapeur saturée sont réunies.
Afin de maintenir une consigne de pression constante lors de l'étalonnage, un générateur de pression automatique est recommandé.

⇢

Humidité Relative

En ce qui concerne l'humidité relative, l'étalonnage sur site implique des contraintes en termes de budget et de formation (Générateur d'humidité relative, Etalon d'hygrométrie -Hygromètre à miroir).

Fig6 : Générateur d'humidité relative

Dans le cas où le nombre de sondes d'humidité relative est conséquent et/ou la fréquence d'étalonnage élevée, il peut être alors judicieux de réaliser un tel investissement en personnel et en moyens. Dans le cas contraire, il est recommandé d'externaliser ce type d'étalonnage dans un laboratoire accrédité avec un niveau d'incertitude suffisant.

La sonde embarquée est montrée comme la solution permettant un gain de temps considérable lors de sa mise en œuvre sur les processus à contrôler, mais il est nécessaire à l'étalonnage de ne pas minimaliser le temps. Les risques de dérive et la maintenance liés aux facteurs d'utilisations sont plus importants qu'il n'y parait.

Il est important d'établir une méthode correspondante aux habitudes et d'avoir un niveau de formation important et régulier afin d'optimiser la durabilité des sondes et des conformités métrologiques année après année .

Bibliographie

Norme ISO 14253-Part 1, Zone de spécification et zone de conformité

Cleaning and disinfection - A one or a two steps process or scientifically justified?

Par Walid EL AZAB - STERIS
walid_elazab@steris.com

The draft European Good Manufacturing Practice (EU GMP) Annex 1 is the focus of a great deal of discussion. In many ways this is good as it builds interest, engagement, and inclusion. On the downside, there is potential to spread misinformation. It would be prudent for pharmaceutical manufacturers to practice due diligence before changing any procedures. The goal of regulatory guidance is to provide standards for basic requirements, not to define procedures. This allows manufacturers to develop and implement procedures that are tailored to their own facilities and processes.

The procedures must be designed according to each manufacturer's unique processes, rather than simply adhering to the minimum regulatory standard, which may or may not be appropriate and can result in misaligned procedures. An effective procedure can only be designed based on a scientific approach that is aligned with the regulatory requirements.

The objective of this article is to clarify when a one or a two-step cleaning and disinfection procedure (for clean rooms and non-contact product surfaces) should be implemented. In other words, is a separate and distinct cleaning step always needed prior to disinfection?

1. A one or a two-step cleaning and disinfection procedure

"Clean before disinfect" is the golden rule that everyone knows and a legacy from the healthcare and food industry (1,2) which often relies on bleach, which cannot handle large amounts of soil load and which has limited stability. Further, their processes can generate high amounts of organic and inorganic residue[1] which can rapidly deplete products that are not designed to handle such soil. In these cases, the cleaning step aims to remove visible soils from the surfaces, prior to disinfection, to avoid interference with the disinfectant's effectiveness[1]. Therefore, cleaning prior to disinfection is necessary for a manufacturing process that generates a high visible amount of residue.

High levels of residue may be generated in production of API's (active pharmaceutical ingredients),

⇢

tablets or liquid-dose manufacturing cleanrooms where the containment systems may be inadequately designed. In this instance, it is not possible to avoid the accumulation of residues on surfaces.

However, cleanrooms designed with proper containment systems, such as closed manufacturing or hood systems, help to reduce or prevent the build-up of visible residues. Additionally, there are numerous manufacturing processes that generate very low levels of residue. In such cases, is a one-step cleaning and disinfection procedure possible?

The amount of residue generated should not be the only parameter that dictates a cleaning and disinfection program. The source and nature of the residue should be considered as well. In particular, organic material, for example from a media spill, may present more of a challenge to a formulated disinfectant than light soil from personnel motion e.g. walking, in particular in highly restricted areas. It is evident that different parameters must be considered before implementing a cleaning and disinfection procedure:

1.1. Interaction of the residues

If a residue is known to have no adverse interaction with the disinfectant efficacy, then a cleaning step is not necessary. However, if an interaction is known, a separate cleaning step must be performed prior to disinfecting.

1.2 Amount of the residues

As discussed earlier, a cleaning step is key to removing high amount of visible material prior to disinfection. However, in some cases and depending on the disinfectant composition, a low level of residue may not need to have a separate cleaning step prior to disinfection (refer to point 3 below). Note that one can argue how to define low level ("clean" cleanroom) or high-level ("dirty" cleanroom) amounts of residue. This should be decided based on field observations.

1.3 Disinfectant composition

The composition of the disinfectant is a key parameter to consider before developing a cleaning and disinfection procedure. Certain disinfectants formulated with surfactants are known to be capable of cleaning and disinfecting in one step. In addition, the mechanical action (e.g. wiping, mopping) using such formulated disinfectants helps to keep surfaces clean. At the same time, the disinfection process is performed by maintaining the wet contact time confirmed during *in vitro* testing.
Note that the in vitro surface coupon testing separates disinfection from cleaning, focusing on the chemical kill (disinfection) of the product. According to the U.S. EPA, "an antimicrobial agent identified as a 'one-step' cleaner-disinfectant, cleaner-sanitizer, or one intended to be effective in the presence of organic soil must be tested for efficacy by the appropriate method(s) which have been modified to include a representative organic soil such as 5% blood serum"[3]. However, the EPA also suggested to simulate and to confirm the disinfectant capability to clean in real conditions where the disinfectant is used[3].

1.4 Disinfectant application technique

Heavily soiled or "dirty" cleanroom surfaces should be cleaned when a disinfectant is applied without mechanical actions such as spraying or vaporizing. This is applicable even if the disinfectant contains surfactant.
As discussed earlier, mechanical action using a formulated disinfectant helps to clean while disinfecting. However, a disinfectant without surfactants, e.g. 5% bleach, 3% H2O2, would fall into a grey area, where it may not be as effective for cleaning, even with mechanical action. Other factors should also be analyzed such as the choice of the material of construction of the mop, or wipe that may play a role in removing residue to acceptable level.

The volume of disinfectant solution being used to mop, or wipe may have an impact on disinfectant residue build-up. Therefore, whether the surface is being cleaned and disinfected with a saturated, high liquid retaining mop/wipe or a flood of disinfectant in an attempt to really wet the area plays a role in residue development.

1.5 Environment of use

Disinfectant efficacy studies are typically performed at an ambient temperature. However, in cold room processes, the necessary wet-contact times might be as much as 3X higher, depending on temperature and the target microorganisms. In such cases, cleaning prior to disinfection may help to reduce the bioburden level and may justify shortening the disinfection contact time. In cold-room area, the traffic is generally limited and therefore low frequency of cleaning and disinfection may be implemented, if scientifically justified.

Finally, other factors such as the condition of the area is important to assess, for example if a floor is damaged and there are areas where product spillage or disinfectant may pool, higher residue is to be expected.

The manufacturer should analyze the different parameters examined earlier. The outcome of the evaluation should help to draw a scientific justification for deciding whether a one or two step cleaning and disinfection procedure is required.

Below are two approaches manufacturers may use to determine if a one or two-step cleaning and disinfection process is needed:

1. In some cases, for new facility or when not enough historical data or observations are available, a simple decision tree may help in determining whether a one or two step cleaning and disinfection procedure is justified:

2. When enough historical data or observations are available; a numeric assessment may be possible. Below is an example of a simple assessment approach which may help justify a one or two step cleaning and disinfection procedure:

⇢

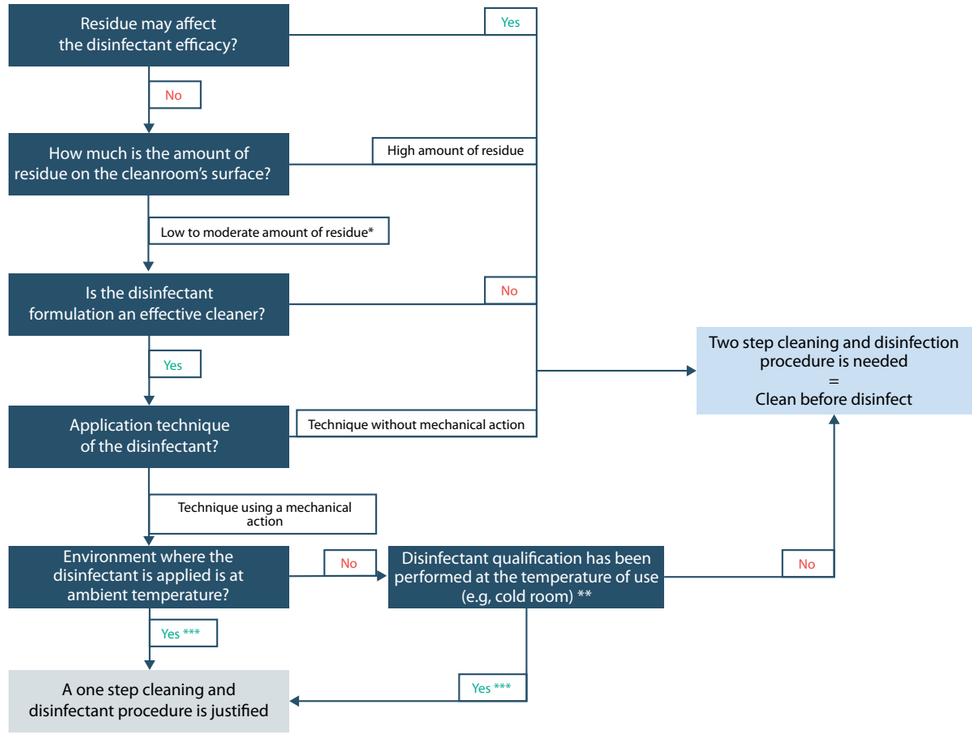


Fig 1: decision tree to justify a one or two step cleaning and disinfection procedure

**** The amount of residue should be assessed based on visual observation of the cleanroom surfaces. Note that external partner with cleanroom expertise may help to define low, moderate or high amount residue.***
***** if the disinfectant efficacy test on isolate is less than 15 minutes wet contact time, a one one-step cleaning and disinfection may be justified. However, if the wet contact time is higher than 15 min, it is advised to use a two-step cleaning and disinfection procedure, as discussed earlier.***
****** Assuming the condition of the area is excellent and no damaged of the areas is visible where product spillage, cleaner or disinfectant may pool.***

For the sake of simplification, the risk classification used is 1 (low risk), 2 (medium risk) and 3 (high risk).

⇢

Parameter/Risk classification	3	2	1
Interaction of the residue with the disinfectant	Yes	Absence of data to support a yes or no interaction	No
Amount of residue on the surface of the cleanroom[1]	Heavy Visible	Light to moderately Visible	Non-visible
Composition of the disinfectant	Disinfectant with no surfactant	Disinfectant with surfactant (with no "one-step" cleaner-disinfectant claim)	Disinfectant formulated with effective surfactant (with a "one-step" cleaner disinfectant claim)
Application technique of the disinfectant	No mechanical action: spraying or vaporization	Mechanical action: Mopping, wiping with high liquid volume[3]	Mechanical action: Mopping, wiping with optimal liquid volume
Environment where the disinfectant is being applied[2]	Cold room: 2-8°C or less	N/A	Ambient temperature: 15°-25°C

Table 1: Assessment to justify a one or two step cleaning and disinfection procedure

[1] The amount of residue should be assessed based on visual observation of the cleanroom surfaces.
[2] If the disinfectant efficacy testing has been performed at the expected surface temperature during application, and depending on the wet contact time the risk number may be reduced or maintained. Finally, if the area condition is not optimal then another factor may be added such as:
Level 3: Bad condition of the area (i.e., presence of crack, color change), level 2: satisfying condition (minor) and level 1: excellent area condition.
[3] The surface is being cleaned with a high liquid volume in an attempt to wet the area would plays a role in disinfectant residue emergence.

In this case, the Risk Priority Number (RPN) is equal to the sum of the value of each parameter. Therefore, a lower RPN equal to 5, a medium RPN equal to 8 and a higher RPN equal to 15. Note that based on historical data and observations, the manufacturer should be able to set up the RPN threshold value themselves. In this example a threshold value is 7:

- RPN value higher than 7: a separate cleaning step may be needed prior to disinfection. This means, even if the disinfectant contains surfactant in their formulation, a two-step cleaning and disinfection procedure is desirable.
- RPN value between 5 and 8, or equal to 8: a separate cleaning step is not required prior to disinfection. However, if the environment where the disinfectant is applied includes damaged areas where product spillage, cleaner or disinfectant may pool, or includes a cold room, and depending on the microorganism, a cleaning step may be beneficial.
- RPN value lower than or equal to 5: a separate cleaning step is not essential prior to disinfection. Therefore, a one-step cleaning and disinfection procedure is acceptable.

The complete set of factors that affect cleaning and disinfection effectiveness should be identified and considered. An analysis of the factors with "in the field" observation is necessary to understand the different factors that impact the effectiveness of the cleaning and disinfection program. Finally, a thorough analysis of the manufacturer's surface cleanroom "cleanness", the technique to apply the disinfectant, the disinfectant composition, and the environment where the disinfectant is used, is crucial to support scientific justification of a one or two-step cleaning and disinfection procedure.

References

(1) William A. Rutala, David J. Weber and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee, Guideline for Disinfection and Sterilization in Healthcare Facilities, 2008

(2) HTA, Food Standards Agency, E. coli guidance update, access on September 24,2018

(3) Environmental Protection Agency, Pesticides: science and policy: efficacy data requirements supplemental recommendations, access on October 18,2018: https://archive.epa.gov/pesticides/oppad001/web/html/dis-02.html

Updated regulations on FDA acceptance of medical device clinical data in effect soon.

By Maria E. DONAWA
medonawa@donawa.com

On 21 February 2018, FDA published a final rule[(1)] updating its regulations on the acceptance of clinical data generated outside or inside the United States (US), which are intended to support any type of medical device FDA application or submission. A previous article discussed the proposed rule[(2)]. This article will provide an overview of the updated regulations and a related guidance document published on the same date as the final rule.

1. Effective date of the new regulations

Section III of the final rule specifies that the effective date of the rule is 21 February 2019. FDA explains that this means that the final rule will apply to all clinical investigations that enroll the first subject on or after 21 February 2019 and that support an investigational device exemption (IDE) or a device marketing application or submission to FDA. A subject is considered enrolled when the subject, or the subject's legally authorized representative, agrees to participate in a clinical investigation as indicated by the signing of the informed consent document(s), or participates in an investigation meeting the requirements of 21 CFR 50.24, which specifies exceptions from informed consent requirements for emergency research. The abbreviation "CFR" stands for Code of Federal Regulations.

2. Reason for updating the regulations

Until the publication of the final rule, the regulatory criteria for FDA acceptance of US and non-US clinical study data for medical devices were extremely limited and specified only in PMA regulations. In practice, FDA applied the acceptance criteria in the PMA regulations to clinical study data in support of IDE applications and premarket notifications as well. However, neither the premarket notification or IDE regulations addressed FDA acceptance of data from clinical investigations conducted outside the US.

⇢

3. Major provisions of the final rule

The requirements previously included only in PMA regulations on FDA acceptance of clinical data from investigations conducted in the US have now been added to the premarket notification and IDE regulations. For example, the new 21 CFR 807.87(j)(1) now requires a statement that each clinical investigation conducted in the US was conducted in compliance with applicable requirements related to the protection of human subjects and IRBs or was not subject to these regulations. If the investigation was not conducted in compliance with those regulations, a brief statement of the reason for noncompliance must be included in the submission. Similar requirements have been added to the IDE regulation in 21 CFR 812.27(b)(4)(i) and consistency ensured with modifications to the PMA regulation.

The most extensive changes to the regulations on FDA acceptance of clinical data in support of an application or submission, however, apply to clinical investigations conducted outside the US. These are included in a new section of the IDE regulations, 21 CFR 812.28, "Acceptance of data from clinical investigations conducted outside the US". In this section, FDA states that it will accept information on a clinical investigation conducted outside the US to support an IDE or a device marketing application or submission if the investigation is well-designed and well- conducted and specified conditions are met.

These conditions include the need for a statement that the investigation was conducted in accordance with good clinical practice (GCP), which is defined in the new regulation and is consistent with generally accepted principles of GCPs (see 21 CFR 812.28(a)(1)); references to the types of supporting information that must be submitted to FDA or maintained for agency review (see 21 CFR 812.28(a)(2)); and, ability for FDA to validate the data from the investigation through an onsite inspection, or through other appropriate means, if the agency deems it necessary (see 21 CFR 812.28(a)(3)).

The types of supporting information that must be submitted to FDA or maintained for agency review are described in 21 CFR 812.28(b) and depend on whether the clinical investigation is of a significant risk device[3], other than a significant risk device, or a device that meets the exemption criteria in 21 CFR 812.2(c). There are seven categories of exempted devices, such as a device that is undergoing consumer preference testing if the testing is not to determine safety or effectiveness and does not put subjects at risk.

All supporting information listed in 21 CFR 812.28(b) must be submitted to FDA when the clinical investigation is of a significant risk device, in brief, including the following:

(1) Names of the investigators and the names and addresses of the research facilities and sites where records relating to the investigation are maintained
(2) Investigator's qualifications
(3) Description of the research facility(ies)
(4) Detailed summary of the protocol and results of the investigation and, should FDA request, case records maintained by the investigator or additional background data, such as hospital or other institutional records ***(5)*** Statement concerning whether the device used in an investigation conducted outside the US is identical to the device that is the subject of the submission or application, or comprehensive information and comparisons made on any differences
(6) For an investigation intended to support device safety and effectiveness, a discussion demonstrating that the data and information constitute valid scientific evidence within the meaning of 21 CFR 860.7
(7) Name and address of the Independent Ethics Committee (IEC) that reviewed the investigation and a statement that the IEC meets the definition in 21 CFR 812.3(t). Records supporting such a statement and describing the qualifications of IEC members must be maintained and available for agency review
(8) Summary of the IEC's decision to approve or modify and approve the investigation, or to provide a favorable opinion
(9) Description of how informed consent was obtained
(10) Description of what incentives, if any, were provided to subjects to participate in the investigation
(11) Description of how sponsor(s) monitored the investigation and ensured it was conducted consistent with the protocol
(12) Description of how investigators were trained to comply with GCP and conduct the investigation in accordance with the protocol, and a statement on whether written commitments by investigators to comply with GCP and the protocol were obtained.

In addition to the above, new sections have been added to 21 CFR 812.28(c) on obtaining waivers; 21 CFR 812.28(d) on the records required to be maintained; and, to 21 CFR 812.28(e) on clinical investigations conducted outside the US that do not meet conditions.

⇢

In addition, references to 21 CFR 812.28 are now included in relevant sections of the premarket notification regulations in 21 CFR 807.87, Information required in a premarket notification submission, and in PMA regulations in 21 CFR 814.15, 21 CFR 814.20 (Application), 814.45 (Denial of approval of a PMA), 21 CFR 814.46 (Withdrawal of approval of a PMA), and 21 CFR 814.104 (Original applications).

4. Helpful guidance on the new regulations

In addition to providing clarification on various aspects of the new regulations in the comments section of the final rule, FDA issued a guidance document[4] on the same day that the new regulation was published, which is in frequently asked questions format. The guidance document explains the requirements of the rule in plain language and how sponsors and applicants can comply with the requirements.

5. FDA rulemaking process and consideration of comments

Unlike the process in Europe, FDA publishes a proposed rule in the US Federal Register before the promulgation of regulations and provides interested parties an opportunity to submit comments. FDA then reviews the comments and takes them into consideration before issuing the final regulations and publishes a summary of the comments and FDA decisions as part of the Final Rule. On 25 February 2013, FDA published a proposed rule (78 FR 12664) on the acceptance of clinical study data in support of FDA applications or submissions and received comments from 7 medical device manufacturers, 2 from academia, 1 from a drug manufacturer, and 1 from a consumer. The FDA decisions taken as a result of the comments are interesting and summarized in Section II of the Final Rule and show that several important changes made to the proposed rule resulted from FDA's consideration of submitted comments. It is also interesting that certain FDA explanations and guidance related to a response to the submitted comments are also covered in the FAQ guidance document on the acceptance of clinical data.

6. Actions needed to ensure timely compliance

Manufacturers wishing to use the data from clinical investigations in any FDA application or submission will need to have a thorough understanding of the changes that have been introduced in the final rule on FDA acceptance of data from clinical investigations for medical devices. Once these changes are understood, it will be necessary to ensure correct implementation of the changes. This will include, among other activities, a revision of standard operating procedures and possibly work instructions, training on the new requirements, evaluation of study planning to ensure compliance with the new requirements, and ensuring that the new requirements will be considered when negotiating and contracting with study-related parties, not only for studies conducted outside the US, but also studies conducted in the US.

An important aspect of the new regulations will be the need to understand which information is to be maintained in case FDA requests it, or which must be submitted to FDA. This is important because a failure to submit required information may lead to an unfortunate delay in the FDA review process and affect overall project timelines. Prudent companies will ensure that necessary actions are taken to ensure compliance with the new regulations and thus help avoid any delay.

References

(1) Human Subject Protection; Acceptance of Data from Clinical Investigations for Medical Devices, *US Federal Register*, 83(37), 21 February 2018
(2) M.E. Donawa, "US FDA Publishes Proposed Rule on Non-US Clinical Studies," European Medical Device Technology, 4(3), 14- 17, May/June 2013; can be downloaded from www.donawa.com, see "Free Articles", "US Regulatory Compliance"
(3) *Significant risk device* means an investigational device that: (1) Is intended as an implant and presents a potential for serious risk to the health, safety, or welfare of a subject; (2) Is purported or represented to be for a use in supporting or sustaining human life and presents a potential for serious risk to the health, safety, or welfare of a subject; (3) Is for a use of substantial importance in diagnosing, curing, mitigating, or treating disease, or otherwise preventing impairment of human health and presents a potential for serious risk to the health, safety, or welfare of a subject; or (4) Otherwise presents a potential for serious risk to the health, safety, or welfare of a subject. (21 CFR 812.3(m))
(4) Acceptance of Clinical Data to Support Medical Device Applications and Submissions, Frequently Asked Questions, Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff, US Food and Drug Administration, 21 February 2018. www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM597273.pdf

FILLING YOUR NEEDS

ROMMELAG ENGINEERING

IF YOU NEED ASEPTIC PACKAGING, BLOW-FILL-SEAL IS THE SOLUTION.

Would you like to process your liquid or semisolid formulation in a more reliable, more economical, and more user-friendly way than is possible with conventional packaging methods? Then it's time for blow-fi ll-seal technology from Rommelag. Our bottelpack systems enable aseptic fi lling in application-optimized, tamper evident, break-proof polymer containers, which are directly produced, fi lled, and sealed by the system. This allows cost-effective manufacturing by avoiding container handling including empty container transport and storage, washing, and sterilization. The BFS process enables unique container designs and even insert of additional components such as valves, applicators or adapters; fi ll-volumes range from 0,1 ml to more than 1000 ml.

More information on blow-fill-seal technology and your personal contact partner can be found on our website.

www.rommelag.com

Détails des sessions, calendrier et inscription sur www.a3p.org/formation

A3P FORMATION

5 domaines spécifiques au "Propre et Stérile"

BONNES PRATIQUES de FABRICATION

- Comprendre et mettre en place les exigences de la nouvelle Annexe 1 des GMP Européennes // BPF10
- BPF des produits biologiques et des médicaments de thérapie innovante // BPF11
- Procédés Aseptiques - Qualification de Performances Simulation / Media Fill Test (APS / MFT) // BPF12
- Quelles sont les nouveaux changements régulatoires et les impacts que la Personne Qualifié (QP) doit savoir avant de certifier un lot ? // BPF14

MAÎTRISE de la CONTAMINATION

- Validation des procédés de nettoyage des équipements de production en industrie pharmaceutique // MC02
- Elaboration d'un programme de bio-nettoyage en salles propres en environnement BPF // MC07
- Analyse du risque sur les étapes critiques de procédés stériles, aseptiques ou à contamination contrôlée // MC09
- Analyse du risque particulaire dans les produits stériles et injectables // MC10
- Stérilisation par la chaleur : principes, validation et production fondamentaux et aspects pratiques // MC11
- Autoclave et stérilisation à chaleur humide // MC12
- La norme ISO 14644-1 2015 : comment l'appliquer ? // MC13
- La nouvelle version de la norme ISO 14644-2 : Quels changements ? // MC14
- Inspection visuelle et bonnes pratiques de gestion des gants / manchettes en isolateur // MC15
- Maîtrise de la contamination en zac (stérile et non stérile) // MC08

PROCESS

- Lyophilisation 2 : développement et perfectionnement des connaissances // PROC02
- Lyophilisation 3 : expertise et maîtrise des procédés et de la qualité // PROC03
- Validation des procédés pharmaceutiques et transfert de technologie. Illustration par les procédés de fabrication des produits injectables // PROC11
- Métrologie appliquée aux balances et aux enceintes climatiques // PROC18
- Isolateur : conception, qualification, utilisation et travail en mode campagne // PROC19
- QbD niveau 2 : implémentation en développement pour enregistrement CMC et variation // PROC21
- AQbD: intégration des concepts quality by design avec une application analytique // PROC22

QUALIFICATION

- Le "Rouging" dans le contexte des boucles d'eau à usage pharmaceutique (EUP) chaudes, des distributions de la vapeur pure et de la stratégie de gestion // QUAL03

SYSTÈMES INFORMATISÉS

- Cloud computing et réglementation pharmaceutique // SI01
- Validation des systèmes informatisés : des bases à l'optimisation // SI03
- Evaluation et maîtrise des risques de Data integrity // SI05

Plus d'infos en flashant ce code !

A3P FORMATION
30, rue Pré Gaudry - 69007 Lyon - www.a3p.org
a3pformation@a3pservices.com - +33 (0)4 37 28 30 49
SARL au capital de 10 000 Euros - Siret 451 934 541 00025 -
N° Déclaration : 82 69 13448 69 Préf. région Auvergne-Rhône-Alpes

18 Experts reconnus

25 Sessions différentes toute l'année

Datadock Certification DataDock

1 Session pratique & qualifiante voir MC15

1 Espace de formation dédié, lumineux & accessible

Enterobacter cloacae **peut être la cause d'infections des voies respiratoires inférieures, du tractus urinaire et d'endocardites.**

Êtes-vous certains que les méthodes recombinantes actuellement disponibles peuvent détecter ses endotoxines ?

Depuis maintenant plus de 40 ans, la méthode pharmacopée LAL a permis une détection précise des endotoxines bactériennes, sans aucun manquement. Les produits recombinants Facteur C ne peuvent pas en dire autant.

Découvrez les risques sur www.criver.com/whatsatrisk

charles river